

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

**Lebensstilintervention mit Ernährungsumstellung und
Steigerung der körperlichen Bewegung verbessert die
Glukosetoleranz durch Erhöhung des Inkretinhormons
GLP-1**

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

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

vorgelegt von

Henrike Schmidt

aus

Hannover

2008

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. W. Zoller

2. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Fritsche

Meinen Eltern

Angela und Reinhart Schmidt

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
DIE INKRETINHORMONE	1
<i>GIP</i>	2
<i>GLP-1</i>	3
DER INKRETINEFFEKT	5
DIABETES MELLITUS-TYP-2	7
<i>Ätiologie und genetischer Hintergrund</i>	7
<i>Insulinresistenz</i>	8
<i>Sekundäre Resistenzfaktoren- Adipositas und Lebensstil</i>	8
<i>Insulinsekretion</i>	9
<i>Pathophysiologie des Inkretineffekts bei Patienten mit Typ-2-Diabetes</i>	10
<i>Fragestellung</i>	13
2.PROBANDEN, METHODEN UND MATERIAL.....	14
STUDIENAUFBAU	14
PROBANDEN	14
<i>Ein – und Ausschlusskriterien</i>	15
<i>Ablauf der Studie</i>	16
METHODEN.....	18
<i>Der orale Glukosetoleranztest (OGTT)</i>	18
<i>Körperzusammensetzung und Körperfettverteilung</i>	19
<i>Probenverarbeitung</i>	20
<i>Analytische Bestimmungen</i>	20
<i>Berechnungen</i>	21
<i>Statistische Auswertungen</i>	23
MATERIAL	23
3. ERGEBNISSE.....	24
AUSGANGSWERTE	24
VERÄNDERUNGEN NACH LEBENSSTILINTERVENTION	25
BASALE GLP-1- UND GIP-WERTE	26
ÄNDERUNGEN DER GLP-1- UND GIP-KONZENTRATIONEN	27
ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN VERÄNDERUNGEN IN DER INSULINSEKRETION UND DES GLUKOSESTOFFWECHSELS	29
BEEINFLUSSENDE FAKTOREN DER GLP-1-VERÄNDERUNGEN.....	31
4. DISKUSSION	33
GLP-1-KONZENTRATIONEN UND BALLASTSTOFFAUFNAHME	33

MECHANISMEN DER GLP-1-AUSSCHÜTTUNG.....	34
DIE BALLASTSTOFFAUFNAHME UND GLP-1-AUSSCHÜTTUNG IN ZEITLICHEM ZUSAMMENHANG	36
BALLASTSTOFFAUFNAHME UND GIP	36
GIP IM ZUSAMMENHANG MIT HYPERINSULINÄMIE UND INSULINRESISTENZ	37
GLP-1 ALS MODULATOR IM GLUKOSESTOFFWECHSEL	38
SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK.....	39
5. ZUSAMMENFASSUNG	40
LITERATURVERZEICHNIS	42
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	49
LEBENS LAUF.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Probandencharakteristika.....	15
Tabelle 2	Normalwerte Körperfettgehalt in Abhängigkeit vom Alter	19
Tabelle 3	Probandencharakteristika.....	24
Tabelle 4	GLP-1 Plasmakonzentrationen	26
Tabelle 5	GIP Plasmakonzentrationen	27

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Ablauf der Tulip-Studie.....	17
Abbildung 2	Plasma-Glukose-Konzentrationen im OGTT	25
Abbildung 3	GLP-1-Konzentrationen im OGTT	28
Abbildung 4	GIP-Konzentrationen im OGTT	29
Abbildung 5	Gesamt-GLP-1-Sekretion und 2-Stunden-Plasmaglukose	30
Abbildung 6	Gesamt-GLP-1-Sekretion und Dispositionsindex	31
Abbildung 7	Gesamt-GLP-1-Sekretion und Ballaststoffaufnahme	32

1. Einleitung

Die Inkretinhormone

Unter dem Begriff „Inkretine“ verstand man ursprünglich die Inhaltsstoffe eines Dünndarm-Mukosaextraktes, die Wirkungen auf das endokrine Pankreas zeigten. Die stoffliche Natur der Inkretinhormone und ihr genauer Einfluss auf die Insulinsekretion konnten aber lange Zeit noch nicht genau bestimmt werden.

Mittlerweile sind über 100 gastrointestinale Hormone und Neuropeptide bekannt, von denen einige unter bestimmten Bedingungen die Insulinsekretion des endokrinen Pankreas steigern können. Um aber als Inkretin im engeren Sinn bezeichnet zu werden, müssen diese Peptide nach Creutzfeldt (9) einige Kennzeichen besitzen:

1. Sekretion nach oralen Kohlenhydratbelastungen, z.B. durch Glukose oder andere Mono- und Disaccharide,
2. Steigerung der Insulinsekretion in den erreichten zirkulierenden Konzentrationen (Blut, Serum, Plasma),
3. Glukoseabhängigkeit der Wirkung, d.h. kaum nachweisbare insulinotrope Wirkung bei normalen Nüchternblutzuckerkonzentrationen bzw. bei hypoglykämischen Blutzuckerwerten, deutliche Steigerung der Insulinsekretion bei z.B. in den postprandialen Bereich angehobenen Plasmaglukosekonzentrationen.

In diese Kategorie der gastrointestinalen Neuropeptide fallen heute besonders zwei Hormone. Das erste Hormon, das diese Bedingungen erfüllte, wurde als Gastric Inhibitory polypeptide (GIP) bezeichnet. Der Name deutet darauf hin, dass GIP anhand eines Bioassays aus Schweinedarm-Mukosa isoliert wurde und dabei die Magensäureproduktion durch das Extrakt gehemmt wurde. Diese magensäurehemmende Wirkung scheint aber physiologisch keine Rolle zu spielen. 1970 konnte dann gezeigt werden, dass GIP in perfundiertem Ratten-

pankreas sowie auch im menschlichen Organismus glukoseabhängig die Insulinsekretion steigern kann.

Das zweite Hormon wurde erst in den 1980er Jahren beschrieben. Es konnten zwei glukagon-ähnliche Sequenzen mit nennenswerter Aminosäuresequenz-Homologie im Proglukagon-Gen identifiziert werden. Nur anhand dieser DNA-Sequenz wurden zwei Glukagon-ähnliche (englisch: "Glucagon-like") Peptide vorhergesagt, die erst in einem zweiten Schritt synthetisiert und auf ihre biologische Wirksamkeit hin untersucht wurden. Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) konnte mit seiner insulinotropen Wirkung den Inkretinhormonen zugeordnet werden.

Für GIP wie auch für GLP-1 wurden Rezeptoren auf den Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln, aber auch auf einigen Zellen anderen Organen beschrieben. Die Rezeptoren sind eines Typs mit jeweils eigener Spezifität für das jeweilige Ligandenhormon. Sie gehören zur Familie der Sieben-Transmembran-Domänen der Peptidhormonrezeptoren.

GIP

GIP wird von K-Zellen im Duodenum und oberen Jejunum sezerniert. Hauptsekretionsreiz hierfür sind die Resorption von Glukose sowie einigen anderen Mono-, Disacchariden und Triglyzeriden.

Erste Anstiege sind ca. 15 Minuten nach entsprechendem Nahrungsreiz nachweisbar, höchste Konzentrationen finden sich nach 1-3 Stunden, anschließend fallen die GIP-Konzentrationen wieder ab.

Die ubiquitäre Endoprotease Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) ist für die Spaltung des zirkulierenden GIP in biologisch inaktive Bruchstücke verantwortlich. Die Elimination erfolgt mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Minuten relativ langsam.

Die wesentliche Wirkung des Hormons ist die Steigerung der Insulinsekretion. Sie wird vermittelt über GIP-Rezeptoren in der Zellmembran von Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln (22). Über die Aktivierung dieser Rezeptoren wird

zyklisches AMP gebildet und über die Proteinkinase A Einfluss auf ATP-abhängige Kaliumkanäle, voltageabhängige Kalziumkanäle und die Exozytose von Insulinspeicher- und Sekretgranula genommen. (22) Es konnte eine Glukoseabhängigkeit für diese insulinotrope Wirkung nachgewiesen werden, die bei basalen (d.h. normalen Nüchtern-) Glukosekonzentrationen schwächer ausgeprägt ist und mit ansteigenden Glukosespiegeln im Blut verstärkt wird (9, 75).

GLP-1

Die Sekretion von GLP-1 erfolgt ebenso wie bei GIP nach oraler Aufnahme von Kohlenhydraten und Fett. Dabei liegen die sezernierenden L-Zellen aber erst im unteren Dünndarm und Dickdarm. Jedoch wurden auch wenige L-Zellen im oberen Dünndarm gefunden, und es gibt endokrine Zellen, in denen GIP und GLP-1 kolokalisiert sind und damit vermutlich auch gleichzeitig freigesetzt werden (52).

Die Tatsache, dass das Hauptvorkommen der L-Zellen im unteren Darmbereich liegt, ein Anstieg der GLP-1-Plasmakonzentration aber schon nach ca. 5 Minuten nachweisbar ist, lässt einen direkten (durch Kontakt von Nährstoffen mit L-Zellen im oberen Darmabschnitt) und einen indirekten Sekretionsmechanismus (über Hormone aus dem oberen Dünndarm oder über das enterale Nervensystem) vermuten.

GLP-1 ist ein hochaffines Substrat für die ubiquitäre Endoprotease Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) (12). In Versuchen von Holst et al. wurde gezeigt, dass GLP-1 sehr rasch durch DPP-IV in inaktive Fragmente gespalten wird. Es wurde nachgewiesen, dass in den feinsten Verästelungen der Mesenterialvenen, so nah, wie man dem Sekretionsort im unteren Dünndarm kommen konnte, bereits etwa 50% des GLP-1 in der inaktiven Form vorliegen (26). Diese Befunde werden so gedeutet, dass GLP-1 unmittelbar nach Sekretion Einfluss auf Nervenendigungen des autonomen Nervensystems nimmt und auf diese Weise seine Hauptwirkung entfaltet (26). Allerdings können auch die sehr geringen Mengen GLP-1, die in der Zirkulation gefunden werden, noch biologische Effekte haben (43, 54).

Das Peptidhormon besteht zunächst aus 37 Aminosäuren und wird durch C-terminale Trunkierung und durch Amidierung in zwei bioaktive Formen gebracht (19), das GLP-1 [7-37] und GLP-1 [7-36 Amid]. Diese beiden Formen unterscheiden sich in ihrer Plasmahalbwertszeit, die für die amidierte Form etwas verlängert ist, nicht aber in ihrer Wirkung. Die aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Glukagon wie auch zu GIP vermutete insulinotrope Wirkung konnte für beide bioaktiven Formen bestätigt werden. Wichtig ist auch bei GLP-1 seine Glukoseabhängigkeit. Unterhalb einer Glukosekonzentration von 70 mg/dl hat GLP-1 beim Menschen überhaupt keinen Einfluss auf die Insulinsekretion (56). Bei normalen Nüchternglukosekonzentrationen kann ein angedeuteter Effekt beobachtet werden (43). Bei Blutzuckerwerten oberhalb von 110 mg/dl, was den Werten einer physiologischen Hyperglykämie entspricht, wird die Wirkung deutlich stärker.

Eine zweite Wirkung ist die Verminderung der Glukagonsekretion, die ebenfalls abhängig von der Glukosekonzentration reguliert wird. Bei niedrigen Plasmaglukosekonzentrationen ist die Glukagonsekretion ungehemmt (56), bei Hyperglykämie wird die Sekretion um etwa 50% gehemmt.

GLP-1 besitzt darüber hinaus Einfluss auf die Regulation von Appetit und Sättigung. 1966 zeigten Untersuchungen von Turton und Mitarbeitern, dass die intrazerebroventrikuläre Gabe von GLP-1 bei Ratten zu einer deutlichen Verminderung der Nahrungsaufnahme führt (71). Dagegen führte die Verabreichung von GLP-1 Antagonisten zu einem Anstieg der Nahrungsaufnahme um mehr als 50% (71).

Flint und Mitarbeiter wiesen die Wirkung von GLP-1 auf die Nahrungsaufnahme auch beim Menschen nach (20). An stoffwechselgesunden Probanden wurden das Sättigungsgefühl, das Appetitgefühl, das subjektive Völlegefühl und die prospektive Nahrungsaufnahme während einer GLP-1 Infusion anhand von visuellen Analogskalen gemessen (20). Am Ende bekamen die Probanden eine ad libitum Mahlzeit, wobei die Kalorienaufnahme protokolliert wurde. Ergebnis war eine signifikante Zunahme der Sättigung und des Völlegefühls sowie eine

12%ige Verminderung der Nahrungsaufnahme bei den Probanden, die eine GLP-1 Infusion bekommen hatten (20).

Rezeptoren für GLP-1 können in hoher Dichte in unterschiedlichen Teilen des ZNS gefunden werden (17, 35) und es konnte gezeigt werden, dass GLP-1 auch im Hirn sezerniert werden kann (64). Höchste Konzentrationen ließen sich im Hypothalamus nachweisen (42), insbesondere in den Gebieten, in denen die Nahrungsaufnahme reguliert wird (23). Daneben haben Untersuchungen gezeigt, dass auch in der Peripherie sezerniertes GLP-1 an zentrale GLP-1 Rezeptoren in der Area postrema und dem subfornicalen Organ binden kann (60) und damit ebenso zentrale Effekte auszulösen vermag.

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Gabe von GLP-1 und GLP-1-Agonisten die Gesamtnahrungszufuhr und den Appetit herabsetzt und das Sättigungsgefühl verstärkt (20, 25).

Ein vierter Effekt des GLP-1 ist eine verzögerte Magenentleerung (59, 78).

Darüber hinaus besitzt GLP-1 fördernde Einflüsse auf die Neogenese von Inselzellen, insbesondere von Beta-Zellen, und auf die Regeneration von Langerhans'schen Inseln nach Verminderung der Inselzellmasse, z.B. nach partieller Pankreatektomie. Es ist damit ein wichtiger Faktor für die Regulation der Beta-Zellmasse (33, 66).

Der Inkretineffekt

Bei stoffwechselgesunden Personen führt die gleiche Menge Glukose, oral verabreicht, zu höheren Insulinspiegeln als bei intravenöser Zufuhr. Dieses Phänomen bezeichnet man als Inkretineffekt (9).

Bereits 1906 beschrieben Moore et al. einen antidiabetogenen Effekt von Extrakten aus der Dünndarmmukosa. Man vermutete eine Stimulation der Pankreassekretion durch die applizierten Extrakte (51).

Anfang des 20. Jahrhunderts gab es erste Versuche, den Blutzucker bei Patienten mit Diabetes durch Injektion von Dünndarm-Mukosaextrakten zu senken. Der Nachweis, dass die Darm-Mukosa Inkretinhormone bildet, die ihrerseits das

endokrine Pankreas zur Produktion von blutzuckersenkenden Substanzen (Insulin) bringen, wurde von Zunz und Labarre durch Tierexperimente erbracht, in denen die Kreisläufe zweier Tiere miteinander verbunden wurden („Kreuzzirkulation“) (9).

Besser fassbar wurde die Wirkung der Inkretine aber erst, als es mit Einführung des Radioimmunoassays möglich wurde, Insulinkonzentrationen im Blut zu bestimmen. Seit den 1960er Jahren konnte gezeigt werden, dass der Konzentrationsanstieg von Insulin deutlich stärker ausfiel, wenn Glukose oral, intragastral oder intraduodenal verabreicht wurde im Vergleich zu einer intravenösen Gabe.

Spätere Untersuchungen zeigten einen höheren Anstieg des Insulins, verglichen mit dem Anstieg des C-Peptids nach oraler Gabe von Glukose (58). Insulin entsteht durch Abspaltung des C-Peptids aus Proinsulin. Da C-Peptid nicht weiter proteolytisch abgebaut wird, müssten Insulin und C-Peptid in äquimolaren Mengen vorliegen. Da das C-Peptid-Insulin-Verhältnis sich aber in o.g. Studien postprandial verringerte, kam man zu dem Schluss, dass über die Steigerung der Insulinsekretion hinaus eine Verminderung der hepatischen Elimination des zirkulierenden Insulins für den Insulianstieg verantwortlich ist.

Für die Berechnung des Inkretineffekts wurde daraufhin der Anstieg des C-Peptids zugrunde gelegt.

Neben der Resorption von Glukose kann der Inkretineffekt auch nach oraler Proteingabe im Vergleich zu intravenöser Applikation von Aminosäuren beobachtet werden. Die Gesamtheit der Signalwege zwischen Dünndarm und Pankreas werden mit dem von Unger und Eisentraut eingeführten Begriff „enteroinsulinäre Achse“ beschrieben. Darunter fallen sowohl die insulinsekretionssteigernden Substrate wie z.B. Glukose als auch direkte oder über das ZNS geschaltete neurale Verbindungen, schließlich auch gastrointestinale Inkretinhormone (GIP und GLP-1).

Diabetes mellitus-Typ-2

Bei Diabetes mellitus-Typ-2 handelt es sich um eine chronische Glukose-Stoffwechselstörung, bei der es aufgrund einer eingeschränkten Wirksamkeit des Insulins am Gewebe (Insulinresistenz) und/oder einer gestörten Beta-Zellfunktion zu einer Dysbalance zwischen Insulinangebot und Insulinbedarf kommt.

Die Prävalenz liegt weltweit bei ca. 4%. (38, 79). In westlichen Gesellschaften sind 10- 12% der über 50-jährigen betroffen.

Der Typ-2-Diabetes manifestiert sich meist nicht akut, wie es beim Typ-1-Diabetes der Fall ist, sondern es besteht ein schleichender Verlauf, und eine Zufallsdiagnose im Rahmen von anderen Erkrankungen wie Infektionen oder kardiovaskulären Ereignissen ist häufig. In 80% der Fälle ist der Typ-2-Diabetes mit Adipositas, in 60-70% mit Dyslipidämie und Hypertonie assoziiert. Treten diese Risikofaktoren gemeinsam, entweder mit oder ohne manifesten Typ-2-Diabetes, auf, so spricht man vom „metabolischen Syndrom“.

Ätiologie und genetischer Hintergrund

Bei der Entstehung des Typ-2-Diabetes spielt eine genetische Disposition eine entscheidende Rolle. Diese Erkenntnis erbrachten Bevölkerungsstudien (z.B. an Pima-Indianern, einer Bevölkerungsgruppe in den USA mit einer sehr hohen Typ-2-Diabetes Prävalenz) sowie Familien- und Zwillingsstudien (41, 62). Die Absolutzahlen belegen, dass die genetische Prädisposition beim Diabetes-Typ-2 sehr viel höher ist als beim Typ-1-Diabetes. Untersuchungen an eineiigen Zwillingen ergaben eine Konkordanz von über 90% für Typ-2-Diabetes im Vergleich zu etwa 30% für Diabetes-Typ-1. Für die Insulinresistenz wie auch für die Insulinsekretionsstörung wurden zugrunde liegende genetische Einflüsse festgestellt (6), die jedoch nicht mit nur einem bestimmten Gen assoziiert werden konnten.

Insulinresistenz

Als Ursache für die Insulinresistenz wird eine Störung in der Insulinsignalübertragung angenommen, wobei genaue Mechanismen noch nicht bekannt sind. Neben primär genetischen Fehlern könnte bei dieser Signalübertragungsstörung auch eine veränderte Stoffwechselsituation ursächlich sein. Insulin löst in der Zelle sehr viele Teilschritte aus, an denen unterschiedliche Enzyme und Proteine beteiligt sind. Störungen können somit in allen kleinen Teilschritten liegen.

Untersuchungen an Genen zur Insulinresistenz haben ergeben, dass heterozygote Mutationen auf den Insulinsignalmolekülen mit relativ großer Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung vorkommen. In den meisten Fällen reichen diese Mutationen aber nicht aus, um einen Diabetes-Typ-2 hervorzurufen. Es müssen noch weitere Mutationen und sekundäre Faktoren wie Adipositas und Bewegungsmangel vorliegen.

Sekundäre Resistenzfaktoren- Adipositas und Lebensstil

Der Diabetes-Typ-2 kommt häufig in Kombination mit verschiedenen anderen Stoffwechselstörungen wie der Dyslipidämie, Hyperurikämie, unterschiedlichen Gefäßerkrankungen wie der arteriellen Hypertonie und der endothelialen Dysfunktion oder Veränderungen im Gerinnungssystem vor.

Schon im Rahmen der Münchner Früherfassung 1967/68 konnte die Bedeutung der Adipositas als diabetogener Faktor- sogar bei Kindern und Jugendlichen- gezeigt werden (49).

In Deutschland betrug die Zahl der Diabetiker nach dem 2. Weltkrieg 600.000 und lag damit deutlich niedriger als heute mit ca. 5 Millionen. Da man nicht von einer Veränderung in der Erbsubstanz in diesem kurzen Zeitraum ausgehen kann, werden auch diese Zahlen als Bestätigung für den Zusammenhang zwischen Kalorien- und Fettzufuhr und Typ-2-Diabetes gewertet. Auch der hohe Anteil von übergewichtigen Patienten bei Diagnosestellung des Diabetes mit ca. 80% spricht für diese Abhängigkeit.

In mehreren prospektiven Studien konnte nun auch wissenschaftlich belegt werden, dass eine Gewichtsreduktion die Neumanifestation von Typ-2-Diabetes verhindern bzw. verzögern kann (40, 61, 70). In einer Studie mit mehr als 500 Probanden mit einer Glukosetoleranzstörung und einem BMI von durchschnittlich 29 kg/m² wurde durch eine fett- und kalorienreduzierte Diät sowie vermehrte körperliche Betätigung über ca. 4 Jahre eine fast 60%ige Reduktion der Diabetesinzidenz erreicht (70).

Insulinsekretion

Bei gesunden Menschen unterscheidet man 2 Phasen der Insulinausschüttung. Die erste dauert nach oraler Glukosesaufnahme ungefähr 10 Minuten und zeichnet sich durch einen steilen Anstieg der Sekretion zwischen der 3. und 5. Minute aus. Die zweite Phase hält so lange an, wie eine Hyperglykämie vorliegt.

Bereits vor Manifestation eines Typ-2-Diabetes kann ein verändertes Sekretionsmuster beschrieben werden. Dies wurde schon im Jahr 1959 festgestellt und die veränderte Kinetik als „Sekretionsstarre“ bezeichnet. Gemeint ist das Fehlen der ersten Phase der Insulinsekretion. Der initiale steile Anstieg tritt dann verzögert auf oder fehlt. Es kommt lediglich zu einem langsamen, langanhaltenden Anstieg des Insulinspiegels. Da aber der initiale Anstieg wichtig für die effiziente Regulation des Glukosestoffwechsels ist, führt dessen Verzögerung zu einer verlängerten Zeit der Hyperglykämie und Hyperinsulinämie. Beim Übergang von einer Insulinresistenz mit noch normalen Blutzuckerwerten zu einem Diabetes-Typ-2 geht die Fähigkeit der Beta-Zellen zur Hypersekretion verloren, und es resultiert eine dauerhafte Hyperglykämie. Dieser entstehende Sekretionsdefekt könnte dabei einerseits durch einen primären genetischen Defekt, andererseits aber auch durch eine sekundäre Störung als Folge der jahrelangen kompensatorischen Hypersekretion bedingt sein.

Die Entwicklung des Typ-2-Diabetes kann als ein Zusammenspiel aus Insulinsekretionsstörung und Insulinresistenz verstanden werden, wobei sich beide gegenseitig beeinflussen können, d.h. dass sowohl eine primäre Insulinresistenz eine Sekretionsstörung als auch umgekehrt eine primäre Sekretionsstö-

rung eine Insulinresistenz hervorrufen kann. Die Entwicklung des Diabetes-Typ-2 lässt sich daher im Wesentlichen als Circulus vitiosus zwischen Beta-Zelldysfunktion und Insulinresistenz der Zielgewebe beschreiben.

Bei Diabetikern ist des Weiteren bekannt, dass sie über eine verminderte Beta-Zellmasse verfügen können. Unter physiologischen Umständen halten sich die Zunahme der Beta-Zellmasse durch Proliferation von bereits differenzierten Beta-Zellen und die Differenzierung aus duktalem Vorläuferzellen sowie die Reduktion der Zellmasse durch Apoptose die Waage. Es gibt Hinweise darauf, dass beim Typ-2-Diabetiker eine verminderte Neogenese von Beta-Zellen aus duktalem Vorläuferzellen und eine erhöhte Apoptoserate zu einer Reduktion der Zellmasse führen können (7, 45).

Pathophysiologie des Inkretineffekts bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Bei stoffwechselgesunden Menschen findet man, abhängig von der Menge der applizierten Glukose, einen Inkretinbeitrag von 20-60% zur Insulinsekretion (58). Hingegen wird der Beitrag der Inkretinhormone zur Gesamtinsulinsekretion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine Nüchternhyperglykämie haben und bei denen nach der oralen Glukosebelastung die Plasmaglukosekonzentration stärker ansteigt, als deutlich geringer eingestuft (53). Es wird von einem Inkretinbeitrag von nur noch ca. 5% zur postprandialen Insulinsekretion ausgegangen (53). Die Sekretion von GIP bei Typ-2-Diabetikern ist nicht wesentlich verändert (11). Nach oralen Glukosereizen werden sowohl Hypo- als auch Hypersekretion gefunden, normale Sekretionsmuster lassen sich aber am häufigsten feststellen. Allerdings ist die insulinotrope Wirkung kaum noch vorhanden (50, 55).

Nach der Verabreichung von synthetischem GIP bei stoffwechselgesunden Probanden bei leicht erhöhten Plasmaglukosekonzentrationen (110-150 mg/dl) lässt sich eine deutliche Stimulation der Insulinsekretion verzeichnen, bei Patienten mit Diabetes ist die insulinotrope Wirkung von GIP dagegen stark vermindert (57), obwohl diese Menschen meist erhöhte Plasmaglukosekonzentrationen aufweisen, was eigentlich zu einer Verstärkung der GIP-Wirkung führen

sollte. Neue Befunde haben ergeben, dass die GIP-Wirkung bei Diabetikern nach einer Bolus-Injektion nur geringfügig gemindert ist im Vergleich zu Stoffwechselgesunden, dass aber bei Dauerinfusionen von GIP auch mit sehr hohen Dosen keine Reaktion des Inselapparates mehr nachweisbar ist (74). Diese Ergebnisse sprechen nicht für eine generelle Abwesenheit von GIP-Rezeptoren, sondern eher für eine schnelle Desensibilisierung bei über mehrere Stunden erhöhten GIP-Konzentrationen.

Für GLP-1 wird bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu Stoffwechselgesunden ein etwas verändertes Sekretionsmuster gefunden. In Untersuchungen zeigte sich nach initial normalen Konzentrationsanstiegen in der zweiten Stunde nach Nahrungsreiz eine leicht erniedrigte Plasmakonzentration (68, 73), wohingegen in Versuchen zur Wirksamkeit des GLP-1 bei Diabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine nur sehr gering verminderte Wirksamkeit gefunden wurde (57).

Interessant war es herauszufinden, ob auch die Wirkung des GLP-1 auf Nahrungsaufnahme und Sättigung für Typ-2-Diabetiker ausnutzbar ist. Hierzu wurden entsprechende Versuche durchgeführt, in denen sich zeigte, dass auch bei Diabetikern eine subkutane Gabe von GLP-1 zu einer Reduktion des Körpergewichts führt (80). Darüber hinaus konnte nach subkutaner Applikation von GLP-1 oder GLP-1-Agonisten eine verminderte postprandiale Glukoseplasmakonzentration mit verbesserter Glukosetoleranz verzeichnet werden (24, 37, 65, 80).

Aufgrund seiner Wirkungen scheint GLP-1 als Medikament für die Behandlung des Typ-2-Diabetes in Frage zu kommen. Es steigert postprandial die Insulinausschüttung (10, 32, 73) und ist dabei abhängig von der Blutglukosekonzentration (2), was bedeutet, dass es durch GLP-1 selbst nicht zu Hypoglykämien kommen kann. Es hemmt die Glukagonsekretion (31) und verzögert die Magenentleerung (31), was zusätzlich eine Senkung der postprandialen Glukosespiegel bewirkt. Daneben steigert GLP-1 auch bei Diabetikern das Sättigungsgefühl und kann so zu einer Gewichtsreduktion beitragen (31). Diese zuerst nur theoretischen Überlegungen wurden mittlerweile in mehreren klinischen Studien

belegt. Zander et al. erreichten in einer Studie durch s.c.-Infusionen von aktivem GLP-1 Senkungen der Blutglukosekonzentration (nüchtern und im Tagesverlauf) von 4,3 bis 5,5 mmol/l und eine HbA_{1c}-Senkung von 1,3% bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern (80). Gleichzeitig wurde die Magenentleerung unter GLP-1 signifikant verzögert und das Sättigungsgefühl signifikant gesteigert. Die Patienten verloren während der sechswöchigen Behandlung im Mittel fast 4 kg an Körpergewicht (80).

GLP-1 wird durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) sehr schnell inaktiviert und hat nur eine Halbwertszeit von 1-2 Minuten (32). Es ist deshalb pharmakologisch nur eingeschränkt nutzbar. Auf der Suche nach einer Lösung sind zum einen die GLP-1-Analoga entstanden, die eine verzögerte Inaktivierung durch DPP-IV haben, und zum anderen die DPP-IV-Inhibitoren, die zu einer Reduktion der Enzymaktivität führen und dadurch den Abbau des endogenen GLP-1 hemmen (4). Beide Substanzen versprechen gute Behandlungserfolge und könnten schon bald neue Behandlungsoptionen für Typ-2-Diabetiker darstellen.

Fragestellung

Verschiedene Studien, in denen eine Lebensstilintervention durchgeführt wurde (15, 18, 36, 39, 44, 46, 70), haben gezeigt, dass eine verminderte Aufnahme von Kalorien und vermehrte körperliche Bewegung die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes verhindern können. In diesen Studien war Lebensstilintervention mit einer Verbesserung der Glukosetoleranz und einer verbesserten Insulinsensitivität verknüpft.

In anderen Studien konnte die Wirkung von Inkretinhormonen nachgewiesen werden, und es hat sich herausgestellt, dass diese durch ihre insulinotrope Wirkung und - im Falle von GLP-1 - durch Beeinflussung der Nahrungsaufnahme, der Magenentleerungsgeschwindigkeit und der Glukagonproduktion einen positiven Einfluß auf den Glukosestoffwechsel haben können. Es ist noch nicht geklärt, ob die Umstellung der Lebensgewohnheiten zu einer Veränderung in der Inkretinsekretion führt und darüber zu einer Verbesserung der Insulinsekretion beitragen kann.

Um dies zu untersuchen, führten wir eine Langzeitstudie mit 50 Probanden durch, die ein erhöhtes Risiko haben einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Die teilnehmenden Personen mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- positive Familienanamnese mit Typ-2-Diabetes,
- Anamnese mit Gestationsdiabetes,
- früher diagnostizierte gestörte Glukosetoleranz,
- BMI > 27 kg/m².

Alle Probanden nahmen an einem Lebensstilinterventionsprogramm teil, welches Kalorienrestriktion, ausgeglichene Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität beinhaltete. Wir analysierten den Effekt von Lebensstilintervention auf die Sekretion von GLP-1 und GIP, indem wir die Inkretinantwort während eines OGTTs vor und nach 9 Monaten des Interventionsprogramms verglichen und anschließend mit Hilfe von Korrelationsanalysen einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der Inkretinsekretion und des Glukosestoffwechsels prüften.

2. Probanden, Methoden und Material

Studienaufbau

Diese Arbeit wurde im Rahmen der Tulip-Studie (Tuebinger Lebensstil Interventions Programm) durchgeführt. Die Diabetes-Präventionsstudie läuft seit Mai 2003 an der Universitätsklinik Tübingen mit dem Ziel, metabolische oder genetische Prädiktoren für das Ansprechen auf primäre Präventionsmaßnahmen zu identifizieren. Zusätzlich sollen neue pathophysiologische und präventive Konzepte entwickelt werden.

Alle Probanden werden vor Studienbeginn mündlich und schriftlich über Ablauf, Durchführung, Ziel und mögliche Risiken aufgeklärt und geben ihr schriftliches Einverständnis. Sie haben zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, die Teilnahme an den Versuchen abubrechen.

Die Studie wird im Einvernehmen mit der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt (Protokoll Nummer 422/2002).

Probanden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 50 Probanden untersucht, die 9 Monate lang an der Tulip-Studie teilgenommen haben. Die Daten von 3 Teilnehmern konnten nicht für die Analysen herangezogen werden, weil die betreffenden Probanden entweder unzulängliche Ernährungsprotokolle abgaben oder die Einschlusskriterien (s.u.) nicht erfüllten (drop out rate). Demnach liegen dieser Arbeit die Daten von insgesamt 47 Probanden zugrunde. Die Charakteristika der teilnehmenden Personen sind in der untenstehenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Probandencharakteristika (n=47, männlich 19, weiblich 28) zu Beginn (T₀) der Lebensstilintervention.

	T ₀		p-Wert
	M±SEM*	95% RC [°]	
Alter (Jahre)	46.7±1.6	(20.0-64.0)	<0.001
WHR [†]	0.89±0.01	(0.71-1.04)	0.11
Gewicht (kg)	88.5±3.4	(56.0-177.8)	0.003
BMI (kg/m ²)	30.1±0.9	(21.4-49.8)	0.002
Körperfettanteil (%)	32.2±1.4	(11.0-56.8)	0.004
Nüchtern glukose (mmol/l)	5.4±0.1	(4.5-6.4)	0.006
2-h-Glukose (mmol/l)	6.9±0.2	(3.8-11.0)	0.04
HbA _{1c} (%)	5.8±0.05	(5.2-6.5)	0.09
Nüchtern insulin (pmol/l)	59.6±6.0	(17.4-204.6)	0.13
2-h-Insulin (pmol/l)	423.7±51.4	(59.0-1774.6)	0.35

[°]95% Konfidenzintervall [†]WHR Waist-to-Hip Ratio

*M Mittelwert

*SEM Standardfehler des Mittelwertes

Ein – und Ausschlusskriterien

An der Tulip-Studie teilnehmende Personen müssen zwischen 18 und 70 Jahren alt sein und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- früherer Gestationsdiabetes,
- eingeschränkte Glukosetoleranz,
- erstgradige Verwandte mit Typ-2-Diabetes,
- BMI > 27 kg/m².

Ein manifester Diabetes mellitus, Schwangerschaft oder Stillzeit, eine schwerwiegende Erkrankung wie z.B. eine Krebserkrankung schließen von der Teilnahme aus. Ebenso dürfen die Probanden keine Medikamente einnehmen, die die Glukosetoleranz oder die Insulinsensitivität beeinflussen können.

Ablauf der Studie

Die Gesamtteilnahmedauer an der Tulip-Studie beträgt 2 Jahre. In dieser Zeit sollen die Probanden eine gesunde Lebensführung erlernen und werden drei Mal gründlich untersucht. Der Einstieg in die Studie beginnt mit einer Basaluntersuchung, bei der die Interessierten ausführlich aufgeklärt werden und wo durch körperliche und klinische Untersuchungen geprüft wird, ob die Personen in das Profil der Studie passen. Gleichzeitig werden die Basalwerte erhoben. Es wird ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt und dabei die Werte für GLP-1 und GIP bestimmt. Im Anschluss bekommt jeder Proband eine individuelle Ernährungsberatung und wird in ein Sportprogramm eingebunden. 14 Beratungsgespräche mit Ernährungsberatern, Krankenschwestern und Sportpädagogen sollen zum Erlernen des gesunden Lebensstils dienen. Dabei sollen die Probanden folgende Ziele erreichen:

- eine Gewichtsabnahme um mindestens 5% des Ausgangsgewichts,
- weniger als 30% der Kalorienaufnahme in Form von Fett
- weniger als 10% der Kalorienaufnahme in Form von gesättigtem Fett,
- mindestens 15g Ballaststoffe pro 1000kcal,
- mindestens 4 Stunden sportliche Aktivität pro Woche.

Die Ernährungsberatungsgespräche finden in den ersten vier Wochen der Studie wöchentlich statt, danach in Abständen von je vier Wochen und nach einem halben Jahr im Abstand von je drei Monaten. Die Probanden werden angehalten, detaillierte Ernährungsprotokolle zu schreiben, die in den Ernährungsbera-

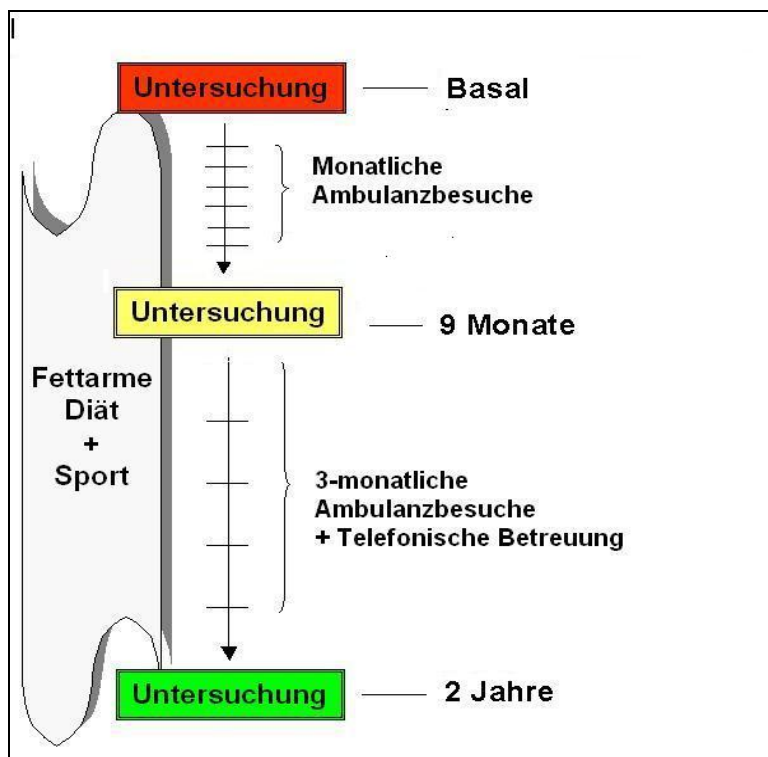
tungsgesprächen besprochen und mit Hilfe eines validierten Computerprogramms (DGE-PC, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Bonn, Deutschland) ausgewertet werden. Für die Analyse werden jeweils aus den 3 mitgebrachten Protokollen die 2 repräsentativsten Protokolle ausgesucht.

Die Diätberatung wird von der Ernährungsintervention, welche in der DPS-Studie angewandt wurde, angepasst (68).

Für die sportliche Aktivität erhält jeder Proband eine Pulsuhr (Polar, Büttelborn, Deutschland) mit einem Brustsender und einem Handgelenkempfänger. Die Probanden werden aufgefordert, diese Uhr während ihrer Trainingszeit (möglichst 3 Stunden/Woche) zu tragen und darauf zu achten, dass sie mit ihrer Herzfrequenz nur geringfügig unter dem Wert der vorher individuell bestimmten anaeroben Schwelle trainieren. Mit Hilfe dieser Uhr können auch die Trainingszeiten und -intensitäten des Einzelnen dokumentiert werden.

Die Zwischenuntersuchung findet nach 9 (8,55±0,19) Monaten statt. Sie liefert Werte für eine Verlaufskontrolle. Bei der Abschlussuntersuchung nach 2 Jahren kann dann eine zusammenfassende Aussage getroffen werden.

Abbildung 1 gibt den Ablauf der Tulip-Studie wider.



Für diese Arbeit wurden die Daten der ersten 50 Probanden ausgewertet, die die Zwischenuntersuchung nach 9 ($8,55 \pm 0,19$) Monaten beendet hatten.

Methoden

Der orale Glukosetoleranztest (OGTT)

Der Test wurde morgens um 7 Uhr durchgeführt, nachdem alle Probanden eine Nahrungskarenz von 12 Stunden eingehalten hatten. Jeder Teilnehmer war aufgefordert worden, die normalen Essgewohnheiten in den Tagen zuvor beizubehalten.

Für den OGTT wurde zunächst eine Verweilkanüle in der Ellenbeuge platziert, woraus während der ganzen Testdauer die Blutproben entnommen werden konnten. Bei der basalen Blutentnahme wurden Plasmaglukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen bestimmt sowie zusätzlich die Konzentrationen von GIP und GLP-1. Zu Beginn des OGTTs bekamen die Probanden eine Glukoselösung, die 75g Glukose enthielt, zu trinken. Es folgten weitere Blutentnahmen nach den Minuten 30, 60, 90 und 120. Bei jeder Abnahme wurden Plasmaglukose-, Insulin-, und C-Peptid-Konzentrationen bestimmt; weitere GIP- und GLP-1-Bestimmungen fanden nach 30 und 120 Minuten statt.

Während der gesamten Länge des Tests verzichteten die Probanden auf Nahrungsaufnahme, Rauchen und körperliche Aktivität. Jeder Proband bekam Fragebögen, in denen er zu seinen Gewohnheiten bezüglich Ernährung, Bewegung, eigenen Erkrankungen und Familienanamnese befragt wurde.

Die Einteilung in die Kategorien NGT und IGT erfolgte nach WHO-Kriterien (16). Die Insulinsensitivität der Probanden konnte aus den Werten für die Glukose- und Insulinkonzentrationen nach Matsuda und DeFronzo abgeschätzt werden (48). Damit sich die Insulinsekretion abschätzen ließ, wurde der Erste-

Phase-Insulin-Sekretionsindex benutzt (67). Um der gegenläufigen Beziehung zwischen Insulinsekretion und Insulinsensitivität gerecht zu werden und um die Insulinsekretion korrekt beurteilen zu können, wurde der Dispositionsindex angewandt, welcher durch Multiplizieren von Insulinsensitivität mit Insulinsekretion berechnet wurde (3).

Körperzusammensetzung und Körperfettverteilung

Der Körperfettanteil der Probanden wurde mittels bioelektrischer Impedanz bestimmt. Über jeweils 2 Elektroden an Arm und Bein einer Körperhälfte wurde mit Hilfe des Gerätes BIA-101, RJL Systems, Detroit, USA ein Resistance- und ein Reactance- Wert gemessen. Das 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 M/48224, USA) konnte aus diesen beiden Werten unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Größe und Körpergewicht des Probanden den prozentualen Körperfettgehalt, den Körperwassergehalt und die fettfreie Körpermasse (= Lean-Body-Mass) errechnen.

Die Normwerte für den Körperfettanteil sind in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht in untenstehender Tabelle 2 aufgeführt.

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

Tabelle 2: Normalwerte Körperfettgehalt in Abhängigkeit vom Alter

Bei allen Probanden wurden bei der Basisuntersuchung und bei der erneuten Untersuchung 9 Monate später das Körpergewicht und die Körpergröße gemessen, und daraus der Body-Mass-Index (BMI) berechnet.

Tailen- und Hüftumfang wurden in stehender Position bestimmt und das Verhältnis von Taille zu Hüfte wurde als Index für die Körperfettverteilung ermittelt.

Probenverarbeitung

Die Blutglukosekonzentration wurde direkt nach der Blutentnahme am Bett des Probanden bestimmt. Für die Bestimmung von Insulin, C-Peptid, GLP-1 und GIP wurden die Blutproben direkt nach der Entnahme bei 4°C zentrifugiert und nach Abpipetieren des Plasmas bei – 80°C gelagert.

Analytische Bestimmungen

Glukose

Die Plasmaglukose wurde mit Hilfe des Analysegerätes YSI 2300 STAT plus (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH) bestimmt, das für die Messung die Glukose-Oxidase-Methode anwendet.

Insulin

Für die Insulin-Messung wurde ein Microparticle Enzyme Immunoassay (Abbott Laboratories, Tokyo, Japan) verwendet.

GLP-1

GLP-1 Immunoreaktivität wurde bestimmt, indem ein für den C-Terminus des Peptids spezifisches Radioimmunoassay verwendet wurde (12). Der Assay konnte die Summe des intakten Peptids und ersten Metaboliten, GLP-1 (9-36)

Amid messen, wobei das Antiserum 89390 und synthetisches GLP-1 (7-36) Amid als Standard benutzt wurden. Der Assay kreuzreagierte zu weniger als 0,01% mit C-terminal geschnittenen Fragmenten und zu 83% mit GLP-1 (9-36) Amid. Das Detektionslimit lag bei 2 pmol/l.

GIP

Für die Bestimmung von GIP Immunoreaktivität wurde ein C-terminaler Assay verwendet, welcher mit dem Antiserum R65 arbeitete. Der Assay reagierte vollständig mit intaktem GIP (1-42) und geschnittenem Metaboliten (3-42), aber nicht mit dem sogenannten 8-kDa GIP, dessen chemische Struktur und die molekulare Beziehung zu GIP noch nicht bekannt ist (13). Der Assay besaß ein Detektionslimit von weniger als 2 pmol/l und eine Intra-Assay Variation von ungefähr 6%. Es wurde humanes GIP (Peninsula Laboratories Europe, St Helens, UK) als Standard verwendet, und radiomarkiertes GIP wurde von Amersham Pharmacia Biotech (Aylesbury, UK) bezogen.

Alle Plasmaproben eines Probanden wurden in demselben Assaydurchlauf bestimmt.

Berechnungen

BMI

Der Body-Mass-Index der Probanden wurde aus den Daten für Größe und Gewicht mit folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Gewicht [kg]} / (\text{Größe [m]})^2$$

WHR

Mit Hilfe des Bauchumfanges und des Hüftumfanges konnte das Verhältnis zueinander [*Waist-Hip-Ratio* (WHR)] berechnet werden, wobei folgende Formel verwendet wurde:

$$\text{WHR} = \text{Bauchumfang [cm]} / \text{Hüftumfang [cm]}$$

Matsuda Index

Für die Abschätzung der Insulinsensitivität aus den Glukose- und Insulinwerten des OGTT wurde der Index nach Matsuda (47) verwendet

$$\text{Insulinsensitivität} = 10.000 / \sqrt{((\text{FPG} \times \text{FPI}) \times (\text{mGlc} \times \text{mIns}))},$$

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.

$$\text{mGlc} = \text{Mittelwert (BZ}_0, \text{ BZ}_{30}, \text{ BZ}_{60}, \text{ BZ}_{90}, \text{ BZ}_{120})$$

$$\text{mIns} = \text{Mittelwert (Ins}_0, \text{ Ins}_{30}, \text{ Ins}_{60}, \text{ Ins}_{90}, \text{ Ins}_{120})$$

AUC

Die Fläche unter den jeweiligen Kurven „area under the curve“ für GIP und GLP-1 während des OGTTs wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{AUC}_{\text{GIP}} = (\frac{1}{2} * \text{GIP}_0 + \text{GIP}_{30} + \text{GIP}_{60} + \text{GIP}_{90} + \frac{1}{2} * \text{GIP}_{120}) * 30 - \text{GIP}_0 * 120$$

$$\text{AUC}_{\text{GLP-1}} = (\frac{1}{2} * \text{GLP-1}_0 + \text{GLP-1}_{30} + \text{GLP-1}_{60} + \text{GLP-1}_{90} + \frac{1}{2} * \text{GLP-1}_{120}) * 30 - \text{GLP-1}_0 * 120$$

Die AUC dient als Parameter für die Gesamtmenge von GIP bzw. GLP-1 über die Zeit.

Statistische Auswertungen

Soweit nicht anders vermerkt, sind die Daten als Mittelwert (M) \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Statistische Vergleiche zwischen 2 Gruppen von normalverteilten Parametern wurden mit Hilfe des Student t Tests durchgeführt. Die Parameter wurden mit Hilfe des Shaiprio- Wilk W Test auf Normalverteiltheit getestet. Nicht normalverteilte Parameter wurden logarithmiert. Um Effekte von relevanten Covariaten (Alter und Geschlecht) anzupassen und unabhängige Zusammenhänge zu identifizieren, wurden multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde hierbei als statistisch signifikant angesehen. Im folgenden wird r für den Korrelationskoeffizienten und p für den p-Wert verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Softwarepaketes JMP (SAS Institute, Cary, NC, USA) Version 4.0.4.

Material

Für den OGTT wurde die Glukoselösung Dextro® O.G.-T. von der Fa.Hoffmann-La Roche AG aus Mannheim verwendet.

3. Ergebnisse

Ausgangswerte

Für diese Arbeit wurden insgesamt 47 Probanden untersucht, wovon 19 männlich und 28 weiblich waren. Das mittlere Alter lag bei 47 Jahren. Die Probanden hatten ein Gewicht von im Mittel 88,5 kg und einen BMI von 30,1. Der Hüft-Taillen-Umfang betrug 0,89 und der Körperfettanteil in Prozent lag bei 32,2. Die mittlere Nüchtern glukose wurde bei 5,4 mmol/l gemessen, das Nüchterninsulin bei 59,6 pmol/l. Der Mittelwert für die 2-Stunden-Glukose lag bei 6,9 mmol/l und für das 2-Stunden-Insulin bei 423,7 pmol/l. Der Wert für das HbA_{1c} betrug 5,8%. Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte und können in Tabelle 3 wiedergefunden werden.

Tabelle 3: Probandencharakteristika (n=47, männlich 19, weiblich 28) zu Beginn (T₀) und nach 9 Monaten der Lebensstilintervention (T₁).

	T ₀		T ₁		p-Wert
	M±SEM*	95% RC [†]	M±SEM*	95% RC [†]	
Alter (Jahre)	46.7±1.6	(20.0-64.0)	47.3±1.6	(21.0-64.8)	<0.001
WHR [†]	0.89±0.01	(0.71-1.04)	0.87±0.01	(0.70-1.17)	0.11
Gewicht (kg)	88.5±3.4	(56.0-177.8)	86.5±3.5	(55.0-183.5)	0.003
BMI (kg/m ²)	30.1±0.9	(21.4-49.8)	29.4±0.9	(20.1-51.4)	0.002
Körperfettanteil (%)	32.2±1.4	(11.0-56.8)	30.4±1.5	(8.6-52.3)	0.004
Nüchtern glukose (mmol/l)	5.4±0.1	(4.5-6.4)	5.2±0.1	(4.7-6.6)	0.006
2-h-Glukose (mmol/l)	6.9±0.2	(3.8-11.0)	6.6±0.3	(2.7-12.2)	0.04
HbA _{1c} (%)	5.8±0.05	(5.2-6.5)	5.7±0.06	(4.6-6.4)	0.09
Nüchterninsulin (pmol/l)	59.6±6.0	(17.4-204.6)	52.3±5.1	(19.3-154.7)	0.13
2-h-Insulin (pmol/l)	423.7±51.4	(59.0-1774.6)	407.6±54.8	(39.8-1809.3)	0.35

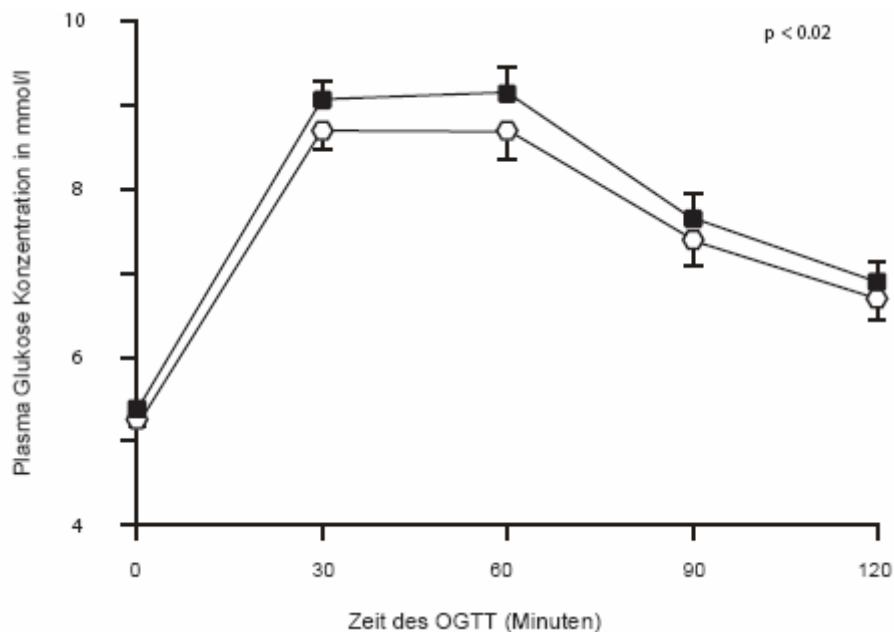
[†]95% Konfidenzintervall [†]WHR Waist-to-Hip Ratio *M Mittelwert *SEM Standardfehler des Mittelwertes

Veränderungen nach Lebensstilintervention

Nachdem alle Probanden für 9 Monate an dem Lebensstilinterventionsprogramm teilgenommen hatten, wurden sie erneut zu einer gründlichen Untersuchung einbestellt. Dabei konnten signifikante Abnahmen des Gewichtes, BMIs und Körperfettanteiles, der Glukose- und Insulinkonzentrationen festgestellt werden. Die Nüchternglukose lag nun im Mittel bei 5,2 mmol/l, das Nüchterninsulin bei 52,3 pmol/l. Beide Parameter wurden ebenfalls signifikant gesenkt. Die 2-Stunden-Glukose wurde im Mittel auf 6,6 mmol/l und das 2-Stunden-Insulin auf 407,6 pmol/l gesenkt. Alle Werte sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Die Werte für die Plasmaglukosekonzentrationen sind graphisch in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2



Plasma-Glukose-Konzentration während des OGTTs vor (T₀=schwarze Kästchen) und nach 9 Monaten der Lebensstilintervention (T₁=weiße Kreise)

Basale GLP-1- und GIP-Werte

In verschiedenen Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass durch verminderte Aufnahme von Kalorien sowie vermehrte körperliche Aktivität sowohl die Glukosetoleranz als auch die Insulinsensitivität verbessert werden können. Ungeklärt ist, ob Lebensstilintervention auch zu einer Veränderung der Inkretinsekretion führt und somit zu einer Verbesserung der Insulinsekretion führen kann. Mit dieser Frage befassten wir uns in der vorliegenden Studie und bestimmten:

GLP-1-Konzentrationen:

Zum Zeitpunkt 0 konnte bei unseren Probanden ein mittlerer GLP-1-Wert von 14,46 pmol/l gemessen werden. Nach 30 Minuten lag er bei 32,44 pmol/l und nach 120 Minuten bei 24,91 pmol/l. Der mittlere Wert für die AUC_{GLP-1} wurde bei 3291,00 pmol/l gemessen und der Mittelwert für $\Delta_{GLP-1}(GLP-1_0-GLP-1_{30})$ bei 18,02 pmol/l.

Alle Werte sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Plasmakonzentrationen des Inkretinhormons GLP-1 vor und nach 9 Monaten der Lebensstilintervention

	Vor Intervention	Nach Intervention	
	M ± SEM (pmol/l)	M ± SEM (pmol/l)	p-Wert
GLP-1 0 min	14.46±1.56	19.07±0.75	0.009
GLP-1 30 min	32.44±2.84	39.57±2.44	0.007
GLP-1 120 min	24.91±2.08	33.59±1.93	0.0007
AUC_{GLP-1} 0-120 min	3291.00±261.72	4171.30±207.48	0.006
Δ_{GLP-1} 0-30 min	18.02±2.27	20.50±2.30	0.51

GIP-Konzentrationen:

Wir fanden zum Zeitpunkt 0 einen mittleren GIP-Wert von 16,70 pmol/l, nach 30 Minuten war er auf 79,22 pmol/l gestiegen, und nach 120 Minuten befand er

sich bei 64,63 pmol/l. Der Wert für die AUC_{GIP} lag im Mittel bei 7917,33 pmol/l und für Δ_{GIP} (GIP_0-GIP_{30}) bei 62,42 pmol/l. Alle Werte sind in Tabelle 5 aufgeführt.

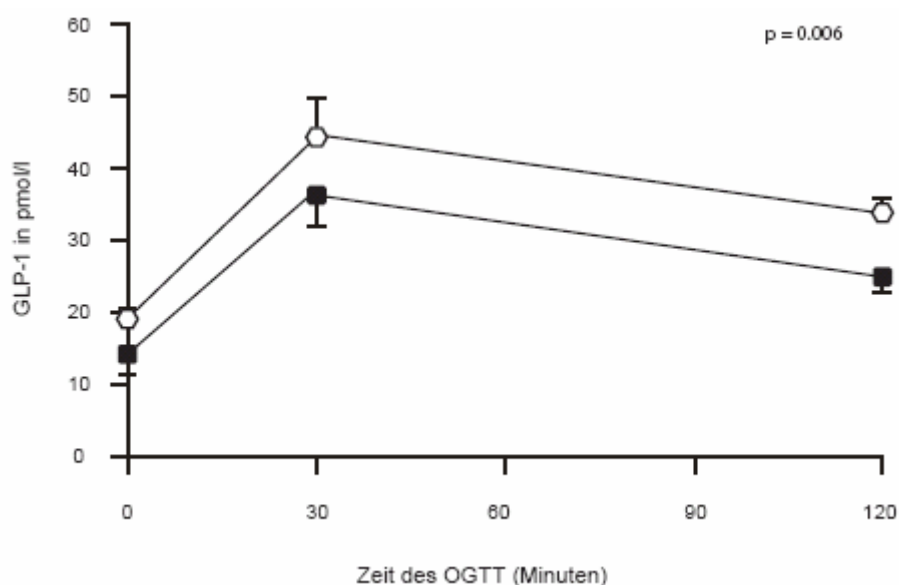
Tabelle 5: Plasmakonzentrationen des Inkretinhormons GIP vor und nach 9 Monaten der Lebensstilintervention

	Vor Intervention	Nach Intervention	
	M ± SEM (pmol/l)	M ± SEM (pmol/l)	p-Wert
GIP 0 min	16.70±2.20	12.26±1.04	0.03
GIP 30 min	79.22±4.43	90.54±4.86	0.09
GIP 120 min	64.63±4.05	71.63±3.31	0.20
AUC_{GIP} 0-120 min	7917.33±403.01	8839.89±394.52	0.10
Δ_{GIP} 0-30 min	62.42±4.19	78.28±4.63	0.008

Änderungen der GLP-1- und GIP-Konzentrationen

Auch nach 9 monatiger Lebensstilintervention wurden in einem oralen Glukosetoleranztest GLP-1 und GIP bestimmt. Für GLP-1 wurde zum Zeitpunkt 0 nun ein mittlerer Wert von 19,07 pmol/l gemessen. Nach 30 Minuten lag der Wert bei 39,57 pmol/l und nach 120 Minuten bei 33,59 pmol/l. Damit waren die GLP-1-Konzentrationen im Vergleich zu den basalen GLP-1-Konzentrationen zu jeder Zeit des OGTTs signifikant gestiegen.

Auch in einer ANOVA Analyse mit Messwiederholungen konnten diese Veränderungen bestätigt werden. Die Werte sind graphisch in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3

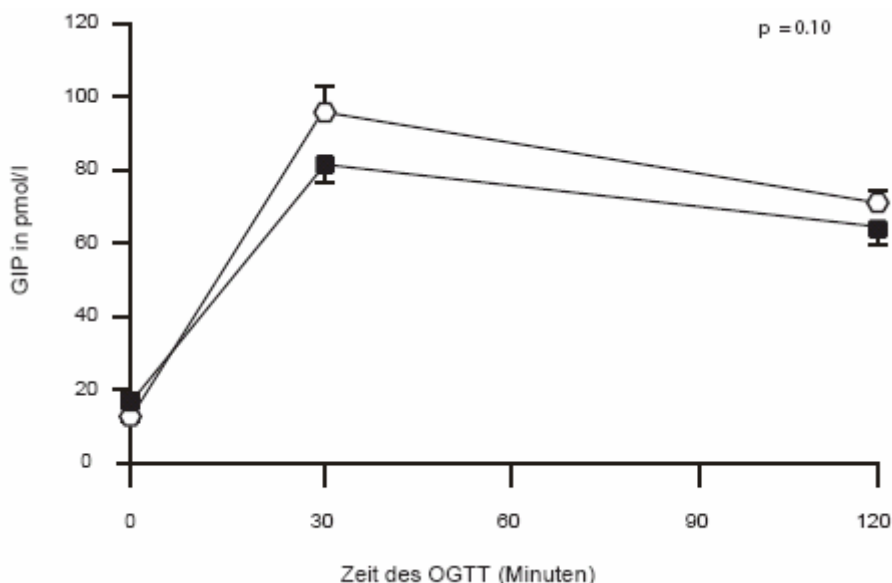
Plasma-GLP-1-Konzentrationen während des OGTTs vor (T₀=schwarze Kästchen) und nach 9 Monaten der Lebensstilintervention (T₁=weiße Kreise)

Die Fläche unter der GLP-1-Kurve (AUC_{GLP-1}) betrug nach Lebensstilintervention 4171,30 pmol/l und war damit ebenso signifikant gestiegen ($p=0,006$). Das Δ_{GLP-1} betrug 20,50 pmol/l und sprach für eine Tendenz zu einem stärkeren Anstieg der frühen GLP-1-Sekretion, welche allerdings nicht signifikant war ($p=0,51$). Die Werte sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Im Gegensatz zum GLP-1 konnten wir für GIP keine signifikanten Änderungen in der Gesamt-GIP-Sekretion nach 9 Monaten Lebensstilintervention feststellen. Zum Zeitpunkt 0 lag die GIP-Konzentration bei 12,26 pmol/l, nach 30 Minuten bei 90,54 pmol/l und nach 120 Minuten bei 71,63 pmol/l. Allerdings waren die basalen GIP-Konzentrationen signifikant erniedrigt ($p=0,03$). Die frühe GIP-Sekretion zeigte außerdem einen signifikant stärkeren Anstieg im OGTT nach 9 Monaten ($p=0,008$). Dies wurde auch in einer ANOVA Analyse mit Messwiederholungen bestätigt, in welcher ein signifikanter Interaktionseffekt bezüglich Zeit und GIP-Konzentrationsverläufen vor und nach der Intervention gefunden

werden konnte ($p=0,005$). Die Werte sind in Tabelle 4 ersichtlich. Eine graphische Darstellung genannter Werte bietet Abbildung 4.

Abbildung 4



Plasma-GIP-Konzentrationen während des OGTTs vor (T_0 =schwarze Kästchen) und nach 9 Monaten der Lebensstilintervention (T_1 =weiße Kreise)

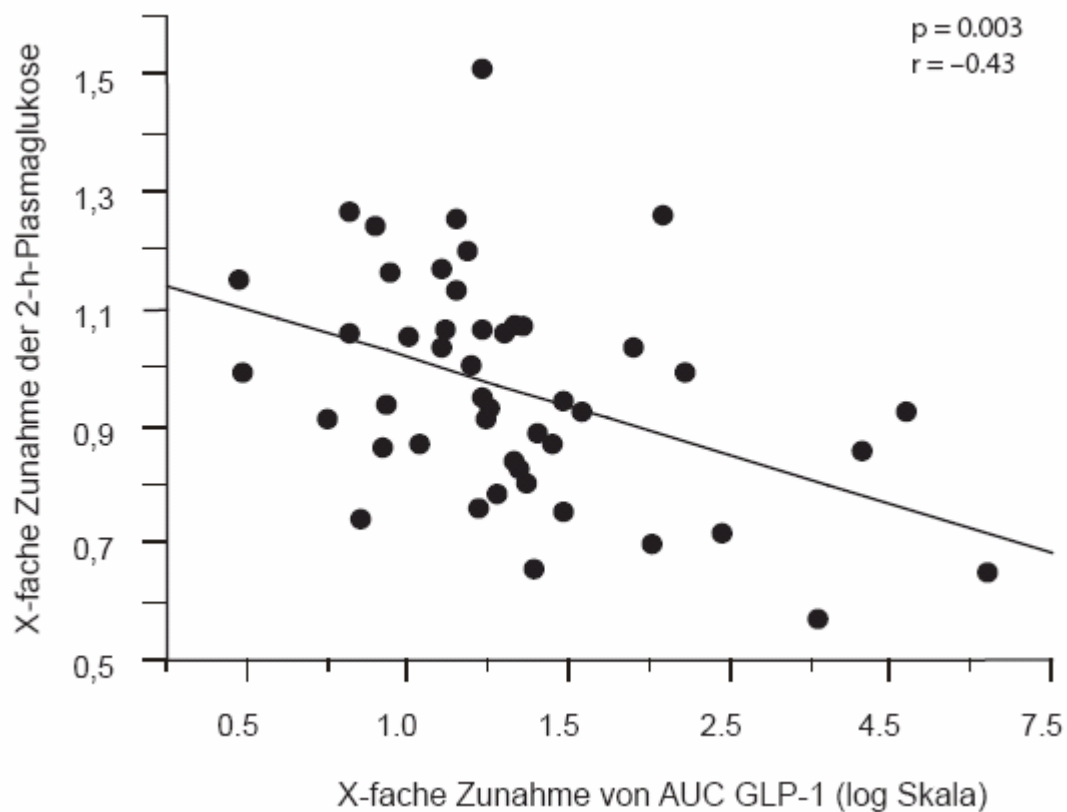
Zusammenhänge zwischen Veränderungen in der Insulinsekretion und des Glukosestoffwechsels

Nachdem wir uns die Veränderungen in der Sekretion von GIP und GLP-1 nach der 9-monatigen Lebensstilintervention angeschaut haben und im Fall von GLP-1 auch signifikante Veränderungen feststellen durften, stellte sich nun die Frage, inwieweit diese Veränderungen mit den Veränderungen in der Insulinsekretion und im Glukosestoffwechsel zusammenhängen. Dafür führten wir einige Korrelationsanalysen durch. Im Ergebnis korrelierte der Anstieg in der Gesamt-GLP-1-Sekretion (AUC_{GLP-1}) negativ mit den Veränderungen in der 2-Stunden-Glukose ($r = -0,43$; $p=0,003$): Probanden mit einem stärkeren Anstieg der GLP-

1-Sekretion zeigten eine größere Reduktion der Glukosewerte nach zwei Stunden im OGTT, welche ebenfalls mit einer stärkeren Verbesserung der Glukosetoleranz einhergingen.

Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 5 zu sehen.

Abbildung 5

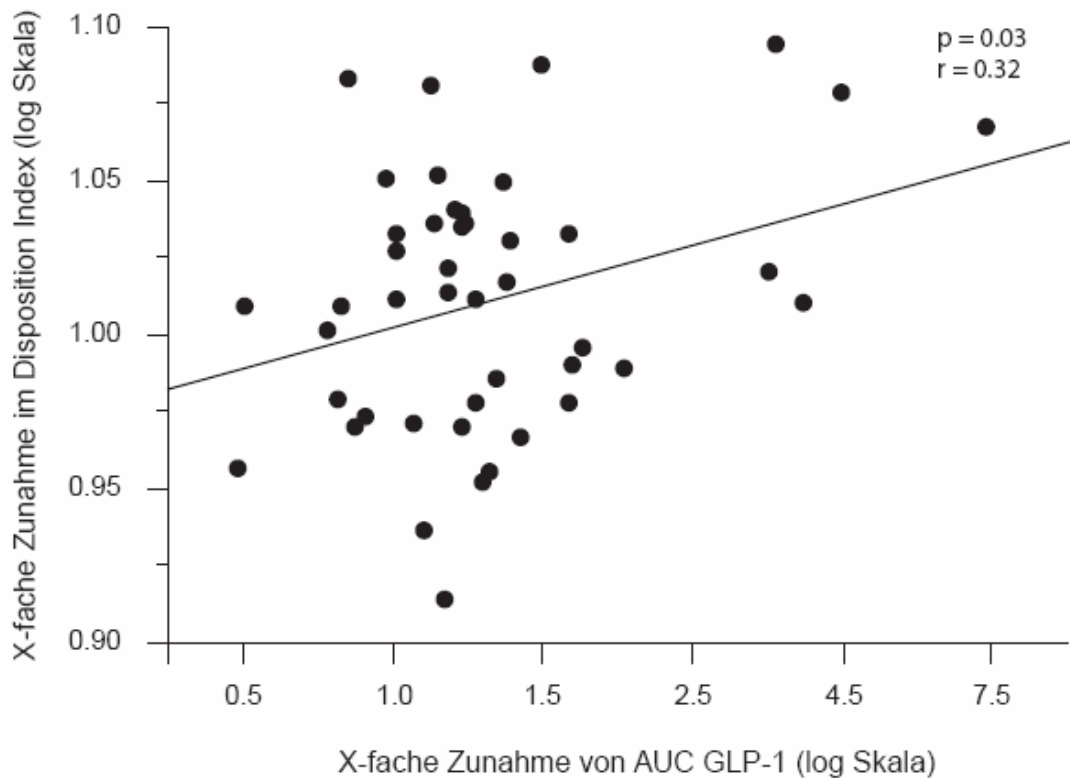


Korrelation zwischen dem Anstieg der AUC_{GLP-1} ($\text{pmol/l} \cdot \text{min}$) und den Veränderungen in den Plasma-Glukose-Konzentrationen zum Zeitpunkt Minute 120 des OGTTs (Multivariate Analyse angepasst an den Basiswert der AUC_{GLP-1} (T_0) und den Ausgangswert der Plasma Glukose zum Zeitpunkt Minute 120 des OGTTs (T_0))

Diese Ergebnisse wurden noch deutlicher, als Probanden mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT) ausgeschlossen wurden ($r = -0,53$; $p = 0,001$). Der Anstieg in der Gesamt-GLP-1-Sekretion (AUC_{GLP-1}) war zudem korreliert mit dem Anstieg des Dispositionsindex ($r = 0,32$; $p = 0,03$): Ein stärkerer Anstieg in der

GLP-1-Sekretion nach Lebensstilintervention resultierte in einem stärkeren Anstieg der Insulinsekretion relativ zur Insulinsensitivität (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6



Korrelation zwischen dem Anstieg der AUC_{GLP-1} (pmol/l*min) und den Veränderungen im Dispositionsindex (Dispositionsindex=Insulinsekretion * Insulinsensitivität) in einer multivariaten Analyse angepasst an die Basalwerte der AUC_{GLP-1} und des Dispositionsindex

Die Veränderungen der GIP-Sekretion standen nicht in einem signifikanten Zusammenhang mit Veränderungen in der Glukosetoleranz ($r = -0,13$; $p = 0,41$).

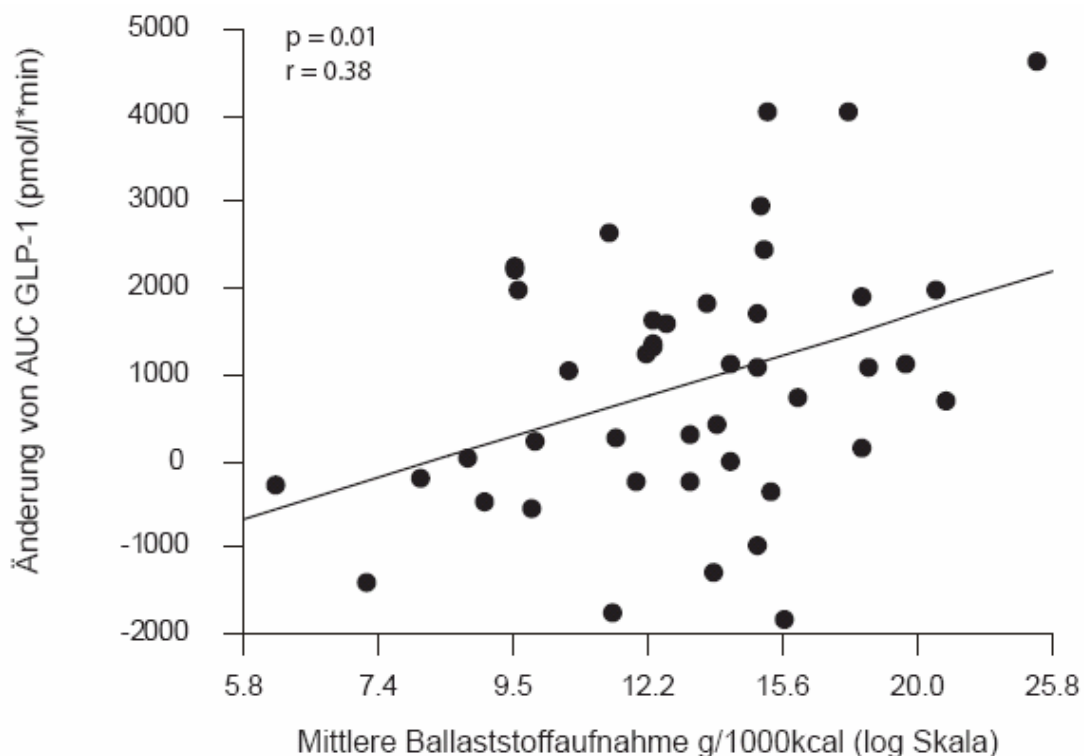
Beeinflussende Faktoren der GLP-1-Veränderungen

Nachdem wir feststellen konnten, dass die Veränderungen in der GLP-1-Sekretion einen positiven Effekt sowohl auf den Glukosestoffwechsel als auch auf die Insulinsekretion hatten, war es nun interessant herauszufinden, wodurch

diese Veränderungen bewirkt wurden, denn daraus könnten wichtige Schritte für die Prävention und Therapie des Diabetes-Typ-2 entwickelt werden.

Wir stellten eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Anstieg der Gesamt-GLP-1-Sekretion (AUC_{GLP-1}) und der Aufnahme von Ballaststoffen fest. Probanden mit einer höheren mittleren Aufnahme von Ballaststoffen zeigten einen stärkeren Anstieg der GLP-1-Sekretion ($r=0,38$; $p=0,01$). Veranschaulicht ist dieser Zusammenhang in Abbildung 7.

Abbildung 7



Korrelation zwischen dem Anstieg der AUC_{GLP-1} (pmol/l*min) vom Basis-OGTT (T_0) zum OGTT nach 9 Monaten (T_1) und der mittleren Ballaststoffaufnahme (g/1000kcal) während der Lebensstilintervention

Zwischen den Veränderungen bei der Gesamt-GIP-Sekretion (AUC_{GIP}) und der Gesamt-Ballaststoffaufnahme konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($r=0,11$; $p=0,49$).

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie haben wir den Effekt von Lebensstilintervention mit kalorienreduzierter ausgewogener Ernährung und vermehrter körperlicher Aktivität auf die GLP-1- und GIP-Sekretion untersucht.

GLP-1-Konzentrationen und Ballaststoffaufnahme

In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die Gesamt-GLP-1-Konzentrationen (AUC_{GLP-1}) im OGTT nach 9 Monaten der Ernährungsumstellung und vermehrten körperlichen Aktivität signifikant gestiegen waren. Des Weiteren ließ sich eine positive Korrelation zwischen der GLP-1-Konzentration und dem Gehalt an Ballaststoffen in der Ernährung feststellen, was Auswirkungen der Nahrungszusammensetzung auf die GLP-1-Ausschüttung vermuten lässt.

Der Einfluss von GLP-1 auf die Nahrungsaufnahme konnte schon in unterschiedlichen Studien gezeigt werden. GLP-1 spielt eine wichtige Rolle in der Regulierung der Kalorienaufnahme und des Sättigungsgefühles (8, 20, 37, 80). Intravenöse oder subkutane Gabe von GLP-1 vermindert die Nahrungsaufnahme und beschleunigt die Sättigung (20, 69).

Allerdings wird der Effekt der Ernährung, einer Ernährungsumstellung oder einer vermehrten körperlichen Aktivität auf die Inkretinausschüttung noch kontrovers diskutiert.

In einer Studie mit 32 übergewichtigen Probanden wurde die GLP-1-Konzentration im OGTT vor und nach einer Zeit der Gewichtsabnahme von 6 Wochen bestimmt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme der GLP-1-Konzentration nach Gewichtsreduktion (1). Sie scheinen damit im Widerspruch mit unseren Ergebnissen zu stehen. Allerdings bekamen die Probanden in dieser Studie eine niedrigkalorische Diät mit niedrigem Ballaststoffgehalt. Auch wurde bei den Untersuchungen ein anderer Assay für die GLP-1-

Bestimmung verwendet, bei dem ausschließlich der geringere endokrine Bestandteil der GLP-1-Aktivität gemessen wird. Beide unterschiedlichen Vorgehensweisen können für die verschiedenen Ergebnissen verantwortlich sein.

In einer anderen Studie wurde bei übergewichtigen Probanden nach einer 6 monatigen Periode der Gewichtsreduktion ein Anstieg der postprandialen GLP-1-Konzentration verzeichnet (72). In dieser Studie wurden die Probanden erst nach einer längeren Zeit der Gewichtsreduktion erneut untersucht. Außerdem unterschied sich die Diätzusammensetzung von der in der vorigen Studie. Eine ballaststoffreduzierte, niedrigkalorige Diät wurde nur für die ersten 8 Wochen angeordnet. Die folgenden 4 Monate konnten die Probanden ihre kalorienreduzierte Diät selbst zusammenstellen.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen ebenfalls eine entscheidende Rolle der Ballaststoffaufnahme bei der Regulierung der postprandialen GLP-1-Antwort vermuten. Wie auch bei unseren Untersuchungen könnte die vermehrte Aufnahme von Ballaststoffen zu einer gesteigerten Ausschüttung von GLP-1 geführt haben.

Diese Hypothesen werden noch von einer anderen Studie weiter unterstützt: In einer Studie an Ratten, in der eine Gruppe von Ratten eine ballaststofffreie Nahrung und eine andere Gruppe Nahrung mit 30%igem Ballaststoffgehalt über einen Zeitraum von 14 Tagen bekam, konnte gezeigt werden, dass die Plasma-GLP-1-Konzentrationen 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme in der Gruppe mit 30%igem Ballaststoffgehalt signifikant höher waren im Vergleich zu der Gruppe ohne Ballaststoffe (63). Im Einklang mit unseren Ergebnissen führte auch hier die Nahrungsanreicherung mit Ballaststoffen zu einem signifikanten Anstieg der GLP-1-Sekretion.

Mechanismen der GLP-1-Ausschüttung

Der Mechanismus, über den die GLP-1-Ausschüttung und die Ballaststoffaufnahme zusammenhängen, ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Er ist wahrscheinlich auf ein komplexes Netzwerk von Regelmechanismen aufgebaut.

Die Freisetzung von peripherem GLP-1 aus dem Darm könnte direkt durch eine vermehrte Stimulation der L-Zellen beeinflusst werden. GLP-1 wird von L-Zellen sezerniert, die sich hauptsächlich im unteren Dünndarm und im Dickdarm befinden. Allerdings gibt es auch im oberen Dünndarm einige wenige L-Zellen (52). Die verstärkte Stimulation der L-Zellen und damit die vermehrte Ausschüttung von GLP-1 könnte bedingt sein durch eine Verschiebung der Fett- und Glukoseabsorption von magennahen Bereichen des Darms hin zu weiter distal gelegenen Abschnitten des Dünndarms, wo sich mehr L-Zellen befinden, bedingt durch den höheren Ballaststoffgehalt der Nahrung. Neben dem direkten Weg der L-Zell-Stimulation durch die Anwesenheit von Glukose und Fett nach Nahrungsaufnahme wird auch ein indirekter Weg diskutiert, denn in unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass trotz des Hauptvorkommens der L-Zellen im unteren Dünndarmbereich schon sehr früh nach Nahrungsaufnahme ein Anstieg der Plasma-GLP-1-Konzentrationen zu verzeichnen ist. Für diesen indirekten Weg werden Hormone des oberen Dünndarms oder das enterale Nervensystem vermutet (29).

Auch bei den in unseren Untersuchungen gefundenen erhöhten GLP-1-Konzentrationen nach vermehrter Aufnahme von Ballaststoffen könnte dieser indirekte Stimulationsweg für die GLP-1-Sekretion eine Rolle spielen. Hierfür kommen die Hormone GIP (14), Leptin (5) oder Somatostatin (27) in Frage. In allen drei Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe eines der drei Hormone die GLP-1-Sekretion fördert.

Auch die Ergebnisse an einem experimentellen Schweinmodell stützen diese Vermutungen. Es konnte gezeigt werden, dass die GLP-1-Sekretion durch Acetylcholin stimuliert und durch Norepinephrin und elektrische Nervenstimulation inhibiert werden kann. Diese Erkenntnisse legen eine relevante Rolle einer neuronalen Regulation von der GLP-1-Sekretion nahe (28).

Alternativ könnten auch zentrale GLP-1-abhängige Mechanismen involviert sein. Es ist möglich, dass zentrale GLP-1-produzierende Zellen durch viszerale afferente Nerven aktiviert werden. Die Nerven könnten direkt über Dehnungsrezeptoren bei erhöhtem gastro-enteralen Ballaststoffgehalt stimuliert werden.

Eine Untersuchung an Ratten unterstützt diese Hypothese. In dieser Studie führte eine Magendehnung, die durch einen mechanischen Reiz hervorgerufen wurde, zur Steigerung der Anzahl der aktivierten GLP-1-enthaltenden Neuronen im kaudalen Kern des Tractus solitarius (76).

Die Ballaststoffaufnahme und GLP-1-Ausschüttung in zeitlichem Zusammenhang

In einer Kurzzeitinterventionsstudie an gesunden Frauen fand man keine Veränderungen der GLP-1-Antwort nach Gabe von ballaststoffangereicherter Nahrung über 24 Stunden. Die Ergebnisse dieser Studie scheinen sich mit der positiven Korrelation zwischen Ballaststoffaufnahme und GLP-1-Sekretionsanstieg, die wir in unseren Untersuchungen gefunden haben, zu widersprechen. Ein Grund dafür könnte der zeitliche Unterschied sein. In der oben genannten Studie (77) wurde die frühe Inkretinantwort direkt nach Ballaststoffaufnahme gemessen, wohingegen wir in unserer Studie die Inkretineffekte erst nach 9 Monaten mit ballaststoffreicher Ernährung bestimmten. Es könnte daher sein, dass zusätzlich zur Menge der Ballaststoffaufnahme auch der Zeitraum, über den die Aufnahme gesteigert wurde, eine relevante Rolle für die Modulation der postprandialen Inkretinantwort spielt.

Ballaststoffaufnahme und GIP

In der oben erwähnten Kurzzeitinterventionsstudie an gesunden Frauen, die über 24 Stunden eine ballaststoffangereicherte Nahrung bekamen, konnte interessanterweise eine gesteigerte frühe postprandiale GIP-Antwort gefunden werden. Im Einklang mit unseren Ergebnissen zeigte sich auch in dieser Studie ein signifikant stärkerer Anstieg der frühen GIP-Sekretion ($\Delta_{\text{GIP}} 0-30$ Minuten) im OGTT, der nach 9 Monaten der Lebensstilintervention durchgeführt wurde.

Diese Ergebnisse zeigen einen zeitlichen Einfluss auf Veränderungen in der Inkretinantwort nach ballaststoffreicherer Ernährung auf : Im Gegensatz zur

GLP-1-Sekretion scheint die GIP-Antwort ausschließlich kurzzeitig nach vermehrter Ballaststoffaufnahme verändert zu werden. Des Weiteren scheint bei der GIP-Sekretion die Menge der Ballaststoffaufnahme eine untergeordnete Rolle zu spielen. In unseren Untersuchungen war die Menge der Ballaststoffaufnahme nicht mit den Veränderungen der GIP-Konzentration assoziiert. Für die Gesamt-GIP-Sekretion zeigten unsere Ergebnisse keine signifikante Veränderung nach Lebensstilintervention. Die Nüchtern-GIP-Konzentrationen nach 9 Monaten der Lebensstilintervention fanden sich sogar erniedrigt. In der Kurzzeit-Ernährungsinterventions-Studie von Weickert und Kollegen (77) war die Gesamt-GIP-Antwort ebenfalls nicht signifikant verändert. In der Studie von Verdich und Kollegen (72) waren sowohl die Gesamt-GIP-Antwort als auch die Nüchtern-GIP-Konzentrationen nach Gewichtsreduktion über einen Zeitraum von 6 Monaten vermindert.

GIP im Zusammenhang mit Hyperinsulinämie und Insulinresistenz

In einer Studie mit Insulin-resistenten, hyperinsulinämischen ob/ob Mäusen führte die Behandlung mit GIP-Rezeptor-Antagonisten interessanterweise zu einer deutlichen Verbesserung der Glukosetoleranz und der Hyperinsulinämie (21).

GIP wird aus K-Zellen sezerniert, die sich im Duodenum und oberen Jejunum befinden. In ob/ob Mäusen stiegen die GIP-Konzentrationen durch Hyperphagie als Folge einer K-Zell-Hyperplasie. Erhöhte GIP-Konzentrationen wiederum können zu einer Hyperinsulinämie und steigender Insulinresistenz führen. Vor diesem Hintergrund scheint es deshalb günstig zu sein, die GIP-Konzentrationen und damit die Wirkung des GIP zu senken, um so einen positiven Effekt auf die Hyperinsulinämie und Insulinresistenz zu bewirken. Geht man von dieser Hypothese aus, hätte das Ausbleiben von GIP-Konzentrationsanstiegen und die Reduktion der Nüchtern-GIP-Konzentration sogar einen positiven Einfluss auf den prädiabetischen Zustand unserer Studienpopulation. Unsere Hypothese wird auch von einer Studie gestützt, die

zeigt, dass Prädiabetiker im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen höhere GIP-Konzentrationen aufweisen (34).

Auf der anderen Seite wurde von Toft-Nielson und Kollegen eine eingeschränkte GIP-Antwort nach einer gemischten Mahlzeit bei Typ-2-Diabetikern gefunden (68). Dieser scheinbare Widerspruch könnte mit einer raschen Inaktivierung von GIP-Rezeptoren erklärt werden. Wie schon erwähnt, weisen Prädiabetiker wie auch Typ-2-Diabetiker häufig höhere GIP-Konzentrationen auf. In einer Studie von Vilsbøll und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass nach einer Dauerinfusion von GIP auch mit sehr hohen pharmakologischen Konzentrationen keine Reaktion des Inselapparates mehr erfolgt (74). Hier könnte eine Desensibilisierung bei über mehrere Stunden erhöhten GIP-Konzentrationen vorliegen und dies eine Erklärung für die eingeschränkte GIP-Antwort bei Typ-2-Diabetikern nach einer gemischten Mahlzeit geben, bei denen häufig erhöhte GIP-Konzentrationen über Monate oder Jahre bestehen.

GLP-1 als Modulator im Glukosestoffwechsel

Im Gegensatz zu dem nicht nachweisbaren Zusammenhang zwischen Veränderungen der GIP-Sekretion und der Glukosetoleranz korreliert der Anstieg der GLP-1-Konzentration nach Lebensstilintervention signifikant mit einer Verbesserung der Glukosetoleranz. Zu diesen Ergebnissen ist man auch in verschiedenen anderen Studien gekommen, in denen nach einer Behandlung mit GLP-1 oder GLP-1-Agonisten sinkende postprandiale Plasma-Glukose-Konzentrationen gemessen wurden und eine Verbesserung der Glukosetoleranz bei Typ-2-Diabetikern registriert werden konnte (24, 37, 65, 80).

Wir folgern daraus, dass die Verbesserung der Glukosetoleranz nach Veränderungen der Ernährung, insbesondere nach vermehrter Aufnahme von Ballaststoffen, und verstärkter körperlicher Aktivität, welche aus verschiedenen Interventionsstudien berichtet wurden (15, 36, 39, 44, 46, 70), wenigstens zum Teil auf erhöhte GLP-1-Konzentrationen und eine verstärkte postprandiale GLP-1-Antwort zurückzuführen sind.

Zu der Verbesserung der Glukosetoleranz könnten die schon bekannten Wirkungen des GLP-1 führen. GLP-1 besitzt eine insulinotrope Wirkung, die glukoseabhängig ist und bei Hyperglykämie stark ansteigt (43, 54). Es spricht für diese Vermutung, dass wir in unseren Untersuchungen eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg der GLP-1-Antwort und einem Anstieg des Dispositionsindex gefunden haben. GLP-1 führt des Weiteren zu einer Verzögerung der Magenentleerungsgeschwindigkeit (59, 78). Diese Wirkung könnte als weiterer Mechanismus physiologische Bedeutung haben.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Diese Studie zeigt, dass Lebensstilintervention in Form von ballaststoffreicher Ernährung und regelmäßiger körperlicher Bewegung zu einem Anstieg der GLP-1-Antwort in dem OGTT führt, begleitet von einem Anstieg der Insulinsekretion und einer Verbesserung der Glukosetoleranz.

Des Weiteren konnten wir eine positive Korrelation zwischen der Ballaststoffaufnahme und dem Anstieg der GLP-1-Sekretion zeigen, was einen Zusammenhang zwischen ballaststoffgetriggerten Signalen im Darm und der GLP-1-Ausschüttung vermuten lässt.

Strategien zur Prävention des Diabetes-Typ-2 sollten deshalb in Zukunft auf eine signifikante Steigerung der Ballaststoffaufnahme ausgerichtet sein.

5. Zusammenfassung

Die Inkretinhormone GLP-1 und GIP werden im Darm nach Resorption von Glukose und Fett sezerniert und sind in der Lage, die Insulinausschüttung der Beta-Zellen des Pankreas zu steigern.

Für den Diabetes-Typ-2 ist bekannt, dass seine Entstehung durch vermehrte körperliche Aktivität sowie Gewichtsreduktion und ausgewogener Ernährung verhindert werden kann. Die Lebensstilintervention führt zu einer verbesserten Glukosetoleranz und Insulinsensitivität. Es ist noch nicht geklärt, ob die Lebensstilintervention auch zu einer Veränderung der Inkretinsekretion führt und die Inkretinhormone dadurch eine Rolle bei der Verbesserung im Glukosestoffwechsel spielen. Um dies zu untersuchen, führten wir eine Studie mit 50 Probanden durch, die ein erhöhtes Risiko aufwiesen, einen Diabetes-Typ-2 zu entwickeln. Alle Probanden nahmen an einem Lebensstilinterventionsprogramm teil, das Kalorienrestriktion, ausgeglichene Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität beinhaltete. Wir bestimmten die Inkretinantwort während eines OGTTs vor und nach 9 Monaten des Interventionsprogramms und analysierten so den Effekt der Lebensstilintervention auf die Sekretion von GLP-1 und GIP.

Die Ergebnisse ergaben, dass sich die Glukosetoleranz sowie die Insulinsensitivität nach 9 Monaten der Lebensstilintervention signifikant verbessert hatten. Dabei waren die GLP-1-Konzentrationen zu jeder Zeit des OGTT signifikant gestiegen, die Gesamt-GIP-Konzentrationen hingegen wiesen keine signifikanten Änderungen auf.

Durch Korrelationsanalysen fanden wir heraus, dass ein stärkerer Anstieg in der GLP-1-Sekretion zu einer besseren Reduktion der 2-Stunden-Glukosekonzentration führte und mit dem Dispositionsindex positiv korrelierte. Das bedeutete, dass bei stärkerem Anstieg der GLP-1-Sekretion die Insulinsekretion relativ zu der Insulinsensitivität stärker anstieg. Die Gesamt-GLP-1-Sekretion korrelierte signifikant positiv mit der mittleren Aufnahme von Ballaststoffen.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die den Einfluss der vermehrten Ballaststoffaufnahme auf die Inkretinsekretion untersuchten. Der Zeitraum der gesteigerten Ballaststoffaufnahme war dabei entscheidend, denn

die GLP-1-Sekretion konnte sich nur bei einer längeren Dauer der vermehrten Ballaststoffaufnahme erhöhen lassen.

Präventionsprogramme für den Typ-2-Diabetes sollten in Zukunft auch eine Steigerung der Ballaststoffaufnahme beinhalten, um dadurch einen positiven Einfluss auf die Insulinsekretion ausüben zu können.

Literaturverzeichnis

1. Adam T.C, Jocken J, Westerterp-Plantenga M.S. 2005. Decreased glucagon-like peptide 1 release after weight loss in overweight/obese subjects. *Obes Res.* 13:710-716.
2. Ahren B. 2003. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep.* 3:365-372.
3. Ahren B, Pacini G. 2004. Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies. *Eur.J.Endocrinol.* 150:97-104.
4. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson P.A, Sandqvist M, Bavenholm P, Efendic S, Eriksson J.W, Dickinson S, Holmes D. 2002. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 25:869-875.
5. Anini Y, Brubaker P.L. 2003. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes.* 52:252-259.
6. Bogardus C, Lillioja S, Nyomba B.L, Zurlo F, Swinburn B, Esposito-Del Puente A, Knowler W.C, Ravussin E, Mott D.M, Bennett P.H. 1989. Distribution of in vivo insulin action in Pima Indians as mixture of three normal distributions. *Diabetes.* 38:1423.
7. Bonner-Weir S. 2001. beta-cell turnover: its assessment and implications. *Diabetes Feb.* 50Suppl1:S101-7.
8. Buse J.B, Henry R.R, Han J, Kim D.D, Fineman M.S, Baron A.D. 2004. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 27:2628-2635.
9. Creutzfeldt W.1979. The incretin concept today. *Diabetologia.*16:75-85.
10. Creutzfeldt W, Ebert R, Willms B, Frerichs H, Brown J.C. 1978. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia.* 14:15-24.
11. Creutzfeld W, Nauck M. 1992. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes/Metab Rev.* 8:149-177.
12. Deacon C.F, Johnsen A.H, Holst J.J. 1995. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 80:952-957.
13. Deacon C.F, Nauck M.A, Meier J, Hucking K, Holst J.J. 2000. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 85:3575-3581.

14. Delmeire D, Flamez D, Moens K, Hinke S.A, Van Schravendijk C, Pipeleers D, Schuit F. 2004. Prior in vitro exposure to GLP-1 with or without GIP can influence the subsequent beta cell responsiveness. *Biochem Pharmacol.* 68:33-39.
15. Dengel D.R, Galecki A.T, Hagberg J.M, Pratley R.E. 1998. The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am.J.Hypertens.* 11:1405-1412.
16. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S43-8.:S43-S48
17. Drucker D.J, Asa S. 1988. Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J.Biol.Chem.* 263:13475-13478.
18. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, Sundberg S, Sovijarvi A, Lindholm H, Tuomilehto J, Koivisto V. 1998. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm.Metab Res.* 30:37-41.
19. Fehmann H.C, Göke R, Göke B. 1995. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulin releasing polypeptide (GIP). *Endocrine Reviews.* 16:390-410.
20. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst J.J. 1998. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J.Clin.Invest.* 101:515-520.
21. Gault V.A, Irwin N, Green B.D, McCluskey J.T, Greer B, Bailey C.J, Harriott P, O'harte F.P, Flatt P.R. 2005. Chemical ablation of gastric inhibitory polypeptide receptor action by daily (Pro3)GIP administration improves glucose tolerance and ameliorates insulin resistance and abnormalities of islet structure in obesity-related diabetes. *Diabetes.* 54:2436-2446.
22. Gromada J, Ding W.G, Barg S, Renstrom E, Rorsman P. 1997. Multisite Regulation of insulin secretion by cAMP-increasing agonists: evidence, that glucagon-like peptide 1 and glucagon act via distinct receptors. *Pflügers Arch.* 434:515-524.
23. Grossmann S,P. 1975. Role of the hypothalamus in the regulation of food and water intake. *Psychol.Rev.* 82:200-224.
24. Gutniak M.K, Larsson H, Sanders S.W, Juneskans O, Holst J.J, Ahren B. 1997. GLP-1 tablet in type 2 diabetes in fasting and postprandial conditions. *Diabetes Care.* 20:1874-1879.
25. Gutzwiller J.P, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, Winterhalder R, Conen D, Beglinger C. 1999. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut.* 44:81-86.
26. Hansen L, Deacon C.F, Ørskov C, Holst J.J. 1999. Glucagon-like peptide-1-[7-36]amide is transformed to glucagon-like peptide-1-[9-36]amide by

- dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinol.* 40:5356-5363.
27. Hansen L, Holst J.J. 2002. The effects of duodenal peptides on glucagon-like peptide-1 secretion from the ileum. A duodeno-ileal loop? *Regul. Pept.* 110:39-45.
 28. Hansen L, Lampert S, Mineo H, Holst J.J. 2004. Neural regulation of glucagon-like peptide-1 secretion in pigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 287:E939-E947.
 29. Hermann-Rinke C, Vöge A, Hess M, Göke B. 1995. Regulation of glucagon-like peptide-1 secretion from rat ileum by neurotransmitters and peptides. *J. Endocrinol.* 147:25-31.
 30. Holst J.J. 1994. Glucagon-like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology.* 107:1848-1855.
 31. Holst J.J. 2002. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev.* 18:430-441.
 32. Holst J.J, Deacon C.F. 1998. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes.* 47:1663-1670.
 33. Hui H, Wright C, Perfetti R. 2001. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells. *Diabetes.* 50:785-796.
 34. Jones I.R, Owens D.R, Luzio S, Williams S, Hayes T.M. 1989. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 32:668-677.
 35. Kanse S.M, Kreymann B, Ghatei M.A, Bloom S.R. 1988. Identification and characterization of glucagon-like peptide 1- (7-36) amide-binding sites in the rat brain and lung. *FEBS Lett.* 241:209-212.
 36. Kelley D.E, Goodpaster B.H. 1999. Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31:S619-S623.
 37. Kendall D.M, Riddle M.C, Rosenstock J, Zhuang D, Kim D.D, Fineman M.S, Baron A.D. 2005. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 28:1083-1091.
 38. King H, Aubert R.E, Herman W.H. 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 21:1414-1431.
 39. Kitabchi A.E, Tempresa M, Knowler W.C, Kahn S.E, Fowler S.E, Haffner S.M, Andres R, Saudek C, Edelstein S.L, Arakaki R, Murphy M.B, Shamon H. 2005. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes.* 54:2404-2414.

-
40. Knowler W.C, Barrett-Connor E, Fowler S.E, Hamman R.F, Lachin J.M, Walker E.A, Nathan D.M. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 346(6):393-403.
 41. Köbberling J. 1969. Untersuchungen zur Genetik der Diabetes mellitus. *Diabetologia.* 5:392.
 42. Kreymann B, Ghatel M.A, Burnet P, Williams G, Kanse S, Diani A.R, Bloom S.R. 1989. Characterization of glucagon-like peptide-1-(7-36)amide in the hypothalamus. *Brain Res.* 20. 502:325-331.
 43. Kreymann B, Williams G, Ghatel M.A, Bloom S.R. 1987. Glucagon-like peptide-1 [7-36]: a physiological incretin in man. *Lancet.* 2:1300-1304.
 44. Laaksonen D.E, Lindstrom J, Lakka T.A, Eriksson J.G, Niskanen L, Wikstrom K, Aunola S, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle T.T, Ilanne-Parikka P, Louheranta A, Hamalainen H, Rastas M, Salminen V, Cepaitis Z, Hakumaki M, Kaikkonen H, Harkonen P, Sundvall J, Tuomilehto J, Uusitupa M. 2005. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes.* 54:158-165.
 45. Laybutt R, Hasenkamp W, Groff A, Grey S, Jonas J.C, Kaneto H, Sharma A, Bonner-Weir S, Weir G. 2001. beta-cell adaptation to hyperglycemia. *Diabetes.* 50Suppl1:S180-1.
 46. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J. 2003. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 26:3230-3236.
 47. Masafumi M, DeFronzo R. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 22. 9:1462-1470.
 48. Matsuda M, DeFronzo R.A. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 22:1462-1470.
 49. Mehnert H, Sewering H, Reichstein W, Vogt H. 1968. Früherfassung von Diabetikern in München 1967/68. *Dtsch.med.Wschr.* 93:2044.
 50. Meier J.J, Hucking K, Holst J.J, Deacon C.F, Schmiegel W.H, Nauck M.A. 2001. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 50:2497-2504.
 51. Moore B, Edie E.S, Abram J.H. 1906. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J.* 1:28-38.
 52. Mortensen K, Petersen L.L, Ørskov C. 2000. Colocalization of GKP-1 and GIP in human and porcine intestine. *Ann N Y Acad Sci.* 921:469-472.
 53. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. 1986. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 29:46-54.

-
54. Nauck M.A, Bartels E, Ørskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. 1993. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-[7-36] amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:912-917.
 55. Nauck M.A, El Ouaghli A, Gabrys B, Hucking K, Holst J.J, Deacon C.F, Gallwitz B, Schmidt W.E, Meier J.J. 2004. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regul.Pept.* 122:209-217.
 56. Nauck M.A, Heimesaat M.M, Behle K, Holst J.J, Nauck M.S, Ritzel R, Hübner M, Schmiegel W.H. 2002. Effects of glucagon-like peptide-1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycaemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:1239-1246.
 57. Nauck M.A, Heimesaat M.M, Ørskov C, Holst J.J, Ebert R, Creutzfeldt W. 1993. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 91:301-307.
 58. Nauck M.A, Homberger E, Siegel E.G, Allen R.C, Eaton R.P, Ebert R, Creutzfeldt W. 1986. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 63:492-498.
 59. Nauck M.A, Niedereichholz U, Ettler R, Holst J.J, Ørskov C, Ritzel R, Schmiegel W.H. 1997. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol.* 273:E981-988.
 60. Ørskov C, Poulsen S.S, Moller M, Holst J.J. 1996. Glucagon-like peptide 1 receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide 1. *Diabetes.* 45:832-835.
 61. Pan X.R, Li G.W, Hu Y.H, Wang J.X, Yang W.H, An Z.X, Hu Z.X, Lin J, Xiao J.Z, Cao H.B, Liu P.A, Jiang X.G, Jiang Y.Y, Wang J.P, Zheng H, Zhang H, Bennett P.H, Howard B.V. 1997. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes study. *Diabetes Care.* 20(4):537-544.
 62. Pyke D.A, Nelson P.G. Diabetes mellitus in identical twins. In: Creutzfeldt W, Köbberling J, Neel J.V. 1976. *The Genetics of Diabetes mellitus.* Springer, Berlin.
 63. Reimer R.A, McBurney M.I. 1996. Dietary fiber modulates intestinal proglucagon messenger ribonucleic acid and postprandial secretion of glucagon-like peptide-1 and insulin in rats. *Endocrinology.* 137:3948-3956.
 64. Schick R.R, Zimmermann J.P, vom Walde T, Schusdziarra V. 2003. Peptides that regulate food intake: glucagon-like peptide 1-(7-36)amide acts at lateral and medial hypothalamic sites to suppress feeding in rats. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* 284:R1427-R1435.

-
65. Schirra J, Leicht P, Hildebrand P, Beglinger C, Arnold R, Goke B, Katschinski M. 1998. Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J.Endocrinol.* 156:177-186.
 66. Stoffers D.A, Kieffer T.J, Hussain M.A, Drucker D.J, Bonner-Weir S, Habener J.F, Egan J.M. 2000. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes.* 49:741-748.
 67. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J. 2000. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 23:295-301.
 68. Toft-Nielsen M.B, Damholt M.B, Madsbad S, Hilsted L.M, Hughes T.E, Michelsen B.K, Holst J.J. 2001. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:3717-3723.
 69. Toft-Nielsen M.B, Madsbad S, Holst J.J. 1999. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 22:1137-1143.
 70. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J.G, Valle T.T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N.Engl.J.Med.* 344:1343-1350.
 71. Turton M.D, D O.S, Gunn I, Beak S.A, Edwards C.M, Meeran K, Choi S.J, Taylor G.M, Heath M.M, Lambert P.D, Wilding J.P, Smith D.M, Ghatei M.A, Herbert J, Bloom S.R. 1996. A role for glucagons-like peptide-1 in the ventral regulation of feeding. *Nature.* 379:69-72.
 72. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard M.J, Juul H.J, Astrup A. 2001. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction. *Int.J.Obes Relat Metab Disord.* 25:1206-1214.
 73. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon C.F, Madsbad S, Holst J.J. 2001. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 50:609-613.
 74. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst J.J. 2001. The pathogenesis of Type 2 diabetes may involve a defective second phase insulin response to GIP (abstract). *Diabetologia.* 50(Suppl.2):A11.
 75. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst J.J. 2003. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul.Pept.* 114 (2-3):115-121.

76. Vrang N, Phifer C.B, Corkern M.M, Berthoud H.R. 2003. Gastric distension induces c-Fos in medullary GLP-1/2-containing neurons. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* 285:R470-R478.
77. Weickert M.O, Mohlig M, Koebnick C, Holst J.J, Namsolleck P, Ristow M, Osterhoff M, Rochlitz H, Rudovich N, Spranger J, Pfeiffer A.F. 2005. Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. *Diabetologia.* 48:2343-2353.
78. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen P.E, Myhre J, Christiansen J, Holst J.J. 1993. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci.* 38:665-673.
79. Zimmet P, Alberti K.G, Shaw J. 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 414:782-787.
80. Zander M, Madsbad S, Madsen J.L, Holst J.J. 2002. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet.* 359:824-830.

Abkürzungsverzeichnis

AMP= Adenosinmonophosphat
ATP= Adenosintriphosphat
AUC= Area under the curve
BMI= Body Mass Index
DNA= Desoxyribonukleinsäure
DPP-IV= Dipeptidyl-Peptidase IV
FPG=Nüchtern glukosewert
FPI= Nüchterninsulinwert
GIP= Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP-1= Glucagon like Peptide 1
IGT= Impaired Glucose Tolerance
log= logarithmiert
LT= Lactat Treshold (Laktatschwelle)
M= Mittelwert
mGlc= mittlere OGTT-Glukose-Konzentration
mIns= mittlere OGTT-Insulin-Konzentration
n= Anzahl der Probanden
NGT= Normal Glucose Tolerance
OGTT= Oraler Glukose-Toleranz-Test
p= p-Wert
r= Korrelationskoeffizient
RC= 95%Konfidenzintervall
s.c.= subcutan
SEM= Standardfehler des Mittelwertes
T0= OGTT zum Zeitpunkt 0
T1= OGTT nach 9 Monaten der Lebensstilintervention
Tulip= Tuebinger Lebensstil Interventions Programm
WHO= World Health Organisation
WHR= Waist-Hip-Ratio
ZNS= Zentrales Nervensystem

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Henrike Schmidt

Geboren am 03.11.1982

Geboren in Hannover

Schulbildung

1989 – 1993 Grundschule Bad Nenndorf

1993 – 1995 Orientierungsstufe Bad Nenndorf

1995 – 1999 Gymnasium Bad Nenndorf

1999 – 2000 Austauschjahr in den USA
Cherry High School, Minnesota

Juni 2000 Graduation an der Cherry High School

2000 – 2002 Gymnasium Bad Nenndorf

Juni 2002 Erwerb der Hochschulreife

Universitätsausbildung

2002 - 2004	Studium der Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
August 2004	Ärztliche Vorprüfung
Seit 2004	Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
6. November 2008	Ärztliche Prüfung