

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

**Effekte einer kurzfristigen kohlenhydratreichen
Ernährung auf die Insulinsensitivität und den
intramyozellulären Lipidgehalt bei gesunden
Nachkommen von Typ 2 Diabetikern**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Evgenia Constantinidou
aus Stuttgart**

2008

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. S. Jacob

2. Berichterstatter:

Professor Dr. Dr. F. Schick

**In Liebe und Dankbarkeit
meinen Eltern Sofia und Symeon
meinem Bruder Nikolaos
meinem Freund Athanasios Pyrris**

	Seite
I EINLEITUNG	1
I.1 Der Typ 2 Diabetes	1
I.1.1 Grundlagen	1
I.1.2. Historie	2
I.1.3 Epidemiologie	3
I.1.4 Pathophysiologie	5
I.2 Die Insulinresistenz	6
I.2.1 Definition	6
I.2.2 Vorkommen	9
I.2.3 Pathogenese	10
I.2.3.1 Risikofaktoren	10
I.2.3.2 Pathophysiologische Bedeutung der FFS und IMCL	11
I.3 Fragestellung	19
II MATERIAL UND METHODEN	20
II.1 Probandenkollektiv	20
II.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf	21
II.3 Untersuchungen	24
II.3.1 Euglykämisch-hyperinsulinämische Glucose-Clamp-Technik	24
II.3.1.1 Prinzip	24
II.3.1.2 Auswertung	26
II.3.2 Bestimmung muskulärer Lipide mittels H-MR-Spektroskopie	27
II.3.2.1 Prinzip	27
II.3.2.2 Auswertung der Spektren	30
II.3.3 Analytik	30
II.3.4. Anthropometrische Messungen	31
II.4 Statistische Auswertung	32

III	ERGEBNISSE	33
III.1	Anthropometrische Daten der Probandenpopulation	33
III.2	Untersuchungen bei Studienbeginn	34
III.2.1	Metabolische Basisparameter	34
III.2.1.1	Glukosemetabolismus (Gesamtgruppe, Untergruppen)	34
III.2.1.2	Lipidmetabolismus (Gesamtgruppe, Untergruppen)	35
III.2.2	Intramyozelluläre Lipide (IMCL) und ihr Zusammenhang mit der Insulinsensitivität (Gesamtgruppe, Untergruppen)	36
III.3	Veränderung der Befunde nach diätetischer Intervention	40
III.3.1	Metabolische Parameter	40
III.3.1.1	Glukosemetabolismus (Gesamtgruppe, Untergruppen)	40
III.3.1.2	Lipidmetabolismus (Gesamtgruppe, Untergruppen)	46
III.3.2	Intramyozelluläre Lipide (IMCL) (Gesamtgruppe, Untergruppen)	53
IV	DISKUSSION	57
IV.1	Einfluss kohlenhydratreicher Kost auf die Insulinsensitivität	58
IV.2	Einfluss kohlenhydratreicher Kost auf den intramyozellulären Lipidgehalt	61
IV.3	Assoziation zwischen IMCL und Insulinsensitivität	66
IV.4	Einfluss kohlenhydratreicher Kost auf den Lipidstoffwechsel	68
IV.5	Schlussfolgerung	71
V	ZUSAMMENFASSUNG	72
VI	LITERATURVERZEICHNIS	74
VII	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	
VIII	DANKSAGUNG	
IX	LEBENS LAUF	

I EINLEITUNG

I.1 Der Typ 2 Diabetes

I.1.1 Grundlagen

Die Erkrankung Diabetes mellitus stellt eine komplexe Störung des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinmetabolismus dar, dessen Leitbefund die Hyperglykämie und eine inadäquate Verwertung zugeführter Glukose ist. Die Störung kann durch mangelhafte Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen und/oder mangelhafte Insulinwirkung (Insulinresistenz) hervorgerufen werden (DeFronzo et al., 1992; Kahn, 2001; Landgraf & Scriba, 1998). Die chronische Hyperglykämie führt zu Langzeitschäden, Dysfunktion und Versagen verschiedener Organe, insbesondere der Augen, Nieren und des Nervensystems (diabetesspezifische Mikroangiopathie), sowie des Herzens und der Blutgefäße (diabetesassoziierte Makroangiopathie) (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003).

Erste Empfehlungen zur Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus wurden bereits 1967 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht. 1997 wurden die Kriterien zur Diagnostik durch die American Diabetes Association (ADA) geändert. Weiterhin wurden neue Richtlinien zu seiner Klassifikation erstellt. In Anlehnung dieser Kriterien stellte die Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2001 entsprechende Leitlinien auf (Kerner et al., 2001). Als Kriterien für die Diagnose „Diabetes mellitus“ beim Menschen definieren die World Health Organisation (WHO) und die American Diabetes Association „entweder Hyperglykämie (≥ 200 mg/dl) bei klassischer Diabetes-Symptomatik wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust, oder Hyperglykämie im nüchternen Zustand (≥ 126 mg/dl), oder erhöhte Plasma-Glukose-Werte während eines Glukose-Toleranz-Testes (≥ 200 mg/dl 2h nach Gabe von 75g Glukose)“ (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997).

Vier Untergruppen des Diabetes mellitus (DM) werden aufgrund ihrer Pathogenese und Ätiologie unterschieden:

1. Typ I (immunologisch vermittelt [autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas] oder idiopathisch)
2. Typ 2
3. Andere spezifische Typen (genetische Defekte der β -Zell-Funktion oder der Insulinwirkung, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, medikamenten- oder chemikalieninduziert, infektiös, immunologisch, genetische Syndrome u.a.)
4. Gestationsdiabetes

Typ I und Typ 2 Diabetes sind die klinisch bedeutenden Untergruppen in den westlichen Industrieländern. Die dritte und vierte Untergruppe des DM werden auch als „sekundärer Diabetes“ bezeichnet.

I.1.2 Historie

Erste schriftliche Beschreibungen von Symptomen, die an Diabetes denken lassen, werden auf einer ausgegrabenen Papyrusrolle aus dem alten Ägypten (1550 v.Chr.) festgehalten. 400 v.Chr. stellte der Inder Susruta erstmalig eine Klassifikation der verschiedenen Diabetes-Typen auf. Die auch auf ihn zurückzuführende Beschreibung eines „honig-süßen“ Urins wurde im 6. Jh. n.Chr. von seinem Landsmann, dem Arzt Charuka, überarbeitet. Von ihm wurde die Erkrankung „Honig-Urin“ genannt. Im 2. Jh. n.Chr. nannte der griechische Arzt Aretaios von Kapadokien als erster eine von ihm diagnostizierte „Erkrankung des Magens“ als „ $\delta\iota\alpha\beta\eta\eta\varsigma$ “ (gr.) = Diabetes, was so viel heißt wie „entleeren, hindurchlaufen“. Die wörtliche Übersetzung von Diabetes mellitus ist „honigsüßer Durchfuß“. 50 n.Chr. definierte der Römer Galenus den Diabetes als eine Erkrankung der Nieren. Diese These wurde im 16. Jh. von Paracelsus verworfen, der den Diabetes erstmalig als eine Stoffwechselerkrankung beschrieb. Dem britischen Arzt Home gelang es 1780 erstmalig Zucker im Urin von Diabetikern nachzuweisen. Seinem Landsmann Rollo gelang der Nachweis

von Zucker im Blut. 1869 beschrieb P. Langerhans in seiner Dissertation das Vorkommen von „Zellhaufen“ im Pankreas, welche 1893 nach ihm benannt wurden. 1889 gelang O. Minkowski und J. Mering der Nachweis des Zusammenhangs zwischen Diabetes und der Insulin produzierenden Bauchspeicheldrüse am pankreatektomierten Hund. Banting und Best gelang es 1921, eine Substanz aus der Bauchspeicheldrüse des Hundes zu isolieren („Isletin“), die diabetischen Hunden gespritzt wurde und so deren Blutzuckerwerte senkte. Einige Zeit später wurde dieses Experiment auf den Menschen übertragen. Ihnen wurde 1923 der Nobelpreis zuerkannt. Nach langjähriger Forschungsarbeit konnte F. Sanger 1955 die chemische Struktur des Insulins entschlüsseln. 14 Jahre später wurde die dreidimensionale Struktur des Insulins durch D. Hodgkin geklärt.

Der Grundstein für die Idee der Insulinresistenz als ursächlicher Faktor des Typ 2 Diabetes wurde 1939 von Himsworth gelegt. Er machte die Beobachtung, dass bestimmte Patienten höhere Insulindosierungen benötigten, um dieselbe blutzuckersenkende Wirkung zu erzielen (Himsworth, 1939).

I.1.3 Epidemiologie

Weltweit droht nach Ansicht von Experten eine regelrechte „Diabetes-Epidemie“, die zunehmend zur Bedrohung der menschlichen Gesundheit wird. Schon heute sind lt Angaben der WHO weit mehr als 171 Mio. Menschen an Diabetes erkrankt. Den Schätzungen nach werden sich die vom Typ 2 Diabetes betroffenen Patienten bis zum Jahre 2030 mehr als verdoppeln. Ein globales Problem, denn die zunehmende Prävalenz dieser Stoffwechselerkrankung wird nicht nur in den Industrieländern erwartet, sondern auch in den industrialisierten Entwicklungsländern Asiens, Afrikas und Lateinamerikas. Die Verbreitung des Typ 2 Diabetes sowie die mit ihm einhergehenden schwerwiegenden Folgeschäden sind bereits heute eine medizinische, soziale und gesundheitspolitische Herausforderung.

Leider wird auch heute noch durch den Begriff „Alterszucker“ das Problem verniedlicht und als altersbedingte Normalität angesehen. Dagegen tritt, aufgrund des zunehmenden Übergewichtes, die Erkrankung heute bereits in

jüngeren Jahren auf (Brosnan et al., 2001), selbst bei Kindern.

Auf Grund der kürzlich durchgeführten CODE 2 (Costs of Diabetes in Europe) - Studie muss man davon ausgehen, dass der Typ 2 Diabetes jährlich ca. 6.000 Erblindungen, 8.000 dialysepflichtige Nierenversagen, 28.000 Amputationen von Gliedmaßen, 27.000 Herzinfarkte und 44.000 Schlaganfälle verursacht. Die Gesamtkosten des Typ 2 Diabetes belaufen sich demnach in Deutschland auf ca. 16 Mrd. € (Liebl et al., 2002). Durch eine konsequente Behandlung, besonders durch nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne einer Umstellung des Lifestyle (Diät, erhöhte körperliche Aktivität), könnte laut DPP-Studie (Diabetes Prevention Program) und Jacob & Halle ein Großteil dieser Folgen vermieden werden (Jacob & Halle, 2006). Insbesondere die große britische Studie „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS) konnte belegen, dass durch eine Optimierung der Blutzuckereinstellung mikroangiopathische diabetische Spätkomplikationen um 25 % vermindert werden können. Im Gegensatz dazu zeigte diese Studie auch, dass eine Senkung des Blutzuckers auf kardiovaskuläre Komplikationen (Makroangiopathie) keinen signifikanten Einfluß hatte.

Der Typ 2 Diabetes verkürzt die Lebenserwartung der Erkrankten um 9-12 Jahre. Herzkreislauferkrankungen und Herzinfarkte kommen bei Typ 2 Diabetikern zwei- bis viermal häufiger vor. Sehr häufig wird die Diagnose „Diabetes“ erst nach solch einem kardiovaskulären Ereignis gestellt. Dies beruht auf der Tatsache, dass der Diabetes mellitus über einen langen Zeitraum asymptomatisch verlaufen kann. Während dieser prädiabetischen Phase, die durch eine verminderte insulin-stimulierte Glukoseaufnahme in die Muskelzelle charakterisiert ist (Insulinresistenz), kommt es zu arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, lange bevor sich eine Blutzuckerentgleisung bemerkbar macht. Sowohl die Insulinresistenz als auch die postprandiale Hyperglykämie spielen eine wesentliche Rolle in der Entstehung der kardiovaskulären Ereignisse (DeFronzo & Ferrannini, 1991; Jacob et al., 2003). Der Typ 2 Diabetes ist die häufigste Ursache für Erblindungen, Nierenversagen und Amputationen in den westlichen Industrieländern (Saltiel, 2001).

I.1.4 Pathophysiologie

Die Insulinresistenz sowie der Sekretionsdefekt der pankreatischen β -Zellen gelten heute als entscheidende Faktoren in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus. Bis heute besteht jedoch Unklarheit darüber, welcher dieser beiden Faktoren der primär zugrunde liegende ist (Unger, 1995).

Die Insulinresistenz beruht auf einer genetischen Disposition, die jedoch erst durch bestimmte Umweltfaktoren sowie durch bestimmte Lebensumstände, die zu Adipositas führen (v.a. Überernährung und Bewegungsmangel), zu einem klinisch relevanten Problem wird (Boden & Shulman, 2002). Durch die übermäßige Nahrungsaufnahme kommt es unter anderem über das Übergewicht und auch die Fehlernährung (zu viel Fett und isolierte Kohlenhydrate) zur Entwicklung einer Insulinresistenz, was wiederum den Insulinspiegel ansteigen lässt. Ein experimentell dauerhaft erhöhter Insulinspiegel reduziert die Insulinsensitivität. Es entsteht, besonders bei einer genetischen Veranlagung dafür, ein Diabetes mellitus Typ 2. Mehrere Jahre bis Jahrzehnte können zwischen dem Auftreten von Insulinresistenz und β -Zell-Defekt sowie der Manifestation des Diabetes mit Hyperglykämie und Hypoinsulinämie liegen (Lillioja et al., 1988; Warram et al., 1990). In dieser „prädiabetischen“ Phase mit muskulärer Insulinresistenz und veränderter Insulinsekretionskinetik des Pankreas kommt es oft schon zu ersten kardiovaskulären Komplikationen (DeFronzo & Ferrannini, 1991; Haffner et al., 1990; Reaven, 1995). Im Verlauf manifestieren sich oft auch mikroangiopathische Veränderungen und es folgt die chronische Schädigung verschiedener Organsysteme (Schleicher, 2004). Zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ 2 Diabetes liegen bereits bei 40-60 % der Patienten Schäden an verschiedenen Organsystemen vor.

I.2 Die Insulinresistenz

I.2.1 Definition

Der Begriff der Insulin-Unempfindlichkeit bzw. Insulinresistenz wurde erstmalig im Jahre 1939 von Himsworth und Kerr benutzt, um die relativ verminderte Wirkung von exogenem Insulin bei adipösen Diabetikern zu beschreiben. Heute wird der Begriff der Insulinresistenz auf verschiedenen Ebenen des Stoffwechselgeschehens verwendet (insulinresistente Organismen, insulinresistente Gewebe oder Zellen). Von der Ebene der Zielgewebe und –organe des Insulins aus betrachtet, kann die Insulinresistenz als das mangelnde Ansprechen der Gewebe auf endogen bzw. exogenes Insulin definiert werden. Das Insulin kann seine Wirkung an und in der Zielzelle nicht mehr richtig entfalten, was einen erhöhten Insulinbedarf für dieselbe Insulinwirkung nach sich zieht (im Vergleich zur Insulinwirkung auf gesundes, insulinsensibles Gewebe) (Pessin & Saltiel, 2000). Dies betrifft die Insulineffekte sowohl auf den Glukose-, Lipid- und Proteinstoffwechsel als auch auf die Gefäße. Um das verminderte Ansprechen der Zielorgane zu kompensieren, schütten die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse vermehrt Insulin aus. Mit dieser Mehrsekretion gelingt es zunächst, den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten. Irgendwann jedoch – meist nach vielen Jahren unphysiologisch hoher Insulinproduktion – kann die Insulinausschüttung durch die Bauchspeicheldrüse nicht weiter gesteigert werden. Damit beginnt für viele Patienten das Stadium der gestörten Glukosetoleranz. In dieser Phase sind die Zellen gegenüber Insulin bereits derart resistent, dass der Organismus Glukose-Spitzenwerte nach dem Essen nicht mehr auffangen kann – bis der Nüchtern-Blutzucker schließlich anhaltend hoch bleibt und der Diabetes manifest wird (Kellerer et al., 2004).

Zu diesem Zeitpunkt lässt sich meist auch eine Insulin-Sekretionsstörung nachweisen, die durch von der Norm abweichende Sekretionsmuster gekennzeichnet ist. Diese bestehen zunächst in einem Verlust der ersten Phase der Insulinsekretion nach einem Glukosestimulus. Der initiale Anstieg ist

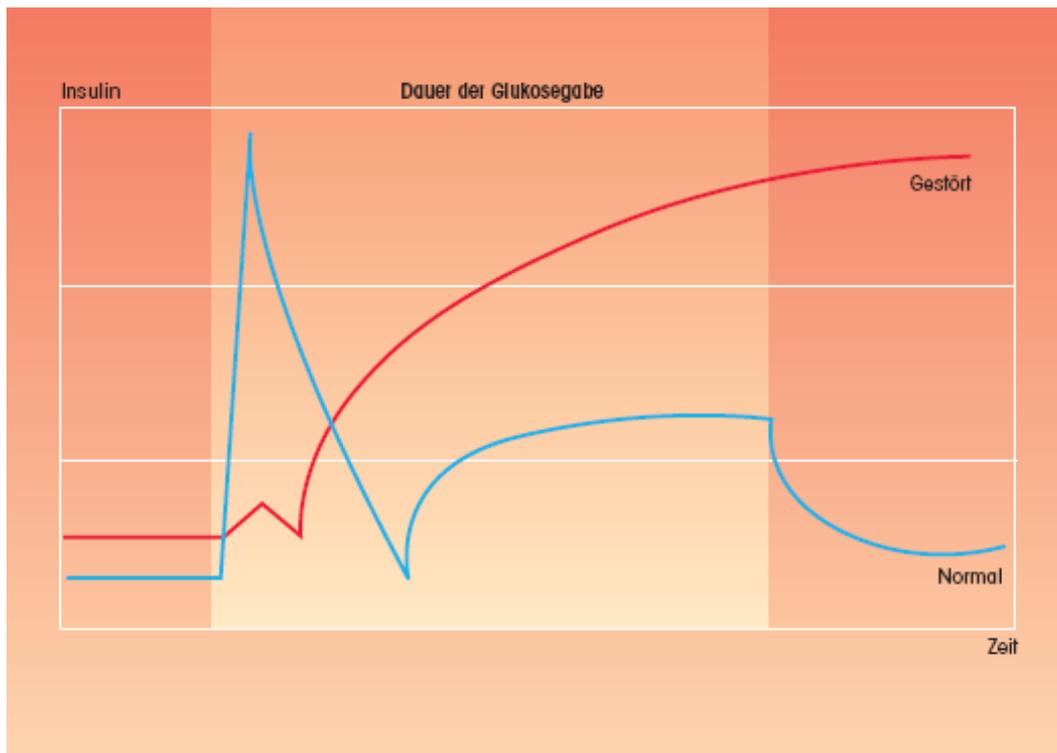


Abb. 1: Gestörte biphasische Insulinsekretion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Der Verlust der frühen Phase der Insulinausschüttung führt zu erhöhten postprandialen Glukosewerten, einer erhöhten Insulinausschüttung in der späten Phase, Hyperinsulinämie und Verstärkung der Insulinresistenz (nach Grodsky, 1989).

vermindert oder fehlt, es kommt lediglich zu einem langsamen, lang anhaltenden Anstieg des Insulinspiegels mit einem erhöhten und verlängerten Plateau der postprandialen Glukosekonzentration (Kellerer et al., 2004) (Abb. 1). Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung können sich dabei prinzipiell gegenseitig bedingen. Eine Reihe von Studien weisen darauf hin, dass die Insulinresistenz eine Sekretionsstörung nach sich zieht (Eriksson et al., 1989; Warram et al., 1990). Diese Störung kann zumindest teilweise auf die Bildung von freien Sauerstoffradikalen bei einer, auch nur kurzzeitigen, Hyperglykämie zurückgeführt werden (Sakai et al., 2003). Andererseits geht eine Insulinresistenz nicht in jedem Fall mit der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes einher, so dass für die Sekretionsstörung auch ein primärer genetischer Defekt angenommen werden muss. Weiterhin verstärken hohe

Glukosespiegel die Insulinsekretionsstörung (Glukosetoxizität): Ebenso wie die Hyperglykämie eine Resistenz der insulinabhängigen Zielgewebe fördert, führt sie über eine Störung der Signaltransduktion auch zu einem Insulinsekretions-Defekt. Durch die Insulinresistenz ist nicht nur der Glukose- sondern auch der Lipidstoffwechsel betroffen.

Diese Insulinresistenz hat eine große Bedeutung in einer komplexen Stoffwechselstörung, dem sogenannten Insulinresistenz-Syndrom, das auch als Syndrom X oder metabolisches Syndrom bekannt ist. Dieses Syndrom umfasst eine Konstellation aus klinischen und Laborparametern, zu denen außer der Insulinresistenz die zentrale (androide, Stamm-) Adipositas, Dyslipidämie (hohe Triglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin) sowie erhöhter Blutdruck gehören.

Bis heute existiert leider noch keine schnell durchführbare und somit klinisch praktikable Quantifizierung der Insulinresistenz. Sie lässt sich mit Hilfe der recht aufwendigen Clamp-Technik und abgewandelter Verfahren objektiv charakterisieren.

Die Insulinresistenz tritt in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung mit einer hohen Prävalenz von mindestens 25 % auf. Nur ein Teil der Betroffenen entwickelt in der Folge einen Typ 2 Diabetes (Häring, 1999). Innerhalb der Gruppe der Typ 2 Diabetiker sind 80-90 % der Patienten insulinresistent (Bonora et al., 1998; Isomaa et al., 2001).

I.2.2 Vorkommen

Von der Insulinresistenz betroffen sind vor allem die Hauptzielgewebe, wie der Skelettmuskel, das Fettgewebe und die Leber (Reaven, 1995). Auch andere Gewebe, wie z.B. die Niere, das Endothel oder die β -Zellen, können insulinresistent sein (Kwon et al., 1999).

Die Insulinresistenz ist immer vorwiegend eine verminderte Insulinsensitivität der insulinstimulierten Glukoseaufnahme besonders des Skelettmuskels (Häring, 1999). Die Muskulatur, so zeigen experimentelle Studien, nimmt fast 80 % der postprandialen Glukose auf.

Die Insulinresistenz des Fettgewebes ist ebenfalls bereits prädiabetisch vorhanden.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz auf der Ebene des Organismus und der Menge wie auch der androgenen Verteilung des Fettgewebes.

Das andere wichtige Organ für die Glukoseregulation, die Leber, ist ebenfalls bei der Insulinresistenz beeinträchtigt. Hepatische Insulineffekte werden durch die Aktivierung eines komplexen Signalnetzwerks vermittelt. Die vollständige Antwort der Leber auf Insulin beinhaltet eine Hydratationszunahme der Leberzelle, die über den osmotischen Effekt einer Netto K^+ -Retention zustande kommt. Auf der anderen Seite ist eine Dehydratation von Zielgeweben des Insulins mit Insulinresistenz assoziiert (Häussinger et al., 2004; Schliess & Häussinger, 2003). Eine Insulinresistenz der Leber scheint sich erst dann zu entwickeln, wenn der Typ 2 Diabetes manifest wird (Häring, 1999). Wenn die Insulinwirkung auf die Leber stark abgeschwächt ist, trägt die verminderte Suppression der Glukoneogenese und die Störung der Glykogensynthese wesentlich zur Hyperglykämie bei (Matthaei et al., 2000). Die Leber ist der größte Glukoseproduzent des Körpers.

I.2.3 Pathogenese

I.2.3.1 Risikofaktoren

Die genauen Mechanismen, die zur Entstehung der Insulinresistenz führen, sind komplex und noch größtenteils Gegenstand intensiver Forschung (Häring, 1999; Kahn, 1995). In diesem Zusammenhang werden neben einer polygenetischen Prädisposition (Bloomgarden, 1998; Perseghin et al., 1997; Volk et al., 1999) eine Reihe von sekundären sozio-kulturellen Faktoren diskutiert. Hierzu zählt die Fehlernährung im Sinne von zu viel Fett und einfachen Kohlenhydraten (Feskens et al., 1995; Marshall et al., 1997; Salmeron et al., 1997) sowie der Mangel an körperlicher Aktivität (Bloomgarden, 1998; Jacob & Halle, 2006; Manson et al., 1991; Thamer et al., 2003). Diese Faktoren rufen die Adipositas hervor, welche zunehmend ein großes Problem der Industrienationen darstellt. Diese birgt nämlich ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz (Everson et al., 1998; Farin et al., 2006; Lee, 2006; Mokdad et al., 2003). Im Rahmen der Adipositas spielt als Risikofaktor der Insulinresistenz auch die Körperfettverteilung eine wichtige Rolle (Bloomgarden, 1998; de Jongh et al., 2006; Livingston, 2006). Erwähnenswert als Risikofaktoren sind im Rahmen des Lifestyle auch der Nikotin- (Anan et al., 2006; Facchini et al., 1992) und der pathologische Alkoholkonsum (Bell, 1996; Wakabayashi & Hatake, 2001).

I.2.3.2 Pathophysiologische Bedeutung der FFS und IMCL

Die molekularen Mechanismen, die zu einer Insulinresistenz führen, sind bis heute zum großen Teil noch ungeklärt (Kahn & Flier, 2000; Shulman, 2000). Am meisten spricht heute dafür, dass die Insulinresistenz das Ergebnis von molekularen Defekten der Insulinwirkung ist (Bloomgarden, 1998). Prinzipiell kann die Weitergabe des Insulinsignals an jedem Element der Signaltransduktionskette gehemmt oder unterbrochen sein. An der Insulinsignaltransduktion ist eine große Zahl an Proteinen beteiligt (Kellerer et al., 1999). Von der Struktur des Insulinrezeptors hängt die Insulinresistenz, wenn überhaupt, nur in seltenen Fällen ab (polygene Mutationen). Die bisherigen Untersuchungen sprechen gegen eine genetische Störung des Insulinrezeptors als maßgebliche Ursache der Insulinresistenz. Eher als eine genetisch-strukturelle Störung des Insulinrezeptors kommen regulatorische Störungen der Insulinsignaltransduktion auf Rezeptorebene, Veränderungen in den Eigenschaften der Zellmembranfunktionen mit veränderter Rezeptorphosphorylierung und zytoplasmatische postrezeptorische Vorgänge als Ursachen der Insulinresistenz in Frage (Kellerer et al., 1999). Die Blockade einzelner Phosphorylierungsstellen in der Signalkaskade kann nun zu verminderter Insulin-Wirkung führen (Pessin & Saltiel, 2000; Saltiel, 2001).

In den letzten Jahren gibt es zunehmend Hinweise für eine Beteiligung von Lipiden an der Insulinresistenz (Frayn, 1993; McGarry, 1992). Es ist bekannt, dass Insulinresistenz mit erhöhten Spiegeln freier Fettsäuren (FFS) im Plasma einhergeht (Boden, 1997; McGarry, 1992; Reaven et al., 1988; Roden et al., 1996).

Vor über 40 Jahren stellte Randle das Konzept eines „Glucose-Fatty-Acid-Cycle“ auf. Dieser Zyklus basiert auf dem Konzept, dass freie Fettsäuren mit Glukose um die mitochondriale Oxidation konkurrieren (Randle et al., 1963). Die wesentlichen Inhalte dieser Hypothese sind das reziproke Verhältnis zwischen Glukose und Fettsäuremetabolismus, die Hemmung des muskulären Glukoseabbaus durch Fettsäureoxidation und die Vermittlung von Effekten der Fettsäureoxidation durch Hemmung der Phosphofruktokinase und der

Pyruvatdehydrogenase. Weiterhin gilt, dass der wesentliche Mechanismus auf der Zunahme des mitochondrialen Acetyl-CoA beruht, was zu einer Hemmung des Pyruvatdehydrogenasekomplexes führt. Dies bringt die Hemmung der Phosphofruktokinase (Schlüsselenzym der Glykolyse) durch Citrat und der Hexokinase durch das akkumulierende Glukose-6-Phosphat mit sich. Dadurch wird die Glukoseaufnahme in die Zelle gehemmt (Randle et al., 1963 + 1965; Roden et al., 1996). Diese Wechselwirkungen zwischen Glukose- und Fettsäure-Metabolismus im Muskelgewebe stellen sich in Form eines Zyklus dar, basierend auf dem Konzept der „Substratkompetition“ (Abb. 2).

An gesunden Probanden konnte auch gezeigt werden, dass durch eine Lipid-/Heparin-Infusion ein Ansteigen der Plasma-FFA-Spiegel hervorgerufen wird. Dies führte zu einer herabgesetzten Ganzkörper-Glukose-Utilisation (Bachmann et al., 2001; Ferrannini et al., 1983; Kelley et al., 1993; Lillioja et al., 1985; Roden et al., 1996; Thiebaud et al., 1982).

Bei gesunden Probanden brachte eine dreimonatige diätetische Intervention mit hauptsächlich gesättigten Fettsäuren eine signifikante Verschlechterung der Insulinsensitivität mit sich (Vessby et al., 2001). Bachmann et al. konnten auch kurzfristig durch dreitägige fettreiche Ernährung an gesunden Probanden eine signifikante Abnahme der Insulinsensitivität induzieren (Bachmann et al., 2001). Aufgrund ihrer Ergebnisse schlussfolgerten Roden et al., im Gegensatz zu dem von Randle postulierten Mechanismus, dass die FFA vermutlich über eine Hemmung des Glukosetransportes und/oder der Glukosephosphorylierung eine Insulinresistenz hervorrufen (Roden et al., 1996). Bei dieser Theorie käme für die Hemmung des Glukosetransportes eine reduzierte GLUT4-Aktivität, für die Hemmung der Glukosephosphorylierung eine initial herabgesetzte Hexokinase-Aktivität in Frage.

Bei Ratten konnte die Insulinsensitivität nicht nur durch Lipid-Infusion (Chalkley et al., 1998), sondern auch durch Fütterung einer Fett-Diät beeinflusst werden (Chen et al., 1992; Kraegen et al., 1991).

Die im Überfluss zugeführten Nahrungsfette konkurrieren via „Substratkompetition“ mit der Glukose als Energiesubstrat und führen zu Adipositas und Insulinresistenz in Leber und Skelettmuskulatur von Ratten (Kraegen et al., 1986; Storlien et al., 1986).

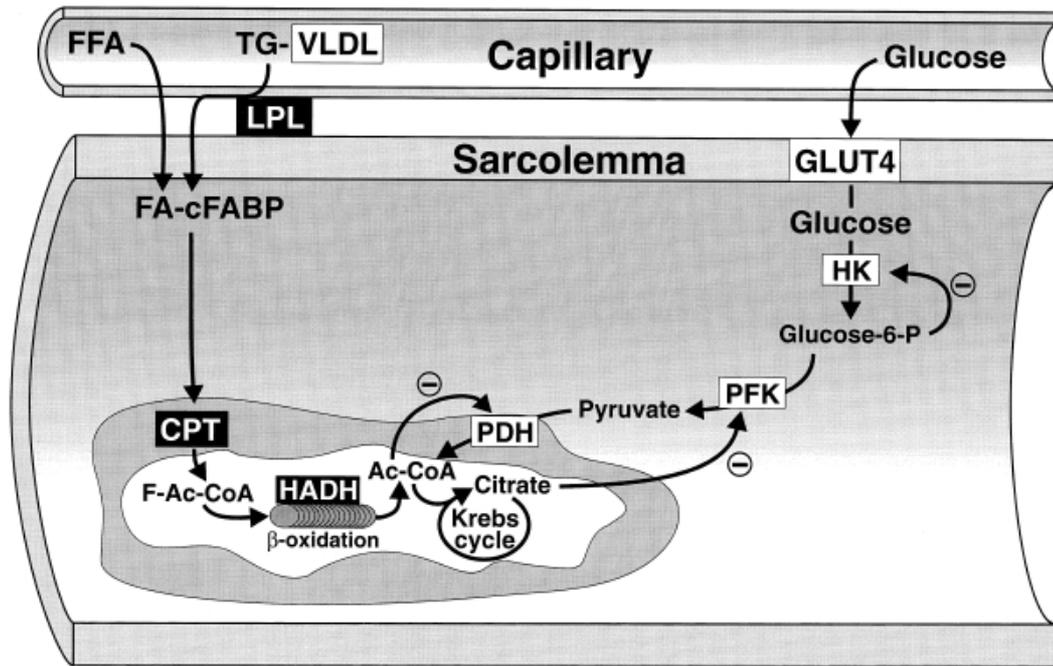


Abb. 2: Schema des „Randle-Zyklus“ (Glucose-fatty-acid-cycle): Freie Fettsäuren (FFA) werden aus dem Plasma ins Zytosol der Muskelzelle direkt als solche oder nach Spaltung aus Triglyzerid-VLDL (TG-VLDL) durch die Lipoproteinlipase (LPL) aufgenommen. Durch die Carnitin-Palmitoyltransferase (CPT) gelangen sie ins Mitochondrium, wo sie der β -Oxidation zur Verfügung stehen. Dadurch fällt vermehrt Acetyl-CoA (Ac-CoA) an, welches in den Citratzyklus (Krebs cycle) eingeschleust wird. Der Citratspiegel steigt an, was eine Hemmung der Phosphofruktokinase (PFK) bewirkt. Das akkumulierende Acetyl-CoA hemmt die Pyruvatdehydrogenase (PDH). Die Hemmung dieser beiden Enzyme bewirkt ein Ansteigen des Glukose-6-Phosphats (Glukose-6-P). Es kommt zur kompetitiven Hemmung der Hexokinase (HK), was zum verminderten Abbau, bzw. verminderten Aufnahme von Glukose in die Zelle führt.

In den letzten Jahren kamen als Ursache für die Insulinresistenz neben dem Überangebot an zirkulierendem Lipid in Form von Plasma-FFA auch die Menge des im Skelettmuskel akkumulierten Lipidgehalts zur Diskussion.

Adipositas ist eng mit dem Phänomen der Insulinresistenz verbunden (Kahn & Flier, 2000; Koyama et al., 1997; Unger, 1995; Unger & Orci, 2001). Ein Charakteristikum der Fettleibigkeit ist die vermehrte Fettspeicherung in den verschiedenen Körpergeweben. Dies führt zu erhöhten Plasma-FFA-Spiegeln aufgrund gesteigerter FFA-Freisetzung aus den vergrößerten Fettdepots. Es kommt zu einem vermehrten FFA-Flux in andere Gewebe und dadurch zur vermehrten Lipidablagerung in diese Gewebe (Kahn & Flier, 2000).

Jedoch wird diese vermehrte Lipidakkumulation auch bei schlanken, insulinresistenten Menschen beobachtet (Jacob, 1999).

Brechtel et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen IMCL und Menge des Subkutanfettes nachweisen (Brechtel et al., 1999). Diese von Körperfettanteil und -verteilung unabhängige ektopische Einlagerung von Fetten in Nicht-Adipozyten, wird als ein bedeutender Aspekt bei der Entstehung von Insulinresistenz diskutiert (Jacob, 1999; Unger & Orci, 2001).

Bei Ratten, die nach fettreicher Diät insulinresistent geworden waren, wurde eine Zunahme des intramuskulären Triglyzeridgehalts beobachtet (Storlien et al., 1991). Umgekehrt konnten Koyama et al. nachweisen, dass bei lipopenischen Ratten, deren intramyozellulären Lipidspeicher aufgrund chronischer Hyperleptinämie abgenommen hatten, die Insulinsensitivität im Vergleich zu normalen Ratten deutlich erhöht war (Koyama et al., 1997). Ein Zusammenhang zwischen erhöhten intramuskulären Lipiddepots („intramyocellular lipid=IMCL“) und herabgesetzter Insulinsensitivität konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden (Forouhi et al., 1999; Jacob, 1999; Perseghin et al., 1999; Phillips et al., 1996). Dieser Zusammenhang kann als eine negative Wechselbeziehung charakterisiert werden (Boden et al., 2001; Koyama et al., 1997; Oakes et al., 1997; Pan et al., 1997; Phillips et al., 1996).

Das IMCL stellt einen metabolisch aktiven Lipid-Pool in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Mitochondrien dar, der aus vielen kleinen Fett-Droplets besteht (Boden et al., 2001; Szczepaniak et al., 1999). Der extramyozelluläre Lipidpool („extramyocellular lipid=EMCL) findet sich angeordnet entlang der Muskelfasern. Er stellt adipozytäres, inertes Depotfett dar ohne wesentliche Beziehung zu metabolischen Zellvorgängen in der Skelettmuskelzelle.

Somit rückt der intramyozelluläre Lipid-Pool zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses. Die Akkumulation von Fetten in der Skelettmuskelzelle, welche eine wesentliche Beeinflussung von biochemischen Prozessen mit sich bringt, wird in engem Verhältnis mit der Abnahme der muskulären Insulinsensitivität gesehen (Dobbins et al., 2001; Ellis et al., 2000; McGarry & Dobbins, 1999). Es wird angenommen, dass die Abnahme der Insulinsensitivität nicht direkt auf die Muskel-Lipide zurückzuführen ist, sondern dass eine andere, sich von ihnen abgeleitete Struktur, die Insulinwirkung am Muskel beeinträchtigen könnte (Chalkley et al., 1998).

Hierbei fokussiert sich das Augenmerk zunehmend auf die langkettigen aktivierten Fettsäuren („Long-Chain Acyl-CoA / LCACoA“) (Dobbins et al., 2001; Ellis et al., 2000; Prentki & Corkey, 1996). Diese fungieren als Schlüsselmetaboliten des Fettstoffwechsels und insbesondere der β -Oxidation der Fettsäuren und stellen somit potente Stoffwechselmodulatoren und Effektormoleküle dar (Corkey et al., 2000; Prentki & Corkey, 1996). Sie können somit besser zur Beurteilung von akuten Veränderungen im Lipidstoffwechsel herangezogen werden als die inerten Speicherlipide, in Form von Triglyzeriden (Ellis et al., 2000). Laybutt et al. konnten zeigen, dass die Menge an intramyozellulären langkettigen freien Fettsäuren bei insulinresistenten Menschen wesentlich erhöht sind (Laybutt et al., 1999). Es wird angenommen, dass die LCACoA sowohl eine Rolle als Inhibitoren von Schlüsselenzymen des Glukosestoffwechsels (z.B. der Hexokinase) (Thompson & Cooney, 2000; Tippet & Neet, 1982) als auch als Aktivatoren von Proteinkinase C- (PKC-)Isoformen spielen könnten (Chalkley et al., 1998; Laybutt et al., 1999). Durch die Aktivierung von PKC-Isoformen kommt es zu einer verminderten Insulinrezeptorsubstrat-1-(IRS-1)-vermittelten Phosphatidylinositol-(PI)-3-Kinase-Aktivierung. Dies führt zu einer herabgesetzten GLUT4-Translokation in

der Zellmembran der Muskelzelle. Das Resultat wäre eine herabgesetzter Glukoseuptake in die Muskelzelle, welcher als Ausdruck einer Insulinresistenz zu sehen ist (Chen et al., 1991; Schmitz-Peiffer et al., 1997; Shmueli et al., 1993). Laut Shulman kommt für die lipidinduzierte Insulinresistenz der Muskelzelle folgender molekularer Mechanismus ins Spiel: Vermittelt durch aktivierte Fettsäuren (LCA-CoA), Diazylglyzerol oder Ceramide (intrazelluläre Fettsäuremetabolite) kommt es über die Proteinkinase C (PKC) zur Aktivierung einer Serin-/Threonin-Kinase-Kaskade. Dies führt zur Phosphorylierung von Serin- und Threonin-Bindungsstellen an Insulinrezeptorsubstraten (IRS). Dadurch ist die Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) vermindert. Dies resultiert in einer verminderten Translokation des Glukosetransporterprotein 4 (GLUT 4) zur Zellmembran und somit in einer verminderten Glukoseaufnahme in die Zelle (Dresner et al., 1999; Griffin et al., 1999; Shulman, 2000; Zierath et al., 1997). Somit würde jede Stoffwechsel-Dysbalance, die aufgrund von erhöhtem Angebot oder von reduziertem Abbau zu einer intrazellulären Lipidanhäufung (und somit auch von Fettsäuremetaboliten wie z.B. LCACoA) in Nicht-Adipozyten führt, als potenzielle Ursache einer Insulinresistenz in Frage kommen (Shulman, 2000). Zusammengefasst deutet vieles darauf hin, dass die Entwicklung einer Insulinresistenz auf die ektopische Akkumulation von Fetten (Triglyceride und intrazelluläre Fettsäuremetabolite) in Nicht-Adipozyten beruht. Dieses resultiert in Defekten in der insulinvermittelten Signalkaskade und somit in einer verminderten Insulinwirkung.

Neben den Fetten sind die Kohlenhydrate als Hauptenergielieferanten eine weitere Gruppe, die für das Entstehen der Insulinresistenz von Interesse sind. Hierbei gewinnt die Komplexität der Kohlenhydrate und der mit ihr in Verbindung stehende glykämische Index immer mehr an Bedeutung. Der Begriff "glykämischer Index" beschreibt die Blutzuckererhöhung nach dem Verzehr bestimmter kohlenhydrathaltiger Nahrungsmittel, die in Vergleich gesetzt wird zu der Blutzuckererhöhung nach dem Verzehr von Glukose bzw. Weißbrot. Je komplexer ein Kohlenhydrat aufgebaut ist, desto geringer steigt der postprandiale Blutzucker an und im Folgenden der Insulinspiegel.

In diversen Studien wird die Rolle der Kohlenhydrate und der Kohlenhydratsubtypen bei der Entstehung der Insulinresistenz kontrovers diskutiert (Bessesen, 2001; Daly et al., 1997; Wolever, 2000). Eine Rolle für diese unterschiedlichen Ergebnisse spielt u.a., wie schon oben erwähnt, der glykämische Index der untersuchten Kohlenhydrate und die Komplexität der Insulinaktion (Bessesen, 2001). Bei Untersuchungen zu den Effekten einer Ernährungsumstellung auf die Insulinsensitivität muß stets bedacht werden, daß die Änderung der einen Diätkomponente mit reziproken Veränderungen einer anderen Diätkomponente einhergeht, welche wiederum andere metabolische Effekte mit sich bringt.

Im Tierversuch konnte bei Ratten durch systemische Glukoseübersorgung innerhalb kürzester Zeit eine anhaltende Insulinresistenz im Skelettmuskel mit Triglyzeridakkumulation sowie eine Hyperglykämie hervorgerufen werden (Laybutt et al., 1999). Weiterhin kam es zu einer erhöhten Glukosesensitivität der β -Zellen, was zu einer erhöhten Insulinsekretion bei niedrigeren Glukosekonzentrationen führte (Ammon et al., 1998). Wurde den Ratten jedoch eine Diät reich an Amylose (komplexes Kohlenhydrat) verabreicht, so ergab sich hier ein vorteilhafter Effekt auf die Insulinsensitivität (Higgins et al., 1996). Studien am Menschen, welche die Komplexität der Kohlenhydrate in näheren Betracht zogen, erbrachten zum größten Teil keine überzeugenden Resultate hinsichtlich des Einflusses der einfachen Zucker (Wolever, 2000). Swinburn et al. hingegen konnten an Pima-Indianern eine Zunahme der Insulinsensitivität unter Glukosebelastung nachweisen (Swinburn et al., 1991).

Insbesondere bei den komplexen Kohlenhydraten konnte in Studien ein positiver Benefit im Sinne einer erhöhten Insulinsensitivität, bzw. eines verminderten Risikos an Diabetes Typ 2 zu erkranken, nachgewiesen werden (Ludwig et al., 1999; Marshall et al., 1997; Meyer et al., 2000; Salmeron et al., 1997). Andere Studien wiederum zeigten diesen Benefit nicht (Meyer et al., 2000; Salmeron et al., 1997).

Inwieweit sich eine kohlenhydratreiche Diät auf den intramyozellulären Lipidgehalt auswirkt ist bislang nur sehr gering untersucht worden. In verschiedenen Studien konnte an Ratten nach Glukosebelastung eine Akkumulation von freien Fettsäuren in der Skelettmuskulatur nachgewiesen werden (Houdali et al., 2003; Laybutt et al., 1997 + 1999). Unbekannt ist jedoch, ob diese Akkumulation mit einer Zunahme des intramyozellulären Lipidpools einhergeht. Am Menschen gibt es diesbezüglich kaum Studien. Frost et al. konnten zeigen, dass es unter kohlenhydratreicher Diät mit niedrigem glykämischen Index zu einer signifikanten Zunahme der Insulinsensitivität kommt jedoch ohne relevante Änderungen bei den IMCL's (Frost et al., 2003). Der Großteil der Studien zieht das Fazit, dass Diäten, welche reich an einfach ungesättigten Fettsäuren und Fasern sind und einen niedrigen glykämischen Index haben vorteilhafter für die Vermeidung einer Insulinresistenz, in der Zuckerkontrolle sowie im Ansteigen der Blutlipide sind (Hung et al., 2003). Somit rückt zunehmend die Qualität der Nahrungsbestandteile und nicht die Quantität in den Mittelpunkt des Interesses (Hu et al., 2001).

1.3. Fragestellung

In der Literatur wird mehrfach vom negativen Einfluß einer fettbelasteten Ernährung auf den Glukose- sowie Fettmetabolismus berichtet und mit einhergehend die vermehrte Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2.

Hierbei gerät in jüngster Zeit ein drittes Fettkompartiment des Körpers, welches durch die intrazellulären / ektopen Fettablagerungen gebildet wird, in den Mittelpunkt des Interesses. Wiederholt wird dieses in Assoziation mit der Entwicklung einer Insulinresistenz gesehen und somit als entscheidender Faktor in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes charakterisiert.

Es gibt jedoch nur sehr wenige Arbeiten bezüglich des Einflusses einer kohlenhydratreichen Kost auf den menschlichen Stoffwechsel. Weder der Einfluß auf die Insulinsensitivität ist einheitlich geklärt, noch die Einwirkung auf die IMCL und auf den Lipidhaushalt. In den bislang vorliegenden Arbeiten herrschen unterschiedliche Meinungen, zumal viele Faktoren, u.a. die der Ernährungszusammenstellung, bei den Auswertungen nicht mit in Betracht gezogen werden.

In dieser Arbeit soll die Einwirkung einer dreitägigen, kohlenhydratreichen Ernährung auf den intramyozellulären Lipidgehalt und die Insulinsensitivität bei gesunden Nachkommen von Typ 2 Diabetikern untersucht werden.

- Verändert sich durch eine kurzfristige, kohlenhydratreiche Kost die Insulinsensitivität?
- Verändert sich der intramyozelluläre Lipidpool?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Veränderung der Insulinsensitivität und der IMCL?
- Zeigen sich relevante Veränderungen der Lipidparameter?

II MATERIAL UND METHODEN

II.1 Probandenkollektiv

An dieser Studie nahmen 30 Probanden teil, in deren Familie anamnestisch mindestens ein Verwandter 1. Grades an Typ 2 Diabetes erkrankt war. Diese Probanden waren im Rahmen des TÜFF-Projektes (**T**übinger **F**amilien-**F**rüherkennung), einer groß angelegten, prospektiven Studie zur (Früh-) Erkennung von Stoffwechselstörungen, anthropometrisch, metabolisch sowie laborchemisch umfassend untersucht worden. An Untersuchungen wurden u.a. ein zweistündiger oraler Glukose-Toleranz-Test, ein euglykämisch-hyperinsulinämischer Glukose-Clamp und eine Messung des körperlichen Fettanteils (Body-Impedanz-Analyse, BIA) durchgeführt.

Probanden mit verminderter Glukosetoleranz oder mit bestehendem Diabetes mellitus nach WHO-Kriterien (Alberti & Zimmet, 1998) wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weiterhin führten regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie Hinweise auf Erkrankungen, welche die Studienergebnisse in jeglicher Richtung beeinflussen könnten, zum Ausschluß aus der Studie. Die Teilnehmer mussten männlichen Geschlechts sein, um hormonelle Einflüsse, wie sie im weiblichen Zyklus gegeben sind, zu umgehen. Um Einflüsse durch Unter- oder Übergewicht zu vermeiden, war ein Body-Mass-Index (BMI) zwischen 20 kg/m² und 30 kg/m² vorgeschrieben. Die Lebensgewohnheiten sollten konstant sein (keine Umstellung der körperlichen Aktivität oder der Ernährung in den letzten 3 Monaten) und es sollte keine Mutation des PPAR-Rezeptors vorliegen.

Letztendlich wurden die Probanden je nach Ergebnis im euglykämisch-hyperinsulinämischen Glukose-Clamp i.R. der TÜFF-Studie in 2 Gruppen unterteilt:

- Insulinsensibel (Metabolic-Clearance-Rate=MCR > 7 ml/kg*min)
- Insulinresistent (MCR < 7 ml/kg*min)

Im Vorfeld der Studie wurden alle Teilnehmer ausführlich über Ablauf und Ziele sowie über Risiken und zu erwartendem Informationsgewinn der Untersuchungen aufgeklärt. Danach gaben sie alle ihr schriftliches Einverständnis unter der Option, die Teilnahme jederzeit abbrechen zu können. Die Zustimmung der Ethik-Kommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zur Studie lag bei Versuchsbeginn vor.

II. 2 Studiendesign und Untersuchungsablauf

In dieser Studie sollten die Effekte einer kurzfristigen Ernährungsumstellung im Sinne einer extrem kohlenhydratreichen Diät (62-64 % Kohlenhydratanteil an der Gesamtkost) auf die Insulinsensitivität und das intramyozelluläre Fett untersucht werden. Der Anteil an gesättigten Fettsäuren betrug 18-23 %, der an Proteinen und Fasern 16-18 %.

Kohlenhydratreiche Ernährung gilt heute als der Standard der Ernährungsempfehlungen für die allgemeine Bevölkerung als auch für die diabetischen Patienten (Harris et al., 1998; Jenkins et al., 1982 + 1987; Troiano et al., 2000).

Nach einer einwöchigen Phase mit Normalkost (einheitlicher Ernährungsplan) wurden die Probanden um 5 h morgens nüchtern (8-stündige Nahrungskarenz) in die Klinik einbestellt. Alle Probanden wurden im Vorfeld angehalten, die Lebensgewohnheiten während der Studienteilnahme konstant zu halten. Als erstes wurde die MR-Spektroskopische Untersuchung zur Bestimmung der muskulären Lipidanteile durchgeführt (s. unten).

Nach den im Anschluß durchgeführten Ermittlungen von Körpergewicht, Lean-Body-Mass, Waist-to-Hip-Ratio und BMI folgte gegen 7 h der euglykämisch-hyperinsulinämische Glukose-Clamp (s. unten). Vor und während der Clamp-Untersuchung wurden zu definierten Zeitpunkten Blutproben für die verschiedenen Laboruntersuchungen entnommen.

Ab diesem ersten Untersuchungstag mussten sich die Teilnehmer über 3 Tage nach einem vorgegebenen einheitlichen Diätplan ernähren, welcher von Ernährungsberatern der endokrinologischen Abteilung der Universität Tübingen zusammengestellt wurde. Die Lebensmittel für die Probanden wurden von uns eingekauft und waren somit für alle identisch (Tab. 1).

Im Anschluß an diese dreitägige diätetische Intervention wurden die Probanden nochmals wie am ersten Untersuchungstag in die Klinik zu den selben Untersuchungen mit identischem Ablauf einbestellt.

Hierbei sei anzumerken, dass dieser soeben beschriebene Ablauf nur die eine Hälfte der Gesamtstudie ausmacht. Diese umfasst auch eine fettreiche diätetische Intervention (~ 70 % Fettanteil an der Gesamtkost) nach gleichem Protokoll und identischem Versuchsablauf wie oben beschrieben (Auswertung diesen Studienteils von meiner Mit-Doktorandin Frau Dr. Diana Ganter). Zwischen den zwei Diätphasen lagen stets 18-tägige Normalkostphasen (i.S. einer „Auswaschphase“), um Beeinflussungen der einen Diätphase auf die andere zu vermeiden (Abb. 3).

PEMA® Vollkornbrot (720 g)	Bananen (3 Stück)
Haferflocken (60 g)	Äpfel (3 Stück)
Honig, Marmelade od. Mango Chutney (120 g)	Orangen (3 Stück)
DU DARFST® Käsescheiben (80 g)	Tomaten (unbegrenzte Menge)
DU DARFST® Salami (80 g)	Gurken (unbegrenzte Menge)
DU DARFST® Kalbsleberwurst (80 g)	Karotten (unbegrenzte Menge)
IGLO® Gemüse Plus (300 g)	Radieschen (unbegrenzte Menge)
PFANNI® Pürree-Snack	Grüner Salat (3 Portionen)
IGLO® Buttergemüse (200 g)	Naturreis und Cashewkerne (1 Portion)
IGLO® Makkaroniauflauf	Milch (600 g) oder
KÜHNE® Salatfix ohne Öl (n. Bedarf)	Joghurt natur 1,5 % Fett (600 g)
ALBI® Naturreiner Apfelsaft (1,5 l)	Kaffee/Tee mit Milch (wenig) und Zucker (n. Bedarf)

Tab. 1: Lebensmittel des 3-tägigen kohlenhydratreichen Ernährungsplans (durchschnittlicher Eiweißgehalt 16-18 %, Fettgehalt 18-23 %, Kohlenhydratanteil 62-64 %, kcal 1900-2125).

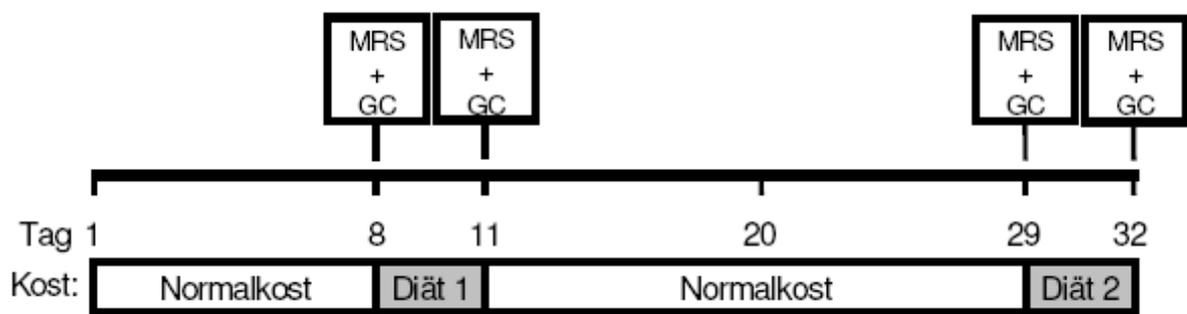


Abb. 3: Zeitplan und Messprotokoll

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

GC: Glucose-Clamp-Untersuchung zur Bestimmung der Insulinsensitivität

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

II.3 Untersuchungen

II.3.1 Euglykämisch-hyperinsulinämische Glukose-Clamp-Technik

II.3.1.1 Prinzip

Die so genannte „Glukose-Clamp-Technik“ wird zur Messung der Insulinsensitivität in vivo angewandt (DeFronzo et al., 1979). Sie ist die „Golden Standard“-Methode für die Bestimmung der Ganzkörper-Glukose-Utilisation. Im gesunden Organismus führt eine Insulin-Infusion physiologischerweise zur Abnahme des Blutzuckers. Bei einem insulinresistenten Menschen ist dieser Blutglukoseabfall geringer ausgeprägt, was auf eine Resistenz der Körpergewebe gegenüber der erwartenden Insulinwirkung schließen lässt.

Das Prinzip der Clamp-Technik beruht darauf, dass die Plasma-Insulin-Konzentration akut durch eine Insulin-Bolusgabe auf ein Plateau angehoben und dann im weiteren Verlauf auf diesem Niveau gehalten wird. Diese künstliche Erhöhung des Insulinspiegels im Plasma würde physiologischerweise in einer ausgeprägten, sich rasch entwickelnden Hypoglykämie münden, wenn die Plasma-Glukose-Konzentration nicht durch eine variable Glukose-Infusion auf euglykämischem, sprich auf physiologischem Niveau gehalten würde (to clamp = festhalten). Die euglykämisch-hyperinsulinämische Glukose-Clamp-Technik (kurz: Clamp-Versuch) besteht somit aus einer festgelegten Insulin-Infusion und einer variablen Glukose-Infusion.

Die infundierte Glukosemenge (Glukose-Infusions-Rate=GIR) unter euglykämischen Steady-State-Blutglukose-Bedingungen ist ein Maß für die muskuläre Glukose-Utilisation und die Suppression der hepatischen Glukoseproduktion für die Ganzkörper-Insulinsensitivität.

Den Probanden wurden Venenverweilkanülen an beiden Armen, entweder in der Ellenbeuge oder im Unterarm gelegt. Ein Zugang diente zur Infusion von Insulin und Glukose, der zweite am kontralateralen Arm zur Entnahme der

Blutproben. Da die arterio-venöse Glukosedifferenz während eines hyperinsulinämischen Glukoseclamps, abhängig von der Glukosegabe und der Stärke und Dauer der Hyperinsulinämie, stark ansteigt, nutzten wir arterialisiertes venöses Blut zur Bestimmung der Blutglukose (Liu et al., 1991). Die Arterialisierung des venösen Blutes einer oberflächlichen Handrückenvene kann erreicht werden, indem man die Hand in eine wärmere Umgebung bringt (Abumrad et al., 1981). Wir benutzten zu diesem Zwecke ein Wärmekissen, in welches die Hand hineingelegt wurde.

Nach Gabe eines Insulinbolus (Insuman Rapid, Aventis, Frankfurt) wurde die Insulindosis in den folgenden 10 Minuten kontinuierlich reduziert, um dann im weiteren Verlauf eine konstante Insulininfusionsrate von 1 mU/kgKG/min aufrechtzuerhalten. Diese niedrige Dosierung sollte die in zahlreichen Studien beschriebene Eigenwirkung des Insulins verhindern, wie sie bei stärkerer Dosierung nachweislich auftritt (Diamond et al., 1991; Kerr et al., 1991; Liu et al., 1991 + 1992). Nach drei Minuten wurde eine 20%-ige Glukoseinfusion (Glukosteril 20%, Fresenius Kabi, Deutschland) gestartet. Ab der 10. Minute wurde alle 5 Minuten die Blutglukose gemessen und anschließend nach dem Feedback-Prinzip die Glukose-Infusions-Rate variiert, um den Plasmaglukosespiegel in einem Korridor von +/- 10% um den Nüchternwert zu halten. Die Insulinsensitivität wurde in Form der „Metabolic-Clearance-Rate“ (MCR) berechnet (s. unten).

II.3.1.2 Auswertung

Zur Berechnung der abgeleiteten Größen zur Bestimmung der Insulinsensitivität wurden die letzten 60 Minuten der zweistündigen Clamp-Untersuchung herangezogen, in denen sich ein Fließ-Gleichgewicht (steady state) zwischen zugeführter Glukosemenge pro Zeiteinheit und der vom Körper verstoffwechselten Menge Glukose pro Zeiteinheit eingestellt hat (Rett, 1993; Rizza et al., 1981).

Die zur Aufrechterhaltung des Ausgangsblutzuckers erforderliche Menge an infundierter Glukose wird als Glukose-Infusions-Rate (GIR) bezeichnet und in mg/kg*min ausgedrückt.

Die Insulinsensitivität wurde in Form der „Metabolic-Clearance-Rate“ (MCR) in ml pro Minute und Kilogramm Körpergewicht berechnet. Dazu wurde die exogene Glukose-Infusions-Rate (GIR) während Gleichgewichtsbedingungen durch die Blutglukose in diesem Zeitraum dividiert und anschließend durch die Angabe pro Kilogramm Körpergewicht normalisiert; in ml/kg*min.

Probanden mit einem MCR > 7 wurden als insulinempfindlich eingestuft; MCR-Werte < 7 wurden als insulinresistent gewertet.

Der Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI) wurde berechnet als Glukose-Infusions-Rate (GIR) während der letzten 60 Minuten dividiert durch den Mittelwert der Plasmainsulinkonzentration während dieser Phase; in mg/kg*min pro $\mu\text{U/ml} \cdot 100$.

II.3.2 Bestimmung muskulärer Lipide mittels H-MR-Spektroskopie

II.3.2.1 Prinzip

Zur Bestimmung von biochemischen Vorgängen eines lebenden Organismus in vivo kann die H-MR-Spektroskopie (H-MRS) als nicht-invasive Methode benutzt werden. Informationen bzgl. des Stoffwechsels werden in Form sogenannter „Spektren“ gewonnen, deren peaks den Resonanzfrequenzen verschiedener chemischer Substanzen entsprechen. Da die Spektren volumenselektiv gemessen werden, kann der Stoffwechsel in einem ganz bestimmten Bereich eines Organs beobachtet werden. Die Protonensignale der verschiedenen Substanzen lassen sich aufgrund ihres unterschiedlichen chemischen Bindungszustandes differenzieren (Boesch et al., 1997; Schick et al., 1993).

Die Magnetresonanz-Spektroskopie bietet sich daher an, um in vivo Befunde zu erheben, die als Ergänzung der Daten von etablierten, zum Teil nicht volumenselektiven Methoden, dienen können. Sie bietet somit auch die Möglichkeit zur nicht-invasiven Bestimmung der muskulären Lipide mit Differenzierung der Anteile des intramyozellulären Fettes (IMCL) und dem Fett in den Adipozyten (Brechtel et al., 1999; Schick et al., 1993). Diese beiden Lipidkompartimente sind geometrisch jeweils unterschiedlich angeordnet. Das IMCL stellt sich als kugelförmige Tropfen dar, während sich das EMCL septenartig und parallel zu den Muskelfaserbündeln angeordnet zeigt (Boesch et al., 1997). Die dadurch bewirkten anisotropen Suszeptibilitätseffekte machen die spektroskopische Trennung aufgrund von unterschiedlichen Larmorfrequenzen möglich.

Die beiden Muskeln wurden in Anlehnung an bereits veröffentlichte Studien ausgewählt. Der M. Soleus ist ein oxidativer, mitochondrienreicher „slow-twitch“ TypI-Muskel mit höherem Anteil an insulinsensitiven TypI-Fasern, während der M. Tibialis Anterior ein glykolytischer „fast-twitch“ TypII-Muskel ist, dessen TypII-Fasern weniger insulinsensibel sind (Armstrong & Phelps, 1984; Perseghin et al., 1999; Schmalbruch, 1971; Song et al., 1999).

Nach Lagerung des Probanden und Fixierung des Beines wurden Basisbilder und T1-gewichtete Spin-Echo-Tomogramme des Unterschenkels zur

Anatomiedarstellung aufgenommen (Abb. 4). Mit Hilfe dieser wurde innerhalb des Muskels ein Bereich der Größe (11 x 11 x 20) mm³ ausgewählt, das sogenannte „volume of interest“, in welchem das Voxel (= volume pixel; quaderförmiges Volumenelement), mit Hilfe einer sogenannten STEAM-Technik (Stimulated Echo Acquisition Mode), positioniert und das Spektrum aufgenommen wurde. Es galt das Voxel jeweils zentral in homogen erscheinendem Muskelgewebe zu positionieren, um störende Signale aus angrenzenden Muskeln, Blutgefäßen, Fett- oder Bindegewebssepten zu vermeiden. Zur Optimierung der Magnetfeldverteilung innerhalb des Volumenelements wurde vor der Akquisition der Spektren ein zeitaufwendiger, jedoch unabdingbarer Vorgang vorgenommen. Dieser Shimprozeß sollte schmale Spektrallinien sowie eine gute Differenzierung zwischen beiden Lipidkompartimenten erzielen. Die für die STEAM-Sequenz gewählte kurze Echozeit sollte die Vermeidung von Signalverlusten bewirken. Die Repetitionszeit in den Spektren betrug 2 s. Um die Lipidsignale mit einem ausreichenden Signal-zu-Rausch-Verhältnis darstellen zu können, wurden für jedes Spektrum 40 Akquisitionen aufgenommen und gemittelt. Die dominierende Wasserfrequenz wurde mittels eines frequenzselektiven Sättigungspulses (Chess-Puls=chemical shift selective) unterdrückt. Die Protonensignale, die man von den Fettsäureketten der Triglyzeride erhält, stellen Signale der Methylengruppen dar. Desweiteren wurden Signale von Kreatin- sowie Cholinkomponenten aufgezeichnet.

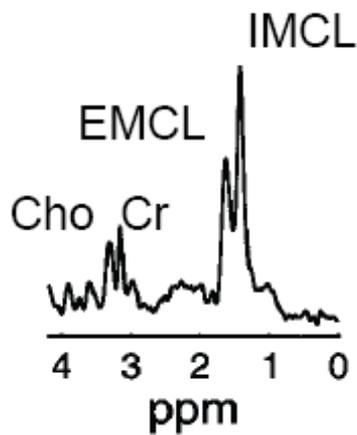
Es konnte nachgewiesen werden, dass der intramyozelluläre Lipidgehalt mit der funktionellen Insulinsensitivität einhergeht (Brechtel et al., 1999; Jacob et al., 1999; Krssak et al., 1999; Perseghin et al., 1999). Daher war ein Ziel dieser Arbeit, den IMCL-Gehalt im menschlichen Muskel, gemessen mittels MRS, mit der Ganzkörper-Insulinsensitivität zu korrelieren.

Die MRS-Untersuchungen der Wadenmuskulatur wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörpermagnetographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Die Hochfrequenzeinstrahlung sowie die Signaldetektion erfolgten mittels einer zirkulär polarisierten Volumenspule des Herstellers (Standard-Extremitätenspule).



Abb. 4: T1-gewichtetes Spin-Echo-Tomogramm des Unterschenkels. Die zur Spektroskopie selektierten Volumenelemente (Vol) sind eingezeichnet. (1): M. Tibialis Anterior, 2): M. Soleus)

1)



2)

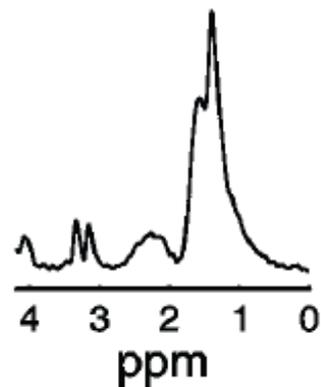


Abb. 5: ^1H Spektren aus dem Musculus Tibialis Anterior (1) und dem Musculus Soleus (2). Die intra- und extramyozellulären Fettkompartimente können in den Muskelspektren getrennt werden. (Cho = Cholin, Cr = Creatinin, EMCL = extramyozelluläre Lipide, IMCL = intramyozelluläre Lipide)

II.3.2.2 Auswertung der Spektren

Nach der Fouriertransformation wurden die mit einer Gaußformel gefilterten Signale (Gaußfilter mit 150 ms Halbwertsbreite) einer Phasenkorrektur unterzogen („gefittet“). Die Signalintensitäten wurden durch Integration in festen Integrationsgrenzen möglichst objektiv bestimmt.

Zur Quantifizierung der Lipidsignale wurden feste Frequenzbereiche für die verschiedenen Methylensignale der IMCL- und EMCL-Komponenten definiert (IMCL: 1,2 – 1,4 ppm; EMCL: 1,4 – 1,7 ppm) (Abb. 5). Als interne Referenz diente das Methylsignal von Kreatin bei 3,05 ppm. Das Signalintegralverhältnis von IMCL/EMCL zum Kreatin dient im weiteren Verlauf als quantitatives Maß der Lipidsignale.

II.3.3 Analytik

Vor Beginn der Clamp-Versuche wurden jedem Probanden Blutproben zur Bestimmung folgender Parameter entnommen: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Na, K, Ca, GOT, GPT, LDH, AP, γ -GT, Lipase, Gesamteiweiß, Bilirubin gesamt, Cholesterin, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin, CRP, HbA1c, Fibrinogen, kleines Blutbild sowie T4, FT4, T3, FT3, TSH und Homozystein.

Es wurden auch die Nüchternspiegel für Triglyzeride, Cholesterin, Glycerol und der freien Fettsäuren (FFA) miterfasst sowie auch deren Werte nach 30', 60', 90' und 120' zur Bestimmung der Konzentrationsverläufe ermittelt. Die Proben wurden sofort nach Entnahme in Eis gelegt.

Alle Analysen wurden mit kommerziell erhältlichen Methoden im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Die Messung der Blutzuckerwerte während des Clamp-Versuchs (alle 5 Minuten um eine genaue Einstellung der Blutglukose zu erreichen) erfolgte mit einem “bedside” Glukoseanalysator (Glukose-Oxidase-Methode; YSI 2300, Yellow Spring Instruments, OHIO, USA).

Die Serum-Insulin-Messung wurde mit einem Mikropartikel-Enzym-Immunoassay durchgeführt (MEIA ABBOTT®, Wiesbaden, Germany). Hierfür wurde zum Zeitpunkt 0', 10' und 120' während des Clamp-Versuchs die

Blutprobe entnommen und am Ende des Versuchs für 7 Minuten bei 4×10^3 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und sofort bei -20°C eingefroren.

II.3.4 Anthropometrische Messungen

Zur Bestimmung von Adipositas und Akkumulation des abdominalen Fettes wurden noch folgende Methoden angewandt:

Der Body-Mass-Index (BMI) der Probanden wurde ermittelt, indem das Körpergewicht (KG) in kg durch die Körpergröße in Metern im Quadrat dividiert wurden (kg/m^2).

Die Waist-to-Hip-Ratio (WHR) der Probanden wurde bestimmt, indem im Stehen der Taillenumfang in Höhe des Bauchnabels und der Hüftumfang an der weitesten Stelle der Glutealregion mit einem Maßband gemessen wurde und die Werte in Relation gesetzt wurden (Taillenumfang/Hüftumfang). Dieser Wert dient als Maß für den Fettverteilungstyp des Körpers. Bei einer gynäkoiden, hüftbetonten Fettverteilung finden sich kleine Werte. Anders bei der androiden, bauchbetonten Fettverteilung, die von großen Werten charakterisiert ist.

Mit der bioelektrischen Body-Impedanz-Analyse (BIA) wurde die Körperzusammensetzung ermittelt (BIA-101, RJA System Detroit, USA). Das Prinzip dieses Verfahrens beruht auf der Messung des elektrischen Wechselstromwiderstandes im Körper, bei zuvor am Körper angelegtem Wechselstrom mit 50 kHz und einer Stromstärke von 800 mA. Das Fettgewebe besitzt aufgrund seines geringen Wassergehaltes einen hohen elektrischen Widerstand. Somit fließt der Wechselstrom durch die fettfreie, wasserhaltige Körpermasse, die den geringsten Widerstand aufzeigt. Mit dem speziellen Softwareprogramm (Body Composition Weight Program, Beta Test Version 0.9, Copyright RJA Systems 1989, RJA Systems 9930 Whithier, Detroit MI/48224, USA) wurde die magere Körpermasse ohne Fett und Wasseranteil berechnet (Lean-Body-Mass=LBM).

II.4 Statistische Auswertung

Sämtliche Daten sind als arithmetische Mittelwerte +/- mittlerer Fehler des Mittelwertes (SEM= Standard Error of the Mean) angegeben. Die Daten wurden mittels des gepaarten, einseitigen bzw. des ungepaarten, zweiseitigen T-Tests ermittelt. Erster wurde somit zur Ermittlung von Wertdifferenzen vor und nach Diät innerhalb einer Probandengruppe angewendet, während der ungepaarte T-Test dem statistischen Vergleich innerhalb der zwei Gruppen „insulinsensibel“ und „insulinresistent“ (vor und nach Diät) diente.

P entspricht der Irrtumswahrscheinlichkeit. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Für die Wahrscheinlichkeit $p < 0,1$ wurde ein statistischer Trend angenommen.

III ERGEBNISSE

III.1 Anthropometrische Daten der Probandenpopulation

An dieser Studie nahmen insgesamt 30 männliche Probanden teil. Diese waren zuvor je nach Insulinsensitivität in 2 Gruppen unterteilt worden: 16 Probanden in die Gruppe „insulinsensibel (IS)“ bei einem MCR > 7 ml/kg*min und 14 Probanden in die Gruppe „insulinresistent (IR)“ bei einem MCR < 7 ml/kg*min. Innerhalb dieser beiden Gruppen gab es bezüglich der physiologischen Parameter signifikante Unterschiede im Gewicht ($p=0,003$), im Body-Mass-Index ($p=0,00005$) und in der Waist-to-Hip-Ratio ($p=0,016$). Der Unterschied hinsichtlich der Körperfettprozentage zeigte einen Trend, erreichte aber keine Signifikanz. Bei allen Probanden lag eine euthyreote Stoffwechsellage vor (Normwerte für TSH: 0,3-4,0 mU/L) (Tab. 2).

	Gesamtgruppe	Insulinsensibel IS	Insulinresistent IR	IS vs IR p=
Anzahl	30	16	14	
Alter (Jahre)	29,3 ± 0,9	28,2 ± 1,3	30,5 ± 1,2	0,193
Größe (cm)	183 ± 1,0	183,4 ± 1,6	182,6 ± 1,3	0,699
Gewicht (kg)	81,92 ± 1,85	77,03 ± 2,05	87,50 ± 2,52	0,003
BMI	24,5 ± 0,5	22,9 ± 0,5	26,2 ± 0,6	0,00005
WHR	0,91 ± 0,01	0,88 ± 0,02	0,94 ± 0,02	0,016
ProcFett (%)	19,8 ± 0,8	18,4 ± 1,3	21,3 ± 0,9	0,068
TSH (mU/L)	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,363

Tab. 2 : Physiologische Parameter der Gesamtgruppe und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR). Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM, p im ungepaarten T-Test.

III.2 Untersuchungen bei Studienbeginn

III.2.1 Metabolische Basisparameter

III.2.1.1 Glukosemetabolismus (Gesamtgruppe, Untergruppen)

Die Ausgangswerte des Glukosestoffwechsels jedes Probanden wurden vor Beginn der Untersuchungen ermittelt. Die HbA1c-Werte sowie die Werte der Nüchternglukose und des Nüchterninsulins lagen bei allen Teilnehmern im Normbereich. Signifikante Unterschiede gab es in den beiden Untergruppen bezüglich der Nüchternglukose ($p=0,042$), der GIR ($p=0,00005$), der MCR ($p=0,00005$) und des ISI ($p=0,00005$) (Tab. 3).

	Gesamtgruppe	Insulinsensibel IS	Insulinresistent IR	IS vs IR p=
Anzahl	30	16	14	
Nüchternglukose (mg/dl)	91,7 ± 1	89,8 ± 1,2	93,9 ± 1,5	0,042
Nüchterninsulin (μ U/ml)	7,4 ± 0,7	6,5 ± 0,8	8,5 ± 1,1	0,133
GIR (mg/kg*min)	7,4 ± 0,4	9,0 ± 0,4	5,5 ± 0,2	0,00005
MCR (ml/kg*min)	7,85 ± 0,47	9,79 ± 0,48	5,64 ± 0,24	0,00005
ISI (mg/kg*min pro μ U/ ml*100)	0,10 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,00005
Hb A1c (%)	4,9 ± 0,07	4,91 ± 0,06	4,95 ± 0,15	0,786

Tab. 3: Basisparameter des Glukosemetabolismus der Gesamtgruppe und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR). Die Werte sind angegeben als Mittelwerte \pm SEM, p im ungepaarten T-Test.

III.2.1.2 Lipidmetabolismus (Gesamtgruppe, Untergruppen)

Zu Beginn der Studie wurden auch die Ausgangswerte des Lipidstoffwechsels (HDL, LDL, LDL/HDL-Quotient, Triglyzeride, Cholesterin, Glycerol, freie Fettsäuren [NEFA], wahre Triglyzeride [TRTG]) jedes Studienteilnehmers ermittelt. Die Mittelwerte aller Parameter lagen im Normbereich. Die beiden Untergruppen zeigten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des LDL-Wertes ($p= 0,014$), des LDL-/HDL-Quotienten ($p= 0,017$), der Triglyzeride ($p= 0,003$) und der wahren Triglyzeride ($p= 0,006$). Die übrigen Wert-Unterschiede in beiden Untergruppen waren alle nicht signifikant (Tab. 4).

	Gesamtgruppe	Insulinsensibel IS	Insulinresistent IR	IS vs IR p
Anzahl	30	16	14	
HDL (mg/dl)	48,6 ± 1,5	50,7 ± 1,7	45,9 ± 2,5	0,118
LDL (mg/dl)	111,4 ± 5,2	100,2 ± 4,0	125,4 ± 9,4	0,014
LDL/HDL	2,4 ± 0,2	2,0 ± 0,1	2,9 ± 0,3	0,017
Triglyzeride (mg/dl)	96,8 ± 9,5	69,5 ± 7,6	122,2 ± 13,9	0,003
Cholesterin (mg/dl)	153,3 ± 5,2	151,9 ± 4,3	154,6 ± 9,3	0,799
Glycerol ($\mu\text{mol/l}$)	70 ± 5,2	69,9 ± 9,8	70 ± 4,8	0,994
NEFA ($\mu\text{mol/l}$)	386,5 ± 26	351,1 ± 29,4	427 ± 42,9	0,148
TRTG (mg/dl)	73 ± 8,5	49,8 ± 8,0	94,5 ± 12,2	0,006

Tab. 4: Basisparameter des Lipidmetabolismus der Gesamtgruppe und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR). Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM, p im ungepaarten T-Test.

III.2.2 Intramyozelluläre Lipide (IMCL) und ihr Zusammenhang mit der Insulinsensitivität (Gesamtgruppe, Untergruppen)

Zu Beginn der Studie wurde der intramyozelluläre Fettgehalt im M. Tibialis Anterior sowie im M. Soleus bestimmt (Wertangaben in arbitrary units=AU). Hierbei zeigten die unterschiedlichen Werte der beiden Untergruppen keinerlei Signifikanz (Tab. 5).

	Gesamtgruppe	Insulinsensibel IS	Insulinresistent IR	IS vs IR p=
IMCL TA	4,32 ± 0,43	3,83 ± 0,45	4,85 ± 0,74	0,254
IMCL SOL	16,49 ± 2,15	17,06 ± 3,84	15,89 ± 1,85	0,788

Tab. 5: Ausgangswerte des intramyozellulären Lipidgehalts (IMCL) im M. Tibialis Anterior (TA) und im M. Soleus (SOL) in der Gesamtgruppe sowie in beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR). Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM, p im ungepaarten T-Test.

Insgesamt fiel auf, dass große Differenzen im Lipidanteil zwischen den beiden Muskelgruppen bestanden. Mit Ausnahme des Probanden Nr. 2 lag bei allen Studienteilnehmern der intramyozelluläre Lipidanteil des M. Soleus um mehr als das Doppelte höher als der des M. Tibialis Anterior. Weiterhin gab es große individuelle Variationen bezüglich des intramyozellulären Lipidanteils in jeder Muskelgruppe. So hatte Proband Nr. 20 einen IMCL im M. Tibialis Anterior von 0,7 AU, während Proband Nr. 28 mit 7,95 AU um das Zehnfache höher lag (Abb. 6).

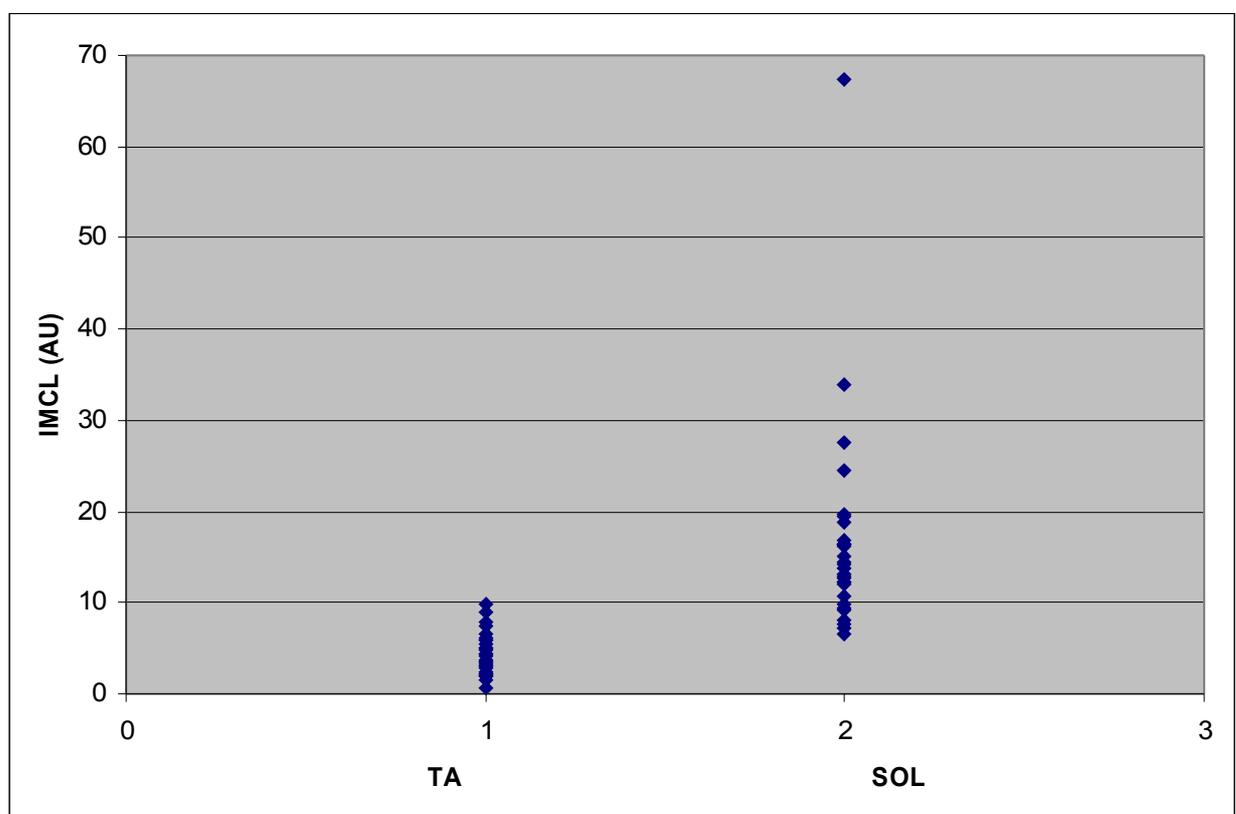


Abb. 6: Intramyozellulärer Lipidgehalt (in arbitrary units=AU) im M. Tibialis Anterior (TA) und im M. Soleus (SOL) vor jeglicher Diätintervention. Dargestellt sind die Einzelwerte der Messungen.

In der Gesamtpopulation zeigte sich eine negative Korrelation des IMCL-Gehalts beider Muskelgruppen mit der Insulinsensitivität (ISI). Je höher der Lipidgehalt, desto niedriger war die Insulinsensitivität. Der Korrelationskoeffizient lag für den M. Tibialis Anterior bei $r = -0,235$ ($p = 0,220$) und für den M. Soleus bei $r = -0,251$ ($p = 0,189$) (Abb. 7 und 8).

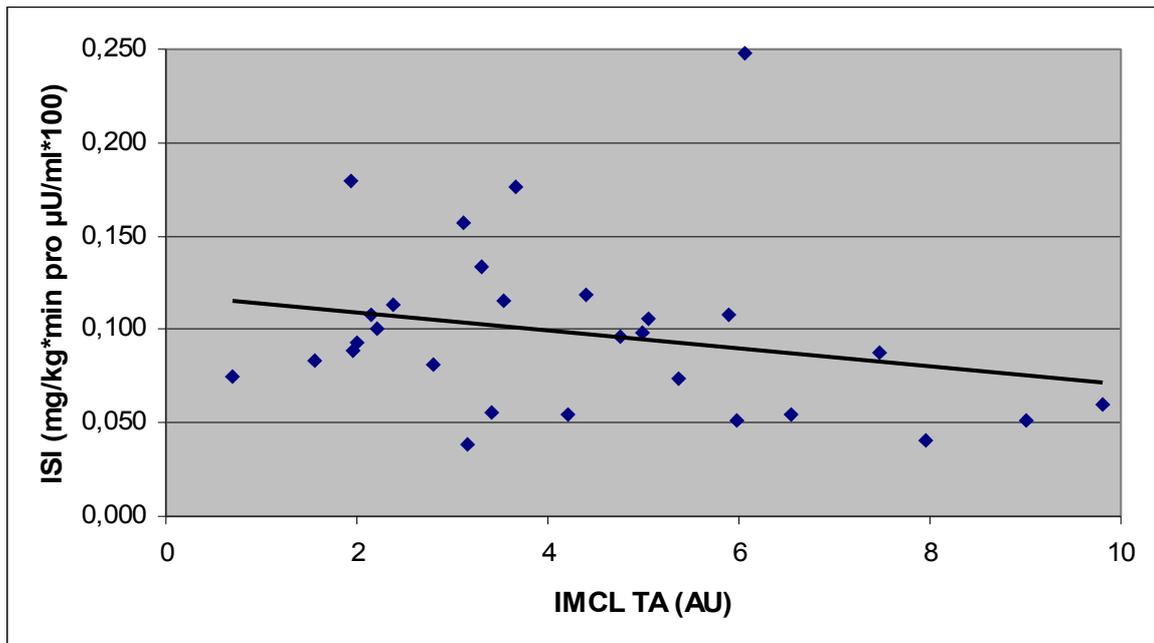


Abb. 7: Assoziation von IMCL im M. Tibialis Anterior (TA) (in AU) und Insulinsensitivität.

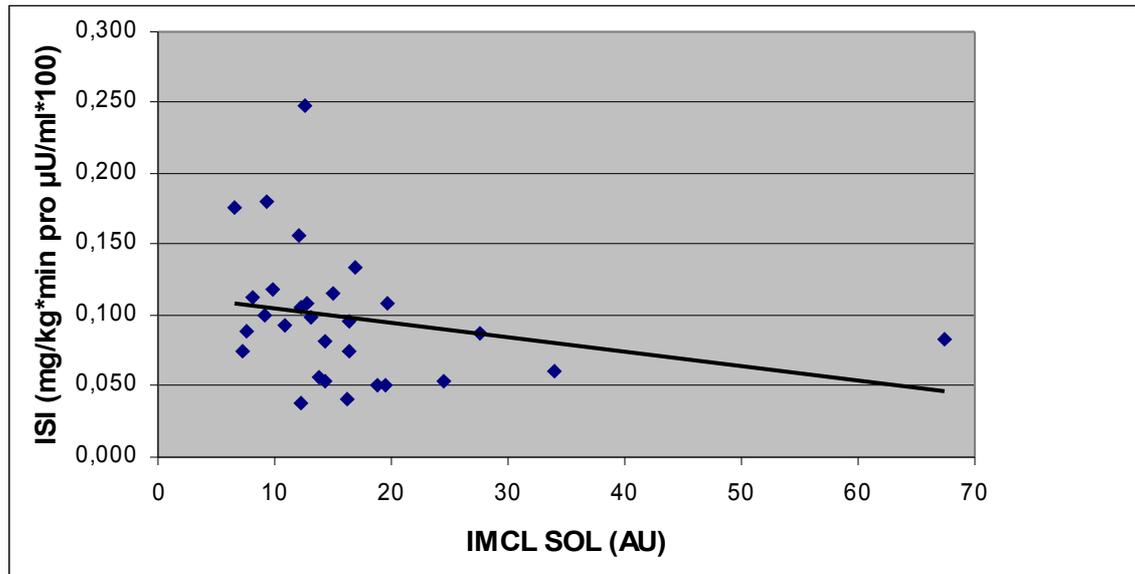


Abb. 8: Assoziation von IMCL im M. Soleus (SOL) (in AU) und Insulinsensitivität.

III.3 Veränderung der Befunde nach diätetischer Intervention

III.3.1 Metabolische Parameter

III.3.1.1 Glukosemetabolismus (Gesamtgruppe, Untergruppen)

Nüchternglukose und Insulin:

In der Gesamtgruppe gab es eine signifikante Veränderung des Nüchternblutzuckers nach kohlenhydratreicher Diät ($p=0,030$). Dieser Unterschied basierte auf die signifikante Abnahme der Nüchternglukose nach Diät bei den insulinresistenten Probanden ($p=0,024$). In der Gruppe der insulinresistenten Teilnehmer änderte sich der Blutzucker unter kohlenhydratreicher Kost nicht relevant ($p=0,490$).

Beim Nüchterninsulin der Gesamtgruppe trat nach diätetischer Intervention keine relevante Veränderung des Insulinwertes auf ($p=0,672$). Der Seruminsulinspiegel nach dem Insulinbolus im Glukose-Clamp (= 10 Minuten) betrug vor KH-Diät $137,2 \pm 7,3$ und nach KH-Diät $141,1 \pm 6,7$ und zeigte somit einen nicht signifikanten Unterschied ($p=0,711$). Auch bei den zum Zeitpunkt 120 Minuten des GC bestimmten Insulinwerten zeigte sich keine relevante Veränderung nach Diät. Hier fiel der Seruminsulinspiegel nicht signifikant von $77,5 \pm 3,2$ vor Diät auf $75,5 \pm 2,6$ nach Diät ab.

Betrachtet man nun die beiden Untergruppen getrennt, so zeigten sich folgende Veränderungen der Seruminsulinspiegel: In der Gruppe der insulinresistenten Probanden zeigte sich der Basalwert nach diätetischer Intervention um 8 % niedriger als der Ausgangswert ($p=0,707$). Auch für die Zunahmen zum Zeitpunkt 10 und 120 min zeigte der Insulinwert keine signifikante Veränderung nach Diät (Abb. 9). Die Insulinwerte in der insulinresistenten Gruppe waren nach kohlenhydratreicher Ernährung zum Zeitpunkt 0 min und 10 min nicht relevant verändert. Vergleicht man die Insulinwerte nach 120 min, so zeigte sich hier ein um 10 % niedrigerer Wert des Insulinspiegels nach Intervention. Die Differenz von $84,2 \pm 5,3$ vor Diät zu $76,2 \pm 3,7$ nach Diät zeigte einen statistischen Trend ($p=0,066$) (Abb. 10)

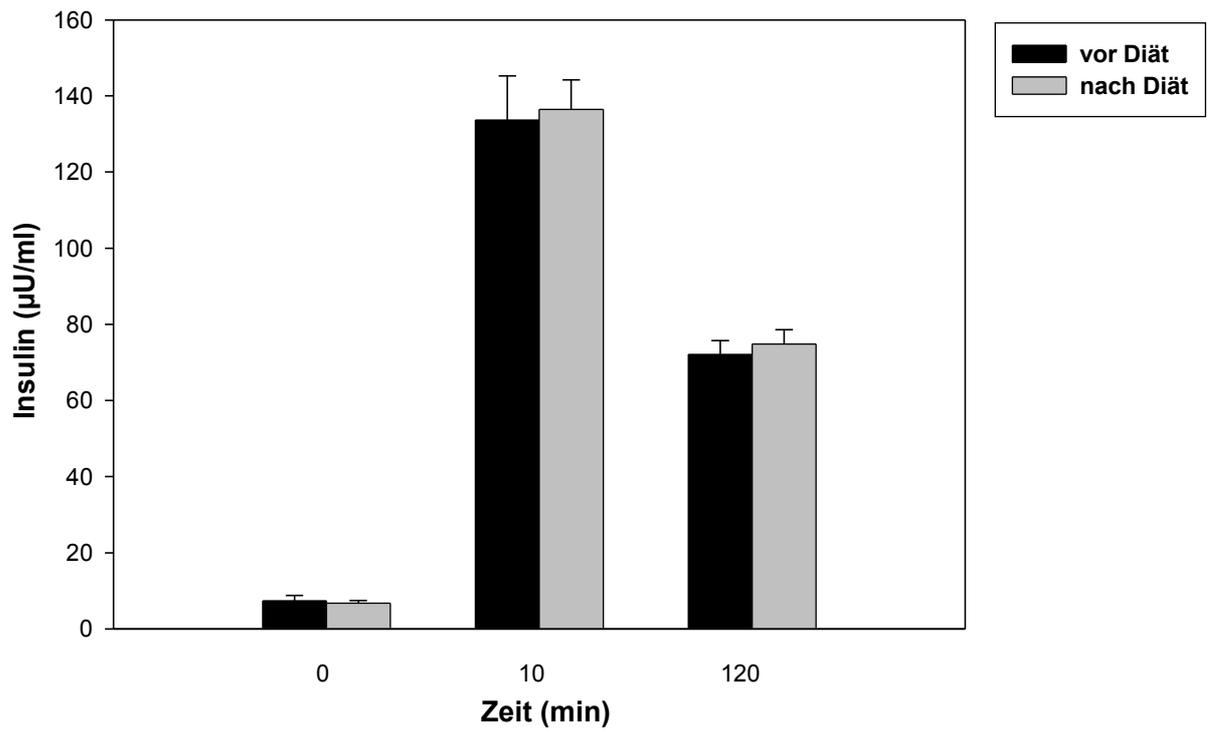


Abb. 9: *Insulin-Serumkonzentrationen der insulinsensiblen Unterguppe zu den Zeitpunkten 0 min, 10 min und 120 min während des hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamps vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.*

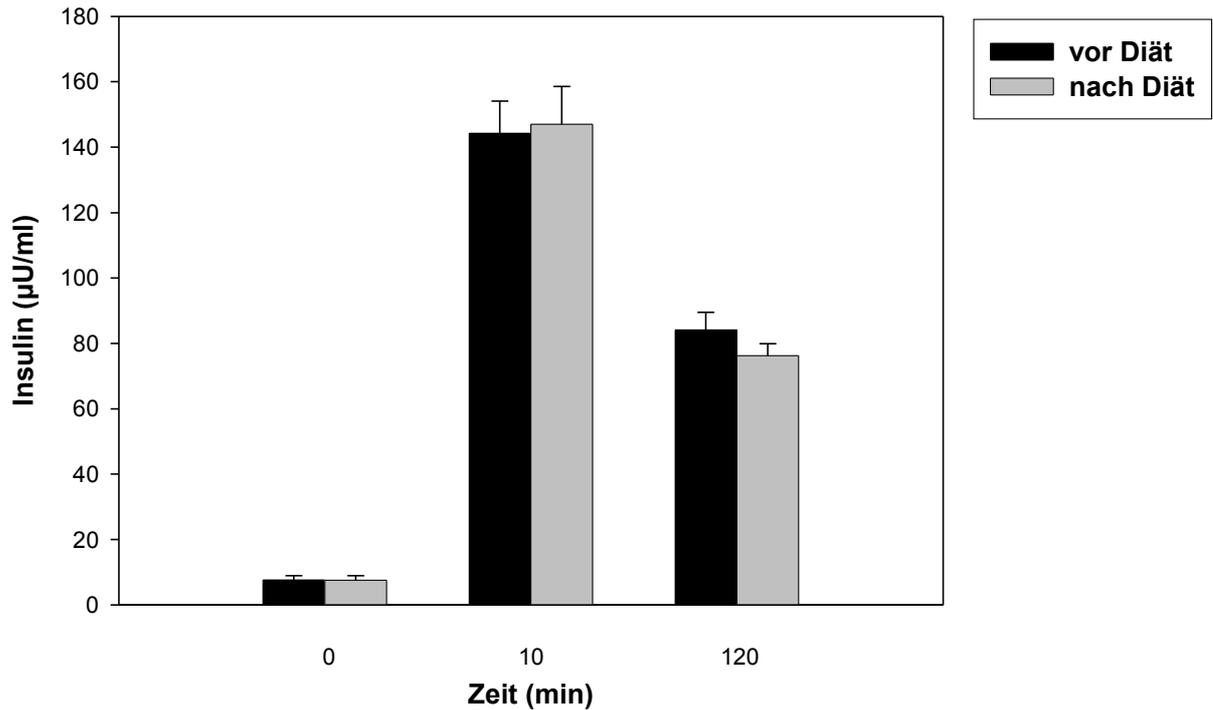


Abb. 10: Insulin-Serumkonzentrationen der insulinresistenten Untergruppe zu den Zeitpunkten 0 min, 10 min und 120 min während des hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamps vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

GIR:

Vergleicht man die Glukose-Infusions-Rate der Gesamtgruppe vor und nach diätetischer Intervention, so nahm diese um 4 % von $7,5 \pm 0,5$ mg/kg*min auf $7,8 \pm 0,4$ mg/kg*min zu (nicht signifikant: $p=0,310$). Bei den insulinsensiblen Probanden war die Zunahme der GIR von $8,2$ mg/kg*min $\pm 0,4$ um 9 % nach Diät ($p=0,116$), bei den Insulinresistenten nahm der Wert von $6,7$ mg/kg*min $\pm 0,5$ vor Diät auf $6,5$ mg/kg*min $\pm 0,6$ nach Diät ab (n.s., $p=0,572$, Abb. 11).

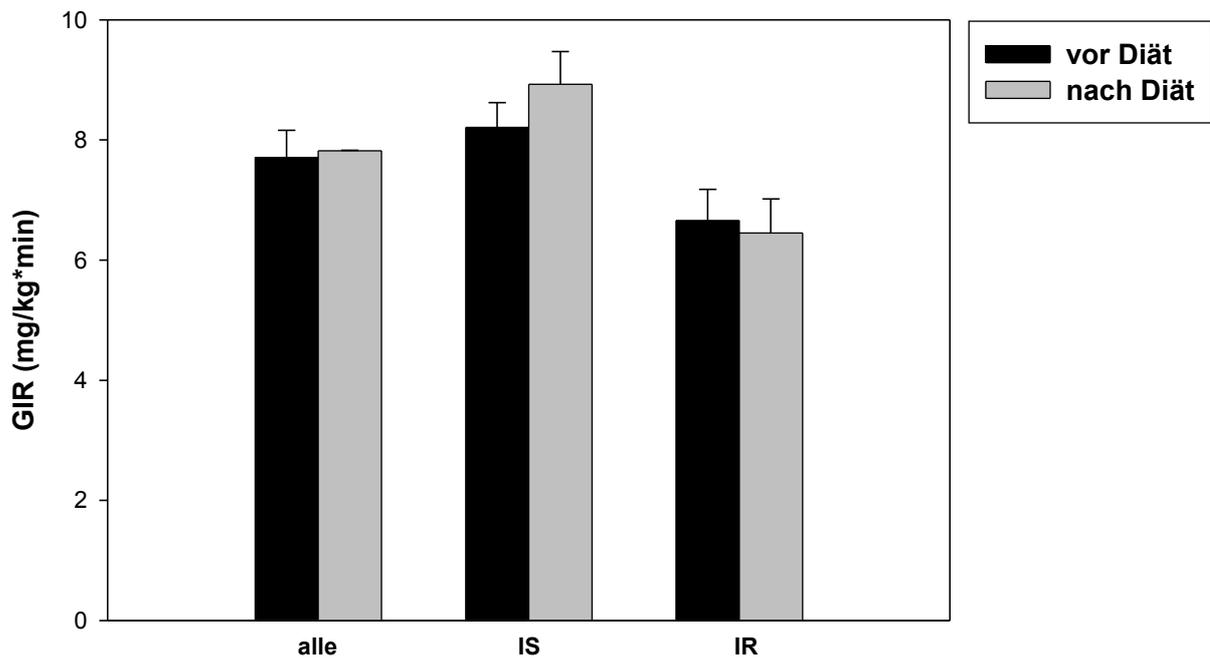


Abb. 11: GIR (Glukose-Infusions-Rate in mg/kg*min) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

MCR:

Vor kohlenhydratreicher Diät lag die Metabolic-Clearance-Rate der Gesamtgruppe bei $8,11 \pm 0,42$ ml/kg*min. Nach dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung nahm diese um 6 % auf $8,57 \pm 0,58$ ml/kg*min zu. Diese Differenz ist nicht signifikant ($p=0,227$). Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe der insulinresistenten Teilnehmer die MCR nach Diät um 11% erhöht ($p=0,113$). Die MCR der Insulinresistenten zeigte sich nach Diät um 2 % nicht signifikant niedriger ($p=0,737$) (Abb. 12).

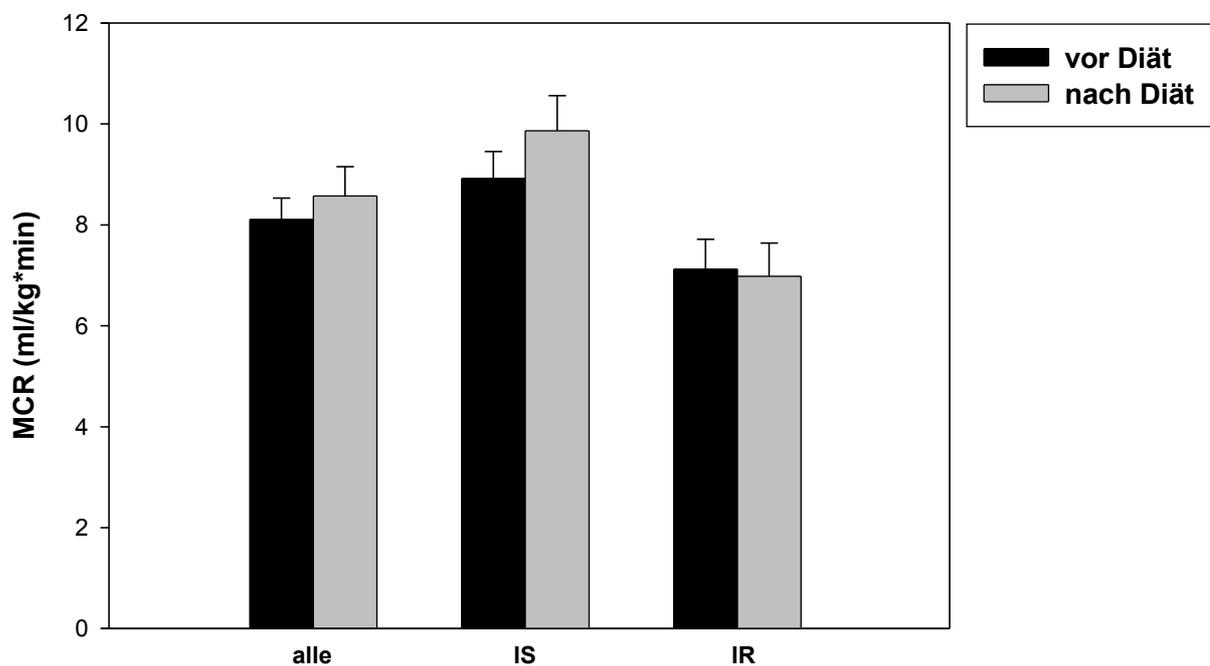


Abb. 12: MCR (Metabolic-Clearance-Rate in ml/kg*min) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinresistent (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

ISI:

Der Insulin-Sensitivitäts-Index betrug zu Beginn der Studie in der Gesamtpopulation $0,1 \text{ mg/kg*min pro } \mu\text{U/ml*100} \pm 0,01$. Nach kohlenhydratreicher Ernährung nahm dieser auf $0,102 \text{ mg/kg*min pro } \mu\text{U/ml*100} \pm 0,01$ nicht signifikant zu ($p=0,199$). Der ISI in der insulinsensiblen Gruppe stieg von $0,11 \text{ mg/kg*min pro } \mu\text{U/ml*100}$ vor Diät um 6 % nach Diät an ($p=0,363$). Auch in der insulinresistenten Gruppe lag der ISI vor und nach Diät bei $0,08 \text{ mg/kg*min pro } \mu\text{U/ml*100} \pm 0,01$ (n.s., Abb. 13).

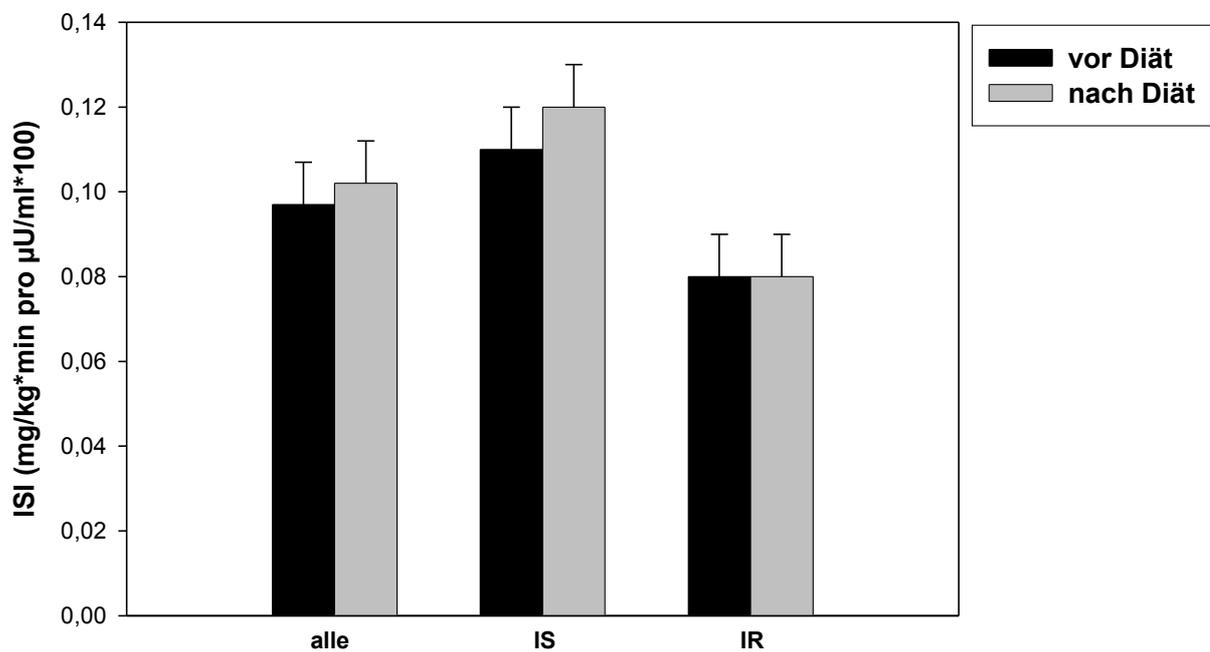


Abb. 13: ISI (Insulin-Sensitivitäts-Index in $\text{mg/kg*min pro } \mu\text{U/ml*100}$) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

III.3.1.2 Lipidmetabolismus (Gesamtgruppe, Untergruppen)

HDL:

In der Gesamtgruppe nahm der Serumspiegel des HDL-Cholesterins unter diätetischer Intervention von $48,3 \text{ mg/dl} \pm 2$ auf $44,1 \text{ mg/dl} \pm 1,6$ signifikant ab ($p=0,002$). Dies sah man nur in der insulinensiblen Gruppe: Abnahme von $49,3 \text{ mg/dl} \pm 2,1$ auf $44,6 \text{ mg/dl} \pm 1,8$ ($p=0,001$). Bei den Insulinresistenten war die Abnahme des HDL-Wertes von $47,0 \text{ mg/dl} \pm 3,8$ vor Diät um 7 % auf $43,5 \text{ mg/dl} \pm 3,1$ nicht signifikant ($p=0,182$) (Abb. 14).

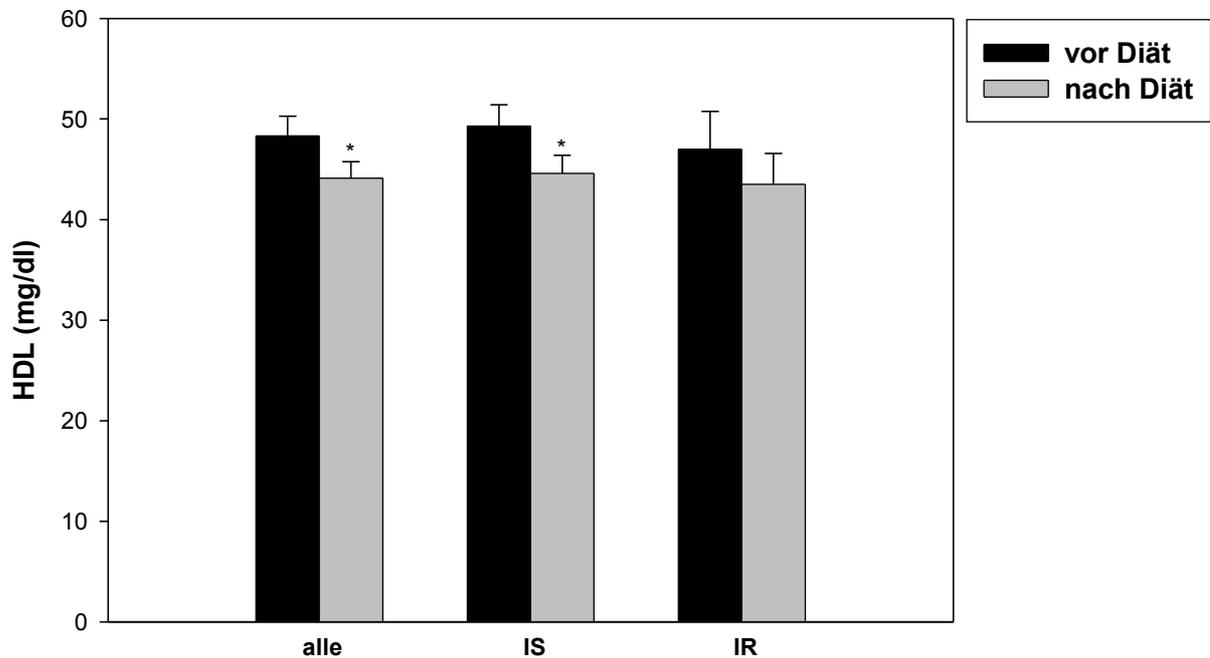


Abb. 14: Nüchtern-Serumspiegel des HDL-Cholesterins (in mg/dl) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

LDL:

Das LDL-Cholesterin zeigte in der Gesamtpopulation unter kohlenhydratreicher Ernährung einen Abfall um 3 %. Hierbei lag der Ausgangswert vor Diät bei 104,1 mg/dl \pm 4,7 und nach Diät bei 101,2 mg/dl \pm 3,7, d.h. nicht signifikant ($p=0,228$). In der Gruppe der Insulinsensiblen betrug der LDL-Serumspiegel vor Intervention 101,3 mg/dl \pm 5,8, danach lag er bei 97,0 mg/dl \pm 3,9 ($p=0,211$). In der insulinresistenten Gruppe nahm das LDL nur sehr gering von 107,8 mg/dl \pm 7,9 auf 106,8 mg/dl \pm 6,8 nach Diät ab ($p=0,768$) (Abb.15).

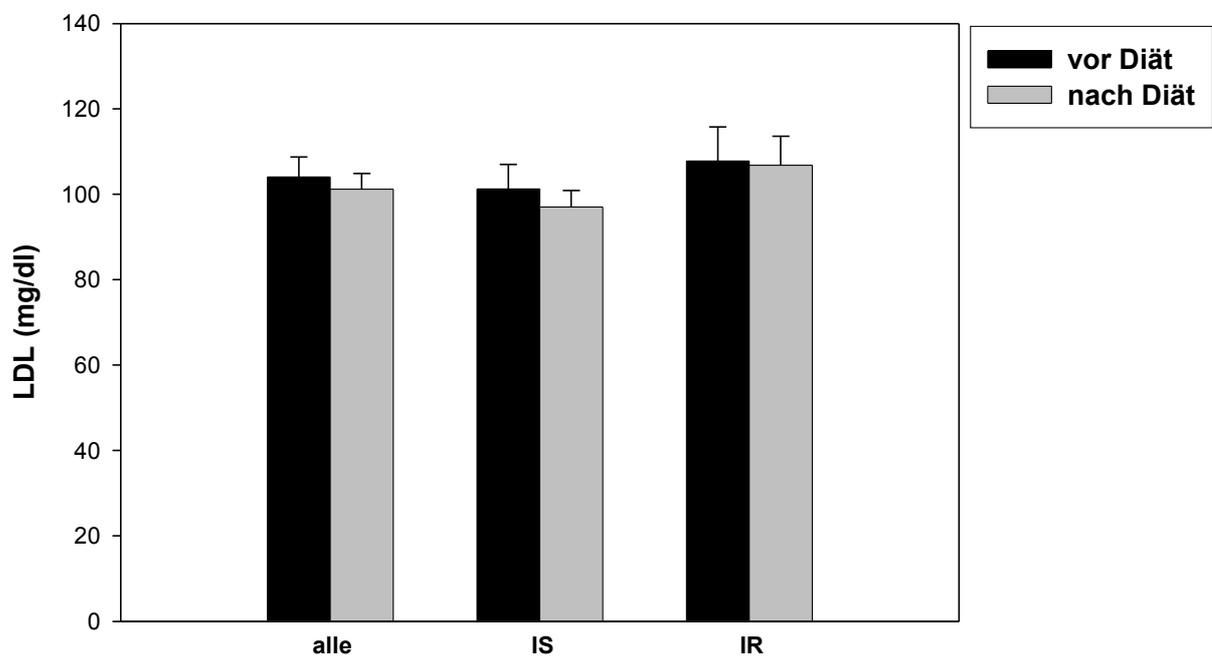


Abb. 15: Nüchtern-Serumspiegel des LDL-Cholesterins (in mg/dl) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

LDL/HDL-Quotient:

Die Veränderungen des LDL/HDL-Quotienten verhielten sich analog zu seinen beiden Ausgangswerten. In der Gesamtgruppe zeigte er unter kohlenhydratreicher Ernährung eine signifikante Zunahme von $2,2 \pm 0,1$ vor Intervention auf $2,4 \pm 0,1$ nach Intervention ($p=0,030$). Bei den Insulinsensiblen lag der Quotient zu Beginn der Studie bei $2,1 \pm 0,1$. Nach dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung nahm der Quotient signifikant um 7 % auf $2,3 \pm 0,2$ zu ($p=0,003$). In der insulinresistenten Gruppe zeigte sich keine wesentliche Veränderung ($2,4 \pm 0,2$ vs. $2,6 \pm 0,2$; $p=0,320$) (Abb. 16).

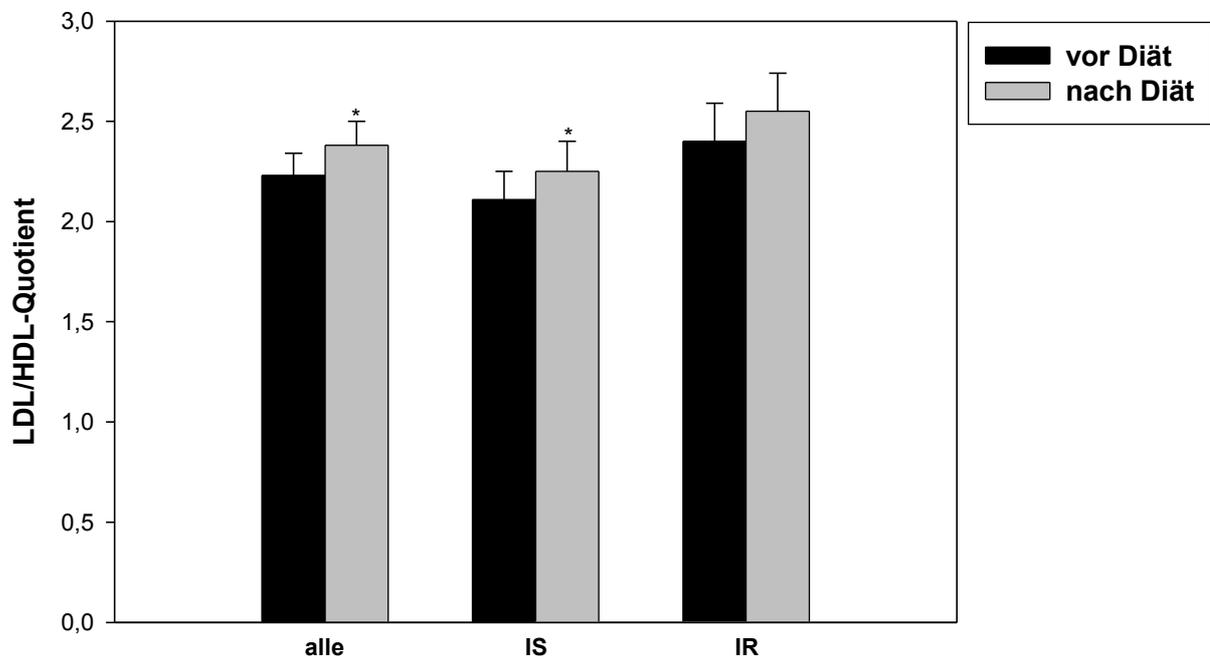


Abb. 16: LDL/HDL-Quotient der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

Triglyzeride:

Der Triglyzerid-Basalwert nahm in der Gesamtpopulation von 115,9 mg/dl \pm 14,5 vor Intervention auf 124,5 mg/dl \pm 16,9 nach Diät zu ($p=0,343$). Auch in den Subgruppen war kein Unterschied; die Zunahme der Triglyzeride in der insulinsensiblen Gruppe von 81,6 mg/dl \pm 6,2 um 17 % auf 95,3 mg/dl \pm 16,7 ($p=0,286$), bei den Insulinresistenten mit 158,2 mg/dl \pm 28,8 auch nur irrelevant höher als der Ausgangswert ($p=0,885$) (Abb. 17).

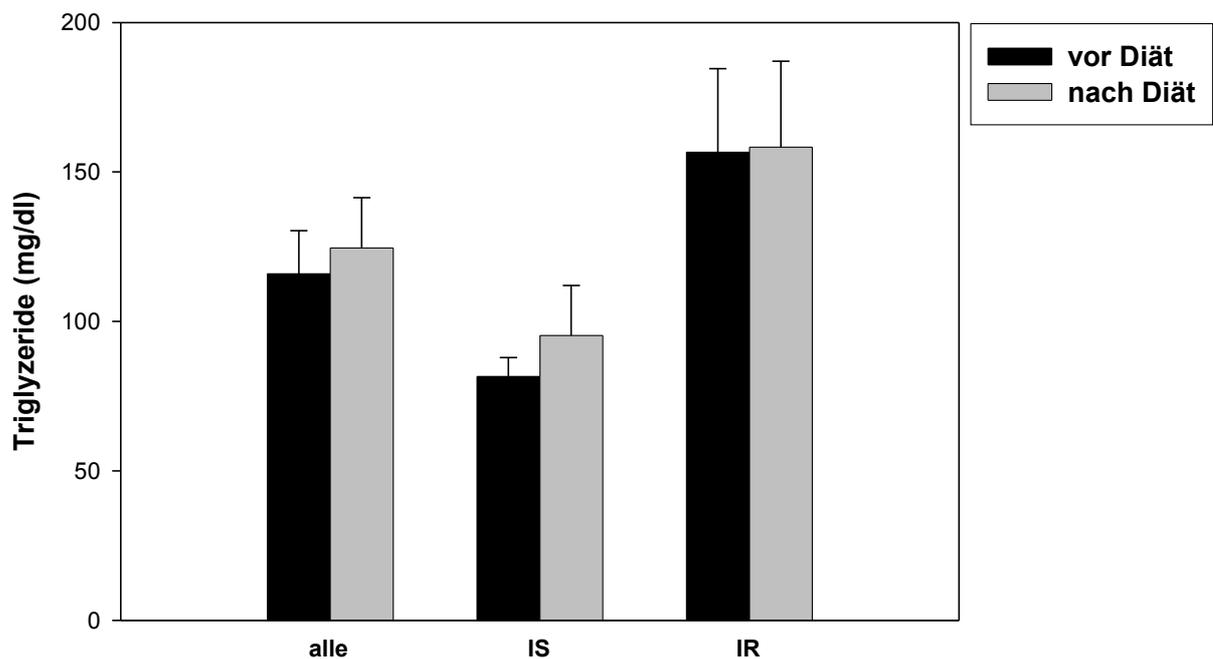


Abb. 17: Nüchtern-Serumspiegel der Triglyzeride (in mg/dl) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

Cholesterin:

Der Nüchtern-Cholesterinwert der Gesamtgruppe nahm von 169,4 mg/dl \pm 5,7 zu Beginn der Studie um 3 % auf 164,1 mg/dl \pm 5,5 nach Diät ab ($p=0,014$). Besonders in der insulinsensiblen Gruppe fiel der Ausgangswert des Cholesterins signifikant von 164,6 mg/dl \pm 7,8 um 5 % auf 156,9 mg/dl \pm 6,1 ab ($p=0,037$). Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Abnahme des Cholesterinwertes bei den insulinresistenten Probanden von 175 mg/dl \pm 9,1 auf 172,5 mg/dl \pm 9,1 keine statistische Relevanz ($p=0,186$) (Abb. 18).

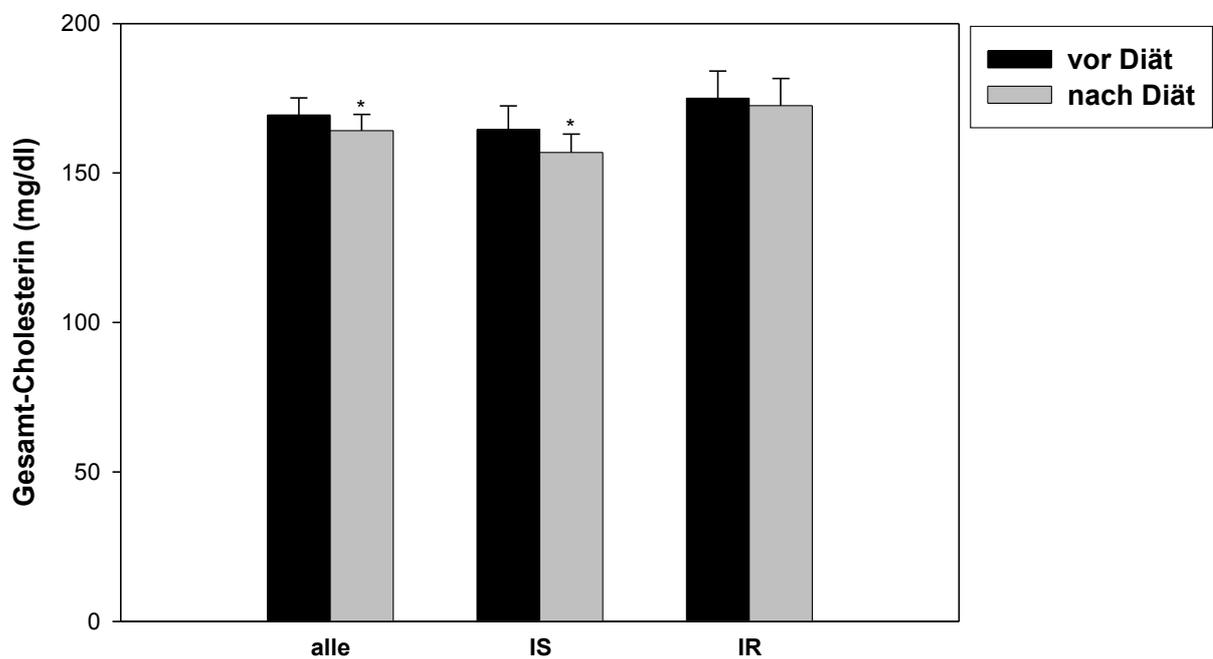


Abb. 18: Nüchtern-Serumspiegel des Gesamtcholesterins (in mg/dl) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

Glyzerol:

Zu Beginn der Studie lag der Glyzerol-Nüchternwert in der Gesamtpopulation bei $67,9 \mu\text{mol/l} \pm 3,2$, und unverändert nach diätetischer Intervention praktisch identisch bei $67,4 \mu\text{mol/l} \pm 9,7$ ($p=0,97$). In der Gruppe der Sensiblen stieg er nach Diät von $68 \mu\text{mol/l} \pm 4,9$ um 15 % auf $78,4 \mu\text{mol/l} \pm 16,3$ an ($p=0,576$). In der Gruppe der Resistenten nahm die Serumkonzentration des Glyzerols von $67,7 \mu\text{mol/l} \pm 4$ um 20 % auf $53,9 \mu\text{mol/l} \pm 7,5$ ab ($p=0,130$) (Abb. 19).

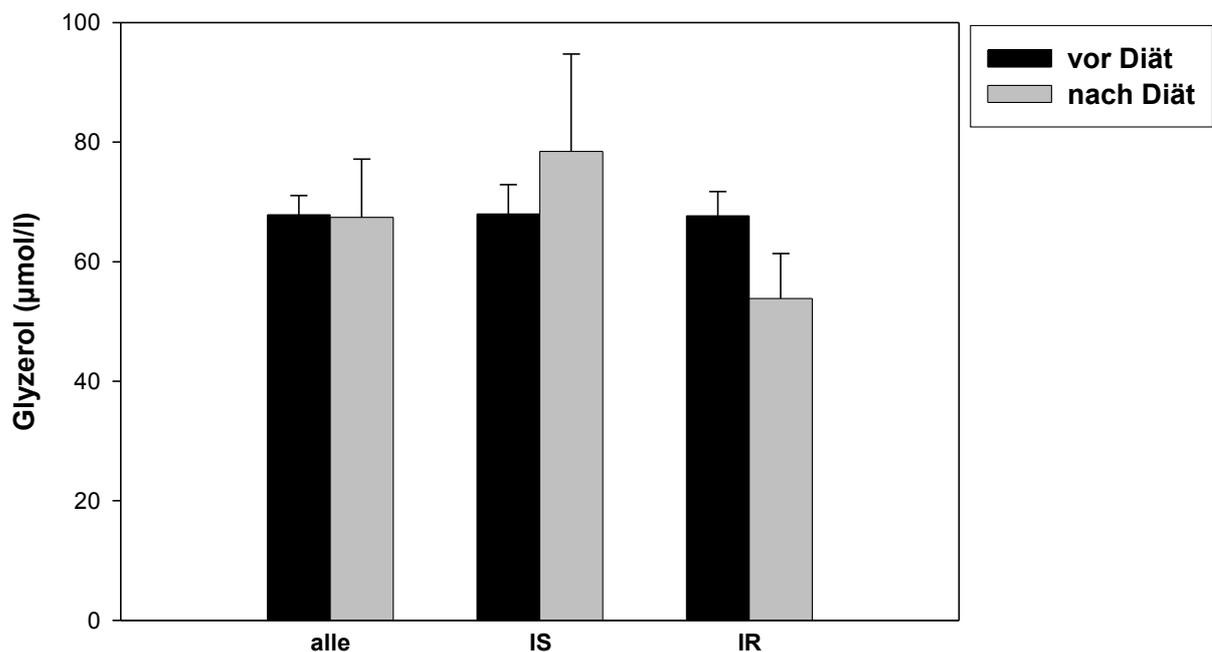


Abb. 19: Nüchtern-Serumspiegel des Glyzerols (in $\mu\text{mol/l}$) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

Freie Fettsäuren:

Die Nüchternwerte der Freien Fettsäuren stiegen in der Gesamtgruppe von $375,8 \mu\text{mol/l} \pm 21,5$ vor Intervention auf $423 \mu\text{mol/l} \pm 26,9$ nach dreitägiger Diät an. Dies entspricht einer Zunahme von 13 % ($p=0,174$). Vergleicht man die Spiegel der Freien Fettsäuren im Serum vor und nach kohlenhydratreicher Diät in der insulinsensiblen Gruppe, so nahm der Wert um 21 % von $349,6 \mu\text{mol/l} \pm 28,2$ auf $422,8 \mu\text{mol/l} \pm 35$ zu ($p=0,137$). Auch in der insulinresistenten Gruppe stieg der Nüchternwert der Freien Fettsäuren an von $408,1 \mu\text{mol/l} \pm 31,9$ vor Diät und auf $423,2 \mu\text{mol/l} \pm 43,3$ nach Diät ($p=0,765$). (Abb. 20).

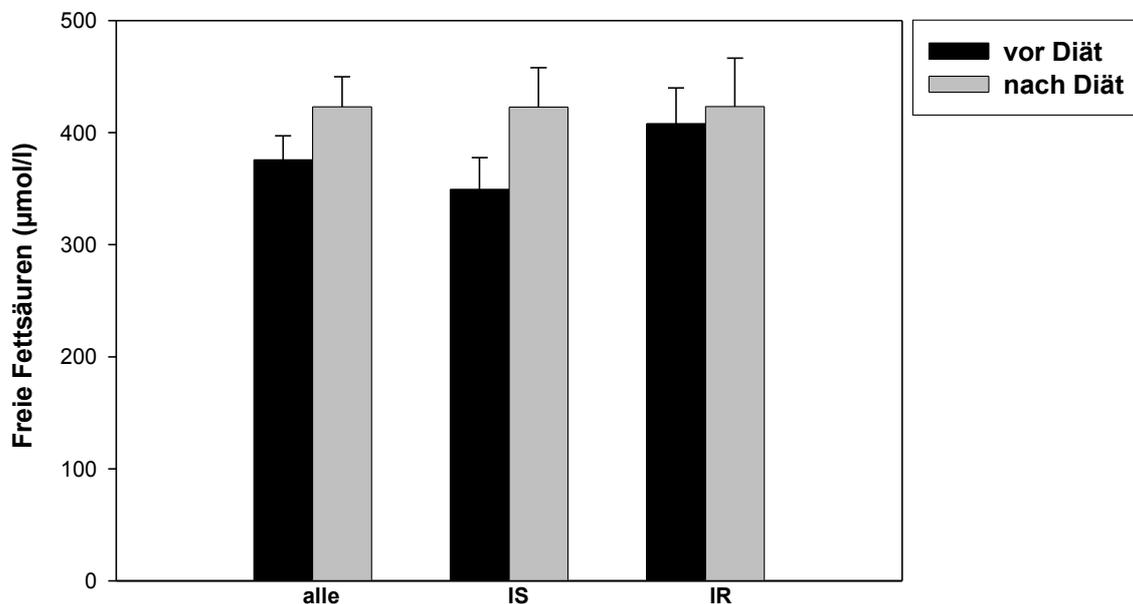


Abb. 20: Nüchtern-Serumspiegel des Freien Fettsäuren (in $\mu\text{mol/l}$) der Gesamtgruppe (alle) und der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

III.3.2 Intramyozelluläre Lipide (IMCL) (Gesamtgruppe, Untergruppen)

IMCL im Musculus Tibialis Anterior:

Unter der KH reichen Kost kam es zu einer Abnahme des IMCL. Diese Abnahme des intramyozellulären Fettgehalts im M. Tibialis Anterior der Gesamtgruppe von $4,43 \text{ AU} \pm 0,45$ vor Intervention um 17 % auf $3,69 \text{ AU} \pm 0,37$ nach Intervention zeigte einen klaren statistischen Trend ($p=0,051$). Dennoch findet sich auch eine große Streuung: Individuell betrachtet fällt auf, dass bei 8 Probanden der Lipidgehalt nach Diät sogar anstieg. Bei Proband Nr. 23 sogar um 115,7 % (Abb. 21).

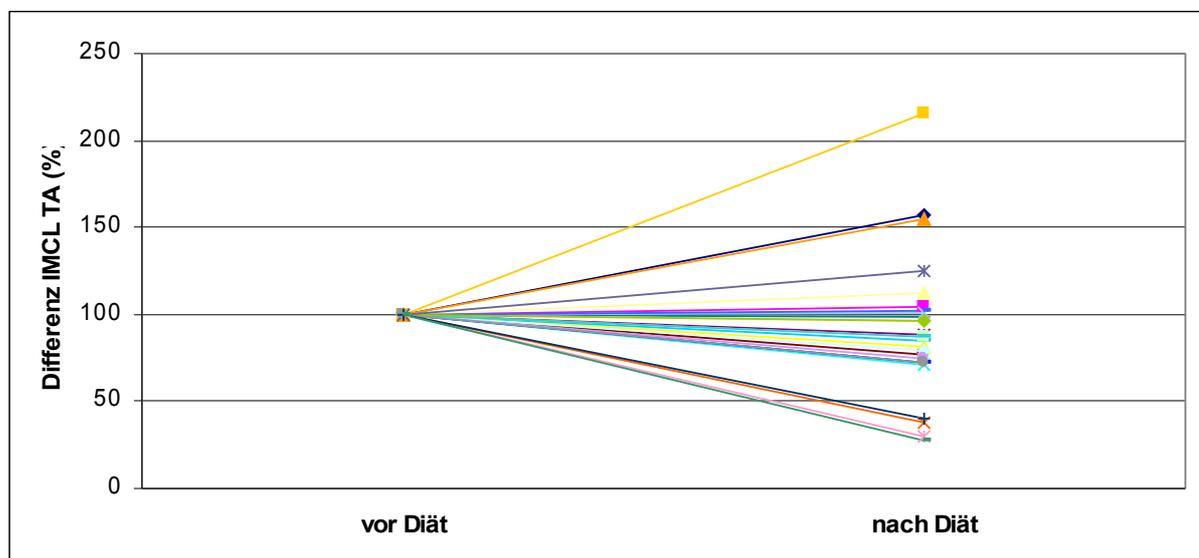


Abb. 21: Relative Veränderung des intramyozellulären Lipidgehalts jedes Probanden nach dreitägiger diätetischer Intervention in Prozent vom Ausgangswert im M. Tibialis Anterior (TA).

Betrachtet man die beiden Untergruppen getrennt, so zeigt sich in der Gruppe der Insulinsensiblen eine statistisch signifikanter Abfall des IMCL im M. Tibialis Anterior von $4,22 \text{ AU} \pm 0,61$ vor kohlenhydratreicher Diät um 26 % auf $3,14 \text{ AU} \pm 0,45$ nach Diät. Bei den Insulinresistenten zeigte sich ebenfalls im Mittel eine Abnahme nach Diät um 7 % auf $4,32 \text{ AU} \pm 0,58$ ($p=0,588$) (Abb. 22).

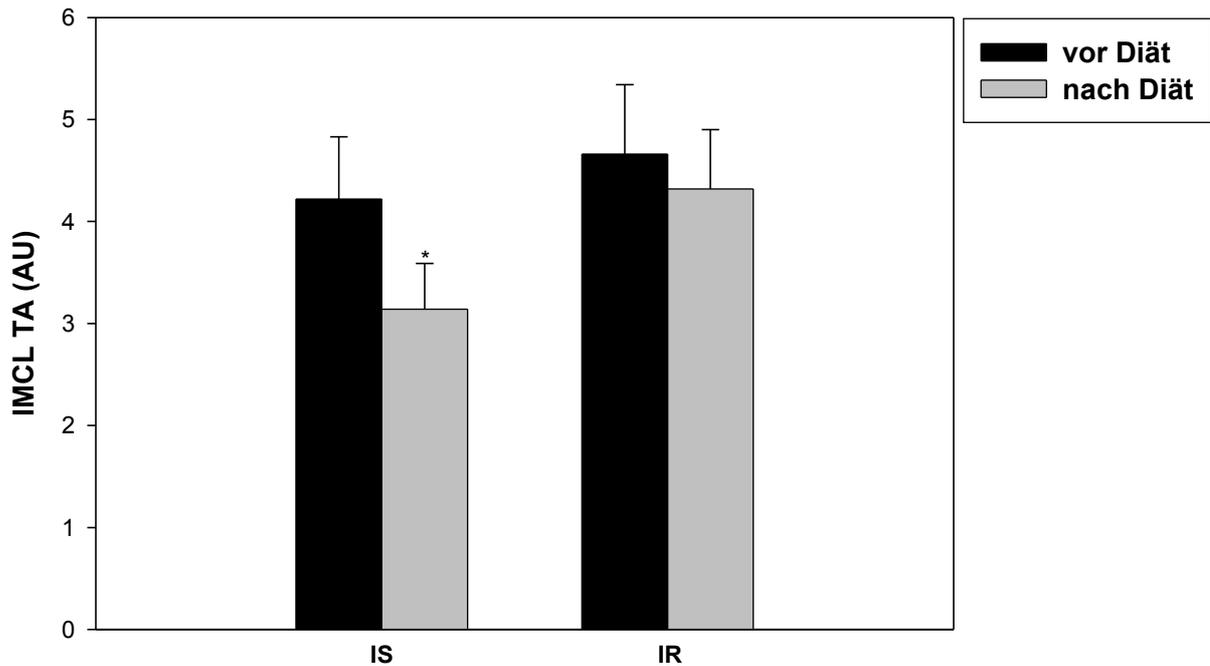


Abb. 22: Intramyocellulärer Fettgehalt (IMCL) im M. Tibialis Anterior (TA) der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

IMCL im Musculus Soleus:

Der intramyozelluläre Fettgehalt im M. Soleus in der Gesamtgruppe nahm von $14,74 \text{ AU} \pm 1,29$ vor Ernährungsumstellung um 1 % auf $14,57 \text{ AU} \pm 1,25$ nach Umstellung ab ($p=0,679$) (Abb. 23).

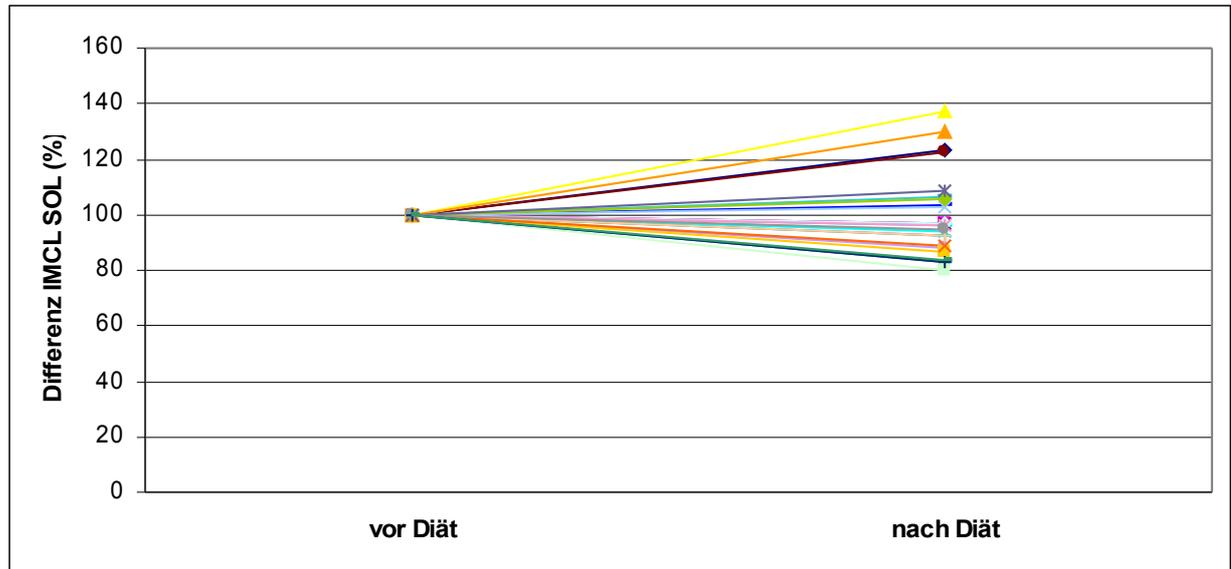


Abb. 23: Relative Veränderung des intramyozellulären Lipidgehalts jedes Probanden nach dreitägiger diätetischer Intervention in Prozent vom Ausgangswert im M. Soleus (SOL).

In der Subgruppe der Insulinsensiblen zeigte sich ebenfalls eine nicht signifikante Abnahme des Lipidgehalts nach Diät. Hier fiel der Anteil von $14,81 \text{ AU} \pm 2,03$ um 3 % auf $14,43 \text{ AU} \pm 2,11$ ab ($p=0,427$). Bei den Insulinresistenten lag der intramyozelluläre Lipidanteil zu Beginn der Studie bei $14,66 \text{ AU} \pm 1,59$ und nach dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung unverändert bei $14,74 \text{ AU} \pm 1,24$ ($p=0,902$) (Abb. 24).

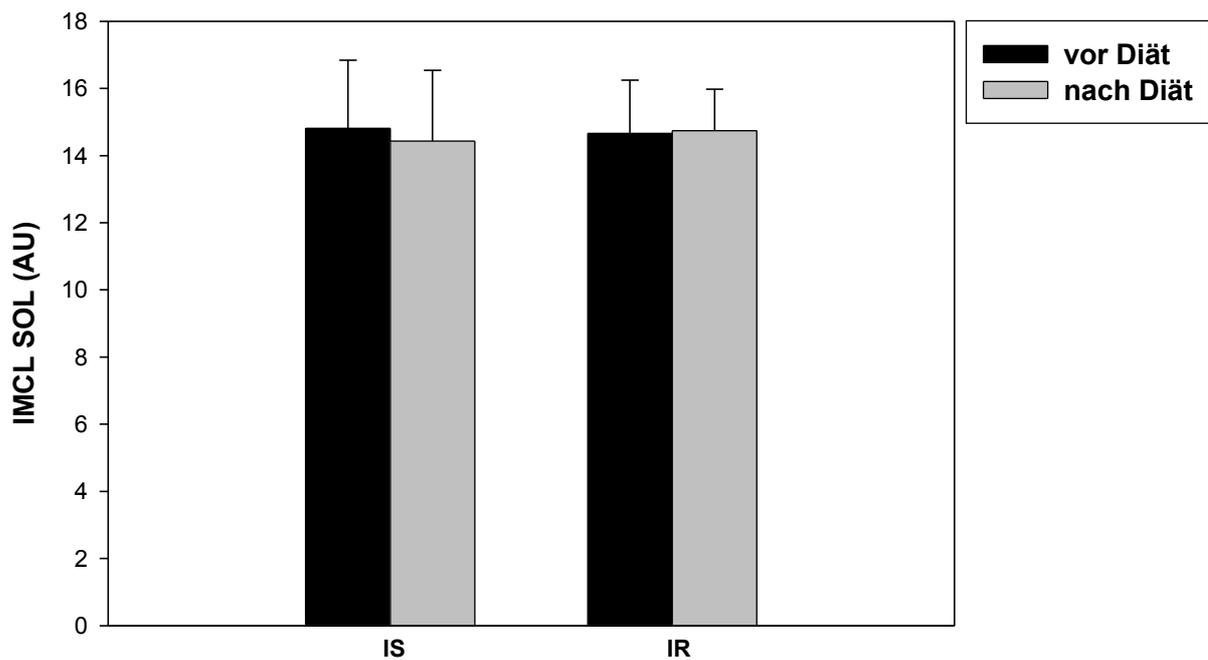


Abb. 24: Intramyocellulärer Fettgehalt (IMCL) im M. Soleus (SOL) der beiden Untergruppen insulinsensibel (IS) und insulinresistent (IR) vor und nach kohlenhydratreicher Diät. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardfehler.

IV DISKUSSION

1997 erklärte die Weltgesundheitsorganisation Adipositas (Fettleibigkeit) zur globalen Epidemie und damit zu einem ernst zu nehmenden Problem der öffentlichen Gesundheit, denn mit dem ansteigenden Körpergewicht steigt auch das Risiko von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus vom Typ 2, Herzkrankheiten, Bluthochdruck und Lipidstoffwechselstörungen.

Adipositas ist in der Regel auf eine ungesunde Ernährungsweise (Feskens et al., 1995; Salmeron et al., 1997) in Kombination mit einem passiven Lifestyle (Bloomgarden, 1998; Jacob & Halle, 2006) zurückzuführen. Im Laufe der Zeit fand ein globaler Wandel der Ernährungsgewohnheiten statt. Die heutige Nahrung in der Ära der Junk-Food-Gesellschaft zeichnet sich hauptsächlich durch die deutliche Zunahme des Fettanteils (besonders der gesättigten Fettsäuren) sowie der Zucker (insbesondere der einfachen) und des Salzgehaltes aus.

Den o.g. Begleiterkrankungen liegt die Insulinresistenz, insbesondere die der Skelettmuskulatur, zugrunde. Es konnte mehrfach in Studien nachgewiesen werden, dass diese verminderte Insulinsensitivität mit einem erhöhten intramyozellulären Lipidanteil einhergeht (Bachmann et al., 2001; Jacob et al., 1999; Krssak et al., 1999). Eine kurzfristige fettreiche Ernährung beeinflusst die Insulinsensitivität negativ (Bachmann et al., 2001). Über die Auswirkung einer kurzfristigen kohlenhydratreichen Ernährung gibt es jedoch noch zu wenig Erfahrung. Uneinheitlich sind auch die Ergebnisse bezüglich Einflusses der Kohlenhydrate auf den Lipidmetabolismus.

In der vorliegenden Studie sollte an männlichen Nachkommen von Typ 2 Diabetikern der Einfluß einer kurzfristigen (dreitägigen) kohlenhydratreichen Diät (wenig Fett, >60% KH-Anteil) auf die Insulinsensitivität und den intramyozellulären Lipidgehalt untersucht werden. Zur Quantifizierung dieser Parameter wurden der hyperinsulinämisch-euglykämische Glukose-Clamp sowie die ¹H-Magnetresonanz-Spektroskopie herangezogen. Von weiterem Interesse war, ob sich unter KH-reicher Diät Änderungen im Lipidstoffwechsel zeigen.

IV.1 Einfluss kohlenhydratreicher Kost auf die Insulinsensitivität

Die Umstellung der Ernährung auf extrem kohlenhydratreiche Kost zeigte nach drei Tagen keinen Einfluß auf die Insulinsensitivität. Weder bei den insulinsensiblen noch bei den insulinresistenten Probanden gab es wesentliche Änderungen in den Parametern, welche die Insulinsensitivität direkt oder indirekt widerspiegeln (GIR, MCR, ISI). Somit konnte in dieser Studie kein Rückschluß auf eine Verschlechterung bzw. Verbesserung des Glukosestoffwechsels nach kurzfristiger Zunahme des Kohlenhydratanteils in der Ernährung gezogen werden.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Bachmann et al. Diese konnte nach kurzfristiger diätetischer Umstellung auf hohen Kohlenhydratanteil in der Kost auch keinen signifikanten Unterschied in der Insulinsensitivität nachweisen (Bachmann et al., 2001).

Insgesamt ist jedoch die Datenlage bezüglich Einfluß einer kohlenhydratreichen Ernährung auf die Insulinsensitivität sehr uneinheitlich. Die Einflüsse werden kontrovers diskutiert (Daly et al., 1997). Viele Faktoren sind zu berücksichtigen. Der Einfluß des glykämischen Index (GI), bzw. der glykämischen Last, welche zum jeweiligen GI auch den Kohlenhydratgehalt der einzelnen Lebensmittel berücksichtigt (nicht aber Fett und Eiweiß), gewinnen hierbei fraglich zunehmend an Bedeutung. Gross et al konnten einen Zusammenhang zwischen Zunahme von einfachen, raffinierten sowie Abnahme von komplexen Kohlenhydraten in der Ernährung und Prävalenz des Diabetes mellitus zeigen (Gross et al., 2004). Auch weitere Arbeitsgruppen kamen zu ähnlichem Fazit (Ludwig et al., 1999; Marshall et al., 1997; Meyer et al., 2000; Salmeron et al., 1997, 2 Studien). Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Kiens et al. Diese konnte in einer randomisierten cross-over-Studie keinen Benefit bzw. keinen Zusammenhang zwischen Art der eingenommenen Kohlenhydrate und dem mit ihr verbundenen GI und Einfluß auf die Insulinsensitivität nachweisen (Kiens & Richter, 1996).

Andere Daten deuten darauf hin, dass eher der Faseranteil in der Nahrung als die gesamt vorhandenen Kohlenhydrate mit jeglichem glykämischen Index

direkt für den Effekt der Kohlenhydrate auf die Insulinsensitivität beim Menschen verantwortlich ist. Eine niedrig-GI-Ernährung mit einem hohen Faseranteil und Vollkornprodukten scheint den Insulin- und Glukosestoffwechsel zu verbessern und das Risiko eines Typ 2 Diabetes zu vermindern. Dies mag heissen, dass der Faseranteil in einer niedrig-GI-Ernährung womöglich eine wesentliche Rolle in deren metabolischen Effekte spielt (Hu et al., 2001).

Im Gegensatz zur Uneinstimmigkeit bezüglich Einfluß des GI herrscht bezüglich des positiven Effekts einer faserreichen Ernährung und der Vollkornprodukte auf die Insulinsensitivität eine einheitliche Meinung (Hung et al., 2003; Liese et al., 2003; McKeown et al., 2004; Pereira et al., 2002). Solch eine Ernährung mit mindestens 3-10 g Fasern pro Tag könnte daher sogar von Vorteil in der Behandlung des metabolischen Syndroms sein (Davy & Melby, 2003).

Die Arbeit von McAuley et al. zeigte, dass der größte Benefit zur Prävention einer koronaren Herzerkrankung und eines Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen einer kohlenhydratarmen, proteinreichen Diät zu erreichen sei. Um den selben Vorteil mit einer kohlenhydratreichen Ernährung zu erzielen, müsste diese u.a. insbesondere mit Fasern bereichert sein (McAuley et al., 2005 + 2006).

Ein möglicher Mechanismus, nach dem eine niedrig-GI-Diät einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer KHK hat, ist die Beeinflussung der Insulinsensitivität mittels Suppression der Fettsäureausschüttung (Stears & Byrne, 2001; Wolever et al., 1995).

Ljungqvist konnte einen anderen Bereich therapeutischen bzw. präventiven Einsatzes von erhöhter Kohlenhydratzunahme nachweisen. Sie zeigten, dass präoperativ in größerer Menge zugeführte Kohlenhydrate eine postoperative Insulinresistenz im Rahmen des OP-Stress signifikant senken konnten (Ljungqvist, 2002).

Eine weitere Überlegung ist, dass die Restriktion fettreicher und die Diät mit kohlenhydratreicher Ernährung einen positiven Effekt auf die Insulinsensitivität bei Menschen mit niedrigem Adiponektin hat, wie es z.B. bei Übergewichtigen oder Typ 2 Diabetikern der Fall ist (Weyer et al., 2001). Adiponektin ist ein Hormon, welches die Insulinwirkung an den Adipozyten stimuliert (Thamer et al., 2004).

In unserer Studie wurde nicht näher auf die Komplexität der eingenommen Kohlenhydrate eingegangen. Es mag sein, dass sich die Effekte der komplexen und nicht komplexen Kohlenhydrate gegenseitig aufgehoben haben und hierin ein Grund für die neutrale Einwirkung auf die Insulinsensitivität zu finden ist. Weiterhin muß bedacht werden, dass durch die Zunahme des Kohlenhydratanteils der Anteil an Fett in der Nahrung geringer war. Dies kann wiederum andere Stoffwechseleffekte nach sich ziehen (Bessesen, 2001).

In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Umstellung von fettreicher auf kohlenhydratreicher Ernährung eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität sowohl bei diabetischen (Howard et al., 1991) als auch bei gesunden Probanden mit sich brachte (Perez-Jimenez et al., 2001; Swinburn et al., 1991).

Darüberhinaus wird angenommen, dass die tatsächliche Blutzuckerreaktion stark davon abhängt, welche Lebensmittel (KH, Eiweisse und Fette) zusammen verzehrt werden. Auch die Verarbeitung und Art der Zubereitung müßte bedacht werden (Bessesen, 2001).

Zur Abklärung der Einflüsse von Kohlenhydraten jeglicher Art auf den Zuckerstoffwechsel müssten noch weitere Studien durchgeführt werden, die direkte Vergleiche beispielsweise zwischen Kohlenhydraten mit unterschiedlichem glykämischen Index ermöglichen.

Berücksichtigt man auch noch den Einfluss genetischer Inhomogenitäten so wird deutlich, dass noch zu viele Informationen fehlen, um konkrete Empfehlungen bezüglich optimale Nahrungszusammenstellung, insbesondere bei Diabetikern, machen zu können (Howard, 2002).

IV.2 Einfluss kohlenhydratreicher Kost auf den intramyozellulären Lipidgehalt

Die zunehmende Epidemie der Adipositas und des Typ 2 Diabetes haben ein wachsendes Interesse für das Verständnis der potentiellen Mechanismen der ernährungsbedingten Insulinresistenz hervorgerufen (Obici & Rossetti, 2003). Dabei ist ein Fokus des Interesses auf die intra-(myo-)zellulär gelegenen Lipide gerichtet.

Der negative Einfluß fettreicher Ernährung auf das intramyozellulär gelegene Lipidkompartiment und die mit ihm im Zusammenhang liegende Insulinresistenz ist bislang in der Literatur mehrfach und einheitlich beschrieben worden (Bachmann et al., 2001; Dobbins et al., 2001; Ganter, 2006; Mayer, 2003).

Zum Einfluß kohlenhydratreicher Ernährung auf dieses intramuskulär gelegene Lipidkompartiment gibt es bislang nur sehr wenige Studien. Es ist auch nicht eindeutig geklärt, welcher Mechanismus der intramyozellulären Lipideinlagerung zugrunde liegt. Neben dem erwähnten diätetischen Einfluß spielen u.a. die Hyperglykämie (Laybutt et al., 1997), die Hyperinsulinämie (Brechtel et al., 2001), Störungen der Lipolyse (Jacob et al., 1999) und Bewegungsmangel (Andersson et al., 2000; Stettler et al., 2005) eine Rolle in der muskulären Lipidakkumulation.

Schon zu Anfang unserer Untersuchungen fielen große Unterschiede zwischen der Menge der intramyozellulären Lipide im M. Tibialis Anterior und im M. Soleus auf. Bei fast allen Teilnehmern lag der IMCL-Gehalt im M. Soleus um mehr als das Doppelte höher als im M. Tibialis Anterior. Die Erklärung findet sich in den differenten metabolischen Eigenschaften der Muskeltypen. Typ-I-Muskelfasern, wie sie im M. Soleus zu finden sind, haben grundsätzlich einen höheren Lipidanteil, weisen jedoch auch eine höhere oxidative Enzymkapazität, höhere Rate der Fettsäureaufnahme sowie eine höhere Empfindlichkeit hinsichtlich des insulinvermittelten Glukosetransports aus. Somit muß das Vorkommen von Fett in der Skelettmuskelzelle nicht unbedingt von Nachteil sein, solange es in einem Muskel vorhanden ist, der die

Eigenschaft und Kapazität besitzt, Lipide effizient zu metabolisieren (Kelley et Mandarino, 2000).

Der glykolytische M. Tibialis Anterior, welcher vorwiegend von Typ-II-Fasern charakterisiert wird, gewinnt Energie aus der Metabolisierung von Glukose. Vermehrtes Fett in solchen Typ-II-Fasern kann nicht in demselben Maß metabolisiert werden. Dies führt folglich zur Lipidakkumulation in diesen Muskelfasern. Somit hat der Nachweis einer erhöhten Fettkonzentration in den Muskelzellen des glykolytischen, nicht auf Lipidoxidation ausgerichteten M. Tibialis Anterior vermutlich eine größere Aussagekraft hinsichtlich des Vorhandenseins einer Insulinresistenz.

Nach kohlenhydratreicher Diät waren die Veränderungen der intramyozellulären Lipidpools im M. Tibialis Anterior ausgeprägter als im M. Soleus. Insbesondere bei den insulinsensiblen Probanden zeigte sich nach kohlenhydratreicher Kost eine signifikante Abnahme des IMCL-Gehalts im M. Tibialis Anterior um 26%. Bei den Insulinresistenten war auch eine Abnahme im selben Muskel zu vermerken, jedoch nicht so relevant (7%). Es mag sein, dass die insulinresistenten Probanden eine Subpopulation darstellen, die im Vergleich zur insulinsensiblen Gruppe eine metabolisch ungünstigere Ausgangssituation aufgrund ihrer bereits erhöhten IMCL-Speicher und bereits induzierten Insulinsensitivität haben (zur Nieden, 2006). Die Änderungen der IMCL-Pools im M. Soleus verzeichneten nach dreitägiger Diätphase keine Relevanz. Anhand der vorliegenden Ergebnisse unserer Studie könnte angenommen werden, dass kohlenhydratreiche Kost einen eher positiven Einfluß auf die intramyozellulären Lipide hat.

Solch positive Einwirkung einer Ernährung reich an Kohlenhydraten auf die IMCL konnte Goff et al. an Veganern im Vergleich zu Omnivoren zeigen. Die veganische Ernährungsform ist durch einen hohen Anteil an Kohlenhydraten mit niedrigem glykämischen Index und Nicht-Stärke-Polysacchariden charakterisiert. Die Untersuchungen zeigten, dass die Veganer eine signifikant niedrigere intramuskuläre Lipidakkumulation hatten jedoch ohne nachweisbare Einwirkung auf die Insulinsensitivität (Goff et al., 2005).

Eine an Kohlenhydraten angereicherte Ernährung zeigte im Vergleich zur fettreichen Diät keinerlei Effekt auf die Menge der IMCL bei Ausdauerathleten (Vogt et al., 2003).

De Bock´s Arbeitsgruppe fand während körperlicher Belastung und gleichzeitiger Kohlenhydratzufuhr, im Gegensatz zum Nüchternstatus mit Belastung, keine relevante Abnahme der IMCL (De Bock et al., 2005). Im Vergleich hierzu konnten Tamura et al. nach 2-wöchiger kohlenhydratreicher Ernährung und körperlichen Trainings bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine 19% Abnahme der IMCL nachweisen. Der IMCL-Abfall konnte bei Probanden ohne Training nicht nachgewiesen werden (Tamura et al., 2005). Das Ergebnis dieser Studie deutet darauf hin, dass muskuläre Arbeit / Belastung für eine IMCL-Senkung und Verbesserung der Insulinsensitivität des Muskels in Rahmen einer kurzzeitigen Intervention von Nöten ist.

Die zellulären Mechanismen für die Regulation des IMCL-Metabolismus während Belastung sind bislang wenig verstanden. Es ist klar, dass IMCL-Abbau während muskulärer Kontraktionen u.a. auch die Balance zwischen Lipolyse und FFA-Re-Veresterung reflektiert (Dyck & Bonen, 1998). Die Rolle der IMCL bei der Fettoxidation während körperlicher Belastung ist im letzten Jahrzehnt kontrovers diskutiert worden. Es gibt zunehmend Hinweise, dass die IMCL eine wichtige Energiequelle des Muskels während Belastung darstellen (Watt et al., 2002). Das Ausmaß des Beitrags zur Energiebeschaffung scheint von verschiedenen Faktoren abhängig zu sein, wie Muskelfasertyp (Bachmann et al., 2001; van Loon et al., 2003), Trainingszustand (Hurley et al., 1986; Phillips et al., 1996, Thamer et al., 2003), Geschlecht (Steffensen et al., 2002) und Diät (Helge, 2002; Watt et al., 2004).

Es ist bekannt, dass in hohen Mengen exogen zugeführte Kohlenhydrate die Rate der Fettoxidation während körperlicher Aktivität hemmen (Coyle et al., 1997). Neuerdings konnte gezeigt werden, dass Kohlenhydratzufuhr während Belastung die Lipaseaktivität, das die IMCL-Lipolyse hemmende Enzym, im Muskel runterreguliert (Watt et al., 2004).

Betrachtet man den Effekt des körperlichen Trainings auf den muskulären Glukosemetabolismus, so haben viele Arbeiten zeigen können, dass Aktivität

sowohl die insulin-abhängige als auch –unabhängige Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel verbessert (Hayashi et al., 1997; Ivy et al., 1999).

Andere Studien wiesen eine durch Training hervorgerufene Aktivitätszunahme der muskulären AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK). Die AMPK veranlasst die Translokation eines bestimmten Glukosetransporters vom Zytosol in die Plasmamembran und erhöht dadurch die insulinabhängige Glukoseaufnahme in den Muskel (Hayashi et al., 1997; Ivy et al., 1999). Die Aktivierung der AMPK fördert auch die intrazelluläre β -Oxidation der Lipide (Kelley & Mandarino, 2000).

Stettler et al. zeigten die Bedeutung der Immobilisierung: Probanden, die einer Bettruhe über 60 Stunden sowie einer gleichzeitigen kohlenhydratreichen Ernährung ausgesetzt wurden, zeigten einen signifikanten Anstieg der intramyozellulären Lipiddepots um 17 % (Stettler et al., 2005). Auch die Probanden mit fettreicher Nahrung hatten einen Anstieg der IMCL, sodaß man davon ausgehen kann, dass weniger die Kost für diese Zunahme verantwortlich ist, sondern eher die körperliche Immobilisation, bzw. der Bewegungsmangel.

Laut Johnson et al. ist anzunehmen, dass die erhöhte Insulinresistenz und die Mehreinlagerung von IMCL nach einer Fastenperiode bzw. nach fettreicher Kost eine Folge des fehlenden Kohlenhydratanteils in der Nahrung ist. Dadurch wird eine gesteigerte Lipolyse hervorgerufen (Johnson et al., 2006). Hiervon kann man indirekt ableiten, dass eine ausreichende Kohlenhydratmenge in der Nahrung präventiv für eine Lipidakkumulation im Muskel wirken könnte.

Der IMCL-Anstieg mit parallelem Abfall des Malonyl-CoA unterstützt das Konzept, dass durch die Nüchternphase eine Mobilisierung von FFA provoziert wird. Dadurch wird die Lipidoxidation aktiviert. Übersteigt das Angebot der FFA die oxidative Kapazität des Muskels, so wird der Rest als IMCL gespeichert (Beha et al., 2006).

Weitere Untersuchungen an Ratten konnten zeigen, dass die exzessive Zufuhr von Zuckern (Disacchariden) sowie auch von Fetten zu erhöhter IMCL-Akkumulation führt, was mit adaptiven metabolischen Vorgängen der muskelspezifischen Mitochondrien einhergeht. Dies wiederum hat eine verminderte mitochondriale ATP-Produktion und erhöhte reaktive Sauerstoffradikale zur Folge (Chanseume et al., 2006).

Eine Untersuchung von Frost et al. belegte, dass eine Ernährungsumstellung auf niedrig-GI-Kost (~ 50 % KH) keine signifikante Änderung des IMCL-Gehaltes mit sich brachte, trotz wesentlich verbesserter Insulinsensitivität. Schlussfolgerung hiervon: Die kohlenhydrat-induzierte Manipulation der Insulinsensitivität findet unabhängig vom intramyozellulären Lipidgehalt statt (Frost et al., 2003).

Hier sei zu bemerken, dass Nahrungsmittel mit niedrigem GI reich an Kohlenhydraten sind, die eine komplizierte Fermentation nach sich ziehen. Diese verursachen eine geringere Hyperinsulinämie und wirken glykämieverbessernd, indem sie die hepatische Glukoseproduktion reduzieren (Thorburn et al., 1993). Somit mag diese diätetische Intervention ihren insulinsensitivierenden Effekt auf die Leber gehabt haben, mit der Folge einer Abnahme der hepatischen Glukoneogenese.

Insgesamt gesehen gibt es noch viel zu wenig Studien hinsichtlich des Effektes einer kohlenhydratreichen Ernährung auf die intramyozellulären Lipide. Für weiterführende Untersuchungen wären Studienbedingungen interessant, welche viele Einflußfaktoren mit in Betracht ziehen und auch in Kombination untersuchen, u.a. die detailliertere Nahrungszusammensetzung (was für Kohlenhydrate?), die körperliche Verfassung, körperliche Aktivitäten, Lebensstil, Vorerkrankungen, Genetik etc.

IV.3 Assoziation zwischen IMCL und Insulinsensitivität

Eine Vielzahl von Studien konnte mittels Biopsie und in vivo Magnetresonanz-Spektroskopie einen engen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Lipidakkumulation in der Skelettmuskulatur nachweisen (Forouhi et al., 1999; Jacob et al., 1999; Krssak et al., 1999; Perseghin et al., 1999). Auch in Tierstudien konnte diese Korrelation gezeigt werden (Koyama et al., 1997; Laybutt et al., 1997; Oakes et al., 1997). Hier ist, wie durch Protonen-Spektroskopie nachgewiesen, das intramyozelluläre und nicht das extramyozelluläre Fettkompartiment des Muskels von Bedeutung (Jacob et al., 1999; Krssak et al., 1999).

Mikrodialyse-Studien haben gezeigt, dass der intramyozelluläre Lipidpool strenger hormoneller Regulierung unterliegt und schon geringste Insulinkonzentrationen die regionale Lipolyse hemmen (Jacob et al., 1999; Stumvoll et al., 2000).

Viele Ergebnisse der o.g. Studien machten deutlich, dass das IMCL enger mit der Insulinresistenz als mit anderen Parametern der Adipositas, inclusive dem viszeralen Fettkompartiment, korreliert.

In zwei anderen Studien, durchgeführt an Verwandten/Nachkommen von Typ 2 Diabetikern, konnte die Insulinresistenz nicht einer vorliegenden Adipositas zugerechnet werden (Jacob et al., 1999; Perseghin et al., 1999).

Die Arbeitsgruppe um Jacob et al. konnte zeigen, dass auch bei schlanken, insulinresistenten Personen die IMCL signifikant erhöht sind.

Bei diesen nicht diabetischen insulinresistenten Personen scheint die insulinvermittelte Anti-Lipolyse gestört zu sein (Jacob et al., 1999; Stumvoll et al., 2000). Diese Personengruppe erlangt insofern Interesse, da bei ihnen die adipositas-assoziierten Einflussfaktoren nicht gegeben sind. Sie werden als eine Risikopopulation betrachtet, da ihr Normalgewicht eine eventuelle metabolische Störung übersehen läßt (Ruderman et al., 1998).

Auch Krssak et al. fanden heraus, dass die Insulinsensitivität unabhängig vom BMI ist (Krssak et al., 1999). Hier ist jedoch anzumerken, dass in dieser Studie sowohl Männer als auch Frauen eingeschleust wurden und als eine Gruppe analysiert wurden. Frauen scheinen bei gleichem BMI und gleicher

Insulinsensitivität eine höhere Menge an IMCL zu haben (Perseghin et al., 1999) sowie einen höheren Prozentsatz an Körperfett (Yki-Jarvinen, 1984).

Goodpaster sowie auch Mingrone et al. konnten einen signifikanten Abfall der IMCL in adipösen Personen nach Gewichtsverlust nachweisen (Goodpaster et al., 2000; Mingrone et al., 2001). Abnahme der IMCL ging mit Veränderungen in anderen Fettdepots einher, was dann wiederum unabhängig die Insulinsensitivität beeinflussen kann. Eine andere Studie konnte zwar einen Trend, jedoch keinen signifikanten Effekt einer Gewichtsabnahme adipöser Personen auf die Insulinsensitivität und die IMCL-Speicher zeigen (Malenfant et al., 2001).

In neueren Studien wurde gezeigt, dass die Beziehung zwischen IMCL und Insulinresistenz komplexer ist und durch die muskuläre Kapazität der Lipidoxidation beeinflusst wird (Goodpaster et al., 2001). Die oxidative Kapazität des Skelettmuskels, welche mit körperlichem Training zunimmt, kann durch die Bestimmung des $VO_2\text{max}$ abgeschätzt werden. Thamer et al. wiesen einen effektiven Zusammenhang zwischen $VO_2\text{max}$, IMCL-Menge und Insulinsensitivität nach. Dies zeigt, dass das Verhältnis zwischen IMCL und ISI durch sportliche Betätigung modifiziert wird (Thamer et al., 2003). Verminderte Insulinsensitivität kann durch hohe IMCL-Mengen nur bei Untrainierten hervorgesagt werden. Bei Trainierten/Athleten sagen erhöhte IMCL-Werte eine hohe Insulinsensitivität hervor. Eine mögliche Erklärung für dieses paradoxe Ergebnis mag in der erhöhten Glukosetransport-Kapazität des trainierten Muskels sein. Gesteigerter Glukosetransport würde die intramuskuläre Triglyzeridsynthese ermöglichen und zeitgleich die Insulinsensitivität erhöhen. Somit werden Messungen der oxidativen Kapazität des Skelettmuskels und des körperlichen Fettanteils unabkömmlich für die Interpretation des Zusammenhangs von IMCL und Insulinsensitivität.

IV.4 Einfluss kohlenhydratreicher Kost auf den Lipidstoffwechsel

Unsere Arbeit zeigte nach dreitägiger kohlenhydratreicher Diät bei den insulinresistenten Probanden keine statistisch relevanten Veränderungen der Lipidparameter im Blut. Umgekehrt sah man bei den Insulinsensiblen eine signifikante Abnahme des Gesamt- und des HDL-Cholesterins. Die FFA, Triglyzeride und das Glycerol nahmen zu, ein Trend war anzunehmen, dies war jedoch ohne statistische Relevanz.

Der Mechanismus, welcher bei einer kohlenhydratreichen Ernährung zu einer Hypertriglyzeridämie führt ist bislang unklar. Die Ursache könnte eine wesentliche Verminderung der Fettsäuren-Oxidation in der Leber sein. Dadurch stehen die freien Fettsäuren vermehrt für die Synthese von Triglyzeriden zur Verfügung, was einen Anstieg der Sekretion von VLDL-Triglyzeriden der Leber mit sich bringt (Mittendorfer & Sidossis, 2001). Außerdem stimuliert die KH-induzierte Hyperinsulinämie die Lipidsynthese und reduziert somit die Lipid-Clearance, sodass die Triglyzeride ansteigen.

Die Stimulation der Fettsäurensynthese durch diätetische Kohlenhydrate wird seit Jahrzehnten in unterschiedlichen Modellen untersucht (Herzberg, 1991; Sul & Wang, 1998) aber erst in den letzten Jahren in vivo an gewicht-stabilen Menschen evaluiert (Hudgins et al., 1996 + 1998; Parks et al., 1999). Im Tierversuch konnte an Ratten eine Hypertriglyzeridämie nach kohlenhydratreicher Kost nachgewiesen werden (Boivin & Deshaies, 1995). Überschüssige Kohlenhydrate werden im Rahmen der Glykolyse zu Pyruvat abgebaut. Dieses wird wiederum durch die Pyruvatdehydrogenase zu Acetyl-CoA oxidiert und steht anschließend der Fettsäuresynthese zur Verfügung. Dies bringt eine erhöhte Triglyzerid-Synthese sowie erhöhte Triglyzeridspiegel mit sich.

Patienten mit metabolischem Syndrom oder Diabetes haben meist auch einen gestörten Lipidmetabolismus. Die Dyslipidämie trägt am meisten zum hohen kardiovaskulären Risiko der Typ 2 Diabetiker bei. Schon 1979 erwähnte Zilvermit die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen postprandialer Lipidämie und erhöhtem Risiko einer KHK. Spätere Studien konnten diese Hypothese unterstützen (Jeppesen et al., 1995).

Insulin ist, abgesehen von seinen Effekten auf den Blutdruck und die Plasmalipide, auch für seine atherogene Wirkung bekannt. Dieses Hormon stimuliert den Transport von Cholesterin in die glatte Muskulatur der Gefäße und erhöht somit die endogene Lipidsynthese dieser Zellen (DeFronzo & Ferrannini, 1991).

Auffällig ist das typische Lipidmuster der Diabetiker mit erhöhten Gesamtcholesterin- und Triglyzeridspiegeln und erniedrigtem HDL, sowie kleine, dichte LDL-Partikel und einem hohen Gehalt an freien Fettsäuren (ADA, 2004; Haffner & Taegtmeyer, 2003). Eine Hypertriglyderidämie steht in enger Korrelation mit der Entwicklung einer Insulinresistenz (Koopmans et al., 1999; Moro et al., 2003).

Vergleicht man nun die Änderungen der Lipidparameter der Insulinsensiblen in unserer Studie, so finden sich Parallelen zu den Veränderungen bei einer Dyslipidämie und man könnte somit einen fördernden Effekt der kohlenhydratreichen Diät für die Entwicklung eines gestörten Lipidhaushaltes annehmen.

Zu dem Resultat, dass solch kohlenhydratreiche Ernährung die metabolischen Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung akzentuieren kamen auch Liu et al., nachdem sie 8 Patienten mit einer schon gegebenen Hypertriglyzeridämie eine kohlenhydratreiche Diät haben zukommen lassen. Bei diesen Probanden waren nach der diätetischen Phase die Plasma-Triglyzeride sowie die VLDL-Triglyzeride signifikant erhöht (Liu et al., 1983). Zu ähnlichem Resultat kamen auch andere Arbeitsgruppen (Coulston et al., 1989; Jeppesen et al., 1997; Komiyama et al., 2002).

Dagegen fand die Arbeitsgruppe um Rodriguez-Villar keine Differenzen in den Lipidwerten diabetischer Patienten nach Intervention mit Kohlenhydraten (Rodriguez-Villar et al., 2004).

Umgekehrt zeigten Kriketos et al., dass ein hoher Kohlenhydratanteil in einer fettreichen Ernährung die postprandialen Triglyzeride in gesunden, normolipämischen Probanden signifikant senken konnte. Dieses Phänomen könnte klinische Bedeutung haben, insbesondere bezüglich der Insulinsensitivität (Kriketos et al., 2003).

Die solch differenten Endergebnisse in all diesen Studien mögen auf die unterschiedlichen metabolischen Ausgangssituationen der Probanden beruhen.

Demzufolge dürfte es keine pauschale bzw. einheitliche Aussage bezüglich der Wirkung der Kohlenhydrate auf den Lipidhaushalt geben.

Eine Differenzierung je nach Ausgangssituation des Metabolismus sowie mehr Homogenität in den Studiendesigns wäre von Nöten. Bestimmte Gruppen reagieren ggf. empfindlicher auf die Zufuhr von Zuckern und deren metabolischen Auswirkungen. U.a. ist es unbekannt, ob adipöse Menschen, welche schon eine Insulinresistenz, hohe Insulinspiegel und niedrige Glukagonspiegel haben, empfindlicher auf den lipogenetischen Effekt einer Kost reich an Kohlenhydraten und arm an Fetten, welche die Insulinspiegel anheben mag, sind (Daly et al., 1997). Weiterhin ist beschrieben, dass auch die Zusammensetzung der Kohlenhydrate in der Ernährung (einfache/komplexe) auswirkend auf die Art und Ausmaß der postprandialen Lipidämie sein kann (Hudgins et al., 1998).

Die Quelle der Kohlenhydrate (Roggen, Weizen, Hafer) kann lt Hallikainen unterschiedliche Effekte auf den Cholesterin-Haushalt haben. So konnte er zeigen, dass Roggenbrot im Vergleich zu Weizenbrot klinisch vorteilhafter sein mag, da ersteres die Absorption von Cholesterin zu blockieren scheint (Hallikainen et al., 2006).

IV.5 Schlussfolgerung

Diese Studie sollte den Einfluss einer kurzfristigen, extrem kohlenhydratreichen Kost auf die Insulinsensitivität und die IMCL-Pools bei gesunden, nicht dicken Personen zeigen.

Die Daten zeigen, dass die Menge an IMCL bei insulinresistenten Menschen, im Vergleich zu den Insulinresistenten, akut durch diätetische Umstellung signifikant zunimmt, dieses jedoch ohne eine Abnahme der Insulinsensitivität mit sich zu bringen. Es mag sein, dass die insulinresistenten Probanden eine Untergruppe darstellen, die durch im Voraus erhöhte IMCL-Menge und bereits schlechtere Insulinsensitivität eine ungünstigere Ausgangssituation haben. Zu bemerken ist, dass in der Literatur dieser Einfluß kontrovers diskutiert wird.

Dem intramuskulären Lipidkompartiment wird eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus zugeschrieben. Während eine fettreiche Ernährung - zumindest kurzfristig - eine klare Verschlechterung der Insulinresistenz mit sich bringt (Bachmann et al., 2001), ist die Datenlage bezüglich des Einflusses einer mit Kohlenhydraten angereicherten Diät auf dieses Kompartiment uneinheitlich.

Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, müssen in Zukunft weitere Studien durchgeführt werden. Hierbei sollten in die Analysen diverse weitere Faktoren mit eingehen (u.a. detaillierte Nahrungszusammensetzung und direkter Vergleich der Effekte, körperliche Verfassung, Lifestyle, Genetik etc.).

V ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 stehen sowohl Störungen im Kohlenhydrat- als auch im Lipidstoffwechsel im Vordergrund. Dies macht sich u.a. in einer gestörten Insulinsekretion der β -Zellen sowie in einer Insulinresistenz der peripheren Zielgewebe (Skelettmuskulatur, Leber-, Fettgewebe) bemerkbar.

Es gibt zunehmend Hinweise für eine Beteiligung von ektopen Lipiden an der Insulinresistenz. Insbesondere die Speicherung und Akkumulation von Lipiden in der Skelettmuskelzelle (intramyozelluläre Lipide; IMCL), welche neben dem viszeralen und subkutanen Kompartiment als das neue dritte Lipidkompartiment angesehen wird, wird aktuell als ein Surrogat für biochemische Prozesse diskutiert, welche die Insulinsensitivität herabsetzen.

Vorhergehende Studien konnten zeigen, dass eine langanhaltende Glukose-Infusion an Ratten, neben der Anhäufung von Triglyzeriden im Rattenskelettmuskel, zur Insulinresistenz führt. Die Auswirkungen eines Übermasses an Kohlenhydraten in der Ernährung beim Menschen werden bislang kontrovers diskutiert.

Ziel: In der vorliegenden Studie sollte deshalb die Auswirkung einer kurzfristigen Kohlenhydrat-Übersorgung auf die Insulinresistenz und den intramyozellulären Lipidgehalt bei gesunden Normalpersonen untersucht werden. Es stellte sich auch die Frage, ob eine direkte Beziehung zwischen dem IMCL und der Insulinsensitivität bestand. Außerdem sollte überprüft werden, ob es eine bedeutsame Differenz zwischen dem Einfluß der kohlenhydratreichen Kost bei insulinsensiblen und insulinresistenten Probanden gibt.

Methodik: 30 Probanden aus dem TÜFF (Tübinger-Familien-Früherkennungs)-Programm ernährten sich über 3 Tage hochgradig kohlenhydratreich gemäß eines einheitlichen Diätplans. Zur Quantifizierung der Insulinsensitivität als Maß der Glukose-Utilisation im Gesamtorganismus wurde im Rahmen dieser Dissertation die euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Technik angewandt. Die Bestimmung des intramyozellulären Lipidgehalts erfolgte mittels der nicht-invasiven ^1HMR -Spektroskopie. Diese Untersuchungen wurden jeweils vor

Beginn und nach abgeschlossener dreitägiger Diätphase durchgeführt. Weiterhin wurden die Probanden an diesen Tagen anthropometrisch, metabolisch und laborchemisch charakterisiert.

Ergebnisse: Die Parameter der Insulinsensitivität (GIR, MCR, ISI) zeigten in beiden Gruppen nach Intervention keinerlei signifikante Veränderungen. Der Nüchternblutzucker war in der insulinsensiblen Gruppe nach Intervention signifikant erniedrigt. Der Nüchterninsulinwert veränderte sich nicht relevant. In der insulinresistenten Gruppe nahm nach Diät der Insulinwert zum Zeitpunkt 120 min trendmäßig ab.

Im Lipidmetabolismus konnte ein relevanter Abfall des HDL und des Cholesterin in der insulinsensiblen Gruppe nachgewiesen werden, während der LDL-Wert in allen Gruppen ohne Signifikanz abfiel. Entsprechend dieser Verläufe zeigte sich der LDL/HDL-Quotient nach Diät in der sensiblen Gruppe signifikant erhöht. Die beiden weiteren Werte des Lipidmetabolismus (Triglyzeride, freie Fettsäuren) stiegen nach kohlenhydratreicher Ernährung an, jedoch ohne Relevanz.

Durch die Intervention nahmen die IMCL im M. Tib. Ant. der sensiblen Gruppe um 26% signifikant ab. In der gleichen Gruppe verzeichnete sich im M. Sol. auch eine Abnahme der IMCL, ohne Signifikanz.

Diskussion: In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine kurzfristige, extrem kohlenhydratreiche Ernährung den Gehalt an IMCL abfallen lässt ohne jeglichen Einfluss auf die Insulinsensitivität bei gesunden, nicht dicken und nicht insulinresistenten Personen zu haben. Insgesamt ist jedoch die Datenlage bezüglich Einfluß einer kohlenhydratreichen Ernährung auf die Insulinsensitivität sehr uneinheitlich.

Es ist auch nicht eindeutig geklärt, welcher Mechanismus der intramyozellulären Lipideinlagerung zugrunde liegt. Die akute Beeinflussung der IMCL-Pools mag von einer vorbestehenden Insulinresistenz abhängig sein. Zum Einfluß kohlenhydratreicher Ernährung auf dieses intramuskulär gelegene Lipidkompartiment gibt es bislang nur sehr wenige Studien.

Um mehr Transparenz in die Komplexität der Kohlenhydrate und deren langfristigen metabolischen Einflüsse zu erlangen, sind in Zukunft weitere Studien von Nöten, welche multiple Faktoren in die Analysen mit einbeziehen werden.

VI LITERATURVERZEICHNIS

Abumrad NN, Rabin D, Diamond MP, Lacy WW (1981)

Use of a heated superficial hand vein as an alternative site for the measurement of amino acid concentrations and for the study of glucose and alanine kinetics in man.

Metabolism 30(9): 936-940

Alberti KG, Zimmet PZ (1998)

for the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation.

Diabet Med 15(7): 539-553

American Diabetes Association, Haffner SM (2004)

Dyslipidemia management in adults with diabetes.

Diabetes Care; 27 Suppl 1: S68-71

Ammon HP, Bacher M, Brändle WF, Waheed A, Roenfeldt M, el-Sayed ME, Ahmed AA, Wahl MA (1998)

Effect of forty-eight-hour glucose infusion into rats on islet ion fluxes, ATP/ADP ratio and redox ratios of pyridine nucleotides.

J Endocrinol 156(3): 583-590

Anan F, Takahashi N, Shinohara T, Nakagawa M, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H (2006)

Smoking is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients.

Eur J Clin Invest 36(7): 459-465

Andersson A, Sjödin A, Hedman A, Olsson R, Vessby B (2000)

Fatty acid profile of skeletal muscle phospholipids in trained and untrained young men.

Am J Physiol Endocrinol Metab 279(4): E744-E751

Armstrong RB, Phelps RO (1984)

Muscle fiber type composition of the rat hindlimb.

Am J Anat 171(3): 259-272

Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, Loviscach M, Stumvoll M, Claussen CD, Schick F, Häring HU, Jacob S (2001)

Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content on the relation with insulin sensitivity in humans.

Diabetes 50(11): 2579-2584

Beha A, Juretschke HP, Kuhlmann J, Neumann-Haefelin C, Belz U, Gerl M, Kramer W, Roden M, Herling AW (2006)

Muscle type-specific fatty acid metabolism in insulin resistance: an integrated in vivo study in Zucker diabetic fatty rats.

Am J Physiol Endocrinol Metab 290(5): E989-997

Bell DS (1996)

Alcohol and the NIDDM patient.

Diabetes Care 19(5): 509-513

Bessesen DH (2001)

The role of carbohydrates in insulin resistance.

J Nutr 131(10): 2782S-2786S

Bloomgarden ZT (1998)

Insulin resistance: current concepts.

Clin Ther 20(2): 216-231; discussion 215

De Bock K, Richter EA, Russell AP, Eijnde BO, Derave W, Ramaekers M, Koninckx E, Leger B, Verhaeghe J, Hespel P (2005)

Exercise in the fasted state facilitates fibre type-specific intramyocellular lipid breakdown and stimulates glycogen resynthesis in humans.

J Physiol 564(Pt 2): 649-660

Boden G (1997)

Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM.

Diabetes 46(1): 3-10

Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S (2001)

Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects.

Diabetes 50(7): 1612-1617

Boden G, Shulman GI (2002)

Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction.

Eur J Clin Invest; 32 Suppl 3: 14-23

Boesch C, Slotboom J, Hoppeler H, Kreis R (1997)

In vivo determination of intra-myocellular lipids in human muscle by means of localized ¹H-MR-spectroscopy.

Magn Reson Med 37(4): 484-493

Boivin A, Deshaies Y (1995)

Dietary rat models in which the development of hypertriglyceridemia and that of insulin resistance are dissociated.

Metabolism 44(12): 1540-1547

Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M (1998)

Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 47(10): 1643-1649

Brechtel K, Dahl DB, Machann J, Bachmann OP, Wenzel I, Maier T, Claussen CD, Häring HU, Jacob S, Schick F (2001)

Fast elevation of the intramyocellular lipid content in the presence of circulating free fatty acids and hyperinsulinemia: a dynamic ¹H-MRS study. *Magn Reson Med* 45(2): 179-183

Brechtel K, Machann J, Jacob S, Strempler A, Schick F, Häring HU, Claussen CD (1999)

In-vivo ¹H-MR spectroscopy: the determination of the intra- and extramyocellular lipid content depending on the insulin effect in the direct offspring of type-2 diabetics. *Rofo* 171(2): 113-120

Brosnan CA, Upchurch S, Schreiner B (2001)

Type 2 diabetes in children and adolescents: an emerging disease. *J Pediatr Health Care* 15(14): 187-193

Chalkley SM, Hettiarachchi M, Chisholm DJ, Kraegen EW (1998)

Five-hour fatty acid elevation increases muscle lipids and impairs glycogen synthesis in the rat. *Metabolism* 47(9): 1121-1126

Chanseume E, Malpuech-Brugere C, Patrac V, Bielicki G, Rousset P, Couturier K, Salles J, Renou JP, Boirie Y, Morio B (2006)

Diets high in sugar, fat and energy induce muscle type-specific adaptations in mitochondrial functions in rats. *J Nutr* 136(8): 2194-2200

Chen KS, Heydrick S, Kurowski T, Ruderman NB (1991)

Diacylglycerol-protein kinase C signalling in skeletal muscle: a possible link to insulin resistance. *Trans Assoc Am Physicians* 104: 206-212

Chen MT, Kaufman LN, Spennetta T, Shrago E (1992)

Effects of high fat-feeding to rats on the interrelationship of body weight, plasma insulin, and fatty acyl-coenzyme A esters in liver and skeletal muscle. *Metabolism* 41(5): 564-569

Corkey BE, Deeney JT, Yaney GC, Tornheim K, Prentki M (2000)

The role of long-chain fatty acyl-CoA esters in beta-cell signal transduction. *J Nutr* 130 (2 S Suppl): 299S-304S

Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki AL, Reaven GM (1989)

Persistence of hypertriglyceridemic effect of low-fat high-carbohydrate diets in NIDDM patients.

Diabetes Care 12(2): 94-101

Coyle EF, Jeukendrup AE, Wagenmakers AJ, Saris WH (1997)

Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise.

Am J Physiol 273(2 Pt 1): E268-E275

Daly ME, Vale C, Walker M, Alberti KG, Mathers JC (1997)

Dietary carbohydrates and insulin sensitivity: a review of the evidence and clinical implications.

Am J Clin Nutr 66(5): 1072-1085

Davy BM, Melby CL (2003)

The effect of fiber-rich carbohydrates on features of Syndrome X.

J Am Diet Assoc 103(1): 86-96

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E (1992)

Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview.

Diabetes care 15(3): 318-368

DeFronzo RA, Ferrannini E (1991)

Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.

Diabetes Care 14(3): 173-194

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979)

Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.

Am J Physiol 237(3): E214-E223

Diamond MP, Hallarman L, Starick-Zych K, Jones TW, Conolly-Howard M, Tamborlane WV, Sherwin RS (1991)

Suppression of counterregulatory hormone response to hypoglycemia by insulin per se.

J Clin Endocrinol Metab 72(6): 1388-1390

Dobbins RL, Szczepaniak LS, Bentley B, Esser V, Myhill J, McGarry JD (2001)

Prolonged inhibition of muscle carnitine palmitoyltransferase-1 promotes intramyocellular lipid accumulation and insulin resistance in rats.

Diabetes 50(1): 123-130

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): 253-259

Dyck DJ, Bonen A (1998)

Muscle contraction increases palmitate esterification and oxidation and triacylglycerol oxidation.
Am J Physiol 275(5 Pt 1): E888-E896

Ellis BA, Poynten A, Lowy AJ, Furler SM, Chisholm DJ, Kraegen EW, Cooney GJ (2000)

Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle.
Am J Physiol Endocrinol Metab 279(3): E554-E560

Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L (1989)

Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl J Med 321(6): 337-343

Everson SA, Goldberg DE, Helmrich SP, Lakka TA, Lynch JW, Kaplan GA, Salonen JT (1998)

Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome.
Diabetes Care 21(10): 1637-1643

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997)

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.
Diabetes Care 20(7): 1183-1197

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2003)

Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.
Diabetes Care; 26 Suppl 1: S5-S20

Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM (1992)

Insulin resistance and cigarette smoking.
Lancet 339(8802): 1128-1130

Farin HM, Abbasi F, Reaven GM (2006)

Comparison of body mass index versus waist circumference with the metabolic changes that increase the risk of cardiovascular disease in insulin-resistant individuals.

Am J Cardiol 98(8): 1053-1056

Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA (1983)

Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man.

J Clin Invest 72(5): 1737-1747

Feskens EJ, Virtanen SM, Räsänen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D (1995)

Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study.

Diabetes Care 18(8): 1104-1112

Forouhi NG, Jenkinson G, Thomas EL, Mullick S, Mierisova S, Bhonsle U, McKeigue PM, Bell JD (1999)

Relation of triglyceride stores in skeletal muscle cells to central obesity and insulin sensitivity in European and South Asian men.

Diabetologia 42(8): 932-935

Frayn KN (1993)

Insulin resistance and lipid metabolism.

Curr Opin Lipid 4: 197-204

Frost GS, Goff LM, Hamilton G, Thomas EL, Dhillon WS, Dornhorst A, Bell JD (2003)

Carbohydrate-induced manipulation of insulin sensitivity independently of intramyocellular lipids.

Br J Nutr 89(3): 365-375

Ganter Diana (2006)

Einfluss einer kurzfristigen fettreichen Ernährung auf die Insulinsensitivität und den intramyozellulären Lipidgehalt bei nicht-diabetischen Normalpersonen.

Med. Dissertation, Universität Tübingen

Goff LM, Bell JD, So PW, Dornhorst A, Frost GS (2005)

Veganism and its relationship with insulin resistance and intramyocellular lipid.

Eur J Clin Nutr 59(2): 291-298

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): 5755-576

Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE (2000)

Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss.

Metabolism 49(4): 467-472

Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI (1999)

Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade.

Diabetes 48(6): 1270-1274

Grodsky GM (1989)

A new phase of insulin secretion. How will it contribute to our understanding of beta-cell function?

Diabetes 38(6): 673-678

Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S (2004)

Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment.

Am J Clin Nutr 79(5): 774-779

Häring HU (1999)

Pathogenesis of type II diabetes: are there common causes for insulin resistance and secretion failure?

Exp Clin Endocrinol Diabetes 107: 17-23

Häussinger D, Kubitz R, Reinehr R, Bode JG, Schliess F (2004)

Molecular aspects of medicine: from experimental to clinical hepatology.

Mol Aspects Med 25(3): 221-360

Haffner S, Taegtmeyer H (2003)

Epidemic obesity and the metabolic syndrome.

Circulation 108(13): 1541-1545

Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK (1990)

Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?

JAMA 263(21): 2893-2898

Hallikainen M, Toppinen L, Mykkänen H, Agren JJ, Laaksonen DE, Miettinen TA, Niskanen L, Poutanen KS, Gylling H (2006)

Interaction between cholesterol and glucose metabolism during dietary carbohydrate modification in subjects with the metabolic syndrome.

Am J Clin Nutr 84(6): 1385-1392

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD (1998)

Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994.

Diabetes Care 21(4): 518-524

Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ (1997)

Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle.

Am J Physiol 273 (6 Pt 1): E1039-E1051

Helge JW (2002)

Long-term fat diet adaptation effects on performance, training capacity, and fat utilization.

Med Sci Sports Exerc 34(9): 1499-1504

Herzberg GR (1991)

The 1990 Borden Award Lecture. Dietary regulation of fatty acid and triglyceride metabolism.

Can J Physiol Pharmacol 69(11): 1637-1647

Higgins JA, Brand Miller JC, Denyer GS (1996)

Development of insulin resistance in the rat is dependent on the rate of glucose absorption from the diet.

J Nutr 126(3): 596-602

Himsworth HP (1939)

Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types.

Lancet 1: 127-130

Houdali B, Wahl HG, Kresi M, Nguyen V, Haap M, Machicao F, Ammon HP, Renn W, Schleicher ED, Häring HU (2003)

Glucose oversupply increases Delta9-desaturase expression and its metabolites in rat skeletal muscle.

Diabetologia 46(2): 203-212

Howard BV (2002)

Dietary fat and diabetes: a consensus view.

Am J Med 113 Suppl 9B: 38S-40S

Howard BV, Abbott WG, Swinburn BA (1991)

Evaluation of metabolic effects of substitution of complex carbohydrates for saturated fat in individuals with obesity and NIDDM.

Diabetes Care 14(9): 786-795

Hu FB, van Dam RM, Liu S (2001)

Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate.

Diabetologia 44(7): 805-817

Hudgins LC, Hellerstein M, Seidmann C, Neese R, Diakun J, Hirsch J (1996)

Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet.

J Clin Invest 97(9): 2081-2091

Hudgins LC, Seidman CE, Diakun J, Hirsch J (1998)

Human fatty acid synthesis is reduced after the substitution of dietary starch for sugar.

Am J Clin Nutr 67(4): 631-639

Hung T, Sievenpiper JL, Marchie A, Kendall CW, Jenkins DJ (2003)

Fat versus carbohydrate in insulin resistance, obesity, diabetes and cardiovascular disease.

Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6(2): 165-176

Hurley BF, Nemeth PM, Martin WH 3rd, Hagberg JM, Dalsky GP, Holloszy JO (1986)

Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training.

J Appl Physiol 60(2): 562-567

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L (2001)

Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.

Diabetes Care 24(4): 683-689

Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL (1999)

Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Exerc Sport Sci Rev 27: 1-35

Jacob S (1999)

Intramyozyelluläre Lipide und ihre Bedeutung für die Insulinresistenz.

Habilitationsschrift

Jacob S, Halle M (2006)

Verbesserung der kardiometabolischen Prognose: Was können Typ-2-Diabetiker mit einer Lebensstiländerung erreichen?

Cardiovasc 6(5): 34-37

Jacob S, Hauer B, Becker R, Artzner S, Grauer P, Löblein K, Nielsen M, Renn W, Rett K, Wahl HG, Stumvoll M, Häring HU (1999)

Lipolysis in skeletal muscle is rapidly regulated by low physiological doses of insulin.

Diabetologia 42(10): 1171-1174

Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaei S, Schick F, Claussen CD, Häring HU (1999)
Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects.
Diabetes 48(5): 1113-1119

Jacob S, Motz W, Steinhagen-Thiessen E, Tschöpe D (2003)
Minimal metabolic data set für patients at high vascular risk.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 111(8): 471-474

Jenkins DJ, Ghafari H, Wolever TM, Taylor RH, Jenkins AL, Barker HM, Fielden H, Bowling AC (1982)
Relationship between rate of digestion of foods and post-prandial glycaemia.
Diabetologia 22(6): 450-455

Jenkins DJ, Wolever TM, Jenkins AL, Taylor RH (1987)
Dietary fibre, carbohydrate metabolism and diabetes.
Mol Aspects Med 9(1): 97-112

Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY, Coulston AM, Jones C, Chen YD, Reaven GM (1995)
Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 15(3): 320-324

Jeppesen J, Schaaf P, Jones C, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM (1997)
Effects of low-fat, high-carbohydrate diets on risk factors for ischemic heart disease in postmenopausal women.
Am J Clin Nutr 65(4): 1027-1033

Johnson NA, Stannard SR, Rowlands DS, Chapman PG, Thompson CH, O'Connor H, Sachinwalla T, Thompson MW (2006)
Effect of short-term starvation versus high-fat diet on intramyocellular triglyceride accumulation and insulin resistance in physically fit men.
Exp Physiol 91(4): 693-703

de Jongh RT, Ijzerman RG, Serne EH, Voordouw JJ, Yudkin JS, de Waal HA, Stehouwer CD, van Weissenbruch MM (2006)
Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals.
J Clin Endocrinol Metab 91(12): 5100-5106

Kahn BB, Flier JS (2000)
Obesity and insulin resistance.
J Clin Invest 106(4): 473-481

Kahn CR (1995)
Diabetes. Causes of insulin resistance.
Nature 373(6513): 384-385

Kahn SE (2001)

Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes.

J Clin Endocrinol Metab 86(9): 4047-4058

Kellerer M, Hennige A, Häring HU (2004)

Pathogenese des Typ-2-Diabetes.

in: Schatz H. (Hrsg.), Diabetologie kompakt, 3. Aufl., 117-125

Kellerer M, Lammers R, Häring HU (1999)

Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance.

Exp Clin Endocrinol Diabetes 107(2): 97-106

Kelley DE, Mandarino LJ (2000)

Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination.

Diabetes 49(5): 677-683

Kelley DE, Mokan M, Simoneau JA, Mandarino LJ (1993)

Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle.

J Clin Invest 92(1): 91-98

Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H (2001)

Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus.

1. Aufl., Foglio Medien GmbH, Köln

Kerr D, Reza M, Smith N, Leatherdale BA (1991)

Importance of insulin in subjective, cognitive, and hormonal responses to hypoglycemia in patients with IDDM.

Diabetes 40(8): 1057-1062

Kiens B, Richter EA (1996)

Types of carbohydrate in an ordinary diet affect insulin action and muscle substrates in humans.

Am J Clin Nutr 63(1): 47-53

Komiyama N, Kaneko T, Sato A, Sato W, Asami K, Onaya T, Tawata M (2002)

The effect of high carbohydrate diet on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus.

Diabetes Res Clin Pract 57(3): 163-170

Koopmans SJ, Kushwaha RS, DeFronzo RA (1999)

Chronic physiologic hyperinsulinemia impairs suppression of plasma free fatty acids and increases de novo lipogenesis but does not cause dyslipidemia in conscious normal rats.

Metabolism 48(3): 330-337

Koyama K, Chen G, Lee Y, Unger RH (1997)

Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity.

Am J Physiol 273(4 Pt 1): E708-E713

Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, Daley EA, Chisholm DJ, Storlien LH (1991)

Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats.

Diabetes 40(11): 1397-1403

Kraegen EW, James DE, Storlien LH, Burleigh KM, Chisholm DJ (1986)

In vivo insulin resistance in individual peripheral tissues of the high fat fed rat: assessment by euglycaemic clamp plus deoxyglucose administration.

Diabetologia 29(3): 192-198

Kriketos AD, Sam W, Schubert T, Maclean E, Campbell LV (2003)

Postprandial triglycerides in response to high fat: role of dietary carbohydrate.

Eur J Clin Invest 33(5): 383-389

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): 113-116

Kwon G, Xu G, Marshall CA, McDaniel ML (1999)

Tumor necrosis factor alpha-induced pancreatic beta-cell insulin resistance is mediated by nitric oxide and prevented by 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 and aminoguanidine. A role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation and inos expression.

J Biol Chem 274(26): 18702-18708

Landgraf R, Scriba PC (1998)

Diabetes mellitus.

In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K; Innere Medizin; 4. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore

Laybutt DR, Chisholm DJ, Kraegen EW (1997)

Specific adaptations in muscle and adipose tissue in response to chronic systemic glucose oversupply in rats.

Am J Physiol 273(1 Pt 1): E1-E9

Laybutt DR, Schmitz-Peiffer C, Saha AK, Ruderman NB, Biden TJ, Kraegen EW (1999)

Muscle lipid accumulation and protein kinase C activation in the insulin-resistant chronically glucose-infused rat.

Am J Physiol 277(6 Pt 1): E1070-E1076

Lee JM (2006)

Insulin resistance in children and adolescents.
Rev Endocr Metab Disord 7(3): 141-147

Liebl A, Spannheimer A, Reitberger U, Görtz A (2002)

Costs of long-term complications in type 2 diabetes patients in Germany.
Results of the CODE-2 Study.
Med Klin (Munich) 97(12): 713-719

Liese AD, Roach AK, Sparks KC, Marquart L, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ (2003)

Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance
Atherosclerosis Study.
Am J Clin Nutr 78(5): 965-971

Lillioja S, Bogardus C, Mott DM, Kennedy AL, Knowler WC, Howard BV (1985)

Relationship between insulin-mediated glucose disposal and lipid metabolism in
man.
J Clin Invest 75(4): 1106-1115

Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Järvinen H, Freymond D, Nyomba BL, Zurlo F, Swinburn B, Bogardus C (1988)

Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and
cross-sectional studies in Pima-Indians.
N Engl J Med 318(19): 1217-1225

Liu D, Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U (1991)

A high concentration of circulating insulin suppresses the glucagon response to
hypoglycemia in normal man.
J Clin Endocrinol Metab 73(5): 1123-1128

Liu D, Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U, McDonald IA (1992)

Arterial, arterialized venous, venous and capillary blood glucose measurements
in normal man during hyperinsulinaemic euglycaemia and hypoglycaemia.
Diabetologia 35(3): 287-290

Liu GC, Coulston AM, Reaven GM (1983)

Effect of high-carbohydrate-low-fat diets on plasma glucose, insulin and lipid
responses in hypertriglyceridemic humans.
Metabolism 32(8): 750-753

Livingston EH (2006)

Lower body subcutaneous fat accumulation and diabetes mellitus risk.
Surg Obes Relat Dis 2(3): 362-368

Ljungqvist O (2002)

Nutritional care in hospitals.
Clin Nutr 21(6): 449

van Loon LJ, Koopman R, Stegen JH, Wagenmakers AJ, Keizer HA, Saris WH (2003)

Intramyocellular lipids form an important substrate source during moderate intensity exercise in endurance-trained males in fasted state.

J Physiol 553(Pt 2): 611-625

Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR Jr (1999)

Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults.

JAMA 282(16): 1539-1546

Malenfant P, Tremblay A, Doucet E, Imbeault P, Simoneau JA, Joanisse DR (2001)

Elevated intramyocellular lipid concentration in obese subjects is not reduced after diet and exercise training.

Am J Physiol Endocrinol Metab 280(4): E632-E639

Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE (1991)

Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women.

Lancet 338(8770): 774-778

Marshall JA, Bessesen DH, Hamman RF (1997)

High saturated fat and low starch and fiber are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study.

Diabetologia 40(4): 430-438

Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU (2000)

Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance.

Endocr Rev 21(6): 585-618

Mayer T (2003)

Akut-Effekte von Hyperinsulinämie und von einer Erhöhung der freien Fettsäuren auf die Insulinsensitivität und den intramyozellulären Lipidgehalt bei Gesunden.

Med. Dissertation, Universität Tübingen

McAuley KA, Hopkins CM, Smith KJ, McLay RT, Williams SM, Taylor RW, Mann JI (2005)

Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women.

Diabetologia 48(1): 8-16

McAuley KA, Smith KJ, Taylor RW, McLay RT, Williams SM, Mann JI (2006)

Long-term effects of popular dietary approaches on weight loss and features of insulin resistance.

Int J Obes (Lond) 30(2): 342-349

McGarry JD (1992)

What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes.

Science 258(5083): 766-770

McGarry JD, Dobbins RL (1999)

Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion.

Diabetologia 42(2): 128-138

McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF (2004)

Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort.

Diabetes Care 27(2): 538-546

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): 921-930

Mingrone G, Bertuzzi A, Capristo E, Greco AV, Manco M, Pietrobelli A, Salinari S, Heymsfield SB (2001)

Unreliable use of standard muscle hydration value in obesity.

Am J Physiol Endocrinol Metab 280(2): E365-E371

Mittendorfer B, Sidossis LS (2001)

Mechanism for the increase in plasma triacylglycerol concentrations after consumption of short-term, high-carbohydrate diets.

Am J Clin Nutr 73(5): 892-899

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS (2003)

Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001.

JAMA 289(1): 76-79

Moro E, Gallina P, Pais M, Cazzolato G, Alessandrini P, Bittolo-Bon G (2003)

Hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance: evaluation in a large cohort of subjects assessed with the 1999 World Health Organization criteria for the classification of diabetes.

Metabolism 52(5): 616-619

zur Nieden Tim (2006)

Einfluss einer kurzfristigen fettreichen beziehungsweise einer kohlenhydratreichen Diät auf die Insulinsensitivität und die intramyozellulären Lipiddepots bei gesunden Personen mit Insulinresistenz.
Med. Dissertation, Universität Tübingen

Oakes ND, Camilleri S, Furler SM, Chisholm DJ, Kraegen EW (1997)

The insulin sensitizer, BRL 49653, reduces systemic fatty acid supply and utilization and tissue lipid availability in the rat.
Metabolism 46(8): 935-942

Oakes ND, Cooney GJ, Camilleri S, Chisholm DJ, Kraegen EW (1997)

Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding.
Diabetes 46(11): 1768-1774

Obici S, Rossetti L (2003)

Minireview: nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance.
Endocrinology 144(12): 5172-5178

Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlien LH (1997)

Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action.
Diabetes 46(6): 983-988

Parks EJ, Krauss RM, Christiansen MP, Neese RA, Hellerstein MK (1999)

Effects of a low-fat, high-carbohydrate diet on VLDL-triglyceride assembly, production, and clearance.
J Clin Invest 104(8): 1087-1096

Pereira MA, Jacobs DR Jr, Pins JJ, Raatz SK, Gross MD, Slavin JL, Seaquist ER (2002)

Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults.
Am J Clin Nutr 75(5): 848-855

Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Pinillos MD, Gomez P, Paz-Rojas E, Montilla P, Marin C, Velasco MJ, Blanco-Molina A, Jimenez Pereperez JA, Ordovas JM (2001)

A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons.
Diabetologia 44(11): 2038-2043

Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI (1997)

Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study.
Diabetes 46(6): 1001-1009

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): 1600-1606

Pessin JE, Saltiel AR (2000)

Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance.

J Clin Invest 106(2): 165-169. Review

Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, Taylor R (1996)

Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects.

Metabolism 45(8): 947-950

Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GJ, Grant SM (1996)

Progressive effect of endurance training on metabolic adaptations in working skeletal muscle.

Am J Physiol 270(2 Pt 1): E265-E272

Prentki M, Corkey BE (1996)

Are the beta-cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM?

Diabetes 45(3): 273-283

Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA (1963)

The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.

Lancet 1: 785-789

Randle PJ, Garland PB, Newsholme EA, Hales CN (1965)

The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus.

Ann NY Acad Sci 131(1): 324-333

Reaven GM (1995)

Pathophysiology of insulin resistance in human disease.

Physiol Rev 75(3): 473-486

Reaven GM, Chang H, Ho H, Jeng CY, Hoffman BB (1988)

Lowering of plasma glucose in diabetic rats by antilipolytic agents.

Am J Physiol 254(1 Pt 1): E23-E30

Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD (1988)

Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24h in patients with NIDDM.

Diabetes 37(8): 1020-1024

Rett K (1993)

Muskuläre Insulinwirkung und ihre Beeinflussung durch das Kinin-System.
Thieme Copythek ISBN 3-13-115701-1

Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE (1981)

Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man.
Am J Physiol 240(6): E630-E639

Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothmann DL, Cline GW, Shulman GI (1996)

Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans.
J Clin Invest 97(12): 2859-2865

Rodriguez-Villar C, Perez-Heras A, Mercade I, Casals E, Ros E (2004)

Comparison of a high-carbohydrate and a high-monounsaturated fat, olive oil-rich diet on the susceptibility of LDL to oxidative modification in subjects with Type 2 diabetes mellitus.
Diabet Med 21(2): 142-149

Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S (1998)

The metabolically obese, normal-weight individual revisited.
Diabetes 47(5): 699-713

Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, Suefuji M, Nakamaru K, Hirashima Y, Kawashima J, Shirotani T, Ichinose K, Brownlee M, Araki E (2003)

Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells.
Biochem Biophys Res Commun 300(1): 216-222

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): 545-550

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): 472-477

Saltiel AR (2001)

New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes.
Cell 104(4): 517-529

Schick F, Eismann B, Jung WJ, 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 tissues.
Magn Reson Med 29(2): 158-167

Schleicher E (2004):
Pathobiochemie der Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Neuropathie.
in: Schatz H (Hrsg.), Diabetologie kompakt 3. Aufl., 255-262

Schliess F, Häussinger D (2003)
Cell volume and insulin signaling.
Int Rev Cytol 225: 187-228. Review

Schmalbruch H (1971)
"Rote" Muskelfasern.
Z. Zellforschung 119: 120-146

Schmitz-Peiffer C, Browne CL, Oakes ND, Watkinson A, Chisholm DJ, Kraegen EW, Biden TJ (1997)
Alterations in the expression and cellular localization of protein kinase C isozymes epsilon and theta are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high-fat-fed rat.
Diabetes 46(2): 169-178

Shmueli E, Alberti KG, Record CO (1993)
Diacylglycerol/protein kinase C signalling: a mechanism for insulin resistance?
J Intern Med 234(4): 397-400

Shulman GI (2000)
Cellular mechanisms of insulin resistance.
J Clin Invest 106(2): 171-176

Song XM, Ryder JW, Kawano Y, Chibalin AV, Krook A, Zierath JR (1999)
Muscle fiber type specificity in insulin signal transduction.
Am J Physiol 277(6 Pt 2): R1690-R1696

Stears AJ, Byrne CD (2001)
Adipocyte metabolism and the metabolic syndrome.
Diabetes Obes Metab 3(3): 129-142

Steffensen CH, Roepstorff C, Madsen M, Kiens B (2002)
Myocellular triacylglycerol breakdown in females but not in males during exercise.
Am J Physiol Endocrinol Metab 282(3): E634-E642

Stettler R, Ith M, Acheson KJ, Decombaz J, Boesch C, Tappy L, Binnert C (2005)

Interaction between dietary lipids and physical inactivity on insulin sensitivity and on intramyocellular lipids in healthy men.
Diabetes Care 28(6): 1404-1409

Storlien LH, James DE, Burleigh KM, Chisholm DJ, Kraegen EW (1986)

Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats.
Am J Physiol 251(5 Pt 1): E576-E583

Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, Kraegen EW (1991)

Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid.
Diabetes 40(2): 280-289

Stumvoll M, Jacob S, Wahl HG, Hauer B, Löblein K, Grauer P, Becker R, Nielsen M, Renn W, Häring H (2000)

Suppression of systemic, intramuscular, and subcutaneous adipose tissue lipolysis by insulin in humans.
J Clin Endocrinol Metab 85(10): 3740-3745

Sul HS, Wang D (1998)

Nutritional and hormonal regulation of enzymes in fat synthesis: studies of fatty acid synthase and mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase gene transcription.
Annu Rev Nutr 18: 331-351. Review

Swinburn BA, Boyce VL, Bergman RN, Howard BV, Bogardus C (1991)

Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern, high fat diet in Pima Indians and Caucasians.
J Clin Endocrinol Metab 73(1): 156-165

Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ (2001)

Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance.
Diabetes Care 24(4): 619-624

Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT (1999)

Measurement of intracellular triglyceride stores bei H spectroscopy: validation in vivo.
Am J Physiol 276(5 Pt 1): E977-E989

Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, Kinoshita J, Ooka A, Kumashiro N, Igarashi Y, Kyogoku S, Maehara T, Kawasumi M, Hirose T, Kawamori R (2005)

Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients.
J Clin Endocrinol Metab 90(6): 3191-3196

Thamer C, Haap M, Bachmann O, Zur Nieden T, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A, Jacob S, Stumvoll M, Häring H (2004)

Serum adiponectin levels predict the effect of short-term dietary interventions on insulin sensitivity in humans.
Diabetologia 47(7): 1303-1305

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, Häring HU, Stumvoll M (2003)

Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity.
J Clin Endocrinol Metab 88(4): 1785-1791

Thiebaud D, DeFronzo RA, Jacot E, Golay A, Acheson K, Maeder E, Jequier E, Felber JP (1982)

Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man.
Metabolism 31(11): 1128-1136

Thompson AL, Cooney GJ (2000)

Acyl-CoA inhibition of hexokinase in rat and human skeletal muscle is a potential mechanism of lipid-induced insulin resistance.
Diabetes 49(11): 1761-1765

Thorburn A, Muir J, Proietto J (1993)

Carbohydrate fermentation decreases hepatic glucose output in healthy subjects.
Metabolism 42(6): 780-785

Tippett PS, Neet KE (1982)

An allosteric model for the inhibition of glucokinase by long chain acyl coenzyme A.
J Biol Chem 257(21): 12846-12852

Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K (2000)

Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys.
Am J Clin Nutr 72(5 Suppl): 1343S-1353S

Unger RH (1995)

Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications.
Diabetes 44(8): 863-870

Unger RH, Orci L (2001)

Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 15(2): 312-321. Review

Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nälsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustaffson IB, Storlien LH (2001)
Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 44(3): 312-319

Vogt M, Puntschart A, Howald H, Mueller B, Mannhart C, Gfeller-Tuescher L, Mullis P, Hoppeler H (2003)

Effects of dietary fat on muscle substrates, metabolism, and performance in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 35(6): 952-960

Volk A, Renn W, Overkamp D, Mehnert B, Maerker E, Jacob S, Balletshofer B, Häring HU, Rett K (1999)

Insulin action and secretion in healthy glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107(2): 140-147

Wakabayashi I, Hatake K (2001)

Effects of ethanol on the nervous and vascular systems: the mechanisms of alcohol-induced hypertension. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 55(4): 607-617

Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR (1990)

Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 113(12): 909-915

Watt MJ, Heigenhauser GJ, Spriet LL (2002)

Intramuscular triacylglycerol utilization in human skeletal muscle during exercise: is there a controversy? *J Appl Physiol* 93(4): 1185-1195. Review

Watt MJ, Krstrup P, Secher NH, Saltin B, Pedersen BK, Febbraio MA (2004)

Glucose ingestion blunts hormone-sensitive lipase activity in contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286(1): E144-E150

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA (2001)

Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86(5): 1930-1935

Wolever TM (2000)

Dietary carbohydrates and insulin action in humans.
Br J Nutr 83 Supply 1: S97-S102. Review

Wolever TM, Bentum-Williams A, Jenkins DJ (1995)

Physiological modulation of plasma free fatty acid concentrations by diet.
Metabolic implications in nondiabetic subjects.
Diabetes Care 18(7): 962-970

World Health Organization (1980)

Expert Committee on Diabetes mellitus. Second report.
WHO Tech Rep Ser 646: 1-80

Yki-Jarvinen H (1984)

Sex and insulin sensitivity.
Metabolism 33(11): 1011-1015

Zierath JR, Houseknecht KL, Gnudi L, Kahn BB (1997)

High-fat feeding impairs insulin-stimulated GLUT4 recruitment via an early
insulin-signaling defect.
Diabetes 46(2): 215-223

VII ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
Ac-CoA	Acetyl-CoA
ADA	American Diabetes Association
AU	Arbitrary unit
BIA	Body-Impedanz-Analyse
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
Chol	Cholesterin
CPT	Carnitin-Palmitoyl-Transferase
Cr	Kreatin
DM	Diabetes mellitus
EMCL	Extramyozelluläre Lipide
FFA	Free fatty acids
FFS	Freie Fettsäuren
GC	Glukose-Clamp
GI	Glukose-Index, glykämischer Index
GIR	Glukose-Infusions-Rate
GLUT	Glukosetransporter
Glyz	Glyzerol
HDL	High density lipoprotein
HK	Hexokinase
IMCL	Intramyozelluläre Lipide
i.S.	im Sinne
IR	Insulinresistent
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
IS	Insulinsensibel
ISI	Insulin-Sensitivitäts-Index
Jh.	Jahrhundert
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm

KH	Kohlenhydrate
KHK	Koronare Herzkrankheit
LBM	Lean-Body-Mass
LCA-CoA	Long-chain fatty acid CoA
LDL	Low density lipoproteins
LDL/HDL	LDL/HDL-Quotient
LPL	Lipoproteinlipase
M.	Musculus
MCR	Metabolic-Clearance-Rate
Min	Minute
(H-)MR(S)	(H-)Magnetresonanz(-Spektroskopie)
M. Sol.	Musculus Soleus
M. Tib. Ant.	Musculus Tibialis Anterior
MW	Mittelwert
n.Chr.	nach Christi
NEFA	Non-esterified fatty acids (freie Fettsäuren)
oGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
PDH	Pyruvat-Dehydrogenase
PFK	Phosphofruktokinase
PI(K)	Phosphatidyl-Inositol(-Kinase)
PK	Proteinkinase
ProcFett	Körperfettanteil in Prozent
s.	siehe
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler)
SOL	Musculus Soleus
TA	Musculus Tibialis Anterior
Tab.	Tabelle
TRIG	Triglyzeride
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TÜFF	Tübinger Familien-Früherkennung
v.Chr.	vor Christi
VLDL	Very low density lipoprotein

Vol	Volume of interest
Voxel	Volume pixel
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WHR	Waist-to-Hip-Ratio (Taille-Hüfte-Quotient)

VIII DANKSAGUNG

Zunächst gilt mein ganz besonderer und herzlichster Dank Herrn Prof. Dr. S. Jacob für die Überlassung dieser Arbeit sowie für die stets sehr freundliche, kompetente und kontinuierliche Betreuung und Hilfsbereitschaft. Auch wenn die Zusammenstellung der Arbeit so lange gebraucht hat, er war bis zum Ende immer für mich da.

Herrn Prof. Dr. H. U. Häring danke ich für die Ermöglichung dieser Studie in der Abteilung Endokrinologie der Medizinischen Klinik und für die freundliche Überlassung der benötigten Räume und Geräte.

Bester Dank gilt weiter insbesondere den Herren Dr. med. O. Bachmann, Dr. med. B. Dahl, Dr. med. C. Thamer, Dr. med. M. M. Haap sowie Fr. E. Maerker, die mich während der Untersuchungen stets hervorragend in einem sehr netten Arbeitsumfeld betreuten und mir auch im Nachhinein hilfsbereit zur Seite standen.

Weiterhin danke ich auch Herrn Dipl.-Phys. J. Machann und Herrn Dr. med. K. Brechtel für die Durchführung der ¹HMR-Spektroskopien sowie Herrn Dr. W. Renn für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Besonderer Dank gebührt allen Probanden, durch deren Mitwirken diese Arbeit erst zustandekommen konnte.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund, die mich während des Studiums und auch während der langwierigen Zusammenstellung dieser Arbeit stets liebe- und verständnisvoll unterstützten und beistanden.

