

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

**Adiponektin: ein Prädiktor für den Erfolg einer
Lebensstilintervention
zur Verbesserung der Insulinsensitivität und Verringerung
des
Leberfettgehaltes**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kerstin Kirchhoff
aus Ostfildern

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

Erstberichterstatter: Professor Dr. A. Fritsche

Zweitberichterstatter: Professor Dr. C. Denzlinger

Meinen Eltern

Dr. Maria und Dr. Tilman Kirchhoff

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1	Pathogenese des Typ 2 Diabetes	4
1.2	Adiponektin	5
	1.2.1 Fettgewebe und Adiponektin	5
	1.2.2 Niedrige Adiponektinspiegel und Atherosklerose	6
	1.2.3 Adiponektin und Adipositas	7
1.3	Tumornekrosefaktor (TNF)- α	7
1.4	Interleukin (IL)-6	8
1.5	Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung	9
	1.5.1 Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung als Risikofaktor für Insulinresistenz	9
	1.5.2 Adipozytokine und Lebermetabolismus	10
1.6	Lebensstilintervention zur Prävention des Typ 2 Diabetes	10
1.7	Fragestellung	11
2.	Probanden, Material und Methoden	12
2.1	Probanden	12
	2.1.1 Probandenkollektiv	12
	2.1.2 Studienaufbau	12
	2.1.3 Einschlusskriterien	13
	2.1.4 Ausschlusskriterien	14
2.2	Methoden	14
	2.2.1 der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT)	14
	2.2.2 intravenöser Glukosetest und euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp	16
	2.2.3 Bestimmung des Körperfettgehaltes	16
	2.2.4 Kernspintomographische Untersuchungen	18

2.2.4.1	Magnetresonanzspektroskopie	18
2.2.4.2	¹ H MRS der Skelettmuskulatur zur Bestimmung intramyozellulärer Lipide	18
2.2.4.3	¹ H MRS zur Bestimmung hepatischer Lipide	19
2.2.5	Probenverarbeitung	20
2.2.5.1	Bestimmung der Plasmaglukose	21
2.2.5.2	Bestimmung des Plasmainsulins	21
2.2.5.3	Bestimmung des Serumspiegels von Adiponektin	21
2.2.5.4	Bestimmung des Serumspiegels der freien Fettsäuren	21
2.2.5.5	Bestimmung des Serumspiegels von TNF-α	21
2.2.5.6	Bestimmung des Serumspiegels von IL-6	21
2.2.6	Berechnungen	22
2.2.6.1	Insulinsensitivitätsindex ISI	22
2.2.6.2	Matsuda Index	22
2.2.6.3	Glukosebolusrate	22
2.2.6.4	bioelektrische Impedanzmessung	23
2.2.7	Statistische Auswertung	23
3.	Ergebnisse	24
3.1	Adiponektin und Insulinsensitivität	24
3.1.1	Probanden	24
3.1.2	Körperfettgehalt und dessen Verteilung	25
3.1.3	Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel	25
3.1.4	Ergebnisse im Bereich der Adipozytokine	26
3.1.5	Übersicht	27
3.1.6	Korrelationsmodelle Adiponektin/ Insulinsensitivität	29
3.2	Adiponektin und Leberfett	32
3.2.1	Probanden	32

3.2.2 Körperfettgehalt und dessen Verteilung	32
3.2.3 Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel	33
3.2.4 Übersicht	33
3.2.5 Korrelationsmodelle Adiponektin/ Leberfettgehalt	34
4. Diskussion	37
4.1 Veränderungen im Fettstoffwechsel durch Lebensstilintervention	37
4.1.1 Adiponektin und Insulinsensitivität	38
4.1.2 Adiponektin und Leberfett	39
5. Zusammenfassung	41
6. Anhang	42
6.1 Abkürzungsverzeichnis	42
7. Literaturverzeichnis	44
8. Danksagung	53
9. Lebenslauf	54

Kapitel 1

1. Einleitung

1.1 Pathogenese des Typ 2 Diabetes

Hauptsächlich bedingt durch Überernährung und verminderte sportliche Betätigung steigt seit einigen Jahren weltweit die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2. Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 mit einer autoimmunvermittelten β -Zell-Destruktion mit konsekutivem (absolutem) Insulinmangel, spielt die Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel beim Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegt sowohl eine verminderte Insulinsekretion, als auch eine Resistenz gegen die Insulinwirkung in den Zielgeweben vor. Bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 kann man drei Phasen unterscheiden: In der Phase eins bleibt der Blutzucker aufgrund einer gesteigerten Insulinproduktion normal, obwohl eine Insulinresistenz der Zielgewebe vorhanden ist. In der Phase zwei zeigt sich bei steigender Insulinresistenz eine postprandiale Hyperglykämie trotz erhöhtem Insulinspiegel. Ein manifester Diabetes zeigt sich in Phase drei mit sinkender Insulinsekretion, was zusätzlich zur Nüchtern-Hyperglykämie führt. Die meisten Typ-2-Diabetiker sind adipös, was per se ein Risikofaktor für die Entstehung einer Insulinresistenz ist. Zur Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist jedoch sowohl ein Insulinsekretionsdefekt als auch eine Insulinresistenz nötig, da auch sehr adipöse Menschen mit Insulinresistenz eine normale Glukosetoleranz haben können. In Familienstudien konnte eine genetische Komponente des Diabetes mellitus Typ 2 aufgezeigt werden. Dabei ist wahrscheinlich, dass an der Entstehung des Diabetes mehrere Gene beteiligt sind. Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge liegt bei nahezu 100 % und das Risiko für Kinder erkrankter Eltern ebenfalls zu erkranken ist höher als bei Typ 1 Diabetes [13].

1.2 Adiponektin

1.2.1 Fettgewebe und Adiponektin

Die Adipositas zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Dyslipidämie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2. Dabei scheint ein androider Fettverteilungstyp mit schmalen Hüftumfang und großem Taillenumfang, bedingt durch übermäßig viel intraabdominelles Fett, besonders ungünstig zu sein [46]. In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass Fettgewebe neben seiner energiespeichernden auch eine hormonproduzierende Wirkung besitzt. Eines dieser so genannten Adipozytokine, das Adiponektin, wird hauptsächlich im Fettgewebe produziert [55]. Seine Plasmakonzentration liegt beim stoffwechselgesunden Menschen zwischen 1-30 µg/ml, somit ist der Plasmaspiegel circa hundertfach höher als derjenige anderer bekannter Hormone und Zytokine. Adiponektin ist bei adipösen Personen, Menschen mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT) und Typ 2 Diabetikern erniedrigt, im Gegensatz zu den meisten anderen im Fettgewebe produzierten Hormonen wie Leptin [10], Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) [51]. Diese weisen bei adipösen Menschen höhere Plasma- und Gewebekonzentrationen als bei Normalgewichtigen auf [59]. Nach Gewichtsabnahme steigt der Adiponektinspiegel signifikant an [64]. Die Adiponektingentranskription wird durch insulin like growth factor (IGF)-1 gesteigert und durch TNF- α , Glukokortikoide, β -adrenerge Agonisten und cAMP vermindert [15, 16, 19, 36]. Der Plasmaadiponektinspiegel weist eine große interindividuelle Breite auf. So zeigte eine Studie signifikant höhere Plasmakonzentrationen bei Kaukasiern im Vergleich zu BMI-randomisierten Indo-Asiaten [52]. Bei Frauen ist der Plasmaadiponektinspiegel signifikant höher als bei gleichschweren Männern, was auf einem androgeninduzierten Effekt beruhen könnte, wie es in tierexperimentellen Studien gezeigt wurde [42, 55]. Adiponektin scheint keiner circadianen Rhythmik zu unterliegen, lediglich langfristige Stoffwechseländerungen haben einen Einfluss auf seine Plasmakonzentration. Adiponektingabe führt zu einer erhöhten

Insulinsensitivität des Lipidmetabolismus und der Lipoproteinsynthese. Der positive Zusammenhang zwischen Adiponektin und HDL-Cholesterin-Plasmakonzentration und der negative Zusammenhang mit Triglyceriden [12, 56] deuten auf einen direkten Effekt auf den Lipoproteinmetabolismus der Leber hin. In Studien mit adipösen Mäusen zeigte sich, dass niedrige Adiponektinspiegel mit einer Insulinresistenz einhergehen [63]. Eine Abnahme der Adiponektinspiegel parallel der Entwicklung einer Insulinresistenz konnte bei Rhesusaffen gezeigt werden. Diese entwickelten aufgrund einer genetischen Prädisposition für Insulinresistenz bei sinkendem Adiponektinspiegel einen Typ 2 Diabetes [23]. Diese Studie zeigte eine negative Korrelation von Adiponektin mit Körpergewicht und Nüchterninsulinspiegel und einen positiven Zusammenhang zwischen Adiponektin und insulin-stimulierter Glukoseaufnahme. Da bei Gabe von Thiazolidindionen, welche den peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) aktivieren, der Plasmaadiponektinspiegel steigt, liegt es nahe, dass die Aktivität von PPAR γ eng mit der Adiponektin Expression und / oder Sekretion zusammenhängt [36]. Diesbezüglich konnte nachgewiesen werden, dass Träger einer Mutation im PPAR γ Gen sehr niedrige oder nicht nachweisbare Adiponektinplasmaspiegel haben [11]. Maeda et al. konnten in Studien nachweisen, dass Adiponektin-knockout Mäuse zwar per se keine wesentlichen metabolischen Auffälligkeiten zeigen, jedoch nach einer fettreichen Diät eine schwere Insulinresistenz entwickeln [37].

1.2.2 Niedrige Adiponektinspiegel und Atherosklerose

Studien belegen, dass der Adiponektinplasmaspiegel bei Typ 2 Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit [KHK] signifikant niedriger liegt als bei Typ 2 Diabetikern ohne KHK [22]. Adiponektin besitzt eine direkte antiatherogene und antiinflammatorische Eigenschaft über eine Hemmung der Schaumzellbildung in Makrophagen [2]. Es führt weiterhin zu einer dosisabhängigen Verringerung der Expression von Adhäsionsmolekülen am Gefäß, die an der inflammatorischen Antwort beteiligt sind und zu einer Inhibition der Proliferation

glatter Muskelzellen. Hoch sensitives CRP (hsCRP) gilt als ein Risikofaktor für koronare Gefäßerkrankungen. Es konnte ein negativer Zusammenhang gezeigt werden zwischen hsCRP und Adiponektinspiegeln im Plasma von Patienten, die an koronarer Gefäßerkrankung leiden [40]. Dies könnte ein weiterer Hinweis sein, dass Adiponektin in der Entwicklung von Atherosklerose eine wichtige protektive Rolle spielt. Der Serumadiponektinspiegel korreliert außerdem negativ mit Triglyceriden und positiv mit HDL, was seine wichtige Bedeutung im Fettstoffwechsel unterstreicht [39, 56].

1.2.3 Adiponektin und Adipositas

Die Adiponektinexpression wird unter der Adipogenese aktiviert. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass, möglicherweise durch Zytokine, nach Adipositasentwicklung ein negatives Feedback auf seine Produktion entsteht [9, 29]. Daher wäre es möglich, dass durch die steigende Produktion von Zytokinen im Fettgewebe, welche die Adiponektinproduktion vermindern, bei Übergewicht der Adiponektinspiegel sinkt.

1.3 TNF- α

Ein wichtiges gegenregulatorisches Zytokin zu Adiponektin ist TNF- α . Es wird unter anderem ebenfalls im Fettgewebe gebildet und seine Plasmakonzentration steigt im Gegensatz zu Adiponektin beim Übergewichtigen an [21, 29]. TNF- α ist ein wichtiger Mediator bei Entzündungsreaktionen, es fördert die Adhäsion von Makrophagen an die Gefäßwand und spielt somit bei der Entstehung von Atherosklerose eine wichtige Rolle. Möglicherweise führt die gesteigerte Produktion von TNF- α bei Adipositas zu einer Hemmung der Adiponektinbildung im Fettgewebe. TNF- α spielt, möglicherweise über einen direkten Einfluss auf die Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors, eine Rolle bei der Entstehung von Insulinresistenz [20]. Verschiedene Mausmodelle weisen bei Insulinresistenz und Adipositas erhöhte Serumkonzentrationen von TNF- α auf [21]. Beim

Menschen ist die TNF- α Synthese im Fettgewebe sehr gering. Weit wichtiger ist die Produktion von TNF- α durch in das Fettgewebe eingewanderte Makrophagen [59, 66]. Anders als im Mausmodell führt eine therapeutische Neutralisation der Spiegel beim Menschen nicht zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität. Einige Studien zeigen, dass sich die Serumkonzentrationen von TNF- α bei insulinempfindlichen Probanden nicht von denen insulinunempfindlicher mit adjustiertem Körpergewicht unterscheiden, was daran liegen kann, dass die Serumspiegel nur etwa 1/10 der Gewebespiegel ausmachen und nicht für das Gewebe repräsentant sind. Man muss somit davon ausgehen, dass die parakrinen Effekte von TNF- α ausgeprägter sind als seine systemischen Eigenschaften [21, 28, 29].

1.4 IL-6

IL-6 wird wie TNF- α unter anderem im Fettgewebe und von den in das Fettgewebe eingewanderten Makrophagen produziert [59, 66]. Zusätzlich zu seiner proinflammatorischen Funktion vermindert IL-6 als Adipozytokin die hepatische Insulinempfindlichkeit. Ähnlich wie TNF- α , beeinflusst IL-6 die Adiponektinproduktion [17]. Die IL-6 Spiegel sind im Fettgewebe um das hundertfache höher als im Plasma [51].

1.5 Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

1.5.1 Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung als Risikofaktor für Insulinresistenz

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung spielt in verschiedenen Ländern mit einer Prävalenz von 10 bis 24 Prozent eine wichtige Rolle. Bei übergewichtigen Personen ist diese Prävalenz mit 57,5 bis 74 Prozent deutlich höher [1, 3, 34, 43]. Dabei scheint besonders die Stammfettsucht, auch bei ansonsten schlanken Personen, ein Risikofaktor zu sein [49]. Ein vorhandener Diabetes mellitus Typ 2 erhöht abhängig vom Body-mass-Index das Risiko und die Schwere der Erkrankung [49, 58]. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben die meisten Patienten bis auf Müdigkeit und ein Völlegefühl im rechten Mittelbauch, keinerlei Beschwerden. Oft ist eine Hepatomegalie das einzige physiologische Zeichen. Leicht erhöhte Serumwerte von Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase sind meist die ersten Hinweise [1]. Das Spektrum der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung reicht von leichter Steatose bis hin zu Steatohepatitis, Fibrose, Zirrhose und Insuffizienz. Es ist nicht vollständig geklärt, warum bei manchen Patienten einfache Steatose, bei anderen Steatohepatitis bis hin zu Zirrhose und Insuffizienz auftreten. Möglicherweise spielen genetische Disposition oder Unterschiede der Fettverteilung oder im antioxidativen System eine Rolle. Pathologisch ähnelt die Erkrankung der alkoholischen Leberfetterkrankung, sie tritt jedoch bei Patienten auf, bei denen kein Alkoholabusus diagnostiziert werden kann. Pathophysiologisch kommt es zu einer Ansammlung von Triglyceriden in Hepatozyten, zu einer Nekrose und Entzündung [1, 8, 26, 41, 65]. Mit Hilfe der Sonographie kann oftmals keine Fettablagerung in der Leber festgestellt werden [27]. Die Magnetresonanztomographie liefert eine genauere Analyse des quantitativen Fettanteils der Leber [1, 33]. Als Risikofaktoren bei der Entstehung der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung gelten Übergewicht (viszerales Fett), Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, ausgedehntes Fasten, schneller Körpergewichtsverlust sowie Hypertriglyceridämie. Auslösender Faktor

scheinen dabei in der Leber anflutende freie Fettsäuren zu sein, die bei diesen Risikofaktoren mobilisiert werden [4, 5]. Ist das Angebot an freien Fettsäuren zu groß, kommt es zur intrazellulären Akkumulation von Triglyceriden. Durch den stark aktivierten Fettstoffwechsel kommt es aufgrund von freien Radikalen zu oxidativem Stress. Dieser führt unter anderem zur Expression zahlreicher Zytokine wie TNF- α , TNF- β , IL-8 und IL-10. Die Sensitivität der Leber gegenüber TNF- α wird verstärkt, dieses wiederum erhöht die Insulinresistenz. Die Entstehung der Fettlebererkrankung scheint somit signifikant mit einer beginnenden Insulinresistenz der Leber einherzugehen [18, 38].

1.5.2 Adipozytokine und Lebermetabolismus

Eine wichtige Rolle im Lebermetabolismus spielen Adipozytokine. Leptin hat eine hemmende Wirkung auf PPAR γ und eine induzierende Wirkung auf die Expression von PPAR α , welches zu einer Verminderung von Enzymen der Lipogenese führt. Dies steht im Zusammenhang mit vermehrter Fettsäureoxidation [67]. Bisher wurde nicht nachgewiesen, ob dieser Effekt, der bisher nur in Mausmodellen nachgewiesen wurde, auch beim Menschen vorliegt.

1.6 Lebensstilintervention zur Prävention des Typ 2 Diabetes

Für die weltweit steigende Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 können zum einen genetische Faktoren, zum anderen Umweltfaktoren wie Überernährung, Übergewicht und geringe körperliche Aktivität verantwortlich gemacht werden. In der finnischen Diabetes Prevention Study (DPS) [57] und im amerikanischen Diabetes Prevention Program (DPP) [30] konnte gezeigt werden, dass eine Lebensstilintervention mit Ernährungsumstellung und mäßiger körperlicher Aktivität das Auftreten eines Typ 2 Diabetes bei Personen mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT, impaired glucose tolerance) verringern kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Da Quing Diabetes Studie [44].

1.7. Fragestellung

Das Adipozytokin Adiponektin spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Fettleber und bei der Entwicklung einer Insulinresistenz. Adiponektin-knockout Mäuse entwickelten in Studien allerdings erst nach einer fettreichen Diät und der Entwicklung von Adipositas eine schwerwiegende Insulinresistenz. Dies lässt die Vermutung zu, dass Adiponektin nicht direkt in die Insulinsignalübertragung eingreift, sondern über eine Hemmung der adipositas-induzierten Fettsäureanlagerung eine Insulinresistenz verhindert. Diese Arbeit untersucht den Zusammenhang von zirkulierendem Adiponektin mit der Fettleber und der Insulinsensitivität, vor und nach einer neunmonatigen Intervention mit moderatem Fitnessprogramm und Ernährungsumstellung, jeweils in einem schlanken und einem übergewichtigen Kollektiv. Ziel ist weiterhin zu klären, ob der Plasmaadiponektinspiegel den Erfolg einer Lebensstilintervention hinsichtlich der Reduktion des Leberfettgehalts und dem Anstieg der Insulinsensitivität vorhersagen kann.

Kapitel 2

2. Probanden, Material und Methoden

2.1 Probanden

2.1.1 Probandenkollektiv

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen von insgesamt 131 Probanden aus dem Tübinger Lebensstilinterventionsprogramm (TULIP). Alle Probanden erhielten einen oralen Glukosetoleranztest. Bei 82 Probanden wurde zusätzlich ein hyperinsulinämischer, euglykämischer Clamp (s. 2.2.2) zu Studienbeginn durchgeführt. Einundfünfzig dieser Probanden wiederholten den Clamp nach neun bis zwölf Monaten. Außerdem wurde bei diesen Probanden der intrahepatische Körperfettanteil mithilfe der Magnetresonanztomographie bestimmt. Diese Versuche wurden jeweils zu Studienbeginn und nach einem neunmonatigen Intervall durchgeführt.

2.1.2 Studienaufbau

Alle an der Studie teilnehmenden Probanden wurden vor Beginn schriftlich über Aufnahmekriterien, Studienziel und mögliche Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Sie waren jederzeit dazu berechtigt, die Studie ohne das Nennen von Gründen abzubrechen. Studienaufbau und -verlauf wurden von der Ethikkommission der Eberhard-Karls Universität Tübingen geprüft und genehmigt. Am ersten Studientag wurde bei allen Probanden ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Außerdem wurden Körpergröße, Körpergewicht, Taillenumfang und Körperfettgehalt bestimmt. Mit Einwilligung der Probanden wurde zusätzlich ein Nachweis verschiedener DNA-Polymorphismen durchgeführt. Mithilfe der Magnetresonanztomographie wurde der viszerale, intrahepatische und intramuskuläre Fettgehalt bestimmt. An einem zweiten Tag wurde bei einigen der Probanden ein euglykämischer,

hyperinsulinämischer Clamp durchgeführt. Alle Probanden wurden mittels Spiroergometrie auf Parameter der körperlichen Fitness untersucht. Nach einem Zeitraum von neun bis zwölf Monaten wurden diese Versuche wiederholt. In diesem Zeitraum wurden die Probanden bei regelmäßigen Ambulanzbesuchen zur Modifikation ihres Lebensstils angehalten.

Dabei waren die Ziele:

- eine sportliche Aktivität von mindestens 4 Stunden pro Woche
- eine Gewichtsreduktion um mindesten 5 % des Ausgangswertes
- ein Nahrungsfettanteil von weniger als 30 % der Gesamtkalorienaufnahme
- ein Anteil der gesättigten Fettsäuren von unter 10 % der Gesamtkalorienaufnahme
- mindestens 15 g Ballaststoffe pro 1000 kcal

Für jeden Probanden wurde anhand der sportmedizinischen Untersuchung ein individuelles Trainingsprogramm erstellt. Ein niedriges Belastungsniveau von 70-80 % der individuellen anaeroben Schwelle wurde angestrebt. Mithilfe einer Pulsuhr (Modell S610 der Firma Polar, Kempele, Finnland) war es den Probanden möglich, die Herzfrequenz während des Trainings zu bestimmen. Außerdem war mithilfe dieser Pulsuhr eine Aufzeichnung und spätere Auswertung der Trainingsdaten möglich.

2.1.3 Einschlusskriterien

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

- positive Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2
- Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte
- eine eingeschränkte Glukosetoleranz
- ein Body-Mass-Index (BMI) ≥ 27 kg/m²

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren ein diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2, eine Schwangerschaft, Stillzeit, akute Entzündungen und psychiatrische Erkrankungen. Weiterhin wurden Probanden ausgeschlossen, die an instabiler Angina pectoris oder manifester arterieller Hypertonie litten. Es nahmen keine Probanden teil, die Medikamente einnahmen, die in irgendeiner Weise die Insulinsensitivität, die Insulinsekretion oder den Glucosstoffwechsel beeinflussen.

2.2 Methoden

2.2.1 Orale Glukosetoleranztest (OGTT)

Bei jedem der an der Studie teilnehmenden Probanden wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Eine zehnstündige Nahrungskarenz ging dem Test voraus, außerdem sollten die Probanden in den Wochen vorher ihre Ernährungsgewohnheiten nicht verändern. Über einen peripheren Venenzugang in der Ellenbeuge des Probanden wurde zunächst eine basale Blutentnahme vorgenommen. Diese diente der Bestimmung von Plasmaglukose, Plasmainsulin, dem Gehalt an freien Fettsäuren, Adiponektin, TNF- α und IL-6. Anschließend wurde eine Glukoselösung von 75 g Glukose in 300 ml (Dextro O.G.T.®, Hoffmann- La Roche AG) oral verabreicht. Hierauf folgten zu den Minuten 30, 60, 90 und 120 weitere Blutentnahmen zur wiederholten Bestimmung der Parameter. Während des Versuchs wurde der Proband mithilfe eines Fragebogens über Ernährungs- und Sportgewohnheiten, sowie Krankheiten, auch in seiner Familie befragt. Es wurde darauf geachtet, dass sich der Proband so ruhig und entspannt wie möglich verhielt und auf jegliche Nahrungsaufnahme sowie Rauchen verzichtete. Nach den Kriterien der WHO (World Health Organisation) wurde daraufhin die Einteilung der Glukosetoleranz in NGT (= normal glucose tolerance) und IGT (= impaired

glucose tolerance) vorgenommen (siehe Tabelle 2). Mithilfe des Matsuda Indexes wurde die Insulinsensitivität ISI_{est} der Probanden aus dem OGTT abgeschätzt.

Tabelle 2: Kriterien nach der WHO für die Einteilung anhand der Blutzuckerwerte in NGT, IGT und Diabetes mellitus

	NGT	IGT	Diabetes mellitus
nüchtern	<126 mg/dl	<126 mg/dl	≥126 mmol/dl
	<7,0 mmol/l	<7,0 mmol/l	≥7,0 mmol/l
2h Wert	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	≥200 mg/dl
	<7,8 mmol/l	7,8-11,1mmol/l	≥11,1 mmol/l

NGT= normal glucose tolerance

IGT= impaired glucose tolerance

2.2.2 Intravenöser Glukosetoleranztest und euglykämischer, hyperinsulinämischer Clamp

Nach einer basalen Blutentnahme aus einer am Handrücken liegenden Venenverweilkanüle zur Bestimmung von Plasmaglukose, Plasmainsulin, verschiedenen Zytokinen und freien Fettsäuren wurde dem Probanden eine nach Körpergewicht berechnete Menge an 20%iger Glukose (s. 2.2.6.3) intravenös durch einen am anderen Arm liegenden Venenzugang innerhalb von 45 s verabreicht. Daraufhin folgten in den ersten zehn Minuten in zweiminütigem Abstand und ab Minute 10 in zehnminütigen Abständen, Blutabnahmen. Aus den bis Minute 60 bestimmten Blutzuckerwerten wurde ein Diagramm zur Ermittlung der Insulinsekretionsleistung erstellt. In den nun folgenden 120 Minuten wurde der Plasmainsulinspiegel des Probanden durch eine standardisierte Insulininfusion (Infusionsrate $40 \text{ mU} \times \text{m}^{-2} \times \text{min}^{-1}$) nach einer Bolusgabe auf ein hyperinsulinämisches Niveau gebracht. Dabei ermöglichte die gleichzeitige, variabel angepasste Infusion 20%iger Glukose die Aufrechterhaltung der zuvor ermittelten basalen Plasmaglukosekonzentration. Blutentnahmen alle 5 Minuten zur Überprüfung der jeweils aktuellen Plasmaglukosekonzentration ermöglichten eine eventuell erforderliche Anpassung der Glukoseinfusion. Im euglykämischen Zustand ist die infundierte Glukosemenge ein guter Vergleichswert zu der vom Körpergewebe aufgenommenen Glukose und damit ein sehr guter Parameter für die Insulinsensitivität. Ähnlich dem oralen Glukosetoleranztest wurde der Test vormittags in nüchternem Zustand durchgeführt. In diesem Zeitraum nahm der Proband während des Testes keine Nahrung zu sich, durfte nicht rauchen und bewegte sich nicht übermäßig.

2.2.3 Bestimmung des Körperfettgehaltes

Mittels bioelektrischer Impedanzmessung wurde am ersten Versuchstag mit dem Gerät BIA-101, RJL Systems, Detroit, USA, der Körperfettgehalt des Probanden bestimmt. Die Impedanz setzt sich hierbei aus dem Ohmschen

Widerstand (Resistance) und dem kapazitiven Wechselstromwiderstand (Reactance) zusammen und wurde über zwei Elektroden, jeweils am Arm und Bein einer Körperseite des Probanden abgeleitet. Daraus wurde, bezogen auf Gewicht, Geschlecht, Alter und Größe, der prozentuale Körperfettgehalt, der Körperwassergehalt sowie die fettfreie Körpermasse (= Lean-Body-Mass) mit dem Softwareprogramm Body Composition Weight Management Program (Body Composition through Impedance Technology, Beta Test Version 0,9, Copyright RJL Systems 1989, RJL Systems 9930 Whithier, Detroit MI 48224, USA) bestimmt. Der Normwert für den Körperfettgehalt ist sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht abhängig.

Tabelle 3: Normwerte Körperfettgehalt abhängig von Alter und Geschlecht

Alter	Frauen	Männer
bis 30 Jahre	11-21 %	8-15 %
30-50 Jahre	19-21 %	13-15 %
>50 Jahre	21-25 %	15-18 %

2.2.4 Kernspintomographische Untersuchungen

2.2.4.1 Magnetresonanztomographie

Die Methode der volumenselektiven Protonen Magnetresonanztomographie (^1H MRS) bietet die Möglichkeit, gering konzentrierte Stoffwechselmetabolite von wenigen Volumenprozent aus selektierten Regionen von wenigen cm^3 sensitiv zu bestimmen. Mit bildgebenden MR-Verfahren sind diese Signale nur eingeschränkt beziehungsweise gar nicht darstellbar. Alle spektroskopischen Untersuchungen wurden bei einer Feldstärke von 1,5 T an einem Ganzkörpertomographen (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen) durchgeführt.

2.2.4.2 ^1H MRS der Skelettmuskulatur zur Bestimmung intramyozellulärer Lipide

In der menschlichen Skelettmuskulatur können aufgrund unterschiedlicher geometrischer Anordnung zwei Fettkompartimente spektroskopisch separiert werden. Das Fett außerhalb der Muskelzellen (extramyozelluläres Fett, EMCL) ist in länglichen Septen um die Muskelfaserbündel angelagert. In den Muskelzellen findet man kugelförmige Fetttröpfchen (intramyozelluläres Fett, IMCL). Die Trennung der Signale beruht auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften – sogenannten Suszeptibilitätsunterschieden. Zudem hängt die Trennung der Signale von der Orientierung der Muskelfasern zum statischen Magnetfeld B_0 ab. Dieser Effekt wurde 1993 von Schick et al. zum ersten Mal beschrieben [48] und 1997 von Boesch et al. bestätigt [6].

Abbildung 1 zeigt typische Spektren aus dem Tibialis anterior-Muskel (TA), bei dem die Muskelfasern nahezu parallel zur Muskelachse und somit zum statischen Magnetfeld B_0 angelagert sind und dem Soleus-Muskel (SOL), einem sogenannten gefiederten Muskel mit verdrehter Muskelfaserorientierung. Die Tatsache, dass die IMCL in der Pathogenese der Insulinresistenz eine Rolle zu spielen scheinen [25, 31, 45, 53], sowie die Möglichkeit, den Umsatz der IMCL

bei verschiedenen Belastungsformen untersuchen zu können [7, 14], hat weltweit zu zunehmendem Einsatz dieser nicht-invasiven Technik geführt.

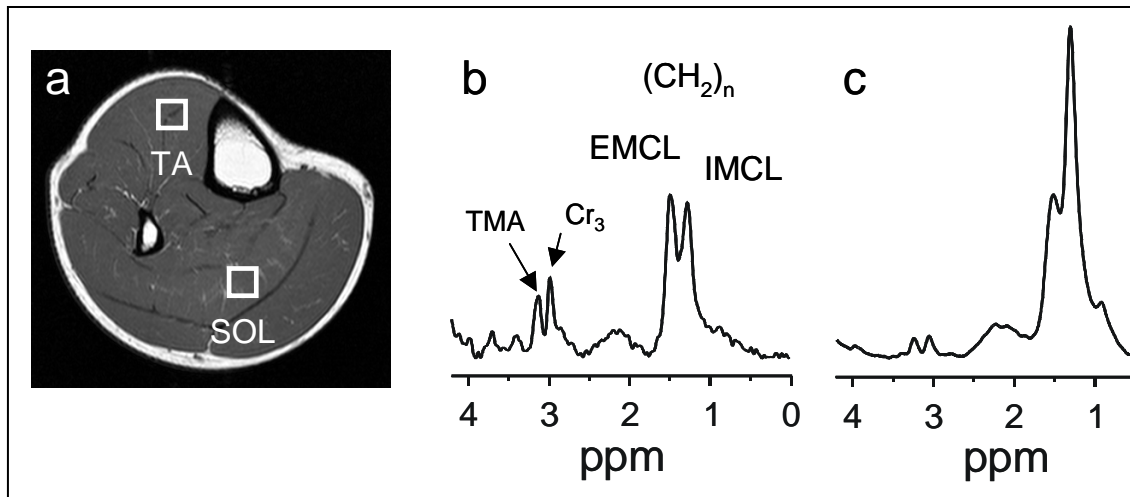


Abb. 1: ^1H MR-Spektren aus der Wadenmuskulatur

a) Axiales T1-gewichtetes MR-Tomogramm mit eingezeichneten Volumenelementen (VOI) für die spektroskopischen Untersuchungen im tibialis anterior-Muskel (TA) und soleus-Muskel (SOL).

b) Spektrum aus dem TA

c) Spektrum aus dem SOL

Der Gehalt an IMCL wird in willkürlichen Einheiten ausgedrückt. Diese ergeben sich aus dem Verhältnis zwischen dem Integral des IMCL-Signals und dem Integral des Cr_3 -Signals.

2.2.4.3 ^1H MRS zur Bestimmung hepatischer Lipide

Die Möglichkeit zur Bestimmung der Lipidanteile des Lebergewebes wurde im Detail von Ryysy und Hwang beschrieben [24, 47]. In unserer Arbeitsgruppe wurde die MRS der Leber ebenfalls etabliert. In einem kleinen Kollektiv konnte eine negative Korrelation zur Insulinsensitivität gezeigt werden [54]. Abbildung 2 zeigt das volumenselektive Spektrum aus der Leber eines gesunden, insulinsensiblen Menschen.

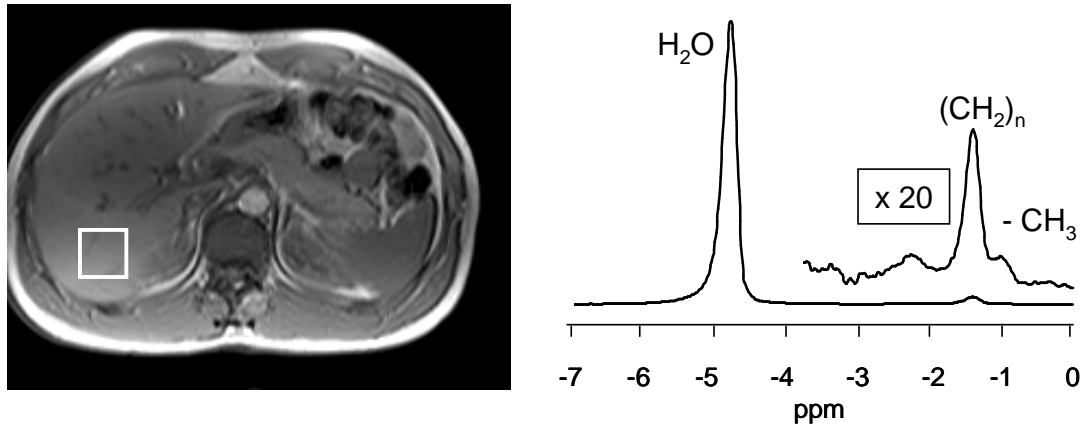


Abbildung 2: Volumenselektives Spektrum aus der Leber. Die Voxelposition ist im T1-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Tomogramm (links) eingezeichnet.

Zur Bestimmung der hepatischen Lipidanteile wurden die Integrale der Lipidsignale und des Wassersignals (Referenz) bestimmt. Der Gehalt an hepatischen Lipiden wird daher in % ausgedrückt.

2.2.5 Probenverarbeitung

Die Blutglukosekonzentration wurde sowohl beim OGTT als auch beim Clamp unmittelbar nach der Blutentnahme gemessen. Für die Insulinbestimmung wurden die Proben bei 4 Grad zentrifugiert. Das abpipettierte Plasma wurde nach Kühlung auf Eis am selben Tag bestimmt. Die Serumproben für die Adiponektinbestimmung wurden bis zur Bestimmung eingefroren bei -20 Grad Celsius. Dabei ist zu vermerken, dass der Adiponektinspiegel bei dieser Lagerung konstant bleibt und auch noch nach Jahren bestimmt werden kann, ohne dass Änderungen auftreten.

2.2.5.1 Bestimmung der Plasmaglukose

Die Plasmaglukose wurde mit dem Gerät YSI 2300 STAT plus (Yellow Springs Instruments, Yellow Spring, CO, USA) gemessen. Grundlage bei dieser Messung ist die Glukose-Oxidase Methode.

2.2.5.2 Bestimmung des Plasmainsulins

Gemessen wurde das Plasmainsulin mithilfe des Microparticle Enzyme Immunoassay Verfahrens von Abbott Laboratories, Tokio, Japan.

2.2.5.3 Bestimmung des Serumspiegels von Adiponektin

Die Adiponektinbestimmung erfolgte durch einen Radioimmunoassay der Firma LINCO Research Inc., St. Charles, MO, USA.

2.2.5.4 Bestimmung des Serumspiegels der freien Fettsäuren

Die freien Fettsäuren wurden nach einer enzymatischen Methode von WAKO chemicals, Neuss, Germany bestimmt.

2.2.5.5 Bestimmung des Serumspiegels von TNF- α

Die Bestimmung des TNF- α erfolgte durch einen enzyme-linked immunsorbent assay der Firma R&D Systems Inc. Mineapolis, USA.

2.2.5.6. Bestimmung des Serumspiegels von IL-6

Die Bestimmung des IL-6 erfolgte durch einen enzyme-linked immunsorbent assay der Firma R&D Systems Inc. Mineapolis, USA.

2.2.6 Berechnungen

2.2.6.1 Insulinsensitivitätsindex ISI

Der ISI ist ein Maß für die insulinabhängige systemische Glukoseaufnahme des Körpergewebes.

Er wird wie folgt berechnet:

$$\text{ISI} = \text{GIR } \textit{mean} / \text{Insulinkonzentration } \textit{steady state}$$

Dabei steht *GIR mean* für die konstante Glukoseinfusion in den letzten 45 min des Clamps und *Insulin steady state* für die konstante Insulinkonzentration im Gleichgewichtszustand der letzten 45 min des Clamps.

2.2.6.2 Matsuda Index

Der Matsuda Index dient zur Abschätzung der Insulinsensitivität (*ISI_{est}*) aus den OGTT Daten:

$$\text{ISI}_{\text{est}} = 10000 / \sqrt{(\text{FPG} \times \text{FPI}) \times (\text{mGlc} \times \text{mIns})}$$

wobei FPG für den Nüchternglukosewert, FPI für den Nüchterninsulinwert, mGlc für die mittlere OGTT-Glukose-Konzentration und mIns für die mittlere OGTT-Insulin-Konzentration steht.

mGlc= Mittelwert (BZ 0, BZ 30, BZ 60, BZ 90, BZ 120)

mIns= Mittelwert (Ins 0, Ins 30, Ins 60, Ins 90, Ins 120)

2.2.6.3 Glukosebolusrate

Die für den intravenösen Glukosetoleranztest verwendete Glukose wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Glukosebolus [g]} = 100 / 20 \times 0,3 \times \text{Körpergewicht(kg)}$$

2.2.6.4 bioelektrische Impedanzmessung

$$\text{Impedanz} = \sqrt{R^2 + X^2}$$

Wobei R für den Resistance- und X für den Reactancewert steht.

2.2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Softwarepaketes JMP (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Soweit nicht anderes angegeben, erfolgt die Darstellung der Daten als Mittelwert (M) +/- Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Statistische Vergleiche zwischen 2 Gruppen von normalverteilten Parametern wurden mit Hilfe des Student t Tests durchgeführt. Die Parameter wurden mittels Shapiro-Wilk W Test auf Normalverteilung getestet. Nicht normalverteilte Parameter wurden für die statistischen Analysen logarithmiert, um eine Normalverteilung zu erreichen. 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 r für die Korrelationskoeffizienten und p für das Signifikanzniveau verwendet.

Kapitel 3

3. Ergebnisse

3.1 Adiponektin und Insulinsensitivität

3.1.1 Probanden

Die Daten zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Adiponektin und Insulinsensitivität stammten aus einem Probandenkollektiv von 108 Personen aus der Tübinger Lebensstilinterventionsstudie, bei denen alle Daten vorlagen. Dabei handelte es sich um 65 weibliche und 43 männliche Studienteilnehmer mit einem durchschnittlichen Alter von 45 Jahren. Diese 108 Probanden wurden nach Körperfettgehalt aufgeteilt zu zwei jeweils 54 Personen umfassenden Gruppen, schlank versus übergewichtig. Die Querschnittsdaten entstanden zu Beginn des Studieneinschlusses. Die Daten der Folgeuntersuchung wurden nach einem Zeitraum von neun Monaten erhoben, in welchem die Probanden angehalten wurden, ihren Lebensstil zu ändern und Gewicht abzunehmen durch mehr körperliche Aktivität und eine Umstellung der Ernährung mit Hilfe einer Ernährungsberatung.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zu den untersuchten Probanden

	M ± SEM	Streuung min- max
Anzahl	108	
Geschlecht (w/m)	65/43	
Alter (Jahre)	45±1	23-69
Körpergewicht (kg)	87±2	52-166
BMI (kg/ m ²)	29,0±0,5	19,4-45,7
Taille (cm)	99±1	67-150

3.1.2 Körperfettgehalt und dessen Verteilung

Bei den 54 Probanden des Unterkollektivs „schlank“ fand sich im Schnitt ein Körperfettgehalt von 25,8 % im Gegensatz zu einem Körperfettgehalt von 39 % in der Gruppe der Übergewichtigen. In der Folgeuntersuchung nach neun Monaten lag der prozentuale Körperfettgehalt bei 25,2 % im schlanken versus 36,7 % im übergewichtigen Kollektiv. Der mittlere BMI lag im schlanken Kollektiv bei 27,5 kg/ m². In der Gruppe der übergewichtigen Probanden fand sich ein mittlerer BMI von 32,4 kg/ m². Nach neunmonatiger Lebensstilintervention lag der durchschnittliche BMI im schlanken Kollektiv bei 26,9 kg/ m², im übergewichtigen bei 31,1 kg/ m². Der Taillenumfang verringerte sich in beiden Gruppen statistisch signifikant von 95 cm auf 92 cm in der schlanken und von 103 cm auf 99 cm in der übergewichtigen Gruppe.

3.1.3 Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel

Bei allen Probanden wurde jeweils der Nüchtern glukose-, Nüchtern insulin-, 2h-Plasmaglukose und 2h-Plasmainsulinwert bestimmt. Dabei lag der Nüchtern glukosewert bei allen Probanden unter der als Diabetes mellitus zu diagnostizierbaren Grenze des WHO von 7,7 mmol/l. Die jeweils gemessenen Werte sind in der Tabelle 4 aufgeführt. Die Insulinsensitivität, bestimmt über den Matsuda Index mit im oralen Glukosetoleranztest erhobenen Daten, besserte sich in beiden Kollektivgruppen. Dabei war die Änderung in der schlanken Gruppe mit $p= 0,001$ und einer Veränderung von 14,88 auf 17,55 nach Lebensstilintervention signifikant. Auch in der Gruppe der Übergewichtigen fand sich eine durchschnittliche Verbesserung von vorher 11,02 auf 12,69.

3.1.4 Ergebnisse im Bereich der Adipozytokine

Das Adiponektin stieg in beiden Gruppen nach der neunmonatigen Ernährungs- und Bewegungsumstellung an. Jedoch konnte in beiden Gruppen keine Signifikanz der Veränderungen abgelesen werden. Anders verhielt sich der Plasmaspiegel von TNF- α . Nach einer Gewichtsreduktion änderte sich in beiden Gruppen der TNF- α Spiegel signifikant mit einem p von 0,0001. In der Gruppe der schlanken Probanden sank er von 6,73 auf 2,91 pm/ml, im übergewichtigen Kollektiv von 2,51 auf 0,95 pm/ml. Beim IL-6 konnte in beiden Kollektiven ein Anstieg beobachtet werden, jedoch mit einem p von 0,12 im schlanken und einem p von 0,44 im übergewichtigen in beiden Unterkollektiven nicht signifikant.

3.1.5 Übersicht

Tabelle 4: Daten des schlanken Probandenkollektivs (Aufteilung nach Körperfett in %)

	basal	Folgeuntersuchung	p
N (Anzahl)	54	54	
Alter (Jahre)	46±2	47±2	
Geschlecht(w/m)	20/34	20/34	
BMI (kg/ m ²)	27,5±0,5	26,9±0,5	0,03
Körperfett (%)	25,8±0,59	25,20±0,92	0,09
Taille (cm)	95,32±1,78	92,25±1,75	0,0001
BZ 0 (mmol/l)	5,13±0,06	5,07±0,07	0,07
BZ 120 (mmol/l)	6,86±0,21	6,26±0,22	0,003
Ins 0 (pmol/l)	51±4	42±3	0,001
Ins120 (pmol/l)	452±45	359±47	0,003
Insulinsensitivität Clamp (willkürliche Einheiten)	0,07±0,01	0,08±0,01	0,14
Insulinsensitivität OGTT (willkürliche Einheiten)	14,88±1,06	17,55±1,15	0,001
Adiponektin(µg/ml)	8,43±0,57	8,87±0,56	0,074
IL-6 (pg/ml)	1,25±0,50	1,72±0,94	0,12
TNF-α (pg/ml)	6,73±1,73	2,91±0,96	0,0001

Tabelle 5: Daten des übergewichtigen Probandenkollektivs (Aufteilung nach Körperfett in %)

	basal	Folgeuntersuchung	p
N (Anzahl)	54	54	
Alter (Jahre)	44±2	45±2	
Geschlecht (w/m)	45/9	45/9	
BMI (kg/m ²)	32,4±0,8	31,1±0,7	0,0001
Körperfett (%)	39,14±0,67	36,74±0,93	0,0002
Taille (cm)	103,27±2,12	99,88±2,05	0,0005
BZ 0 (mmol/l)	5,17±0,06	5,10±0,05	0,09
BZ 120 (mmol/l)	7,39±0,22	6,55±0,22	0,0001
Ins 0 (pmol/l)	72±6	61±5	0,02
Ins 120 (pmol/l)	618±62	505±61	0,0007
Insulinsensitivität Clamp (willkürliche Einheiten)	0,05±0,004	0,06±0,006	0,06
Insulinsensitivität OGTT (willkürliche Einheiten)	11,02±0,83	12,69±0,94	0,009
Adiponektin (µg/ml)	9,10±0,51	9,62±0,64	0,52
IL-6 (pg/ml)	0,88±0,07	0,93±0,12	0,44
TNF-α (pg/ml)	2,51±0,48	0,95±0,16	0,0001

3.1.6 Korrelationsmodelle Adiponektin/ Insulinsensitivität

In den Querschnittsdaten der Probanden beider Gruppen war bei der Korrelation der Parameter Adiponektin und Insulinsensitivität in der übergewichtigen, nicht jedoch in der schlanken Untergruppe ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu sehen. Zur Bestimmung der Insulinsensitivität wurde der Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda und DeFronzo, der sich aus den Daten des oralen Glukosetoleranztest berechnet, verwendet. Dieser ist dem ISI aus den Clampdaten unterlegen, beide korrelieren jedoch sehr gut miteinander. Dabei zeigte sich in der übergewichtigen Probandengruppe eine zunehmende Insulinsensitivität bei steigendem basalen Adiponektinplasmaspiegel (Abbildung 3). Mit einem p von 0,01 war dieser Zusammenhang signifikant. Dies ließ sich bei den schlanken Probanden mit einem p von 0,92 nicht nachweisen. Gemäß der Aufteilung nach Körperfett (%) erfolgte die Einteilung schlank versus übergewichtig bei einem basalen Körperfettgehalt von 15-32 % versus 33-54 %. Nach neunmonatiger Lebensstilintervention zeigte sich in den Längsschnittsdaten ein positiver Zusammenhang zwischen basalem Adiponektinspiegel und Veränderung der Insulinsensitivität, wiederum bestimmt aus den OGTT Daten mithilfe des Matsuda Insulinsensitivitätsindex (siehe Abbildung 4). Dabei ließ sich in beiden Gruppen eine Zunahme der Insulinsensitivität bei hohem basalem Adiponektinspiegel zeigen, die wiederum in der übergewichtigen Probandengruppe mit einem p von 0,03 signifikant war. Mit einem p von 0,68 ließ sich diese Signifikanz in der schlanken Untergruppe nicht aufzeigen. Diese Zusammenhänge waren unabhängig von Alter, Geschlecht und Körperfett.

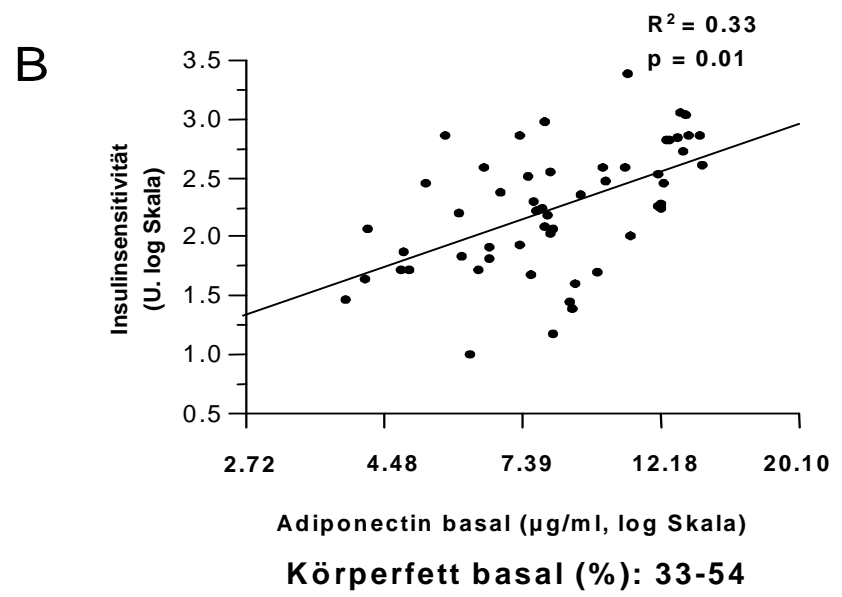
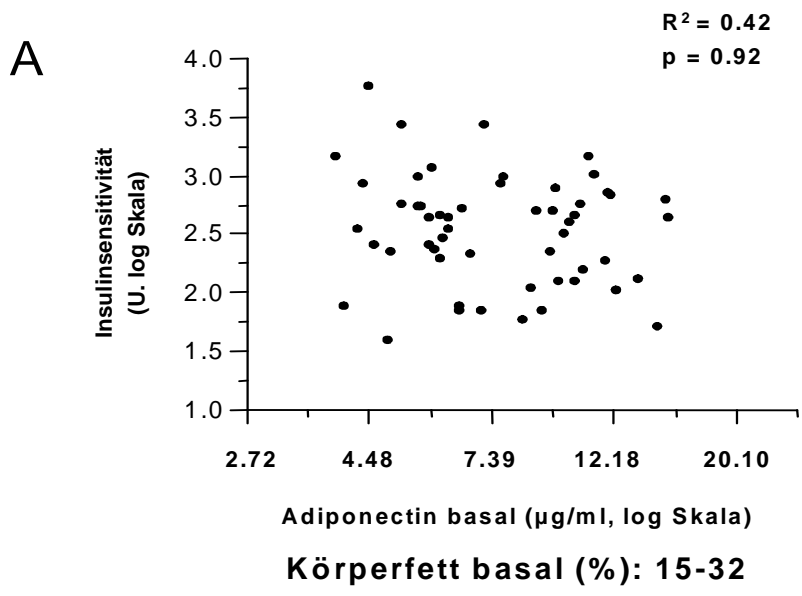


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Adiponektin und Insulinsensitivität aus den Querschnittsdaten bei den schlanken (A) und adipösen (B) Probanden

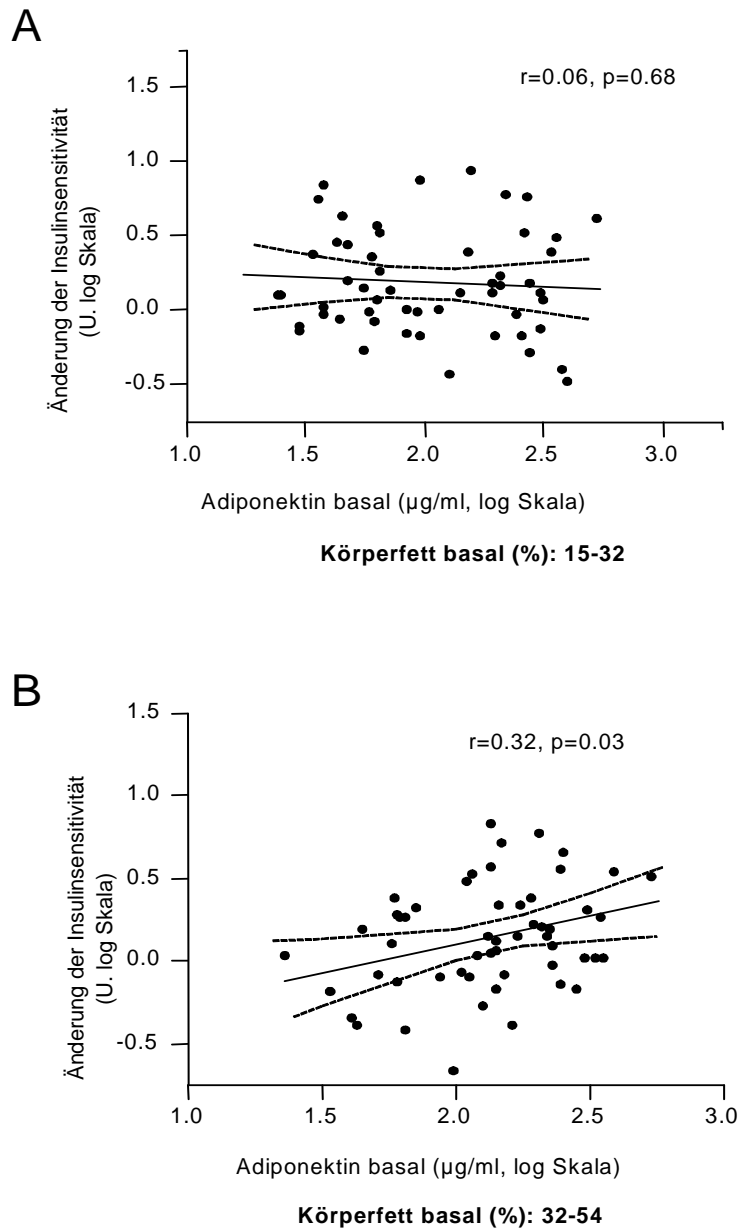


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Adiponektin und Änderung der Insulinsensitivität aus den Längsschnittdaten bei den schlanken (A) und adipösen (B) Probanden

3.2 Adiponektin und Leberfett

3.2.1 Probanden

Die Daten für die Leberfettmessung stammten von 90 Probanden aus der Tübinger Lebensstilinterventionsstudie. Unter diesen befanden sich 67 Probanden, deren Daten sich auch in den bereits beschriebenen Kollektiven wiederfinden. Diese 90 Probanden wurden ebenfalls nach Körperfett (%) in zwei Untergruppen aufgeteilt, schlank versus übergewichtig. In der Probandengruppe der Schlanken fanden sich 13 weibliche und 30 männliche Personen, die Aufteilung in der übergewichtigen Probandengruppe war 42 weibliche und 5 männliche Probanden. Das Alter der Probanden lag bei Studienbeginn im Schnitt bei 45 Jahren, dabei war der jüngste Studienteilnehmer 19, der Ältteste 65 Jahre alt.

3.2.2 Körperfettgehalt und dessen Verteilung

In beiden untersuchten Gruppen zeigte sich nach neunmonatiger Ernährungsumstellung und sportlicher Betätigung im Durchschnitt eine Verringerung des Gesamtkörperfettgehaltes. In der Untergruppe der schlanken Probanden betrug der Körperfettgehalt in % bei Studienbeginn 25,15 und verringerte sich auf 24,26. Im übergewichtigen Kollektiv zeigte sich eine Verringerung von 37,64 auf 36,52. Ebenfalls in beiden Studienteilgruppen zeigte sich eine Verringerung des Leberfettgehaltes. In beiden Unterkollektiven war dabei diese Verringerung signifikant, in der Gruppe der schlanken Probanden mit einem p von 0,0001 bei einer Verminderung von 5,14 auf 3,19, in der Gruppe der übergewichtigen Probanden mit einem p von 0,0002 von 6,22 auf 4,62. Im Bereich des intramuskulären Fettes zeigte sich in beiden Untergruppen weder beim intramyozellulären Fettgehalt des Muskulus soleus noch des Muskulus tibialis eine signifikante Veränderung nach neunmonatiger Intervention. Der Fettgehalt im Muskulus soleus von 16 im schlanken versus 15,8 im übergewichtigen Probandenkollektiv, und 3,7 (Muskulus tibialis) im

schlanken versus 4,3 im übergewichtigen unterschied sich schon zu Studienbeginn nicht signifikant in beiden Untergruppen. Nach Intervention betrug der Fettgehalt im Muskulus soleus 13,8 im schlanken versus 13,7 im übergewichtigen Kollektiv, im Muskulus tibialis 3,49 in der schlanken gegenüber 4,3 in der übergewichtigen Probandengruppe. Eine Signifikanz konnte aus keinem der Ergebnisse abgelesen werden.

3.2.3 Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel

Es fand sich eine Erhöhung des Adiponektinspiegels, im schlanken Kollektiv von 9,08 auf 12,69, im übergewichtigen von 9,59 auf 14,33. Beide Veränderungen waren jedoch mit einem p von 0,14 im schlanken versus 0,080 im übergewichtigen Kollektiv statistisch nicht signifikant.

3.2.4 Übersicht

Tabelle 6: Daten des schlanken Probandenkollektivs (Aufteilung nach Körperfett (%))

	basal	Folgeuntersuchung	p
N (Anzahl)	43	43	
Alter (Jahre)	46±2	47±2	
Geschlecht (w/m)	13/30	13/30	
Körperfett (%)	25,15±0,60	24,26±0,82	0,1
Leberfett (%)	5,14±0,86	3,19±0,51	0,0001
Adiponektin(µg/ml)	9,08±0,73	12,69±1,70	0,14
IMCL sol (willkürliche Einheiten)	16,08±1,21	13,80±1,15	0,006
IMCL tib (willkürliche Einheiten)	3,65±0,29	3,49±0,21	0,34

IMCL= intramyozelluläres Fett

Tabelle 7: Daten des übergewichtigen Probandenkollektivs (Aufteilung nach Körperfett (%))

	basal	Folgeuntersuchung	p
N	47	47	
Alter (Jahre)	44±2	45±2	
Geschlecht(w/m)	42/5	42/5	
Körperfett (%)	37,64±0,70	36,52±1,01	0,03
Leberfett (%)	6,22±0,99	4,62±0,68	0,0002
Adiponektin(µg/ml)	9,59±0,54	14,33±1,35	0,080
IMCL sol (willkürliche Einheiten)	15,80±1,14	13,73±0,65	0,036
IMCL tib (willkürliche Einheiten)	4,31±0,27	4,30±0,28	0.42

IMCL= intramyozelluläres Fett

3.2.5 Korrelationsmodelle Adiponektin/ Leberfett

Die Querschnittsdaten der 90 Probanden zeigten, dass die Höhe des basalen Adiponektinplasmaspiegels negativ mit dem Leberfettgehalt korreliert. Dieser Zusammenhang existiert jedoch erst ab einem Körperfettgehalt von über 31 %. Nach neunmonatiger Lebensstilintervention ließ sich eine Verringerung des Leberfettgehaltes abhängig von der Höhe des basalen Plasmaadiponektinspiegels nachweisen. Wiederum war die Korrelation nur in der übergewichtigen Probandengruppe signifikant. Diese Zusammenhänge waren jeweils unabhängig von Alter, Geschlecht und Körperfett.

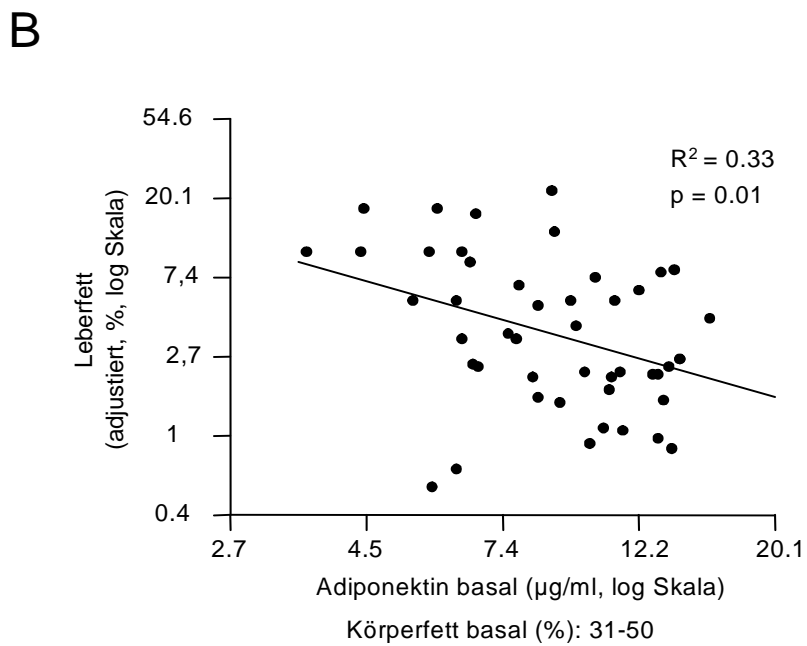
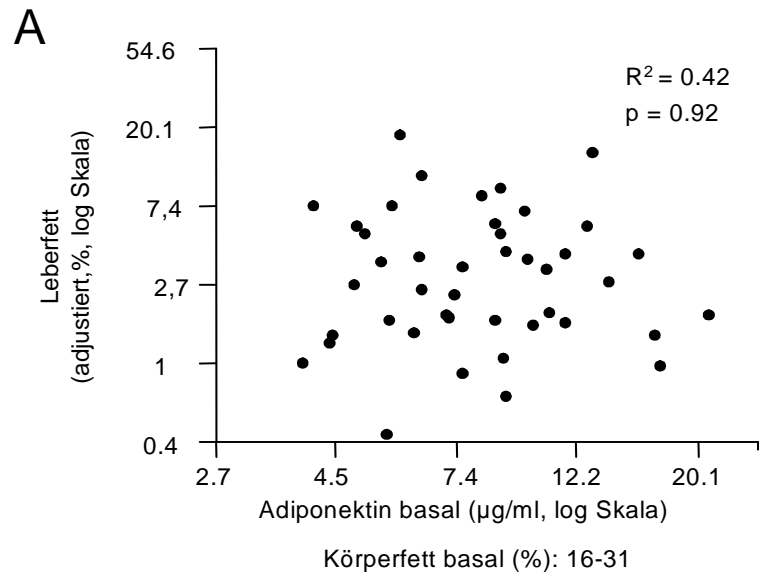
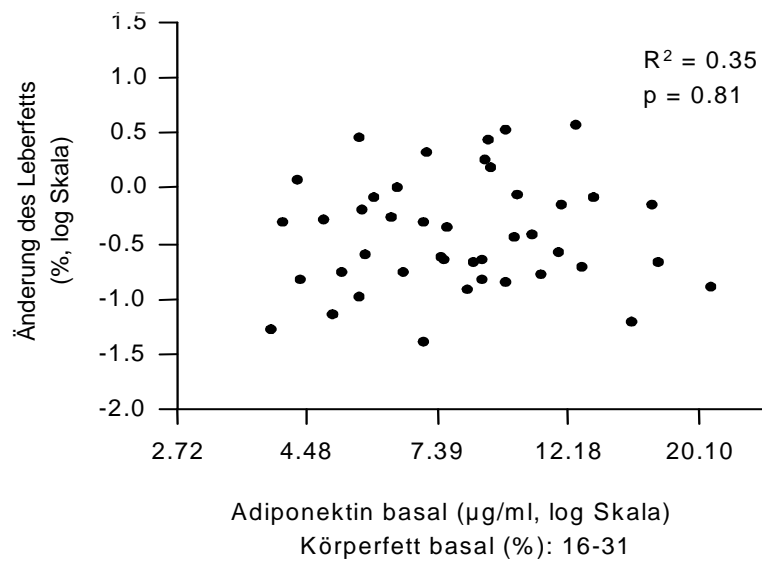


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Adiponektin und Leberfett aus den Querschnittsdaten bei den schlanken (A) und adipösen (B) Probanden

A



B

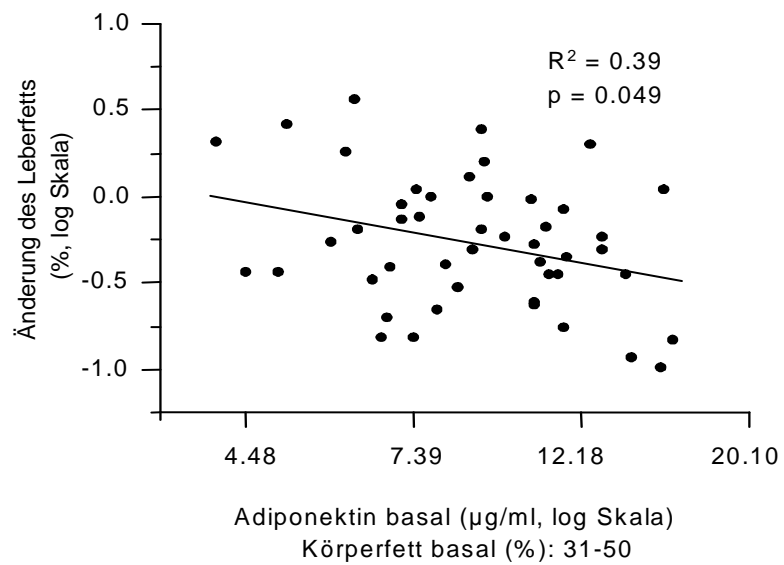


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Adiponektin und der Änderung des Leberfetts aus den Längsschnittsdaten bei den schlanken (A) und adipösen (B) Probanden

Kapitel 4

4. Diskussion

4.1. Veränderungen im Fettstoffwechsel durch Lebensstilintervention

Das Ziel dieser Untersuchung war es zu klären, ob der Plasmaadiponektinspiegel den Erfolg einer Lebensstilintervention mit vermehrter sportlicher Betätigung und Ernährungsumstellung hinsichtlich der Reduktion des Leberfetts und dem Anstieg der Insulinsensitivität vorhersagen kann. In den Querschnittsdaten fand sich zunächst ein positiver Zusammenhang zwischen Plasmaadiponektin und Insulinsensitivität sowie ein negativer Zusammenhang zwischen Adiponektin und Leberfett bei adipösen Probanden. Dies lässt unter anderem vermuten, dass Adiponektin zwar nicht direkt in die Insulinsignalübertragung eingreift, jedoch über eine Hemmung der adipositasinduzierten Fettanlagen in insulinsensitiven Geweben die Insulinsensitivität verbessert. Weiterhin ist ein hoher basaler Adiponektinspiegel mit einer signifikanten Verringerung des Leberfettgehaltes und mit einem Anstieg der Insulinsensitivität nach neunmonatiger Lebensstilintervention bei adipösen Probanden assoziiert. Adiponektin könnte somit als Prädiktor dienen, der den Erfolg einer Lebensstilintervention vorhersagen kann. Falls sich diese Erkenntnisse in größeren Studien bestätigen sollten, könnte in der Prävention des Typ 2 Diabetes mithilfe der Messung des Plasmaadiponektins bestimmt werden, welche Patienten von einer Lebensstilintervention profitieren und welche zusätzlich eine Therapie zum Beispiel in Form von Medikamenten benötigen.

In der vorliegenden Studie wurden die Probanden in ein schlankes und ein übergewichtiges Kollektiv eingeteilt. Im schlanken Kollektiv fand sich eine Verteilung weiblich/ männlich von 20/ 34, während im übergewichtigen Kollektiv mit einer Verteilung von 9/ 45 deutlich mehr weibliche Probanden vertreten waren. Dieser Unterschied wurde bei den Ergebnissen mit eingerechnet, so dass die Auswertungen unabhängig des Geschlechtes zu betrachten sind.

Vermutlich liegt dieser Unterschied an einer höheren Bereitschaft weiblicher, übergewichtiger Probanden an präventiven Studien teilzunehmen. Die Probanden des übergewichtigen Kollektivs verringerten ihren Körperfettgehalt im Vergleich zu denjenigen des schlanken Kollektivs signifikant. Hierbei ist zu bedenken, dass sich im schlanken Kollektiv auch Probanden mit normalem Körpergewicht fanden, welche aufgrund der erstgradigen Verwandtschaft zu Typ 2 Diabetikern teilnahmen und durch die Lebensstilintervention ihr Gewicht, Körperfett und ihren BMI nicht oder nur wenig änderten. Während sich der Plasmaspiegel des Adiponektins in beiden Kollektiven erhöhte, jedoch keine Signifikanz erreichte, verringerte sich der TNF- α Plasmaspiegel in beiden Kollektiven signifikant. Die Konzentration des IL-6 veränderte sich nicht signifikant.

4.1.1 Adiponektin und Insulinsensitivität

In den basalen Messungen ließ sich ein positiver Zusammenhang zwischen Adiponektin und Insulinsensitivität nachweisen. Interessanterweise war dieser Zusammenhang nur in der Gruppe der übergewichtigen Probanden signifikant. Maeda et al [37] konnten in einer Studie zeigen, dass Adiponektin-knockout-Mäuse zwar erhöhte TNF- α Plasmaspiegel aufweisen, sich jedoch in der Insulinresistenz nicht vom Wildtyp unterscheiden. Insulinresistenz konnte aber mit einer fett- und kohlehydratreichen Diät induziert werden. Ähnliche Ergebnisse erzielten die Studien von Kubota et al [32] und Ma et al [35]. Adiponektinmangel ist somit nicht alleine verantwortlich für eine Insulinresistenz. Jedoch führen niedrige Adiponektinspiegel zusammen mit einer Adipositas zu einer starken Zunahme der Insulinresistenz. Wir gehen daher davon aus, dass Adiponektin nicht direkt in die Insulinsignalübertragung eingreift, aber über eine Hemmung der adipositas-induzierten Fettanlagen in insulinempfindlichen Geweben die Insulinsensitivität verbessert. Maeda et al erklärten diese Ergebnisse mit den antagonistischen Effekten von TNF- α und Adiponektin, welche sich in Expression und Ausschüttung aus dem Fettgewebe negativ beeinflussen [9, 29, 37, 52]. TNF- α und Adiponektin haben

gegensätzliche Wirkung auf Muskel und Leber. Im Gegensatz zu Adiponektin unterdrückt TNF- α die Expression von Genen, welche eine Rolle spielen bei der Glukoseaufnahme und Fettoxidation, und greift direkt unterdrückend in die Insulinsignalübertragung ein [21, 29]. Es stellt sich somit die Frage, ob die Effekte des Adiponektins auf die Insulinsensitivität indirekt über TNF- α erklärbar sind. Jedoch sind die Blutplasmakonzentrationen von TNF- α sehr gering im Vergleich zu den Spiegeln im Fettgewebe. Somit könnten parakrine Effekte eher verantwortlich sein [21, 28, 29]. Ähnliches konnte auch für IL-6 gezeigt werden. Wie TNF- α hemmt IL-6 die Sekretion von Adiponektin und korreliert positiv mit Adipositas und Insulinresistenz [12, 16, 17, 29]

4.1.2 Adiponektin und Leberfett

Der Fettgehalt der Leber ist ein Parameter, der stärker mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 zusammenhängt als der allgemeine Körperfettgehalt. Adiponektin hat einen stimulierenden Effekt auf die Lipidoxidation und fördert die Expression von Enzymen der β -Oxidation und verhindert somit die Entstehung einer Fettleber. Daten von Tierexperimenten ergaben, dass Adiponektin den Fettgehalt der Leber reduziert. Im gesunden Menschen korrelieren hohe Plasmaadiponektinspiegel mit einem niedrigen Fettgehalt der Leber. In der vorliegenden Arbeit beschäftigten wir uns mit der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen Adiponektin und Leberfettgehalt gibt und ob der basale Adiponektinspiegel eine Änderung im Leberfettgehalt durch eine Lebensstilintervention vorhersagen kann. Wir fanden einen negativen Zusammenhang zwischen basalem Adiponektin und Leberfettgehalt vor Beginn der Intervention. Bei Probanden mit hohem Leberfettgehalt war der basale Adiponektinspiegel niedriger als bei Personen mit niedrigem Leberfettgehalt. In beiden Gruppen konnte durch eine Lebensstilintervention der Leberfettgehalt deutlich und signifikant erniedrigt werden. Bei der Frage, ob der basale Plasmaadiponektinspiegel etwas über eine Veränderung des Leberfettgehaltes nach Lebensstilintervention aussagt, zeigte sich in der Gruppe der übergewichtigen ein negativer Zusammenhang. Das bedeutet,

dass bei Probanden mit hohem Plasmaadiponektinbasalspiegel eine Verringerung des Leberfettgehaltes auftrat, nicht jedoch bei Probanden mit niedrigem Adiponektinbasalspiegel. Dies war jedoch nur bei adipösen Probanden statistisch signifikant. Diese Daten unterstützen unsere Ergebnisse hinsichtlich des Adiponektinspiegels und der Änderung der Insulinsensitivität; vor allem bei adipösen Probanden sind die Adiponektinspiegel ein Prädiktor für den Erfolg einer Lebensstilintervention hinsichtlich der Verringerung des Fettgehalts der Leber und der Erhöhung der Insulinsensitivität.

Kapitel 5

5. Zusammenfassung

Seit Jahren steigt weltweit die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2. Präventionsstudien haben gezeigt, dass eine Lebensstiländerung bei einigen Menschen Diabetes mellitus verhindern kann. Es gilt daher zu klären, wer von solch einer Prävention profitiert. In dieser Arbeit wurden Probanden jeweils zu Studienbeginn und nach neunmonatiger Lebensstiländerung hinsichtlich der Insulinsensitivität und des Leberfetts untersucht. Außerdem wurde zu Studienbeginn und nach Intervention der Adiponektinplasmaspiegel gemessen. Da es aufgrund von tierexperimentellen Studien mit Adiponektin-knockout-Mäusen Hinweise gibt, dass Adiponektin vor allem vor der adipositasinduzierten Insulinresistenz schützt, wurden die Probanden nach Körperfettgehalt unterteilt. Nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Körperfettgehalt fand sich in der übergewichtigen Gruppe ein positiver Zusammenhang von Adiponektin und Insulinsensitivität bei den Messungen zu Studienbeginn. Auch zeigte sich bei hohen basalen Adiponektinspiegeln eine stärkere Verbesserung der Insulinsensitivität nach neunmonatiger Intervention bei den übergewichtigen Probanden. Adiponektin und Leberfettgehalt waren negativ korreliert. Die Daten nach der neunmonatigen Lebensstilintervention zeigten bei hohem Adiponektinbasalspiegel eine Abnahme des Leberfettgehaltes wiederum bei einem Gesamtkörperfettgehalt von >31%. Diese Daten weisen darauf hin, dass der Plasmaadiponektinspiegel einen prädiktiven Effekt auf die Änderung des Leberfetts und die Insulinsensitivität hat.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis:

BMI	body-mass-index
BZ	Blutzucker
cAMP	cycloAdenosinmonophosphat
CR	Chrom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPS	Diabetes Prevention Study
DPP	Diabetes Prevention Programm
EMCL	extramyozelluläres Fett
FPG	Nüchtern-glukosewert
FPI	Nüchterninsulinwert
GIR	Glukoseinfusionsrate
HDL	high densitiv lipoprotein
¹ H MRS	Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie
hsCRP	hoch sensitives C-reaktives Protein
IGF-1	insulin like growth faktor
IGT	impaired glucose tolerance
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IMCL	intramyozelluläres Fett
ISI	Insulinsensitivitätsindex
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low densitiv lipoprotein
mGlc	mittlere Glukosekonzentration im OGTT
mIns	mittlere Insulinkonzentration im OGTT
NGT	normale Glukosetoleranz
SOL	Soleus-Muskel
TA	Tibialis anterior-Muskel

TNF- α	tumor necrosis factor- α
OGTT	oral Glukosetoleranztest
PAI-1	Plasminogenaktivator Inhibitor-1
PPAR γ	peroxisome proliferator-activated receptor γ
TULIP	Tübinger Lebensstilinterventionsprogramm
WHO	world health organisation
YSI	yellow spring instruments

7. Literaturverzeichnis

- [1] ANGULO P, KEACH JC, BATTS KP, KINDOR KD (1999)
Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis
Hepatology 30:1356-1362
- [2] ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N, MAEDA K, KURIYAMA H, OKAMOTO Y, KUMADA M, HOTTA K, NISHIDA M, TAKAHASHI M, NAKAMURA T, SHIMOMURA I, MURAGUCHI M, OHMOTO Y, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y (2002)
Adipocyte- derived plasma protein adiponectin acts as a platelet- derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common post receptor signal in vascular smooth muscle cell.
Circulation 105: 2893- 2898
- [3] BELLANTINI S, SACCOCCIO G, MASUTTI F (2000)
Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy.
Ann Intern Med 132:112-7
- [4] BERGMAN RN (2000)
Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein?
Diabetologia 43(7):946-52
- [5] BODEN G (1997)
Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM
Diabetes 46:3-10 [Erratum, Diabetes 1997; 46:536.]
- [6] BOESCH C, SLOTBOOM J, HOPPELER H, KREIS R (1997)
In vivo determination of intramyocellular lipids in human muscle by means of localized ¹H- MR- spectroscopy
Magn Reson Med 37: 484-493
- [7] BRECHTEL K, NIESS AM, MACHANN J, RETT K, SCHICK F, CLAUSSEN CD, DICKHUTH H-H, HÄRING H-U, JACOB S (2001)
Utilisation of Intramyocellular Lipids (IMCL) during exercise as assessed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)
Horm Met Res 33: 63- 66
- [8] BRUND EM (2004)
Nonalcoholic steatohepatitis
Semin Liver Dis ;24(1):3-20
- [9] CHANDRAN M, PHILLIPS SA, CIARALDI T, HENRY RR (2003)
Adiponectin: more than just another fat cell hormone?
Diabetes Care 26: 2442- 2450

- [10] COHEN B, NOVICK D, RUBINSTEIN M (1996)
Modulation of insulin activities by leptin
Science 274: 1185- 8
- [11] COMBS TB, WAGNER JA, BERGER J, DOEBBER T, WANG WJ, ZHANG BB, TANEN M, BERG AH, O'RAHILLY S, SAVAGE DB, CHATTERJEE K, WEISS S, LARSON PJ, GOTTESDIENER KM, GERTZ BJ, CHARRON MJ, SCHERER PE, MOLLER DE (2002)
Induction of adipocyte complement- related protein of 30 kilokilodaltons by PPAR γ agonists: a potential mechanism of insulin sensitization
Endocrinology 143:998- 1007
- [12] COTE M, MAURIEGE P, BERGERON J, ALMERAS N, TREMBLAY A, LEMIEUX I, DESPRES JP (2005)
Adiponectinemia in visceral obesity: Impact on glucose tolerance and plasma lipoproteinlipid levels in men
J Clin Endocrinol Metab 90: 1434- 1439
- [13] DABIEL W. FOSTER
Diabetes mellitus, Harrisons Innere Medizin
16.Auflage, 2005, Verlag Mcgraw-Hill Publ.Comp.
- [14] DECOMBAZ J, FLEITH M, HOPPELER H, KREIS R, BOESCH C (2000)
Effect of diet on the replenishment of intramyocellular lipids after exercise
Eur J Nutr 39: 244- 247
- [15] FASSHAUER M, KLEIN J, NEUMANN S, ESZLINGER M, PASCHKE R (2001)
Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3- L1 adipocytes
FEBS Lett 507: 142- 146
- [16] FASSHAUER M, KLEIN J, NEUMANN S, ESZLINGER M, PASCHKE R (2002)
Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3- L1 adipocytes
Biochem Biophys Res Commun 290: 1084-1089
- [17] FERNANDEZ- REAL JM, RICAERD W (2003)
Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome
Endocr Rev 24: 278-301
- [18] GRANT LM, LISKER- MELMAN M (2004)
Nonalcoholic fatty liver disease
Ann Hepatol 3(3):93-9

- [19] HALLEUX CM, TAKAHASHI M, DELPORTE ML, DETRY R, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, BRICHARD SM (2001)
Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue
Biochem Biophys Res Commun 288: 1102-1107
- [20] HOTAMISLIGIL GS, PERALDI SP, BUDAVARI A, ELLIS R, WHITE MF, SPIEGELMAN BM (1996)
IRS- 1- mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance
Science 271:665-8
- [21] HOTAMISLIGIL GS (2004)
Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte
Int J Obes Relat Metab Disord24 (Suppl. 4): S23- S27
- [22] HOTTA K, FUNAHASHI T, ARITA Y, TAKAHASHI M, MATSUDA M, OKAMOTO Y, IWAHASHI H, KURIYAMA H, OUCHI N, MAEDA K, NISHIDA M, KIHARA S, SAKAI N, NAKAJIMA T, HASEGAWA K, MURAGUCHI M, OHMOTO Y, NAKAMURA T, YAMASHITA S, HANAFUSA T, MATSUZAWA Y (2000)
Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients.
Arteriscler Thromb Vasc Biol 20: 1595- 1599
- [23] HOTTA K, FUNAHASHI T, BODKIN NL, ORTMEYER HK, ARITA Y, HANSEN BC, MATSUZAWA Y (2001)
Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys
Diabetes 50: 1126- 1133
- [24] HWANG JH, STEIN DT, BALENT B, BARILLAS L, TONELLI J, ROSENBAUM M, HAWKINS M (2002)
Simultaneous quantitative assessment of intrahepatic triglycerides (IHTG) and intramyocellular lipids (IMCL) using ¹H MRS in non- diabetic subjects: relationship to insulin sensitivity
Proc Intl Soc Mag Reson Med 10: 171
- [25] JAKOB S, MACHANN J, RETT K, BRECHTEL K, VOLK A, RENN W, MAERKER E, MATTHEI S, SCHICK F, CLAUSSEN CD, HÄRING H-U (1999)
Association of Increased Intramyocellular Lipid Content with Insulin Resistance in Lean Nondiabetic Offspring of Type 2 Diabetic Subjects
Diabetes 48: 1113- 1119

- [26] JANSEN PL (2004)
Non-alcoholic steatohepatitis
Eur J Gastroenterol Hepatol 16(11):1079-85
- [27] JOSEPH AE, SAVERYMUTTU SH, AL- SAM S, COOK MG, MAXWELL JD (1991)
Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease
Clin Radiol 43:26-31
- [28] KERN PA, RANGANATHAN S, LI C, WOOD L, RANGANATHAN G (2001)
Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance
Am j Physiol Endocrinol Metab 280:745-751
- [29] KERSHAW EE, FLIER JS (2004)
Adipose tissue as an endocrine organ
J Clin Endocrinol Metab 89: 2548- 2556
- [30] KNOWLER WC, BARRETT- CONNER E, FOWLER SE, HAMMAN RF, LACHIN JM, WALKER EA, NATHAN DM (2002)
Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin
N Engl J Med 346: 393-403
- [31] KRSSAK M, PSTERSEN KF, CRESNER A, DIPIETRO L, VOGEL SM, ROTHMAN DL, RODEN M, SHULMAN GI (1999)
Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H spectroscopy study
Diabetologia 42: 113- 116
- [32] KUBOTA N, TERAUCHI Y, YAMAUCHI T, KUBOTA T, MOROI M, MATSUI J, ETO K, YAMASHITA T, KAMON J, SATOH H, YANO W, FROQUEL P, NAGAI R, KIMURA S, KADOWAKI T, NODA T (2002)
Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation
J Biol Chem 277, 25863- 25866
- [33] LONGO R, POLLESELLO P, RICCI C, MASUTTI F, KVAM BJ, BERCICH L, CROCE LS, GRIGOLATO P, PAOLETTI S, DE BERNARD B (1995)
Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis
J Magn Reson Imaging 5:281-285

- [34] LUYCKXFH, DESAIVE C, THIRY A, DEWE W, SCHEEN AJ, GIELEN JE, LEFEBVRE PF (1998)
Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty
Int J Obes Relat Metab Disord 22:222-6
- [35] MA K, CABRERO A, SAHA PK, KOJIMA H, LI L, CHANG BH (2002)
Increased beta- oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin
J Biol Chem 277: 34658- 34661
- [36] MAEDA N, TAKAHASHI M, FUNAHASHI T, KIHARA S, NISHIZAWA H, KISHIDA K, NAGARETANI H, MATSUDA M, KOMURO R, OUCHI N, KURIYAMA H, HOTTA K, NAKAMURA T, SHIMOMURA I, MATSUZAWA Y (2001)
PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose- derived protein
Diabetes 50:2094-2099
- [37] MAEDA N, SHIMOMURA I, KISHIDA K, NISHIZAWA H, MATSUDA M, NAGARETANI H, FURUYAMA N, KONDO H, TAKAHASHI M, ARITA Y, KOMURO R, OUCHI N, KIHARA S, TOCHINO Y, OKUTOMI K, HORIE M, TAKEDA S, AOYAMA T, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y (2002)
Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30
Nat Med 8: 731- 737
- [38] MARCHESINI G, BRIZI M, MORSELLI- LABATE AM (1990)
Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance
AM J Med 107:450-5
- [39] MATSUBARA M, MARUOKA S, KATAYOSE S (2002)
Decreased plasma adiponectin concentration in women with dyslipidemia
J Clin Endocrinol Metab 87: 2764- 2769
- [40] MATSUDA M, SHIMOMURA I, SATAM, ARITA Y, NISHIZAWA H, MAEDA N, KUMADA M, OKAMOTO Y, NAGARETANI H, NISHIZAWA H, KISHIDA K, KOMURO R, OUCHI N, KIHARA S, NAGAI R, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y (2002)
Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo- vascular axis
J Biol Chem 277:37487- 37491
- [41] MCCULLOUGH AJ (2004)
The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease
Clin Liver Dis 8 (3):521-33

- [42] NISHIZAWA H, SHIMOMURA I, KISHIDA K, MAEDA N, KURIYAMA H, NAGARETANI H, MATSUDA M, KONDO H, FURUYAMA N, KIHARA S, NAKAMURA T, TOCHINO Y, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y (2002)
Androgens decrease plasma adiponectin, an insulinsensitizing adipocyte-derived protein
Diabetes 51: 2734- 2741
- [43] NOMURA H, KASHIWAGI S, HAYASHI J, KAJIYAMA W, TANI S, GOTO M (1998)
Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan
Jpn J Med 27: 142-9
- [44] PAN XR, LI GW, HU YH, WANG JX, YANGWY, AN ZX, HU ZX, LINJ, 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 Quing IGT and Diabetes Study
Diabetes Care 20: 537- 544
- [45] PERSEGHIN G, SCIFO P, DE COBELLI F, PAGLIATO E, BATTEZATI A, ARCELLONI C, VANZULLI A, TESTOLIN G, POZZA G, DEL MASCHIO A, LUZI A (1999)
Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ¹H- ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents
Am J Physiol. Endocrinol Metab 48: 1600- 1606
- [46] RUDERMAN N, CHISHOLM D, PI- SUNYER X, SCHNEIDER S (1998)
The metabolically obese, normal-weight individual revisited
Diabetes 47:699-713
- [47] RYYSY L, HÄKKINEN A-M, GOTO T, VEKAVAARA S, WESTERBACKA J, HALAVAARA J; YKI-JÄRVINEN H (2000)
Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients
Diabetes 49: 749- 758
- [48] SCHICK F, EISMANN B, JUNG WI, BONGERS H, BUNSE M, LUTZ O (1993)
Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue
Magn Reson Med 29: 158- 167
- [49] SILVERMAN JF, O'BRIEN KF, LONG S, LEGGETT N, KHAZANIE PG, PORIES WJ, NORRIS HT, CARO JF (1990)
Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes
Am J Gastroenterol 85: 1349-55

- [50] SOPASAKIS VR, SANDQVIST M, GUSTAFSON B, HAMMARSTEDT A, SCHMELZ M, YANG X (2004)
High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin- 6 as a paracrine regulator
Obes Res 12: 454-460
- [51] STEFAN N, VOZAROVA B, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, WEYER C, LINDSAY RS, YOUNGREN JF, HAVEL PJ, PRATLEY RE, BOGARDUS C, TATARANNI PA (2002)
Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans
Diabetes 51(6):1884-8
- [52] STEFAN N, STUMVOLL M (2002)
Adiponectin- its role in metabolism and beyond
Horm Metab. Res 34: 469- 474
- [53] STEIN DT, SZCZEPANIAK L, DOBBINS R, McGARRY JD (1999)
Increasing intramyocellular triglyceride stores are associated with impaired glucose tolerance and NIDDM
Diabetes Suppl. A287
- [54] THAMER C, MACHANN J, HAAP M, WIETEK B, TSCHRITTER O, DAHL D, BACHMANN O, JAKOB S, FRITSCHKE A, STUMVOLL M, HÄRING H- U, SCHICK F (2004)
Reduced insulin effect in subclinical fatty liver
Dtsch Med Wochenschr. 129(16):872-5.
- [55] TRUJILLO MARIA E. ,SCHERER PHILIPP E. (2006)
Adipose Tissue- Derived Factors: Impact on Health and Disease
Endocrine Reviews. 27(7):762-778
- [56] TSCHRITTER O, FRITSCHKE A, THAMER C, HAAP M, SHIRKAVAND F, RAHE S, STAIGER H, MAERKER E, HÄRING H. U., STUMVOLL M (2003)
Plasma Adiponectin Concentrations Predict Insulin Sensitivity in both glucose and lipid metabolism
Diabetes 52(2):239-43
- [57] TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON JG, VALLE TT, HAMALAINEN H, ILANNE- PARIKKO P, KEINANEN- KIUKAANNIEMI S, LAAKSO M, LOUHERANTA A, RASTAS M, SALMINEN V, UUSITUPA M (2001)
The Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among individuals with impaired glucose tolerance
N Engl J Med 344: 1343- 1350

- [58] WANLESS IR, LENTZ JS (1990)
Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors
Hepatology 12: 1106-10
- [59] WEISBERG SR, McCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBEL RL, FERRANTE AW JR (2003)
Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue
J.Clin. Invest. 112:1796-1808
- [60] WEYER C., FUNAHASHI T, TANAKA S, HOTTA K, MATSUZAWA Y, PRATLEY RE, TATARANNI PA (2001)
Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia
J Clin Endocrinol Metab 86:1930- 1935
- [61] XU A, WANG Y, KESHAW H, XU LY, LAM KS, COOPER GJ (2003)
The fat- derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic liver disease in mice
J Clin Invest 112(1):91-100
- [62] XU H, BARNES GT, XANG Q, TAN G, YANG D, CHOU CJ, SOLE J, NICHOLS A, ROSS JS, TARTAGLIA LA, CHEN H (2003) Chronic inflammation in fat play a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance J. Clin. Invest. 112: 1821-1830
- [63] YAMAUCHI T, KAMON J, WAKI H, TERAUCHI Y, KUBOTA N, HARA K, MORI Y, IDE T, MURAKAMI K, TSUBOYAMA- KASAOKA N, EZAKI O, AKANUMA Y, GAVRILOVA O, VINSON C, REITMAN ML, KAGECHIKA H, SHUDO K, YODA M, NAKANO Y, TOBE K, NAGAI R, KIMURA S, TOMITA M, FROGUEL P, KADOWAKI T (2001)
The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity
Nat Med 7: 941-946
- [64] YANG WS, LEE WJ, FUNAHASHI T, TANAKA S, MATSUZAWA Y, CHAO CL, CHEN CL, TAI TY, CHUANG LM (2001)
Weight reduction increases plasma levels of an adipose- derived anti-inflammatory protein, adiponectin
J Clin Endocrinol Metab 86: 3815-3819
- [65] YU AS, KEEFFE EB (2002)
Nonalcoholic fatty liver disease
Rev Gastroenterol Disord 2(1):11-9

- [66] XU H, BARNES GT, YANG Q, TAN G, YANG D (2003)
Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of
obesity-related insulin resistance
J Clin Invest 112: 1821-1830
- [67] ZHOU YT, WANG ZW, HIGA M, NEWGARD CB, UNGER RH (1999)
Reversing adipocyte differentiation: implications for treatment of obesity
Proc Natl Acad Sci USA 96: 2391-2395

8. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Andreas Fritsche und meinem Betreuer Herrn Dr. Norbert Stefan danke ich für das Zustandekommen, das Engagement und die außerordentliche Hilfsbereitschaft bei der Betreuung dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern aus dem TULIP Labor, und besonders Anna Teigeler und Heike Lutz für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Experimente, der Datenverwaltung und der Verarbeitung der Proben.

Einen herzlichen Dank an Herrn Dr. Jürgen Machann für die Durchführung der Leberfettmessung bei den Kernspinuntersuchungen.

Allen teilnehmenden Probanden für die Bereitschaft, an den Experimenten teilzunehmen.

9. Lebenslauf

Name: Kerstin Kirchhoff
geb. am 23.06.1981 in Ostfildern/ Ruit
Familienstand ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1987-1991 Grundschule Unterlauchringen
1991-2000 Klettgau-Gymnasium Tiengen
07/2000 Abitur

Studium:

2000-2006 Studium der Humanmedizin, Universität Tübingen
09/2002 Physikum
08/2003 1. Staatsexamen
09/2005 2. Staatsexamen
31.10. 2006 3. Staatsexamen

seit 03/2007 Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen, Abteilung IV für Endokrinologie, Angiologie und Nephrologie, Ärztlicher Direktor Professor Dr. H.-U. Häring