

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.- U. Häring

**Effekte von Orlistat auf die Insulinsensitivität und den
intramyozellulären Lipidgehalt bei insulinresistenten
nicht-diabetischen Personen, unabhängig von der
Gewichtsabnahme**

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

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

**vorgelegt von
Matthias Bernhard Dirr
aus Ravensburg**

2006

Dekan: Professor Dr. C.D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Jacob
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

Meinen Eltern

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie und Bedeutung des Typ 2 Diabetes	1
1.2	Pathogenese des Typ 2 Diabetes	2
1.3	Pathogenese der Insulinresistenz.....	5
1.4	Effekte von Orlistat auf Insulinsensitivität und Kohlenhydratstoffwechsel	7
1.5	Fragestellung	9
2	Material und Methodik	12
2.1	Probandenkollektiv.....	12
2.2	Studienaufbau.....	12
2.3	Studienprotokoll	13
2.4	Hyperinsulinämischer-euglykämischer Glucose-Clamp.....	14
2.5	Magnetresonanz-Tomographie (MRT) und –Spektroskopie (MRS)	16
2.6	Auswertung der Spektren	18
2.7	Bio-Impedanz-Analyse.....	20
2.8	Bestimmung der Glukose im Vollblut.....	20
2.9	Bestimmungen im Serum	21
2.10	Das Studienmedikament.....	21
2.11	Ethik	23
2.12	Statistik.....	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Beschreibung der Gesamtpopulation.....	24
3.2	Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer	24
3.3	Beschreibung der Veränderungen der anthropometrischen Parameter unter Intervention	25
3.4	Metabolische Parameter der Studienteilnehmer.....	28
3.5	Beschreibung der Veränderungen der metabolischen Parameter unter Intervention	29
3.6	Beschreibung der Veränderungen der Lipid-Parameter unter Intervention	32
3.7	Beschreibung der Veränderungen der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels unter Intervention	36
3.8	Beschreibung der Veränderungen des IMCL unter Intervention	38

4	Diskussion	40
4.1	Die Betrachtung der anthropometrischen Daten	40
4.2	Die Betrachtung der metabolischen Parameter	41
4.2.1	Veränderungen unter Intervention.....	41
4.3	Mögliche Gründe für die Diskrepanz der Ergebnisse	43
5	Zusammenfassung.....	46
6	Literaturverzeichnis	48
7	Anhang.....	57
7.1	Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer	57
7.2	Metabolische Parameter der Studienteilnehmer.....	58
8	Danksagung.....	59
9	Lebenslauf	60

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Bedeutung des Typ 2 Diabetes

Man schätzt, dass weltweit etwa 150 Millionen Menschen an Diabetes mellitus leiden (45). Bis zum Jahre 2025 könnte sich diese Zahl aufgrund von ungesunder Ernährung, Adipositas, Überalterung der Bevölkerung in den Industrieländern und Bewegungsmangel verdoppeln (99). Mit einer Prävalenz von 3-10 % ist der Diabetes eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt (38,68), außerdem steigt die Prävalenz des Typ 2 mit zunehmendem Alter auf 12 % der über 60jährigen und in der Altersklasse 70-79 Jahre auf mehr als 20 % an (26,65). Sie ist in verschiedenen Populationen und ethnischen Gruppen sehr unterschiedlich und erreicht bei den Pima-Indianern in Arizona sogar 50 % (87,32,72). Aufgrund der familiären Häufung muß von einer genetischen Disposition ausgegangen werden (52,74,77,93). Dies zeigt auch die hohe Konkordanz der Erkrankung bei monozygoten genetisch-identischen Zwillingen. Hier hatten 91 % der Zwillinge konkordant einen manifesten Diabetes Typ 2 (4). Der zugrundeliegende genetische Defekt ist allerdings noch unbekannt.

In Deutschland leben mindestens 4 Millionen Menschen mit diagnostiziertem Typ-2-Diabetes. Man muß jedoch davon ausgehen, dass nochmals so viele Menschen in Deutschland leben, bei denen die Krankheit bereits besteht, aber noch nicht erkannt wurde. Von allen Formen des Diabetes mellitus macht der Typ 2 etwa 90- 95% aus.

Bei Betroffenen kommt es schon relativ früh zu arteriosklerotischen Veränderungen größerer Gefäße, insbesondere der Koronarien mit Gefahr von Herzinfarkten.

Des Weiteren leiden sie häufig unter den typischen Spätfolgen, wie Nephropathie, Retinopathie und Polyneuropathie. (7,12,23,56,84).

1.2 Pathogenese des Typ 2 Diabetes

Die Pathogenese des Typ 1 und des Typ 2 Diabetes ist grundlegend verschieden. Der Typ 1 Diabetes ist eine Folge (auto-)immunpathologischer Zerstörung der β -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Dagegen charakterisiert den Typ 2 Diabetes zum einen eine gestörte Insulinsekretion der β -Zellen und zum anderen die Insulinresistenz (19,49,76). Aufgrund der familiären Häufung muß von einer genetischen Disposition ausgegangen werden (52,74,77,93).

Bisher ist es nicht gelungen, den primären Faktor für den Typ 2 Diabetes zu definieren. Bei den meisten Typ 2 Diabetikern findet sich allerdings eine Insulinresistenz der Glukoseaufnahme auf der Ebene der Muskel-, Fett-, und Leberzellen (49,76). Dies hat zur Folge, dass erhöhte Insulinspiegel erforderlich werden.

Hohe Insulinspiegel vermindern die Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren (= Downregulation) und damit die Insulinwirkung. Dies erfordert jedoch wieder eine weitere Erhöhung des Insulinspiegels. Man nimmt an, dass diese ständige Belastung zu einer Erschöpfung der beta-Zellen des Pankreas führt. Der hieraus resultierende relative Insulinmangel führt wiederum zur Hyperglykämie und zu einer Verstärkung von Hyperinsulinismus und Insulinresistenz. Es entsteht ein Circulus vitiosus (14,22).

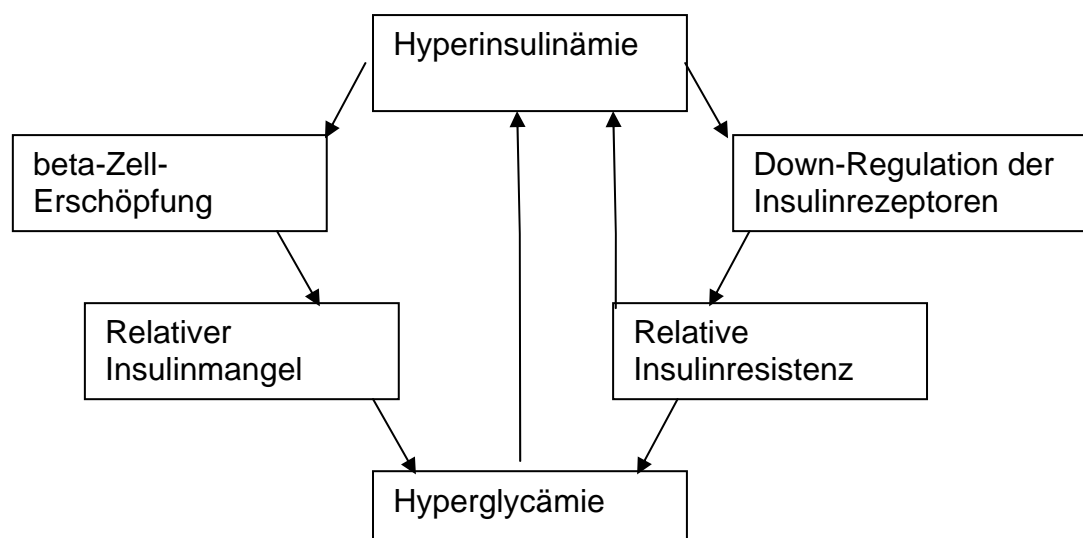


Schaubild 1: Circulus vitiosus

Im Fettgewebe äußert sich die Insulinresistenz durch die mangelhafte Suppression der Lipolyse durch Insulin. Dadurch werden aus Speichertriglyzeriden vermehrt freie Fettsäuren (FFS) freigesetzt, die wiederum die muskuläre Glucoseutilisation vermindern und die Gluconeogenese in der Leber stimulieren (91). Epidemiologische Studien zeigten, dass ein erhöhter Nüchternspiegel an FFS ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes ist (12,16).

Die Insulinresistenz geht der klinischen Manifestation des Typ 2 Diabetes um Jahre bis Jahrzehnte voraus (62,98). Während dieser Zeit kommt es zu einer kompensatorischen Mehrsekretion von Insulin aus dem Pankreas. Erst wenn diese Kompensation versagt, so geht man heute davon aus, entwickelt sich eine Glukoseintoleranz mit Hyperglykämie (14,19,28,76). Mit der Glukose-Clamp-Technik, dem Goldstandard zur Messung der Insulinsensitivität (4,20,82), ist die Insulinresistenz bereits viele Jahre vor Manifestation des Diabetes nachweisbar (62,98).

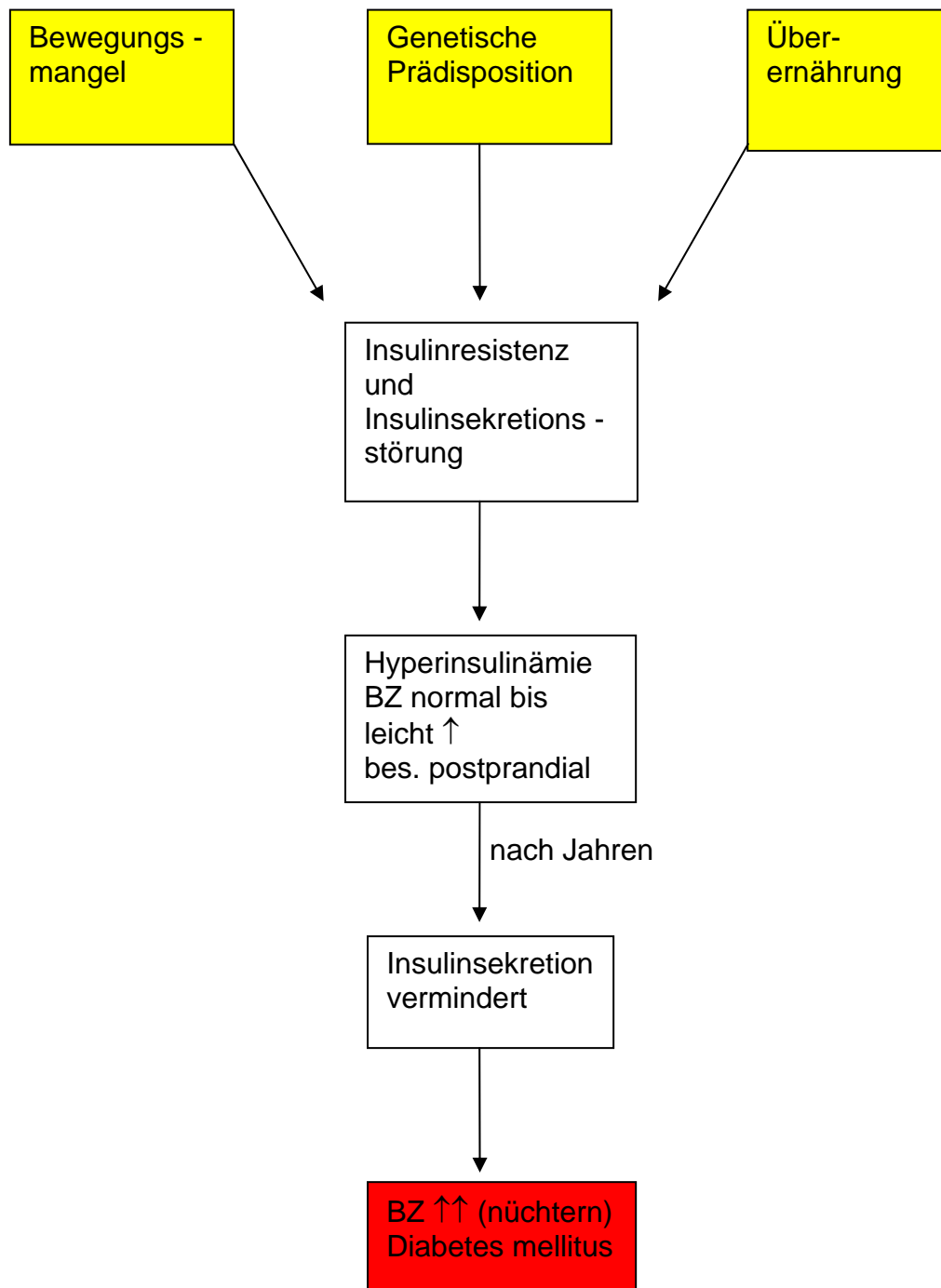


Schaubild 2 : Entwicklung des Typ 2 Diabetes

1.3 Pathogenese der Insulinresistenz

Eine genetische Disposition spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung einer verminderten Insulinsensitivität (23,70). Bei einer großen Anzahl gesunder Nachkommen von Typ 2 Diabetiker kann bereits eine Insulinresistenz festgestellt werden (70,97). Insulinresistenz findet sich aber auch bei normoglykämischen Personen, bei Personen mit Dyslipoproteinämie oder Adipositas, bzw. bei Personen mit arterieller Hypertonie (7,17,21,25,66,95).

Insulin wirkt über Rezeptoren der Zelloberfläche. Der Insulinrezeptor besteht aus zwei extrazellulär befindlichen Alpha-Untereinheiten, die kovalent an zwei Beta-Untereinheiten gebunden sind. Das Insulin bindet nun an die Alpha-Untereinheiten im extrazellulären Bereich. Es kommt zur Aktivierung des Rezeptors, wobei Proteinkinasen innerhalb der intrazellulären Beta-Untereinheit Tyrosin phosphorylieren. Die PI-3-Kinase (Phosphatidylinositol 3-Kinase) ist ein Schlüsselenzym für die Translokation des Glukosetransporters Glut-4 in die Muskelzellmembran. Mit dem Schritt der Tyrosin-Phosphorylierung beginnt die Insulinsignaltransduktion in die Zelle bis hin zu den metabolischen Effekten mit Glukoseeinstrom in die Zelle (37,49).

Die Insulinwirkung ist nicht nur vom Insulinspiegel, sondern auch von der Ansprechbarkeit der Insulinrezeptoren abhängig.

Die Ansprechbarkeit der Rezeptoren wird durch unterschiedliche exogene Faktoren beeinflusst. So vermindert sie sich bei fettreicher Ernährung , chronischer Hyperglykämie oder Hyperinsulinämie (27,53,59,61,63), erhöht sich aber bei sportlicher Aktivität (Ausdauertraining) oder Gewichtsreduktion (13,29,37,41,50,60,83).

Der genaue pathogenetische Mechanismus der Insulinresistenz ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Bisher wird ein Postrezeptordefekt, d.h. ein Defekt der intrazellulären Insulin-Signaltransduktion angenommen (35-37,49). Darüber hinaus gibt es auch Hinweise für Störungen anderer insulinvermittelter Effekte, wie der Aktivität verschiedener

Kationentransporter sowie der Lipoprotein-Lipasen und der Lipidclearance (21,76). Des Weiteren wird diskutiert, ob auch die Wirkung des Insulins auf die Perfusion der Muskulatur gestört ist (5).

Eine zunehmende Insulinresistenz des Skelettmuskels ist offensichtlich ein physiologischer Prozeß, der mit steigendem Lebensalter zunimmt (6).

Neuerdings wurde gezeigt, dass „ektopische „ Fettablagerungen, z.B. im Skelettmuskel, eine enge Assoziation zur Insulinresistenz haben. So beschrieben mehrere Gruppen vermehrte IMCL (intramyozellulär gelegener Fette) bei insulinresistenten Personen (3,33,48,69,89,90).

Verschiedene Studien zeigen, dass es unter bestimmten Interventionen zu Veränderungen des IMCL-Pools kommen kann. So konnte eine signifikante Reduktion dieser intramyozellulären Lipide nach einer Ausdauerbelastung beobachtet werden (10,55). Diese Beobachtung belegt, dass der intramyozelluläre Lipid-Pool einen Energiespeicher darstellt, auf den die Muskelzelle relativ schnell zurückgreifen kann.

Genauso kann es auch zu einer Zunahme der Lipide intramyozellulär kommen. Die mit der Nahrung zugeführten Fettsäuren werden in den ersten 24 Stunden nach dem Essen zu 40 % vom Skelettmuskel aufgenommen und als Triglyzeride gespeichert (9). Wenn sie aufgrund mangelnder körperlicher Tätigkeit nicht regelmäßig abgebaut werden, oder über eine vermehrte fettreiche Ernährung zugeführt werden, akkumulieren sie.

Weitere Studien zeigten, dass eine Gewichtsabnahme mit einer Reduktion des intramyozellulären Lipidgehaltes (30) verbunden ist und gleichzeitig auch zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität führt (50,73).

1.4 Effekte von Orlistat auf Insulinsensitivität und Kohlenhydratstoffwechsel

Bisherige Studienergebnisse mit Orlistat :

Die Studie von Sjöström et al., 1998, an der 688 adipöse Patienten teilnahmen zeigte, dass unter Orlistat (dreimal täglich 120 mg über zwei Jahre) ein signifikant höherer Gewichtsverlust im Vergleich zu Placebopatienten erreicht wurde (10,2 % versus 6,1 %). Ebenso konnten sich Verbesserungen des Lipidprofils (Reduktion der Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentration) sowie der Nüchtern Glukosewerte nachweisen lassen.

Gleiches konnte auch in den Ergebnissen einer einjährigen placebokontrollierten Studie von Hollander et al., 1998, mit 391 übergewichtige Typ-2-Diabetiker gezeigt werden, die ebenfalls dreimal täglich 120 mg Orlistat zu sich nahmen und gleichzeitig mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Auch hier kam es zu einem signifikanten Gewichtsverlust (6,2 % versus 4,3 %). Des Weiteren kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzuckerspiegel im Serum ($P < 0.001$), einer signifikanten Reduktion der Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentration ($P < 0.001$), der Triglyzeride ($P < 0.05$), des Hba1c ($P < 0.05$), Apolipoprotein B ($P < 0.001$) und des LDL-HDL-Cholesterinquotienten ($P < 0.001$). Zudem konnte die Sulfonylharnstoffdosierung unter Orlistatbehandlung signifikant gesenkt werden.

Heymsfield et al., 2000 beschrieb in seiner zweijährigen placebokontrollierten Studie an adipösen Patienten, dass sich unter Orlistat signifikant mehr Patienten hinsichtlich ihres Glukose-Toleranz-Status verbesserten (gestörte Glukosetoleranz -> normale Glukosetoleranz, $P = 0.04$), während es unter Placebo häufiger zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz kam.

Davidson et al., 1999 zeigte in seiner ebenfalls zweijährigen placebokontrollierten Studie an adipösen Patienten, dass es unter Orlistattherapie zu eine signifikanten Gewichtsreduktion, Verbesserung der Glukosetoleranz und des Lipidprofil kam.

Rissanen et al. 1998 zeigte, dass unter Orlistat signifikant mehr Patienten sich hinsichtlich ihres Glukose-Toleranz-Status verbesserten, als unter Placebo (DM -> iGT, DM -> normal, iGT -> normal).

Weiterhin konnte sie zeigen, dass eine langfristige Gabe von Orlistat zu einer anhaltenden Gewichtsabnahme führt, die jene übertrifft, die mit langfristigen Verhaltenstherapien und entsprechender Ernährungsumstellung alleine erreicht werden kann. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Fettresorption (und dadurch Kalorienresorption) aus der Nahrung unter dem Einfluss von Orlistat auch langfristig verringert wird, weil die Wirksamkeit des Lipaseinhibitors nicht abnimmt.

Die Studie von Tong et al., 2002, an der 33 übergewichtige Diabetiker und 27 übergewichtige Nichtdiabetiker teilnahmen zeigte, dass unter Behandlung mit Orlistat (3-mal täglich 120 mg über 6 Monate) ohne eine zusätzliche hypokalorische Diät eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität und des kardiovaskulären Risikoprofils erreicht wurde. Obwohl in dieser Studie auf eine zusätzliche hypokalorische Diät verzichtet wurde, nahmen die Probanden signifikant an Gewicht ab (Nichtdiabetiker: -4.9 %, Diabetiker: -3.3 %).

Bergholm et al., 2003 zeigte bei adipösen nichtdiabetischen Frauen mit einem früheren Gestationsdiabetes, dass es unter einer Behandlung mit Orlistat zu einer Gewichtsreduktion sowie Verbesserungen des LDL-Cholesterins kommen kann, während in der Placebogruppe bei gleicher Gewichtsreduktion diese Stoffwechselverbesserungen nicht gezeigt werden konnten.

Kelley et al., 2004 konnte bei Diabetikern zeigen, dass eine Gewichtsabnahme in Kombination mit Orlistat zu größeren Verbesserungen der Insulinsensitivität, der Nüchternblutzuckerwerte, der freien Fettsäuren und des HbA1c-Wertes führen kann als eine alleinige Gewichtsabnahme ohne Orlistat.

Torgerson et al., 2004 zeigte in der XENDOS-Studie, dass eine Gewichtsreduktion mit zusätzliche Behandlung mit Orlistat im Vergleich zu

einer alleinigen Gewichtsreduktion die Inzidenz eines Diabetes mellitus reduziert werden kann.

Weiterhin fanden sich positive Effekte von Orlistat auf den Glukosestoffwechsel auch ohne Gewichtsverlust (Hauptman et al 2002).

Zusammengefasst weisen alle Studien darauf hin, dass unter der Therapie mit Orlistat nicht nur der Lipide, sondern auch der Glukosestoffwechsel sich deutlich verbessert. Insbesondere interessant ist der Aspekt, dass eine deutliche Verbesserung des Glukosestoffwechsels erreicht wurde, obwohl gleichzeitig die antidiabetische Medikation reduziert werden konnte, was auf einen noch ausgeprägteren Effekt auf den Glukosestoffwechsel hinweist.

Die Analysen von Patienten die hinsichtlich der Gewichtsreduktion keine wesentlichen Effekte erreichen konnten, weisen darauf hin, dass selbst in diesen Gruppen diejenigen unter Orlistat eine signifikant bessere Stoffwechseleinstellung zeigten.

Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass Orlistat - unabhängig von dem Effekt der durch die Gewichtsabnahme verursacht wurde - auch günstige Effekte auf den Glukosestoffwechsel haben kann.

1.5 Fragestellung

Fettreiche Ernährung führt zu einer Vermehrung intramyozellulär gelegener Fette (IMCL) und damit auch zu einer gesteigerten Insulinresistenz. (3,33,48,69,89,90).

Epidemiologische Daten belegen die nachteiligen Auswirkungen einer falschen Ernährungsweise und mangelnder körperlicher Betätigung auf die Insulinsensitivität. So ist eine vermehrte Fettaufnahme ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes (58,63,89,90). Umgekehrt ist eine verminderte Fettaufnahme mit einer verbesserten Insulinsensitivität und einer verminderten Inzidenz für Typ 2 Diabetes assoziiert (27,39,58,61).

Xenical® (Orlistat) ist ein Medikament, das hier angreifen kann. Orlistat hemmt pharmakologisch die Magen- und Pankreaslipase und führt zu einer Reduktion der Fettaufnahme im Darm um ca. 30 % (101). (siehe auch 2.10 Das Studienmedikament).

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Orlistat Typ 2 Diabetiker deutlich an Gewicht verloren und dies mit einer erheblichen Verbesserung des Stoffwechsels assoziiert ist (18,34,42,44,51,57,86,94,95).

Eine Verbesserung des Stoffwechsel wurde auch bei den mit Orlistat behandelten Diabetikern gefunden, die keine wesentliche Gewichtsreduktion erzielten (40).

In einer offenen Pilotstudie wurden 6 adipöse Probanden über einen Zeitraum von 3 Monaten mit Orlistat (3 x 120 mg) behandelt. Während dieser Phase war eine Gewichtsreduktion nicht erlaubt. Zu den Zeitpunkten 0, nach 3 Monaten Orlistat und nach weiteren 3 Monaten ohne Orlistat wurde die Insulinsensitivität mittels der Glucose-Clamp-Technik gemessen. Die Probanden zeigten zu Beginn der Pilotstudie eine deutliche Insulinresistenz, während nach 3 Monaten Orlistat die Insulinsensitivität um 42 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht war, obwohl es während dieser Zeit zu keiner Gewichtsänderung kam. Nach weiteren 3 Monaten ohne Orlistat verschlechterte sich die Insulinsensitivität wieder deutlich und unterschied sich nicht mehr signifikant vom Ausgangswert (Bachmann et al 2000 (2)).

Bei genauerer Betrachtung der metabolischen Veränderungen drängt sich die Frage auf, ob Orlistat nicht einen eigenständigen Effekt auf die Stoffwechselsituation hat, der unabhängig von der Gewichtsreduktion ist.

Mehrere Arbeitsgruppen zeigten, dass insulinresistente Personen einen signifikant höheren IMCL-Wert haben als insulinresistente Personen. Dies zeigt, dass erhöhte IMCL-Werte schon einen frühen Einfluß auf die Entstehung der Insulinresistenz nehmen und lässt vermuten, dass erhöhte IMCL-Werte zu einer verminderten Glukoseaufnahme im Skelettmuskel beitragen (48).

Da die Insulinresistenz im Mittelpunkt einer komplexen Stoffwechselstörung steht, die mit einer Vielzahl weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren einhergeht - das metabolische Syndrom - und bereits lange Zeit vor Manifestation eines Typ-2-Diabetes nachweisbar ist, wäre der Einsatz einer Substanz, die spezifisch die Insulinsensitivität verbessern würde für die Prävention eines Diabetes mellitus und konsekutiv für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen von Bedeutung.

Wir gingen daher in einer randomisierten und placebokontrollierten Studie der Frage nach ob eine 3-monatige Therapie mit Orlistat bei insulinresistenten aber nicht-diabetischen Personen Effekte auf den intramyozellulären Lipidgehalt und die Insulinsensitivität hat, der unabhängig von der Reduktion des Körpergewichtes ist.

2 Material und Methodik

2.1 Probandenkollektiv

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte sowohl über die Diabetes-Ambulanz, als auch über das sogenannte TÜFF-Projekt (Tübinger Familien-Früherfassung) der Abteilung Innere Medizin IV der Universitätsklinik Tübingen, einer großangelegten prospektiven Studie zur Früherkennung von metabolischen Störungen (Volk et al 1999). (Die an diesem TÜFF-Projekt teilnehmenden Personen wurden umfassend metabolisch charakterisiert.)

Aus diesem Gesamtkollektiv wurden für die vorliegende Arbeit 14 nichtdiabetische gesunde Personen mit Insulinresistenz und vermehrtem intrazellulärem Fett ausgewählt.

Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, sich drei Tage vor dem Test jeglicher außergewöhnlicher physischer Aktivität, diätischen Maßnahmen oder Alkohol zu enthalten. Ab 12 Stunden vor der Untersuchung sollte keine Nahrung mehr zugeführt werden.

2.2 Studienaufbau

Die Studiendauer betrug einen Zeitraum von 6 Monaten für einen Probanden. In dieser Zeit wurden insgesamt 3 Glukose-Clamp Untersuchungen (GC) und 3 magnetresonanz-spektroskopische Untersuchungen (MRS) an den Tagen 1, 92 und 184 durchgeführt. In den Tagen 1-92 und 92-184 bekamen die Probanden placebokontrolliert und doppelblind 3 x 120 mg Orlistat oder Placebo. Somit bekam jeder Proband für 3 Monate Placebo und für 3 Monate das Medikament. Weiterhin wurden einmal monatlich Blutabnahmen für Sicherheitslabor während der gesamten 6 Monate durchgeführt. Siehe Abbildung 1.

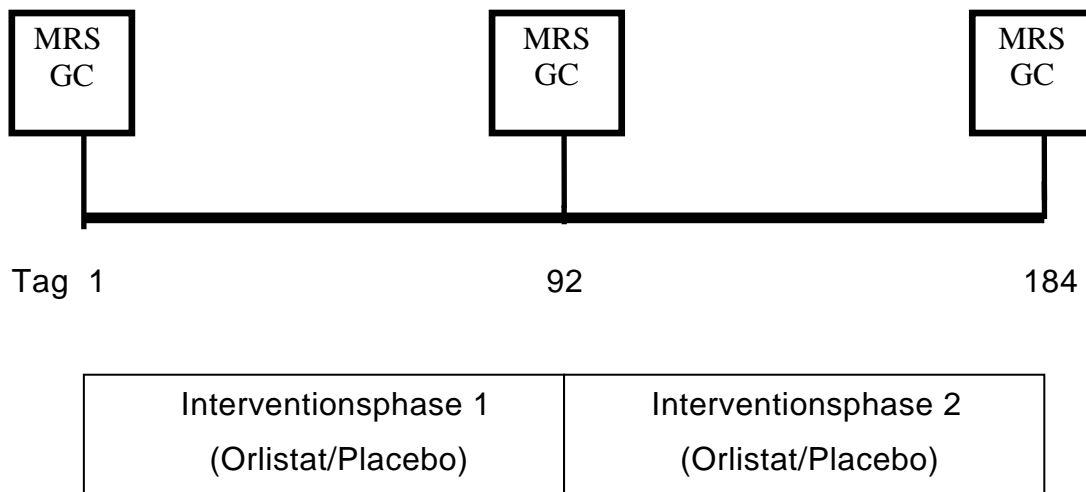


Abbildung1 : Studiendesign

MRT: MR-Spektroskopische Untersuchung zur Bestimmung der muskulären Lipidanteile
GC: Glukose-Clamp-Untersuchung zur Bestimmung der Insulinsensibilität

2.3 Studienprotokoll

Die Probanden kamen morgens um 6 Uhr nüchtern in die Klinik. Die Untersuchungen begannen mit der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) und –Spektroskopie (MRS) zur Bestimmung des Fettanteils in der Wadenmuskulatur. Hierfür wurde der rechte Unterschenkel des Probanden in der Kernspinspule positioniert und, um Bewegungen weitestgehend auszuschließen, mit einer festen Schaumstoffunterlage fixiert.

Anschließend kam der Proband in ein Untersuchungszimmer, wurde gewogen, und es folgte die Glukose-Clamp-Untersuchung.

Für die Glukose-Clamp-Untersuchung wurde dem Proband eine Verweilkanüle in eine Cubitalvene platziert, die der Infusion von Glukose und Insulin diente. Eine weitere Kanüle wurde retrograd in eine Unterarmvene der kontralateralen Hand gelegt. Aus ihr wurde Blut zur Blutzuckerbestimmung abgenommen.

Am Ende wurde dann noch mit Hilfe des Impedanzumwandlers der Körperfettanteil bestimmt und mit einem Zentimetermaßband das Verhältnis von Hüfte zu Taille gemessen. Hierbei wurden der Taillenumfang in Höhe des Bauchnabels und der Hüftumfang in Höhe der Spina iliaca anterior superior im Stehen gemessen.

Als letztes wurden dann die Blutproben zentrifugiert, abpipetiert, und ins Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen gegeben und analysiert.

2.4 Hyperinsulinämischer-euglykämischer Glucose-Clamp

Die hyperinsulinämisch-euglykämische Glukose-Clamp-Technik erlaubt die Quantifizierung der insulin-stimulierten Glukoseaufnahme unter standardisierten Bedingungen und gilt als Goldstandard zur Messung der Insulinsensitivität. Die Durchführung des Clamps geschah nach dem von De Fronzo et al. beschriebenen Protokoll (20). Für die Glukose-Clamp-Untersuchung wurde dem Proband eine Verweilkanüle in eine Cubitalvene platziert, die der Infusion von Glukose und Insulin diene. Eine weitere Kanüle wurde retrograd in eine Unterarmvene der kontralateralen Hand gelegt. Aus ihr wurde Blut zur Blutzuckerbestimmung abgenommen. Die Hand wurde mit Wärmekissen auf ca. 50°C erwärmt. Die Erwärmung des Handrückens diene der Arterialisierung des venösen Blutes, die durch die starke Vasodilatation im betroffenen Bereich und der damit verbundenen verringerten Kontaktzeit der im Blut transportierten Substanzen und dem perfundierten Gewebe erreicht wird (64).

Zunächst erfolgte nach einem klar definierten Schema eine Bolusgabe Insulin (Insuman®, Höchst, Deutschland), die nach Gewicht und Körperoberfläche berechnet wurde (81). Anschließend wurde mit einer kontinuierlichen Infusionsrate von 1,0 mU/kg Körpergewicht/min infundiert, wodurch konstante Serum-Insulin-Konzentrationen erzielt werden konnten. Der vor Untersuchungsbeginn ermittelte Nüchternblutzuckerwert wurde

durch eine exogene Glukose-Infusion (40%, 400g Glukose/1000ml H₂O, ®Delta-Pharma) konstant gehalten. Dazu wurde der Blutzucker alle fünf Minuten gemessen und anschließend nach dem Feedback-Prinzip die Glukoseinfusionsrate variiert. Da bei einem hyperinsulinämischen Glukose-Clamp hohe Insulinspiegel erreicht werden (Infusionsrate 1 mU/kg Körpergewicht/min), wird die endogene hepatische Glukoseproduktion annähernd komplett supprimiert (46,96). Daher entspricht die zur Aufrechterhaltung der Euglykämie erforderliche Glukose-Infusions-Rate (GIR, in mg/KG/min) der vom Gewebe aufgenommenen Glukosemenge und kann damit als indirektes Maß für die Insulinsensitivität herangezogen werden (82). Hohe Dosen an Glukose zur Erhaltung des Blutzuckerausgangswertes deuten auf eine hohe Insulinsensitivität hin, während geringe Mengen benötigte Glukose auf eine geringe Insulinsensitivität, bzw. eine Insulinresistenz hinweisen.

Zur Berechnung der abgeleiteten Größen, Glukose Infusionsrate (GIR) und Metabolischer Clearance (MCR), wurden die letzten 40 Minuten der 2-stündigen Untersuchung ausgewertet, da sich hier Gleichgewichtsbedingungen (steady state) zwischen zugeführter Glukosemenge pro Zeiteinheit und der vom Körper verstoffwechselten Menge Glukose pro Zeiteinheit eingestellt hatten (79,81).

Parameter der Insulinsensitivität: Die im steady state erreichten Plasma-Spiegel für Glukose (BG_{ss}) sowie für Insulin (I_{ss}) werden in Relation zur infundierten GIR (in mg/kg/min) gesetzt. Dadurch wird die MCR (=GIR/BG_{ss} in ml/kg/min) und der Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI=GIR/I_{ss} in mg/kg*min pro yU/ml) *100 angegeben (20,24).

2.5 Magnetresonanz-Tomographie (MRT) und –Spektroskopie (MRS)



Abbildung 2: MRT

Die Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie (^1H -MRS) stellt ein nichtinvasives Verfahren zur Bestimmung von muskulären Lipiden mit Differenzierung der Anteile von intramyozellulärem Fett (IMCL) und extramyozellulärem Fett (EMCL) der Lipozyten dar (11,15,85). Die Differenzierung der Lipidsignale kommt unter anderem aufgrund der verschiedenen geometrischen Anordnung der intra- und extrazellulär gelegenen Fettkompartimente zustande. Im elektronenmikroskopischen Bild stellen sich die intramyozellulär gelegenen Fette als kugelförmige Tropfen dar, während sich die extrazellulär gelegenen Fette eher parallel zur Muskelfaserrichtung in Schichten anordnen. Diese unterschiedliche geometrische Anordnung führt aufgrund von Suszeptibilitätseffekten zu einer Frequenzverschiebung der beiden Fettkomponenten, die von der Orientierung der Muskelfasern bezüglich des statischen Magnetfeldes des MR-Tomographen abhängt. Abbildung 4a zeigt ein Spektrum aus dem M. tibialis anterior, in dem die Trennung der beiden Lipidkomponenten deutlich zu erkennen ist. Die Muskelfasern sind in diesem Muskel nahezu parallel zur Beinachse und somit zum statischen Feld ausgerichtet. Im M. soleus ist die Aufspaltung zwischen IMCL und EMCL aufgrund der gefiederten Muskelfaseranordnung deutlich geringer (Abb.4b).

Die MR-Untersuchung erfolgte an einem 1,5-Tesla-Ganzkörpertomographen (Magnetom Vision; Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer zirkular polarisierten Volumenspule (Standard-Extremitätenspule; Siemens, Erlangen). Nachdem der Unterschenkel des Probanden mit einer Schaumstoffunterlage gut in der Spule fixiert war, wurden zunächst T1-gewichtete Querschnittsbilder zur Darstellung der Unterschenkeltopographie aufgenommen. Anhand dieser Aufnahmen konnten die einzelnen Muskelgruppen gut voneinander abgegrenzt werden (Abbildung 2). Die Größe des Vol (Volume of Interest) betrug jeweils 2,4 cm³ (11 x 11 x 20 mm) bei der Untersuchung beider Muskeln. Zur Volumenselektion der Vol wurde eine STEAM-Technik (stimulated echo acquisition mode) eingesetzt. Um eine optimale spektrale Auflösung zu erhalten wurde vor jeder Untersuchung volumenselektiv geshimmt. Dieser Vorgang ist unabdingbar, um ausreichend schmale Spektrallinien und somit eine gute Separierung der intra- und extramyozellulären Lipid-Anteile zu erzielen. Zur Unterdrückung des dominierenden Wassersignals wurde ein zusätzlicher frequenzselektiver Sättigungspuls der STEAM-Sequenz vorgeschaltet. Damit es zu keinen Signalverlusten durch transversale Relaxationsprozesse kommt wurde für die STEAM-Sequenz eine relativ kurze Echozeit von TE = 10 ms gewählt. Die Repetitionszeit TR betrug 2 s. Damit ein ausreichendes Signal zu Rausch-Verhältnis erzielt wird wurden für jedes Spektrum 40 Akquisitionen aufgenommen und gemittelt.

Der IMCL-Gehalt wurde in zwei physiologisch unterschiedlichen Muskelgruppen gemessen, dem langsam kontrahierenden M. soleus und dem schnell kontrahierenden M. tibialis anterior. Da der M. tibialis anterior sehr inhomogen von Fettsepten durchzogen ist, wurde das Vol in einem möglichst fettseptenfreien Bereich positioniert. Der M. soleus dagegen ist sehr gleichmäßig von Fettschichten durchzogen, so dass das Vol ohne Schwierigkeiten in einen repräsentativen Bereich gelegt werden konnte.

Bei Untersuchungen der intraindividuellen Reproduzierbarkeit der gemessenen IMCL-Werte zeigte sich für beide Muskeln ein recht konstantes IMCL/Creatinin-Verhältnis. Der Schwankungsbereich beim M. tibialis ant. lag

zwischen 2 und 10 %. Beim M. soleus waren es Variationen von 2 bis 15 % (15).

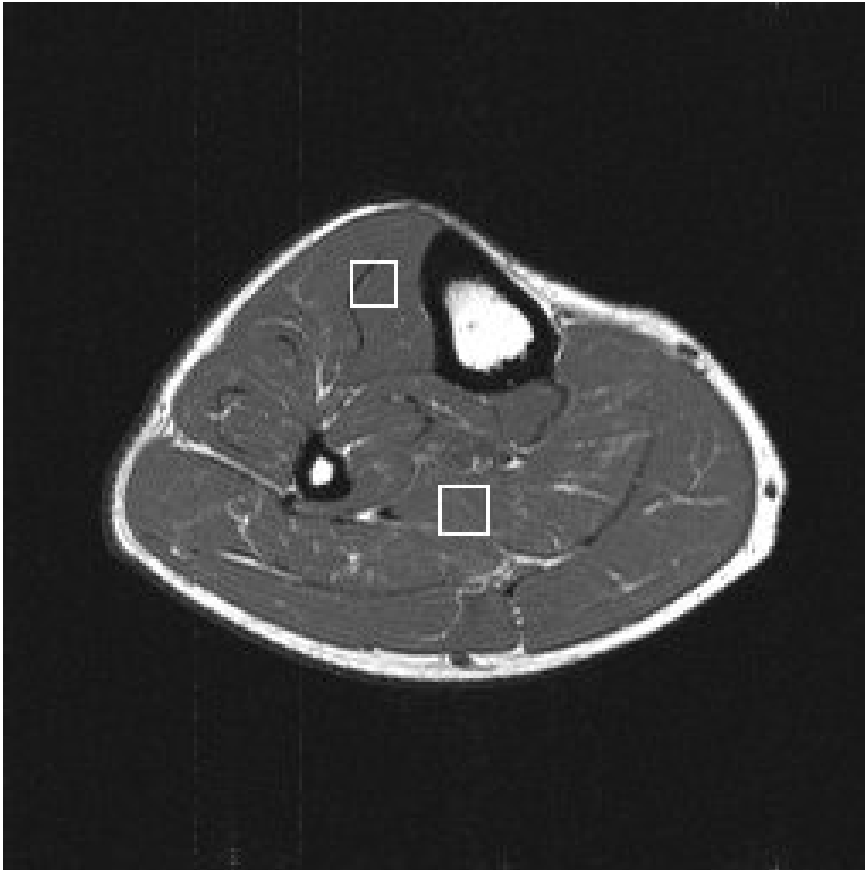


Abbildung 3 : T1-gewichtetes Spin-Echo des Unterschenkels. Die jeweiligen Voxel wurden in einem möglichst fettsepten- und gefäßfreien Bereich im M. soleus und im M. tibialis anterior festgelegt.

2.6 Auswertung der Spektren

Die gefilterten Signale wurden in der Zeitdomäne mit einer Gaußfunktion (Zentrum bei 0 ms, Halbwertsbreite bei 150 ms) multipliziert, um das Rauschen zu unterdrücken und nach der Fouriertransformation einer Phasenkorrektur nullter und erster Ordnung unterzogen. Die

Signalintensitäten wurden durch Integration in festen Integrationsgrenzen möglichst objektiv bestimmt, wobei die Basislinie jeweils vom Untersucher festgelegt wurde. Vergleichende Bestimmungen an einzelnen Spektren ergaben intra- und interindividuelle Variationen der bestimmten Integrale von weniger als 5 %.

Als interne Referenz zur Skalierung der chemischen Verschiebung und der Signalintensitäten diente das Methyl-Signal von Creatin bei 3,05 ppm. Innerhalb einer Muskelgruppe ist die Creatinkonzentration gleichmäßig verteilt und von der Insulinsensitivität unabhängig. Zur Bestimmung der Lipidsignale wurden die Integrale der CH₂-Signale von intramyozellulärem Fett (IMCL) im Bereich von 1,3 - 1,5 ppm bezogen auf das Integral des Creatin-Methyl-Signals im Bereich von 3,0 - 3,1 ppm berechnet. Man erhält so den IMCL/Creatin-Quotienten, der als Maß für den intramyozellulären Fettgehalt dient (siehe Abbildung 3).

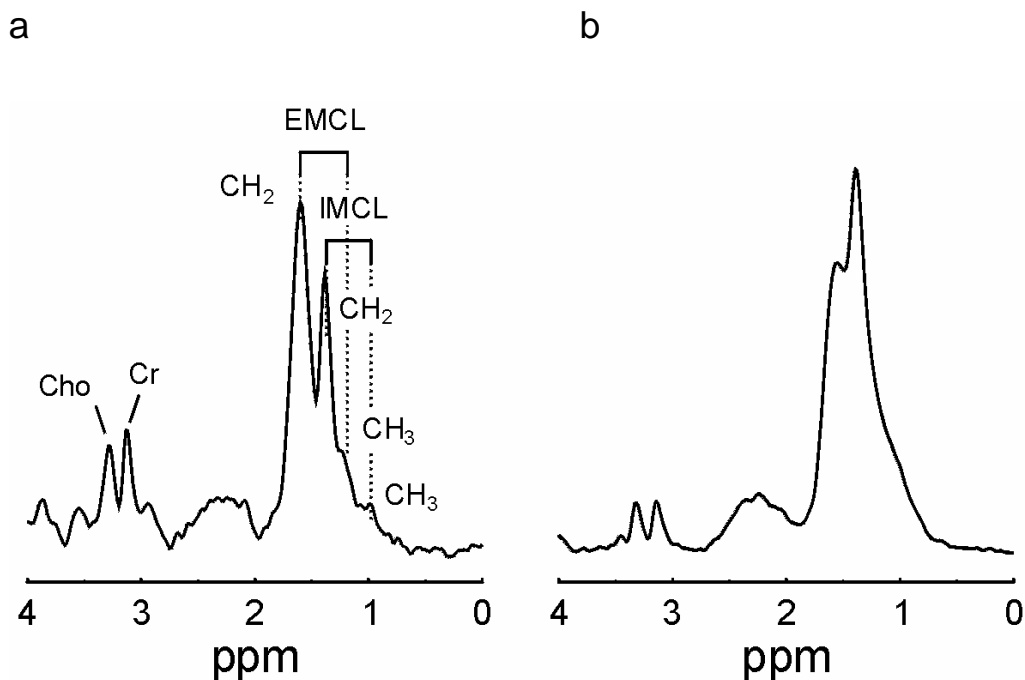


Abbildung 4: : Spektren aus beiden Muskelgruppen. (a) *M. tibialis ant.*, (b) *M. soleus*. Spektrum a ist stellvertretend für beide Spektren beschriftet (Cho = Cholin, Cr = Creatin, EMCL = extramyozelluläres Fett, IMCL = intramyozelluläres Fett). Zu erkennen ist die deutlich bessere Aufspaltung von EMCL und IMCL im *M. tibialis ant.*

2.7 Bio-Impedanz-Analyse

Die bio-elektrische Impedanzanalyse (BIA) misst den elektrischen Wechselstromwiderstand im Körper (Impedance Technology, RJL Systems 9930 Whithier, Detroit M/48224, USA). Dabei werden ein Wechselstrom mit 50 kHz und eine Stromstärke von 800 mA an den Körper angelegt. Der Wassergehalt des Körpers ist bei Gesunden weitgehend von Geschlecht und Alter unabhängig und verhält sich umgekehrt proportional zum Widerstand. Ein niedriger Wassergehalt besitzt das Fettgewebe und hat daher einen hohen elektrischen Widerstand. Die fettfreie Körpermasse ist dagegen reich an Wasser. Der Strom fließt aufgrund des Weges des geringsten Widerstandes hauptsächlich durch die fettfreien Körpermasse. Es wird sowohl der Wechselstromwiderstand als auch die Phasenverschiebung des Stroms zur Spannung gemessen. Aus diesen Meßgrößen lassen sich dann die Resistanz (induktiver Widerstand, weitgehend linear zum Wasservolumen und Elektrolytgehalt) und die Reaktanz (kapazitiver Widerstand, proportional zum Zellvolumen) ermitteln. Die Messung bezieht sich fast ausschließlich auf das Wasser im Körper. Durch Regression läßt sich daraus die fettfreie Masse und die Fettmasse errechnen (100).

2.8 Bestimmung der Glukose im Vollblut

Zur Bestimmung der Glukose- und Laktatkonzentrationen im Blut wurde ein YSI 2300 STAT PLUS Glukose- und Laktatanalysator der Firma Yellow Springs Instrument Inc., Yellow Springs, Ohio, USA, verwendet. Das Gerät ist mit einem Meßfühler ausgestattet, der in einer Sonde eine Dreischichtmembran enthält. Die mittlere Schicht enthält immobilisierte L-Glukoseoxidase.

Bei der Reaktion des durch eine Membran diffundierten Substrates mit der Oxidase entsteht Wasserstoffperoxid, welches wiederum an einer Platinelektrode oxidiert wird. An der Elektrode freigesetzte Elektronen erzeugen einen Sondenstrom, der bei entstehendem Gleichgewicht der Wasserstoffperoxidkonzentration und damit der Glukosekonzentration proportional ist (1).

Direkt nach Entnahme der Blutproben wurde die Glukosekonzentration bestimmt. Die mögliche maximale Abweichung des Messergebnisses beträgt $\pm 2\%$. Das Gerät führt eine automatische Kalibrierung durch.

2.9 Bestimmungen im Serum

Alle Analysen wurden mit kommerziell erhältlichen Methoden durchgeführt. Die Serumwerte für Insulin (MEIA ABBOTT, Wiesbaden, Deutschland), Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL (Sigma diagnostics, Deisenhofen, Deutschland) wurden im Zentrallabor der Universität Tübingen bestimmt. Die Blutzuckerspiegel wurden während des Glukose-Clamps im Vollblut alle 5 Minuten an einem automatischen Glukoseanalysator mit der Glukoseoxidase-Methode (YSI, Yellow Springs Instruments, Ohio, USA) bestimmt.

2.10 Das Studienmedikament

Bezeichnung : XENICAL® (Orlistat) 120 mg Hartkapsel.

Das Medikament ist seit Juli 1998 zum Verkauf in der Europäischen Gemeinschaft zugelassen. Jede Xenical® Kapsel enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 120 mg Orlistat. Des Weiteren enthält eine Kapsel folgende Bestandteile: mikrokristalline Cellulose, Poly(O-

carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Povidon, Natriumdodecylsulfat und Talkum. Die Kapselhülle besteht aus Gelatine, Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E171) und Drucktinte.

Orlistat ist chemisch ein Tetrahydrolipstatin, ein Derivat von Lipstatin, einem potenten Inhibitor der Magen- und Pankreaslipase und der pankreatischen Carboxylester-Lipase. Die therapeutische Wirkung des Präparates setzt im Lumen des Magens und des oberen Dünndarms ein und wird durch eine kovalente Bindung an den aktiven Serin-Rest der gastrischen und pankreatischen Lipase erzielt (31,67).

Das inaktivierte Enzym kann dadurch nicht mehr die in Form von Triglyceriden vorliegenden Nahrungsfette in resorbierbare freie Fettsäuren und Monoglyceride aufspalten, wodurch ca. 30 % der zugeführten Fette den Darm unverdaut verlassen (101). Orlistat übt keine hemmende Wirkung auf andere Enzyme des Darms aus, also kann davon ausgegangen werden, dass keine Störung der Protein- und Kohlenhydratverdauung auftritt. Der Körper absorbiert Orlistat nur in extrem geringen Mengen, so daß eine Behinderung des Fettstoffwechsels durch Orlistat im Blutkreislauf auch nach längerer Behandlung nicht beschrieben wurde.

Als unerwünschte Wirkungen kann es v.a. zu Beginn der Medikamenteneinnahme zu vermehrtem Stuhlgang, Blähungen, Flatulenz mit Stuhlabgang, fettigen und öligen Stühlen und Stuhldrang kommen. Im Verlauf der Behandlung nehmen diese Nebenwirkungen immer mehr ab. Weiterhin vermindert Xenical® die Aufnahme einiger fettlöslicher Nahrungsbestandteile, wie den Vitaminen E, D, K und A und von Beta-Carotin, die allerdings keiner Supplementation bedürfen, da die Werte sich im Verlauf stabilisieren und noch im Referenzbereich liegen (67).

Orlistat wird in oraler Form (Tabletten) zu 120 mg üblicherweise 3x täglich mit den Mahlzeiten eingenommen. Höhere Dosen wirken nur unwesentlich stärker (101).

2.11 Ethik

Alle Probanden wurden über die Studie und die mögliche Gefahren der Untersuchung genauestens aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt.

2.12 Statistik

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte \pm Standardfehler, Range-Werte, sowie die p-Werte der T-Tests. Die Behandlung mit Orlistat vs Behandlung mit Placebo (auf die Veränderungen der gemessenen Parameter) wurde mittels gepaarten student`s t test verglichen.

Die statistische Analyse wurde durch die Statistikabteilung der Abteilung Innere Medizin IV (Dr. W. Renn) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Gesamtpopulation

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte \pm Standardfehler, Range-Werte, sowie die p-Werte (t-test: Behandlung mit Orlistat vs Behandlung mit Placebo).

Die Werteangaben sind jeweils Ausgangswert sowie der am Ende jeder Behandlung gemessene Wert.

Probandenzahl allgemein $n = 14$. Bei Einzelfaktoren mit geringerer Fahlzahl wird es in der Legende angegeben.

3.2 Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer

	Basal	Basal
Parameter	Mittelwert (SEM)	Range
Anzahl (n)	14	
Geschlecht	14 m	
Alter (Jahre)	37,21 \pm 3,06	26-63
Gewicht (kg)	82,29 \pm 3,15	65-110
BMI (kg/m ²)	26,14 \pm 0,54	22,9-29,9
WHR (cm)	0,973 \pm 0,012	0,88-1,063
Fettmasse (%)	20,71 \pm 1,05	14-28

Tabelle 1 : Anthropometrische Daten der Versuchsteilnehmer.

3.3 Beschreibung der Veränderungen der anthropometrischen Parameter unter Intervention

Die graphische Ausarbeitung der tabellarisch dargestellten Ergebnisse zeigen die Abbildungen 5, 6, 7, 8.

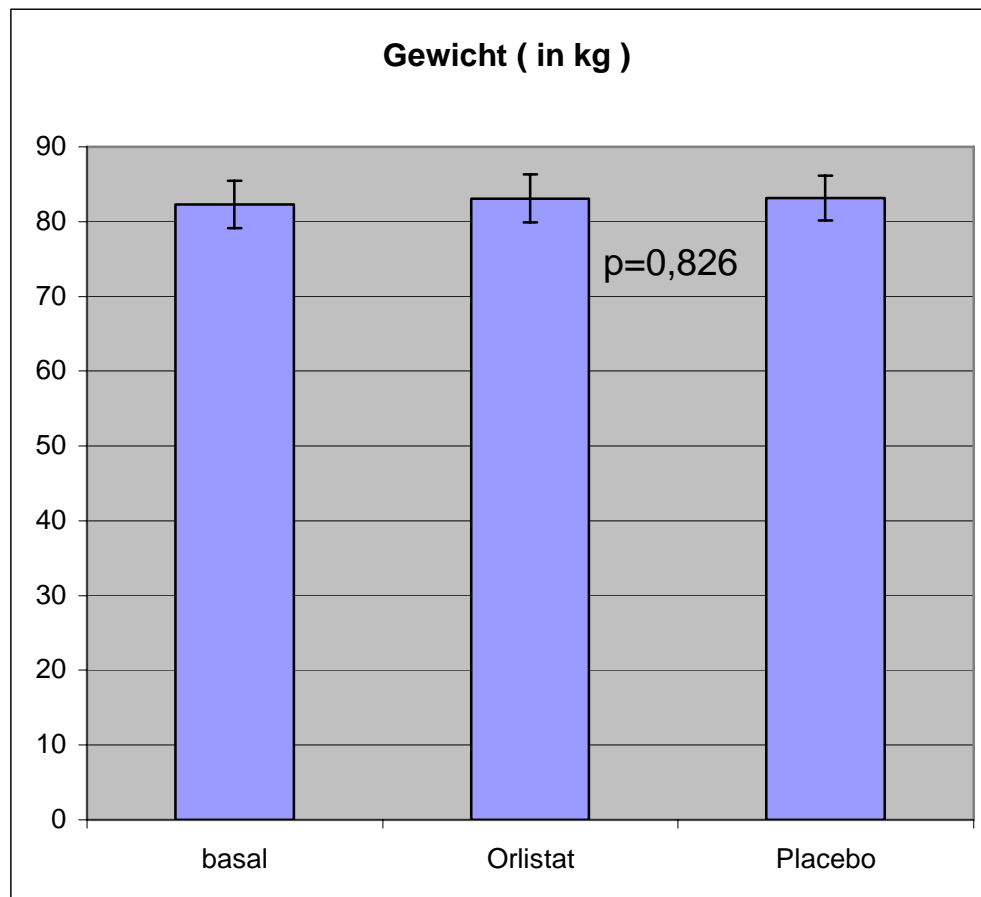


Abbildung 5 : Gewichtsverlauf

Es zeigte sich keine Änderung des Körpergewichtes während der Intervention, welches von unserem Studiendesign auch so erwünscht war. Das Gewicht sollte während der Studiendauer konstant gehalten werden. Nach Behandlung mit Orlistat betrug das Gewicht $83,08 \pm 3,22$ kg und nach Behandlung mit Placebo $83,18 \pm 3$ kg ($p = 0,83$) bei einem Ausgangswert von $82,29 \pm 3,15$ kg.

Entsprechend dem Körpergewichtsverlauf zeigte sich auch bei der Body Mass Index (BMI) Messung keine Änderungen während der Intervention. Die BMI Werte lagen nach Behandlung mit Orlistat bei $26,39 \pm 0,58 \text{ kg/m}^2$ und nach Behandlung mit Placebo bei $26,44 \pm 0,53 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,72$) bei einem Ausgangswert von $26,14 \pm 0,54 \text{ kg/m}^2$.

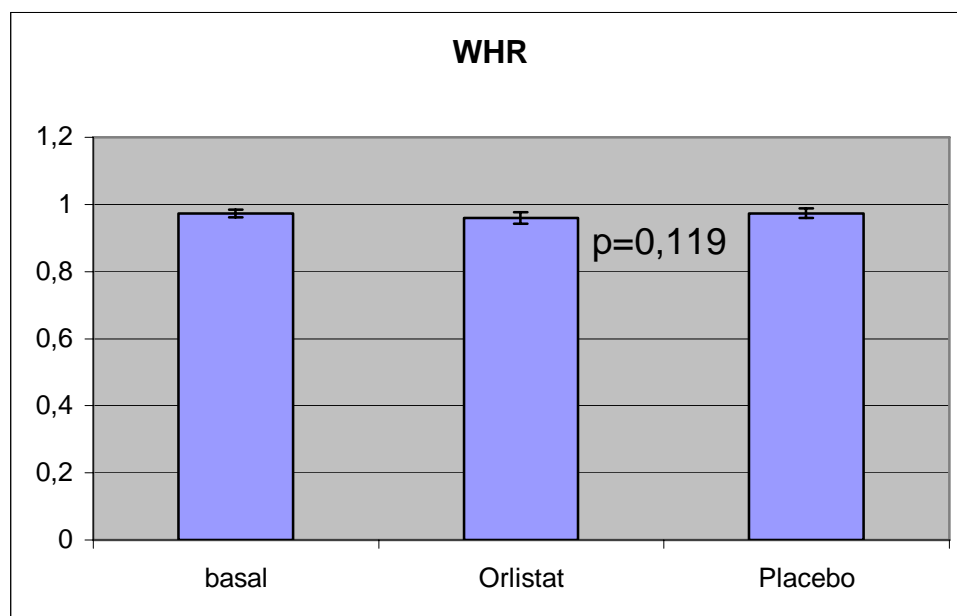


Abbildung 6 : Waist/Hip-Ratio

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Messung der Waist/Hip-Ratio während der Intervention. Die Werte nach Behandlung mit Orlistat lagen bei $0,9597 \pm 0,02 \text{ cm}$ und nach Behandlung mit Placebo bei $0,974 \pm 0,01 \text{ cm}$ ($p = 0,12$) bei einem Ausgangswert von $0,973 \pm 0,01 \text{ cm}$.

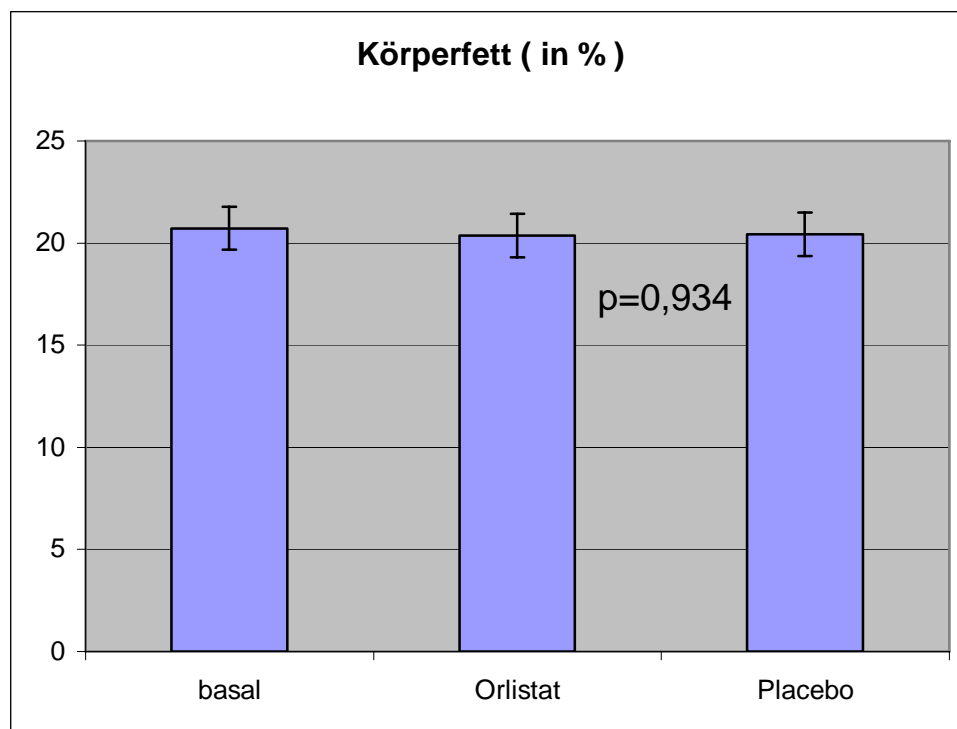


Abbildung 7 : Körperfettanteil in %

Die Bestimmung des Gesamtkörperfettanteils zeigte keine Unterschiede zwischen den Interventionen. Die Werte nach Behandlung mit Orlistat lagen bei $20,36 \pm 1,06$ % und nach Behandlung mit Placebo bei $20,43 \pm 1,07$ % ($p = 0,93$) bei einem Ausgangswert von $20,71 \pm 1,05$ %.

3.4 Metabolische Parameter der Studienteilnehmer

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte \pm Standardfehler, sowie die p-Werte (t-test: Behandlung mit Orlistat vs Behandlung mit Placebo).

Die Werteangaben sind jeweils Ausgangswert sowie der am Ende jeder Behandlung gemessene Wert.

Probandenzahl allgemein $n = 14$. Bei Einzelfaktoren mit geringerer Fahlzahl wird es in der Legende angegeben.

	Basal	Basal
Parameter	Mittelwert (SEM)	Range
GIR (mg/kg/min)	5,06 \pm 0,39	2,55-7,38
MCR (ml/kg/min)	5,3 \pm 0,49	2,14-8,44
ISI (mg/kg* μ U*min)	6,39 \pm 0,83	1,34-14,11
Cholesterin (mg/dl)	211,5 \pm 20,11	124-425
HDL (mg/dl) (*1)	42,83 \pm 3,46	14-59
LDL (mg/dl) (*1)	145,25 \pm 19,92	71-322
Triglyzeride (mg/l)	157,93 \pm 25,26	52-420
Nüchtern Glukose (mg/dl)	95 \pm 2,73	80-121
Nüchtern FFS (μ mol/l)	442,71 \pm 51,82	232-757
IMCL tib (AU) (*2)	5,01 \pm 0,62	2,67-7,75
IMCL sol (AU) (*3)	20,33 \pm 2,18	7,2-32,27

Tabelle 2 : Metabolische Parameter der Versuchsteilnehmer

*1 : $n = 12$

*2 : $n = 10$

*3 : $n = 11$

3.5 Beschreibung der Veränderungen der metabolischen Parameter unter Intervention

Die graphische Ausarbeitung der tabellarisch dargestellten Ergebnisse zeigen die Abbildungen 8 – 18.

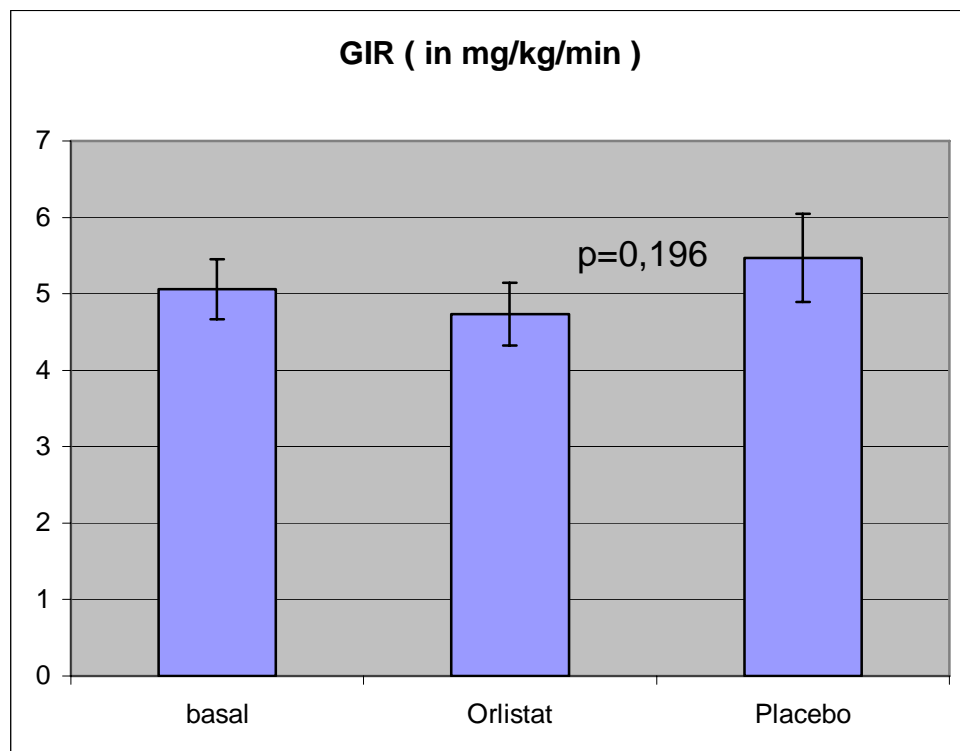


Abbildung 8 : GIR

Die Intervention zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Glukose-Infusions-Rate (GIR). Die Werte für die GIR nach Behandlung mit Orlistat lagen bei $4,73 \pm 0,41$ mg/kg/min und nach Behandlung mit Placebo bei $5,47 \pm 0,58$ mg/kg/min ($p = 0,20$) bei einem Ausgangswert von $5,06 \pm 0,39$ mg/kg/min.

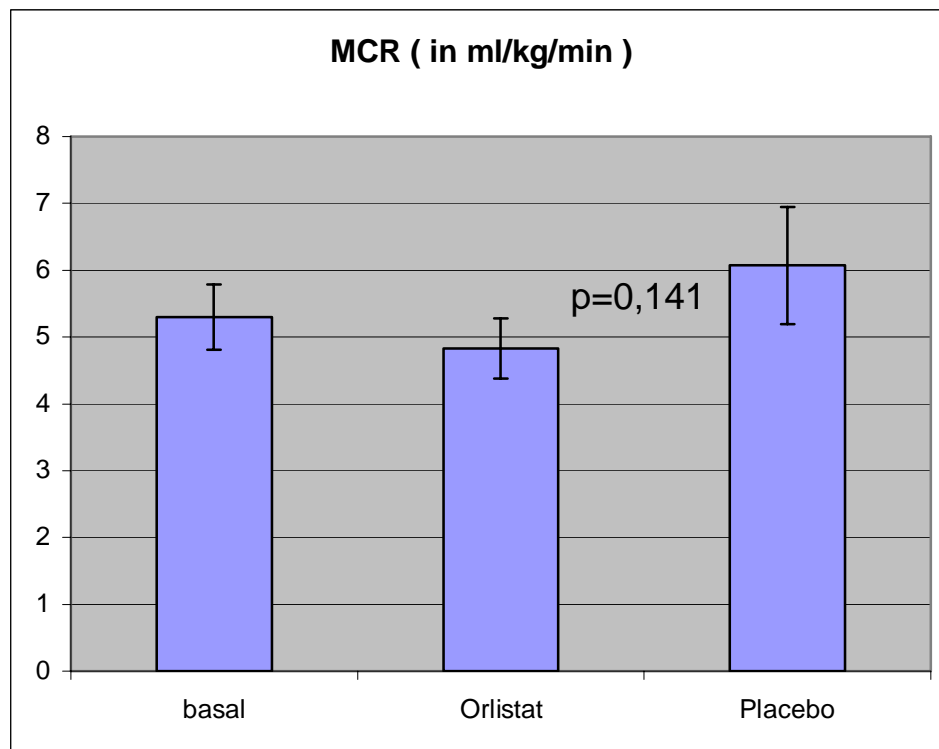


Abbildung 9 : MCR

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Metabolic Clearance Rate (MCR) nach der Intervention. Die Werte lagen nach Behandlung mit Orlistat bei $4,83 \pm 0,45$ ml/kg/min und nach Behandlung mit Placebo bei $6,07 \pm 0,88$ ml/kg/min ($p = 0,14$) bei einem Ausgangswert von $5,3 \pm 0,49$ mg/kg/min.

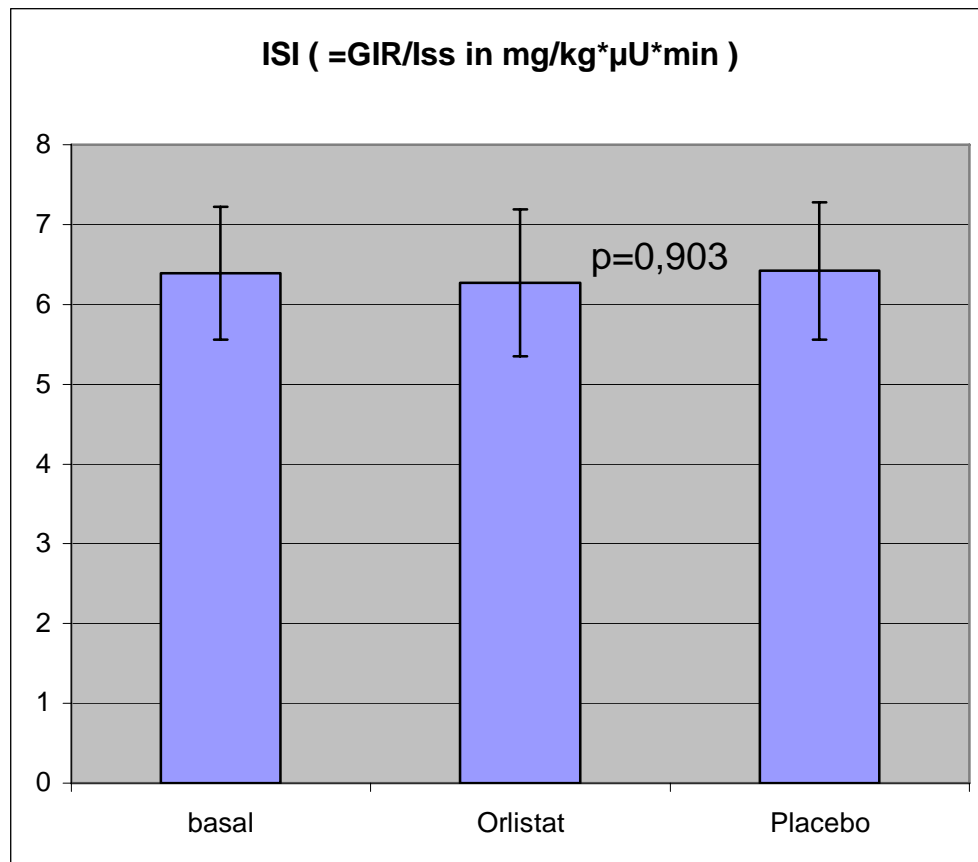


Abbildung 10 : ISI

Es zeigte sich keine Änderung des Insulin Sensitivity Index (ISI). Die Werte nach Behandlung mit Orlistat lagen bei $6,27 \pm 0,92$ mg/kg*µU*min und nach Behandlung mit Placebo bei $6,42 \pm 0,86$ mg/kg*µU*min ($p = 0,90$) bei einem Ausgangswert von $6,39 \pm 0,83$ mg/kg*µU*min.

3.6 Beschreibung der Veränderungen der Lipid-Parameter unter Intervention

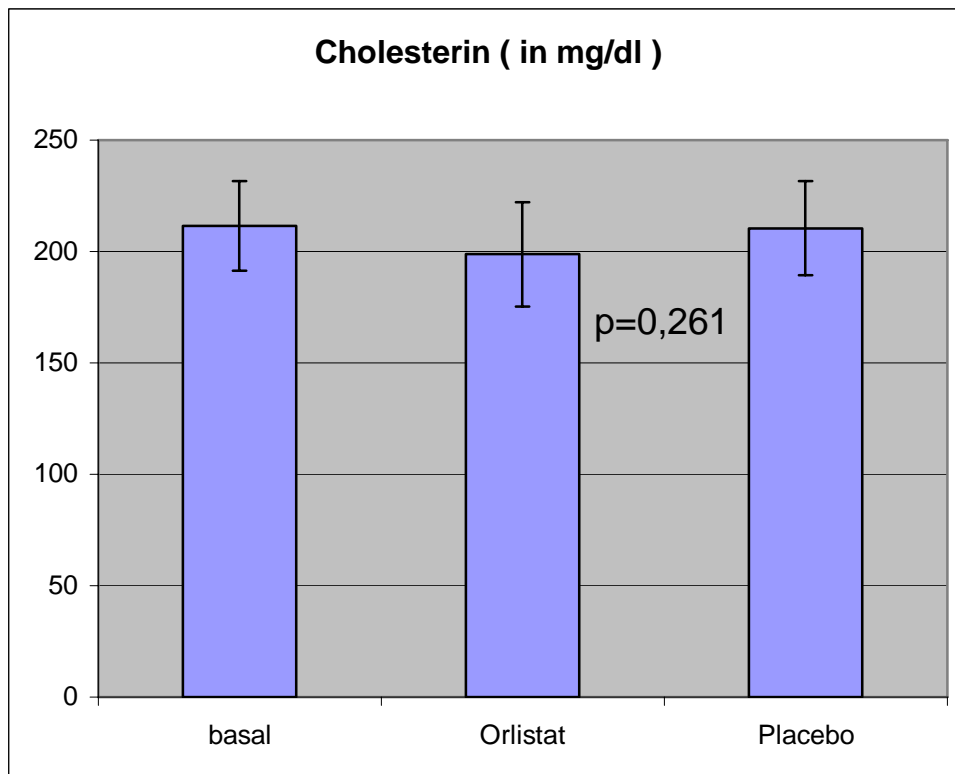


Abbildung 11 : Cholesterin

Es zeigte sich in der Messung des Gesamtcholesterins keine signifikante Änderung während der Intervention. Die Werte für Cholesterin im Serum unter Behandlung mit Orlistat lagen bei $198,79 \pm 23,48$ mg/dl und unter Behandlung mit Placebo bei $210,43 \pm 21,06$ mg/dl ($p = 0,26$) bei einem Ausgangswert von $211,5 \pm 20,11$ mg/dl.

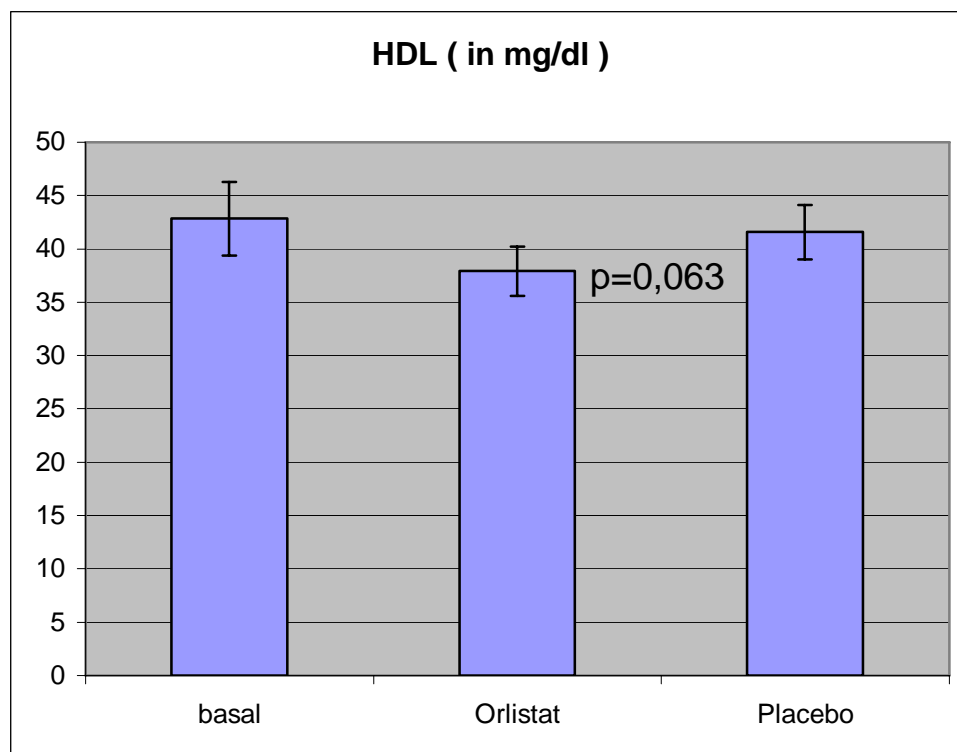


Abbildung 12 : HDL

Es zeigte sich ein tendenziell niedrigeres high density lipoproteins (HDL) bei Intervention mit Orlistat im Vergleich zur Intervention mit Placebo. Die HDL Werte im Serum unter Behandlung mit Orlistat lagen bei $37,92 \pm 2,31$ mg/dl und unter Behandlung mit Placebo bei $41,58 \pm 2,56$ mg/dl ($p = 0,06$) bei einem Ausgangswert von $42,83 \pm 3,46$ mg/dl.

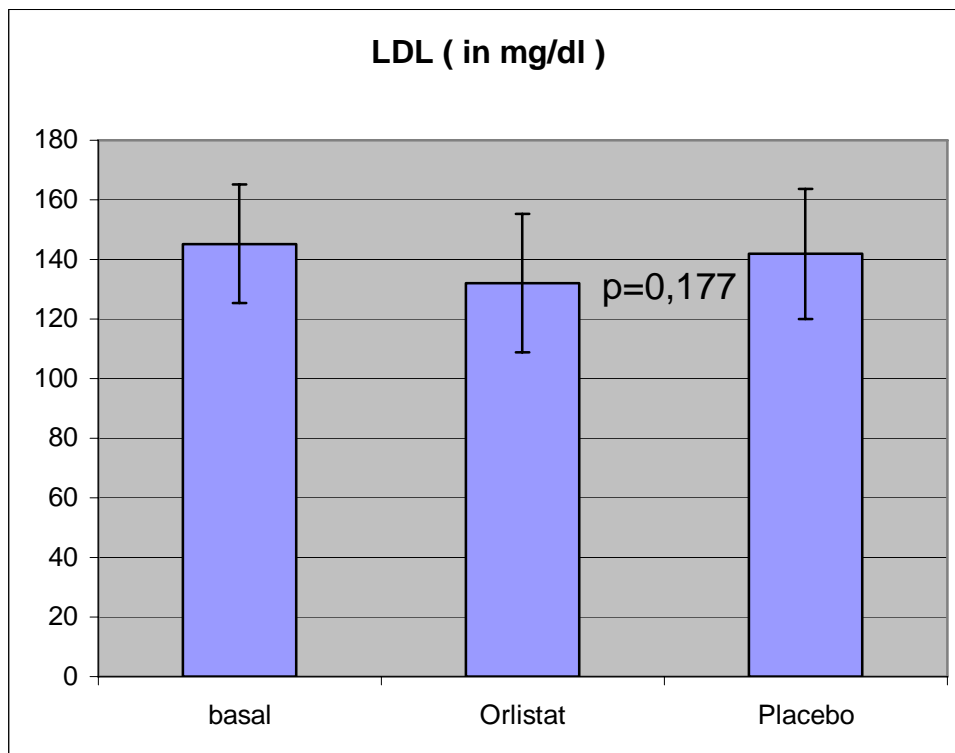


Abbildung 13 : LDL

Es zeigte sich keine signifikante Änderung des low-density lipoproteins (LDL). Die LDL-Werte im Serum lagen unter Behandlung mit Orlistat bei $132,08 \pm 23,22$ mg/dl und unter Behandlung mit Placebo bei $141,83 \pm 21,84$ mg/dl ($p = 0,18$) bei einem Ausgangswert von $145,25 \pm 19,92$ mg/dl.

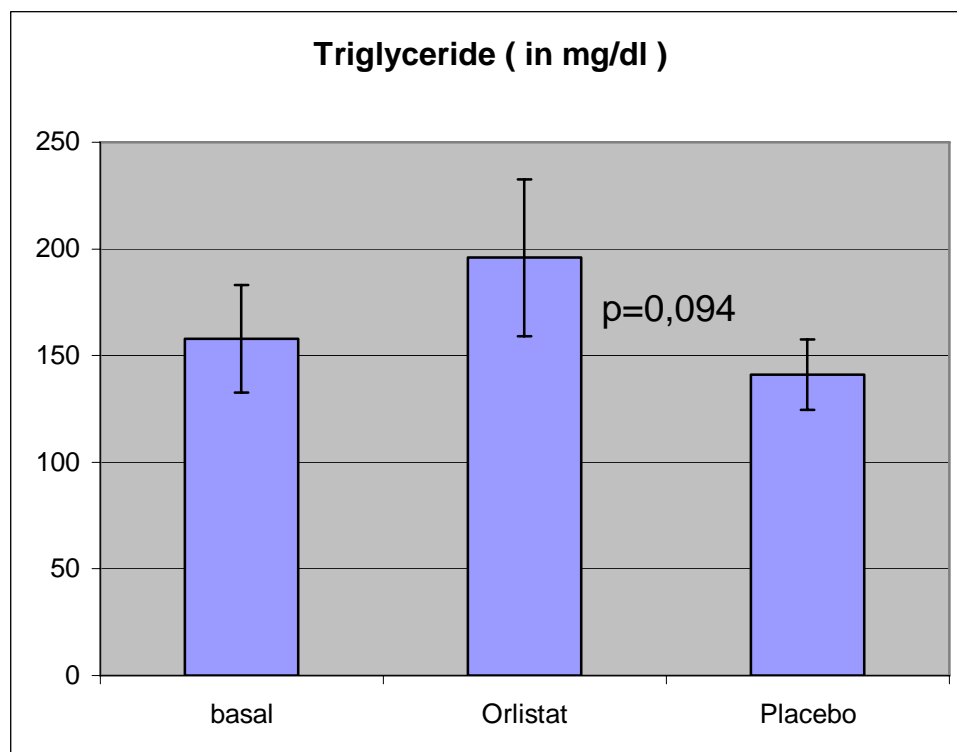


Abbildung 14 : Triglyceride

Es zeigten sich tendenziell höhere Triglyceride bei Intervention mit Orlistat im Vergleich zur Intervention mit Placebo. Unter Behandlung mit Orlistat lagen die Triglyceride im Serum bei $195,86 \pm 36,88$ mg/dl und unter Behandlung mit Placebo bei $140,93 \pm 16,49$ mg/dl ($p = 0,09$) bei einem Ausgangswert von $157,93 \pm 25,26$ mg/dl.

3.7 Beschreibung der Veränderungen der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels unter Intervention

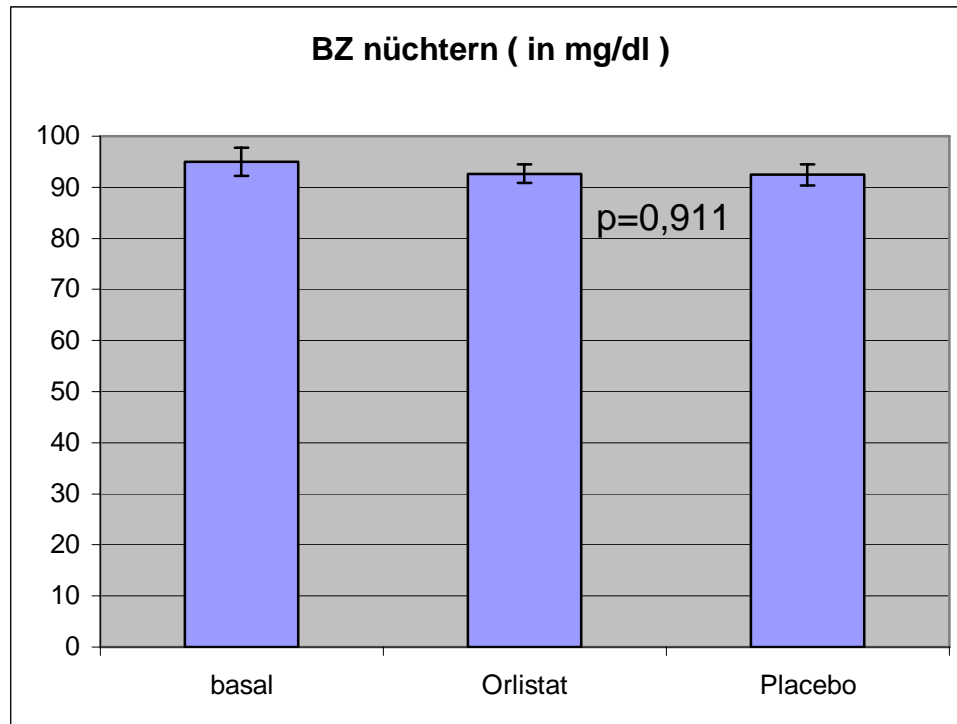


Abbildung 15 : Nüchternblutzucker

Es zeigte sich keine Änderung des Nüchternblutzuckers während der Intervention. Der Blutzuckerspiegel lag unter Behandlung mit Orlistat bei $92,64 \pm 1,84$ mg/dl und unter Behandlung mit Placebo bei $92,43 \pm 2,07$ mg/dl ($p = 0,91$) bei einem Ausgangswert von $95 \pm 2,73$ mg/dl.

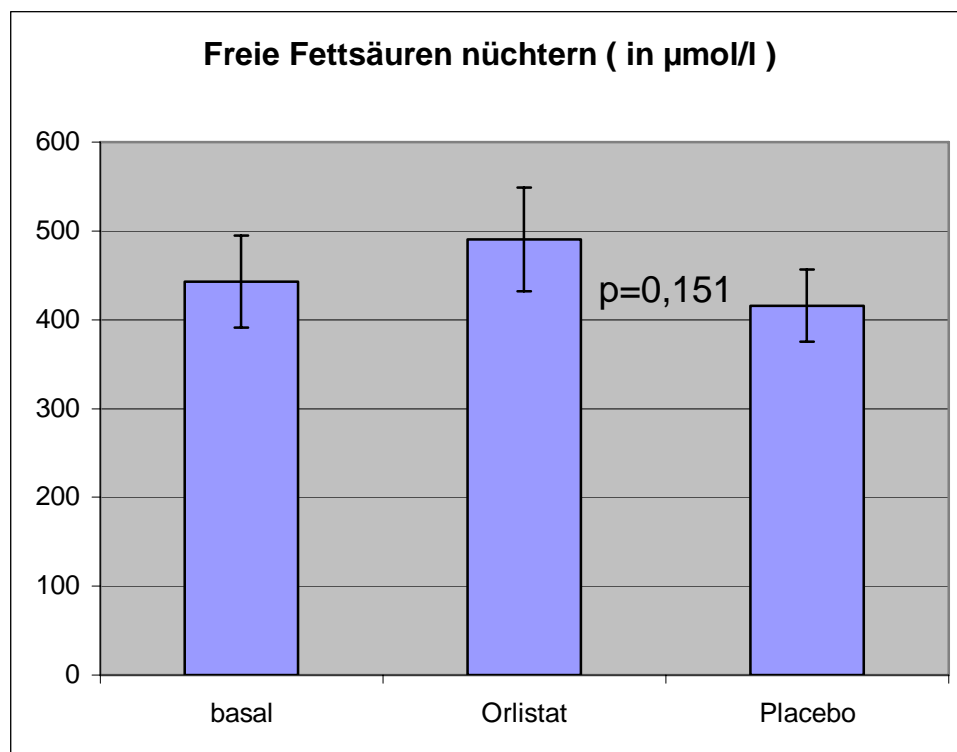


Abbildung 16 : Nüchtern Freie Fettsäuren

Es zeigte sich keine signifikante Änderung der nüchtern gemessenen freien Fettsäuren im Serum während der Intervention. Die Werte nach Behandlung mit Orlistat lagen bei $490,71 \pm 58,45 \mu\text{mol/l}$ und nach Behandlung mit Placebo bei $415,93 \pm 40,6 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,15$) bei einem Ausgangswert von $442,71 \pm 51,82 \mu\text{mol/l}$.

3.8 Beschreibung der Veränderungen des IMCL unter Intervention

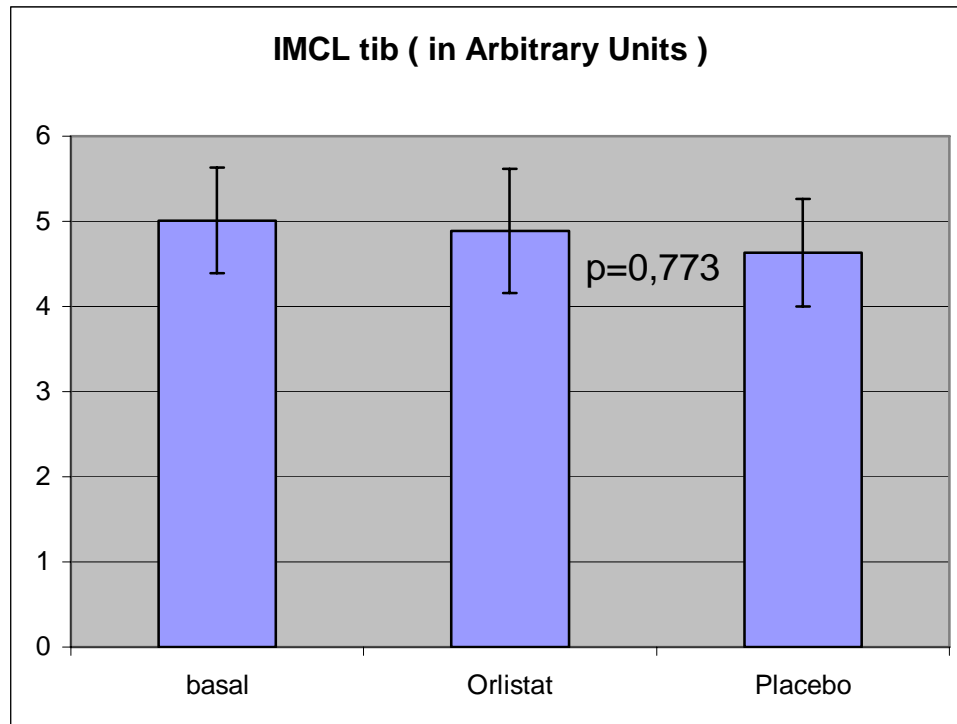


Abbildung 17: IMCL tibialis

Es zeigte sich keine Änderung des intramyocellulären Lipidgehaltes im M. tibialis ant. (IMCL tibialis) während der Intervention. Die Werte lagen nach Behandlung mit Orlistat bei $4,89 \pm 0,73$ AU und nach Behandlung mit Placebo bei $4,63 \pm 0,63$ AU ($p = 0,77$) bei einem Ausgangswert von $5,01 \pm 0,62$ AU.

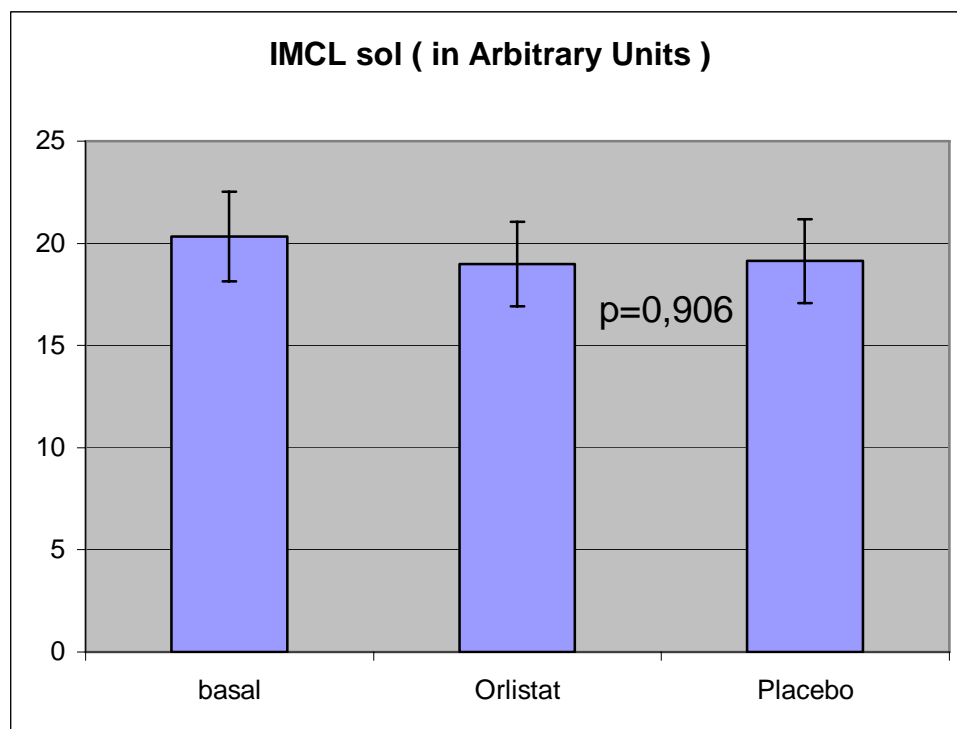


Abbildung 18: IMCL soleus

Es zeigte sich keine Änderung des intramyocellulären Lipidgehaltes im M. soleus (IMCL soleus) während der Intervention. Die Werte lagen nach Behandlung mit Orlistat bei $18,98 \pm 2,06$ AU und nach Behandlung mit Placebo bei $19,13 \pm 2,05$ AU ($p = 0,91$) bei einem Ausgangswert von $20,33 \pm 2,18$ AU.

4 Diskussion

Es konnte in mehreren früheren Studien gezeigt werden, dass es unter Intervention mit Orlistat zu signifikanten Gewichtsreduktionen kommen kann mit gleichzeitigen Verbesserungen im Stoffwechsel.

Im Unterschied dazu untersuchten wir Effekte von Orlistat auf die Insulinsensitivität und den intramyozellulären Lipidgehalt unabhängig von der Gewichtsreduktion.

4.1 Die Betrachtung der anthropometrischen Daten

Da bekannt ist, dass relativ geringfügige Schwankungen des Körpergewichtes mit deutlichen Veränderungen der Insulinsensitivität einhergehen, war das oberste Ziel der vorliegenden Studie, konstante Bedingungen bezüglich des Körpergewichtes zu haben.

Das Gewicht und demnach auch der BMI unserer Probanden blieben - wie angestrebt - während der Studiendauer konstant.

Ebenso zeigten sich keine Veränderungen im Verhältnis Taille / Hüfte (WHR) sowie des Gesamtkörperfettanteil während der beiden Interventionsphasen.

In früheren Studien mit Patienten, die eine Gewichtsreduktion anstreben wurde klar gezeigt, dass es unter Orlistat zu signifikanten Verbesserungen dieser Parameter kommen kann.

In der vorliegenden Studie bestand jedoch ein anderes Design, um die Einflüsse der Gewichtsschwankungen zu vermeiden, waren die Teilnehmer verpflichtet, ggfs. durch vermehrte Nahrungsaufnahme ihr Körpergewicht konstant zu halten.

4.2 Die Betrachtung der metabolischen Parameter

Die Studienteilnehmer zeigten vor Beginn der Intervention eine verminderte Insulinsensitivität der Glukoseaufnahme, allerdings bestand eine große Variationsbreite. Im Vergleich zu Patienten mit Typ 2 Diabetes waren die Teilnehmer in dieser Studie im Schnitt gesehen relativ wenig insulinresistent (Jacob et al 1996).

Die Werte für Glukose (nüchtern) und Lipide lagen im Normalbereich, auch hier lag jedoch ein weiter Bereich innerhalb der einzelnen Parameter vor.

Das intramyozelluläre Depot war in beiden Muskeln bei unseren Teilnehmern im Vergleich zu Insulinsensiblen erhöht (Jacob et al 1999).

4.2.1 Veränderungen unter Intervention

Alle Parameter der Insulinsensitivität (Glukose-Infusions-Rate (GIR), Metabolic-Clearance-Rate (MCR) und Insulin-Sensitivity-Index (ISI)) zeigten sowohl unter der Behandlung mit Orlistat als auch unter Placebo keine signifikanten Veränderungen.

Im Bereich der muskulären Fette fanden sich ebenfalls keine Veränderungen vor und nach Behandlung.

Die Laborparameter Nüchtern Blutzucker, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin wiesen keine signifikanten Änderungen während der Interventionsphase auf, sowohl unter Behandlung mit Orlistat als auch unter Behandlung mit Placebo.

Im Gegenteil, für die Parameter HDL, Cholesterin und Triglyceride zeigte sich unter Orlistat ein Trend zu Ungunsten der aktiven Behandlung.

Diese Beobachtung deckt sich nicht mit den konventionellen Studien, in denen Gewichtsreduktion angestrebt war.

Diese früheren Studien konnten zeigen, dass es unter Behandlung mit Orlistat zu einer Verbesserung dieser oben genannten Parameter kommen kann. So zeigten unter anderem Davidson et al., 1999, Tong et al., 2002

und Hollander et al., 1998, dass es unter Behandlung mit Orlistat zu einer signifikanten Verbesserung des Nüchternblutzuckerwertes und des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride) kommen kann.

In der Studie von Tong et al., 2002 wurde auch gezeigt, dass es zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität kommen kann unter Behandlung mit Orlistat.

Tiikkainen et al., 2004 konnte in seiner Studie zeigen, dass eine Gewichtsabnahme die Insulinsensitivität etwas günstiger beeinflusst als eine Fettresorptionshemmung. Eine geringere Fettaufnahme durch Orlistat scheint jedoch einen günstigeren Einfluss auf das Verhältnis von intraabdominellen und subcutanen Fett zu haben, verglichen mit einer alleinigen hypokalorischen Diät.

Zusammenfassend ergeben alle Studien, in denen eine Gewichtsreduktion erreicht wurde, auch eine deutliche Verbesserung der metabolischen Parameter, die wesentlich über die der Placebogruppe hinausgeht.

Gewichtsunabhängige Effekte von Orlistat in der Literatur:

Hauptman et al., 2002 fand in einer Analyse von Diabetikern, die keine wesentliche Gewichtsreduktion trotz Therapie mit Orlistat erreichten, dass auch hier günstige Effekte - auch bei fehlender Gewichtsreduktion - auf den metabolischen Stoffwechsel zu verzeichnen sind.

Bergholm et al., 2003 fand bei adipösen nichtdiabetischen Frauen mit einem früheren Gestationsdiabetes heraus, dass es unter einer Behandlung mit Orlistat zu einer Gewichtsreduktion sowie Verbesserungen des LDL-Cholesterins kommen kann, während in der Placebogruppe bei gleicher Gewichtsreduktion diese Stoffwechselverbesserungen nicht gezeigt werden konnten.

Kelley et al., 2004 wies ebenfalls daraufhin, dass mit einer zusätzlichen Einnahme von Orlistat größere Verbesserungen der Stoffwechselfparameter

und der Insulinsensitivität zu erreichen sind als in der placebokontrollierten Gruppe mit gleicher Gewichtsreduktion.

Im Gegensatz dazu fanden wir in unserer Studie keine Veränderungen der Insulinsensitivität, auch ließen sich keine Verbesserungen der Lipide nachweisen, im Gegenteil, es zeigte sich ein Trend zur Verschlechterung.

4.3 Mögliche Gründe für die Diskrepanz der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnte in der Gruppe der nichtdiabetischen und nichtadipösen Gesunden kein Effekt von Orlistat auf die Stoffwechselfparameter (Insulinsensitivität und IMCL) beschrieben werden. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungen von Kelley und Bergholm (8,51), die gewichtsunabhängige positive Effekte auf den Stoffwechsel und vor allem auch auf die Insulinsensitivität beschrieben haben.

Mögliche Gründe für die Diskrepanz liegen in den unterschiedlichen Studiendesigns. Während in unserer Studie nichtdiabetischen normalgewichtige insulinresistente Personen rekrutiert wurden, die kein Gewicht reduzieren durften, wurden in den anderen Studien eine Gewichtskonstanz nicht angestrebt; d.h. in den anderen Gruppen war eine Gewichtsreduktion möglich und die Patienten unter Orlistat wurden mit Patienten verglichen, die ohne Orlistat die gleiche Gewichtsreduktion erreicht hatten.

Dies ist ein fundamentaler Unterschied, da in unserer Gruppe ein intraindividueller Vergleich stattfand, es muss davon ausgegangen werden, dass die Probanden unter der Einnahme von Orlistat zwangsläufig ihr Ernährungsverhalten umstellen mussten, um die bekannten Nebenwirkungen (Steatorrhoe, gastrointestinale Beschwerden ...) zu vermeiden.

Wenn auch in dieser Studien nicht prospektiv eine Ernährungsanalyse erfolgte, so zeigen doch die stichpunktartig explorativ erhobenen

Ernährungsanamnesen, dass die Teilnehmer unter Orlistat ihr Ernährungsverhalten deutlich änderten und weniger Fett zu sich nahmen, und stattdessen vermehrt Kohlenhydrate. Dies hat vermutlich einen zusätzlichen Einfluss auf den Stoffwechsel.

Weiterhin ist die Fallzahl relativ gering. In unserer Studie wurden 14 Probanden untersucht. Diese 14 Probanden hatten in ihren einzelnen Messungen teilweise große Streuungen der gemessenen Parameter, was bei dieser Fallzahl einen großen Einfluss auf den Trend der Gesamtpopulation hat. Ausreißer würden hier also einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse nehmen können.

Eine mögliche weitere Ursache, dass es unter Orlistat zu keiner Verbesserung der Insulinsensitivität kam, könnte mit einer möglichen Abnahme der körperlichen Aktivität zusammen hängen. Um das Gewicht halten zu können, wurde eventuell die körperliche Aktivität der Probanden ungewollt reduziert. Wie in früheren Studien bereits gezeigt wurde korreliert die körperliche Aktivität positiv mit der Insulinsensitivität, sodass bei verminderter körperlicher Tätigkeit eine Verbesserung der Insulinsensitivität nicht zu erwarten wäre (13,29,41,83).

Ein Grund dafür, dass es in unserer Studie zu keinen signifikanten Verbesserungen im Lipidprofil kam, könnte mit den bereits relativ guten basalen Ausgangsparametern unserer Studienteilnehmer zusammenhängen. Bei der Erstuntersuchung war die Gruppe zwar insulinresistent, jedoch bestand keine ausgeprägte Störung der Insulinsensitivität. Ob hier bei Personen mit stärker ausgeprägter Insulinresistenz ein Effekt zu beobachten wäre, kann nur spekuliert werden. In früheren Studien konnten deutliche Verbesserungen meist dann beobachtet werden, wenn die Probanden zu Beginn der Studie ausgeprägt pathologische Ausgangswerte hatten.

Zusammenfassend ist die vorliegende Studie der Frage nachgegangen, ob Orlistat bei nichtdiabetischen gesunden insulinresistenten Personen einen von der Gewichtsabnahme unabhängigen Effekt auf die

Stoffwechselfparameter hat. In der randomisierten placebokontrollierten Studie mit crossover Design lies sich kein Effekt von Orlistat auf diese Stoffwechselfparameter finden, wenn gleichzeitig das Gewicht konstant gehalten werden muss. Letzteres könnte auch die Erklärung für die diskrepanten Befunde sein, da andere kontrollierte Studien dies in einer Population nachweisen konnte, bei denen die Gewichtsabnahme erlaubt war.

5 Zusammenfassung

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist durch eine Insulinresistenz der peripheren Zielzelle und durch eine gestörte Insulinsekretion charakterisiert. Die Insulinresistenz betrifft sowohl die Muskel- und die Fettzellen, als auch die Leberzellen.

In den vergangenen Jahren ist der Fettstoffwechsel immer mehr in den Mittelpunkt des pathogenetischen Verständnisses des Typ 2 Diabetes mellitus gerückt. Insulinresistenz der Glukoseaufnahme ist häufig assoziiert mit Übergewicht und falscher, zu fettreicher Ernährung.

Orlistat induziert, wie in mehreren Studien gezeigt, eine Gewichtsreduktion und Verbesserungen im Stoffwechsel.

Ziel: Um zu sehen, ob Orlistat Einfluss nimmt auf die Insulinsensitivität und den intramyozellulären Lipidgehalt bei insulinresistenten nicht-diabetischen Personen unabhängig von der Körpergewichtsreduktion, führten wir eine 3-monatige, im crossover Design placebokontrollierte Studie durch.

Methodik: Mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Spektroskopie wurden die intramyozellulär gelegenen Lipide im M. tibialis ant. und im M. soleus quantifiziert. Die Glukose-Clamp-Technik diente der Bestimmung der Insulinsensitivität. Dabei wurde die Glukose-Infusions-Rate als Maß für die Insulinsensitivität benutzt.

Ergebnisse: Bei Konstanthaltung des Körpergewichtes führt eine 3-monatige Behandlung mit Orlistat in dieser Gruppe, verglichen mit Placebo, zu keinen Veränderungen des intramyozellulären Lipidgehaltes. Die Insulinsensitivität wies ebenfalls keine signifikanten Unterschiede während den beiden Interventionsphasen vor.

Für die weiteren metabolischen und anthropometrischen Parameter zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

Diskussion: Wir untersuchten speziell den Einfluss von Orlistat auf die Insulinsensitivität und den intramyozellulären Lipidgehalt unabhängig von der Gewichtsreduktion. Hierbei ließ sich, wenn gleichzeitig das Gewicht konstant gehalten werden muss, kein Effekt von Orlistat auf die

Stoffwechselfparameter finden. Eine mögliche Erklärung für im Vergleich zu Therapiestudien diskrepante Befunde könnte darin liegen, dass die Probanden zur Erreichung der Gewichtskonstanz ihre Ernährung sicherlich etwas umstellen mussten. Die vorliegende Studie findet unter den experimentellen Bedingungen (der Verpflichtung zur Gewichtskonstanz) keine spezifischen Effekte von Orlistat auf die metabolischen Parameter (Insulinsensitivität, IMCL, Lipidprofil). Die wissenschaftliche Frage nach einem gewichtsunabhängigen Effekt von Orlistat auf den Metabolismus kann hier nicht beantwortet werden. Dies sollte gegebenenfalls in weiteren Studien genauer untersucht werden. Die Therapie mit Orlistat in Verbund mit Ernährungsumstellung führt in der Regel zu einer deutlichen Gewichtsreduktion, daher ist davon auszugehen, dass im klinischen Alltag die günstigen Effekte auf den Stoffwechsel zu erwarten sind.

6 Literaturverzeichnis

1. Astles J.R., Sedor F.A., Toffaletti J.G. :Evaluation of the YSI 2300 glucose analyzer: algorithm-corrected results are accurate and specific. *Clinical-biochemistry*. 29(1): 27-31, Feb 1996
2. Bachmann, O.P., Dahl, D., Brechtel, K., Machann, J., Nielsen, M., Schick, F., Platon, J., Häring, H.U., Jacob, S.: Orlistat (Xenical®) improves insulin sensitivity (IS) in obese intentionally weight maintaining subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Vol 50, Suppl. I, 2000
3. Bachmann, O.P., Dahl, D.B., Brechtel, K., Machann, J., Haap, M., Maier, T., Loviscach, M., Stumvoll, M, Claussen, C.D., Häring, H.U., Jacob, S.: Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 50(11): 2579-84, 2001
4. Barnet, A.H., Eff, C., Leslie, R.C.G., Pyke, D.A. : Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 20:87-93, 1981
5. Baron, A.D., Brechtel Hook, G., Johnson, A., Hardin, D. : Sketal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 21:129-135, 1993
6. Beck-Nielson, H., Groop, L.C. : Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. *J. clin. Invest.* 94:1714-1721, 1994
7. Berges, K., Ritz, E.: Typ-II-Diabetes. Pathophysiologie der Insulinresistenz, Regeln und Ziele ihrer Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* ; 120: 225-226, 1995
8. Bergholm R., Tiikkainen M., Vehkavaara S., Tamminen M., Teramo K., Rissanen A., Yki-Jarvinen H. : Lowering of LDL cholesterol rather than moderate weight loss improves endothelium-dependent vasodilatation in obese women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 26(6): 1667-72, Jun 2003
9. Bessesen, D.H., Rupp, C.L., Eckel, R.H. : Trafficking of dietary fat in lean rats. *Obes. Res.* 3:191-203, 1995
10. Boesch, C., Kreis, R. : Observation of intramyocellular lipids by 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Ann. NY. Acad. Sci.* 904:25-31, 2000
11. Boesch, C., Slotboom, J., Hoppeler, H., Kreis, R. : In vivo detemination of intra-myocellular lipids in human muscle by means of localized ¹H-MR-spectroscopy. *Magn. Reson. Med.* 37:484-493, 1997

12. Bonadonna, R.C., De Fronzo, R.A. : Glucose metabolism in obesity and type 2 diabetes. *Diabete. Metab.* 17(1 Pt 2): 112- 135, 1991
13. Borghouts, L.B., Keizer, H.A. : Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int. J. Sports Med* 21:1-12, 2000
14. Braun, J., Renz-Polster, H.: *Basislehrbuch Innere Medizin*, Urban und Fischer, 770-806, 2000
15. Brechtel, K., Machann, J., Jacob, S., Strempler, A., Schick, F., Häring, H.U., Claussen, C.D.: In vivo ¹H-MR-Spektroskopie des intra- und extramyozellulären Lipidgehalts in Abhängigkeit von der Insulinwirkung bei direkten Nachkommen von Typ-II-Diabetikern. *Rofo. Fortschr. Geb Röntgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr.* 171:113-120, 1999
16. Charles, M.A., Eschwege, E., Thibault, N., Claude, J.R., Warnet, J.M., Rosselin, G.E., Girard, J., Balkau, B. : The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects : results of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 40:1101-1106, 1997
17. Dahl, D., Bachmann, O., Nielsen, M., Becker, R., Renn, W., Frauer, M., Matthaei, S., Rett, K., Häring, H.U., Jacob, S. : Prevalence of disorder of glucose tolerance in Patients with Hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 147 Suppl.2: 6, 1999
18. Davidson, M.H., Hauptman, J., DiGirolamo, M., Foreyt, J.P., Halsted, C.H., Heber, D., Heimbürger, D.C., Lucas, C.P., Robbins, D.C., Chung, J., Heymsfield, S.B. : Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomised controlled trial. *JAMA* 281:235-42, 1999
19. De Fronzo, R.A., Bonadonna, R.C., Ferrannini, E. : Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 15:318-368, 1992
20. De Fronzo, R.A., Tobin, J.D., Andres, R. : Glucose Clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237(3):E214-E223, 1979
21. De Fronzo, R.A., Ferrannini, E. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173-194, 1991
22. Del-Prato, S., Leonetti, F., Simonson, D.C., Sheehan, P., Matsuda, M., De Fronzo, R.A.: Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia* 37, 1025-1035, 1994

23. Eriksson, J., Fanssila Kallunki, A., Ekstrand, A., Saloranta, C., Widen, E., Schalin, C., Groop, L.: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.* 321:337-343, 1989
24. Ferrannini, E., Mari, A.: How to measure insulin sensitivity. *J. Hypertension* 16:895-906, 1998
25. Ferrannini, E., Natali, A., Capaldo, B., Lehtoovirta, M., Jacob, S., Yki-Jarvinen, H. : Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 30:1144-1149, 1997
26. Ferrannini, E., Vichi, S., Beck-Nielsen, H., Laakso, M., Paolisso, G., Smith, U.: Insulin action and age. European group for the study of insulin resistance (EGIR), *Diabetes* 45 : 947-953, 1996
27. Feskens, E.J., Virtanen, S.M., Rasanen, L., Tuomilehto, J., Stengard, J., Pekkanen, J., Nissinen, A., Kromhout, D. : Dietary factors detemining diabetes and impaired glucose tolerance, A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 18:1104-1112, 1995
28. Gerich, J.E.: Role of insulin resistance in the pathogenesis of Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2, 307-326, 1988
29. Goodpaster, B.H., Kelley, D.E., Wing, R.R., Meier, A., Thaete, F.L. : Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 48: 839-847, 1999
30. Goodpaster, B.H., Theriault, R., Watkins, S.C., Kelley, D.E. : Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism* 49:467-472, 2000
31. Guerciolini, R. : Mode of action of Orlistat. *Int. J. Obesity* 21 (suppl 3) : 12-23, 1997
32. Haffner, S.M., Miettinen, H., Stern, M.P.: Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? *Diabetologia* 40 (1), 62-66, 1997
33. Han, D.H., Hansen, P.A., Host, H.H., Holloszy, J.O.: Insulin resistance of muscle glucose transport in rats fed a high-fat diet: a reevaluation. *Diabetes* 46:1761-1767, 1997
34. Hanefeld, M., Sachse, G. : The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes : a

- randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 4(6) : 415-23, 2002
35. Häring, H.U., Mehnert, H.: Pathogenesis of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of skeletal muscle (review). *Diabetologia* 36: 176-182, 1993
 36. Häring, H.U., Obermaier, B., Ermel, B., Su, Z., Mushack, J., Rattenhuber, E., Hölzl, J., Kirsch, D., Machicao, F., Herberg, L.: Insulin receptor kinase defects as a possible cause of cellular insulin resistance. *Diabetes and Metabolism* 13: 284-293, 1987
 37. Häring, H.U.: The insulin receptor : signalling mechanism and contribution to the pathogenesis of insulin resistance (review). *Diabetologia* 34 :848-861, 1991
 38. Harris, M.I., Flegal, K.M., Cowie, C.C., Eberhardt, M.S., Goldstein, D.E., Little, R.R., Wiedmeyer, H.M., Byrd Holt, D.D. : Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 21:518-524, 1998
 39. Harris, R.B., Kor, H. : Insulin insensitivity is rapidly reversed in rats by reducing dietary fat from 40 to 30 % of energy. *J. Nutr.* 122: 1811-1822, 1992
 40. Hauptman J.N., Rabbia, M.: The effect of orlistat on Glycemic controls is independent of weight loss. *Diabetes*, Vol 51, Suppl. 2, 2002
 41. Hellmrich, S.P., Ragland, D.R., Paffenbarger, R.S. Jr. : Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26:824-830, 1994
 42. Heymsfield, S.B., Segal, K.R., Hauptman, J., Lucas, C.P., Bodrin, M.N., Rissanen, A., Wilding, J.P., Sjöström, L. : Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese patients. *Arch. Intern. Med.* 160:1321-6, 2000
 43. Hollander, P.A.: The role of Orlistat in the Treatment of Obese Patients with Type II Diabetes. Abstract, 16th International Diabetic Federation Congress, Helsinki, 1997
 44. Hollander, P.A., Elbein, S.C., Hirsch, I.B., Kelley, D., McGill, J., Taylor, T., Weiss, S.R., Crockett, S.E., Kaplan, R.A., Comstock, J., Lucas, C.P., Lodewick, P.A., Canovatchel, W., Chung, J., Hauptman, J. : Role of Orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 21:1288-94, 1998

45. IDF. Diabetes prevalence [online]. Available from: URL: <http://www.idf.org> [Accessed 2001 Apr]
46. Jacob, S., Augustin, H.J., Dietze, G.J.: Quantifying insulin resistance – with special reference to the euglycemic-hyperinsulinemic glucose clamp technique. *Diabetes News* 16:5-8, 1995
47. Jacob, S., Henrikson, E.J., Tritschler, H.J., Augustin, H.J., Dietze, G.J. : Improvement of Insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after parenteral administration of thioctic acid. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes* 104: 284-288, 1996
48. Jacob S., Machann J., Rett K., Brechtel K., Volk A., Renn W., Maerker E., Matthaei S., Schick F., Claussen C.D., Häring H.U. : Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* Vol. 48: 1113-1119, 1999
49. Kellerer, M., Häring, H.U.: Pathogenesis of insulin resistance: Modulation of insulin signal at receptor level. *Diabetes Research and Clinical Practice* 28 Suppl., 173-177, 1995
50. Kelley, D.E., Goodpaster, B.H., Wing, R.R., Simoneau, J.A. : Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am. J. Physiol.* 277:E1130-E1141, 1999
51. Kelley, D.E., Kuller, L.H., McKolanis, T.M., Harper, P., Mancino, J., Kalhan, S.: Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27(1): 33-40, 2004
52. King, H.: Aetiology. *Bailliere`s Clinical Endocrinology and Metabolism* 2, 291-305, 1988
53. Kraegen, E.W., Clark, P.W., Jenkins, A.B., Daley, E.A., Chisholm, D.J., Storlien, L.H.: Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes* 40(11): 1397-1403, 1991
54. Krssak, M., Falk Peterson, K., Dresner, A., DiPietro, L., Vogel, S.M., Rothmann, D.L., Roden, M., Shulman, G.I.: Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 42(1): 113-6, 1999
55. Krssak, M., Petersen, K.F., Bergeron, R., Price, T., Laurent, D., Rothman, D.L., Roden, M., Shulman, G.I. : Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man: a ¹³C and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:748-754, 2000

56. Laakso, M.: Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*; 48: 937-942, 1999
57. Lindgärde, F.: The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: The Swedish Multimorbidity Study. *J. Intern. Med.* 248:245-54, 2000
58. Lovejoy, J., Di Girolamo, M. : Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults. *AM. J. Clin. Nutr.* 55:1174-1179, 1992
59. Lovejoy, J.C.: Dietary fatty acids and insulin resistance. *Curr. Atheroscler. Rep.* 1(3):215-220, 1999
60. Manson, J.E., Nathan, D.M., Krolewski, A.S., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Hennekens, C.H. : A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 268:63-67, 1992
61. Marshall, J.A., Bessesen, D.H., Hamman, R.F. : High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia* 40:430-438, 1997
62. Martin, B.C., Warram, J.H., Krolewski, A.S., Bergman, R.N., Soeldner, J.S., Kahn, C.R. : Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 340:925-929, 1992
63. Mayer Davis, E.J., Monaco, J.H., Hoen, H.M., Carmichael, S., Vitolins, M.Z., Rewers, M.J., Haffner, S.M., Ayad, M.F., Bergman, R.N., Karter, A.J. : Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am. J. Clin. Nutr.* 65:79-87, 1997
64. Mc Guire, E.A.H., Heldermaun, J.H., Tobin, J.D., Andrei, R., Barman, M.: Effects of arterial versus venous sampling on analysing glucose kinetics in man. *J. Appl. Physiol.* 41:565-573, 1976
65. Mehnert, H., Schöffling, K., Standle, E., Usadel, K.H. : *Diabetologie in Klinik und Praxis.* Thieme 3. Auflage , 1994
66. Mehnert, H., Standl, E.: Typ-2-Diabetes. *Internist* ; 39: 381-397, 1998
67. Melia, A. T., Koss-Twardy, S. G., Zhi, J. : The effect of Orlistat, an Inhibitor of Dietary Fat Absorption, on the Absorption of Vitamins A and E in Healthy Volunteers. *J Clinical Pharmacology* 36 : 647-653, 1996

68. National Diabetes Data Group. Diabetes in America. Bethesda, M.D.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995. (NIH publication no. 95-1468)
69. Oakes, N.D., Cooney, G.J., Camilleri, S., Chisholm, D.J., Kraegen, E.W. : Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes* 46:1768-1774, 1997
70. Perseghin, G., Ghosh, S., Gerow, K., Shulman, G.I. : Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents. *Diabetes* 46:1001-1009, 1997
71. Perseghin, G., Price, T.B., Petersen, K.F., Roden, M., Cline, G.W., Gerow, K., Rothman, D.L., Shulman, G.I. : Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen syntheses after exercise training in insulin-resistant subjects. *N. Engl. J. Med.* 335:1357-1362, 1996
72. Pickup, J., Williams, G. : *Textbook of Diabetes*. Blackwell Scientific Publications, 1991
73. Purnell, J.Q., Brunzell, J.D. : The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.* 8:17-22, 1997
74. Rao, C.A., Snehalatha, C.: Hyperinsulinism and decreased insulin sensitivity in nonobese healthy offspring of conjugal diabetic parents and individuals with IGT and NIDDM. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* 40(2), 139-144, 1996
75. Reaven, G., Segal, K., Hauptman, J., Boldrin, M., Lucas, C. : Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrom X. *The American journal of cardiology* 87:827-31, 2001
76. Reaven, G.M.: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 75:473-486, 1995
77. Reinauer, H., Lenwerder, K.: Insulinresistenz als Folge eines genetischen Defekts bei Typ-II-Diabetes. *Diab. Stoffw.* 3, 422-428, 1994
78. Renz-Polster, H., Braun, J. : *Basislehrbuch Innere Medizin*, 1. Auflage, 2000
79. Rett, K.: Muskuläre Insulinwirkung und ihre Beeinflussung durch das Kallikrein-Kinin-System. Thieme Copythek ISBN 3-13-115701-1, 1993
80. Rissanen, A.: Weight loss, Maintenance of Lost Weight and Prevention of Weight Regain in Obese Individuals. Abstract, 16th International Diabetic Federation Congress, Helsinki 1997

81. Rizza, R.A., Mandarino, L.J., Gerich, J.E.: Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am. J. Physiol.* 240:630-9, 1981
82. Robert, J.J.: Methodes de mesure de la resistance a l'insuline. Clamp hyperinsulinemique euglycemique. *Presse-Med.* 24:730-734, 1995
83. Ryan, A.S. : Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Med* 30(5):327-346, 2000
84. Schäfers, R.F., Lütkes, P., Ritz, E., Philipp, Th.: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus. *Dtsch.med. Wschr.* ; 124: 1356-1372, 1999
85. Schick. F., Eismann, B., Jung, W.I., Bongers, H., Bunse, M., Lutz, O. : Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue. *Magn. Reson. Med.* 29:158-167, 1993
86. Sjöström, L., Rissanen, A., Andersen, T., Boldrin, M., Golay, A., Koppeschaar, H.P.F., Krempf, M. : Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet* 352:167-72, 1998
87. Songer, T.J., Zimmet, P.Z. Epidemiology of type II diabetes : an international perspective. *Pharmacoeconomics* ; 8 Suppl. 1 : 1-11, 1995
88. Stein, D. T., Dobbins, R., Szczepaniak, L., Malloy, C., McGarry, J. D. : Skeletal muscle triglyceride stores are increased in insulin resistance. *Diabetes* 46: A23 (Abstract), 1997
89. Storlien, L.H., Baur, L.A., Kriketos, A.D., Pan, D.A., Cooney, G.J., Jenkins, A.B., Calvert, G.D., Campbell, L.V. : Dietary fats and insulin action. *Diabetologia* 39: 621-631, 1996
90. Storlien, L.H., Jenkins, A.B., Chisholm, D.J., Pascoe, W.S., Khouri, S., Kraegen, E.W. : Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes* 40:280-289, 1991
91. Stumvoll M., Jacob S., Wahl H.G., Hauer B., Loblein K., Grauer P., Becker R., Nielsen M., Renn W., Häring H.U. : Suppression of systemic, intramuscular, and subcutaneous adipose tissue lipolysis by insulin in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:3740-3745, 2000

92. Tiikkainen, M., Bergholm, R., Rissanen, A., Aro, A., Salminen, I., Tamminen, M., Teramo, K., Yki-Jarvinen, H. : Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women. *Am J Clin Nutr.* 79(1): 22-30, 2004
93. Tillil, H., Kobberling, J.: Genetic determination of diabetes mellitus. *Internist*, 30(9), 536-546, 1989
94. Tong, P. C., Lee, Z. S., Sea, M. M., Chan, J. C. ,et al. : The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 162 (21) : 2428-35, 2002
95. Torgerson, J.S., Hauptman, J., Boldrin, M.N., Sjostrom, L.: XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients [In Process Citation]. *Diabetes Care* 27(1): 155-61, 2004
96. Turk, D., Alzaid, A., Dinneen, S., Nair, K.S., Rizza, R.: The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on the kinetics of onset of insulin action in hepatic and extrahepatic tissues. *J. Clin. Invest.* 95:755-762, 1995
97. Volk, A., Renn, W., Overkamp, D., Mehnert, B., Märker, E., Jacob, S., Balletshofer, B., Häring, H.U., Rett, K. : Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107:140-147, 1999
98. Warram, J.H., Martin, B.C., Krolewski, A.S., Soeldner, J.S., Kahn, C.R. : Slow removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 113:909-915, 1990
99. WHO. Diabetes Mellitus Fact sheet no. 138 [online]. Available from: URL: <http://www.who.int/inf> [Accessed 2001 Apr]
100. Yamamoto Y., Yamamoto T. : Measurement of electrical bio-impedance and its applications. *Med. Prog. Technol.* 12(3-4):171-83, 1987
101. Zhi, J., Melia, A.T., Guerciolini, R., et al. : Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 56:82-85, 1994

7 Anhang

7.1 Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer

	Nach 3 Monaten Behandlung mit Orlistat	Nach 3 Monaten Behandlung mit Placebo	
Parameter	Mittelwert (SEM)	Mittelwert (SEM)	Signifikanz (P)
Anzahl (n)	14	14	
Geschlecht	14 m	14 m	
Alter (Jahre)	37,21± 3,06	37,21 ± 3,06	
Gewicht (kg)	83,08 ± 3,22	83,18 ± 3,0	0,826
BMI (kg/m ²)	26,36 ± 0,58	26,44 ± 0,53	0,723
WHR (cm)	0,960 ± 0,017	0,974 ± 0,014	0,119
Fettmasse (%)	20,36 ± 1,06	20,43 ± 1,07	0,934

Tabelle 2 : Anthropometrische Daten der Versuchsteilnehmer nach Intervention.

7.2 Metabolische Parameter der Studienteilnehmer

	Nach 3 Monaten Behandlung mit Orlistat	Nach 3 Monaten Behandlung mit Placebo	
Parameter	Mittelwert (SEM)	Mittelwert (SEM)	Signifikanz (P)
GIR (mg/kg/min)	4,73 ± 0,41	5,47 ± 0,58	0,196
MCR (ml/kg/min)	4,83 ± 0,45	6,07 ± 0,88	0,141
ISI (mg/kg* μ U*min)	6,27 ± 0,92	6,42 ± 0,86	0,903
Cholesterin (mg/dl)	198,79 ± 23,48	210,43 ± 21,06	0,261
HDL (mg/dl) (*1)	37,92 ± 2,31	41,58 ± 2,56	0,063
LDL (mg/dl) (*1)	132,08 ± 23,22	141,83 ± 21,84	0,177
Triglyzeride (mg/l)	195,86 ± 36,88	140,93 ± 16,49	0,094
Nüchtern Glukose (mg/dl)	92,64 ± 1,84	92,43 ± 2,07	0,911
Nüchtern FFS (μ mol/l)	490,71 ± 58,45	415,93 ± 40,6	0,151
IMCL tib (AU) (*2)	4,89 ± 0,73	4,63 ± 0,63	0,773
IMCL sol (AU) (*3)	18,98 ± 2,06	19,13 ± 2,05	0,906

Tabelle 3 : Metabolische Parameter der Versuchsteilnehmer nach Intervention

*1 : n = 12

*2 : n = 10

*3 : n = 11

8 Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. S. Jacob für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die gute Betreuung der Promotion.

Ich möchte mich auch ganz besonders bei Frau Maerker bedanken, die sich immer Zeit für mich nahm und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch Dr. O. Bachmann, Dr. D. Dahl, Dr. M. Haab und Dr. C. Thamer für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Renn, der mich bei der statistischen Auswertung tatkräftig unterstützt hat.

9 Lebenslauf

Name : Matthias Bernhard Dirr

Geburtsdatum : 03.11.1976

Geburtsort : Ravensburg

Eltern : Drs. med. Bernhard und Karin Dirr, Ärzte

Geschwister : Dr. med. Eva-Maria Dirr, Ärztin; Julia Dirr, Dipl.
Informationswirtin; Lisa Dirr, Studentin

Familienstand : ledig

Schulbildung : 1983-1987 Grundschule Hechingen
1987-1996 Gymnasium Hechingen
25.06.1996 Abitur

Zivildienst : 1996-1997 Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz

Studium: seit 10.1997 Studium der Humanmedizin in Tübingen
09.1999 Physikum
09.2000 Erstes Staatsexamen
04.2003 Zweites Staatsexamen
2003-2004 Praktisches Jahr am Städtischen Krankenhaus
Friedrichshafen und Kantonsspital Luzern, Schweiz
07.05.2004 Drittes Staatsexamen

Auslandsaufenthalte :
02.-03.2001 Royal Alexandra Hospital in Sydney, Australien
12.2003-03.2004 Kantonsspital Luzern, Schweiz

Berufstätigkeit : 07.2004 Arzt im Praktikum für Innere Medizin am Klinikum
Konstanz
Seit 10.2004 Assistenzarzt für Innere Medizin am Klinikum
Konstanz