

Interaktion der aeroben Fitness mit dem Gen-Polymorphismus
rs7903146 C>T in TCF7L2 auf die Änderung der
Körperfettmasse während einer Lebensstilintervention

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Guhl (geb. Bätzner), Iris-Daphne Paraskevi

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Stefan

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

Meinen Eltern
Filareti und Jonas Bänzner

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1 Adipositas	8
1.1.1 Definition, Prävalenz, Krankheitswert	8
1.1.2 Fettverteilung und ihr Einfluss auf die Gesundheit	9
1.1.3 Adipositas und Typ 2 Diabetes	10
1.1.4 Lebensstilintervention	11
1.2 Körperliche Fitness	12
1.2.1 Grundlagen	12
1.2.2 Auswirkungen körperlicher Fitness auf den Fettstoffwechsel	14
1.3 Das TCF7L2 Gen	
1.3.1 Allgemeines	15
1.3.2 Einfluss des TCF7L2-Gens auf den Stoffwechsel unterschiedlicher Gewebe	16
1.4 Fragestellung	17
2. Probanden, Material und Methoden	19
2.1 Probanden	19
2.1.1 Rekrutierung der Probanden	19
2.1.2 Studienaufbau	19
2.1.3 Einschlusskriterien	20
2.1.4 Ausschlusskriterien	21
2.2 Methoden	21
2.2.1 Oraler Glukosetoleranztest	21
2.2.2 Anthropometrie und Körperfettmessung	21
2.3 Sportmedizinische Untersuchungen	22
2.3.1 Alltägliche körperliche Aktivität	22
2.3.2 Fahrradergometrie	23
2.3.3 Laufbandergometrie	23
2.3.4 Laktatmessung	25
2.3.5 Erstellung der Laktatleistungskurve	25
2.3.6 Ermittlung der individuellen anaeroben Schwelle	26
2.4 Kernspintomographische Untersuchungen	26
2.4.1 Magnetresonanz-Tomographie	26

2.4.2	¹ H-MRS zur Bestimmung hepatischer Lipide	27
2.5	Probenverarbeitung	28
2.6	Genotypisierung	28
2.7	Statistische Auswertung	29
3.	Ergebnisse	30
3.1	Querschnittsdaten	30
3.2	Längsschnittdaten	31
3.2.1	Parameter bei der Fahrradergometrie	31
3.2.2	Parameter bei der Laufbandergometrie	32
3.3	Verteilung des Polymorphismus rs7903146 im TCF7L2-Gen im Probandenkollektiv	34
3.4	Auswertung des Polymorphismus rs7903146 als Einflussfaktor auf metabolische und kernspintomographische Parameter	34
3.4.1	Auswertung der Einflussfaktoren auf die Änderung des BMI	34
3.4.2	Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des Gesamt-Fettgehalts	35
3.4.3	Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des viszeralen Fettgehalts	36
3.4.4	Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des Leberfettgehalts	37
3.4.5	Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des BMI in der Laufbandgruppe	38
3.4.6	Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des Gesamt-Fettgehalts in der Laufbandgruppe	39
4.	Diskussion	41
4.1	Lebensstilintervention und ihre Effekte auf metabolische und somatische Parameter	41
4.2	Genetische Einflussfaktoren	42
4.2.1	Der Polymorphismus rs7903146	42
4.2.2	Das TCF7L2-Gen	43
5.	Zusammenfassung	45
6.	Anhang	46
6.1	Literaturverzeichnis	46
6.2	Erklärungen zum Eigenanteil	53

6.3 Lebenslauf	54
6.4 Abbildungsverzeichnis	55
6.5 Tabellenverzeichnis	56
6.6 Danksagung	57

Abkürzungsverzeichnis

BIA = Bioimpedanz

BMI = body mass index

GIP = gastric inhibitory polypeptide

GLP-1 = glucagon-like peptide-1

HPA = habitual physical activity

IAS = Individuelle anaerobe Schwelle

IL-6 = Interleukin 6

MRT = Magnetresonanztomographie

oGTT = oraler Glukosetoleranztest

SNP = single nucleotid polymorphism

TCF7L2-Gen = transcription factor 7-like 2-Gen

TNF- α = Tumornekrosefaktor α

1. Einleitung

1.1 Adipositas

1.1.1 Definition, Prävalenz, Krankheitswert

Man spricht von Adipositas bei einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, der Bereich zwischen 25 und $29,9 \text{ kg/m}^2$ wird als Präadipositas bezeichnet. Die Prävalenz der Adipositas hat sich in den letzten Jahrzehnten etwa verdreifacht, aktuell beträgt die weltweite Prävalenz 9,8% bei Männern und 13,8 % bei Frauen (Finuncane 2011).

Man schätzt, dass weltweit 205 Millionen Männer und 297 Millionen Frauen über 20 Jahre übergewichtig sind. Epidemiologische Studien zeigen, dass der BMI weltweit pro Jahrzehnt um $0,5 \text{ kg/m}^2$ ansteigt, diese Entwicklung unterliegt natürlich starken Schwankungen abhängig von Region und Geschlecht. Auch bei Kindern zeigt sich dieser Trend, in der EU sind schätzungsweise 10,1 % der Jungen und 15,2 % der Mädchen bei unter 11-Jährigen übergewichtig (WHO 2007). Der Adipositas liegt meist ein Bewegungsmangel kombiniert mit schlechter Ernährung zugrunde. Etwa zwei Drittel der westlichen Bevölkerung sind nicht ausreichend körperlich aktiv und die Ernährung vieler Menschen ist durch einen hohen Energiegehalt bestimmt. Auch der kulturelle und sozioökonomische Status spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer Adipositas, ebenso die vorwiegend sitzende Tätigkeit am Arbeitsplatz.

Zusätzlich zu den zwei hauptverantwortlichen Risiken im Verhalten, nämlich hoher Energiegehalt der Ernährung und niedrige körperliche Aktivität, bekommen weitere Verhaltensweisen mehr Aufmerksamkeit: Eine kurze Schlafdauer ($<6\text{h/Tag}$) (Chaput 2008), ein niedriger Calciumgehalt der Ernährung (Jacqmain 2003) sowie ein enthemmtes Essverhalten (Provencher 2003) fördern ebenso die Entwicklung einer Adipositas. Den genetischen Faktoren wird allerdings auch ein Anteil von 40 - 70 % zugesprochen (Farooqi 2011). Neue Zwillingsstudien schätzen die Vererblichkeit des BMI auf 77% (Haworth 2008). Es wurden auch Gene identifiziert, die einen maßgeblichen Effekt auf die Ernährungsgewohnheiten haben und somit auch zu einer Adipositas beitragen (Chaput 2014).

Man schätzt, dass das Krankheitsbild Adipositas verantwortlich für 3 Millionen Todesfälle pro Jahr weltweit ist. Ein Anstieg des BMI um 5 kg/m^2 resultiert in einer 30% höheren Mortalitätsrate. Ein BMI zwischen $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ reduziert die Lebenserwartung um 2-4 Jahre, zwischen $40\text{-}45$ sogar um 8-10 Jahre (Lewington

2009). Weltweit lassen sich mehr Todesfälle auf Übergewicht und Adipositas zurückführen als auf Untergewicht (WHO 2007). Etwa 19% aller Todesfälle weltweit gehen auf die Risikofaktoren hoher BMI, hoher Cholesterinspiegel, körperliche Inaktivität, hoher Glukosespiegel, erhöhter Blutdruck und unzureichende Obst- und Gemüsezufuhr zurück. Adipositas und somit ein hoher BMI ist ein Risikofaktor für zahlreiche Erkrankungen: koronare Herzerkrankung, Apoplex, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Osteoarthritis, Infertilität, Cholezystolithiasis sowie maligne Erkrankungen wie Endometriumkarzinom, Kolonkarzinom, postmenopausales Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom ebenso wie Gallenblasenkarzinom (Ezzati 2002).

Hypothetisch wäre mit einer Reduktion um 5 % des BMI in Europa mit einer Reduktion der Inzidenz für beispielsweise Typ 2 Diabetes um 16,7 % bis 2030 möglich (Webber 2014). Dies macht deutlich, wie wichtig es ist, Strategien gegen den Trend steigender Adipositas zu entwickeln.

1.1.2 Fettverteilung und ihr Einfluss auf die Gesundheit

Bei der Adipositas kommt es jedoch stark darauf an, wo im Körper das Fett gespeichert ist. Hierbei muss man unterscheiden zwischen subkutanem Fett, welches unter der Haut gespeichert wird, viszeralem Fett welches sich intraabdominell befindet und ektopem Fett, also Lipiden die sich zum Beispiel in der Leber, im Pankreas, in Muskeln oder Nieren befinden. Hierbei korreliert der Hüftumfang relativ stark mit dem Gehalt an viszeralem Fett (Lindström 2003). Der Anteil an viszeralem Fett unterliegt einigen Faktoren, so seien Alter, Geschlecht, genetische Variationen, ethnische Zugehörigkeit, hormonelle Faktoren, Ernährung, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme sowie Rauchen und Stress, genannt (Tchernof 2013). Viszerales Fett unterscheidet sich grundlegend vom subkutanen Fett, es muss als eigenständiges, metabolisch aktives Organ gesehen werden. So produziert es beispielsweise mehr proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha und Interleukin-6 (IL-6), enthält mehr Makrophagen und die Adipozytengröße ist höher. Es ist stark mit einer reduzierten Insulinsensitivität assoziiert und ebenso mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (Canale 2013), Fettleber (Verrijken 2010) und Diabetes Typ 2. Hierbei spielt vermutlich eine Rolle, dass viszerales Fett seine ungefilterten Metabolite und Adipokine direkt in die Portalvene sezerniert und diese somit in die Leber gelangen (Klötting 2007). Andererseits ist sein Gehalt an

Adiponektin geringer als im subkutanen Fettgewebe (Hamdy 2006). Adiponektin stimuliert die Glukose- und Fettoxidation im Muskel, verbessert die Insulinsensitivität in der Leber, erhöht die Oxidation von freien Fettsäuren, reduziert die Glukosefreisetzung aus der Leber und hemmt die Monozytenadhäsion und Transformation von Makrophagen zu Schaumzellen in der Gefäßwand (Wellen 2003). Eine Ursache für die vermehrte Ablagerung ektopen Fetts könnte eine gestörte Expansionsfähigkeit des subkutanen Fettgewebes sein, die über Hypoxie, Inflammation, Autophagie und Apoptose zu vermehrter Bildung viszeralen Fetts führt (Hardy 2012).

Es wurden zahlreiche Ansätze zur Reduktion viszeralen Fetts erprobt, so konnten Thiazolidinedione, die Östrogensersatztherapie bei postmenopausalen Frauen sowie die Testosterongabe bei hypoandrogenen Männern einen gewissen Erfolg bei der Fettverteilung und Senkung des cardiometabolischen Risikos zeigen. Allerdings müssen die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen beachtet werden. So bleibt aktuell die Lebensstilintervention mit dem Ziel der allgemeinen Gewichtsabnahme die praktikabelste Therapie zur Mobilisierung viszeralen Fetts (Ross 2008 und Tchernof 2013).

1.1.3 Adipositas und Typ 2 Diabetes

Bei der Entstehung des Typ 2 Diabetes spielen genetische Faktoren ebenso wie Umwelt- und Verhaltensfaktoren eine Rolle. Man kann unterteilen in unveränderbare Risikofaktoren (Alter, positive Familienanamnese, frühe Störung der Glukosehomöostase) und beeinflussbare Risikofaktoren (körperliche Aktivität, bauchbetontes Übergewicht, Alkoholkonsum, Rauchen sowie hoher Verzehr von Rind- und Schweinefleisch). Das Risiko, an einem Diabetes Typ 2 zu erkranken, kann durch Lebensstilintervention, die Gewichtsreduktion und erhöhte körperliche Aktivität beinhaltet, in einem Zeitraum von 3 Jahren um 50 % reduziert werden (Tuomilehto 2001). Ein starker Zusammenhang zwischen Adipositas und Typ 2 Diabetes ist somit unumstritten. Das Diabetesrisiko steigt von etwa 4% bei Personen mit einem BMI-Wert von $<25 \text{ kg/m}^2$ auf 26% bei Werten über 40 kg/m^2 an (Adams 2006 und Mokdad 2003). Allerdings spielt die Fettverteilung im Sinne einer bauchbetonten Adipositas eine noch wichtigere Rolle als das Gesamtgewicht (Blüher 2013). Dem scheint der hohe Anteil an viszeraler Fettmasse zugrunde zu liegen, die scheinbar stärker durch genetische Faktoren beeinflusst wird (Klötting 2007). So

zeigte sich in Untersuchungen mit Familien und monozygoten Zwillingen, dass die viszerale Fettmasse zu etwa 50% genetisch determiniert ist (Perusse 1996). Es ist jedoch zu beobachten, dass nicht jeder adipöse Patient einen Diabetes entwickelt, zwischen 7-28% dieser Menschen scheinen vor metabolischen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen geschützt zu sein (Ferrannini 1997 und Stefan 2013). Diese metabolisch gesunde Adipositas zeichnet sich durch normale Insulinsensitivität, geringeren Leberfettgehalt, geringeren Anteil an viszeralem Fett und geringere Intima-Media-Dicke der Karotiden als bei der Risiko-Adipositas aus (Stefan 2008). Es scheint allerdings, dass ebenjene Patienten kaum von einer Lebensstilintervention profitieren (Kantartzis 2011). Diese Beobachtung macht deutlich, dass es bei der Therapie des Krankheitsbildes Adipositas essentiell ist, individuelle Faktoren, wie beispielsweise die Einteilung in benigne oder maligne Adipositas, zu berücksichtigen. Ebenso kann die Genetik mit Aufdeckung von Risikomutationen einen höheren Stellenwert einnehmen, sie kann gegebenenfalls vorhersagen, ob ein Patient von einer Lebensstilintervention profitieren kann oder nicht (Haupt 2010).

1.1.4 Lebensstilintervention

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass durch kombinierte Lebensstilintervention das Körpergewicht und das Auftreten eines Diabetes Typ 2 dauerhaft reduziert werden kann (Da Quing Study, Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), The Diabetes Prevention Program (DPP), Look AHEAD Study). Diese Lebensstilintervention umfasst eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten (wie beispielsweise weniger Fettzufuhr, erhöhte Ballaststoffaufnahme), Gewichtsreduktion, Ernährungsberatung, Reduktion des Zigaretten- und Alkoholkonsums sowie Erhöhung der körperlichen Aktivität. All diesen großen Studien ist gemein, dass eine zeitlich begrenzte Lebensstilintervention auch einen andauernden Effekt auf die Inzidenz eines Typ 2 Diabetes hat (Tuomilehto 2011). In der finnischen DPS zeigte sich nach 4 Jahren eine Reduktion des Diabetesrisikos um 54 %, außerdem konnte belegt werden, dass zusätzlich zur Gewichtsreduktion eine Ernährungsumstellung zugunsten erhöhtem Ballaststoffanteil ebenso wie erhöhter körperlicher Aktivität, das Diabetesrisiko unabhängig davon reduziert (Lindström 2006 und Laaksonen 2005). In der amerikanischen DPP Studie zeigte sich bereits nach wenigen Jahren der Intervention ein um 58% niedrigeres Diabetesrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Intervention, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde und alle Probanden die

Möglichkeit zur Lebensstilintervention hatten (Knowler 2009). Der Präventionserfolg scheint auch über eine längere Zeit anhaltend zu sein, denn 10 Jahre nach Beginn der DPP Studie zeigte sich weiterhin eine Reduktion der Diabetesinzidenz um 34%. Ziel der amerikanischen Look AHEAD Studie war, durch Gewichtsverlust und Lebensstilintervention bei adipösen Patienten mit Diabetes Typ 2 das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Nach einem Zeitraum von 10 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Gewicht, Bauchumfang, körperlicher Aktivität sowie HbA1c in der Interventionsgruppe (Look AHEAD Research Group 2013). Großes Aufsehen erregte allerdings, dass das kardiovaskuläre Risiko und Mortalität nicht gesenkt werden konnte. Zahlreiche Hypothesen versuchen dieses Ergebnis zu erklären: So war der positive Effekt der Intervention nach einem Jahr am höchsten und ließ dann kontinuierlich ab, ebenso erhielt die Kontrollgruppe Diabeteschulungen sowie mehr cardioprotektive Medikamente und Insulintherapie als die Interventionsgruppe. Man könnte somit argumentieren, dass Lebensstilintervention genauso effektiv ist wie eine medikamentöse oder eher konservative Therapie des Diabetes (Schloot 2013), wobei hier Faktoren wie Medikamenteneinnahme, Lebensqualität sowie der positive Einfluss auf Aktivität und Depressionen außer Acht gelassen werden.

1.2 Körperliche Fitness

1.2.1 Grundlagen

Um die vermehrte körperliche Aktivität, die ein wichtiger Bestandteil einer Lebensstilintervention ist, und eine vermehrte Fettverbrennung zu erreichen, ist eine relativ gute körperliche Leistungsfähigkeit nötig. Die körperliche Leistungsfähigkeit wird beschrieben als die menschliche Eigenschaft, mit Hilfe seiner Muskeln anderen Kräften entgegenzuwirken, Widerstände zu überwinden und schließlich mechanische Arbeit zu leisten (Klinke und Silbernagel 1996). Dabei setzt sich die körperliche Aktivität aus überwiegend koordinativen (Gewandtheit und Flexibilität) und konditionellen (Kraft, Schnelligkeit, Ausdauer) Beanspruchungsformen zusammen (Dickhuth 2007). Die Energiebereitstellung erfolgt im Wesentlichen über die oxidative Energiegewinnung und die anaerobe Glykolyse (siehe Abbildung 1).

Bei langsam ansteigender Belastung werden zunächst die energetisch günstigeren, aeroben Stoffwechselwege ausgeschöpft, danach steigt die anaerobe Energiegewinnung an.

Auf Grundlage dieser beiden Wege der Energiegewinnung wurden die leistungsdagnostischen Untersuchungsverfahren entwickelt. Man verwendet einerseits die Atemgasanalyse bei körperlicher Belastung (Spiroergometrie) oder man bestimmt die Blutlaktatkonzentration bei Belastung.

Bei der Spiroergometrie erfasst man den Parameter der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), sie ist somit ein wichtiges Kriterium für die maximale oxidative Energiebereitstellung. Ab einer bestimmten Belastungsintensität reicht die oxidative Energiegewinnung jedoch nicht mehr aus, es kommt zur zunehmenden anaeroben Glykolyse. Hierbei steigt der Laktatwert bei fortschreitender Belastung im Blut an. Die sogenannte anaerobe Schwelle entspricht somit der Belastungsintensität, oberhalb derer die oxidative Energiegewinnung von anaeroben Mechanismen unterstützt wird. Der Moment des ersten messbaren Anstiegs der Laktatkonzentration wird als lactate threshold (LT) bezeichnet (Wasserman et al 1987).

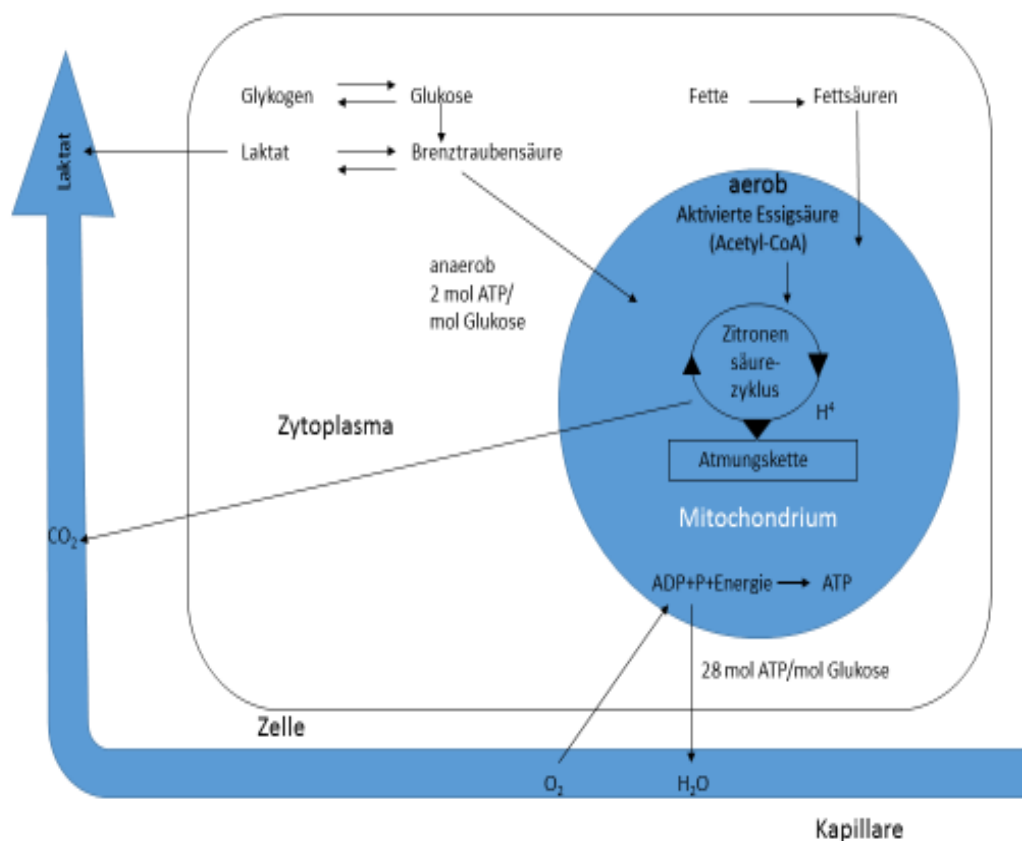


Abbildung 1: Schema der oxidativen Energiebereitstellung in der Muskelzelle aus Kohlenhydraten und Fetten nach De Maree

1.2.2 Auswirkungen körperlicher Fitness auf den Fettstoffwechsel

Endogene Triglyceride stellen den größten Energielieferanten im Körper dar. Dabei findet sich der größte Anteil im Fettgewebe, sie werden jedoch auch im Muskelgewebe und Plasma gespeichert. Die absolute Menge an Energie, die als Triglyceride gespeichert ist übersteigt die von Glykogen um etwa das 60fache. Somit gewährleistet die Oxidation von Fettsäuren die Energiebereitstellung während körperlichen Trainings. Durch Hydrolyse von Triglyceriden aus Fettgewebe, Muskel und Plasma und Transport der entstandenen Fettsäuren in die Mitochondrien der Skelettmuskulatur zur Oxidation wird die notwendige Energie bereitgestellt. Hierbei wird die lipolytische Aktivität des Fettgewebes von stimulierenden (vorwiegend Katecholamine) und hemmenden Hormonen (vorwiegend Insulin) gesteuert. In Ruhe übersteigt die Menge an Fettsäuren, die aus dem Fettgewebe freigesetzt werden die Menge an oxidierten Fettsäuren etwa um das Doppelte (Horowitz 2000). Somit wird eine große Menge an Fettsäuren wieder in der Leber zu Triglyceriden verestert. Bei moderatem körperlichen Training (etwa 25-65 % der maximalen Sauerstoffaufnahme) steigt die Oxidation um das 5-10-fache des Ruhewerts an. Dies wird über mehrere Faktoren erreicht: Es kommt zu einer Zunahme der Mitochondriendichte im Skelettmuskel (Holloszy 1967), es zeigt sich eine erhöhte Proliferation von Kapillaren im Skelettmuskel (Saltin 1983), die Carnithintransferaseaktivität nimmt zu (Mole 1971) und es kommt zu einer Zunahme der Fettsäuren-bindenden Proteine (Turcotte 1991 u 1999). Klein et al (1996) zeigte, dass bei trainierten Probanden die lipolytische Aktivität bei gleicher körperlicher Anstrengung (gleicher Prozentsatz der VO_2max) größer ist als bei untrainierten Probanden. Es scheint, dass die körperliche Fitness eng mit der mitochondrialen Funktion und somit der Oxidation von Fettsäuren assoziiert ist. Kantartzis et al. zeigten in einer Studie, dass sich körperliches Training auch positiv auf den Leberfettgehalt auswirkt (Kantartzis 2009). Hier korrelierte der Leberfettgehalt positiv mit subkutanem und viszeralem Fettgehalt und negativ mit der VO_2max . Es scheint, dass die Beziehung zwischen Fitness und Leberfettgehalt Faktoren miteinbezieht, die die hepatische Fettstoffwechselung betreffen. Mitochondrien nehmen etwa 18% des Zellvolumens einer Leberzelle ein (Wie 2008) und sie sind der Ort der Oxidation von Fettsäuren. Die mitochondriale Funktion ist somit eine starke Determinante der cardiorespiratorischen Fitness und könnte auch die Oxidation von Fetten in der Leber und den Leberfettgehalt selbst beeinflussen.

1.3 Das TCF7L2-Gen

1.3.1 Allgemeines

Das TCF7L2-Gen (transcription factor 7-like 2) oder auch TCF4-Gen wurde 2006 von Grant et al. im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien entdeckt. Hier zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen dem Vorkommen einer Variante des Gens und der Erkrankung an Typ 2 Diabetes. Bei Individuen mit beiden Risikoallelen steigt das Erkrankungsrisiko fast um das Zweifache an (Grant 2006). Es befindet sich auf Chromosom 10q25.3, enthält 17 Exons und ist ein Transkriptionsfaktor, der eine Schlüsselrolle beim Wnt-Signalweg spielt. Er fungiert als Zellkernrezeptor für β -Catenin. Der Wnt-Signalweg ist essentiell für die Zellproliferation, Beweglichkeit und normale Embryogenese, er spielt auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Pankreas und der Langerhansschen Inseln während des embryonalen Wachstums (Papadopoulou 2005). Außerdem reguliert er die Myogenese und hemmt die Adipogenese (Etheridge 2004, Ross 2000 und Cawthorn 2007).

Der SNP rs7903146 scheint hier die wichtigste Rolle zu spielen, allerdings befindet er sich in einem Intron. Es ist wahrscheinlich, dass er die Expression und das alternative Splicen des TCF7L2-Gens beeinflusst, anstatt die Struktur des entstehenden Proteins zu verändern (Weedon 2007). Florez et al. zeigte, dass Träger des Risiko-T-Allels signifikant niedrigere Insulinsekretionswerte hatten als die homozygoten C-Allel –Träger (2006). Auch in einer Studie, die das Geburtsgewicht beobachtete (Freathy 2007), zeigte sich bei Müttern mit dem homozygoten T-Allel eine Zunahme des Geburtsgewichts um 30 g. Dieser Effekt scheint durch eine Reduktion der Insulinsekretion bei der Mutter hervorgerufen zu werden.

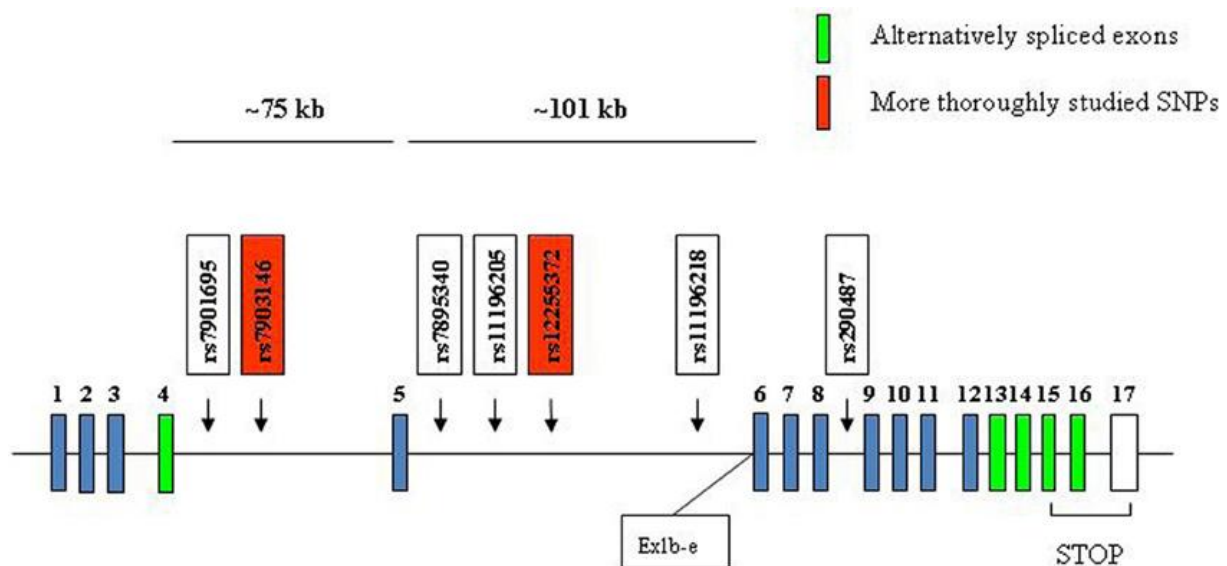


Abbildung 2: Position der 7 Typ 2 Diabetes SNPs im TCF7L2-Gen nach Chiang

1.3.2 Einfluss des TCF7L2-Gens auf den Stoffwechsel unterschiedlicher Gewebe

Dem TCF7L2-Gen kommt somit eine bedeutende Rolle bei der metabolischen Homöostase zu. In mehreren Studien zeigt sich sein Effekt auf die Insulinsekretion, ebenso wurde gezeigt, dass das Risikoallel dieses Gens mit einer niedrigeren Inkretin-vermittelten Insulinsekretion einhergeht (Wagner 2014). Norton et al. (2011) vermuten einen Einfluss der Risiko-SNPs auf die Nüchternblutglukosewerte sowie postprandiale Werte. In der Tübinger Lebensstil Interventionsstudie (TULIP) zeigte sich, dass Risikoallelträger eine geringere Abnahme des viszeralen und subcutanen Fettgewebes hatten als Probanden ohne das Risikoallel (Haupt 2010). Das TCF7L2-Gen beeinflusst die Änderung des BMI und Körperfettgehalts und kann somit den Erfolg einer Gewichtsabnahme durch Lebensstilintervention vorhersagen.

Bisher wurde das Gen am meisten in pankreatischen β -Zellen untersucht, hier führen die SNPs dieses Gens zu einer reduzierten Insulinsekretion, niedrigerem Inkretineffekt und erhöhter Glukoseproduktion in der Leber (Lyssenko 2007). Die Depletion von TCF7L2 in den β -Zellen führte zu erniedrigter β -Zellproliferation und erhöhter Apoptose, wohingegen die Überexpression mit erhöhtem Widerstand der β -Zellen gegen Zytokin-induzierte Apoptose einherging (Shu 2008).

Das Gen spielt jedoch auch in anderen Organen eine wichtige Rolle. So war das Ausschalten von TCF7L2 bei Mausembryonen letal aufgrund eines Defekts der

Stammzellen im Dünndarm (Korinek 1998). In der Leber führte sein gezieltes Ausschalten zu einer Verschlechterung der hepatischen Fettstoffwechselung (Boj 2012).

Das Gen wird auch im subkutanen und viszeralen Fettgewebe exprimiert und wird bei reduzierter Kalorienaufnahme weniger exprimiert (Cauchi 2008). Im subkutanen Fettgewebe von Menschen mit Typ 2 Diabetes findet sich eine erniedrigte Expression des TCF7L2-Gens (Cauchi 2006). Adipozyten, die Wnt Liganden freisetzen, stimulieren die Insulinsekretion (Schinner 2008), ebenso kann die Insulinsekretion die Expression von TCF7L2 in Adipozyten herunterregulieren (Ahlzen 2008). Insulin ruft bekanntermaßen eine erhöhte Adipogenese hervor, die Herabregulation von TCF7L2 durch Insulin in Adipozyten könnte somit die Stimulation der Adipogenese durch Insulin vermitteln (Chiang 2012).

Im Gegensatz dazu hat Insulin einen stimulierenden Effekt auf die Expression des Gens im Pankreas und Darm (Columbus 2010). All diese Ergebnisse zeigen die unterschiedlichen Funktionen des TCF7L2-Gens in Abhängigkeit vom Ort seiner Expression. Das alternative, gewebsspezifische Splicen scheint hierbei eine große Rolle zu spielen (Kaminska 2012).

Auch in der Therapie des Diabetes mellitus konnte ein Einfluss des Gens festgestellt werden: So befinden sich unter den Risikoallelträgern mehr Therapieversager auf Sulfonylharnstoffe als in der Kontrollgruppe ohne Risikoallel (Holstein 2011). Dies könnte am Wirkmechanismus des Medikaments liegen, welcher vermehrt Insulin aus den β -Zellen freisetzt und was bei Risikoallelträgern weniger effektiv scheint.

All diese Forschungsergebnisse zeigen eine Interaktion von genetischen und metabolischen Parametern mit β -Zellfunktion, Fettstoffwechsel sowie Pharmakotherapie auf. Das Wissen über die genaue Wirkungsweise des TCF7L2-Gens und des Wnt-Signalwegs kann helfen, neue therapeutische Ansätze für Diabetes Typ 2 und Adipositas zu finden.

1.4 Fragestellung

Der Entstehung von Adipositas und den damit assoziierten Erkrankungen, vor allem des Typ 2 Diabetes, liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und eine verminderte Kapazität verschiedener Organe Fette zu verbrennen sind wichtige Bestandteile in diesem Geschehen. Eine

zunehmende Bedeutung der Genetik bei der Pathogenese der Adipositas wurde durch genomweite Assoziationsstudien aufgezeigt. Es wurden zahlreiche Mutationen entdeckt, die jede für sich einen moderaten Effekt auf das Erkrankungsrisiko hervorruft. Gemeinsam mit Umweltfaktoren bestimmen sie die Anfälligkeit eines Menschen, Adipositas zu entwickeln.

Das TCF7L2 Gen spielt bei der Entstehung des Typ 2 Diabetes eine große Rolle, Mutationen in diesem Gen verursachen zahlreiche Effekte im metabolischen Gleichgewicht des Menschen, vorwiegend resultiert daraus eine gestörte Insulinsekretion. Zahlreiche Studien zeigen weiterhin einen starken Zusammenhang zwischen Mutationen dieses Gens und der Entwicklung von Adipositas. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Mutationen des TCF7L2-Gens eine Änderung des Gewichts durch Lebensstilintervention beeinflussen und somit den Erfolg dieser Intervention vorhersagen können (Haupt 2010). Ob die körperliche Fitness, ein Maß der mitochondrialen Funktion, diesen Zusammenhang moduliert, ist nicht bekannt. Fragestellung dieser Arbeit ist somit: Gibt es eine Interaktion des wichtigen SNPs rs7903146 in TCF7L2 mit der Änderung der Fitness auf die Änderung der Fettmasse, oder anders gesagt, hat der SNP gleich starke Effekte auf die Änderung der Fettmasse bei geringer und starker Verbesserung der Fitness?

2. Probanden, Material und Methoden

2.1. Probanden

2.1.1 Rekrutierung der Probanden

Die für diese Arbeit verwendeten Daten stammen von insgesamt 286 Probanden, die alle an der TULIP-Studie teilgenommen haben. Darunter befanden sich 112 männliche und 174 weibliche Probanden. Das mittlere Alter betrug $47 \pm 0,67$ Jahre. Bei allen Probanden wurde ein oraler Glukose-Toleranz-Test durchgeführt, der Körperfettgehalt wurde gemessen und sie erhielten einen standardisierten Fragebogen zur körperlichen Aktivität. Alle Probanden wurden durch eine Fahrradergometrie und bei Fehlen von Kontraindikationen durch eine Laufbanduntersuchung auf ihre körperliche Fitness untersucht. Außerdem wurde bei allen Probanden, die gesondert eingewilligt hatten, eine Genotypisierung durchgeführt um genetische Polymorphismen zu identifizieren.

	Fahrradergometrie	Laufbandergometrie
Anzahl Probanden	286	187
Geschlecht (m/w)	112/174	77/110
Alter	$47 \pm 0,67$	$45 \pm 0,83$

Tabelle 1: Allgemeine Angaben und Verteilung der Probanden, Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes

2.1.2 Studienaufbau

Vor Beginn der Untersuchungen wurden alle Probanden schriftlich und mündlich über Ablauf, Durchführung, Ziele und mögliche Risiken aufgeklärt und gaben vor Beginn ihr schriftliches Einverständnis. Das Zurückziehen dieses Einverständnisses und damit der Abbruch der Teilnahme an der Studie waren jederzeit möglich. Die Studie wurde im Einvernehmen mit der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten zum Ausgangszeitpunkt, nach 9 Monaten der Intervention sowie nach 2 Jahren.

Am ersten Untersuchungstag, an dem die Probanden morgens nüchtern in der Klinik erschienen, wurden mehrere Basisuntersuchungen durchgeführt. Die Probanden wurden angewiesen, am vorangehenden Tag keine schwere körperliche Arbeit auszuüben. Die Basisuntersuchungen beinhalteten einen oralen Gukose-Toleranz-Test, die Ermittlung des Körperfettgehaltes mittels Bioimpedanzanalyse, sowie der

Körpergröße, des Körpergewichts und des Hüft-Taillenumfangs. Außerdem erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung von Glukosespiegel, Insulinspiegel sowie verschiedener Routinelaborparameter.

Alle Probanden wurden außerdem mittels Fahrradergometrie und teilweise Laufbandergometrie auf ihre körperliche Fitness untersucht.

Nach Ablauf von 9 Monaten wurden oben genannte Untersuchungen erneut durchgeführt. In der Zwischenzeit hatten die Probanden in regelmäßigen Abständen bis zu 10 Termine bei der Ernährungsberatung.

Ziele dieser Beratung waren:

- Gewichtsabnahme um mindestens 5 % des Ausgangsgewichtes
- Nahrungsfettanteil weniger als 30 % der Gesamtkalorienaufnahme
- Anteil der gesättigten Fette weniger als 10 % der Kalorienaufnahme
- mindestens 15 g Ballaststoffe pro 1000 kcal
- mindestens 3 Stunden sportliche Aktivität pro Woche

Anhand der sportmedizinischen Parameter wurde für jeden Probanden eine individuelle Trainingsempfehlung ausgesprochen. Dabei wurde ein niedriges Belastungsniveau im Bereich von 70-80% der individuellen anaeroben Schwelle angestrebt. Den Probanden wurde eine Pulsuhr (Modell S 610, Firma Polar, Kempele; Finnland) zur Überwachung der Herzfrequenz zur Verfügung gestellt. Mit dieser Pulsuhr konnte die Trainingsdauer und Trainingsintensität festgehalten werden.

2.1.3 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Probanden im Alter von 18-70 Jahren, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- positive Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2, d.h. mindestens ein erstgradig Verwandter, der an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt ist
- ein Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte
- eine eingeschränkte Glukosetoleranz
- ein Body – Mass – Index (BMI) über 27 kg/m²

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren ein manifester Diabetes mellitus, Schwangerschaft, Stillzeit und psychiatrische Erkrankungen. Des Weiteren wurden Probanden ausgeschlossen, die an schweren somatischen Erkrankungen litten (beispielsweise Karzinompatienten), bei denen eine instabile Angina pectoris oder eine manifeste arterielle Hypertonie vorlag.

2.2. Methoden

2.2.1. Oraler Glukosetoleranztest

Bei allen Studienteilnehmern wurde vormittags ein oraler Glukose-Toleranz-Test durchgeführt. Die Probanden waren im Vorfeld dazu angehalten worden, in den Tagen vor der Untersuchung keine schwere körperliche Arbeit auszuüben und ihre üblichen Ernährungsgewohnheiten beizubehalten. Es musste eine zehnstündige Nahrungskarenz vor dem Test eingehalten werden.

Zu Beginn des Untersuchungstages wurde ein peripherer venöser Verweilkatheter in einer Vene des Unterarmes oder der Ellenbeuge platziert. Danach erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der Basalkonzentrationen von Plasmaglukose, Plasmainsulin sowie C-Peptid. Nach oraler Gabe von 300 ml Glukoselösung, die 75 g Glukose enthielt (Dextro O.G.T.®, Hoffmann – La Roche AG), folgten weitere Blutentnahmen jeweils zu den Zeitpunkten 30 min, 60 min, 90 min und 120 min. Hier wurden jeweils wieder Plasmaglukose (bedside glucose analyzer, Glukose-Oxidase Methode; Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, CO), und Plasmainsulin sowie C-Peptid (ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) bestimmt. Während der Untersuchung verzichteten die Probanden auf Nahrungsaufnahme, Rauchen und körperliche Aktivität.

2.2.2. Anthropometrie und Körperfettmessung

Bei allen Probanden wurde mit Hilfe des Gerätes BIA-101, RJL Systems, Detroit, USA mittels bioelektrischer Impedanzmessung der Körperfettgehalt bestimmt. Dabei wurden 2 Elektroden jeweils am Arm und am Bein einer Körperhälfte befestigt, mit deren Hilfe ein Resistance-Wert und ein Reactance-Wert ermittelt werden konnte. Das Softwareprogramm Body Composition Weight Management Program (Body Composition through Impedance Technology, Beta Test Version 0,9, Copyright RJL

Systems 9930 Whithier, Detroit M/48224, USA) berechnete aus diesen beiden Meßwerten den prozentualen Körperfettgehalt, den Körperwassergehalt sowie die Magermasse (=Lean-Body-Mass). Die Lean-Body-Mass (LBM) ist das Gesamtkörpergewicht minus Körperfett.

Geschlecht, Alter, Größe und Körpergewicht des Probanden wurde hierbei berücksichtigt. Außerdem wurde der Body Mass Index aller Probanden ermittelt. Dabei berechnet sich der BMI nach folgender Formel:

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

Klassifikation	BMI (kg/m ²)	Körpergewicht
Starkes Untergewicht	≤ 16,0	Untergewicht
Mäßiges Untergewicht	16,0–16,99	
Leichtes Untergewicht	17,0–18,49	
Normalgewicht	18,5–24,99	Normalgewicht
Präadipositas	25,0–29,99	Übergewicht
Adipositas Grad I	30,0–34,99	Adipositas
Adipositas Grad II	35,0–39,99	
Adipositas Grad III	≥ 40,0	

Tabelle 2: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, 2006)

2.3. Sportmedizinische Untersuchungen

2.3.1. Alltägliche körperliche Aktivität

Mit einem standardisierten und validierten Fragebogen wurde die sogenannte alltägliche körperliche Aktivität (habitual physical activity, HPA) ermittelt. Der Fragebogen unterteilte sich in 3 Abschnitte: Aktivität bei der Arbeit, beim Sport und in der Freizeit. Hieraus wurde ein Aktivitätsindex berechnet (HPA score, Baecke et al, 1982). Bei jeder Frage konnten 1 bis maximal 5 Punkte vergeben werden, den maximalen Punktwert erhielt man beispielsweise mit schwerer körperlicher Arbeit, anstrengenden Sportarten sowie >45 Minuten Gehen oder Fahrradfahren pro Tag. Den minimalen Punktwert erhielt man bei sehr leichter körperlicher Arbeit, keinerlei sportlicher Betätigung sowie <5 Minuten Gehen oder Fahrradfahren pro Tag.

2.3.2. Fahrradergometrie

Bei allen Probanden wurde im Anschluss an den oralen Glukose-Toleranz-Test eine Fahrradergometrie auf einem elektromagnetisch gebremsten Fahrradergometer (Ergometrics 800S; Ergoline, Bitz, Germany) durchgeführt. Die Messung der Sauerstoffaufnahme erfolgte durch das Gerät MedGraphics System Breese Ex 3.02 A; MedGraphics.

Die Probanden sollten während der gesamten Untersuchung eine Drehzahl von etwa 60 Umdrehungen pro Minute beibehalten. Nach einer 2-minütigen Aufwärmphase mit 0 Watt Leistung begann die Untersuchung mit einer initialen Belastung von 20 Watt. Diese wurde jede Minute um 40 Watt gesteigert, bis die subjektive Erschöpfung des Probanden die Untersuchung beendete.

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ max) bezogen auf das Körpergewicht wurde bei dieser Untersuchung als Parameter für die Leistungsfähigkeit bestimmt.

2.3.3 Laufbandergometrie

Für die Ergometrie wurde das Laufband Saturn 2.0 der Firma H/P/Cosmos Sports & Medical GmbH, Nussdorf-Traunstein genutzt. Die spiroergometrischen Daten wurden mit einem offenen System ermittelt (Oxyconbeta, Firma Pulmocord, Herdecke). Zugleich wurde ein EKG abgeleitet, dies erfolgte mit dem EKG-Gerät der Firma Hellige, Freiburg im Breisgau. Die Probanden wurden über den Testablauf informiert, danach wurden die EKG-Elektroden befestigt und die Atemmaske angelegt (Vmask™ Hans Rudolph Inc., Kansas City, MO; USA), die Nase und Mund vollständig umschließt. Die gesamte Untersuchung sollte im Gehen absolviert werden. Kontraindikationen zur Laufbandergometrie waren eine unbehandelte arterielle Hypertonie mit Ruhewerten über 170 bzw. 95 mmHg systolisch/diastolisch, bekannter instabiler Angina pectoris, Gelenk- oder Wirbelsäulenbeschwerden.

Zunächst erfolgte eine zweiminütige Eingewöhnungsphase im Stehen auf dem Laufband, danach wurde mit der ersten Belastungsstufe begonnen. Hierbei betrug die Laufbandgeschwindigkeit 3 km/h. Nach 3 Minuten wurde die Geschwindigkeit auf 6 km/h erhöht. Jede Belastungsstufe dauerte 3 Minuten, zu Beginn jeder weiteren Stufe wurde die Steigung des Laufbands um 2,5 % erhöht. Für diese Untersuchung wurde aufgrund des geringen Trainingszustandes der Probanden das modifizierte Gehbandprotokoll nach Balke (1959) verwendet. Die Untersuchung wurde bei

Erschöpfung des Probanden beendet oder falls die maximale Belastungsstufe nach 3 Minuten bei 22,5 % Steigung erreicht wurde.

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

Tabelle 3: Gehbandprotokoll modifiziert nach Balke

Ein sofortiger Abbruch der Untersuchung erfolgte auch bei Auftreten dieser Ereignisse:

- Angina pectoris oder Angina pectoris-ähnliche Symptomatik
- schweren Herzrhythmusstörungen
- Dyspnoe
- Anstieg des Blutdrucks auf systolische Werte > 220 mm Hg
- Anzeichen einer schlechten Perfusion wie Schwindel, Übelkeit, Zyanose
- Muskel – oder Gelenkbeschwerden
- Wunsch des Probanden nach Abbruch der Untersuchung

Während der gesamten Laufbanduntersuchung sowie weitere 5 Minuten nach Abbruch der Belastung wurden folgende Daten alle 30 Sekunden ermittelt: Atemminutenvolumen, absolute und relative Sauerstoffaufnahme sowie der respiratorische Quotient. Außerdem wurde während der Belastung alle 60 Sekunden sowie vor und 1, 3 und 5 Minuten nach Belastung ein EKG abgeleitet und daraus die Herzfrequenz bestimmt.

Aus den Spirometriedaten wurde die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max) bezogen auf das Körpergewicht ermittelt. Dieser Wert dient als Parameter für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Die Daten der Spirometrie wurden mithilfe der Software MetaSoft® (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig) berechnet.

2.3.4. Laktatmessung

Um eine individuelle Laktatleistungskurve zu erstellen wurde während der Untersuchung der Laktat Spiegel bestimmt. Hierzu wurde in Ruhe, am Ende jeder Belastungsstufe sowie drei Minuten nach Belastung mit Hilfe einer end-to-end Einmalkapillare 20 µl Kapillarblut aus dem zuvor hyperämisierten Ohrläppchen gewonnen (mittels Finalgon® Salbe, Boehringer Ingelheim Pharma KG). Die Blutprobe wurde in einem 2 ml Safe-Lock Gefäß der Firma Eppendorf mit 1000 µl Systemlösung vermischt. Um zu gewährleisten, dass die Lösung gleichmäßig gemischt war, wurde sie ausgiebig geschüttelt. Die Bestimmung des Laktatwerts erfolgte nach dem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip (Gerät EBIO Plus, Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland). Die Belastungsuntersuchung wurde hierfür nicht unterbrochen.

2.3.5. Erstellung der Laktatleistungskurve

Mithilfe des modifizierten Softwareprogramms Ergonizer (Ergonizer Software, Freiburg i.Br.) konnte eine individuelle Laktatleistungskurve für jeden Probanden erstellt werden. Hierbei wurden auf die x-Achse die Belastungsstufen gegen die ermittelten Herzfrequenz- und Laktatwerte aufgetragen. Ein Beispiel für eine hypothetische Laktatleistungskurve findet sich in Abbildung 3:

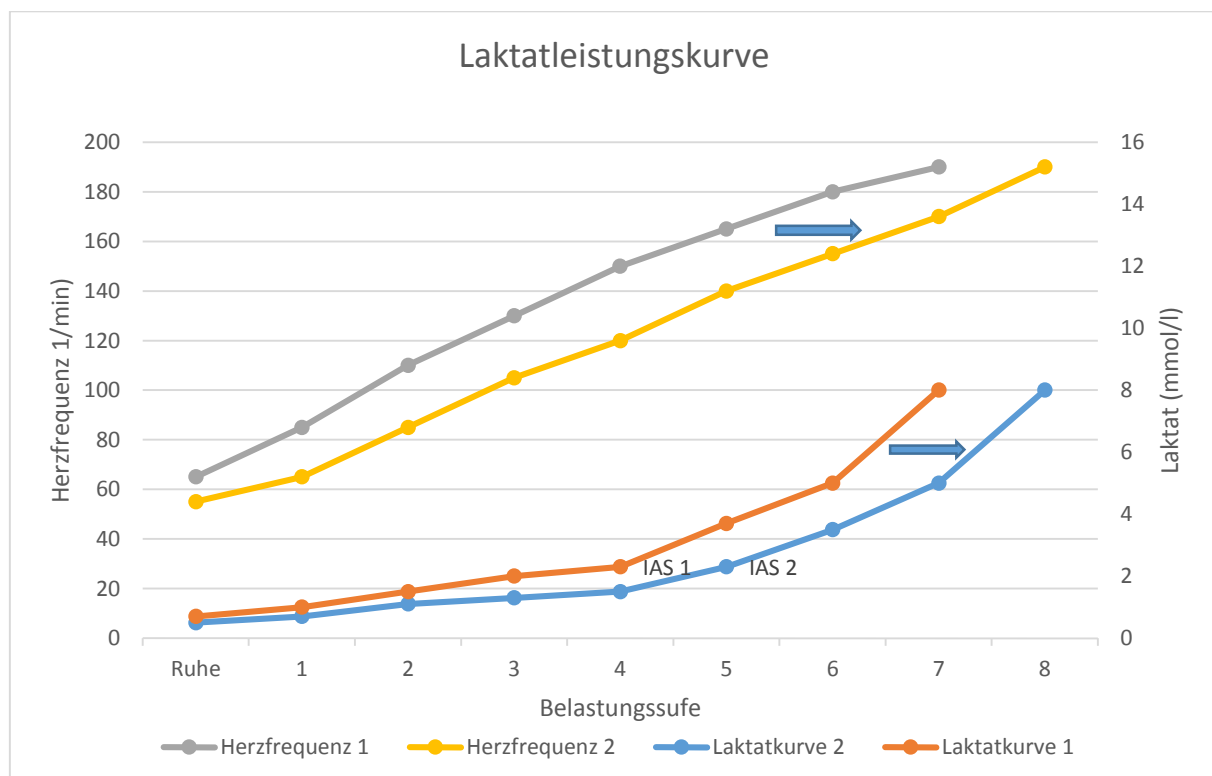


Abbildung 3: Hypothetische Laktatleistungskurve vor (Herzfrequenz 1 und Laktatkurve 1) und 9 Monate nach (Herzfrequenz 2 und Laktatkurve 2) Lebensstilintervention, die Pfeile zeigen die Verbesserung durch Training sowie eine Verschiebung der IAS zu einem späteren Zeitpunkt

2.3.6. Ermittlung der individuellen anaeroben Schwelle

Zunächst wurde die aerobe Schwelle (=lactate threshold, LT) für jeden Probanden bestimmt. Diese ist gekennzeichnet durch den ersten Laktatanstieg von der Basalkonzentration und ist somit ein Zeichen für den Beginn der anaeroben Energiebereitstellung. Dieser Laktatanstieg kann anfangs kompensiert werden, bis bei steigender Belastung die maximal-kompensierbare Laktatbildung (maximales Laktat-steady-state) überschritten wird. Dieser Wert stellt nun die individuelle anaerobe Schwelle (= IAS = Dauerleistungsgrenze) dar und ist somit die Dauerleistungsgrenze des Probanden.

Mit dem Softwareprogramm „Ergonizer“ wurde die LT mit ihrem jeweiligen Laktatwert bestimmt, anschließend wurde ein empirisch ermittelter Wert von 1,5 mmol Laktat addiert. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, das von Dickhuth et al. (1991) entwickelt wurde. Der ermittelte Laktatwert stellt nun die IAS und die entsprechende Belastungsstufe die Dauerleistungsgrenze des Probanden dar.

Die individuelle Leistung an der IAS kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$W = m * g * v * \sin \alpha$$

Dabei steht W für die Leistung in Watt, m für das Körpergewicht in kg, v für die Laufbandgeschwindigkeit in m/s, g für die Erdanziehungskraft ($9,81 \text{ m} * \text{s}^2$) und α für den Steigungswinkel des Laufbandes.

Die IAS konnte aufgrund des benötigten Steigungswinkels α nur bei Probanden berechnet werden, die die zweite Belastungsstufe komplett absolvierten.

2.4. Kerspintomographische Untersuchungen

2.4.1 Magnetresonanztomographie

Es wurden 90-120 parallele Transversalschnitte zur Darstellung des gesamten Körpers angefertigt. Die Dicke der einzelnen Schichten betrug, ebenso wie der Abstand zwischen den einzelnen Schichten, 10 mm. Zur quantitativen Bestimmung der

einzelnen Gewebetypen in jeder Schicht wurden T1-gewichtete Aufnahmen verwendet, welche eine halbautomatische Bestimmung möglich machten.

Mit Hilfe dieser Methode kann man sowohl den Fettgehalt des gesamten Körpers, als auch den Fettgehalt unterschiedlicher Kompartimente (z.B. subkutanes Fett, viszerales Fett) in einer Volumeneinheit angeben. Diese wird dann entsprechend der Dichte des Fettgewebes in Masse (kg) umgerechnet (Machann 2010).

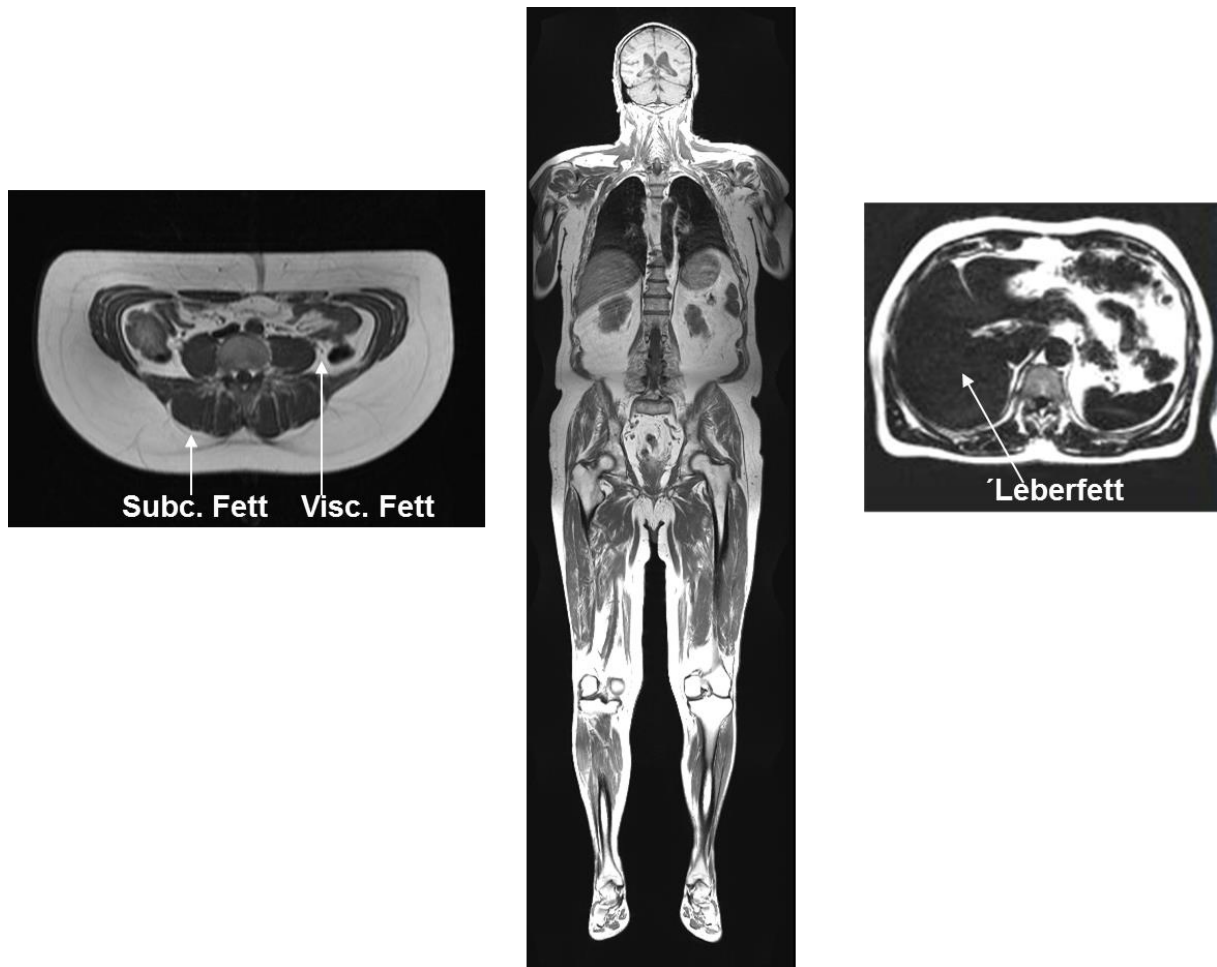


Abbildung 4: Kerspintomographische Bilder zur Bestimmung des Fettgehalts unterschiedlicher Kompartimente

2.4.2 ^1H -MRS zur Bestimmung hepatischer Lipide

Bei der Studie wurde der Leberfettgehalt mittels Protonen Magnetresonanz-Spektroskopie (^1H -MRS) im posterioren Anteil von Segment VII der Leber gemessen (Machann 2010). Alle spektroskopischen Untersuchungen wurden bei einer Feldstärke von 1,5 T an einem Ganzkörpertomographen (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen) durchgeführt.

Abbildung 5 zeigt ein typisches Spektrum aus der Leber eines gesunden Probanden.

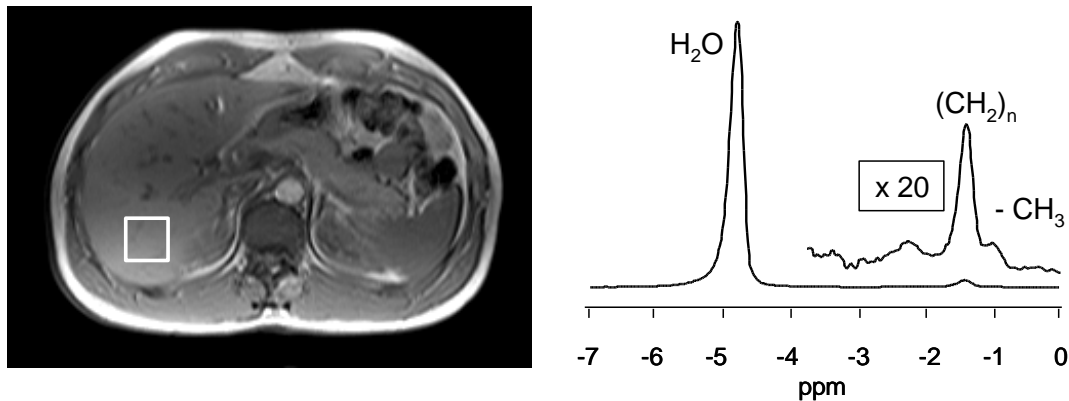


Abb. 5: Volumenselektives Spektrum aus der Leber. Die Voxelposition ist im T1-gewichteten Turbo-Spin-Echo Tomogramm (links) eingezeichnet.

Zur Bestimmung des intrahepatischen Fetts wurden die Integrale der Lipidsignale (Methylen) und des Wassersignals (Referenz) bestimmt.

Der Leberfettgehalt wird als prozentualer Anteil des Methylensignals zum Wassersignal angegeben.

2.5. Probenverarbeitung

- Der Blutglukosespiegel wurde nach der Glukose-Oxidase-Methode bestimmt. Verwendet wurde das Gerät YSI 2300 STAT plus der Firma Yellow Springs Instruments, USA.
- Um die Insulinkonzentration zu bestimmen wurde nach Blutentnahme die Probe sofort zentrifugiert und auf 4 Grad Celsius abgekühlt. Am selben Tag wurde nach dem Microparticle Enzyme Immunoassay Verfahren der Firma Abbott Laboratories, Tokio, Japan der Wert bestimmt.

2.6. Genotypisierung

Das Material für die genetischen Analysen wurde aus Blutproben gewonnen. Die DNA wurde mithilfe von NucleoSpin der Firma Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) isoliert, die Genotypisierung erfolgte mittels TaqMan assay der Firma Applied Biosystems (Foster City, Kanada). Die TaqMan Genotypisierungsreaktion wurde mit dem Gerät GeneAmp PCR system 7000 amplifiziert. Die Fluoreszenzdetektierung

wurde mit dem ABI PRISM 7000 sequence detector (Applied Biosystems, Kanada) durchgeführt.

2.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm JMP 10.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) genutzt. Die Daten werden als Mittelwerte +/- Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Bei normalverteilten Parametern wurde bei Vergleichen zwischen zwei Gruppen der Student t Test durchgeführt. Der χ^2 Test wurde genutzt um das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht zu testen. Nicht normalverteilte Parameter wurden für die statistischen Analysen logarithmiert, um sich so der Normalverteilung anzunähern. Um Effekte von Covariaten zu adjustieren und unabhängige Zusammenhänge zu identifizieren, wurden multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Im Folgenden wird β für den Korrelationskoeffizienten und p für das Signifikanzniveau verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Querschnittsdaten

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen von 286 Probanden, davon waren 112 Männer und 174 Frauen. Im Durchschnitt waren die Probanden 47 Jahre alt, das mittlere Gewicht betrug 86,25 kg. Der BMI betrug somit im Schnitt 29,12 kg/cm². Alle Probanden wurden auf ihre körperliche Fitness mittels Fahrradergometrie getestet, davon wurde bei 187 Probanden auch eine Laufbandergometrie durchgeführt, sofern keine Kontraindikationen vorlagen (siehe 2.3.3). Die maximale Sauerstoffaufnahme lag bei 23,9 ml/min/kg, in der Laufbandgruppe war sie mit 24,5 ml/min/kg etwas höher. Ebenso lag der HPA-Score in der Laufbandgruppe um 0,12 Punkte höher bei 8,25. Die IAS war nur in der Laufbandgruppe verfügbar und lag durchschnittlich bei 69,16 Watt. Die kernspintomographischen Parameter waren in beiden Gruppen in etwa gleich.

	Fahrradergometrie Mittelwert ± SE	Laufband- untersuchung Mittelwert ± SE
Anzahl Probanden	286	187
Geschlecht (m/w)	112/174	77/110
Alter (Jahre)	47 ± 0,67	45 ± 0,83
Größe (cm)	170,75 ± 0,55	171 ± 0,7
Gewicht (kg)	86,25 ± 1,11	86,2 ± 1,42
BMI (kg/cm ²)	29,12 ± 0,31	28,65 ± 0,38
Fettgehalt _{BIA} (%)	32,5 ± 0,5	32 ± 0,59
Nüchternplasmaglukose (mmol/l), oGTT	5,17 ± 0,03	5,17 ± 0,37
Plasmaglukose nach 2 h (mmol/l), oGTT	6,67 ± 0,1	6,67 ± 0,12
HPA-Score	8,13 ± 0,06	8,25 ± 0,8
VO ₂ max (ml/min/kg)	23,9 ± 0,37	24,5 ± 0,47
IAS (Watt)		69,16 ± 3,10
LBM (kg)	54,9 ± 0,77	55,5 ± 0,93
Gesamt-Fettgehalt _{MRT} (kg)	24,93 ± 0,63	24,92 ± 0,78
Viszerales Fett _{MRT} (kg)	2,58 ± 0,12	2,65 ± 0,14
Leberfett (%)	5,62 ± 0,41	5,62 ± 0,50

Tabelle 4: Querschnittsdaten aller Probanden. BIA: Bioimpedanz, HPA: habitual physical activity; IAS: individuelle anaerobe Schwelle, MRT: Magnetresonanztomographie, OGTT: oraler Glukosetoleranztest. Daten zu Gesamt-Fettgehalt bei 239 Probanden verfügbar. Die IAS war nur bei 187 Probanden (Gruppe Laufbanduntersuchung) verfügbar.

3.2 Längsschnittdaten

Die Probanden durchliefen 9 ± 2 Monate nach der Erstuntersuchung eine Folgeuntersuchung, bei der alle Messungen sowie die Fahrradergometrie und Laufbanduntersuchung erneut durchgeführt wurden. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung in allen Parametern nach der durchgeführten Lebensstilintervention.

3.2.1 Parameter bei der Fahrradergometrie

- Das Körpergewicht konnte im Durchschnitt um 2,7 kg gesenkt werden, es fiel von 86,25 kg auf 83,55 kg. Dies entspricht einem Abfall des BMI von 29,12 kg/cm² auf 28,08 kg/cm² ($p < 0,0001$).
- Der Körperfettgehalt, gemessen per Bioimpedanzanalyse, fiel ebenso von 32,5 % auf 31,4 % ($p < 0,0001$).
- Eine Zunahme der körperlichen Aktivität spiegelte sich in einem Anstieg des HPA-Scores um 0,37 Punkte wider, er betrug bei der Folgeuntersuchung 8,5 Punkte ($p < 0,001$).
- Die cardiorespiratorische Fitness, gemessen als VO₂max, konnte um 0,35 ml/min/kg gesteigert werden, sie betrug anfangs 23,9 ml/min/kg und stieg im Verlauf auf 24,25 ml/min/kg an. Dies ist ebenso eine signifikante Verbesserung.
- Die Werte im Glukosetoleranztest änderten sich signifikant: Die Nüchternplasmaglukose betrug anfangs 5,17 mmol/l und lag bei der Folgeuntersuchung bei 5,11 mmol/l ($p = 0,003$), ebenso fiel der 2-Stunden-Wert von 6,67 mmol/l auf 6,28 mmol/l ($p = 0,0002$).
- Alle kernspintomographischen Parameter verbesserten sich signifikant. Der Gesamt-Fettgehalt fiel von 24,93 kg auf 21,85 kg (-12,35%), das viszerale Fett fiel von 2,58 kg auf durchschnittlich 1,98 kg (-23,26%) und das Leberfett fiel von 5,62 % auf 3,95 % (-26,94%).

Parameter	Erstuntersuchung Mittelwert ± SE	Folgeuntersuchung Mittelwert ± SE	p-Wert
Anzahl Probanden	286	286	
Gewicht (kg)	86,25 ± 1,11	83,55 ± 1,08	<0,0001
BMI (kg/cm ²)	29,12 ± 0,31	28,08 ± 0,31	<0,0001
Fettgehalt _{BIA} (%)	32,5 ± 0,5	31,4 ± 0,54	<0,0001
Nüchternplasmaglukose (mmol/l), oGTT	5,17 ± 0,30	5,11 ± 0,03	0,003
Plasmaglukose nach 2 h , oGTT	6,67 ± 0,1	6,28 ± 0,1	0,0002
HPA-Score	8,13 ± 0,06	8,5 ± 0,06	<0,0001
VO2 max (ml/min/kg)	23,9 ± 0,37	24,25 ± 0,41	<0,0001
Gesamt-Fettgehalt _{MRT} (kg)	24,93 ± 0,63	21,85 ± 0,68	<0,0001
Viszerales Fett _{MRT} (kg)	2,58 ± 0,12	1,98 ± 0,12	<0,0001
Leberfett (%)	5,62 ± 0,41	3,95 ± 0,38	<0,0001
Magermasse	54,9 ± 0,77	54 ± 0,76	0,001

Tabelle 5: Veränderung der Parameter zwischen Erst- und Folgeuntersuchung bei der Fahrradergometrie. BIA: Bioimpedanz, HPA: habitual physical activity, MRT: Magnetresonanztomographie, OGTT: oraler Glukosetoleranztest. Daten zu Gesamt-Fettgehalt und viszeralem Fettanteil bei der Erstuntersuchung waren bei 248 Probanden und Leberfettgehalt bei 239 Probanden verfügbar. Bei der Folgeuntersuchung waren Daten zu Gesamt-Fettgehalt und viszeralem Fettanteil bei 202 Probanden und Leberfettgehalt bei 198 Probanden verfügbar.

3.2.2 Parameter bei der Laufbandergometrie

Auch in der Laufband-Untergruppe zeigten sich signifikante Verbesserungen in allen Parametern:

- Das Körpergewicht ließ sich hier nach Lebensstilintervention um 3,2 kg reduzieren, es fiel von 86,2 kg auf durchschnittlich 83 kg. Der BMI verbesserte sich somit von 28,65 kg/cm² auf 27,87 kg/cm² (p<0,0001).
- Der Körperfettgehalt, gemessen mittels Bioimpedanzanalyse, fiel um 1,35 % ab (p<0,0001).
- Auch in der Laufbandgruppe änderten sich die Glukosewerte des Toleranztests signifikant: die Nüchternplasmaglukose fiel von 5,17 mmol/l auf 5,11 mmol/l, der 2-Stunden-Wert fiel von 6,67 auf 6,33 mmol/l ab (p=0,0003).
- Eine gesteigerte körperliche Aktivität ließ sich auch durch eine Zunahme des HPA-Scores um 0,25 Punkte verzeichnen, er betrug nach Intervention 8,5 Punkte (p<0,0001).

- Die cardiorespiratorische Fitness, in der Laufband-Untergruppe als VO₂max sowie IAS verfügbar, verbesserte sich signifikant. Die VO₂max stieg hier sogar um 1,1 ml/min/kg, bei der IAS kam es sogar zu einer Leistungszunahme von 33,74%, sie stieg von 66,15 Watt auf 88,47 Watt.
- In den kernspintomographischen Parametern kam es auch zu signifikanten Verbesserungen, der Gesamt-Fettgehalt fiel hier von 24,92 kg auf 21,78 kg (-12,6%), das viszerale Fett fiel von 2,65 kg auf 1,86 kg (-29,81%) und der Leberfettgehalt reduzierte sich um 2,22 % (entspricht einer prozentualen Abnahme um 39,5 %).

Parameter	Erstuntersuchung Mittelwert ± SE	Folgeuntersuchung Mittelwert ± SE	p-Wert
Anzahl Probanden	187	187	
Gewicht (kg)	86,2 ± 1,42	83 ± 1,39	<0,0001
BMI (kg/cm ²)	28,65 ± 0,38	27,87 ± 0,38	<0,0001
Fettgehalt (%)	32 ± 0,59	30,65 ± 0,66	<0,0001
Nüchternplasmaglukose (mmol/l), oGTT	5,17 ± 0,37	5,11 ± 0,03	0,0003
Plasmaglukose nach 2 h, oGTT	6,67 ± 0,12	6,33 ± 0,12	0,0003
HPA-Score	8,25 ± 0,8	8,5 ± 0,07	<0,0001
VO ₂ max (ml/min/kg)	24,5 ± 0,47	25,6 ± 0,49	<0,0001
IAS (Watt)	66,15 ± 3,1	88,47 ± 3,2	<0,0001
Gesamt-Fettgehalt _{MRT} (kg)	24,92 ± 0,78	21,78 ± 0,84	<0,0001
Viszerale Fett _{MRT} (kg)	2,65 ± 0,14	1,86 ± 0,15	<0,0001
Leberfett (%)	5,62 ± 0,50	3,40 ± 0,36	<0,0001
Magermasse	55,5 ± 0,93	54,2 ± 0,93	0,005

Tabelle 6: Veränderung der Parameter zwischen Erst- und Folgeuntersuchung bei der Laufbandergometrie. BIA: Bioimpedanz, HPA: habitual physical activity, MRT: Magnetresonanztomographie, OGTT: oraler Glukosetoleranztest, IAS: individuelle anaerobe Schwelle. Daten zu Gesamt-Fettgehalt und viszeralem Fettanteil bei der Erstuntersuchung waren bei 166 Probanden und Leberfettgehalt bei 160 Probanden verfügbar. Bei der Folgeuntersuchung waren Daten zu Gesamt-Fettgehalt und viszeralem Fettanteil bei 137 Probanden und Leberfettgehalt bei 133 Probanden verfügbar.

3.3 Verteilung des Polymorphismus rs7903146 im TCF7L2-Gen im Probandenkollektiv

Es erfolgte nun eine Auswertung der Verteilung des Polymorphismus rs7903146 in TCF7L2 im Probandenkollektiv. Es sollte untersucht werden, ob das Vorliegen des Polymorphismus einen Einfluss auf die Änderung der Stoffwechselfparameter der Probanden hat. Es zeigte sich, dass 137 Probanden, somit 47,9%, homozygote Träger des C-Allels sind, 147 Probanden waren entweder homozygot für das Risiko-(T)-Allel oder heterozygot (CT/TC), somit 52,1 %). In etwa die gleiche Verteilung bestand in der Laufbandgruppe.

Genotyp	Verteilung bei allen Probanden	Verteilung in der Laufbandgruppe
CC	137	90
TC/CT	122	80
TT	27	17

Tabelle 7: Verteilung der Genotypen des Polymorphismus rs7903146 im TCF7L2-Gen

3.4 Auswertung des Polymorphismus rs7903146 als Einflussfaktor auf metabolische und kernspintomographische Parameter

3.4.1 Auswertung der Einflussfaktoren auf die Änderung des BMI

Zunächst wurde untersucht, welche Faktoren zu einer Änderung des BMI beitragen könnten. In Tabelle 8 sieht man, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Änderung des BMI und von Geschlecht, Alter und BMI bei der Erstuntersuchung gibt. Bei der Änderung der VO₂max erkennt man jedoch einen starken Zusammenhang ($p < 0,0001$). Das bedeutet, eine starke Reduktion des BMI ging auch mit einer deutlichen Erhöhung der VO₂max einher. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen homozygoten Trägern des C-Allels und einer Änderung des BMI nach Lebensstilintervention ($p = 0,008$). Wenn man nun diese Determinanten kombiniert, also eine Änderung der VO₂max und den Polymorphismus auf die Änderung des BMI berücksichtigt, dann ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,007$). Es zeigt sich somit ein Einfluss dieses Polymorphismus auf eine Zunahme der körperlichen Fitness und einer besseren Reduktion des Körpergewichts nach Lebensstilintervention. Träger des Risiko-(T)-

Allels hatten eine geringere Abnahme des BMI vor allem bei starkem Anstieg der Fitness.

	β	Standardfehler	P-Wert
Geschlecht (w)	0,0001	0,0028	0,73
Log Alter	-0,008	0,001	0,40
Log BMI _{Erstuntersuchung}	-0,026	0,016	0,10
Änderung der VO ₂ max	-0,110	0,016	<0,0001
TCF7L2 _{rs7903146} (CC)	-0,007	0,003	0,008
Änderung der VO ₂ max * TCF7L2 ₇₉₀₃₁₄₆ (CC)	-0,045	0,017	0,007

Tabelle 8: Determinanten für die Änderung des BMI bei 286 Probanden

3.4.2 Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des Gesamt-Fettgehalts

Als nächstes untersuchten wir die Einflussfaktoren auf eine Änderung des Gesamt-Fettgehalts, welcher kernspintomographisch erfasst wurde. Hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Änderung des Gesamt-Fettgehalts und Alter ($p=0,40$) sowie Gesamt-Fettgehalt bei der Erstuntersuchung ($p=0,58$). Hingegen gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Änderung des Gesamt-Fettgehalts und Geschlecht ($p=0,009$), Änderung der VO₂max ($p=0,01$) und dem Vorkommen des Polymorphismus ($p=0,008$). Wenn man nun wieder die Kombination aus Änderung der VO₂max und dem Vorkommen des homozygoten C-Allels betrachtet ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,004$). Dies weist daraufhin, dass homozygote Träger dieses Allels eine bessere Reduktion des Gesamt-Fettgehalts in Kombination mit einer stärkeren Verbesserung der körperlichen Fitness aufweisen.

	β	Standardfehler	P-Wert
Geschlecht (w)	0,032	0,012	0,009
Log Alter	0,036	0,043	0,40
Log Gesamt-Fettgehalt _{Erstuntersuchung}	-0,016	0,029	0,58
Änderung der VO ₂ max	-0,380	0,012	0,01
TCF7L2 _{rs7903146} (CC)	-0,029	0,003	0,008
Änderung der VO ₂ max * TCF7L2 ₇₉₀₃₁₄₆ (CC)	-0,212	0,073	0,004

Tabelle 9: Determinanten für die Änderung des Gesamt-Fettgehalts bei 202 Probanden

3.4.3 Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des viszeralen Fettgehalts

Es erfolgte nun die Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des viszeralen Fettgehalts, der ebenfalls kernspintomographisch erfasst wurde. Hier gab es keinen signifikanten Zusammenhang mit Geschlecht ($p=0,99$), Alter ($p=0,13$) sowie viszeralem Fettgehalt bei der Erstuntersuchung ($p=0,68$). Es gab allerdings einen höchst signifikanten Zusammenhang mit der Änderung der VO₂max ($p<0,0001$).

Wenn man nun wieder das Vorkommen des homozygoten C-Allels ($p=0,002$) betrachtet sowie ebenfalls die Kombination hieraus mit der Änderung der VO₂max zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,005$). Dies zeigt wiederum, dass Träger des C-Allels zu einer besseren Reduktion des viszeralen Fettgehalts mit steigender Zunahme der körperlichen Fitness neigen.

	β	Standardfehler	P-Wert
Geschlecht (w)	0,0003	0,025	0,99
Log Alter	0,110	0,073	0,13
Log Viszeraler- Fettgehalt _{Erstuntersuchung}	-0,015	0,036	0,68
Änderung der VO ₂ max	-0,478	0,118	<0,0001
TCF7L2 _{rs7903146} (CC)	-0,058	0,019	0,002
Änderung der VO ₂ max * TCF7L2 ₇₉₀₃₁₄₆ (CC)	-0,336	0,118	0,005

Tabelle 10: Determinanten für die Änderung des viszeralen Fettgehalts bei 202 Probanden

3.4.4 Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des Leberfettgehalts

Die Analyse der Determinanten für eine Änderung des Leberfettgehalts zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht ($p=0,95$), Alter ($p=0,64$) und Änderung der VO₂max ($p=0,16$). Es bestand hingegen ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen einer Änderung des Leberfettgehalts und des Leberfettgehalts bei der Erstuntersuchung ($p<0,0001$). Das Vorkommen des homozygoten C-Allels ergab einen Signifikanzwert von 0,03, die Kombination hiervon mit der Änderung der VO₂max auf die Änderung des Leberfettgehalts zeigte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang. Dies bedeutet, dass das Vorkommen des homozygoten C-Allels in Kombination mit einer Zunahme der körperlichen Fitness keinen Einfluss auf den Leberfettgehalt hat.

	β	Standardfehler	P-Wert
Geschlecht (w)	-0,003	0,058	0,95
Log Alter	0,094	0,198	0,64
Log Leber- Fettgehalt _{Erstuntersuchung}	-0,262	0,054	<0,0001
Änderung der VO ₂ max	-0,471	0,335	0,16
TCF7L2 _{rs7903146} (CC)	-0,060	0,053	0,03
Änderung der VO ₂ max * TCF7L2 ₇₉₀₃₁₄₆ (CC)	-0,362	0,336	0,28

Tabelle 11: Determinanten für die Änderung des Leberfettgehalts bei 192 Probanden

3.4.5 Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des BMI in der Laufbandgruppe

In der Laufbandgruppe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Änderung des BMI und Geschlecht, Alter, BMI bei der Erstuntersuchung und dem Vorkommen des homozygoten C-Allels. Eine Änderung der individuellen anaeroben Schwelle hingegen zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit einer Änderung des BMI ($p=0,01$), ebenso wie die Kombination aus den Determinanten Änderung der IAS und Vorhandensein des homozygoten C-Allels ($p=0,04$). Es zeigt sich somit analog zur Fahrradergometrie, dass eine Verbesserung der körperlichen Fitness mit einer stärkeren Reduktion des BMI bei Trägern des C-Allels zu Tage tritt.

	β	Standardfehler	P-Wert
Geschlecht (w)	0,006	0,004	0,10
Log Alter	-0,008	0,014	0,55
Log BMI _{Erstuntersuchung}	-0,011	0,023	0,64
Log Änderung der IAS	-0,021	0,009	0,01
TCF7L2 _{rs7903146} (CC)	-0,006	0,004	0,10
Änderung der IAS * TCF7L2 ₇₉₀₃₁₄₆ (CC)	-0,017	0,008	0,04

Tabelle 12: Determinanten für die Änderung des BMI in der Laufbandgruppe, 187 Probanden

3.4.6 Auswertung der Einflussfaktoren auf eine Änderung des Gesamt-Fettgehalts in der Laufbandgruppe

Zuletzt wurden die Determinanten für die Änderung des Gesamtfettgehalts in der Laufbandgruppe analysiert. Hier konnte lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des Gesamtfettgehalts und dem Geschlecht aufgezeigt werden ($p=0,02$). Eine Interaktion zwischen dem C-Allel und der Änderung der IAS hatte keinen Einfluss auf eine Änderung des Gesamtfettgehalts. Dies liegt eventuell daran, dass die Probandenzahl hier mit 136 recht gering ist. Es wurden somit keine weiteren Analysen durchgeführt.

	ß	Standardfehler	P-Wert
Geschlecht (w)	0,041	0,017	0,02
Log Alter	0,030	0,061	0,62
Log Gesamtfett _{Erstuntersuchung}	-0,041	0,040	0,31
Log Änderung der IAS	-0,026	0,039	0,50
TCF7L2 _{rs7903146} (CC)	-0,022	0,016	0,18
Änderung der IAS * TCF7L2 ₇₉₀₃₁₄₆ (CC)	-0,032	0,038	0,39

Tabelle 13: Determinanten für die Änderung des Gesamtfettgehalts in der Laufbandgruppe, 136 Probanden

4. Diskussion

4.1 Lebensstilintervention und ihre Effekte auf metabolische und somatische Parameter

In dieser Arbeit wurden Daten von insgesamt 286 Probanden ausgewertet. Die Probanden erhielten eine Intervention, die eine Ernährungsberatung und Erhöhung der körperlichen Aktivität mit dem Ziel der Gewichtsabnahme und Verbesserung der körperlichen Fitness beinhaltete. Bei der Folgeuntersuchung nach 9 Monaten konnten bei allen somatischen und metabolischen Parametern signifikante Verbesserungen festgestellt werden, so kam es zur Abnahme des BMI und Körpergewichts, zur Abnahme des Körperfettgehalts sowohl in der Bioimpedanz als auch in den kernspintomographischen Messungen, zur Verbesserung der Blutglukosewerte im oralen Glukose-Toleranz-Test und zur Verbesserung der cardiorespiratorischen Fitness. Die erhöhte Aktivität der Probanden zeigte sich in einer Verbesserung des HPA-Scores und konnte auch durch eine signifikante Verbesserung der VO₂max und der IAS belegt werden. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine Zunahme der körperlichen Fitness mit einer größeren Reduktion des Körpergewichts, des BMI und sowohl der Gesamtkörperfettmasse als auch des viszeralen und hepatischen Fettanteils einherging. Ebenso wie bei Kantartzis et al. (2009) konnte ein starker Zusammenhang zwischen Leberfettanteil und cardiorespiratorischer Fitness gezeigt werden. Hierbei ist bemerkenswert, dass der Effekt der höheren Fitness auf den Leberfettanteil unabhängig vom Körpergewicht oder bauchbetonter Adipositas ist (Sui 2007). Eine Lebensstilintervention ist also bewiesenermaßen eine effektive Methode, um nicht nur eine Gewichtsreduktion, sondern ebenso eine Abnahme des ungünstigen viszeralen Fetts und des Leberfetts zu erreichen. Die körperliche Aktivität und Fitness sind scheinbar Faktoren, die direkt eine Änderung des Leberfetts verursachen über ihren Effekt auf den Gewichtsverlust hinaus. Es kann also vermutet werden, dass die mitochondriale Funktion, die eine starke Determinante der Fitness ist, auf direktem Wege die Fettoxidation in der Leber beeinflusst. Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die cardiorespiratorische Fitness ein unabhängiger Prädiktor für die Abnahme an Leberfett unter einer Lebensstilintervention ist.

Ein weiteres Resultat dieser Lebensstilintervention ist, dass die erhöhte Aktivität und Gewichtsabnahme zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität führt, dies konnte

bereits in zahlreichen Studien gezeigt werden (Gill 2007). In welchem Maße allerdings diese Änderung ausfällt hängt sicher von individuellen Faktoren, von der Trainingsintensität als auch von bestimmten genetischen Faktoren ab. In mehreren Lebensstilinterventionsstudien konnte belegt werden, dass genetische Varianten mit körperlicher Aktivität interagieren und so beispielsweise die Prädisposition für die Entwicklung eines Diabetes Typ 2 beeinflussen (Qi 2008). Diese Interaktionen müssen noch weiter in großen, prospektiven Studien untersucht werden.

Problematisch gesehen werden muss allerdings der langfristige Effekt einer Lebensstilintervention, so nehmen etwa zwei Drittel der Menschen, die eine Intervention durchlaufen haben, nach 5 Jahren das abgenommene Gewicht wieder zu oder haben gar ein höheres Körpergewicht erreicht (Wadden 1993). Ebenso profitieren metabolisch gesunde Adipositas-Patienten kaum von einer Lebensstilintervention (Kantartzis 2011). Allerdings gibt es auch vielversprechende Erkenntnisse aus zahlreichen Lebensstilinterventionsstudien, die einen andauernden Effekt auf die Inzidenz eines Typ 2 Diabetes sowie auf Gesamtmortalität belegen (Tuomilehto 2011). So konnte beispielsweise in der Malmö Feasibility Studie sogar 12 Jahre nach Intervention bei Männern mit gestörter Glukosetoleranz ein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität gezeigt werden. Die Sterblichkeit in der Interventionsgruppe lag im selben Bereich wie bei Männern mit normaler Glukosetoleranz (Eriksson 1991).

4.2 Genetische Einflussfaktoren

4.2.1 Der Polymorphismus rs7903146

Das TCF7L2 Gen wurde 2006 durch genomweite Assoziationsstudien entdeckt, hier wurde eine sehr starke Assoziation bestimmter Varianten des Gens mit der Erkrankung an Typ 2 Diabetes gefunden (Grant 2006). In den letzten Jahren konnte dieses Resultat in vielen Forschungsarbeiten und in zahlreichen ethnischen Gruppen reproduziert werden (z. B. Cauchi et al 2006, Florez et al 2006, Chang et al 2007, Lyssenko et al 2007, Shu et al 2008, Dabelea et al 2011). Die Typ 2 Diabetes-Risiko-SNPs befinden sich vorwiegend auf zwei großen Intronregionen, die das Exon 5 umgeben. Es handelt sich um die SNPs rs7901695, rs7903146, rs7895340, rs11196205, rs12255372, rs11196218 und rs290487. Der SNP rs7903146 ist der meistuntersuchte SNP des TCF7L2-Gens und zeigt auch die stärkste Assoziation mit

dem Risiko, an Typ 2 Diabetes zu erkranken. Homozygote T-Allel-Träger weisen dabei eine signifikant niedrigere Insulinsekretion auf als homozygote C-Allel-Träger.

Auch in dieser Arbeit wurde der SNP rs7903146 untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der Polymorphismus einen Einfluss auf die Gewichtsreduktion nach Steigerung der Fitness hat. So kam es bei homozygoten T-Allel-Trägern trotz vergleichbar angestiegener Fitness zu einer verminderten Reduktion des BMI, des Gesamt-Fettgehalts und des viszeralen Fetts, im Vergleich zu den homozygoten C-Allel-Trägern. Dieser Effekt tritt vor allem bei starker Verbesserung der Fitness in Kraft, bei geringem Anstieg der Fitness hat der Polymorphismus keinen Einfluss auf diese Parameter. Die Änderung des Leberfettgehalts wurde durch diese Interaktion nicht beeinflusst, was allerdings auch an der geringen Probandenzahl liegen kann.

Auch in der großen DPP Studie wurde der Einfluss des Risiko-(T)-Allels im SNP rs7903146 untersucht. So konnte auch hier gezeigt werden, dass das homozygote Vorkommen dieses Allels das Erkrankungsrisiko eines Typ 2 Diabetes vorhersagen kann, darüber hinaus scheint eine erfolgreiche Lebensstilintervention dieses Risiko abschwächen zu können (Florez 2006). Auch Haupt et al (2010) konnten zeigen, dass Risikoallelträger im TCF7L2 Gen schlechter auf eine Lebensstilintervention hinsichtlich Reduktion des BMI ansprechen. In mehreren Studien konnte auch beobachtet werden, dass Risikoallelträger einen geringfügig niedrigeren BMI hatten als Probanden ohne dieses Risikoallel, trotzdem hatten sie ein höheres Risiko, an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken (Florez 2006 und Wang 2007). Die genetischen Varianten im TCF7L2 Gen beeinflussen in jedem Fall Veränderungen des BMI und des Körperfettgehalts. Die Mechanismen, wie diese Varianten mit Umweltfaktoren interagieren ist allerdings noch unklar und muss Gegenstand weiterer Forschung sein.

4.2.2 Das TCF7L2 Gen

Bereits 2005 konnte gezeigt werden, dass TCF7L2 und β -Catenin die Schlüsselinduktoren des Wnt-Signalwegs darstellen. Dieser wiederum hat eine wichtige Funktion in der metabolischen Homöostase und kontrolliert beispielsweise die Inkretinexpression. Die 2 Inkretinhormone GLP-1 und GIP stimulieren vorwiegend die Insulinsekretion im Pankreas. TCF7L2 reguliert dabei die Expression des GLP-1 und GIP-Rezeptors in pankreatischen β -Zellen. Die SNPs des TCF7L2 Gens sind bewiesenermaßen mit einer verminderten Insulinsekretion assoziiert,

wobei sie nicht mit einer verminderten GLP-1 Konzentration einhergehen. Diese Beobachtungen könnten darauf hinweisen, dass die Polymorphismen vorwiegend die Inkretinantwort beeinflussen anstatt der Inkretinproduktion. Dies könnte ein Weg sein, auf welchem der Wnt-Signalweg und TCF7L2 die Adipogenese hemmt und eine mögliche Erklärung, warum Probanden in unserer Studie mit dem SNP rs7903146 schlechter auf eine Lebensstilintervention und Gewichtsabnahme ansprechen.

Auch das alternative Splicen von TCF7L2 gerät zunehmend in den Fokus der Forschung, so konnten einige Studien gewebespezifisches alternatives Splicen des TCF7L2 Gens beweisen. Beim alternativen Splicen handelt es sich um einen Mechanismus, der mehrere biologisch relevante Isoformen eines Proteins regulieren kann. Dieses Splicen kann durch genetische Variationen sowie durch Umweltfaktoren beeinflusst werden. Kaminska et al (2013) konnten beispielsweise zeigen, dass die kurze TCF7L2 mRNA Variante in subkutanem Fettgewebe durch Gewichtsabnahme herunterreguliert wird und ansonsten mit Hyperglykämie und gestörter Glukosetoleranz einhergeht.

All diese Resultate machen deutlich, dass das TCF7L2 Gen auf vielen Ebenen eine große Rolle im Metabolismus spielt. Es hat je nach Vorkommen gewebespezifische Aufgaben, es lässt sich durch genetische sowie Umweltfaktoren beeinflussen und es scheint selbst andere adipogene Gene zu regulieren. Die genauen Wirkungsmechanismen sind jedoch noch größtenteils verborgen und sollten Gegenstand weiterer Forschung sein.

5. Zusammenfassung

Die Prävalenz der Adipositas und der damit assoziierten Erkrankungen nimmt in den letzten Jahrzehnten stetig zu. Ein hoher BMI führt mittlerweile die Rangliste der vermeidbaren Risikofaktoren in Deutschland an. Durch eine Ernährungsumstellung und Zunahme der körperlichen Aktivität kann diesem Trend entgegengewirkt werden, es zeigt sich jedoch ein sehr unterschiedliches Ansprechen auf diese Maßnahmen. Mitverantwortlich spielen hierbei genetische Faktoren eine große Rolle, so konnten genomweite Assoziationsstudien einen starken Zusammenhang von der Erkrankung an einem Diabetes Typ 2 und Mutationen im TCF7L2-Gen aufzeigen. Es konnte aufgezeigt werden, dass der SNP rs7903146 in TCF7L2 einen Effekt auf das metabolische Gleichgewicht hat und auch an der Entstehung von Adipositas beteiligt ist. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Risikoallelträger schlechter auf eine Lebensstilintervention hinsichtlich Gewichtsreduktion ansprechen.

Diese Arbeit hatte zum Ziel, eine Interaktion des SNPs rs7903146 mit einer Änderung der Fitness auf eine Änderung der Fettmasse festzustellen. Hierfür erfolgte bei den Probanden eine Lebensstilintervention, die eine Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und Zunahme der körperlichen Aktivität zum Ziel hatte. Für die exakte Bestimmung der Fettgehaltswerte kamen kernspintomographische Untersuchungen zum Einsatz. Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde mittels Fahrrad- und Laufbandergometrie überprüft.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Steigerung der körperlichen Fitness mit einer Reduktion des BMI und Abnahme der Fettmasse einherging. Bei Vorliegen des Risiko (T)-Allels im SNP rs7903146 kam es jedoch bei vergleichbar angestiegener Fitness zu einer verminderten Reduktion des BMI, Gesamt-Fettgehalts und viszeralen Fettgehalts im Vergleich zu den (C)-Allel-Trägern. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der SNP rs7903146 in TCF7L2 einen signifikanten Einfluss auf die Gewichtsabnahme und Reduktion des Fettgehalts bei Verbesserung der Fitness hat.

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF (2006), Overweight, obesity and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 355: 763-778

Ahlzen M, Johansson LE, Cervin C, Tornqvist H, Groop L, Ridderstrale M (2008), Expression of the transcription factor 7-like 2 gene in human adipocytes is down regulated by insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370: 49-52

Blüher M (2013), Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27: 163-177

Boj SF, van Es JH, Huch M, Li VS, José A, Hatzis P, Mokry M, Haegebarth A, van den Born M, Chambon P, Voshol P, Dor Y, Cuppen E, Fillat C, Clevers H (2012), Diabetes risk gene and Wnt effector Tcf7l2/TCF4 controls hepatic response to perinatal and adult metabolic demand. *Cell* 151(7):1595–1607

Cawthorn WP, Heyd F, Hegyi K, Sethi JK (2007), Tumour necrosis factor alpha inhibits adipogenesis via a beta-catenin/TCF4-dependent pathway. *Cell Death Differ* 14: 1361-1373

De Maree H (2003), Sportphysiologie, S. 341-378, Sport & Buch, Strauß, Köln

Dickhuth HH, Mayer F, Röcker K, Berg A (2007), Sportmedizin für Ärzte, S. 3-82, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N (2013), Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol* doi: 10.1155/2013/865965

Cauchi S, Choquet H, Gutierrez-Aguilar R, Capel F, Grau K, Proenca C, Dina C, Duval A, Balkau B, Marre M, Potoczna N, Langin D, Horber F, Sorensen TI, Charpentier G, Meyre D, Froguel P (2008), Effects of TCF7L2 polymorphisms on obesity in European populations. *Obesity (Silver Spring)* 16: 476-482

Cauchi S, Meyre D, Choquet H, Dina C, Born C, Marre M, Balkau B, Froguel P (2006), TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR) study. *Diabetes* 55: 3189-3192

Cauchi S, Meyre D, Dina C, Choquet H, Samson C, Gallina S, Balkau B, Charpentier G, Pattou F, Stetsyuk V, Scharfmann R, Staels B, Frühbeck G, Froguel P (2006), Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human β -cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes* 55(10):2903–2908

Chang, YC, Chang, TJ, Jiang, YD, Kuo SS, Lee KC, Chiu KC, Chuang LM (2007), Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2

(TCF7L2) gene and type 2 diabetes in the Chinese population. *Diabetes* 56, 2631–2637.

Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A (2008), The association between sleep duration and weight gain in adults: a 6-year prospective study from the Quebec Family Study. *Sleep* 31:517–523.

Chaput JP, Pérusse L, Després JP, Tremblay A, Bouchard C (2014), Findings from the Quebec Family Study on the Etiology of Obesity: Genetics and Environmental Highlights. *Curr Obes Rep* 3: 54–66

Chiang YA, Ip W, Jin T (2012), The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function. *Frontiers in Physiol* 273: 1-14

Columbus J, Chiang Y, Shao W, Zhang N, Wang D, Gaisano HY, Wang Q, Irwin DM, Jin T (2010), Insulin treatment and high-fat diet feeding reduces the expression of three TCF genes in rodent pancreas. *J Endocrinol* 207: 77-86

Dabelea D, Dolan, LM, D’Agostino R Jr., Hernandez AM, McAteer JB, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Marcovina S, Lawrence JM, Pihoker C, Florez JC (2011), Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multiethnic youth. *Diabetologia* 54, 535–539.

Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM (2009), 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 374:1677–1686

Eriksson KF, Lindgärde F (1991), Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 34:891–898

Etheridge SL, Spencer GJ, Heath DJ, Genever PG (2004), Expression profiling and functional analysis of Wnt signaling mechanisms in mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 22: 849-860

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group (2002); Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 360:1347-60.

Farooqi IS (2011), Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest*. 121(6):2080–2086

Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G (1997), Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the study of insulin resistance. *J Clin Invest* 100: 1166-1173

Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index), (2011); National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 377: 557-567

Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D (2006), TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 355: 241-250

Freathy RM, Weedon MN, Bennett A, Hypponen E, Relton CL, Knight B, Shields B, Parnell KS, Groves CJ, Ring SM, Pembrey ME, Ben-Shlomo Y, Strachan DP, Power C, Jarvelin MR, McCarthy MI, Davey Smith G, Hattersley AT, Frayling TM (2007), Type 2 diabetes TCF7L2 risk genotypes alter birth weight: a study of 24053 individuals. *Am J Hum Genet* 80: 1150 -1161

Gill JM (2007), Physical activity, cardiorespiratory fitness and insulin resistance: a short update. *Curr Opin Lipidol* 18(1):47-52.

Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadottir A, Styrkarsdottir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdottir E, Jonsdottir T, Gudmundsdottir T, Gylfason A, Saemundsdottir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdottir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K (2006), Variant of TCF7L2 gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 38: 320-323

Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E (2006), Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2(4):367-73.

Hardy OT, Czech MP, Corvera S (2012), What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19(2):81-7

Haupt A, Thamer C, Heni M, Ketterer C, Machann J, Schick F, Machiano F, Stefan N, Claussen C, Häring HU, Fritsche A, Staiger H (2010), Gene variants of TCF7L2 influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 59:747-750

Haworth CM, Plomin R, Carnell S, Wardle J (2008), Childhood obesity: genetic and environmental overlap with normal-range BMI. *Obesity* 16(7):1585–1590.

Holloszy JO (1967), Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 242: 2278-82

Holstein A, Hahn M, Körner A, Stumvoll M, Kovacs P (2011), TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. *BMC Medical Genetics* 12, article 30

Horowitz JF, Klein S (2000), Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr*, 72, 558S-63S

Jacqmain M, Doucet E, Després JP, Bouchard C, Tremblay A (2003), Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. *Am J Clin Nutr* 77:1448–1452

Kaminska D, Kuulasmaa T, Venesmaa S, Käkelä P, Vaittinen M, Pulkkinen L, Pääkkönen M, Gylling H, Laakso M, Pihlajamäki J (2012), Adipose tissue TCF7L2 splicing is regulated by weight loss and associates with glucose and fatty acid metabolism. *Diabetes* 61(11):2807–2813

Kaminska D, Pihlajamäki J (2013), Regulation of alternative splicing in obesity and weight loss. *Adipocyte* 2(3): 143–147.

Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N (2011), Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia* 54: 864-868

Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, Königsrainer A, Königsrainer I, Kröber S, Niess A, Fritsche A, Häring HU, Stefan N (2009), High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 58: 1281-88

Klein S, Weber JM, Coyle EF, Wolfe RR (1996), Effect of endurance training on glycerol kinetics during strenuous exercise in humans. *Metabolism* 45: 357-61

Klinke R, Silbernagel S (1996); *Lehrbuch der Physiologie*, S. 509-530, Thieme, Stuttgart

Klötting N, Stumvoll M, Blüher M (2007), The biology of visceral fat. *Internist (Berlin)*; 48:126-33.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM (2002), Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403

Korinek V, Barker N, Moerer P, van Donselaar E, Huls G, Peters PJ, Clevers H (1998), Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4. *Nature Genetics* 19(4):379–383

Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikström K, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Ilanne-Parikka P, Louheranta A, Hämäläinen H, Rastas M, Salminen V, Cepaitis Z, Hakumäki M, Kaikkonen H, Härkönen P, Sundvall J, Tuomilehto J, Uusitupa M (2005), Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 54:158–165

Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M, Tuomilehto J (2006), High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 49:912–920

Lindström J, Tuomilehto J (2003), The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 26: 725-731

Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melandar M, Almgren P, Sjogren M, Ling C, Eriksson KF, Lethagen AL, Mancarella R, Berglund G, Tuomi T, Nilsson P, Del Prato S, Groop L (2007), Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk for type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117: 2155-2163

Machann J, Thamer C, Stefan N, Schwenzer NF, Kantartzis K, Häring HU, Claussen CD, Fritsche A, Schick F (2010), Follow-up whole-body assessment of adipose tissue compartments during a lifestyle intervention in a large cohort at increased risk for type 2 diabetes. *Radiology*;257(2):353-63

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. *JAMA* 289:76-79

Mole PA, Oscai LB, Holloszy JO (1971), Adaptation of muscle to exercise. Increase in levels of palmitoyl CoA synthetase, carnitine palmitoyl-transferase and palmitoyl CoA dehydrogenase and in the capacity to oxidize fatty acids. *J Clin Invest* 50:2323-30

Norton L, Fourcaudot M, Abdul-Ghani MA, Winnier D, Mehta FF, Jenkinson CP, Defronzo RA (2011), Chromatin occupancy of transcription factor 7-like 2 and its role in hepatic glucose metabolism. *Diabetologia* 54: 3132-3142

Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV (1997), Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537–544

Papadopoulou S, Edlund H (2005), Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but not pancreatic function. *Diabetes* 54: 2844-2851

Perusse L, Depres JP, Lemieux S, Rice T, Rao DC, Bouchard C (1996); Familial aggregation of abdominal visceral fat: Results from the Quebec family study. *Metabolism* 45: 378-382

Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. (2009); Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373: 1083-96

Provencher V, Drapeau V, Tremblay A, Després JP, Lemieux S (2003), Eating behaviors and indexes of body composition in men and women from the Québec Family Study. *Obes Res* 11:783–792

Qi L, Hu FB, Hu G (2008), Genes, environment, and interactions in prevention of type 2 diabetes: a focus on physical activity and lifestyle changes. *Curr Mol Med* 8(6):519-32

Ross R, Janiszewski PM (2008), Is weight loss the optimal target for obesity-related cardiovascular disease risk reduction? *Can J Cardiol* 24: 25D–31D

Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, MacDougald OA (2000), Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 289: 950-953

Saltin B, Gollnick PD (1983), Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. *Handbook of physiology-skeletal muscle*, Williams & Wilkins, 555-631, Baltimore

Schinner S, Ulgen F, Papewalis C, Schott M, Woelk A, Vidal-Puig A, Scherbaum WA (2008), Regulation of insulin secretion, glucokinase gene transcription and beta cell proliferation by adipocyte-derived Wnt signalling molecules. *Diabetologia* 51: 147-154

Schloot N (2013), Kein Effekt der intensiven Lebensstilintervention auf kardiovaskuläre Ereignisse, *Diabetes-Congress-Report* 13 (5): 47-48

Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J, Maedler K (2008), Transcriptionfactor7-like 2 regulates beta-cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes* 57, 645–653.

Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB (2013), Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1(2):152-62

Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU (2008), Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 168: 1609-1616

Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP, Blair SN (2007), Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA* 298: 2507-16.

Tchernof A, Després JP (2013), Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93(1):359-404

The Look AHEAD Research Group (2013), Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:145-154

Tuomilehto J, MD, MA, Schwarz P, Lindström J (2011), Long-Term Benefits From Lifestyle Interventions for Type 2 Diabetes Prevention: Time to expand the efforts, *Diabetes Care* 34: S210-S214

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001), Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350

Turcotte LP, Kiens B, Richter EA (1991), Saturation kinetics of palmitate uptake in perfused skeletal muscle. *FEBS Lett* 279: 327-9

Turcotte LP, Swenberger JR, Tucker MZ, Yee AJ (1999), Training induced elevation in FABPpm is associated with increased palmitate use in contracting muscle. *J Appl Physiol* 87: 285-93

Verrijken A, Francque S, Mertens I, Talloen M, Peiffer F, Van Gaal L (2010) Visceral adipose tissue and inflammation correlate with elevated liver tests in a cohort of overweight and obese patients. *Int J Obes (Lond)* 34: 899–907

Wadden TA (1993), Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 119: 688-693

Wagner R, Staiger H, Ullrich S, Stefan N, Fritsche A, Häring HU (2014), Untangling the interplay of genetic and metabolic influences on beta-cell function: Examples of potential therapeutic implications involving TCF7L2 and FFAR1. *Mol Metab.* 22; 3:261-7

Wang J, Kuusisto J, Vanttinen M, Kuulasmaa T, Lindstrom J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M (2007), Variants of TCF7L2 gene predict conversion to type 2 diabetes

in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia* 50: 1192-1200

Wassermann K, McIlroy M (1964), Detection of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol* 14, 844-852

Wassermann K, Hansen, JE, Sue DY, Whipp BJ, Froelicher VF (1987), *Principles of exercise testing and interpretation*. Lea & Febiger, Philadelphia

Webber L, Divajeva D, Marsh T, McPherson K, Brown M, Galea G, Breda J (2014), The future burden of obesity-related diseases in the 53 WHO European-Region countries and the impact of effective interventions: a modelling study. *BMJ Open* 2014;4:e004787 doi:10.1136/bmjopen-2014-004787

Weedon MN (2007), The importance of TCF7L2. *Diabet Med* 24: 1062-1066

Wei Y, Rector RS, Thyfault JP (2008), Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 14: 193-9

Wellen KE, Hotamisligil GS (2003), Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1785–1788

World Health Organisation (2007), *Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO*, http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0003/98247/E89858G.pdf?ua=1 (Zugriff 01.10.2014)

World Health Organisation (2009), *Global health risks, Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf (Zugriff 01.10.2014)

6.2 Erklärungen zum Eigenanteil

Ehrenwörtliche Erklärung zu meiner Dissertation mit dem Titel:

Interaktion der aeroben Fitness mit dem Gen-Polymorphismus rs7903146 C>T in TCF7L2 auf die Änderung der Körperfettmasse während einer Lebensstilintervention

Im Rahmen dieser Dissertation habe ich selbständig die Probanden bei der Laufbandergometrie betreut. Dies beinhaltete die Einweisung und Aufklärung der Probanden, das Anlegen des EKGs sowie der Atemmaske und die Durchführung des Laufbandtests. Während dieser Untersuchung entnahm ich Kapillarblut zur Erstellung der Laktatleistungskurve. Nach Durchführung des Tests erstellte ich für jeden Probanden die individuelle Laktatleistungskurve mit Bestimmung der IAS.

Außerdem erkläre ich, dass ich die Literaturrecherche selbständig durchgeführt habe, die beigefügte Dissertation selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Ort, Datum, Unterschrift

6.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Iris-Daphne Paraskevi Guhl (geb. Bätzner)

Geburtsdatum: 04.02.1981

Geburtsort: Tübingen

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1987-1991 Grundschule „Am sonnigen Winkel“ Stuttgart

1991-2000 Friedrich-Eugens-Gymnasium Stuttgart

Studium

2000-2007 Studium der Humanmedizin, Tübingen

09/2002 Physikum

08/2003 1. Staatsexamen

03/2006 2. Staatsexamen

01.06.2007 3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

Seit 07/2007 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am
Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der oxidativen Energiebereitstellung in der Muskelzelle aus Kohlenhydraten und Fetten	13
Abbildung 2: Position der 7 Typ 2 Diabetes SNPs im TCF7L2-Gen	16
Abbildung 3: Hypothetische Laktatleistungskurve	25
Abbildung 4: Kerspintomographische Bilder zur Bestimmung des Fettgehalts unterschiedlicher Kompartimente	27
Abbildung 5: Volumenselektives Spektrum aus der Leber	28

6.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Angaben und Verteilung der Probanden	19
Tabelle 2: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI	22
Tabelle 3: Gehbandprotokoll modifiziert nach Balke	24
Tabelle 4: Querschnittsdaten aller Probanden	30
Tabelle 5: Veränderung der Parameter zwischen Erst- und Folgeuntersuchung bei der Fahrradergometrie	32
Tabelle 6: Veränderung der Parameter zwischen Erst- und Folgeuntersuchung bei der Laufbandergometrie	33
Tabelle 7: Verteilung der Genotypen des Polymorphismus rs7903146 im TCF7L2-Gen	34
Tabelle 8: Determinanten für die Änderung des BMI	35
Tabelle 9: Determinanten für die Änderung des Gesamt-Fettgehalts	36
Tabelle 10: Determinanten für die Änderung des viszeralen Fettgehalts	37
Tabelle 11: Determinanten für die Änderung des Leberfettgehalts	38
Tabelle 12: Determinanten für die Änderung des BMI in der Laufbandgruppe	39
Tabelle 13: Determinanten für die Änderung des Gesamtfettgehalts in der Laufbandgruppe	40

6.6 Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Mitwirkung aller Studienteilnehmer und wissenschaftlicher Mitarbeiter. Herzlichen Dank an alle Mitarbeiter des TULIP-Labors, die bei der Erhebung der Daten beteiligt waren, sowie an die Mitarbeiter des Sportinstituts.

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. Norbert Stefan, der mir auch nach langjähriger Pause nochmals die Chance gegeben hat, diese Arbeit fertigzustellen. Vielen Dank für die Beantwortung all meiner Fragen, die Unterstützung und die Durchsicht des Manuskripts.

Danke auch an meine Eltern, die mich wunderbar unterstützt haben und es mir möglich machten, genügend Zeit zur Fertigstellung dieser Arbeit zu haben.

Zuletzt bedanken möchte ich mich bei meinem Mann für die Unterstützung in allen Bereichen und bei meinen beiden Kindern für die Ablenkung, wenn sie von Nöten war.