

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

**Identifikation und Charakterisierung
der benignen Adipositas**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

**vorgelegt von
Katharina Beate Felicitas Gros
aus
Pforzheim**

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Stefan

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Adipositas.....	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Ursachen der Adipositas.....	2
1.1.3	Gesamtkörperfett und Körperfettverteilung.....	2
1.1.4	Adiponektin.....	3
1.2	Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	4
1.2.1	Epidemiologie.....	4
1.2.2	Pathophysiologie der Arteriosklerose.....	4
1.2.3	Arteriosklerose, Adipositas und Diabetes Typ 2	5
1.3	Diabetes mellitus Typ 2.....	6
1.3.1	Epidemiologie und Pathogenese.....	6
1.3.2	Insulinsensitivität und Fettgewebe.....	7
1.3.3	Insulinsensitivität und Leberfett.....	8
1.3.4	Insulinsensitivität und intramuskuläres Fett.....	8
1.4	Fragestellung.....	9
2	Probanden und Methoden	10
2.1	Probanden.....	10
2.1.1	Probandenkollektiv.....	10
2.1.2	Studienaufbau.....	10
2.1.3	Einschlusskriterien.....	11
2.1.4	Ausschlusskriterien.....	11
2.2	Methoden	11
2.2.1	Oraler Glukosetoleranztest (OGTT).....	11
2.2.2	Bestimmung des Intima-Media-Dicke.....	12
2.2.3	Bestimmung der Körperfettgehalts mittels bioelektrischer	

Impedanzmessung.....	13
2.2.4 Kernspintomographische Untersuchungen.....	14
2.2.4.1 Magnetresonanztomographie.....	14
2.2.4.2 ¹ H-Magnetresonanzspektroskopie.....	14
2.2.4.2.1 ¹ H MRS der Skelettmuskulatur zur Bestimmung intramyozellulärer Lipide.....	14
2.2.4.2.2 ¹ H MRS zur Bestimmung hepatischer Lipide.....	16
2.2.5 Probenverarbeitung.....	16
2.2.5.1 Bestimmung des Blutglukosespiegels.....	16
2.2.5.2 Bestimmung des Plasmainsulins.....	17
2.2.5.3 Bestimmung der Serumkonzentration freier Fettsäuren.....	17
2.2.5.4 Bestimmung des Plasmaspiegels von C-Peptid.....	17
2.2.5.5 Bestimmung des Plasmaspiegels von Adiponektin...	17
2.2.6. Berechnungen.....	17
2.2.6.1 Matsuda-Index.....	17
2.2.6.2 HOMA-IR.....	18
2.2.6.3 Insulin-AUC, C-Peptid-AUC und Insulinclearance	18
2.2.6.4 BMI (Body-Mass-Index)	18
2.2.6.5 WHR (Waist-Hip-Ratio).....	19
2.2.7 Statistische Auswertung.....	19

3 Ergebnisse..... 21

3.1 Anthropometrische und metabolische Daten des gesamten Probandenkollektivs.....	21
3.2 Messergebnisse der vier Gruppen.....	21
3.2.1 Demographische und einfache Messungen der Adipositas....	21
3.2.2 Insulinsensitivität	22
3.2.3 Intima-Media-Dicke	23
3.2.4 Einfache Messungen der Adipositas.....	24

3.2.5 Körperfettmessung (MR-Tomographie)	25
3.2.6 Ektopes Fett (¹ HMRS)	27
3.2.7 Parameter für hohe Insulinsensitivität bei Adipositas.....	29
4 Diskussion.....	31
4.1 Benigne Adipositas.....	31
4.2 Insulinsensitivität und viszerales Fett.....	33
4.3 Insulinsensitivität und ektopes Fett	33
4.4 Parameter für die Insulinsensitivität.....	34
4.5 Äthiologie der benignen Adipositas.....	35
5 Zusammenfassung.....	37
6 Anhang.....	39
6.1. Abkürzungsverzeichnis.....	39
7 Literaturverzeichnis	40
8 Danksagung.....	48
9 Lebenslauf.....	49

1. Einleitung

1.1 Adipositas

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit wird eine steigende Prävalenz der Adipositas beobachtet. Sie wird zu einer zunehmenden Bedrohung der Gesundheit sowohl in den westlichen Industrienationen als auch in zunehmendem Maße in Schwellen- und Entwicklungsländern und betrifft Menschen jeder Altersklasse [1]. Auch in Deutschland sind Übergewicht und Adipositas weit verbreitet. Im Jahr 2003 waren rund ein Drittel der Männer und die Hälfte der Frauen übergewichtig, 17% der Männer und 20% der Frauen hatten Adipositas. Seit den 80er Jahren hat die Prävalenz der Adipositas zugenommen [2]. Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde in den letzten Jahren ein kontinuierlicher Anstieg der Adipositsprävalenz beobachtet [3]. Der chronische Verlauf mit hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erfordert eine langfristige Betreuung der Betroffenen und lässt Kostenanstiege in den Gesundheitssystemen erwarten. Steigende Adipositas ist mit einer zunehmenden Verkürzung der Lebenserwartung verbunden [4,5]. Mit der Adipositas gehen Bluthochdruck und Schlaganfall, kardiovaskuläre Erkrankungen, eine gestörte Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus Typ 2, Gicht, Schlafapneu und weitere Begleiterkrankungen einher. Adipositas gilt als der wichtigster Promotor des metabolischen Syndroms [6], das mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Zusätzlich leiden adipöse Menschen unter den sozialen Folgen ihres Übergewichtes wie Diskriminierung und Isolation, wodurch wiederum psychische Probleme wie Depressivität und Ängste begünstigt werden [1].

1.1.2 Ursachen der Adipositas

Die wesentlichen Ursachen für Übergewicht und Adipositas liegen in einem bewegungsarmen Lebensstil bei fett- und energiereicher Ernährung. Diesem liegt ein grundlegender Wandel der Gesellschaft und ihrer Verhaltensmuster im Rahmen der Verstädterung und Industrialisierung zu Grunde. Ebenso spielt jedoch auch die genetische Veranlagung bei der Entwicklung von Adipositas eine Rolle [6]. Wie Studien unter Zwillingen und Adoptivfamilien zeigen hat die genetische Veranlagung sogar einen größeren Einfluss auf den BMI als die Umweltbedingungen [7,8]. Zu den selteneren Ursachen gehören Essstörungen, endokrinologische Erkrankungen wie Hypothyreose oder Morbus Cushing, und unerwünschte Arzneimittelwirkungen [6].

1.1.3 Gesamtkörperfett und Körperfettverteilung

Die Klassifikation von Übergewicht und Adipositas beruht auf dem Body-Mass-Index (BMI). Dieser wird als Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße berechnet. Ein BMI bis 25 ist als Normalgewicht definiert, ein BMI zwischen 25 und 30 als Übergewicht und ein BMI über 30 als Adipositas [1]. Der BMI spiegelt die Gesamtmenge an Körperfett wieder, ein wesentlicher Indikator für die gesundheitliche Belastung der Adipositas. Darüber hinaus wurde jedoch auch die Verteilung des Körperfettes als weiterer Faktor für die Entstehung von Begleiterkrankungen erkannt. Unabhängig vom Gesamtkörperfett haben Individuen mit selektiv erhöhten intraabdominalen oder viszeralen Fettgewebe, erfassbar durch Messung des Taillenumfanges, ein wesentlich höheres Risiko für eine Insulinresistenz und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [9-14].

Die Unfähigkeit einen Überschuss an Energie im Fettgewebe angemessen speichern zu können wird als Ursache für übermäßige viszerale Fettablagerungen angesehen. Die überschüssige Energie wird nach dieser Hypothese intraabdominal und in ektopem Gewebe wie Leber und

Skelettmuskulatur als Fett abgelagert. Die Folge hiervon ist ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen [15]. Andererseits sind Individuen, bei denen die zusätzliche Energie als subkutanes Fettgewebe gespeichert oder in den Mitochondrien der Leber oder der Muskulatur verbrannt wird, gegen die Entwicklung dieser Erkrankungen geschützt, obwohl sie genauso eine positive Energiebilanz haben [16]. Dementsprechend müsste es möglich sein, auch unter adipösen Menschen einen Phänotyp mit einer gutartigen Fettverteilung zu identifizieren. Diese Individuen könnten vor Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen geschützt sein.

1.1.4 Adiponektin

Neben seiner Funktion als Energiespeicher besitzt Fettgewebe auch eine hormonproduzierende Wirkung. Eines dieser sogenannten Adipozytokine, das Adiponektin, wird hauptsächlich im Fettgewebe produziert und weist tausendfach höhere Plasmakonzentrationen auf als andere Hormone. Adiponektin besitzt eine antiinflammatorische, antidiabetische und antiatherogene Wirkung [17-20]. Adipositas ist mit erniedrigten Adiponektinspiegeln assoziiert [21], während die meisten anderen im Fettgewebe produzierten Hormone wie Leptin, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α bei adipösen Menschen erhöhte Plasma- und Gewebekonzentrationen aufweisen. Außerdem sind bei eingeschränkter Glukosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2, metabolischem Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen die Plasmakonzentrationen des Adiponektin signifikant erniedrigt [22-24]

1.2 Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen

1.2.1 Epidemiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache dar. In Deutschland ging im Jahr 2007 etwa jeder zweite Todesfall (43,4%) auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurück [25]. Die pathologisch ursächliche Arteriosklerose kann schon im Kindesalter beginnen. Folgen einer fortschreitenden Arteriosklerose sind die periphere arterielle Verschlusskrankheiten, die koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall und Nierenversagen [26].

Der Arteriosklerose liegt eine multifaktorielle Pathogenese zu Grunde. Zu den vielfältigen Risikofaktoren gehören Lebensalter, Rauchen, Bluthochdruck, anhaltender Stress, Dyslipoproteinämie, Adipositas, Diabetes mellitus und ein bewegungsarmer Lebensstil, die alle eine frühe Schädigung der Endothelfunktion bewirken [27].

1.2.2 Pathophysiologie der Arteriosklerose

Der Entstehungsprozess der Arteriosklerose erstreckt sich über Jahrzehnte. Am Anfang steht eine Einlagerung von Low-density-Lipoproteinen (LDL) in der subendothelialen Bindegewebeschicht der Intima, das dort oxidiert und enzymatisch umgebaut wird. Oxidiertes LDL aktiviert Makrophagen und T-Lymphozyten, die in die Gefäßwand einwandern und dort eine chronische Entzündungsreaktion unterhalten. Makrophagen phagozytieren das LDL und akkumulieren als mit Lipiden überladene Schaumzellen in der Intima. Im nächsten Schritt wandern glatte Muskelzellen angelockt durch leukozytäre Chemokine aus der Media in die Intima ein. Oft kommt es während der Plaquereifung zu Verkalkungen. Eine bindegewebige Kapsel stabilisiert die Plaque. Durch eine Zunahme des Gefäßdurchmessers wird das Plaquewachstum zunächst kompensiert, bevor eine fortschreitende

Stenosierung beginnt. Dieses langsame Wachstum stabiler arteriosklerotischer Plaques ist die Grundlage stabiler, belastungsabhängiger Ischämiesyndrome. Rupturiert eine Plaque führt dies zu einem Kontakt der Blutbestandteile mit dem hochthrombogenen Plaqueinneren und es kann zu plötzlichen thrombotischen Kompletterschlüssen kommen. Potentielle Folgen sind je nach Lokalisation akute Extremitätenischämie, Myokardinfarkt oder Schlaganfall [28].

Eine weitere Grundlage der Entstehung von Arteriosklerose ist die endotheliale Dysfunktion. Endotheliales NO bewirkt eine Vasodilatation und hemmt die Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion. Bei Schädigung des Endothels, z.B. durch Risikofaktoren wie Diabetes mellitus fehlt dieser Schutz der kontinuierlichen basalen NO-Sekretion [28].

1.2.3 Arteriosklerose, Diabetes Typ 2 und Adipositas

Die energiereiche Ernährung mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fetten, die bei adipösen Menschen häufig vorliegt, begünstigt eine Dyslipoproteinämie, das heisst hohe Konzentrationen des LDL und niedrige des protektiv wirkenden HDL. Außerdem ist eine Adipositas auch häufig mit Bluthochdruck assoziiert, der durch hämodynamische Veränderungen die Entstehung einer Arteriosklerose begünstigt [28].

Bei Diabetes mellitus wird durch rezidivierende Hyperglycämien bedingt das LDL vermehrt nichtenzymatisch glykosiliert. Dies wird als Trigger für die endotheliale Dysfunktion und Inflammation gesehen. Zusätzlich liegt bei Diabetes häufig eine Hypertriglyceridämie sowie eine erniedrigte Konzentration an HDL-Cholesterin vor. Außerdem geht der Diabetes mit verschiedenen proagulatorischen Veränderungen des Gerinnungssystems einher. Damit ist die Arteriosklerose beschleunigt und stärker ausgeprägt als bei Nichtdiabetikern und die Auswirkungen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren sind verstärkt [28]. Schon bei einer verminderten Glucosetoleranz besteht ein zweifach erhöhtes Risiko für eine Makroangiopathie [29].

1.3 Diabetes mellitus Typ 2

1.3.1 Epidemiologie und Pathogenese

Seit einigen Jahren steigt weltweit die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2. Prognosen deuten darauf hin, dass sich diese Entwicklung in den kommenden Jahren fortsetzen wird. In Deutschland sind bereits mehr als 7 % der Bevölkerung an Typ 2 Diabetes erkrankt. Da es aber eine große Dunkelziffer an unerkanntem Diabetes gibt, schätzt man die tatsächliche Prävalenz auf 10 %, also 7 bis 8 Millionen [30].

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 mit einer autoimmunvermittelten Zerstörung der β -Zellen des Pankreas und folgendem absolutem Insulinmangel, liegt der Pathomechanismus des Diabetes mellitus Typ 2 in einer zunehmenden Insulinresistenz, d.h. einer verminderten Wirkung des Insulins an seinen Wirkorten in Leber, Fett- und Muskelgewebe, und der damit verbundenen verminderten Glukoseaufnahme.

Der Diabetes mellitus Typ 2 verläuft in drei Phasen: Zunächst wird die sinkende Insulinsensitivität der Zielgewebe durch eine gesteigerte Insulinproduktion kompensiert und der Blutzuckerspiegel bleibt normal. In der zweiten Phase kann die steigende Insulinresistenz nicht mehr vollständig kompensiert werden und es treten trotz erhöhtem Insulinspiegel postprandiale Hyperglykämien auf. In der dritten Phase sinkt die Insulinsekretion, der nun manifeste Diabetes führt auch zu Nüchternhypoglykämien [31].

Die Stufe zwischen einer normalen Glukosetoleranz und dem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 wird auch als eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT, impaired glucose tolerance) bezeichnet. Die meist adipösen Personen mit dieser eingeschränkten Glukosetoleranz haben ein erhöhtes Risiko an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken [32].

Zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas besteht eine hohe Korrelation. Wie oben genannt tritt Diabetes mellitus Typ 2 als Folgeerkrankung bei Adipositas auf. Damit liegen dem Diabetes Typ 2 auch die gleichen

Risikofaktoren wie eine energiereiche Ernährung und Bewegungsarmut zu Grunde. In Familienstudien konnte auch 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 [33].

1.3.2 Insulinsensitivität und Fettgewebe

Die Insulinsensitivität wird deutlich durch den Körperfettgehalt beeinflusst. Menschen mit einem hohen BMI haben ein deutlich höheres Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln als solche mit einem normwertigen BMI. Entscheidender als der Gesamtkörperfettgehalt ist jedoch die Körperfettverteilung. Studien zeigen, dass Individuen mit erhöhten intrabdominellen Fettgewebe unabhängig vom Gesamtkörperfett, ein wesentlich höheres Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz und nachfolgend eines Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen [34,35]. Ein weiterer die Insulinsensitivität beeinflussender Faktor ist das bereits erwähnte Fettgewebshormon Adiponektin, dessen Plasmakonzentrationen bei Adipositas erniedrigt sind. Im Tierversuch führt Adiponektin-Gabe zu einer erhöhten Insulinsensitivität und steigert somit die Glukosetoleranz. Die erhöhte Insulinsensitivität wird v.a. auf eine verstärkte Hemmung der Glukoneogenese in der Leber zurückgeführt, aber auch eine vorteilhafte Wirkung auf die Skelettmuskulatur wird diskutiert [36].

Zur exakten Bestimmung des Gesamtkörperfettes und des viszeralen Fettes sowie des subkutanen Fettgewebes hat sich seit einiger Zeit die Magnetresonanztomographie etabliert [37]. Hierdurch werden viel präzisere Ergebnisse erzielt als mit der nur ungenauen Abschätzung durch BMI und Hüfte-Taillen-Verhältnis.

1.3.3 Insulinsensitivität und Leberfett

Als einer der Hauptwirkungsorte des Insulins ist die Leber neben Muskulatur und Fettgewebe eines der von der Insulinresistenz betroffenen Organe. Zu den physiologischen Wirkungen des Insulins in der Leber gehören die Induktion von Glykolyse und Glykogensynthese sowie die Hemmung der Glukoneogenese. Besonders letztere hemmende Wirkung wird bei erhöhtem Leberfettgehalt abgeschwächt. Dies hat eine gesteigerte endogene Glukoseproduktion zur Folge [38]. Eine Erhöhung des intrahepatischen Fettgehalts ist sowohl mit Übergewicht als auch mit einer verminderten Insulinsensitivität assoziiert. Diese positive Korrelation ließ sich bei Diabetespatienten und bei gesunden Probanden nachweisen [15, 39-40]. Ebenso wird ein Zusammenhang zwischen erhöhtem intrahepatischem Fettgehalt und Diabetes mellitus Typ 2 unabhängig vom Gesamtkörpergewicht beobachtet [15,41].

1.3.4 Insulinsensitivität und intramuskuläres Fett

Ein weiterer wichtiger Zielort des Insulins ist die Skelettmuskulatur, an der es eine gesteigerte Aufnahme und Umsetzung von Glukose bewirkt. Es scheint einen Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und intramuskulärem Fettgehalt (IMCL, intramyocellular lipids) zu geben. Mehreren Arbeitsgruppen gelang der Nachweis einer negativen Korrelation zwischen IMCL und Insulinsensitivität [42,43]. Dieser Zusammenhang gilt jedoch nicht bei Ausdauersportlern, die trotz erhöhtem intramyozellulärem Fettgehalt eine hohe Insulinsensitivität aufweisen. In einem in Bezug auf Körperfett und körperliche Leistungsfähigkeit sehr heterogenen Probandenkollektiv lässt sich primär auch kein direkter Zusammenhang zwischen IMCL und Insulinsensitivität feststellen. Es wurde jedoch eine Interaktion zwischen aerober Fitness, IMCL und Insulinsensitivität nachgewiesen. Die körperliche Leistungsfähigkeit modifiziert also den Zusammenhang zwischen IMCL und Insulinsensitivität [44]. Zur Messung des Fettgewebeanteiles in Leber und Skelettmuskel steht heute

mit der Magnetresonanztomographie eine nicht invasive Methode zur Verfügung, die sich als ähnlich genau erwiesen hat wie biochemische oder histologische Nachweismethoden und außerdem eine Unterscheidung zwischen extra- und intramyozellulärem Fett ermöglicht [45].

1.4 Fragestellung

Die Entstehung von adipositasbedingten Komplikationen wie Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen wird also nicht allein durch das Gesamtkörperfett, ausgedrückt durch einen hohen BMI-Wert, begünstigt. Auch die Verteilung des Körperfettes, insbesondere der Anteil an ektopen Fettansammlungen in Leber und Skelettmuskulatur spielt eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung des individuellen Risikos. Es scheint sehr wohl Menschen zu geben, die trotz Adipositas weder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, noch für Arteriosklerose und die daraus folgenden kardiovaskulären Erkrankungen haben.

Diese Studie hat das Ziel zu untersuchen, ob es eine solche benigne Adipositas gibt, bei der trotz eines hohen BMI-Wertes im Vergleich zu normalgewichtigen Menschen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und Arteriosklerose besteht. Außerdem sollen die Faktoren, die diesen Phänotyp auszeichnen, identifiziert werden. Damit wäre die Früherkennung von Individuen mit einem hohen Diabetes- und Arterioskleroserisiko und damit eine frühzeitige Intervention möglich. Die Erkennung solch eines Phänotyps würde es außerdem erlauben die Mechanismen, die an der Pathophysiologie der Insulinresistenz und kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt sind genauer zu erforschen. Zusätzlich würde eine sorgfältigere Auswahl von Probanden für Untersuchungen zur Verhinderung und Erforschung dieser Erkrankungen erleichtert.

2. Probanden und Methoden

2.1 Probanden

2.1.1 Probandenkollektiv

Die für diese Arbeit verwendeten Daten stammen von 314 Probanden aus Süddeutschland mit überwiegend mitteleuropäischer Abstammung, die am Tübinger Lebensstilinterventionsprogramm (TULIP), einer Studie über die Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2, teilgenommen haben. Bei allen Probanden wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Ebenso wurde bei diesen Probanden eine kernspintomographische Untersuchung zur Beurteilung der Körperfettverteilung und eine sonographische Untersuchung der Arteria carotis communis zur Erfassung der Intima-Media-Dicke durchgeführt.

2.1.2 Studienaufbau

Alle Probanden wurden vor Beginn der Untersuchungen schriftlich und mündlich über Ablauf und Ziele der Studie und mögliche Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Sie waren jederzeit dazu berechtigt, dieses ohne Nennung von Gründen zurückzuziehen und die Teilnahme abubrechen. Die Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt. Zum Untersuchungstag erschienen die Probanden nüchtern zur Durchführung des oralen Glukosetoleranztestes. Bei allen wurden Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang und Körperfettanteil gemessen. Zudem erfolgte eine Blutentnahme, aus der Routinelaborparameter erhoben und, sofern die Probanden einwilligten, auch verschiedene DNA-Polymorphismen nachgewiesen wurden. Außerdem wurde mittels kernspintomographischer Untersuchungen der Gesamtkörperfettanteil, die Körperfettverteilung sowie die Menge des viszeralen, intrahepatischen und intramuskulären Fettes gemessen.

Ebenso wurde sonographisch die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bestimmt.

2.1.3 Einschlusskriterien

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

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

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren ein manifester Diabetes mellitus Typ 2, eine bestehende Schwangerschaft, Stillzeit, akute Entzündungen und psychiatrische Erkrankungen. Anhand einer körperlichen Untersuchung und Routinelaborparametern mussten die Probanden als gesund betrachtet werden können.

2.2 Methoden

2.2.1 Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Bei allen Probanden wurde vormittags ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Die Probanden wurden dazu angehalten, in den Wochen vor dem Test ihre Ernährungsgewohnheiten beizubehalten und unmittelbar vor dem Test eine zehnstündige Nahrungskarenz einzuhalten. Über einen peripheren

Venenzugang in der Ellenbeuge des Probanden wurde zunächst eine basale Blutentnahme vorgenommen. Diese diente der Bestimmung von Plasmaglukose, Plasmainsulin, C-Peptid und außerdem einigen Routinelaborparametern. Anschließend wurde den Probanden oral eine Glukoselösung von 75 g Glukose in 300 ml Flüssigkeit (Dextro O.G.T.®, Hoffmann- La Roche AG) verabreicht. Daraufhin erfolgten weitere Blutabnahmen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten zur wiederholten Bestimmung von Plasmaglukose, Insulin und C-Peptid. Während des Tests wurde darauf geachtet, dass sich der Proband so entspannt wie möglich verhielt und auf Nahrungsaufnahme und Rauchen verzichtete. Die Einteilung der Glukosetoleranz erfolgte gemäß den Kriterien der WHO [WHO 1999] in NGT (= normal glucose tolerance) und IGT (= impaired glucose tolerance).

Tabelle 1: Kriterien nach der WHO für die Einteilung anhand der Blutzuckerwerte in NGT , IGT und Diabetes mellitus

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

NGT = normal glucose tolerance; IGT= impaired glucose tolerance

2.2.2 Bestimmung der Intima-Media-Dicke

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos wurde morgens vor dem OGTT die Intima-Media-Dicke (IMT), ein früher Marker für Arteriosklerose, gemessen. Dazu wurde ein hochauflösendes Ultraschallgerät (AU5 idea, Esaote Biomedica, München, Deutschland) mit integriertem Elektrokardiogramm verwendet. Für die Messungen wurden unterhalb des Sinus caroticus der

rechten und linken A. carotis communis Aufnahmen aus je 2 Richtungen durchgeführt. Je Aufnahme fanden 3 Messungen bei eingefrorener Darstellung statt, jeweils während der R-Zacke des parallel geschriebenen EKG. Die IMT war hierbei definiert als der Abstand zwischen der vorderen Kante der ersten echoreichen Linie, die die Lumen-Intima-Grenze darstellt, und der vorderen Kante der zweiten echoreichen Linie, als Korrelat der kollagenreichen äußeren Schicht der Adventitia.

2.2.3 Bestimmung des Körperfettgehalts mittels bioelektrischer Impedanzmessung

Der Körperfettgehalt der Probanden wurde durch bioelektrische Impedanzmessung mit dem Gerät BIA-101, RJL Systems, Detroit, USA bestimmt. Hierzu wurden an Arm und Bein einer Körperseite jeweils zwei Elektroden befestigt, über die ein Resistance- und ein Reactance-Wert gemessen wurde. Aus diesen beiden Messwerten wurde, unter Berücksichtigung von Gewicht, Geschlecht, Alter und Größe der Probanden, der prozentuale Körperfettgehalt, der Körperwassergehalt und die fettfreie Körpermasse (= Lean-Body-Mass) berechnet. Dazu diente 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 MI 48224, USA). Die Normwerte des Körperfettgehalts sind von Alter und Geschlecht abhängig.

Tabelle 2: Normwerte Körperfettgehalt

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

Zur Erfassung des Gesamtkörperfettanteils sowie des viszeralen und des subkutanen Fettanteils wurde eine T1-gewichtete Ganzkörpermagnetresonanztomographie mit dem Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, durchgeführt. Hierfür wurden 90-120 parallele Transversalschnittbilder mit einer Schichtdicke von je 10 mm angefertigt und in jeder Schicht der quantitative Anteil der einzelnen Gewebetypen ermittelt.

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

2.2.4.2 ¹H-Magnetresonanzspektroskopie

Die Methode der volumenselektiven Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie (¹H MRS) bietet die Möglichkeit, gering konzentrierte Stoffwechselmetabolite von wenigen Volumenprozent aus selektierten Regionen von wenigen cm³ 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 Ganzkörpermagnetographen (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen) durchgeführt.

2.2.4.2.1 ¹H MRS der Skelettmuskulatur zur Bestimmung intramyozellulärer Lipide

In der menschlichen Skelettmuskulatur können zwei Fettkompartimente unterschieden werden: Das Fett außerhalb der Muskelzellen

(extramyozelluläres Fett, EMCL), das in länglichen Septen um die Muskelfaserbündel abgelagert ist, und innerhalb der Muskelzellen gelegene kugelförmige Fetttropfchen (intramyozelluläres Fett, IMCL). Diese Kompartimente besitzen unterschiedliche magnetischen Eigenschaften, sogenannte Suszeptibilitätsunterschieden. Anhand dieser können sie spektroskopisch voneinander abgegrenzt werden. Außerdem beeinflusst auch die Orientierung der Muskelfasern zum statischen Magnetfeld B_0 das Signal. Für die dieser Arbeit zu Grunde liegende Studie wurde der Musculus tibialis anterior als Messpunkt gewählt, bei dem die Muskelfasern nahezu parallel zur Muskelachse und somit zum statischen Magnetfeld B_0 liegen. Der Gehalt an IMCL wird in willkürlichen Einheiten (arbitrary units, a.u.) ausgedrückt, die sich aus dem Verhältnis des Integrals des ICML-Signals zum Integral des Methyl-Signal des Kreatins ergeben.

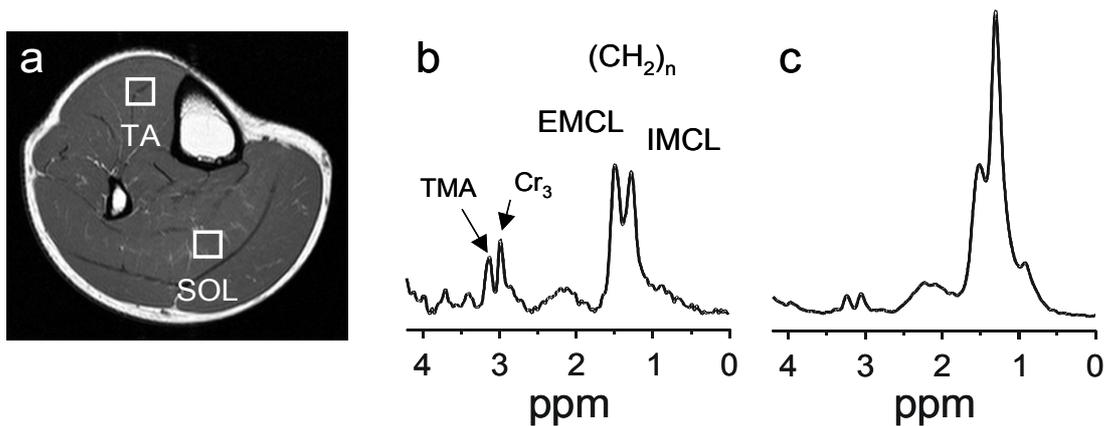


Abb. 1: ^1H MR-Spektren aus der Wadenmuskulatur

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

b) Spektrum aus dem TA

c) Spektrum aus dem SOL

2.2.4.2.2 ^1H MRS zur Bestimmung hepatischer Lipide

Ebenso wurde die volumenselektive Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie genutzt, um die Lipidanteile des Lebergewebes zu bestimmen.

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

Abbildung 2 zeigt ein typisches Spektrum aus der Leber eines gesunden insulinresistenten Probanden.

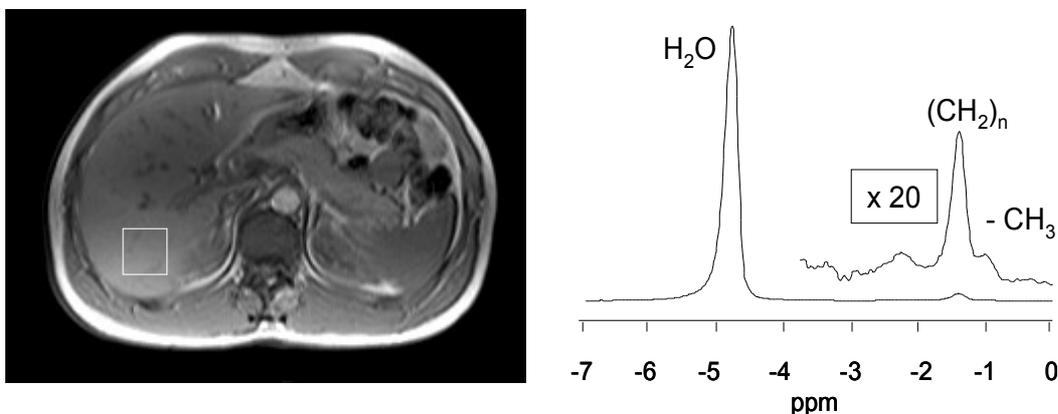


Abb.2: Volumenselektives Spektrum aus der Leber. Die Voxelposition ist im T1-gewichteten Turbo-Spin-Echo Tomogramm (links) eingezeichnet.

2.2.5 Probenverarbeitung

2.2.5.1 Bestimmung des Blutglukosespiegels

Die Bestimmung der Blutglukose beim OGTT erfolgte sofort nach der Blutentnahme am Bett des Probanden. Verwendet wurde dafür das Gerät YSI 2300 STAT plus (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, CO, USA), das nach der Glukose-Oxidase-Methode arbeitet.

2.2.5.2 Bestimmung der Plasmakonzentration von Insulin

Für die Bestimmung der Insulinkonzentration im Plasma wurde das Microparticle Enzyme Immunoassay Verfahren von Abott Laboratories, Tokio, Japan, verwendet.

2.2.5.3 Bestimmung der Serumkonzentration freier Fettsäuren

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

2.2.5.4 Bestimmung des Plasmaspiegels von C-Peptid

Die Messung von C-Peptid erfolgte durch einen Radioimmunoassay von Byk-Sangtec, Dietzenbach, Deutschland.

2.2.5.5 Bestimmung des Serumspiegels von Adiponektin

Für die Bestimmung der Serumspiegel von Adiponektin wurden die Blutproben sofort nach der Abnahme bei 4 Grad Celsius zentrifugiert und das abpipettierte Serum bei -20 Grad Celsius eingefroren. Bei dieser Lagerung bleibt der Adiponektinspiegel konstant und kann auch noch nach Jahren bestimmt werden, ohne dass Änderungen auftreten. Die Adiponektinbestimmung erfolgte durch einen Radioimmunoassay der Firma LINCO Research Inc., St. Charles, MO, USA.

2.2.6 Berechnungen

2.2.6.1 Matsuda Index

Zur Abschätzung der Insulinsensitivität (ISI_{est}) wurde der Index nach Matsuda und DeFronzo [Masafumi 1999] aus den Daten des OGTT wie folgt berechnet:

$$ISI_{\text{est}} = \frac{10000}{\sqrt[2]{(FPG \times FPI) \times (mGlc \times mIns)}}$$

Dabei steht FPG für den Nüchtern-glukosewert, FPI für den Nüchterninsulinwert, mGlc für die mittlere OGTT-Glukose-Konzentration (Mittelwert aus BZ0, BZ30, BZ 60, BZ90, BZ120) und mIns für die mittlere OGTT-Insulin-Konzentration (Mittelwert aus Ins0, Ins30, Ins60, Ins90, Ins120).

2.2.6.2 HOMA-IR

Ebenso wurde zur Bestimmung der Insulinresistenz der Homöostase-Assessment-Modell Insulinresistenz-Index (HOMA-IR) herangezogen:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Nüchterninsulin } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Nüchtern-glukose } [\text{mmol/l}] / 22,5$$

Normwert < 2,5

2.2.6.3 Plasmainsulin-AUC, Plasma-C-Peptid-AUC und Insulinclearance

Aus den Plasmainsulinkonzentrationen der verschiedenen Abnahmezeitpunkte während des OGTT wurde die Plasmainsulin-AUC (Area under the curve) berechnet:

$$\text{AUC} = 0,5 \times (0,5 \times \text{Ins0} + \text{Ins30} + \text{Ins60} + 0,5 \times \text{Ins120})$$

Analog erfolgte die Berechnung der C-Peptid-AUC aus den Plasma-C-Peptidkonzentrationen.

Aus diesen Berechnungen wurde die Insulinclearance erhoben:

$$\text{CL} = \text{C-Peptid-AUC} / \text{Insulin-AUC}$$

2.2.6.4 BMI (Body-Mass-Index)

Der Body-Mass-Index ist folgendermaßen definiert:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körperlänge [m]}^2$$

Tabelle 3: Body-Mass-Index

Normalgewicht	20-24,9 kg/m ²
Übergewicht	25-29,9 kg/m ²
Adipositas	≥ 30 kg/m ²

2.2.6.5 WHR (waist-to-hip-ratio)

Aus Hüft- und Taillenumfang wurde der WHR berechnet:

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

Der Normwert für die WHR liegt bei < 1,0 bei Männern und < 0,85 bei Frauen.

2.2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket JMP 4.0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Die Darstellung der Daten erfolgte als Mittelwert (M) +/- Standardfehler.

Mittels Shapiro-Wilk W Test wurden die Ergebnisse auf Normalverteiltheit überprüft. Nicht normalverteilte Werte, wie Leberfett, Insulinsensitivität, Körperfettverteilung, wurden für die statistischen Analysen logarithmiert, um so eine Normalverteilung dieser Parameter zu erreichen.

Die Probanden wurden nach ihrem BMI-Wert in drei Gruppen eingeteilt: Die Gruppe der Normalgewichtige (BMI < 25 kg/m²), die Gruppe der Übergewichtigen (BMI 25-29,9 kg/m²) und die Gruppe der Adipösen (BMI ≥ 30 kg/m²). Die adipöse Gruppe wurde nach ihrer beim OGTT erhobenen Insulinsensitivität weiter aufgeteilt. Das oberste Viertel, d.h. die 25% mit der

höchsten Insulinsensitivität innerhalb der adipösen Gruppe, stellt die Gruppe der adipösen insulinsensitiven (IS) Probanden dar. Die unteren drei Viertel dementsprechend die Gruppe der adipösen insulinresistenten (IR).

Die Mittelwertdifferenzen der Gruppen wurden mit dem Tukey-Kramer HSD (honestly significant difference) Test untersucht um so verschiedene Arten von Mehrfachvergleichen zu ermöglichen.

Zur Bewertung und Optimierung der Analysestrategie wurde die Vorhersagekraft der Parameter für die Aufteilung der Gruppen mittels Receiver operating characteristic (ROC) bestimmt. Ein P-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Im Folgenden wird r für die Korrelationskoeffizienten und p für das Signifikanzniveau verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Anthropometrische und metabolische Daten des gesamten Probandenkollektivs

Die Daten zur Untersuchung der benignen Adipositas wurden aus einem Gesamtkollektiv von 314 Teilnehmern aus dem Tübinger Lebensstilinterventionsprogramms erhoben. Die Probanden waren zwischen 18 und 69 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter betrug 45 Jahren. Der Anteil der Probanden weiblichen Geschlechtes überwog mit 193 Frauen gegenüber 121 Männern.

Für Totalkörperfett, Körperfettzusammensetzung, ektope Fetteinlagerung in Leber und Skelettmuskel und Insulinsensitivität war die Streubreite der Messergebnisse besonders weit. Die im OGTT gemessene Glukosetoleranz reichte von 4,0 bis 15,4 mM. Bei 10 Probanden wurde ein bisher noch nicht diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt. 101 Probanden hatten eine Fettleber, das heißt einen Leberfettanteil von über 5,56 % [46]. Die im OGTT erhobene Insulinsensitivität korrelierte stark mit der Höhe des BMI als Parameter für Übergewicht ($r = -0,45$; $p < 0,0001$), dem Taillenumfang ($r = -0,42$; $p < 0,0001$), dem Gesamtkörperfett (MRT-Messung) ($r = -0,38$; $p < 0,0001$), dem sukutanen Bauchfett ($r = -0,38$; $p < 0,0001$) und dem viszeralen Fett ($r = -0,41$; $p < 0,0001$) ebenso wie mit dem intramyozellulären Fett ($r = -0,27$; $p < 0,0001$) und dem Leberfett ($r = -0,54$; $p < 0,0001$).

3.2 Messergebnisse der vier Gruppen

3.2.1 Demographische Daten

Die Gruppe der Normalgewichtigen, der Übergewichtigen und der Adipösen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Geschlechteranteile: In der Gruppe der Normalgewichtigen betrug der Anteil männlicher Probanden 17%, in der Gruppe

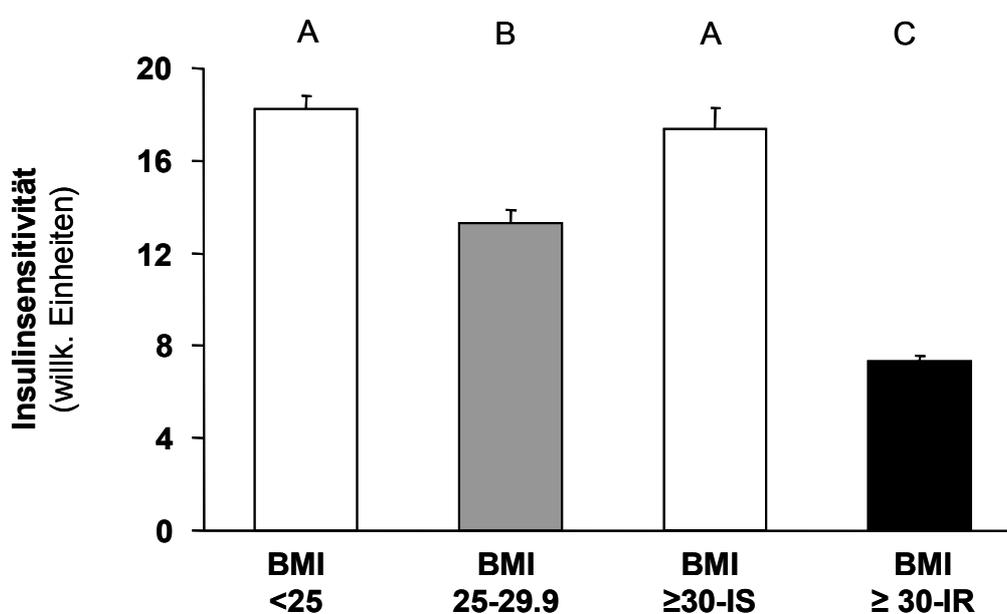
der Übergewichtigen 47% und in der Gruppe der Adipösen 38%. In den beiden Gruppen der Adipösen war der Anteil an Männern und Frauen jedoch gleich hoch. Die Alterverteilung und auch die Körpergröße der Probanden war zwischen den Gruppen etwa gleich, so dass sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten.

3.2.2 Insulinsensitivität

Um Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 zwischen den vier Gruppen zu vergleichen wurden die Gruppen auf Unterschiede hinsichtlich der aus den Messungen des OGTT berechneten Insulinsensitivität untersucht.

In den Gruppen der Übergewichtigen und der IR-Adipösen wurde im Vergleich zu der Gruppe der Normalgewichtigen eine niedrigere Insulinsensitivität festgestellt. Die Gruppe der IS-Adipösen mit einem mittleren BMI von $34 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$ hatte jedoch fast die gleiche Insulinsensitivität wie die Gruppe der Normalgewichtigen mit einem mittleren BMI von $23 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$ (Diagramm 1).

Diagramm: 1



Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei der Bestimmung des HOMA-IR und der Insulinclearance: Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich der Gruppe der Normalgewichtigen zu der Gruppe der Übergewichtigen und der Gruppe der IR-Adipösen, nicht jedoch zu der Gruppe der IS-Adipösen (Tab.4).

Ebenso waren die Adiponektinspiegel in der Gruppe der Normalgewichtigen am höchsten mit einem signifikanten Unterschied zu den Gruppen der Übergewichtigen und der IR-Adipösen. Zwischen der Gruppe der IS-Adipösen und der Gruppe der Normalgewichtigen bestand auch hier jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 4).

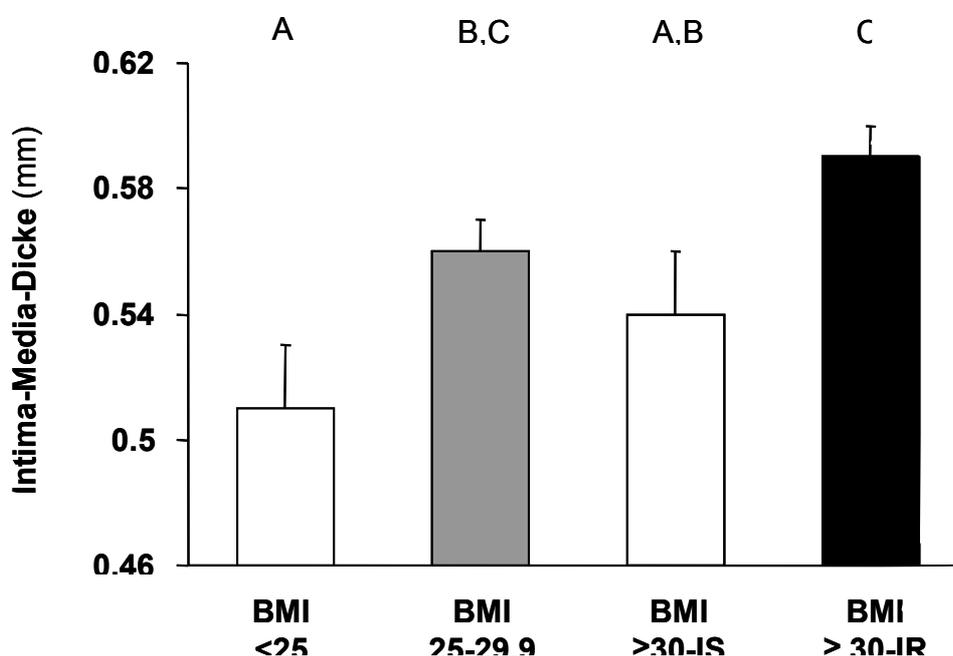
Tabelle 4: HOMA-IR, Insulinresistenz und Adiponektin

BMI	<25	25-29,9	≥ 30-IS	≥ 30-IR
HOMA-IR (arb.units)	1,43 ± 0,10 ^A	2,16 ± 0,12 ^B	1,45 ± 0,06 ^A	3,63 ± 0,15 ^C
Insulin-CL (arb.units)	6,75 ± 0,30 ^A	5,73 ± 0,16 ^B	6,36 ± 3,10 ^{A,B}	4,37 ± 0,11 ^C
Adiponektin (µg/ml)	18,35 ± 1,74 ^A	13,11 ± 0,95 ^B	16,55 ± 1,73 ^{A,B}	12,41 ± 0,61 ^B

3.2.3 Intima-Media-Dicke

Zum Vergleich des kardiovaskulären Risikos zwischen den Gruppen wurde die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis als früher Arteriosklerosemarker herangezogen. Diese war, unter Einbeziehung des Alter als stärkster Einflussfaktor, in der Gruppe der Normalgewichtigen am niedrigsten. Dieser Unterschied war jedoch nur zu der Gruppe der Übergewichtigen und der Gruppe der IR-Adipösen statistisch signifikant. Zwischen den Normalgewichtigen und der Gruppe der IS-Adipösen hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Intima-Media-Dicke war also in der Gruppe der IS-Adipösen im Vergleich zu der Gruppe der IR-Adipösen signifikant niedriger (Diagramm 2).

Diagramm: 2



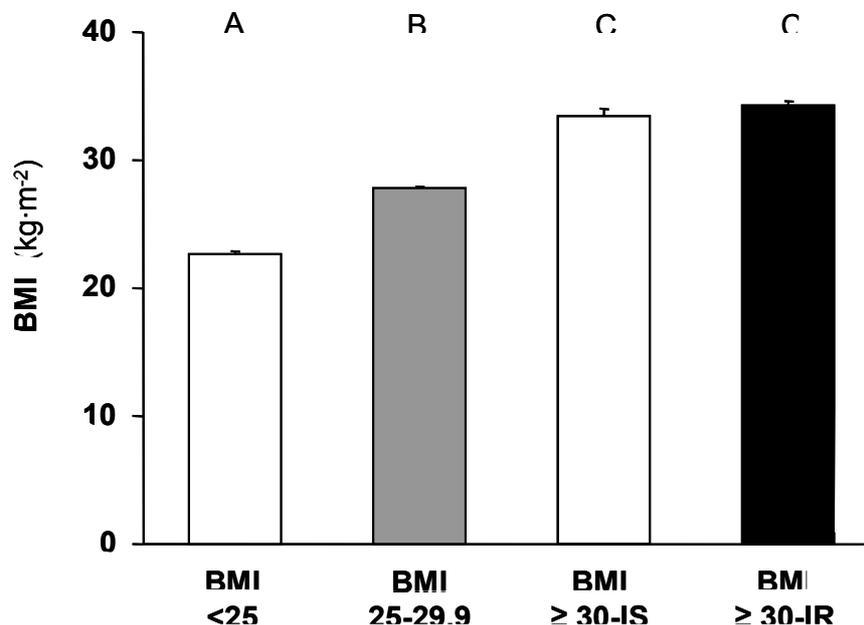
3.2.4 Einfache Messungen der Adipositas

Die normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Probanden, die nach ihrem unterschiedlichen BMI in die entsprechenden Gruppen aufgeteilt waren, unterschieden sich ebenso in den Kategorien Körpergewicht, Taillenumfang und Körperfettanteil. Zwischen den zwei Gruppen der Adipösen, der Gruppe der IS-Adipösen und der Gruppe der IR-Adipösen, zeigten sich in diesen Kategorien keine statistisch signifikanten Unterschiede. (vgl. Diagramm 3, Tabelle 5).

Tabelle 5: Körpergewicht, Taillenumfang und Körperfett

	Normalgewicht	Übergewicht	IS-Adipös	IR-Adipös
Gewicht (kg)	64.8 ± 1.0 ^A	82.9 ± 0.8 ^B	99.6 ± 2.2 ^C	98.7 ± 1.4 ^C
Taillenumfang (cm)	79.2 ± 1.0 ^A	94.0 ± 0.7 ^B	104.6 ± 1.7 ^C	107.4 ± 1.0 ^C
Körperfett (%)	26.9 ± 1.0 ^A	29.9 ± 0.6 ^B	36.6 ± 1.3 ^C	36.9 ± 0.8 ^C

Diagramm: 3



3.2.5 Körperfettmessung (MR-Tomographie)

Außerdem wurde untersucht, ob eine genauere Bestimmung von Gesamtkörperfett und Körperfettverteilung mittels MR-Technologie ähnliche Ergebnisse ergibt wie die einfachen Messungen mittels Bestimmung von Körpergewicht, BMI, Körperfettanteil und Taillenumfang. Wiederum wurden zwischen den Gruppen der Normalgewichtigen, der Gruppe der Übergewichtigen und den zwei Gruppen der Adipösen Unterschiede im Gesamtkörperfett (Diagramm 4), subkutanem abdominellem Fett (Diagramm 5) und viszeralem Fett (Diagramm 6) festgestellt. In der Gruppe der Normalgewichtigen waren die Ergebnisse jeweils niedriger als in jeder der anderen Gruppen. Zwischen der Gruppe der IS-Adipösen und der Gruppe der IR-Adipösen zeigten sich jedoch auch hier ähnliche Ergebnisse. Zwar ergab die Messung des viszeralen Fettes bei der Gruppe der IS-Adipösen etwas niedrigere Ergebnisse, doch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Diagramm: 4

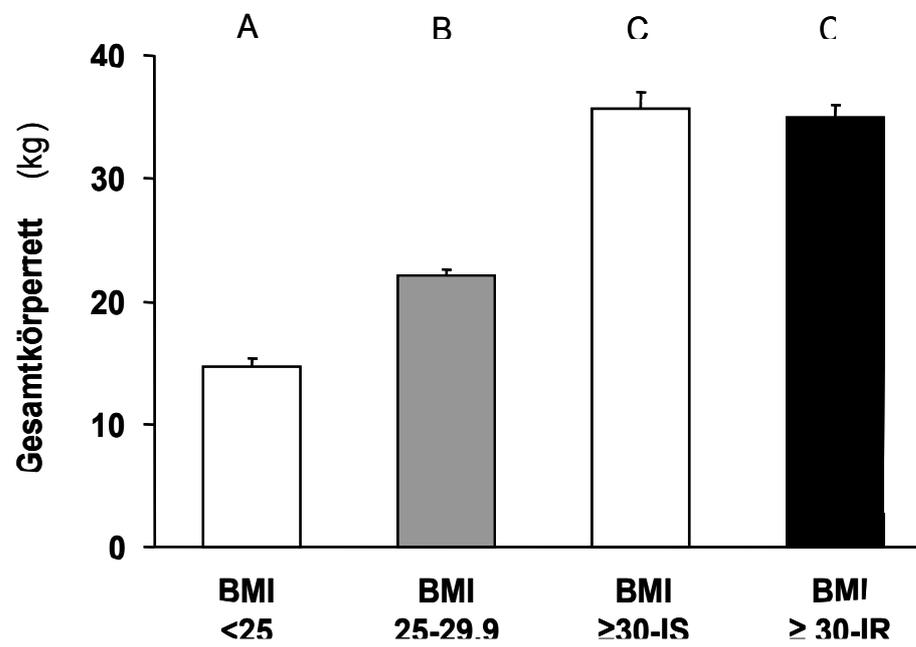


Diagramm: 5

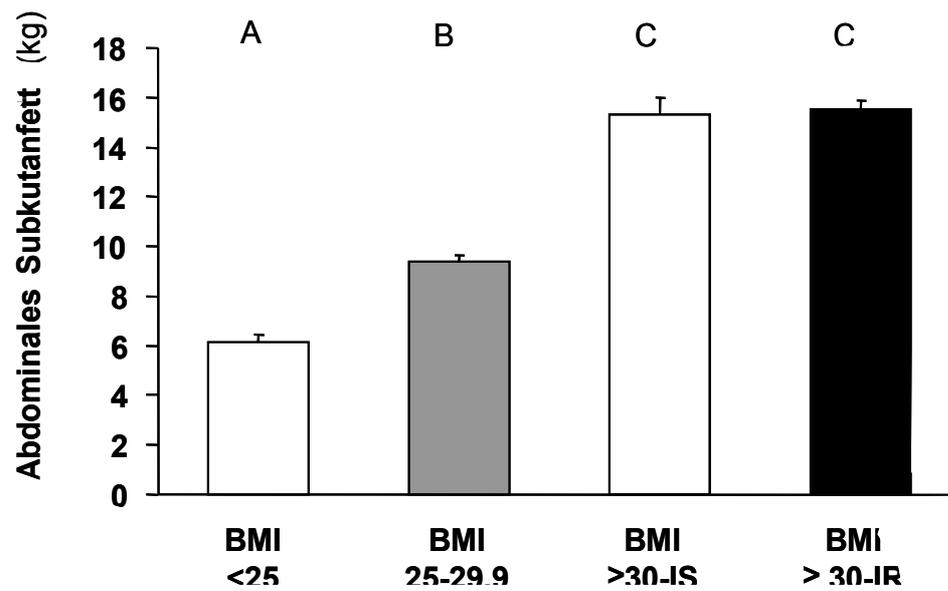
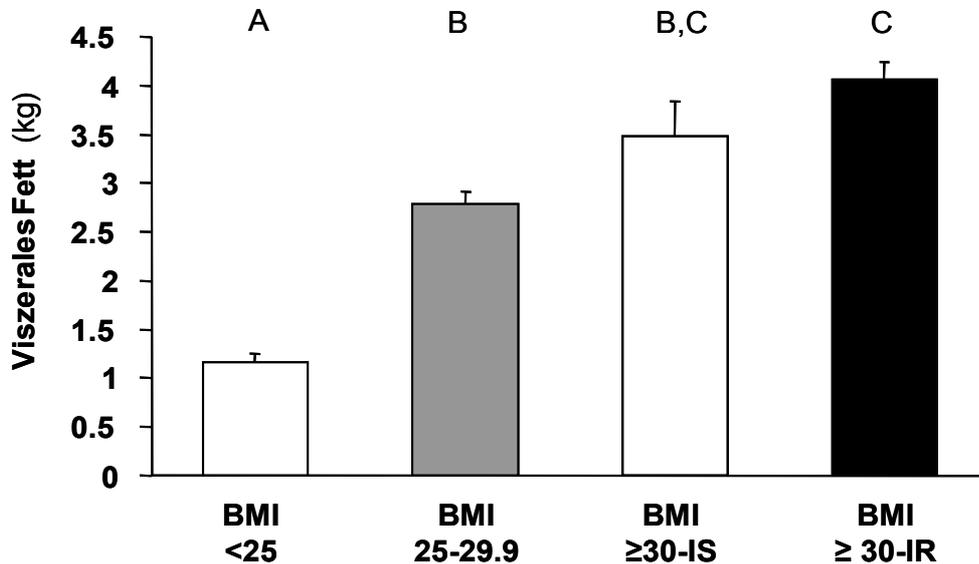


Diagramm: 6



3.2.6 Ektopes Fett (¹HMRS)

Um Unterschiede hinsichtlich ektoper Fettansammlungen in Skelettmuskulatur und Leber zwischen den Gruppen zu erfassen wurden die Ergebnisse der magnetresonanztomographischen Messungen verglichen.

Hinsichtlich des intramyozellulären Fettes wurden hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Normalgewichtigen, der Übergewichtigen und der IR-Adipösen gefunden. Die Gruppe der IS-Adipösen hatte jedoch signifikant niedrigeres intramyozelluläres Fett als die Gruppe der IR-Adipösen (Diagramm 7).

Ebenso wurden die Ergebnisse der spektroskopischen Messungen des Leberfettanteiles verglichen. Dieser war in der Gruppe der Normalgewichtigen im Vergleich zu allen drei anderen Gruppen am niedrigsten. Zwischen der

Gruppe der Übergewichtigen und der Gruppe der IS-Adipösen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Leberfettes. In der Gruppe der IR-Adipösen war dieser Parameter im Vergleich zu jeder der anderen Gruppen am höchsten.(Diagramm 8).

Diagramm: 7

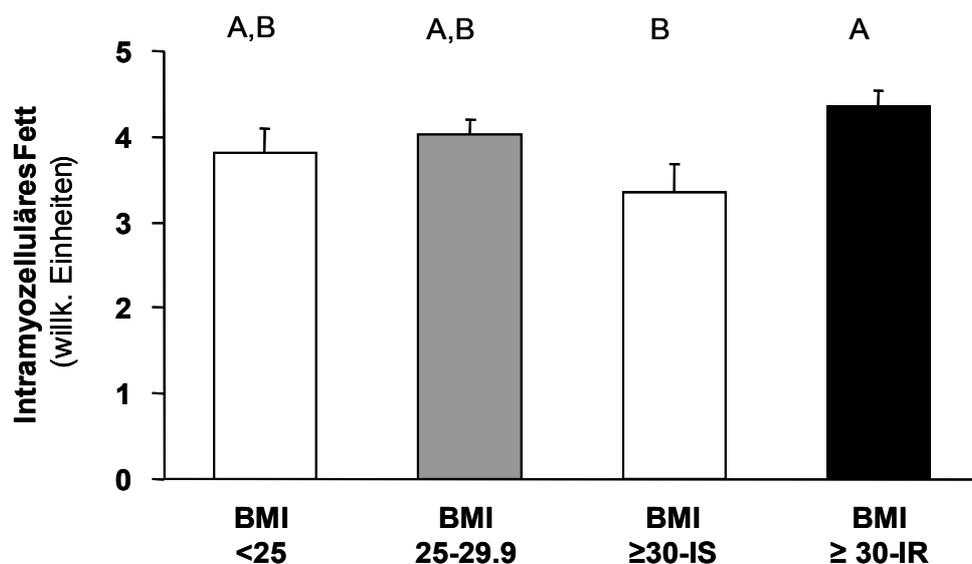
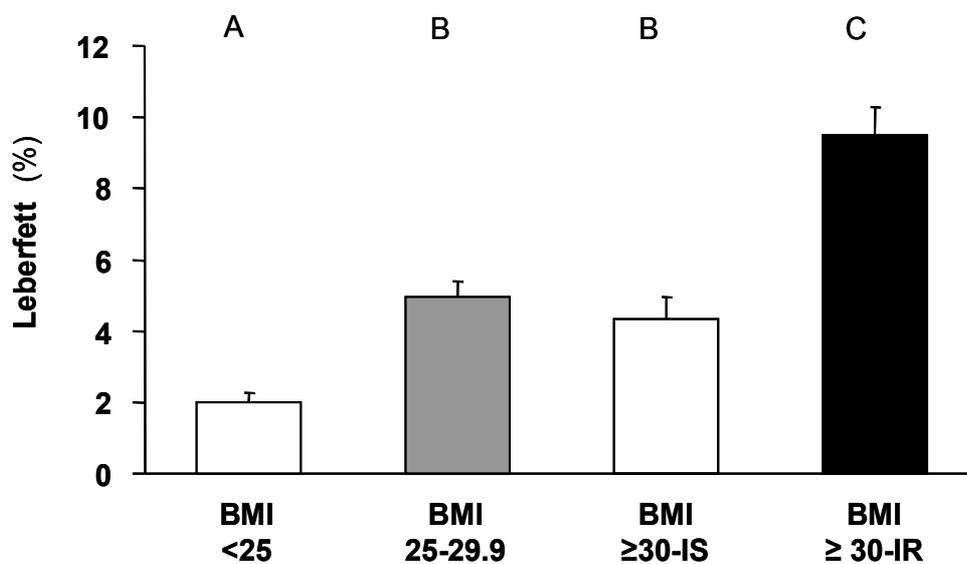


Diagramm: 8



Ähnliche Ergebnisse ergab eine Untersuchung der Fettleberprävalenz zwischen den vier Gruppen. Diese war in der Gruppe der Normalgewichtigen am niedrigsten und in der Gruppe der IR-Adipösen am höchsten. Zwischen der Gruppe der Übergewichtigen und der Gruppe der IS-Adipösen zeigte sich kein signifikanter Unterschiede (Tab. 4).

Tabelle 4: Fettleberprävalenz

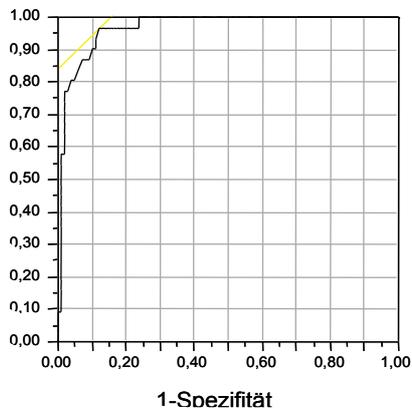
BMI	<25	25-29,9	≥ 30-IS	≥ 30-IR
Fettleber %	6 ^A	27 ^B	29 ^B	56 ^C

3.2.7 Parameter für hohe Insulinsensitivität bei Adipositas

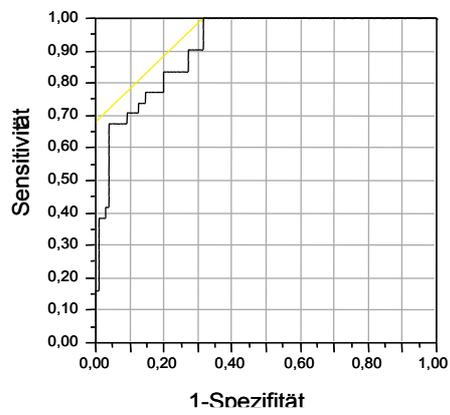
Da es also unter adipösen Menschen eine Gruppe insulinsensitiver Individuen mit einem geringen kardiovaskulären Risiko gibt stellt sich die Frage, welche Parameter im Blut als Kennzeichen für solch eine benigne Adipositas nachweisbar sind. Hierfür wurde der Vorhersagewert der häufig verwendeten Routineparameter Nüchterninsulin, Glukose und C-Peptid überprüft. Ebenso wurden Adiponektin und FFA als Vorhersageparameter untersucht. Hierfür wurden die AUC der ROC-Kurven dieser Parameter berechnet (Abbildung 3). Für die Vorhersage der Insulinsensitivität bei der Gruppe der IS-Adipösen unter allen adipösen Probanden wurde für Insulin eine AUC von 0,97 festgestellt, für C-Peptid: 0,91 und für Glukose 0,70. Für Adiponektin betrug die AUC lediglich 0,63 und für FFA 0,58. Für den stärksten vorherbestimmenden Faktor, Nüchterninsulin, lässt ein Wert unter 53 pM eine Insulinsensitivität bei Adipositas erwarten. Die Sensitivität für diesen Parameter beträgt 0,97 und die Spezifität 0,88.

Abb.3: ROC-Kurven von Nüchterninsulin, C-Peptid und Glukose

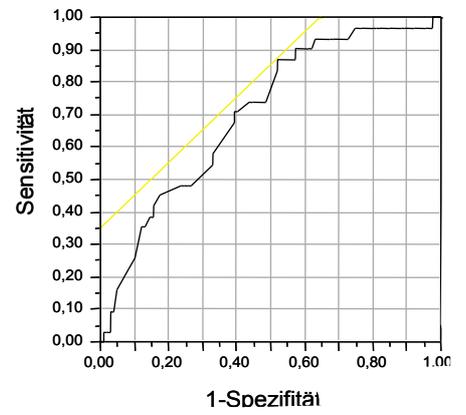
Insulin



C-Peptid



Glukose



4. Diskussion

4.1 Benigne Adipositas

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, zu untersuchen, ob eine benigne Adipositas existiert, bei der trotz Fettsucht wahrscheinlich ein vermindertes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und Arteriosklerose und die daraus folgenden kardiovaskulären Erkrankungen besteht. Adipositas gilt als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankungen. Hierfür ist jedoch nicht allein das Gesamtkörperfett entscheidend, sondern vielmehr auch die Verteilung des Körperfettes, insbesondere der Anteil an ektopen Fettansammlungen in Leber und Skelettmuskulatur. Es scheint sehr wohl adipöse Menschen zu geben, bei denen trotz eines hohen BMI als Maß für das Gesamtkörperfett kein erhöhtes Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Komplikationen vorliegt. Bei dieser Studie sollten Individuen mit solch einer gutartigen Adipositas identifiziert werden.

Tatsächlich zeigte sich für die Insulinsensitivität bei den zwar adipösen, aber dennoch verhältnismäßig insulinempfindlichen Probanden, die als die 25 % der adipösen Probanden mit der höchsten Insulinsensitivität aus der gesamten Gruppe der adipösen Probanden definiert waren, im Vergleich zu der Gruppe der Normalgewichtigen kein statistisch signifikanter Unterschied. Ebenso ergab die Messung der Intima-Media-Dicke als Parameter für das Arterioskleroserisiko in der Gruppe der IS-Adipösen ähnliche Ergebnisse wie in der Gruppe der Normalgewichtigen. Es gibt also für die Insulinsensitivität, welche ein wichtiger Prädiktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 darstellt, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit Normalgewicht und Probanden mit dieser gutartigen Adipositas.

Insgesamt hatten 10 % des gesamten Studienkollektivs und 25 % der adipösen Probanden diesen vorteilhaften Phänotyp mit hoher Insulinsensitivität oder auch „benigne Adipositas“.

Bereits vor Durchführung dieser Studie lagen Daten aus der Literatur vor, die die Existenz einer benignen Adipositas vermuten ließen [47]. In einer kleinen Studie unter Pima Indianern und Europäern wurde der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Als homogenes und gut untersuchtes Kollektiv mit einer überdurchschnittlich hohen Neigung zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes eignet sich der Stamm der Pima-Indianer hervorragend für Studien zur Erforschung dieser Erkrankung. Bei jener Studie wurde gezeigt, dass mit zunehmender Adipositas die Insulinsensitivität abfällt. Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht linear. Bei schwer adipösen Pima Indianern findet sich trotz weiterer Zunahme der Adipositas kein weiteres Absinken der Insulinsensitivität mehr. Unter Berücksichtigung der aeroben Fitness waren die Unterschiede in der Insulinsensitivität sogar nur zu 25 % auf eine erhöhte Adipositas zurückzuführen [48].

In einer weiteren Studie zur Identifizierung von insulinresistenten Individuen waren 17 % der übergewichtigen und adipösen Probanden relativ insulinresistent [49]. In einer anderen Studie wurden Mechanismen untersucht, die eine hohe Insulinempfindlichkeit in adipösen Individuen erklären könnten. Hierfür wurden zwei übergewichtige Patienten mit multipler symmetrischer Lipomatose (MSL) untersucht [50]. Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch regionale subkutane Fettgewebsansammlungen, insbesondere symmetrisch verteilte Fettablagerungen im Nacken, am Oberkörper und an Armen und Beinen [51]. In jener Studie zeigten die Probanden mit MSL eine höhere Insulinsensitivität als die nach dem BMI paarweise zugeordnete Kontrollgruppe und eine niedrigere Menge an Leberfett, viszeralem Fett und intramyozellulärem Fett [50]. Dieses Syndrom ist jedoch sehr selten [51], wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird.

Die jetzigen Daten fundieren also die Hypothese, dass eine benigne Adipositas, definiert nach phänotypischer Insulinsensitivität und Artheroskleroserisiko, innerhalb einer Allgemeinpopulation, die als Risikogruppe für Typ 2 Diabetes ausgewählt wurde, identifiziert werden kann.

4.2 Insulinsensitivität und viszerales Fett

Ein weiteres Ziel dieser Studie war, Merkmale der benignen Adipositas zu identifizieren. Hierzu wurden verschiedene phänotypische Charakteristika der Probandengruppen verglichen. Beim Vergleich des viszeralen Fettes zeigte sich als zweite Erkenntnis dieser Studie, dass die Messung des viszeralen Fettes ein geeignetes Mittel zur Unterscheidung zwischen insulinempfindlichen und insulinresistenten Individuen bei Normal- und Übergewichtigen darstellt. Bei adipösen Menschen zeigte sich die Vorhersagekraft des Viszeralfettes jedoch als relativ schwach. Das viszerale Fett war in der Gruppe der IS-Adipösen im Vergleich zu der Gruppe der IR-Adipösen zwar niedriger, dieser Unterschied erwies sich aber als statistisch nicht signifikant. Außerdem war der Taillenumfang in beiden Gruppen fast identisch. Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass übermäßiges Fett [52-55] und insbesondere chronisch entzündetes viszerales Fettgewebe [56] die Insulinsensitivität beeinflusst. Mit zunehmender Adipositas scheinen jedoch andere, von übermäßigem viszeralen Fett unabhängige Faktoren wichtiger für die Regulation der Insulinempfindlichkeit zu werden.

4.3 Insulinsensitivität und ektopes Fett

Die dritte Erkenntnis, die aus der Studie gewonnen werden konnte, war, dass ektopes Fettansammlungen in Skelettmuskulatur und Leber einen wichtiger Einflussfaktor für die Insulinsensitivität darstellen. Beide Parameter waren in der Gruppe der IS-Adipösen signifikant niedriger als in der Gruppe der IR-Adipösen. Unter allen untersuchten phänotypischen Merkmalen und metabolischen

Parametern stellte sich der Unterschied im Leberfett als am bedeutendsten heraus. In der Gruppe der IS-Adipösen war die Fettansammlung in der Leber 54% geringer als in der Gruppe der IR-Adipösen. Diese weitere Entdeckung stützt die Hypothese, dass ektope Fettablagerungen wie in der Leber und auch der Skelettmuskulatur zu den Faktoren zählen, die mit zunehmender Adipositas für die Regulation der Insulinempfindlichkeit an Bedeutung gewinnen. Mehrere Studien dokumentierten einheitlich die vorherrschende Rolle der Fettleber in der Regulation des Glukose- und Fettmetabolismus [15, 57-61]. Erhöhte Fettansammlungen in der Leber gehen mit einer Entzündung des Fettgewebes [62], Arteriosklerose und dem metabolischen Syndrom [63-67] einher. Dieser Vorgang ist sogar unabhängig von der viszeralen Fettablagerung [68,69]. Folglich zeigen die vorliegenden Daten, dass das Leberfett eine der aussagekräftigsten Determinanten für die benigne Adipositas darstellt. Außerdem unterstreichen die Ergebnisse die Feststellung, dass Vorbeugung und Reduktion von Fettansammlungen in der Leber die Insulinsensitivität erhalten und vor Arteriosklerose schützen kann, sogar bei weiterer Zunahme der Adipositas.

4.4 Parameter für Insulinsensitivität

Weiterhin wurde die Vorhersagekraft verschiedener Blutparameter zur Identifikation der benignen Adipositas untersucht. Eine hohe Vorhersagekraft solcher Parameter würde ermöglichen, auf praktikable Weise adipöse Menschen auf ihr individuelles Risiko für Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen. Von den überprüften Parametern Nüchterninsulin, Glukose und C-Peptid stellte sich das Nüchterninsulin als der geeignetste Vorhersageparameter heraus. Der obere Grenzwert von 53 pM identifizierte Probanden mit diesem vorteilhaften Phänotyp mit einer relativ hohen Sensitivität und Spezifität unter den adipösen Individuen der Probandengruppe.

4.5 Äthiologie der benignen Adipositas

Angesichts einer zunehmenden Zahl an adipösen Menschen mit Folgeproblemen wie Diabetes mellitus Typ 2 und Arteriosklerose stellt sich die Frage, was bei manchen adipösen Menschen zur Entstehung einer gutartigen Adipositas führen könnte. Die Mechanismen, die hierzu beitragen sind noch nicht vollständig verstanden.

Unter anderem kommen Varianten der Gene, die am Fettstoffwechsel beteiligt sind, in Betracht. Dazu gehören die Gene, die für die Adiponektinrezeptoren, die hepatische Lipase und den Upstream Transcription Factor 1 codieren [45, 71].

Für Adiponektin wurden zwei Rezeptoren, AdipoR1 und AdipoR2 identifiziert, deren Expression positiv mit der Insulinsensitivität korreliert [70]. Während AdipoR2 v.a. in Skelettmuskel- und Leberzellen vorkommt, wird AdipoR1 auf allen Körperzellen ausgebildet. In Studien wurde der Zusammenhang zwischen Genvarianten für den Adiponektinrezeptor 2 und den Plasmakonzentrationen an Adiponektin, Triglyceriden und VLDL, sowie einer Anreicherung von Fett in der Leber, gezeigt [45].

Der Upstream Transcription Factor 1 (UTF1) reguliert vor allem die Gene, die die hormonsensitive Lipase in den Adipozyten und die hepatische Lipase in der Leber codieren. Veränderungen in dem UTF 1 codierenden Gen führen zu einer verstärkten antilipolytischen Wirkung des Insulin in den Adipozyten [71].

Des Weiteren könnte eine erhöhte aerobe Belastbarkeit von Bedeutung sein. Die positive Wirkung von Ausdauersport zur Diabeterprävention [72] und zur Verbesserung der Insulinsensitivität ist schon länger bekannt. Bei insulinresistenten Probanden konnte auf Ebene der Skelettmuskulatur die Insulinempfindlichkeit gesteigert werden [73]. Neuere Studien zeigen, dass eine erhöhte aerobe Belastbarkeit mit einer geringeren Fettablagerung in der Skelettmuskulatur untrainierter Probanden [74] und in der Leber [75] assoziiert ist.

Auch eine Ernährung mit einem höheren Anteil an ungesättigten als gesättigten

Fettsäuren, die sich als vorteilhaft für die Fettablagerung in der Leber herausgestellt hat [76], dürfte zu dem Phänotyp einer benignen Adipositas beitragen.

Die Gruppe der adipösen Probanden war bei der vorliegenden Studie relativ klein. Daher lassen sich keine Aussagen darüber machen, wie entscheidend der Einfluss dieser einzelnen genannten Faktoren für die Entstehung der benignen Adipositas ist.

5 Zusammenfassung

Die steigende Prävalenz der Adipositas mit ihren Begleiterkrankungen wie Arteriosklerose und Diabetes mellitus Typ 2 wird weltweit zunehmend zu einer Bedrohung der Gesundheit. Diese Komplikationen scheinen jedoch nicht allein durch das Gesamtkörperfett begünstigt zu werden, sondern es gibt sehr wohl adipöse Individuen, die trotz eines hohen BMI kein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen haben.

Ziel dieser Studie war, die Existenz einer solchen benignen Adipositas zu belegen und Merkmale für diesen Phänotyp aufzuzeigen. Hierzu wurde kernspintomographisch Gesamtkörperfett, viszerales und subkutanes Fettgewebe sowie ¹HMR-spektroskopisch Fettablagerungen in der Leber und im Skelettmuskel bestimmt. Außerdem wurde die Insulinsensitivität erhoben. Die Probanden wurden nach ihrem BMI in Normalgewichtige (BMI<25), Übergewichtige (BMI 25-30) und Adipöse (BMI>30) eingeteilt, die Gruppe der Adipösen wurde außerdem noch einmal in eine insulinresistente (IS), definiert als die 25% aus der Gesamtgruppe der Adipösen mit der höchsten Insulinresistenz, und eine insulinempfindliche (IR) Gruppe, die restlichen 75% der Adipösen mit einer relativ niedrigen Insulinresistenz, geteilt.

Es stellte sich heraus, dass das Gesamtkörperfett und das viszerale Fett bei den Normalgewichtigen niedriger war als in den anderen Gruppen, hier jedoch kein Unterschied zwischen IS-Adipösen und den IR-Adipösen bestand. Ektopes Fettansammlungen in Skelettmuskulatur und besonders in der Leber und die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis waren jedoch in der Gruppe der IS-Adipösen geringer als in der Gruppe der IR-Adipösen. Die Insulinresistenz war in der Gruppe der IR-Adipösen am niedrigsten. Zwischen der Gruppe der IS-Adipösen und der Gruppe der Normalgewichtigen zeigte sich statistisch kein Unterschied in der Insulinresistenz und der Intima-Media-Dicke.

Diese Studie liefert Belege für die Existenz einer benignen Adipositas, die nicht mit erniedrigter Insulinsensitivität und erhöhten frühen Markern des Arterioskleroserisiko einhergeht. Des weiteren legen die Daten nahe, dass ektope Fettansammlungen im Skelettmuskel und in der Leber für diesen vorteilhaften Phänotyp der Adipositas eine größere Rolle spielen als das viszerale Fett.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AdipoR	Adiponektinrezeptor
AU	arbitrary units
AUC	Area under the curve
BMI	body-mass-index
EMCL	extramyozelluläres Fett
FFA	freie Fettsäuren
FPG	Nüchtern glukosewert
FPI	Nüchterninsulinwert
HOMA-IR	Homöostase-Assessment-Modell Insulinresistenz-Index
HDL	high density lipoprotein
¹ H MRS	Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie
IGT	impaired glucose tolerance
IMCL	intramyozelluläres Fett
ISI	Insulinsensitivitätsindex
IR	insulinresistent
IS	insulinsensitiv
LDL	low density lipoprotein
mGlc	mittlere OGTT-Glukose-Konzentration
mIns	mittlere OGTT-Insulin-Konzentration
NGT	normale Glukosetoleranz
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
ROC	Receiver Operating Characteristik
TULIP	Tübinger Lebensstilinterventionsprogramm
UFT-1	Upstream Transcription Factor 1
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	world health organisation
WHR	waist-hip-ratio

7. Literaturverzeichnis

- [1] WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series. 894:i-xii, 1-253, 2000
- [2] Mensink GB, Lampert T, Bermann E: Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984-2003. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 48:1348-65, 2005
- [3] Koletzko B, Girardet JP, Klish W, Tabacco O. Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future direction. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 35(2):205-12, 2002
- [4] Fontaine KR. Redden DT. Wang C. Westfall AO. Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA. 289(2):187-93, 2003
- [5] Peeters A. Barendregt JJ. Willekens F. Mackenbach JP. Al Mamun A. Bonneux L. NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Annals of Internal Medicine. 138(1):24-32, 2003.
- [6] Hauner H et al: Evidenzbasierte Leitlinien. Prävention und Therapie der Adipositas, Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2006
- [7] Stunkard AJ. Harris JR. Pedersen NL. McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. N Engl J Med. 322(21):1483-7, 1990
- [8] Sorensen TI. Holst C. Stunkard AJ. Adoption study of environmental modifications of the genetic influences on obesity. International Journal of Obesity. 22(1):73-81, 1998
- [9] Wajchenberg BL: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 21: 697-738, 2000
- [10] Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, Alméras N, Tremblay A, Bouchard C, Pérusse L, Després JP: Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. Arch Intern Med. 167: 1518-25, 2007
- [11] Lee S, Gungor N, Bacha F, Arslanian S: Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. Diabetes Care 30: 2091-7, 2007

- [12] Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 29:1599-604, 2006
- [13] Lim S, Choi SH, Park YJ, Park KS, Lee HK, Jang HC, Cho NH, Metzger BE: Visceral fatness and insulin sensitivity in women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 30: 348-53, 2007
- [14] Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R: Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care* 29: 679-84, 2006
- [15] Stefan N, Kantarzis K, Häring HU: Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev.* 29(7): 939-60, 2008
- [16] Després JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444: 881-7, 2006
- [17] Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin – its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 34(9): 469-74, 2002
- [18] 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. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941–946, 2001
- [19] Fernandez-Real, JM; Lopez-Bermejo, A; Casamitjana, R; Ricart, W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:2714–2718, 2003
- [20] Matsuda, M; Shimomura, I; Sata, M; Arita, Y; Nishida, M; Maeda, N; Kumada, M; Okamoto, Y; Nagaretani, H; Nishizawa, H; Kishida, K; Komuro, R; Ouchi, N; Kihara, S; Nagai, R; Funahashi, T; Matsuzawa, Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 277:37487–3749, 2002
- [21] Arita, Y; Kihara, S; Ouchi, N; Takahashi, M; Maeda, K; Miyagawa, J; Hotta, K; Shimomura, I; Nakamura, T; Miyaoka, K; Kuriyama, H; Nishida, M; Yamashita, S; Okubo, K; Matsubara, K; Muraguchi, M; Ohmoto, Y; Funahashi, T; Matsuzawa, Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79–83, 1999

- [22] Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: 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, 2002
- [23] Weyer, C; Funahashi, T; Tanaka, S; Hotta, K; Matsuzawa, Y; Pratley, RE; Tataranni, PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:1930–1935, 2001
- [24] Matsuzawa, Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:35–42, 2006
- [25] Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland 2007. Fachserie 12 Reihe 4, 2008
- [26] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 297:1197-206; 2007
- [27] Sanz J, Moreno PR, Fuster V: The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 51(9): 944-55, 2008
- [28] Siegenthaler W, Blum H: *Klinische Pathophysiologie*. 9. Aufl.. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006
- [29] Laakso M: Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 937-942, 1999
- [30] Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Gianei G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 46(2): 182-9, 2004
- [31] Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *La Revue de Médecine Interne* 24(11): 730-7, 2003
- [32] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26(1): 5-20, 2003
- [33] Dabiel W. Foster: *Diabetes mellitus*, *Harrisons Innere Medizin*. Verlag McGraw-Hill Publ.Comp: 16.Auflage, 2005

- [34] Cassano PA, Rosner B, Vokanas PS, Weiss ST: Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 136 (12), 1474-1486, 1992
- [35] Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhensen L, Bjorntorp P, Tibblin G: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 34 (10): 1055-1080, 1985
- [36] Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin--its role in metabolism and beyond, *Horm Metab Res.* 34(9): 469-74, 2002
- [37] Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Häring HU, Claussen CD, Stumvoll M, Fritsche A, Schick F: Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging* 21(4): 455-462, 2005
- [38] Bergmann RN: Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein?. *Diabetologia* 43(7): 946-952, 2000
- [39] Kelley DE, Mc Kolanis TM, Hegazi Ra, Kuller LH, Kalhan SC :Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance; *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285(4): E 906-916, 2003
- [40] Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, Halavaara J, Yki-Järvinen: Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men; *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3023-3028, 2002
- [41] Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease; *N Engl J Med* 346(16): 1221-1231, 2002
- [42] Jacob S, Machmann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaei S, Schick F, Claussen CD, Häring HU, Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects; *Diabetes* 48: 1113-1119, 1999
- [43] Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, Di Pietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI: Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study; *Diabetologia* 42: 113-116, 1999

- [44] Thamer C, Stumvoll M, Niess A, Tschritter O, Haap M, Becker R, Shirkavand F, Bachmann O, Rett K, Volk A, Häring H, Fritsche A: Reduced skeletal muscle oxygen uptake and reduced β -cell function: Two early abnormalities in normal glucose-tolerant offspring of patients with type 2 diabetes; *Diabetes Care* 26: 2126-2132, 2003
- [45] Stefan N, Machicao F, Staiger H, Machann J, Schick F, Tschritter O, Spieth C, Weigert C, Fritsche A, Stumvoll M, Haring HU: Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. *Diabetologia* 48: 2282-91, 2005
- [46] Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E462-468, 2005
- [47] Reaven G: All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab Vasc Dis Res.* 2: 105-12, 2005
- [48] Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G: Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol.* 248: E286-91, 1985
- [49] McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G: Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 139: 802-9, 2003
- [50] Haap M, Siewecke C, Thamer C, Machann J, Schick F, Häring HU, Szeimies RM, Stumvoll M: Multiple symmetric lipomatosis: a paradigm of metabolically innocent obesity? *Diabetes Care* 27: 794-5, 2004
- [51] Busetto L, Sträter D, Enzi G, Coin A, Sergi G, Inelmen EM, Pigozzo S: Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 27: 1419-22, 2003
- [52] Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 112: 1796-808, 2003
- [53] Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 112: 1821-30, 2003

- [54] Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nat Med.* 10: 126-7, 2004
- [55] Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860-7, 2006
- [56] Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, Keaney JF Jr, Meigs JB, Lipinska I, Kathiresan S, Murabito JM, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, Fox CS: Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 116: 1234-41, 2007
- [57] Yki-Jarvinen H, Westerbacka J: The fatty liver and insulin resistance. *Curr Mol Med* 5: 287-95, 2005
- [58] Roden M: Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2: 335-48, 2006
- [59] Utzschneider KM, Kahn SE: The Role of Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 4753-61, 2006
- [60] Marchesini G, Babini M: Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Minerva Cardioangiol.* 54: 229-39, 2006
- [61] Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, Romanelli AJ, Shulman GI: Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 279: 32345-3253, 2004
- [62] Kolak M, Westerbacka J, Velagapudi VR, Wågsäter D, Yetukuri L, Makkonen J, Rissanen A, Häkkinen AM, Lindell M, Bergholm R, Hamsten A, Eriksson P, Fisher RM, Oresic M, Yki-Järvinen H: Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes* 56:1960-8, 2007
- [63] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30: 1212-18, 2007
- [64] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Cigolini M, Falezza G, Arcaro G: Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 29:1325-30, 2006

- [65] Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G: Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 42: 473-80, 2005
- [66] Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E: Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1045-50, 2005
- [67] Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH: Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 30: 734-43, 2007
- [68] Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R: Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 284: E1065-71, 2003
- [69] Thamer C, Machann J, Stefan N, Haap M, Schäfer S, Brenner S, Kantartzis K, Claussen C, Schick F, Häring H, Fritsche A: High visceral fat mass and high liver fat are associated with resistance to lifestyle intervention. *Obesity (Silver Spring)*.15: 531-8, 2007
- [70] Civitarese AE, Jenkinson CP, Richardson D, Bajaj M, Cusi K, Kashyap S, Berria R, Belfort R, DeFronzo RA, Mandarino LJ, Ravussin E: Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of Type 2 diabetes. *Diabetologia*: 47:816-820, 2004
- [71] Kantartzis K, Fritsche A, Machicao F, Stumvoll M, Machann J, Schick F, Häring HU, Stefan N: Upstream transcription factor 1 gene polymorphisms are associated with high antilipolytic insulin sensitivity and show gene-gene interactions. *J Mol Med.* 85: 55-61, 2007
- [72] Hu G, Qiao Q, Silventoinen K, Eriksson JG, Jousilahati P, Lindstrom J, Valle TT, Nissinen A, Tuomilehto J: Occupational, commuting and leisure-time physical activity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia* 46:322-329, 2003
- [73] Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DI, Shulman G: Increased glucose transport/phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin resistant subjects. *N Engl J Med* 335:1357-62,1996
- [74] Thamer C, Machann J, Bachmann O, Haap M, Dahl D, Wietek B, Tschritter O, Niess A, Brechtel K, Fritsche A, Claussen C, Jacob S, Schick F, Häring HU, Stumvoll M. Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin

sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 1785-91. 2003

- [75] Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, Belloni E, Canu T, Terruzzi I, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L: Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 30: 683-8, 2007
- [76] Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Häkkinen AM, Tamminen M, Teramo K, Yki-Järvinen H: Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 52: 701-7, 2003

8. Danksagung

Meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Norbert Stefan möchte ich für das Zustandekommen und die Hilfsbereitschaft bei der Betreuung dieser Arbeit danken.

Außerdem gilt mein Dank allen Mitarbeitern aus dem TULIP Labor, besonders Ellen Kollmar, Barbara Horrer, Anna Burri und Heike Lutz für die tatkräftige Unterstützung bei der Terminkoordination, der Betreuung der Probanden, der Datenverwaltung und der Verarbeitung der Proben.

Allen Probanden für die Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen.