

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Der Einfluss des Fettstoffwechsels auf Diabetiker

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer.nat.)

Verfasserin / Verfasser:	Lisa SCHÖN
Matrikel-Nummer:	0400912
Studienrichtung /Studienzweig (lt. Studienblatt):	Ernährungswissenschaften
Betreuerin / Betreuer:	A.o. Univ. Prof. Dr. Karl-Heinz WAGNER

Wien, im Mai 2009

DANKSAGUNG

Ich möchte Univ. Prof. Dr. Karl-Heinz Wagner für die Vorgabe des Themas, für die Möglichkeit einer persönlichen freien Entfaltung, für die klare Zielsetzung und die Unterstützung während der Arbeit danken.

Außerdem möchte ich Mag. Elisabeth Müllner großen Dank aussprechen, die sich immer Zeit für die Probleme rund um die Arbeit nahm und mir mit vielen wertvollen Tipps und Ratschlägen zur Seite stand. Ohne ihre Hilfe hätte einiges viel länger gedauert und wäre deutlich komplizierter geworden.

Vielen Dank für die Steine, die du mir aus dem Weg gerollt hast!

Weiters gilt mein Dank einigen Autoren und Autorinnen, wie Prof. Dr. med. Harald Mangge, Dr. Maximilian von Eynatten, Prof. Jacqueline M. Dekker und Dr. Christian Anderwald, die mir aus den verschiedensten Ländern auf dem schnellsten Wege ihre Studien zukommen ließen und mich somit bei meinen Recherchen für die Diplomarbeit unterstützten.

Natürlich bin ich für die Unterstützung von meiner Familie und von meinem Freund sehr dankbar. Ohne die Motivation und den Zuspruch während meines Studiums, wäre vieles nicht so einfach gewesen. Ich habe gelernt, dass in allen Dingen hoffen besser als verzweifeln ist und eine positive Einstellung viel im Leben bewirken kann.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSSVERZEICHNIS	IV
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....	1
2. LITERATURÜBERBLICK	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Pathophysiologie, Klassifizierung und Diagnosekriterien des Diabetes mellitus ...	3
2.1.2. Therapie und Medikamentation des Diabetes mellitus	7
2.1.3. Spätfolgen und Krankheiten des Diabetes mellitus	10
2.1.4. Epidemiologie und Entwicklung des Diabetes mellitus in Österreich und weltweit	12
2.2. Insulin.....	14
2.2.1. Bildung und Aufbau von Insulin	14
2.2.2. Funktion und Aufgabe von Insulin	15
2.2.3. Inkretine und die Glukoseaufnahme in die Zelle	16
2.2.4. Der Inkretin-Effekt	19
2.3. Fettstoffwechsel	21
2.3.1. Hormone/ Adipozytokine in Verbindung mit Diabetes.....	21
2.3.1.1. Leptin	24
2.3.1.2. Adiponektin	29
2.3.1.3. Resistin	37
2.3.1.4. Andere Adipoytokine	39
2.3.2. Fettsäuren allgemein.....	49
2.3.3. Fettsäuren mit Einfluss auf Diabetes und Glucosetoleranz	53
2.3.3.1. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren.....	53
2.3.3.2. Einfach ungesättigte Fettsäuren und der Vergleich von MUFA mit SAFA ...	61
2.3.3.3. Vergleich von MUFA und PUFA.....	64
2.3.3.4. Vergleich von MUFA, PUFA und SAFA.....	66

INHALTSVERZEICHNIS

2.3.3.5. Fettsäuren vs. Kohlenhydrate	68
2.3.3.6. Nüsse.....	73
3. SCHLUSSBETRACHTUNG	82
4. ZUSAMMENFASSUNG.....	85
5. SUMMARY	86
LITERATURVERZEICHNIS	87
LEBENS LAUF	101

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Metabolische Effekte von Adipozytokinen	24
Abbildung 2: Leptin Wirkbahnen	25

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA	Arachidonsäure
ADA	American Diabetes Association
ADMA	Asymmetric Dimethylarginine
AMP	Adenosinmonophosphat
ANP	Natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BOLD	Blood Oxygen Level-Dependent
CAD	Coronary Artery Disease
CLA	Konjugierte Linolsäure
CRP	C-Reaktives Protein
DHA	Docosahexaensäure
DPP4	Dipeptidyl-Peptidase-4
E%	Energieprozent
EPA	Eicosahexaensäure
FMD	Flow-Mediated Vasodilatation
FFQ	Food Frequency Questionnaire
GH	Growth Hormon
GIP	Glucoseabhängiges Insulinotropes Peptid
GLP-1	Glucose Like Peptide-1
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HASMC	Human Aortic Smooth Muscel Cell
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hohe Dichte)
HMW	High-Molecular-Weight
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IL-6	Interleukin-6
IGF-1	Insulin Like Growth Factor-1

IGF-1BP	IGF-1 Binding-Protein
IMT	Intima Media Thickness
JAK	Janus-Kinase
KHK	Koronare Herzkrankheit
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein geringer Dichte)
LMW	Low-Molecular-Weight
LPL	Lipoproteinlipase
LPS	Lipopolysaccharide
MCFA	Middle Chain Fatty Acid
MCP-1	Monozyte-Chemoattractant Protein-1
MMW	Medium-Molecular-Weight
MNT	Medical Nutrition Therapie
mPTP	Mitochondrial Permeability Transition Pore
MRI	Magnet Resonanz Imaging
MUFA	Monounsaturated Fatty Acids
NEFA	Non-Esterified Fatty Acid
NO	Nitric Oxide
OGTT	Oraler Glucose Toleranztest
ÖDG	Österreichische Diabetes Gesellschaft
PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor-1
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCOS	Polycystic Ovary Syndrom
PDR	Proliferative Diabetic Retinopathy
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids
RBP-4	Retinol-Binding-Protein-4
RA	Rheumatoide Arthritis
RIA	Radio Immuno Assay
ROS	Reactive Oxygen Species
SAFA	Saturated Fatty Acids
SAT	Subcutaneous Adipose Tissue

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

SDR	Simple Diabetic Retinopathy
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TSP-1	Trombospondin-1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WAT	White Adipose Tissue
WHO	World and Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem
8-iso-PGF2a	8-Iso-Prostaglandin F2a

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Rund 250 Millionen Menschen weltweit leiden an Diabetes mellitus. Vor allem die Inzidenzrate des Typ-2-Diabetes ist in den letzten Jahren rasant angestiegen und wächst unaufhörlich weiter. Einer der Hauptrisikofaktoren für Typ-2-Diabetes ist Übergewicht, welches über 1,6 Milliarden Menschen auf der Welt und etwa die Hälfte der Österreicher aufweisen. Diabetes mellitus ist eine Krankheit, die den gesamten Organismus betrifft und unbehandelt schwerwiegende Folgen haben kann. Eine der vielen Spätkomplikationen von Diabetes mellitus ist die koronare Herzkrankheit, welche für 50% der Diabetes-Todesfälle verantwortlich ist. Die Inzidenzrate von Diabetes mellitus nimmt gefährlich schnell zu und die Präventionsmaßnahmen im Public Health System haben noch nicht gegriffen, also müssen andere Lösungsansätze gefunden werden. Auf dem Gebiet der Wissenschaft wird angestrengt nach Gründen für das Auftreten und nach Wegen zur Behandlung von Diabetes mellitus gesucht.

Im Zuge der Forschungen ist das Fettgewebe, welches bei Übergewicht und Adipositas deutlich zunimmt, in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Es ist kein ruhendes Fettspeicherorgan, wie lange angenommen, sondern ein endokrines Organ, welches zahlreiche Stoffe sezerniert und an die umliegenden Gewebe abgibt. Diese können den Glukosemetabolismus, die Lipoproteine, die Endothelfunktionen, den Blutdruck und das Immunsystem beeinflussen und Entzündungen und Gefäßkomplikationen verursachen.

Aus diesem Grund bezeichnet die Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG) Diabetes mellitus als eine Stoffwechselerkrankung, die nicht nur den Zucker- sondern vor allem den Fettstoffwechsel enorm beeinträchtigt.

Im Bereich der Behandlungsmöglichkeiten setzt man so weit wie möglich auf eine Ernährungstherapie, um die Glucoseintoleranz des Typ-2-Diabetes wieder rückgängig zu machen und die Risikofaktoren für Folgeerkrankungen zu minimieren. Mit Hilfe der richtigen Nährstoffzusammensetzung kann man

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

sowohl bei der Primärprävention als auch bei bereits bestehender Krankheit positive Wirkungen erzielen.

Berichte über die protektiven Effekte verschiedener Fettsäuren aus der Nahrung versprechen neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Diabetes-Prävention und – Therapie. Bestimmte Fette braucht der Körper, sie dienen nicht nur als Bau- und Trägersubstanz, sondern bringen auch den Fettsäuremetabolismus ins Gleichgewicht und verbessern das Lipidprofil.

Bei der Prävention, Entstehung und Behandlung von Diabetes mellitus spielt sowohl exogen zugeführtes, als auch endogenes Fett eine große Rolle. Dieser neue Ansatz bildet die Basis für zahlreiche Forschungsarbeiten, die gerade erst begonnen haben. Möglicherweise werden nun Wege gefunden, die verhindern, dass sich Übergewicht, Adipositas, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheiten weiter ausbreiten und eine unüberschaubare Anzahl von Menschen in Zukunft davon betroffen sein werden.

Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit der neue Aspekt des Fettstoffwechsels mit seinem Einfluss auf Diabetiker bearbeitet.

2. LITERATURÜBERBLICK

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Pathophysiologie, Klassifizierung und Diagnosekriterien des Diabetes mellitus

Das Wort Diabetes stammt aus dem Griechischen und bedeutet „durchfließen“, Mellitus kommt aus dem Lateinischen und bedeutet „honigsüß“. Somit lässt sie die Krankheit Diabetes mellitus als „honigsüßer Durchfluss“ bezeichnen, woraus sich der gängige Begriff „Zuckerkrankheit“ ableitet. Diabetes mellitus ist eine endokrine Stoffwechselerkrankungen, die durch eine Hyperglykämie (Blutzuckererhöhung) charakterisiert ist und einen relativen oder absoluten Insulinmangel, infolge einer Störung der Insulinaktivität, der Insulinsekretion oder beidem, aufweist (Gavin *et al.*, 1998).

Auslöser des Diabetes mellitus können radikale Stoffwechselveränderungen sowie eine veränderte hormonelle Körpersituation, wie etwa nach einer Infektion, Schwangerschaft oder nach erhöhtem psychischen Stress sein. Das größte Risiko stellen neben einer gestörten Glukosetoleranz oder einer abnormen Nüchtern glukose, erblichen Faktoren und Übergewicht dar (Elmadfa & Leitzmann, 2004) (Leitzmann *et al.*, 2009).

Reagieren die Körperzellen nicht mehr auf Insulin und ist die Aufnahme des Zuckers sowie dessen Verwertung gestört, so spricht man von einer Insulinresistenz. Als Ursachen werden unter anderem Fettsäuren im Blut diskutiert, die aus dem viszeralen Fettgewebe des Bauches stammen (Gräll *et al.*, 2008).

Zu den Akutkomplikationen des Diabetes mellitus zählen das Coma diabeticum, welches infolge einer Anhäufung von Ketonkörper oder durch eine

2. LITERATURÜBERBLICK

Hyperglykämie entstehen kann und die Hypoglykämie, die sich durch einen hypoglykämischer Schock äußern kann. Beide Formen sind durch einen Insulinmangel und einen Glucagonüberschuss charakterisiert (Rieder *et al.*, 2004). Zur Diagnose des Diabetes mellitus eignet sich der orale Glukosetoleranztest (OGTT). Vor dem Test ist es nötig, drei Tage hauptsächlich Kohlenhydrate zu sich zu nehmen. Der Test beginnt mit einer Nüchternblutzuckermessung, danach wird eine Zuckerlösung eingenommen woraufhin weitere Blutzuckermessungen folgen (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Die aktuellen Diabetes-Diagnosekriterien der WHO legen den Wert einer Nüchtern-Plasma-Glukose-Konzentration von 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) oder 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) nach 2 Stunden fest (WHO, 2006).

Im Vergleich dazu wird die Blutglukose bei gesunden Menschen auf einen Nüchternwert von 3,05- 5,55 mmol/l (0,55- 1,00 g/l) konstant gehalten (Thews *et al.*, 2007).

Die Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG) empfiehlt zur Prävention, ab dem 45. Lebensjahr mindestens alle drei Jahre die Nüchternplasmaglukose messen zu lassen, um eine Abweichung der Nüchternglukosewerte vom Referenzwert so früh wie möglich feststellen zu können (Österreichische-Diabetes-Gesellschaft, 2007).

Die Insulinausschüttung kann mittels Radio Immuno Assay (RIA) bestimmt werden. Mit Hilfe einer Messung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c), welches ein Langzeitparameter ist, kann eine diabetische Stoffwechsellage ebenfalls erkannt werden (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Zur Diagnose des Diabetes mellitus muss auch auf unspezifische Symptome, wie Leistungsminderung, Müdigkeit, Harnflut (Polyurie), Durst (Polydipsie), Gewichtsabnahme, Heißhunger und verstärkte Infektionsneigung geachtet werden (Rieder *et al.*, 2004).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifizierte 1965 erstmals das Krankheitsbild des Diabetes mellitus. Die Amerikanische Diabetes Gesellschaft (ADA) änderte diese Klassifizierung 1997, welche dann im Jahr darauf von der WHO übernommen wurde (Gavin *et al.*, 2002).

Diabetes mellitus wurde von der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus) 1998 wie folgt klassifiziert:

Der Diabetes Typ-1 ist insulinabhängig und wird deshalb auch als insulindependent Diabetes mellitus (IDDM) bezeichnet. Die insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas werden irreversibel zerstört. Ursachen sind entweder immunologisch aufgrund einer Autoimmunerkrankung, bei der bestimmte vererbte Antigene (vor allem HLA-DQ3 und HLA-DQ4) auftreten oder idiopathisch wegen einer Virusinfektion, wie Mumps, Röteln oder Masern (Leitzmann *et al.*, 2009).

Oxidativer Stress, der unter anderem infolge schädlicher Umwelteinflüssen auftritt, könnte ebenfalls zur Entstehung des Typ-1 Diabetes beitragen, der bereits im Kindes- und Jugendalter, meist noch vor dem 20. Lebensjahr auftritt (Leitzmann *et al.*, 2009).

Der langsame Verlust der Insulinsekretion wird als latenter autoimmuner Diabetes der Erwachsenen (LADA) bezeichnet (Österreichische-Diabetes-Gesellschaft, 2007).

Aufgrund der Zellzerstörung im Pankreas kommt es zu einem absoluten Insulinmangel, der nur durch eine ausreichende Substitution ausgeglichen werden kann. Der Zucker ist nach der Nahrungsaufnahme im Körper zwar vorhanden, ohne das Hormon Insulin kann er aber nicht verstoffwechselt werden. Es kommt zu einer Hyperglykämie, zu Stoffwechselstörung, wie die Ketoazidose und zu einer erhöhten Zuckerausscheidung mit dem Urin (Glukosurie) (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Die viel häufiger vorkommende erbliche Form des Typ-2-Diabetes ist zu Beginn insulinunabhängig. Oft müssen aber auch Typ-2-Diabetiker mit Insulin behandelt werden. Ist ein Elternteil erkrankt, liegt das Risiko des Kindes auch an Diabetes zu erkranken bei 25-50%, sind es beide Elternteile, ist die Wahrscheinlichkeit fast 80% (Leitzmann *et al.*, 2009).

2. LITERATURÜBERBLICK

Der auftretende relative Insulinmangel kann viele Ursachen haben, unter anderem Übergewicht (androides Fettverteilungsmuster), falsche Ernährung und Bewegungsmangel. Erfolgt die Insulinausschüttung aufgrund erhöhter Nahrungsaufnahme permanent (Hyperinsulinismus), wie es bei übergewichtigen und adipösen Menschen häufig der Fall ist, kann sich mit der Zeit eine Insulinresistenz entwickeln. Es findet eine sogenannte Down-Regulation der Insulinrezeptoren in den Geweben statt. Die Rezeptoren werden weniger und aufgrund der vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren durch Katecholamine (Leitzmann *et al.*, 2009) ist die Bindung von Insulin an diese verschlechtert. Die Beta-Zellen reagieren weiter mit Insulinausschüttungen bis auch ihre Funktion beeinträchtigt ist und es zu Sekretionsstörungen kommt (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Früher waren häufig Menschen nach dem 40. Lebensjahr von dieser Form des Diabetes mellitus betroffen, heute sind es sogar schon Kinder. Die Bezeichnung „Alterdiabetes“ gilt bereits als überholt.

Andere spezifische Diabetes Typen können durch genetische Defekte der Beta-Zellen oder der Insulinwirkung, Erkrankungen des Pankreas, hormonelle Störungen, durch Medikamente oder Chemikalien, Infektionen, immunologische Formen oder durch andere genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sind, bedingt sein.

Eine weitere Form des Diabetes mellitus ist der Gestationsdiabetes. Er tritt bei 1-5% der Frauen erstmals während der Schwangerschaft auf und endet danach meist wieder. Das Risiko für Komplikationen vor und nach der Geburt ist erhöht.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch der Typ-3-Diabetes genannt, der nach einer Pankreasektomie, also nach einer vollständigen Entfernung der Bauchspeicheldrüse auftritt. Eine Insulingabe ist erforderlich (Leitzmann *et al.*, 2009).

2.1.2. Therapie und Medikamentation des Diabetes mellitus

Zu den Therapiezielen des Diabetes mellitus zählen eine gute individuelle Einstellung der Blutglukose sowie der Serumlipide, des Körpergewichtes und ein gesunder Lebensstil mit viel Bewegung und ohne Rauchen sollten angestrebt werden (Leitzmann *et al.*, 2009).

Zur Ernährungstherapie hat die Amerikanische Diabetes Gesellschaft eine Ernährungspyramide für Diabetiker entwickelt. Die Nährstoffempfehlungen unterscheiden sich nur geringfügig von denen der gesunden Bevölkerung, denn Kohlenhydrate sollen auch bei Diabetikern den größten Teil der Ernährung ausmachen. Obst, Gemüse und Milchprodukte sind wichtig, Ballaststoffe werden bis zu 40 g pro Tag empfohlen, Fett sollte 30% der Energiezufuhr nicht überschreiten und Süßes und Alkohol sollten mäßig bis gar nicht konsumiert werden (American-Diabetes-Association, 2005).

Eine Insulintherapie ist beim Typ-1-Diabetiker immer notwendig. Wichtig dabei sind die genaue Einschulung und die Motivation der Patienten (Rieder *et al.*, 2004).

Man unterscheidet eine konventionelle von einer intensivierten Insulintherapie. Bei der konventionellen Therapie muss sich der Patient ein- bis zweimal am Tag eine Kombination aus Normal- und Verzögerungsinsulin spritzen. Die Mahlzeitenhäufigkeit muss dabei genau festgelegt sein. Bei der intensivierten Insulintherapie kann der Patient bezüglich seiner Mahlzeiten flexibler sein. Er muss sich ein- bis zweimal täglich Verzögerungsinsulin injizieren, damit der Insulinspiegel den ganzen Tag aufrechterhalten wird. Vor jeder Kohlenhydratmahlzeit wird eine angepasste Menge Normalinsulin verabreicht (Basis-Bolus-Prinzip). Die glykämische Last und die Rechnung mit den Broteinheiten sind wichtige Stützen bei der Abschätzung einer Kohlenhydratmahlzeit (Leitzmann *et al.*, 2009).

2. LITERATURÜBERBLICK

Obwohl der Diabetes-Typ-1 bis dato als unheilbar gilt, werden Forschungen zur Milderung dieser Krankheit angestellt. 2005 gelang es einem kanadischen Forscherteam mit dem Wirkstoff Capsaicin aus der Chilischote bei Mäusen die Nerven des Pankreas abzutöten und dadurch die Insulinproduktion wieder anzuregen (Razavi *et al.*, 2006).

Die Therapie des Typ-2-Diabetes setzt an vielen Punkten an. Die dänische Steno-2-Studie kam 2003 zu dem Ergebnis, dass ein multifaktorieller Therapieansatz innerhalb einer langfristig intensiven Behandlung das Risiko für diabetische Folgeerkrankungen um bis zu 50% reduzieren kann. In der Therapie war eine Diät-, Sport- und Lebensstilberatung inkludiert und eine Normalisierung des Blutdruckes, des Cholesterinspiegels und des Blutglukosewertes wurden angestrebt (Gaede, 2003).

Das vorrangige Ziel bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern ist die Gewichtsreduktion in Form von Diäten und körperlicher Bewegung. Häufig werden zusätzlich orale Antidiabetika eingenommen (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Das Antidiabetikum Metformin reduziert die Insulinresistenz und verbessert den Glukoseverbrauch. Es wird vermehrt bei übergewichtigen Diabetikern eingesetzt, deren Lebensstiländerungsmaßnahmen nicht den gewünschten Erfolg gebracht haben. Wird Metformin nicht vertragen, können Glitazone gegeben werden. Sie beeinflussen die Differenzierung der Adipozyten und verändern so das Fettverteilungsmuster. Medikamente, welche das Enzym Saccharidase hemmen, verhindern eine Hyperglykämie, indem sie die Verdauung der Kohlenhydrate nach einer Mahlzeit hemmen. Eine Steigerung der Insulinsekretion kann mit Sulfonharnstoffderivaten und Gliniden erreicht werden. Leider kann es nach der Verabreichung aller oralen Antidiabetika zu Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Übelkeit, Laktatazidose oder Leberschäden kommen.

Bessern sich die Blutglukosewerte nach Einnahme von oralen Antidiabetika nicht, muss Insulin injiziert werden (Rieder *et al.*, 2004).

Neuere Studien beschäftigen sich mit einem Wirkstoff, der das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) im Körper hemmen soll. Dieses Enzym inhibiert

das Inkretinhormon Glucose Like Peptide-1 (GLP-1), welches nach einer Mahlzeit von den im Dünndarm lokalisierten L-Zellen abgegeben wird, um eine angepasste Insulinausschüttung zu induzieren. DPP-4-Inhibitoren werden als Medikamente in Form von Vildagliptin und Sitagliptin bei Typ-2-Diabetes eingesetzt, mit deren Hilfe GLP-1 seine Insulinstimulation fortsetzen kann (Michel *et al.*, 2008).

Andere Ansätze verfolgt das Diabeteszentrum in Heidelberg. Dort wurde ein GLP-1 ähnlicher Wirkstoff namens Exendin gefunden, der in seiner Wirkung dem Hormon GLP-1 gleicht, aber resistent gegenüber DPP-4 ist. Zusätzlich soll Exendin bei einer Gewichtsreduktion unterstützen (Adam, 2005).

2.1.3. Spätfolgen und Krankheiten des Diabetes mellitus

Diabetesschäden manifestieren sich hauptsächlich in den Blutgefäßen, sodass fast alle Körperorgane betroffen sind (Gräll *et al.*, 2008). Man unterscheidet zwischen Mikroangiopathie und Makroangiopathie. Bei der Mikroangiopathie kommt es zum Verschluss von kleinen Blutkapillaren, infolge von akkumulierenden Fruktosemolekülen in der Netzhaut des Auges und in der Gefäßwand. Durch die Glykosylierung des Hämoglobins wird vermehrt Sauerstoff gebunden. Der retinale Sauerstoffmangel führt zu Retinopathie und damit zu Sehbeeinträchtigungen bis hin zur völligen Blindheit (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Die diabetische Nephropathie betrifft die Niere. Aufgrund der Insulinresistenz wird die Natrium-Rückresorption in der Niere gefördert, es kann zu Hypertonie und in weiterer Folge zu Niereninsuffizienz kommen (Leitzmann *et al.*, 2009).

Die Neuropathie schädigt das Nervensystem von 60-90% der Diabetiker. Es sind periphere Teile des Nervensystems, wie sensorische und motorische Gebiete betroffen oder gastrointestinale Funktionen, die orthostatische Regulation und der Herzrhythmus im autonomen Nervensystem gestört. Diese Störungen zählen ebenfalls zur Mikroangiopathie (Thews *et al.*, 2007).

Die Makroangiopathie betrifft die großen Gefäße im Körper und ist durch Veränderungen des Lipidstoffwechsels bedingt. Sie kann zu atherosklerotischen Plaques, zu koronaren Herzkrankheiten (KHK) und dadurch zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen, die 50% der Diabetes-Todesfälle ausmachen. Diabetiker weisen aufgrund der verminderten Aktivität der Lipoprotein-Lipase (Leitzmann *et al.*, 2009) häufig einen erhöhten Triglycerid- und Cholesterinspiegel sowie verminderte HDL-Cholesterinspiegel auf (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Der diabetische Fuß ist eine weitere Spätkomplikation des Diabetes mellitus. Dabei kommt es zu Geschwülsten und Gangrien der Haut, zu Infektionen und zu mangelnder Blutversorgung in diesen Gebieten infolge der

Makroangiopathie. Bei Fortschreiten der Komplikationen, kann eine Amputation in vielen Fällen nicht verhindert werden (Thews *et al.*, 2007).

2.1.4. Epidemiologie und Entwicklung des Diabetes mellitus in Österreich und weltweit

2003 litten weltweit 194 Millionen Menschen an Diabetes mellitus, 2007 waren es schon 246 Millionen und 2030 werden es rund 400 Millionen sein (WHO, 2008). Jedes Jahr werden 65.000 neue Fälle von Diabetes mellitus diagnostiziert (International-Diabetes-Federation, 2005).

2005 starben 1.1 Millionen Menschen an dieser Krankheit, wobei 80% der Todesfälle in Ländern mit mittleren bis schwachen Einkommen verzeichnet wurden und 55% der Betroffenen Frauen waren. Die Hälfte der Diabetes-Todesfälle ereignet sich noch vor dem 70. Lebensjahr (WHO, 2008).

KHK zählen mit über 50% zu den Haupttodesursachen bei Diabetes mellitus. In Österreich wurden im Jahr 2002 2.028 Todesfälle infolge von Diabetes verzeichnet. Das sind 2,7% aller Todesfälle in Österreich. Sie belaufen sich hauptsächlich auf die bevölkerungsdichten Bundesländer Niederösterreich, Wien und Steiermark. Von diesen 2.028 Menschen starben 8,2% an Diabetes-Typ-1, 8,2% an Typ-2 und 83,6% an nicht näher definierten Diabetes-Erkrankungen. Die Spitalsaufenthaltsdauer aller 43.907 stationär in Österreich aufgenommen Diabetiker belief sich auf insgesamt 523.113 Tage, also etwa 12 Tage pro Patient. Es wurden mehr Typ-2-Diabetiker behandelt.

Die dabei anfallenden stationären und ambulanten Kosten für die Behandlung von Typ-2-Diabetikern, die in der CODE-2-Studie von 8 europäischen Ländern zusammengefasst wurden, beliefen sich auf 29 Milliarden Euro, das sind 2.800 Euro pro Patient im Jahr. Von den 27%, die auf die Kosten der Medikamente entfielen, waren nur 7% für Insulin oder orale Antidiabetika.

Weltweit steigt die Zahl der Diabetiker und damit auch die der diabetischen Spätkomplikationen rasant an. Laut Hochrechnungen der WHO wird sich die Anzahl der an Diabetes erkrankten Menschen auf 300 Millionen im Jahr 2025 belaufen, in Österreich werden dann 178.000 Menschen an Diabetes mellitus erkrankt sein. Besonders betroffen ist die jüngere Generation und Menschen in

Entwicklungsländern, die neben der Unterernährung vor allem mit den Problemen der Mangelernährung zu kämpfen haben.

Übergewicht und Adipositas zählen zu den größten Risikofaktoren bei der Entstehung von Diabetes. Fast die Hälfte aller Österreicher ist entweder übergewichtig (37%) oder adipös (9,1%) (Rieder et al., 2004).

Laut der letzten Hochrechnung der WHO 2005 sind weltweit rund 1,6 Milliarden Menschen über 15 Jahre übergewichtig und mindestens 400 Millionen adipös. 20 Millionen Kinder unter 5 Jahre sind weltweit übergewichtig. Die Folgen dieser rasanten Entwicklung sind schwer abzuschätzen (WHO, 2008).

2.2. Insulin

2.2.1. Bildung und Aufbau von Insulin

In den Beta-Zellen des Pankreas wird das einkettige Präproinsulin gebildet, woraus im Endoplasmatischen Retikulum Proinsulin wird (Thews *et al.*, 2007).

Das Proinsulin wird im Golgi-Apparat durch eine Protease in Insulin und C-Peptid gespalten und dort gespeichert (Rassoul, 2008). Das aus 51 Aminosäuren bestehende Peptidhormon Insulin ist aus 2 Ketten A und B aufgebaut, die durch 2 Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Seine Halbwertszeit beträgt 5-8 Minuten und der Abbau erfolgt in Leber und Niere (Silbernagl & Despopoulos, 2007).

Eine Insulinausschüttung wird hauptsächlich durch den sich erhöhenden Glukosespiegel im Blut hervorgerufen. Daneben wird Insulin auch durch erhöhte Konzentrationen an bestimmten Aminosäuren, freien Fettsäuren und Hormonen im Plasma, wie den Inkretinen Glukoseabhängiges Insulinotropes Peptid (GIP) und GLP-1, Gastrin, Sekretin, und Cholezystochinin, sezerniert. Das vegetative Nervensystem ist maßgeblich daran beteiligt. Dabei wird die Glukose in den Beta-Zellen vermehrt oxidiert, wodurch Adenosintriphosphat (ATP) gebildet wird, welches dazu führt, dass sich ATP-gesteuerte Kalium-Kanäle schließen. Dadurch wird das Ruhemembranpotential depolarisiert und Calcium-Kanäle werden aktiviert. Diese entlassen Calciumionen in den Extrazellularraum und das in den Vesikeln gespeicherte Insulin wird durch einen Exozytosevorgang freigesetzt (Thews *et al.*, 2007).

2.2.2. Funktion und Aufgabe von Insulin

Insulin wurde 1921 entdeckt. Es ist ein lebensnotwendiges Speicherhormon, welches mit seiner anabolen Wirkung das Wachstum fördert (Thews *et al.*, 2007). Im Körper hat Insulin zahlreiche Aufgaben an vielen verschiedenen Orten. Seine Wirkung betrifft den Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel. Mit der Bindung an seine membranständigen Rezeptoren werden über verschiedene Signalwege Stoffwechselvorgänge angeregt. Einer dieser Wege führt über die Phospholipase C zur Aktivierung der Phosphofruktokinase und damit zu einem erhöhten Glukoseverbrauch mit Hilfe der Glykolyse. Über einen anderen Signalweg wird die Phosphatidylinositolbisphosphat-Kinase (PI3K) angeregt, wodurch der Glukosetransporter GLUT4 zur Zellmembran von Muskel- und Fettzellen transportiert wird und ein Glukosetransport stattfinden kann. Mit Hilfe der Mitogen-assoziierten Protein (MAP) Kinase Kaskade wird die Glukose für die Glykogensynthese zum Glykogenspeicher gebracht.

Die Pyruvatdehydrogenase der Leber ist genauso wie die Kontrollenzyme des Fettstoffwechsels insulinabhängig. Somit stimuliert Insulin sowohl den Glykogen- als auch auf den Fettaufbau (Lipogenese) (Goldenberg, 2008).

Gehemmt wird Insulin von den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin und dem Wachstumshormon Somatostatin. Es kommt zum Glykogenabbau und aufgrund der Glukosefreisetzung zum Anstieg des Blutglukosespiegels (Thews *et al.*, 2007).

2.2.3. Inkretine und die Glukoseaufnahme in die Zelle

Nach einer Kohlenhydrat-Mahlzeit werden die A-Zellen im Pankreas, welche Glucagon sezernieren, unterdrückt und die L-Zellen im Dünndarm stimuliert. Sie geben das Hormon GLP-1 ab, welches jedoch schnell von der DPP-4 wieder inaktiviert wird. GLP-1 ist nur aktiv, solange sein NH₂-terminale Ende erhalten bleibt. Weniger als 25% der aktiven Form verlassen den Darm. Das Inkretinhormon kann nur wenige Minuten seine insulinstimulierende Funktion erfüllen. GLP-1 ist ein Hormon, bestehend aus 30 Aminosäuren. Es wird neben den endokrinen L-Zellen im Intestinaltrakt auch im Gehirn exprimiert (Holst, 2007) und ist Teil des Proglucagons. Im Pankreas wird es dem Major Proglucagon Fragment zugeordnet (Orskov *et al.*, 1987).

Die L-Zellen sitzen auf der Basallamina des Dünndarmes, besonders dicht im Bereich des Ileum. Ihre dreieckige Form besitzt einen mit Microvilli ausgestatteten Fortsatz, der bis in das Lumen reicht. Mit Hilfe der Microvilli registrieren die L-Zellen die Anwesenheit von Nahrung und der Sekretionsprozess wird angeregt. Die K-Zellen sind ebenfalls in bestimmten Dünndarmabschnitten lokalisiert und produzieren das aus 42 Aminosäuren bestehende GIP, wenn viel Glucose intrazellulär vorhanden ist. GIP stimuliert ebenfalls Insulin und der Glucosetransporter GLUT2 wird an der luminalen Membran exprimiert (Goldenberg, 2008).

Studien weisen auf die Bedeutung der Lokalisation von GIP hin, das in der Nähe von GLP-1 exprimiert wird, welches dessen Sekretion anregen kann (Mortensen *et al.*, 2003).

Im Zentralnervensystem (ZNS) werden die Gene für Proglucagon exprimiert. Die Neuronen reichen in viele Bereiche des Gehirns, bis zum Hypothalamus. Der Wirkungsprozess von Proglucagon wird von den Körperzellen sowie von den Nervenbahnen, die zum Hypothalamus reichen, kontrolliert. Diese werden stimuliert GLP-1 abzugeben, welches die Nahrungsaufnahme inhibiert.

Wie viel GLP-1 sezerniert wird, hängt von der Menge der aufgenommenen Mahlzeit und von dem Füllungszustand des Magens ab. GIP ist in den oberen Bereichen des Darmes, hauptsächlich im Duodenum und Jejunum lokalisiert und wird abgegeben, wenn kleinere Mengen, schnell absorbierbarer Nahrung aufgenommen werden, im Gegensatz zu GLP-1, das in den unteren, distalen Bereichen des Darms, im Ileum, abgegeben wird (Holst, 2007).

Eine Human-Studie aus Kopenhagen untersuchte die Wirkung dieser Inkretine bei Diabetikern. Die Forscher fanden heraus, dass bei Typ-2 Diabetikern eine normale GIP-induzierte frühe Insulin-Sekretions-Phase (0-30 Minuten), aber eine defekte späte Phase (30-180 Minuten) auftritt und die Insulinantwort auf GLP-1 andererseits deutlich höher ist, als auf GIP (Vilsbøll *et al.*, 2001). Die Forscher aus Dänemark untersuchten weiters die Wirkungsweise der Inkretine in Abhängigkeit der Portionsgrößen und des Körpergewichtes von gesunden Menschen, Typ-1- und Typ-2-Diabetikern. Sie schlossen von einer verminderte GLP-1 Sekretion bei Typ-2-Diabetikern auf eine verschlechterte Insulinsekretion, wobei die Sekretion von GLP-1 und GIP bei Typ-1-Diabetikern normal war. Außerdem kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Inkretinantwort bei Diabetikern und bei normal- und übergewichtigen gesunden Menschen während einer großen Mahlzeit verbessert werden kann. Eine mögliche Erklärung für die verminderte GLP-1 Sekretion bei Typ-2-Diabetikern könnte nämlich mit der Magenentleerung zusammenhängen (Vilsbøll *et al.*, 2003).

Eine Tier-Studie aus dem Jahr 1992 kam zu dem Schluss, dass die Absorptionsrate der Nahrungsteilchen bei Adipositas im proximalen Darmbereich erhöht ist, sodass weniger Nahrung den distalen Teil des Darmes erreicht, wo eine große Zahl GLP-1 produzierender Zellen lokalisiert ist (Wisen & Johansson, 1992). Die dänische Humanstudie fand jedoch keinen Unterschied bei der Magenentleerungsmenge zwischen Normalgewichtigen und adipösen Menschen. Eine große Mahlzeit führt jedoch zu einer erhöhten Beanspruchung der intestinalen K- und L-Zellen, die daraufhin vermehrt Inkretine abgeben (Vilsbøll *et al.*, 2003).

2. LITERATURÜBERBLICK

An den Zellmembranen der insulinsezernierenden Beta-Zellen des Pankreas befinden sich GLP-1 Rezeptoren (Holst & Gromada, 2004). Bindet GLP-1 an seine Rezeptoren wird die Proteinkinase A aktiviert, wodurch die cAMP-vermittelten Signalwege aktiviert und die Aktivität der Ionenkanäle verändert werden. Die intrazelluläre Calciumkonzentration wird erhöht, was wiederum die Insulinsekretion fördert. Insulin stimuliert die Glukoseaufnahme in die Zelle, welche mit Hilfe des natriumabhängigen Symports, im Verhältnis Natrium:Glukose 2:1, stattfindet, an dem spezifische Carrier beteiligt sind (natriumabhängiger Glukosetransporter SGLT-1). Die dafür notwendige Energie liefert die Na-K-ATPase. Die Zellen der inneren Schleimhaut (Mukosa) exprimieren das Enzym Glukokinase, welches die Glukose zwischenzeitlich zu Glukose-6-Phosphat umwandelt und diese in der Zelle speichert. Wird die Glukose wieder benötigt erfolgt die Rückwandlung durch die Glukose-6-Phosphatase, sodass die Glukose wieder freigesetzt werden kann. Über den GLUT2 Glukoseabtransport erfolgt die Abgabe ins Portalblut (Goldenberg, 2008).

2.2.4. Der Inkretin-Effekt

Von Nahrungsbruchstücken, vor allem aber von Glukose stimuliert, sezernieren die im Dünndarm lokalisierten K- und L-Zellen die Inkretine GIP und GLP-1, welche die Insulinsekretion fördern. Aus diesem Grund wird nach oral verabreichter Glukose mehr Insulin freigesetzt, als nach intravenöser Gabe (Silbernagl & Despopoulos, 2007).

In Italien untersuchten Forscher die pathophysiologischen Hintergründe des Inkretin-Effektes, den sie nicht nur durch Messungen der Insulinantwort im Plasma, sondern auch durch die Beschreibung der Beta-Zell Funktion und - Glukosesensitivität, quantifizierten. Sie fanden heraus, dass die intravenös verabreichte Glukose eine signifikant geringere Insulinsekretion sowohl bei gesunden Personen (NGT) als auch bei solchen mit gestörter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) und Diabetes hervorrief, als oral verabreichte. Nach einem oralen Glukose-Toleranz-Test (OGTT) war die Plasmakonzentration von GLP-1 bei den Diabetikern im Vergleich zu den NGT und den IGT stark reduziert, aber die Konzentrationen von GIP waren bei den Diabetikern höher. Insgesamt war der Inkretin Effekt bei den Diabetikern, im Gegensatz zu den Gesunden und den Personen mit einer gestörter Glukosetoleranz, geringer und die GLP-1 Sekretion korrelierte invers mit dem Body Mass Index (BMI) (Muscelli *et al.*, 2008).

In einer Studie mit Ratten über die Expression von Inkretinrezeptoren von Xu *et al.* wurde als Grund für den verminderten Inkretin Effekt bei Diabetikern die Down-Regulation der Rezeptoren angegeben. Die Forscher fanden eine verminderte Expression der Rezeptoren für GLP-1 und GIP bei diabetischen Mäusen und adipösen Ratten. Die mRNA-Level der beiden Inkretinrezeptoren in den Inselzellen waren vermindert und das führte bei der Studie zu einer verminderten Beta-Zellfunktion. Bei hohen Glukosekonzentrationen waren vor allem die mRNA-Level der GLP-1 Rezeptoren geringer und die Proteinkinase Ca

2. LITERATURÜBERBLICK

(PKCa) wurde im Gegensatz zu ihrer Isoform Proteinkinase A, deutlich höher exprimiert (Xu *et al.*, 2007).

2.3. Fettstoffwechsel

2.3.1. Hormone/ Adipozytokine in Verbindung mit Diabetes

Zu den Aufgaben des Fettgewebes im menschlichen Körper zählen die Energieversorgung, der Schutz vor Wärmeverlust und der mechanische Schutz zur Federung des Organismus. Fett ist mit neun Kilokalorien pro Gramm der entscheidende Energieträger. Das Herz beispielsweise deckt seinen Energiebedarf hauptsächlich über Fett. Reguliert wird der Fetthaushalt hauptsächlich von dem Enzym Triacylglycerinlipase und von den Hormonen Adrenalin, ein Katecholamin aus der Nebennierenrinde, Glucagon und Insulin aus dem Pankreas (Grünwald, 2007).

Eine erhöhte Fettaufnahme über die Nahrung und Bewegungsmangel vergrößern die Körperfettspeicher und damit ebenfalls die freien Fettsäuren im Blut, welche die Hormonwirkungsweisen verändern und zu Insulinresistenz sowie Diabetes Typ-2 führen können. Durch einen hohen intrazellulären Lipidgehalt in den Muskelzellen, der durch wenig Bewegung entstehen kann, kommt es zu einer Lipidakkumulation, welche den insulinvermittelten Glukoseeintritt in die Muskelzellen blockiert (Rassoul, 2008).

Die freien Fettsäuren veranlassen die Leber zur Glukoseproduktion unabhängig davon, ob die Glukose im Organismus benötigt wird und ob Insulin vorhanden ist. Dies führt zu einer Insulinresistenz und die Fettablagerungen in Leber und Skelettmuskeln lassen auf eine reduzierte Insulinsensitivität schließen (Anderwald, 2004).

Das viszerale Fettgewebe speichert Fett in Form von energiereichen Triglyceriden unter dem Einfluss von Insulin und mobilisiert diese mit Hilfe der Katecholamine bei Bedarf relativ schnell wieder (Lipolyse). Akkumuliert das Fettgewebe, kann es jedoch zu einem entscheidenden Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten werden. Das Fettgewebe ist aber kein untätiger

2. LITERATURÜBERBLICK

Speicherort für überflüssige Fette, wie lange angenommen, sondern ein „endokrines Organ“, welches Stoffe direkt ins Blut, die Lymphe oder an ein Gewebe abgibt. Es synthetisiert eine Vielzahl von Stoffen, die als Adipozytokine zusammengefasst werden. Diese wirken lokal und auch systemisch, in dem sie unter anderem das Immunsystem, den Blutdruck und den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen. Die Insulinwirkung kann durch diese Adipozytokine, die vom Fettgewebe stammen, beeinflusst werden. Die Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor α (TNF α) führen beispielsweise zu einer Down-Regulation von mRNA-Glukosetransportern und TNF α , Leptin und Resistin hemmen die Tyrosinkinase und damit die Insulin-Rezeptor-Effekte, was zu einer Insulinresistenz bei (androider) Adipositas führen kann (Rassoul, 2008).

Auch Anderwald und Roden kommen zu dem Schluss, dass Leptin und Adiponektin die Insulinsensitivität erhöhen und TNF α und IL-6 die Insulinantwort vermindern. Leptin agiert als direktes Signal der Adipozyten zum Gehirn und wirkt appetitmildernd. Die beiden Forscher benutzen in ihrer Studie bewusst das Wort „Adipotoxicity“, eine Vergiftung mit Fett, womit das steigende Körpergewicht, die erhöhte Nahrungsaufnahme, das Hormon-abgebende Gewebe und die Fetteinlagerungen in Leber- und Muskelzellen gemeint sind, die den gesamten Organismus beeinträchtigen (Anderwald, 2004).

Die Adipozytokine wirken nicht nur auf die Insulinsensitivität und damit auf den Glukosestoffwechsel, sondern beeinflussen auch Entzündungen und Atheroskleroseentstehung und -fortschreitung. Damit stellen sie eine Verbindung zwischen wachsendem Übergewicht und der Entstehung von Diabetes mellitus Typ-2, Metabolischem Syndrom und KHK dar (Inadera, 2008). Adipozytokine, die direkt von den Adipozyten oder den Makrophagen im Fettgewebe gebildet werden, induzieren einen geringgradigen chronischen Entzündungszustand, der bei kardiovaskulären Komplikationen, die bei Adipositas und Insulinresistenz häufig vorkommen, eine Rolle spielt (Antuna-Puente *et al.*, 2008).

TNF α und IL-6 gehören zu der Gruppe der Zytokine, welche entzündungsfördernde Aktivitäten aufweisen. Sie liegen in erhöhten Konzentrationen bei einer Zunahme des Fettgewebes vor und leiten so einen chronischen Entzündungszustand bei adipösen Menschen ein (Wabitsch & Fischer-Posovszky, 2008).

Die zirkulierenden Adipozytokinspiegel können als Biomarker herangezogen werden, um diese Krankheiten besser einzuschätzen. Mit Insulinresistenz assoziiert sind die Adipozytokine Adiponektin, Retinol-bindendes Protein-4 (RBP-4) und Resistin. Zu den Entzündungsmarkern zählen TNF α , IL-6 und C-reaktives Protein (CRP) (Inadera, 2008).

In einer Zellstudie aus Frankreich zeigte das natriuretische Peptid (Atriopeptid, ANP) einen Adipozytokin-senkenden Effekt und reduzierte damit Entzündungsreaktionen (Moro *et al.*, 2007). ANP wird von den Kardiomyozyten sezerniert, wenn die Vorhöfe des Herzens verstärkt gedehnt werden. Es reduziert damit das Blutvolumen und mit diesem den Blutdruck. Außerdem hat es kardiovaskuläre und metabolische Funktionen und reguliert den Kreislauf (Thews *et al.*, 2007). In der französischen Studie wurde die Wirkung von ANP in extrahiertem menschlichem Fettgewebe getestet. Das Peptid inhibierte die Sekretion der entzündungsfördernden Stoffe TNF α , IL-6 und RBP-4 (Moro *et al.*, 2007).

Eine Veränderung des Lebensstils nimmt Einfluss auf die Adipozytokin-Konzentrationen im Organismus und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Prävention von Diabetes Typ-2. In der Maastricht-Studie (Study on Lifestyle intervention and Impaired glucose tolerance Maastricht, SLIM) wurden über 100 Menschen in zwei Gruppen unterteilt, welche sich ein ganzes Jahr lang entweder an ein Diät- und Sportprogramm oder an ein Kontrollprogramm hielten. Die Lebensstilinterventionen verbesserten die Glukosetoleranz ($P < 0.001$) und die Insulinsensitivität ($P < 0.01$). Die Leptinkonzentration konnten gesenkt werden (-14,2%), im Gegensatz zur Kontrollgruppe, wo Leptin sogar leicht anstieg (+0,5%). Die Konzentrationen von Adiponektin und Resistin blieben in beiden Gruppen unverändert. Die gesunkenen Leptinwerte waren mit

2. LITERATURÜBERBLICK

Änderungen des Körpergewichtes, des BMIs, des Körperfettanteiles, des Hüftumfanges, der Nüchternglucose, des Cholesterins und der Insulinresistenz assoziiert (alle P-Werte < 0.001), was auf eine verbesserte Leptinsensitivität zurückzuführen war (Corpeleijn *et al.*, 2007).

Fasshauer und Paschke zählen in ihrem Review Adiponektin und IL-6 zu den bedeutendsten Adipozytokinen, weil beide in beträchtlichen Mengen sowohl in Mäusen, als auch in Menschen vorkommen und weil viele unabhängige Studienergebnisse zu dem Schluss kommen, dass erhöhte Mengen IL-6 und verminderte Adiponektinkonzentrationen bei Insulinresistenz und Adipositas vorherrschen. Somit stellen solche Adipozytokin-Konzentrationen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus dar (Fasshauer & Paschke, 2003).

Die verschiedenen Adipozytokine üben vielfältige Wirkungen im Organismus aus (Abbildung 1). Alle diese Hormone und deren biochemische und pathophysiologische Funktionen und Wirkungsweisen zu nennen, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Darum werden Leptin, Adiponektin und Resistin hier genauer behandelt.

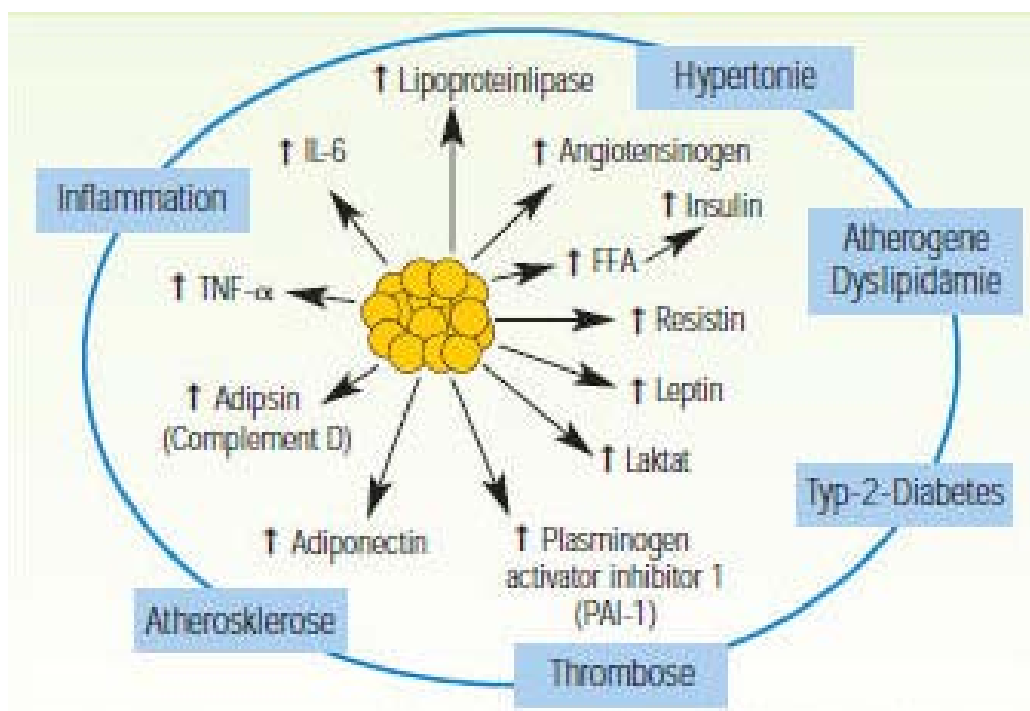


Abbildung 1: Metabolische Effekte von Adipozytokinen (Lyon *et al.*, 2005).

2.3.1.1. Leptin

Leptin wurde 1994 entdeckt. Sein Name kommt aus dem Griechischen und bedeutet "dünn". Das Proteohormon, bestehend aus 167 Aminosäuren, wird von dem Adipositas-Gen (obese-gen) codiert, welches von Adipozyten synthetisiert wird. Leptin wird nach der Nahrungsaufnahme und Erhöhung der Glukosekonzentration abgegeben und bindet im Hypothalamus an seine Rezeptoren. Dadurch wird die Neuropeptid-Y-Expression gehemmt (Abbildung 2) und es kommt zu einem Sättigungsgefühl, zur Erhöhung des Energieumsatzes und infolge zu einer Verkleinerung der Speicherfettzellen. Bei übergewichtigen Menschen ist die Leptinkonzentration zwar erhöht, jedoch liegt häufig eine verminderte Empfindlichkeit der Rezeptoren für dieses Hormon oder ein Rezeptordefekt vor (Thews *et al.*, 2007).

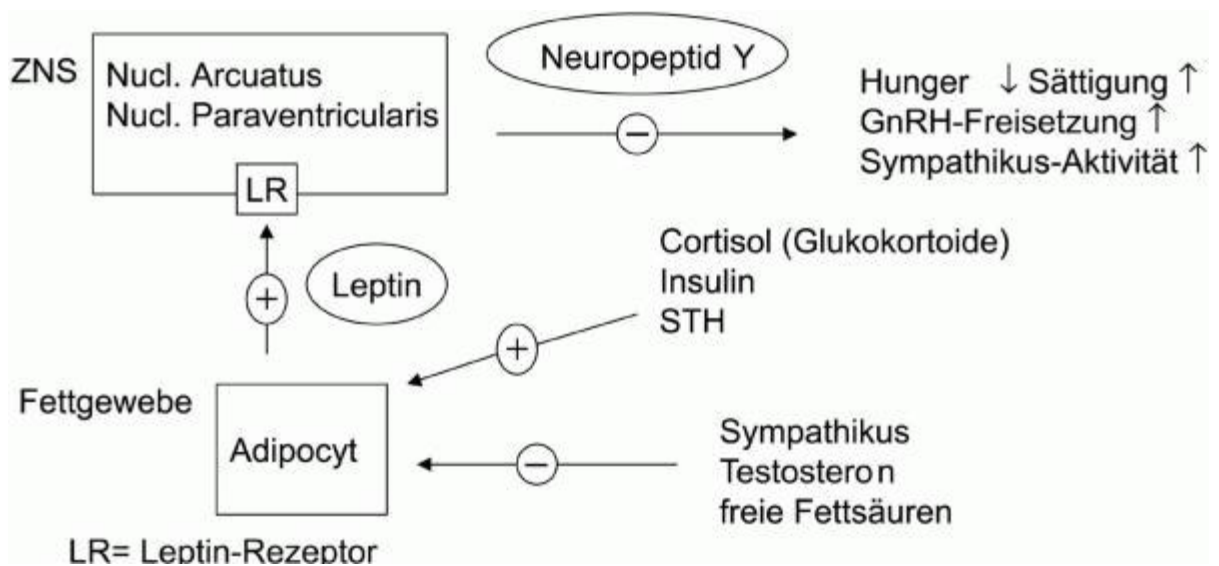


Abbildung 2: Leptin Wirkbahnen (Krause und Pachernegg GmbH, 2002)

Die Leptinkonzentrationen im Körper zeigen einen zirkadianen Rhythmus und weisen einen Anstieg in der Nacht auf. Leptin wird von TNF α , Insulin, Glukose und Östrogenen vermehrt freigesetzt. Im Immunsystem hat Leptin einen

2. LITERATURÜBERBLICK

entzündungsfördernden Effekt, indem es natürliche Killerzellen (NK), Makrophagen und die TNF α - und IL-6 Sekretion fördert. Außerdem steigert es den Blutdruck. Die Leptinexpression findet hauptsächlich in Adipozyten, aber auch in der Magenwand, in Gefäßwänden, in der Plazenta, den Ovarien, in den Skelettmuskeln und in der Leber statt. (Guzik *et al.*, 2006).

Niedrige Leptinkonzentrationen stimulieren eine erhöhte Nahrungsaufnahme und unterdrücken den Energieumsatz, die Schilddrüsenhormone und die Immunwirkung. Die wichtigste Aufgabe von Leptin ist es, dem Gehirn ein Energiedefizit zu signalisieren (Ahima, 2008).

Der positive Effekt von körperlicher Betätigung auf die Leptinsensitivität konnte in einigen Studien an Mäusen gezeigt werden (Morrison, 2008).

Rosenbaum *et al.* erforschten in einer humanen Single-blind Crossover-Studie die Leptin-induzierten Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen vor und nach einer Gewichtsreduktion, unter Verwendung visueller Stimuli, welche mit Nahrung assoziiert waren. Sie fanden heraus, dass nach einer Gewichtsabnahme die Leptinkonzentrationen und der Energieverbrauch geringer als vorher waren, während das Hungergefühl zunahm und damit eine erneute Gewichtszunahme begünstigt wurde. Gemessen wurden die durch Sauerstoffkonzentrationen im Blut (blood oxygen level-dependent, BOLD) hervorgerufenen Signale mit Hilfe einer Magnetresonanztomographie (Magnet Resonanz Imaging, MRI), während den Probanden Bilder von Lebensmitteln gezeigt wurden. Diese Messung mit und ohne den Bildern erfolgte am Beginn der Studie und nochmals nach einer Gewichtsreduktion, bei der die Teilnehmer 10% ihres Anfangsgewichtes abgenommen hatten und zweimal täglich Leptininjektionen oder ein Placebo bekamen. Eine Reduktion des Körpergewichtes war mit Veränderungen der neuronalen Aktivität in den Gehirnregionen assoziiert, die von Leptin gesteuert wurden. Besonders der Hypothalamus und die Gehirnregionen, die in emotionale und kognitive Kontrollen involviert sind, wurden bei Veränderungen der Leptinkonzentration aktiviert (Rosenbaum *et al.*, 2008).

In einer koreanischen Humanstudie wurden bestimmte Leptinkonzentrationen mit dem Auftreten von koronaren arteriellen Krankheiten (coronary artery disease, CAD) assoziiert, in der Hyperleptinämie als Auslöser des metabolischen Syndroms und als Signal für entstehende CAD bei Diabetikern genannt wurde.

556 Typ-2-Diabetiker wurden untersucht und nach ihren Leptinkonzentrationen im Plasma in 4 Gruppen geteilt. Das Risiko für ein Metabolisches Syndrom oder einer CAD war in der Gruppe mit den höchsten Leptin-Leveln signifikant höher als bei der Gruppe mit den niedrigeren Konzentrationen. Zuviel Leptin im Serum verschlechterte die Dehnbarkeit der Arterien und die Patienten, die nach einem operativen Stenting Restenosen aufwiesen, hatten höhere Leptinkonzentrationen als Personen ohne Restenosen (Kim *et al.*, 2008).

Insulin wird häufig in Verbindung mit Leptin erwähnt. Die Leptinkonzentration im Plasma ist stark mit der Insulinkonzentration, einer Insulinresistenz, dem Metabolischen Syndrom und Dyslipidämie assoziiert. Zu diesem Thema wurde eine Studie an 120 Diabetes-Typ-2 Patienten in Taiwan durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Insulinkonzentrationen, das Geschlecht und der BMI die Hauptprädiktoren der erhöhten Leptinkonzentration bei männlichen Diabetikern waren. Bei den Diabetikerinnen war die Insulinkonzentration die einzige Einflussgröße. Die untersuchten Frauen wiesen generell höhere Konzentrationen dieses Hormons auf, als die männlichen Patienten. Die Forscher schlussfolgerten, dass die Insulinkonzentration der wichtigste Einflussfaktor auf die Leptinkonzentrationen bei Diabetikern ist (Hsu, 2008).

Um den Zusammenhang zwischen den beiden Hormonen Insulin und Leptin besser verstehen zu können, entwickelten brasilianische Forscher eine Software für Schüler und Studenten zu Lern- und Ausbildungszwecken, welche nicht nur Animationen, sondern auch die wichtigsten Informationen über Adipositas und die damit verbundenen Krankheiten beinhaltet. Die Software wurde in einem biochemischen Ernährungskurs der Universität von Campina, von Studenten getestet. Die zahlreichen Informationen und Daten aus verschiedenen Studien über die komplexen biochemischen und physiologischen Zusammenhänge und über die sich kreuzenden Signalwege zwischen Insulin und Leptin, sind nicht

2. LITERATURÜBERBLICK

nur teilweise widersprüchlich, sondern auch für viele Schüler und Studenten sehr schwer zu verstehen. Die dynamischen Bilder und Animationen der neu entwickelten Online-Software leisten einen großen Beitrag zum Lernprozess und erreichen eine große Anzahl von Menschen. Das Lernprogramm bietet eine literarische Zusammenfassung der neuesten Erkenntnisse und ist eine gute Alternative, um das riesige Datenmaterial rund um Insulin und Leptin und deren Interaktionen Schritt für Schritt zu verstehen. Kombiniert man den Gebrauch der Software mit Diskussionen und assistierenden Lehrern, wird der umfassende Lernstoff noch verständlicher (Yokaichiya *et al.*, 2008).

2.3.1.2. Adiponektin

Das Adipozytokin Adiponektin wurde 1995 von einer amerikanischen Forschergruppe in Mäusen entdeckt und etwas später auch im menschlichen Organismus. Es wird im Fettgewebe in runder oder länglicher Form, hauptsächlich als Trimer von den Adipozyten abgegeben. Diese einfachen trimeren Strukturen haben ein geringes Molekulargewicht (Low-Molecular Weight, LMW), verbinden sich zwei Trimere entstehen Hexamere aber nur die aus sechs Trimeren bestehende 18mer-Formen (High-Molecular-Weight, HMW) zeigen biologische Aktivität (Trujillo & Scherer, 2006).

Forschungen an menschlichen Zellen von Waki et al. ergaben, dass verminderte HMW-Leveln mit KHK oder Insulinresistenz assoziiert sind. Weiters kamen sie zu dem Ergebnis, dass Mutationen des menschlichen Adiponektin-Gens, welche die HMW-Adiponektin Formen schädigen können, mit Typ-2-Diabetes assoziiert sind (Waki *et al.*, 2003).

Eine Gewichtsreduktion bei adipösen Menschen führte zu einem Anstieg der HMW-Fraktionen, was die biologische Aktivität von HMW-Adiponektin belegen könnte (Guerre-Millo, 2008).

Die Adiponektinlevel im menschlichen Blut liegen bei zwischen 5 und 10 mg/ml, sind jedoch bei Menschen mit Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes vermindert. Adiponektin bindet an zwei unterschiedliche Rezeptoren AdipoR1 und AdipoR2, wobei AdipoR1 vermehrt im Skelettmuskel und AdipoR2 hauptsächlich in der Leber exprimiert wird. Es wirkt entzündungshemmend und inhibiert dabei die entzündungsfördernden Zytokine TNF α und IL-6. Nach Bindung an seine Rezeptoren aktiviert Adiponektin die Adenosinmonophosphat (AMP) -Kinase in Leber- und Muskelzellen und steigert so die Fettsäureoxidation. Der Fettkatabolismus steigt an und die Konzentration der Triglyceride im Gewebe wird vermindert (Guzik *et al.*, 2006).

Geringe Mengen der beiden Rezeptoren AdipoR1 und AdipoR2 kommen auch in Endothelzellen, Kardiomyozyten und in den Beta-Zellen des Pankreas vor.

2. LITERATURÜBERBLICK

Adiponektin beeinflusst demzufolge über verschiedene molekulare Wirkungsbahnen auch diese beschriebenen Gewebe (Szmitko *et al.*, 2007).

Die antiinflammatorische Wirkung von Adiponektin beruht wahrscheinlich auf der Unterdrückung der Schaumzellenbildung der Makrophagen und der Verbreitung von glatten Muskelzellen (Mangge *et al.*, 2009).

Bei Diabetes mellitus findet man eine vermehrte Expression von Zelladhäsionsmolekülen am Gefäßendothel, wie E-Selektin, einem Leukozytenadhäsionsmolekül, dem vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und dem interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), welche zu einer Interaktion von Gefäßwandendothelzellen und Leukozyten (Monozyten) führen. Es entstehen Sauerstoffradikale und oxidierte LDL-Partikel, die unter anderem für die Entstehung von Atherosklerose verantwortlich gemacht werden (Rassoul, 2008).

Schlussendlich hängt die Aktivität dieses Adipozytokins von seiner Bioverfügbarkeit im Organismus, seinen zirkulierenden Formen und der Funktion seiner Rezeptoren ab. Die nachgeschalteten Signalwege und die Regulation der Rezeptoren-Expression sind noch nicht vollständig geklärt (Guerre-Millo, 2008).

2008 wurde eine Humanstudie aus Graz veröffentlicht, in der Adiponektin erstmals in Zusammenhang mit jugendlichem Nackenfettgewebe gebracht wurde. Die Wichtigkeit des HMW-Adiponektins in Verbindung mit metabolischen Veränderungen bei adipösen Kindern, ist schon aus früheren Studien ersichtlich und die Grazer Forscher leiteten ihre Fragestellung daraus ab. Dafür wurden 71 Teilnehmer von der STYrian Juvenile Obesity Study (STYJOBS) und eine gesunde Kontrollgruppe mit 75 Jugendlichen untersucht. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die einzelnen Adiponektin-Fraktionen HMW und LMW gelegt. Sie fanden eine signifikante Vergrößerung der Karotis (intima-media thickness, IMT) bei denjenigen übergewichtigen Jugendlichen, die auch subklinische Entzündungen im Körper aufwiesen. Zusätzlich konnten die Studienergebnisse einen Einfluss des subkutanen Fettgewebes (subcutaneous adipose tissue, SAT) auf die Serum-Adiponektinspiegel bei adipösen

Jugendlichen belegen. Das Verhältnis zwischen HMW- und Gesamt-Adiponektin war signifikant vermindert, im Gegensatz zum stark erhöhten LMW-/Gesamt-Adiponektin-Quotienten, der stark mit dem SAT des Nackens korrelierte. Die Forschergruppe schlussfolgerte, dass eine beginnende Atherosklerose mit niedrigen Adiponektinkonzentrationen assoziiert ist (Mangge *et al.*, 2009).

Auch der Lepin:Adiponektin (L:A)-Quotient kann ein entscheidender Parameter für die IMT-Messung sein, wie in einer Studie von Norata *et al.* gezeigt wurde.

Ein erhöhter Leptinspiegel nimmt Einfluss auf die Prozesse im kardiovaskulären System, wohingegen ein zu niedriger Adiponektinspiegel atherosklerotische Ereignisse beschleunigt. Man bezeichnete den Leptin:Adiponektin-Quotienten als einen atherosklerotischen Index bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und als einen nützlichen Parameter für die Bestimmung einer Insulinresistenz auch bei Nicht-Diabetikern. In dieser Studie mit 110 Teilnehmern korrelierte der L:A-Quotient signifikant mit dem BMI, Taillien-Hüft-Umfang (waist-to-hip-ratio), dem Blutdruck, der IMT, dem High Density Lipoprotein (HDL) und der Glukose. Die übergewichtigen Studienteilnehmer und solche mit metabolischem Syndrom, zeigten eine erhöhte L:A-Rate, im Vergleich zu den Normalgewichtigen und den Menschen ohne metabolisches Syndrom. Die Ergebnisse waren signifikant. Die Leptinspiegel alleine zeigten eine eindeutige Assoziation mit der IMT im Gegensatz zu Adiponektin. Die Parameter Alter, Glukose und L:A waren mit der IMT von gesunden Menschen assoziiert. Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass der L:A-Quotient ein bedeutender Marker für die IMT und möglicherweise auch für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen ist (Norata *et al.*, 2007).

Jedoch sind die Ergebnisse über die Bedeutung von Adiponektin nicht einheitlich. Die protektive Wirkung von erhöhten Adiponektinspiegeln konnte nicht in allen Studien belegt werden. Denn im Gegensatz zu den vorhergegangenen Studien (s.o.) zeigte eine prospektive Kohortenstudie aus Deutschland, die 1.051 Menschen mit stabilen KHK untersuchte, einen Zusammenhang zwischen hohem Gesamtdiponektin sowie erhöhtem HMW-Adiponektin und einem begünstigten Risikoprofil für KHK. Die hohen

2. LITERATURÜBERBLICK

Adiponektinwerte korrelierten jedoch im Gegensatz zu den Triglyceridkonzentrationen nicht signifikant mit einem weiteren KHK-Ereignis. Nachdem die Adiponektin- und HMW-Konzentrationen adaptiert wurden, verlor das HDL an Relevanz, die Plasma-Triglyceride verminderten sich jedoch nur langsam. Erhöhte Triglyceridwerte kombiniert mit vermindertem HDL-Cholesterin sind bekannte Parameter einer atherogenen Dyslipidämie und beeinträchtigen 60% der Risikopatienten (Von Eynatten *et al.*, 2008).

Zu diesen Ergebnissen kam auch eine Studie aus Kanada, in der thailändische Diabetiker untersucht wurden. HMW-Adiponektin korrelierte negativ mit den Triglycerid-Spiegeln und positiv mit den HDL-Plasmaspiegeln. Diese Ergebnisse weisen auf die enge Beziehung zwischen Gesamtadiponektin und speziell HMW-Adiponektin mit dem zirkulierenden HDL-Cholesterinspiegeln hin, welche einen guten Hinweis für die Behandlung atherosklerotischer Zustände darstellen (Liu *et al.*, 2007).

Eine Studie aus England untersuchte 4.046 ältere Männer zwischen 60 und 79 Jahren mit KHK, mit KHK und einem Herzfehler und eine gesunde Kontrollgruppe und fand eine positive Korrelation zwischen hohen Adiponektinkonzentrationen und der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Probleme. Während dem sechs-jährigen Follow-up der Studie starben 734 Teilnehmer. 42% von ihnen infolge von KHK. Die erhöhten Adiponektinkonzentrationen waren signifikant positiv assoziiert mit der Gesamtmortalität und der KHK-Mortalität bei den gesunden Männern und auch bei denen mit Herzfehlern. Bei den Teilnehmern mit bereits bestehenden KHK ohne Herzfehler konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Mortalitätsrisiko und erhöhten Adiponektinkonzentrationen gefunden werden (Wannamethee *et al.*, 2007). Isobe *et. al* fanden heraus, dass die Adiponektinkonzentrationen infolge der verminderten Nierentätigkeit mit dem Alter ansteigen (Isobe *et al.*, 2005). Aber auch nach Ausschluss aller Männer mit Nierenproblemen, war das erhöhte Risiko bei den gesunden Menschen signifikant. Die mit zunehmendem Alter auftretende Gewichtsabnahme und der Muskelschwund könnten die erhöhten Adiponektin-Spiegel herbeiführen.

Adiponektin induziert einen erhöhten Energieverbrauch und die Reduktion des Körpergewichtes über einen direkten Effekt auf das Gehirn, sodass die Muskelmasse abnimmt und damit ein direktes Mortalitätsrisiko birgt (Wannamethee *et al.*, 2007).

Auch Dekker *et al.* erforschten in der breit angelegten Hoorn-Studie die Wirkungen von Adiponektin und fanden heraus, dass geringe Adiponektinwerte kardiovaskuläre Probleme bei Menschen mit geringem Risiko für KHK hervorrufen und bei Menschen mit höherem Risiko höhere Mengen Adiponektin im Serum auftreten. Die Ergebnisse zeigten die höchste Todesrate bei den Frauen und Männern mit den höchsten Adiponektinwerten. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen hohen Adiponektinkonzentrationen und geringer KHK-Mortalität. Nachdem die Risikofaktoren für KHK in der Hoorn-Studie adjustiert wurden, waren die hohen Adiponektinwerte signifikant mit der steigenden Gesamtsterberate und KHK-Mortalität assoziiert, vor allem bei den Patienten mit bereits vorherrschender KHK. Dekker *et al.* interpretieren ihre Ergebnisse so, dass der bei KHK auftretende gegenregulierende Anstieg von Adiponektin einen Abwehrmechanismus des Körpers gegen kardiovaskuläre Veränderungen und entzündungsfördernde Prozesse darstellt. Sie schlussfolgerten, dass Adiponektin eine positive Wirkung bei frühen atherosklerotischen Erscheinungen hat, aber bei Menschen mit bestehender KHK korreliert dieses Adipozytokin positiv mit Serumkonzentrationen von endothelzerstörenden Markern und fördert somit das Auftreten von KHK (Dekker *et al.*, 2008).

Eynatten *et al.* differenzieren die Wirkungsweise von Adiponektin noch weiter. Die Serum-Adiponektinkonzentration sei assoziiert mit der atherogenen Dyslipidämie jedoch nicht mit Entzündungsmarkern bei Personen mit manifester KHK. Mit Hilfe ihrer Forschungsergebnisse lässt sich die Hypothese bestätigen, dass Adiponektin zumindest teilweise antiatherosklerotische Eigenschaften aufweist, indem es die HDL-Cholesterin-Konzentrationen positiv beeinflusst (Von Eynatten *et al.*, 2006).

2. LITERATURÜBERBLICK

Eine weitere Studie aus 2008 schreibt dem Kaffeekonsum und der damit assoziierten erhöhten Konzentration an Adiponektin eine protektive Wirkung zu. Die amerikanische Studie von Williams J. C. et al. beschäftigte sich mit den Kaffeekonsumgewohnheiten von 982 Frauen mit Typ-2-Diabetes und 1.058 gesunden Frauen aus der Nurses' Health Study. In der Studie sind die günstigen metabolischen Auswirkungen von koffeinhaltigem Kaffee mit den Serum-Adiponektin-Konzentrationen assoziiert. Bei den diabetischen und gesunden Studienteilnehmerinnen, die vier oder mehr Tassen koffeinhaltigen Kaffee am Tag tranken, fand man eine bis zu 20% höhere Adiponektinkonzentration, im Vergleich zu den Wenig-Kaffee-Trinkerinnen.

Der Kaffeekonsum war weiters mit niedrigeren Konzentrationen an E-Selectin und C-reaktivem Protein bei Diabetikerinnen assoziiert, was verminderte Entzündungsprozesse im Körper anzeigt. Die phenolischen Kaffeeinhaltsstoffe könnten zu einer vermehrten Freisetzung von GLP-1 im Dünndarm führen. Damit wäre die verbesserte Insulinsensitivität zu erklären. Zwischen decaffeinierter Kaffee und Tee und erhöhten Adiponektinkonzentrationen konnte kein Zusammenhang gefunden werden (Williams *et al.*, 2008).

Im Gegensatz dazu wurde in der randomisierten Crossover-Studie von Sierksma et al. ein moderater Alkoholkonsum in Verbindung mit erhöhten Adiponektinkonzentrationen im Plasma gebracht. Die Teilnehmer waren 23 gesunde Männer. Sie wurden in 2 Gruppen geteilt, von denen die erste Gruppe 17 Tage lang jeden Tag 4 Gläser (125 ml) Grouse Scotch Whisky mit insgesamt 40 g Ethanol zum Dinner trank. In der anderen Gruppe wurde der Alkohol durch dieselbe Menge Wasser ersetzt. Die moderate Alkoholzufuhr korrelierte signifikant positiv mit einem erhöhten Adiponektinspiegel und zeigte bei der insulinresistenten Untergruppe eine verbesserte Insulinsensitivität (Sierksma *et al.*, 2004).

Die Diabetes-Leitlinien 2007 der Österreichischen Diabetes Gesellschaft begrenzen den Alkoholkonsum jedoch auf moderate 20 g pro Tag bei Männern und 10 g pro Tag bei Frauen. Übergewichtige Diabetiker sollen den

Alkoholkonsum überhaupt stark einschränken (Österreichische-Diabetes-Gesellschaft, 2007).

Auch die Amerikanische Diabetes Gesellschaft empfiehlt nicht mehr als ein alkoholisches Getränk am Tag für Frauen und 2 für Männer. Alkohol kann eine Hypoglykämie kurz nach dem Genuss und bis zu 12 Stunden danach auslösen und trägt mit 7 Kilokalorien pro Gramm zu einer deutlichen Energieaufnahme bei (American-Diabetes-Association, 2005).

Trotzdem wird der positive Effekt von moderaten Mengen Alkohol immer wieder belegt, wie in der an 17.357 Frauen durchgeführten European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Studie, die über ihren Alkoholkonsum zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr befragt wurden. Ein moderater Alkoholkonsum war mit einem verminderten Risiko Diabetes-Typ-2 zu entwickeln assoziiert (Beulens *et al.*, 2005).

In der Farmingham Offspring Study (FOS), die 1971 begann, wurden die Teilnehmer über 28 Jahre hinweg auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, Diabetes und sämtliche inkludierende Parameter untersucht. 2.543 Personen aus der FOS waren in einer weiteren Studie von Hivert *et al.* inkludiert, in der das Adiponektin-Gen (AdipoQ) Ziel der Forschungen war. Dieses Gen, das in der Chromosomenregion 3q27 lokalisiert ist, wurde als besonders anfällig für Diabetes beschrieben. Verschiedene Veränderungen der Nucleotide in dieser Genregion (single-nucleotid-polymorphismn, SNP) sind mit einer diabetischen Stoffwechsellage, wie etwa Insulinresistenz, assoziiert. Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Adiponektinspiegel und dem Auftreten von SNPs, die in zwei Regionen um das AdipoQ gefunden wurden, vor allem im 5´Promotor- und 3´untranslierten Bereich (UTR). Die Forscher fanden heraus, dass die Änderung der Adiponektinfunktion durch verschiedene Varianten in ein und demselben Gen zu unterschiedlichen Effekten führen kann und somit neue Forschungsgrundlagen geschaffen wurden (Hivert *et al.*, 2008).

In der Rancho Bernardo Studie 2006 wurde der Zusammenhang zwischen Adiponektin und KHK sowie der Mortalität bei Menschen untersucht. Die Forscher kamen zu keinem klaren Ergebnis und schlussfolgerten, dass eine

2. LITERATURÜBERBLICK

Behandlung von KHK mit Adiponektin noch zu früh sei und es auf jeden Fall noch weiteren Forschungen bedarf (Laughlin *et al.*, 2007).

Heute, 3 Jahre später, können die Studien über Adiponektin, trotz ihrer teilweise sehr großen Probandenzahl und der neuesten Forschungstechniken immer noch keine einheitlichen Ergebnisse bringen.

2.3.1.3. Resistin

Resistin wurde 2001 als Adipozytokin identifiziert. Es ist ein Polypeptid, reich an Cystein und wird von Fettzellen, Makrophagen und einkernigen Blutzellen exprimiert. Seine Abgabe wird von Entzündungsvorgängen im Körper, von IL-6, Hyperglykämie und von Wachstums- und Geschlechtshormonen stimuliert. Aufgrund seiner Insulinresistenz-fördernden Wirkung, wurde der Name Resistin gewählt (Guzik *et al.*, 2006).

Die Resistinwirkung unterscheidet sich von der Wirkungsweise anderer Adipozytokine, wie Leptin und Adiponektin, indem es die AMP-Kinase deaktiviert, welche über weitere Signalwege die Insulinsensitivität begünstigt. Resistin beeinflusst die Ausschüttung von Endothelin-1 von den Endothelzellen, verändert die Expression der Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und MCP-1 und hat somit einen direkt schädigenden Einfluss auf die Gefäßwand (Antuna-Puente *et al.*, 2008).

Resistin wird von Makrophagen und einkernigen Zellen (human peripheral mononuclear cell, PBMC) abgegeben, welche von Lipopolysacchariden (LPS) sowie entzündungsfördernden Zytokinen zur verstärkten Expression angeregt werden. So weisen Patienten mit schweren entzündlichen Krankheiten signifikant hohe Resistinkonzentrationen im Serum auf und Menschen mit rheumatoider Arthritis (RA) zeigen ansteigende Resistin-Level in den entzündenden Gelenken. Die Expression der Resistin-mRNA von den PBMCs ist bei Typ-2-Diabetikern verglichen mit gesunden Menschen erhöht, genauso wie die Expression von TNF α und IL-6, unabhängig vom BMI. In den Einkern-Zellen der Patienten mit Typ-2-Diabetes findet eine Überexpression der mRNA von entzündungsfördernden Zytokinen und Adipozytokinen statt, die den proinflammatorischen Zustand verschlimmern. Aber auch die Makrophagen, die in das Stroma des Fettgewebes oder der Gefäßendothelien eindringen und Resistin und Zytokine exprimieren, verstärken Entzündungen, eine

2. LITERATURÜBERBLICK

Insulinresistenz und vaskuläre Dysfunktionen bei Diabetikern (Tsiotra *et al.*, 2008).

In einer groß angelegten amerikanischen Fall-Kontrollstudie, in der 1.038 Frauen mit Typ-2-Diabetes von der Nurses' Health Study und 1.136 gesunde Menschen teilnahmen, wurden Resistin und Adiponektin analysiert, die beide eine Verbindung zwischen Adipositas und Diabetes herstellen. Die Diabetikerinnen hatten signifikant geringere Konzentrationen an Gesamtadiponektin und HMW-Adiponektin, eine niedrigere HMW-/Gesamtadiponektin-Rate und höhere Resistinkonzentrationen, als die Kontrollgruppe. Gesamt- und HMW-Adiponektin korrelierten signifikant negativ mit Typ-2-Diabetes über einen Zeitraum von 12 Jahren, in denen Follow-ups stattfanden. Höhere Resistinkonzentrationen verzeichneten einen signifikant positiven Zusammenhang mit Diabetes, der jedoch nach Angleichung der BMI-Werte abgeschwächt wurde (Heidemann *et al.*, 2008).

In München isolierte die Arbeitsgruppe rund um Professor Daniel in einem Tierversuch das Hormon Resistin und veränderte mit Hilfe neuester Technologien seine Konzentration in-vivo bei diabetischen Mäusen. Eine niedrige Konzentration verringert den Blutglukosespiegel und verstärkt die Wirkung von Insulin, im Gegensatz zu höheren Resistinkonzentrationen, die zu einer Insulinresistenz führten. Aufgrund dieser Ergebnisse und der Tatsache, dass Resistin vom Fettgewebe abgegeben wird, leiteten die Forscher die Hypothese ab, dass jede mengenmäßige Änderung des Fettgewebes zu Veränderungen der Resistinwerte führt und so die Insulinwirkungen gesteuert werden kann (Steppan *et al.*, 2001).

Forschungen ergaben außerdem, dass abnormale Resistinkonzentrationen das Wachstum von glatten Muskelzellen in der menschlichen Aorta (human aortic smooth muscel cell, HASMC) begünstigen. Die Proliferation von vaskulären glatten Muskelzellen ist entscheidend bei dem Auftreten von Restenosen, die mit Typ-2-Diabetes assoziiert sind (Calabro *et al.*, 2004).

2.3.1.4. Andere Adipoytokine

Tumornekrosefaktor α

TNF α wird von den Zellen im Fettgewebe exprimiert, hauptsächlich von Makrophagen und Lymphozyten. TNF α ist ein Entzündungsmediator, der unter anderem die Zytolyse von Tumorzellen einleitet. Er zählt zu den entzündungsfördernden Zytokinen (Antuna-Puente *et al.*, 2008).

TNF α hat eine stimulierende Wirkung auf die Lipolyse, sodass die Konzentration an freien Fettsäuren ansteigt und die Leptinsekretion gefördert wird. Die Adiponektinsekretion sowie die GLUT-4 Expression werden gedämpft und das Insulinsignal verschlechtert (Trujillo & Scherer, 2006).

Im weißen Fettgewebe (white adipose tissue, WAT) befinden sich etwa 5-10% Makrophagen. Bei einer Gewichtszunahme vergrößert sich oft auch das Fettgewebe und mehr Makrophagen wandern in dieses ein. Die Expression entzündungsfördernder Zytokine aus dem WAT und den Makrophagen steigt an. Dieser Zustand ist mit einem erheblichen Risiko für entzündliche Gefäßerkrankungen assoziiert (Inadera, 2008).

Interleukin-6

Das Zytokin IL-6 wird von Fibroblasten, Endothelzellen und Monozyten abgegeben und kommt genauso wie TNF α vermehrt im Körperfettgewebe von adipösen Menschen und Typ-2-Diabetikern vor. Dabei produziert das viszerale Fettgewebe im Gegensatz zum subkutanen fast dreimal soviel IL-6. Bindet IL-6 an seine Rezeptoren wird über die Janus-Kinase (JAK) ein intrazellulärer Signalweg in Gang gesetzt. Dieser Signalweg könnte mit den Signalwegen des Insulins interagieren und infolge zu einem verminderten Insulinsignal in Anwesenheit von Zytokinen führen (Antuna-Puente *et al.*, 2008).

IL-6 erhöht die Leptinsekretion sowie die Lipolyse und vermindert die Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL). Außerdem spielt es eine wichtige Rolle als Akut-Phase-Protein im Immunsystem, indem es die Proliferation von Lymphozyten

2. LITERATURÜBERBLICK

und Leukozyten fördert. Hyperglykämie ist mit einer vermehrten Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen und reaktiven Sauerstoffspezies (reaktive-oxygen-spezies, ROS) assoziiert. Hyperglykämie und die Produktion der ROS sind also möglicherweise mit den entzündungsfördernden Stoffen der Fettzellen verlinkt (Trujillo & Scherer, 2006). IL-6 steigert die Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) und Fibrinogen im Serum bei Adipositas, welche ebenfalls zu den Entzündungsmarkern zählen (Wabitsch & Fischer-Posovszky, 2008).

Omentin-1

Das menschliche Adipozytokin Omentin-1 ist aus 313 Aminosäuren aufgebaut. Es beinhaltet eine Sequenz für das Sekretionssignal und eine Domäne, die dem Fibrinogen ähnelt. Omentin-1 erhöht die von Insulin stimulierte Glukoseaufnahme in die omentalen (dem Bauchfell zugehörig) und subkutanen Fettzellen und aktiviert die Phosphorylierung. Dünne Menschen weisen höhere Omentinkonzentrationen auf, als übergewichtige und adipöse Menschen (Antuna-Puente *et al.*, 2008).

Tan et al. erforschten die Omentinkonzentrationen bei Frauen mit Polycystischen-Ovar-Syndrom (Polycystic Ovary Syndrom, PCOS), welches nicht nur durch eine unregelmäßige Menstruation und Hyperandrogenismus charakterisiert ist, sondern auch mit Insulinresistenz, einer gestörten Beta-Zell Funktion, vermindeter Glukosetoleranz, Dyslipidämie, viszeraler Adipositas und Typ-2-Diabetes assoziiert ist. Omentin-1 war im omentalen Fettgewebe von den Frauen mit PCOS signifikant vermindert, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Ebenfalls vermindert waren die Expression der Omentin-1-mRNA und die Protein-Spiegel im Fettgewebe und infolge die Omentin-1 Konzentrationen im Plasma bei übergewichtigen Frauen mit PCOS. Die Studienergebnisse zeigten, dass Insulin die Omentin-1-Level signifikant senkt und Omentin-1 signifikant negativ mit Glukose korreliert. Omentin-1 stimuliert wie Insulin die Phosphorylierung der aktivierten Proteinkinase B unabhängig von der Anwesenheit von Insulin. Durch die Phosphorylierung findet eine Translokation des GLUT4 Transporters statt, der für die Aufrechterhaltung der

Glukosehomöostase wichtig ist. Die Studienergebnisse zeigen einen signifikant niedrigen GLUT4 Gehalt im Fettgewebe von Frauen mit POCS, was mit den verminderten Omentin-1 Konzentrationen zusammenhängen könnte (Tan *et al.*, 2008).

Retinol bindendes Protein 4

Die Retinol bindenden Proteine (RBP) werden von der Leber synthetisiert und abgegeben. Sie binden Retinol und transportieren es im Blut zu den Zielgeweben. Die Halbwertszeit der RBP's beträgt 12 Stunden und die Konzentrationen im Plasma von Erwachsenen liegen bei 40-50 µg/ml (Elmadfa, 2004). Das RBP4 wird nicht nur in der Leber, sondern auch zu 20% im Fettgewebe produziert. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass RBP4 die Insulinresistenz in Muskel- und Leberzellen auslöst, die daraufhin weniger GLUT4 exprimieren und sodass infolge weniger Glukose in die Zellen aufgenommen werden kann (Brunner, 2008).

Die RBP4 Plasmalevel korrelieren positiv mit der Stärke einer Insulinresistenz bei adipösen Menschen, solchen mit Glukoseintoleranz und Typ-2-Diabetikern (Antuna-Puente *et al.*, 2008).

Graham et al. untersuchten in ihren Studien normalgewichtige und adipöse Menschen und solche mit Diabetes mellitus im Hinblick auf RBP4. Die RBP4 Serumkonzentrationen waren sowohl bei den adipösen Nichtdiabetikern, als auch bei den adipösen Diabetikern erhöht und die Level korrelierten positiv mit dem BMI und der Nüchternglukose. Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass der RBP4-Anstieg mit einer Insulinresistenz bei Menschen mit Adipositas, verminderter Glukosetoleranz, Typ-2-Diabetes und bei gesunden Menschen mit einer genetischen Vorbelastung für Typ-2-Diabetes verbunden ist. Im Unterschied zu den anderen Adipozytokinen Leptin, Adiponektin und IL-6 korrelierte RBP4 stärker mit einer Insulinresistenz sowie mit Veränderungen der Insulinsensitivität. PBR4 korrelierte sogar mit der Insulinresistenz bei dünnen

2. LITERATURÜBERBLICK

Menschen, welche genetisch prädisponiert für Diabetes waren (Graham *et al.*, 2006).

In der Arbeit von Takebayashi et al. wurde ebenfalls ein signifikant höherer RBP4-Spiegel bei 101 Typ-2-Diabetikern notiert, im Vergleich zu den RBP4-Konzentrationen bei 22 Kontrollpersonen. RBP4 war bei Patienten mit fortschreitender diabetischer Retinopathie (proliferative diabetic retinopathy, PDR) signifikant erhöht, im Gegensatz zu den Diabetikern ohne Retinopathie oder mit einer einfachen diabetischen Retinopathie (simple diabetic retinopathy, SDR). Es gab eine signifikant positive Korrelation zwischen RBP4 und den Vitamin A-Konzentrationen. Die Forscher fanden weiters einen starken Zusammenhang zwischen RBP4 und Triglyceriden und eine negative Korrelation mit HDL-Cholesterin. Außerdem wurde eine signifikant negative Korrelation zwischen zirkulierenden RBP4 und strömungsvermittelter Vasodilatation (flow-mediated vasodilatation, FMD) gemessen. RBP4 könnte also mit einer vaskulären endothelialen Dysfunktion, welche eine Komplikation bei Diabetes darstellt, assoziiert sein. RBP4 inhibiert Insulin nicht nur in Skelettmuskelzellen, sondern möglicherweise auch in Endothelzellen, indem es die Insulin-vermittelte Produktion der Stickoxide (nitric oxide, NO) inhibiert. Bei Insulinresistenz ist die NO-abhängige Vasodilatation in den Gefäßen verschlechtert und es kann zu vaskulären Problemen kommen (Takebayashi *et al.*, 2007).

Eine Studie aus China, bei der 3.289 Menschen teilnahmen, wurde ein starker Zusammenhang zwischen RBP4 und dem Metabolischen Syndrom gefunden. Bauchumfang, Triglyceride, HDL-Cholesterin, Blutdruck und Nüchternplasmaglukose sind die entscheidenden Parameter für diese Krankheit. Die Ergebnisse offenbarten eine starke Assoziation zwischen RBP4-Level und dem Risiko für das Metabolische Syndrom (Qi *et al.*, 2007).

Janke et al. isolierten reife Fettzellen von adipösen Frauen und untersuchten diese im Hinblick auf RBP4. Die isolierten Fettzellen exprimierten RBP4 in großen Mengen und zeigten hohe RBP4-mRNA-Spiegel. Während der Adipogenese war ein stetiger Anstieg der RBP4 Sekretion in das Kulturmedium zu beobachten. Die RBP4-mRNA-Expression war im subkutanen Fettgewebe von

adipösen Frauen herabgesetzt. Außerdem fanden die Forscher heraus, dass eine Gewichtsreduktion von 5% die RBP4-Expression langsam sinken lässt, jedoch keinen Einfluss auf das zirkulierende RBP4 hat (Janke *et al.*, 2006).

Visfatin

Visfatin wurde zuerst als Wachstumsfaktor für Pre-B-Zellen erkannt. Erst 2005 wurden seine Eigenschaften als Adipozytokin identifiziert. Aufgrund seiner hohen Konzentrationen im viszeralen Fettgewebe, bekam es den Name Visfatin. Es bindet an transmembranständigen Insulinrezeptoren, jedoch an einer anderen Stelle als Insulin. Dort induziert es genau wie Insulin die Phosphorylierung der Tyrosine des Rezeptors und aktiviert somit die drei Signalwege über die Phosphatidylinositol-3-Kinase, die Proteinkinase B und die MAP-Kinase. Im Unterschied zu Insulin ändert sich die Konzentration des Adipozytokins während den prä- und postprandialen Phasen nicht (Antuna-Puente *et al.*, 2008).

Visfatin fördert mit seiner Wirkungsweise, die der von Insulin sehr ähnlich ist, einen hypoglykämischer Zustand, indem es die Glukoseabgabe von den Leberzellen inhibiert und den Glukoseverbrauch im peripheren Gewebe stimuliert. Seine Plasmakonzentration ist bei Menschen mit Adipositas und Typ-2-Diabetes, sowie bei Entzündungszuständen erhöht (Guzik *et al.*, 2006).

In einer Studie mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Visfatin nach einer myokardialen Restoration, die Herzinfarktzeit stark reduziert. Visfatin zeigte einen direkten kardioprotektiven Effekt, es erhöhte die Lebensfähigkeit von Herzzellen. Das wurde mit Hilfe isolierter Kardiomyozyten gezeigt, denen Visfatin in der Phase, in der sie nach Sauerstoffentzug wieder Zugang zu diesem hatten, verabreicht wurde. Visfatin verzögert die Öffnung eines mitochondrialen Kanals (mitochondrial permeability transition pore, mPTP), die am Beginn einer myokardialen Reperfusion, in einer kritischen Phase des Zelltodes, stattfindet. Oxidativer Stress leitet diese Öffnung ein.

Diese protektive Wirkung ist abhängig von der Aktivierung der beiden Kinasen PI3K und MEK1/2, welche von Visfatin angeregt werden kann (Lim *et al.*, 2008).

Insulin Like Growth Factor-1

IGF-1 ist ein Peptidhormon dessen Sekretion von einem Wachstumshormon (growth-hormon, GH) in der Leber, sowie von anderen Faktoren, wie der Nahrungsaufnahme, Insulin und von entzündungsfördernden Zytokinen zur Sekretion angeregt wird. Die höchsten IGF-1-Spiegel werden im erwachsenen Alter nachgewiesen. IGF-1 bindet an seinen Rezeptor IGF1R, der von den Beta-Zellen des Pankreas exprimiert wird und dem Insulinrezeptor sehr ähnelt. IGF-1 und Insulin können auch an den jeweils anderen Rezeptor binden, jedoch mit geringerer Affinität und Signalwirkung, als nach Bindung an den eigenen. Die Rezeptorbindung aktiviert die Tyrosinkinase und die nachfolgende Phosphorylierung des Insulin-Rezeptor-Substrats (IRS). Der Insulinrezeptor phosphoryliert nach der Bindung des Substrates das IRS-1, im Gegensatz zum IGF-1R, der das IRS-2 bevorzugt. Das könnte die Ursache der differenzierten Wirkungsweise von Insulin und IGF-1 sein. IGF-1 weist eine stärkere anti-apoptotische Aktivität als Insulin auf und spielt eine wichtige Rolle bei der Replikation, Differenzierung und beim Überleben der Zellen. Insulin dagegen hat einen größeren Einfluss auf den Metabolismus. 99% von IGF-1 zirkulieren gebunden an einen der sechs IGF-1-bindenden Proteine (IGF-1-binding-proteins, IGF-1BPs) im Blut, die IGF-1 vor dem Abbau schützen und das Hormon zu seinen Wirkungsorten bringen. Wie bei Insulin zählt die vermehrte Glukoseaufnahme in die Zellen und die Verhinderung der hepatischen Glukoseproduktion zu den Aufgaben von IGF-1. Es wurde eine positive Korrelation zwischen Insulinsensitivität und IGF-1 Konzentrationen bei Menschen mit Glukoseintoleranz gefunden. Exogen verabreichtes IGF-1 verminderte die Glukosekonzentration im Serum sowohl bei Gesunden als auch bei Typ-2-Diabetikern, und erhöhte die Insulinsensitivität für Glukose.

Im Fettstoffwechsel zeigt IGF-1 ebenfalls insulinähnliche Wirkung. In-vitro Studien zeigten eine erhöhte Aufnahme freier Fettsäuren in die Adipozyten und Hepatozyten durch IGF-1, welches in weitere Folge die Lipogenese einleitete. Dieselbe signifikante Verminderung von freien Fettsäuren im Serum zeigte sich

nach exogener IGF-1-Verabreichung. IGF-1 reduziert damit den negativen Einfluss von freien Fettsäuren auf die Insulinsensitivität und auf die Beta-Zellen im Pankreas. Die Adipozyten produzieren ebenfalls das Zytokin IGF-1, dessen Konzentration bei Menschen mit Adipositas und Typ-2-Diabetes erhöht ist. Die Konzentration von frei zirkulierendem IGF-1 ist bei adipösen Menschen erhöht, während die Gesamt-IGF-1-Konzentration unverändert ist. Die Konzentration des Bindungsproteins vom Typ 1 (IGFBP-1) ist bei Menschen mit verminderter Glukosetoleranz und Diabetes-Typ-2 niedrig, im Gegensatz zu der Konzentration des IGFBP-3, die positiv mit der Nüchtern glukose und dem C-Peptid-Spiegel korreliert und somit ein Risikofaktor für Insulinresistenz und Diabetes ist. IGF-1 korrelierte in einigen Studien signifikant invers mit dem C-reaktiven-Protein (CRP) und anderen entzündungsfördernden Zytokinen und beeinflusste deren Konzentration (Rajpathak S, 2009).

Leider existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige prospektive epidemiologische Daten von Studien über IGF-1. Die vorhandenen Ergebnisse jedoch lassen auf einen insgesamt protektiven Effekt von IGF-1 gegen eine Entwicklung von Diabetes-Typ-2 schließen. Der anti-apoptotische Effekt von IGF-1 auf die Zellen und damit auch auf die der Beta-Zellen des Pankreas, könnte bei der Therapie von Diabetes mellitus nützlich sein.

Transforming growth factor- β

TGF- β ist ein Zytokin, das von Thrombospondin-1 (TSP-1) aktiviert wird. TSP-1 bindet an den latenten TGF- β -Komplex und bedingt damit eine Konformationsänderung, wodurch das TGF- β in seine biologisch aktive Form übergeführt wird. Glukose und Angiotensin II stimulieren wiederum die TSP-1 Expression und damit die Aktivierung von TGF- β . In einem Tiermodell mit Ratten fand man erhöhte TSP-1-Werte in den Herzen der Tiere mit Kardiomyopathie. Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass bei Diabetes und Bluthochdruck eine Erhöhung der TGF- β Aktivität ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Fibrose und Organversagen ist. Die Hemmung von Angiotensin II und TGF- β reduzierte die fibrotischen Erkrankungen. Wird TSP-1 inhibiert, wird auch TGF- β blockiert (Belmadani *et al.*, 2007).

Thrombospondin-1

TSP-1 wird von Blutplättchen, Megakariozyten, Makrophagen und Adipozyten abgegeben. Die TSP-1-mRNA wird im viszeralen Fettgewebe höher exprimiert, als im subkutanen Fettgewebe. Diese Genexpression korreliert positiv mit Adipositas und negativ mit der Insulinsensitivität, das geht aus den Ergebnissen einer amerikanischen Studie hervor. TSP-1 korreliert positiv mit Entzündungsmarkern und dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (plasminogen activator inhibitor, PAI-1), der ein Marker für das Metabolische Syndrom ist.

Das von TSP-1 aktivierte TGF- β erhöht die PAI-1 Genexpression, wodurch vermehrt zirkulierendes PAI-1 bei Insulinresistenz und dem Metabolischen Syndrom detektiert wird. Die entzündungsfördernde Wirkung von TSP-1 beruht außerdem auf Makrophagen, die in die verletzten Gebiete eindringen (Varma *et al.*, 2008).

Apelin

Apelin besteht aus 77 Aminosäuren und wird im Fettgewebe aber auch in der Lunge, im Herz und im Magen exprimiert. Seine appetitmodulierende Wirkung wird ähnlich wie bei Leptin über eine Feedback-Schleife kontrolliert. Insulin und TNF α stimulieren die Apelinexpression im Fettgewebe, welches im adipösen Gewebe in größeren Mengen produziert wird. Biologisch aktiv ist Aplein-36, welches die glukoseabhängige Insulinsekretion bei Mäusen in-vivo und in-vitro verhindert. Die Apelin-Rezeptor mRNA-Expression in den Inselzellen lässt vermuten, dass Apelin einen direkten Einfluss auf die Beta-Zellen hat (Kapica *et al.*, 2008).

Es spielt aber auch eine Rolle im neuroendokrinen-, kardiovaskulären- und Immunsystem. Apelin wirkt vasodilatatorisch auf die Gefäße, in dem es die NO-Synthese in den Endothelzellen aktiviert. Bei Mäusen konnte eine positive Korrelation zwischen den Insulinkonzentrationen im Plasma und der Expression der Apelin-mRNA in den Adipozyten gezeigt werden. Bei Hyperinsulinämie und Adipositas wird vermehrt Apelin produziert (Grisk, 2007).

C-reaktives Protein

CRP ist stark mit einer Insulinresistenz assoziiert. Dies zeigte eine Studie mit Teilnehmern der European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Kohorte. 293 Menschen mit Risikofaktoren für Diabetes und 708 Kontrollpersonen waren inkludiert. Die Personen, die gefährdet waren Diabetes zu entwickeln, hatten signifikant höhere CRP-Spiegel, verglichen mit der Kontrollgruppe (Lee *et al.*, 2009).

Das Monozyte-chemoattractant protein-1

MCP-1 lockt Monozyten und T-Lymphozyten zu Entzündungsstellen und Makrophagen in das WAT bei adipösen Menschen (Inadera, 2008).

2. LITERATURÜBERBLICK

Interleukin-8

IL-8 gehört zur Gruppe der Chemokine, welche chemotaktische Funktionen ausüben. IL-8 ist ein atherogener Faktor, der zu einer Verdickung der Intima führen kann, indem er neutrophile Granulozyten und T-Lymphozyten in den subendothelialen Raum einleitet und die Angiogenese und Zellteilung fördert (Inadera, 2008).

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

PAI-1 inhibiert, wie der Name schon sagt, den Plasmogen-Aktivator im Gewebe und infolge die Fibrinolyse und ist eine Hauptbestimmungsgröße bei fibrinolytischen Aktivitäten (Inadera, 2008).

Cathepsin S ist in der Pathogenese von Atherosklerose involviert (Inadera, 2008).

2.3.2. Fettsäuren allgemein

Im österreichischen Ernährungsbericht 2008 wird die Ernährungssituation der österreichischen Bevölkerung beschrieben. Die Gesamtfettzufuhr liegt derzeit bei 37% der täglichen Energieaufnahme bei den österreichischen Erwachsenen. Davon sind 15% gesättigte Fettsäuren (saturated fatty acids, SAFA) bei Frauen und 14% bei Männern. Die einfach ungesättigten Fettsäuren (monounsaturated fatty acids, MUFA) liegen bei 12% der Gesamtenergiezufuhr an einem Tag bei den Frauen und bei 13% bei den Männern. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) machen bei beiden Geschlechtern je 8% der täglichen Energieaufnahme aus. Die Referenzwerte der DACH (Deutsche-Österreichische- und Schweizer Gesellschaft für Ernährung) für die gesunde Bevölkerung liegen jedoch deutlich niedriger. Die Tagesenergiezufuhr an Gesamtfett sollte 30% nicht überschreiten. Davon sollen maximal 10% Fett von SAFA stammen, 10-13% von den MUFA und 7-10% von den PUFA. Das Verhältnis der drei verschiedenen gesättigten Fettsäuren P:M:S, sollte demnach 7:13:10 sein und das Verhältnis von Omega-6-Fettsäuren zu Omega-3-Fettsäuren sollte 5:1 ausmachen. Damit liegen die österreichischen Erwachsenen bei der Fettaufnahme deutlich über den Empfehlungen (Elmadfa *et al.*, 2009).

Die allgemeinen Empfehlungen für die Fettzufuhr bei Diabetes-Typ-2 gehen aus den Diabetes-Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft hervor und unterscheiden sich nicht sehr von den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung. Die Ernährung sollte fettarm sein, wobei Fett 30% des Tagesbedarfes an Energie ausmachen kann. Gesättigte Fettsäuren und mehrfach ungesättigte Fettsäuren sollen einen Anteil von 10% unterschreiten. Einfach ungesättigte Fettsäuren können 10-20% der Tagesenergiemenge ausmachen (Österreichische-Diabetes-Gesellschaft, 2007).

2. LITERATURÜBERBLICK

Personen mit Diabetes mellitus haben allgemein ein höheres Risiko für KHK, als gesunde Menschen. Vor allem die Empfehlungen für die Gesamtfettzufuhr und die der gesättigten Fettsäuren sollten demnach eingehalten werden. Auf die Zufuhr von Transfettsäuren sollte ganz verzichtet werden. Die Menge an PUFA ist auf maximal 10% der täglichen Energiezufuhr festgelegt. Wegen ihrer erhöhten Oxidationsneigung und der dadurch bedingten niedrigeren HDL-Cholesterinkonzentrationen ist ihre Zufuhrempfehlung limitiert. MUFA können aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit in größeren Mengen, bis 20% der Tagesenergieaufnahme, konsumiert werden, sind jedoch nicht essentiell (Leitzmann *et al.*, 2009).

Die WHO zählt die gesättigten Fettsäuren zu den „wahrscheinlichen“ Risikofaktoren und eine erhöhte Gesamtfettzufuhr und Transfettsäuren zu den „möglichen“ Risikofaktoren für die Entstehung von Diabetes-Typ-2. Zu den „möglichen“ protektiven Faktoren werden die Omega-3-Fettsäuren gezählt (WHO, 2003).

Omega-3-Fettsäuren sind Bestandteile der Lipide in den Körpermembranen und der Retina im Auge. Sie haben Bedeutung für die Entwicklung und Funktion der Zellen, des Gehirns und der Augen. Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) gehören zu den langkettigen Omega-3-Fettsäuren. Sie kommen vor allem in tierischen Lebensmitteln vor und haben positive Effekte auf den Triglyceridspiegel, den Blutstrom und das Immunsystem. Tierfette enthalten im Gegensatz zu pflanzlichen Fetten weniger unverseifbare Bestandteile, wie Vitamine, Antioxidantien und andere sekundäre Pflanzenstoffe (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Im menschlichen Organismus können weder die α -Linolensäure noch die Linolsäure synthetisiert werden. Sie sind essentiell und müssen über die Nahrung zugeführt werden. Aus der Linolsäure kann im Organismus Arachidonsäure (AA) aufgebaut werden. AA kann aber auch direkt, hauptsächlich über tierische Produkte aufgenommen werden. Sie spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungsvorgängen im Körper. Über das Enzym Zykllooxygenase können aus AA Thromboxane, Prostaglandine und Prostazykline

der 2er-Serie und über das Enzym Lipoxigenase Leukotriene der 4er-Serie gebildet werden. Diese Arachidonsäuremetabolite, welche auch Eikosanoide genannt werden, sind allesamt entzündungsfördernd. Aus der Omega-3-Fettsäure α -Linolensäure wird EPA gebildet, aus der ebenfalls Thromboxane, Prostaglandine und Prostazykline gebildet werden, jedoch sind sie von der 3er-Serie und die Leukotriene von der 5er-Serie. Diese Stoffe wirken im Gegensatz zu den Arachidonsäurederivaten entzündungshemmend. α -Linolensäure ist vielfach in pflanzlichen Produkten wie in Getreide- und Keimölen, aber auch in Nüssen enthalten. EPA findet sich als direkte Vorstufe der Eikosanoide hauptsächlich in fetten Fischen. Ein hoher Anteil an Omega-3-Fettsäuren hemmt die entzündungsfördernde Eicosanoidbildung aus der AA, was eine große Rolle bei entzündlichen Gefäßerkrankungen spielt (Leitzmann *et al.*, 2009).

Je höher die Anzahl der Doppelbindungen einer Fettsäure ist, desto anfälliger ist sie für Oxidationsprozesse, welche sich im Körper sehr ungünstig in Form des oxidativen Stresses auf die Zellen auswirken können. Die Empfehlungen für die Aufnahme von höher ungesättigten Fettsäuren, wie die Omega-3-Fettsäuren, sind daher geringer, als die Empfehlungen für einfach ungesättigte Fettsäuren. Eine kombinierte Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und fettlöslichen Antioxidantien, wie Vitamin E, wirkt den Oxidationsprozessen entgegen (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Die Ölsäure ist eine einfach ungesättigte Fettsäure und die in den natürlichen Nahrungsfetten am häufigsten vorkommende Monoenfettsäure. MUFA wirken im Stoffwechsel cholesterinspiegel-senkend, vorausgesetzt es sind nicht zu viele SAFA in der Nahrung enthalten. Die Kettenlänge der Fettsäure ist entscheidend für deren Absorption im Darm. Viele Reaktionen im Stoffwechsel verlaufen aufgrund der erschwerten Absorption langkettiger Fettsäuren langsamer. Einfach ungesättigte Fettsäuren, gesättigte Fettsäuren und Transfettsäuren sind nicht essentiell. Während MUFA einige positive Effekte im menschlichen Stoffwechsel aufweisen und SAFA in vielen Lebensmitteln in Kombination mit anderen essentiellen Stoffen vorkommen, haben die Transfettsäuren (TFS)

hauptsächlich negative Eigenschaften. TFS entstehen bei der industriellen Hydrierung von Fetten. Außerdem entstehen sie in kleinen Mengen im Pansen von Wiederkäuern, mit Hilfe der dort angesiedelten Bakterien. Sie sollen laut den Empfehlungen weniger als 1% der Tagesenergiezufuhr ausmachen, da sie das Fettsäuremuster unter anderem negativ beeinflussen und so zu den Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen zählen. Auch die konjugierten Linolsäuren (CLA) gehört aufgrund der Transstellung einer Doppelbindung zu den TFS. Sie nimmt aber eine Sonderstellung ein, da sie keine der beschriebenen negativen TFS-Effekte auslöst, sondern im Gegenteil protektive Eigenschaften im Organismus diskutiert werden (Elmadfa & Leitzmann, 2004). Neben dem Sättigungsgrad, ist auch die Kettenlänge von Fettsäuren entscheidend, wie einige Studien belegen. Mittelkettige Fettsäuren (middle chain fatty acids, MCFA) bewegen sich nach deren Absorption direkt über die Pfortader in Richtung Leber im Gegensatz zu längerkettigen Fettsäuren, die zuerst verestert und in Chylomikronen eingebaut werden. MCFA passieren auf ihrem Weg zu Leber einige periphere Gewebe, wie das Fettgewebe. Sie sind weniger anfällig für die Aktivitäten der hormonsensitiven Lipase und werden im Fettgewebe gespeichert. MCFA werden in der Leber oxidiert und wie Glukose als Energiequelle genutzt (St.-Onge, 2005).

2.3.3.Fettsäuren mit Einfluss auf Diabetes und Glucosetoleranz

2.3.3.1. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren

Kandasamy et al. fassen in ihrem Review über Omega-3-Fettsäuren die wichtigsten Studien zur Primär- und Sekundärprävention von KHK zusammen. Dabei werden Studien mit hohen Teilnehmerzahlen und langer Laufzeit miteinander verglichen. Die Nurses Health Study etwa inkludierte über 84.600 Menschen und dauerte 16 Jahre. Bei allen Studien wurden Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischölen oder Pflanzenölen supplementiert. Trotz der guten Voraussetzungen und der hohen Probandenzahlen kommen die einzelnen Studien zu keinem einheitlichen Ergebnis. Positive Effekte von Omega-3-Fettsäuren konnten nur teilweise gezeigt werden. Während die meisten Studien zur Primärprävention von KHK keine positiven Effekte der PUFA erkannten, kamen Studien zur Sekundärprävention von KHK zu anderen Ergebnissen. Die Omega-3-Fettsäuren reduzierten in unterschiedlichem Ausmaß die Mortalitätsrate (Kandasamy *et al.*, 2008).

In dem Review von Hartweg et al. über die Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren bei Menschen mit Typ-2-Diabetes waren die Studienergebnisse schlüssiger.

23 randomisierte Studien mit insgesamt 1.075 Teilnehmern und einer maximalen Dauer von acht Monaten wurden von Hartweg et al. verglichen und zusammengefasst. Es wurden keine signifikant positiven Effekte der mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf die glykämische Kontrolle und den Nüchterninsulinspiegel bei Diabetikern dokumentiert. Die Omega-3-Supplementationen verminderten jedoch die Triglyceridspiegel und das VLDL-Cholesterin signifikant aber erhöhten ebenfalls signifikant das LDL-Cholesterin. Das erhöhte Risiko für KHK bei Diabetikern resultiert ganz allgemein aus den oftmals niedrigen HDL-Spiegeln, den hohen LDL-Spiegeln und den abnormen

2. LITERATURÜBERBLICK

Triglycerid-Werten. Die gesunkenen Triglyceridspiegel waren mit den supplementierten Omega-3-Fettsäuren assoziiert und hatten besonders bei den Patienten mit Hypertriglyceridämie einen positiven Effekt (Hartweg *et al.*, 2008).

In einer Humanstudie mit Leinsamenöl wurden die teilnehmenden Frauen und Männer in eine Leinsamengruppe und eine Placebo-Distelölgruppe unterteilt. Die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren im Leinsamenöl auf Diabetiker wurde untersucht. Jeder Studienteilnehmer nahm 3 Monate lang etwa 103 mg Öl/kg Körpergewicht zu sich. Das waren 60 mg α -Linolensäure/kg/d in der Leinsamengruppe. Im Distelöl sind sind Spuren von α -Linolensäure enthalten, dafür große Mengen der Omega-6-Fettsäure Linolsäure. Ölsäure ist in beiden Ölen in etwa den gleichen Mengen enthalten. Obwohl die Werte der Nüchternplasmaglukose, der Insulinkonzentrationen und des HbA1c's in der Leinsamen-Gruppe nach 3 Monaten höher waren, als zu Beginn, waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant und die Forscher schlussfolgerten, dass der Konsum größerer Mengen Leinsamenöl keinen Effekt auf die glykämische Kontrolle bei Diabetikern hat (Barre *et al.*, 2008).

Ob Omega-3-Fettsäuren einen Effekt auf den Adiponektin-Spiegel haben, wurde in einer amerikanischen Interventions-Studie mit 26 übergewichtigen Probanden untersucht. In der Studieneingangsphase konsumierten alle Teilnehmer 2 Wochen lang eine vorgefertigte Kontroll-Nahrung, in welcher die Hauptfettquelle einfach ungesättigt Fettsäuren aus Distel- und Sonnenblumenöl waren. Danach wurden die Teilnehmer in 2 Gruppen geteilt. Die eine Gruppe konsumierte eine bereitgestellte Diät, in der 3,5% der täglichen Energieaufnahme von Omega-3-Fettsäuren aus Leinsamen- und Rapsöl stammten im Gegensatz zu der anderen Gruppe, in der Distel- und Sonnenblumenöl enthalten waren und nur 0,5% der täglichen Energieaufnahme von Omega-3-Fettsäuren stammten. Nach weiteren 2 Wochen wurden alle Probanden untersucht und mussten die Ernährungsweise 12 Wochen weiterführen. Die Omega-3-Fettsäure Gruppe bekam statt dem Pflanzenöl nun 12 Fischölkapseln am Tag, welche je 725 mg Öl oder 240 mg langkettige

Omega-3-Fettsäuren enthielt, die 1,4% der Tagesenergiezufuhr ausmachten und in äquivalenten Mengen in 125-250 g fettem Fisch enthalten sind. Die bereitgestellte Nahrung der letzten 12 Wochen war mengenmäßig mehr als die Diäten in den Wochen davor und die Probanden sollten nun zu den Zeitpunkten die Mengen essen, die sie wollten (ad libitum). Der Zweck der Studie war zu bestimmen, ob sich die Plasma-Adiponektinkonzentrationen bei übergewichtigen und adipösen Menschen während einer Omega-3-Fettsäure-reichen Ernährung ändern oder gleich bleiben. In beiden Gruppen sanken das durchschnittliche Körpergewicht und die Fettmasse der Teilnehmer signifikant während den letzten 12 Wochen der Studie. In dieser Zeit stiegen auch die Gesamt-Adiponektinkonzentrationen im Plasma signifikant an. Zwischen den beiden Gruppen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede. Die Nüchternglukose und die Insulinkonzentrationen änderten sich in keiner Gruppe signifikant. Aus den Ergebnissen folgerten die Forscher, dass Omega-3-Fettsäuren, auch in größeren Mengen, weder die Gesamt-Adiponektinkonzentrationen im Plasma noch die HMW-Adiponektin-Spiegel bei übergewichtigen und adipösen Menschen erhöhen (Kratz *et al.*, 2008).

Omega-3-Fettsäuren, gemeinsam mit MUFA konsumiert, haben verglichen mit dem Konsum von gesättigten Fettsäuren einen protektiven Effekt auf die Gefäßfunktionen, wie eine Studie mit Typ-2-Diabetikern von West *et al.* beweist. Die strömungs-vermittelte Dilatation (flow-mediated Dilation, FMD) der Arterien wurde vor und 3 Stunden nach drei verschiedenen Mahlzeiten gemessen. Die Speisen enthielten 50 g Fett aber unterschieden sich in der Menge der enthaltenen Omega-3-Fettsäuren. Die erste Mahlzeit enthielt hauptsächlich MUFA in Form von 90% ölsäurereichem Distelöl und 10% Rapsöl. In den beiden anderen Mahlzeiten wurden 7-8% der MUFA durch 1,2 g Docosahexansäure und 2,8 g Eicosapentaensäure von Sardinenöl oder durch 3,3 g α -Linolensäure von Rapsöl ersetzt. Die Test-Mahlzeit enthielt eine 50 g Fettmischung aus gesättigten Fettsäuren. Der arterielle Blutstrom sank signifikant 4 Stunden nach jeder Mahlzeit und die Triaglyceride stiegen nach der Mahlzeit signifikant an. Während der MUFA-Mahlzeit konnte eine signifikant

negative Korrelation zwischen den Veränderungen der Triglyceride und der FMD beobachtet werden. Im Vergleich dazu war bei den Omega-3-Mahlzeiten ein erhöhter Triglyceridspiegel im Plasma mit einer Verbesserung der FMD assoziiert und die postprandialen Triglycerid-Level stiegen nur leicht an. Diese Forschungsergebnisse belegen, dass 3-5 g Omega-3-Fettsäuren aus Pflanzen oder Fischen in einer Mahlzeit bei Menschen mit Typ-2-Diabetes oder hohen Nüchterntriglycerid-Konzentrationen die postprandiale Lipämie sowie endotheliale Funktionen signifikant verbessern können (West *et al.*, 2005).

Summers *et al.* verglichen eine PUFA Diät mit einer SAFA Diät im Hinblick auf Veränderungen der Fettverteilung im Körper und der Insulinsensitivität. Sie untersuchten adipöse Menschen, nicht-adipöse Menschen und Typ-2-Diabetiker und teilten ihnen je eine der beiden Diäten zu. Nach 5 Wochen wurden die Diäten getauscht und weitere 5 Wochen eingehalten. Die Teilnehmer sollten Fett entweder in Form von SAFA oder in Form von PUFA aufnehmen und ersetzen einzelne Nahrungsmittel. Die Ergebnisse zeigten bei allen Teilnehmern eine signifikant positive Assoziation des viszeralen Fettgewebes mit den Nüchterninsulin-Konzentrationen und eine negative Assoziation mit den HDL-Cholesterinspiegeln und der Insulinsensitivität. Während der PUFA Diät sanken die Gesamt- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen und die Insulinsensitivität stieg an, im Gegensatz zu der SAFA Diät. Unsicher ist, ob die positiven Effekte auf eine erhöhte PUFA-Aufnahme oder eine verminderte SAFA-Einnahme zurückzuführen ist. Die Ergebnisse machten aber deutlich, dass eine Substitution von gesättigten Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren im Alltag leichter ist, als die Einhaltung einer generell fettarmen Ernährung (Summers *et al.*, 2002).

Omega-6-Fettsäuren

Hodge et al. testeten in ihrer Studie die Hypothese, dass SAFA positiv und Linolsäure negativ mit Diabetes mellitus korrelieren. Von den 41.528 Menschen von der Melbourne Collaborative Cohort Study wurden 3.737 Erwachsene zwischen 36 und 72 Jahren für diese Studie mit ausgewählt. Die Aufnahme der Fettsäuren über die Nahrung wurde anhand eines Ernährungsfragebogens (Food-Frequency-Questionnaire, FFQ) abgeschätzt und die Konzentrationen der einzelnen Fettsäuren in den Phospholipiden wurden gemessen. Nach 4 Jahren wurde die Inzidenz für Diabetes erfragt. Die Personen, die Diabetes entwickelten, nahmen größere Mengen Gesamtfett zu sich als die Menschen ohne Diabetes. Positiv mit dem Auftreten von Diabetes korrelierte vor allem der Gehalt an SAFA in den Phospholipiden und in der Ernährung. Die Linolsäure in den Phospholipiden korrelierten invers und die Nahrungs-Linolsäure positiv mit einem Diabetesrisiko. Bei den Diabetikern wurden niedrigere Werte Linolsäure-Phospholipide gemessen, als bei der Kontrollgruppe, obwohl sie eine größere Menge Linolsäure mit der Nahrung zu sich nahmen. Diese Beobachtungen lassen auf metabolische Unterschiede bei Menschen mit Prä-Diabetes im Vergleich zu gesunden Menschen schließen (Hodge *et al.*, 2007).

In einer Humanstudie von Madigan et al. wurden die Effekte einer linolsäurereichen Sonnenblumenöl-Diät mit einer mediterranen ölsäurereichen Olivenöl-Diät auf die postprandialen Lipoproteinkonzentrationen bei Typ-2-Diabetiker verglichen. Die 11 teilnehmenden Typ-2-Diabetiker wurden in 2 Gruppen unterteilt. Die Diät mit den einfach ungesättigten Fettsäuren enthielt 30 ml Olivenöl täglich, 2 Wochen lang, während die mehrfach ungesättigten Fettsäuren der anderen Diät aus 30 ml Sonnenblumenöl stammten. Am Ende der Studie und nach Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Nüchtern glukose und der Nüchterninsulinkonzentration nach der Linolsäureeinnahme im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die LDL- und die VLDL-Cholesterinspiegel im Plasma waren ebenfalls signifikant erhöht in der Linolsäure-Gruppe. Die Konzentration der postprandialen Lipoproteine, besonders die der Chylomikronen, der VLDL-

Partikel und der Apoproteine B48 und B100 erhöhten sich nach der Linolsäure-Diät. Da diese hohen Werte mit einem Atherosklerose-Risiko assoziiert sind, halten die Forscher dieser Studie eine linolsäurereiche Ernährung bei Typ-2-Diabetes für keine sinnvolle Option (Madigan *et al.*, 2000).

Die CLA ist eine beliebte mehrfach ungesättigte Fettsäure in Supplementen, welche häufig in Form von diätetischen Produkten mit einem CLA-Gehalt von 60-90% verkauft werden. CLA ist in den Produkten in Form von freien Fettsäuren oder Triglyceriden, als cis-9, trans-11 Isomer oder als trans-10, cis-12 Isomer, enthalten. Die Doppelbindungen sind konjugiert, in cis- und trans-Stellung. In der menschlichen Ernährung kommt CLA natürlich in Fleisch und Milchprodukten von Wiederkäuern vor, hauptsächlich in Form des cis-9, trans-11 Isomer. Die protektive Wirkung dieser mehrfach ungesättigten Fettsäure ist umstritten. CLA gehören ihrer Struktur zufolge zu den Transfettsäuren, welche das Risiko für KHK erhöhen. Bei Tieren, die CLA-Supplemente bekamen, zeigte sich eine Reduktion des Körpergewichtes und der Fettmasse, wobei die trans-10, cis-12 Isomere als die aktiven Formen daran beteiligt waren, indem sie die Differenzierung der Fettzellen verminderten. Diese positiven Effekten von CLA konnten jedoch bei Menschen bis dato nicht nachgewiesen werden. Unterschiedliche Messmethoden und Mengen der verabreichten Stoffe sind bei Tier- und Humanstudien für die differenzierten Ergebnisse verantwortlich (Larsen *et al.*, 2003).

In einer Interventionsstudie von Raff *et al.* wurden die Effekte von CLA aus Milch und Butter an 38 gesunden Männern untersucht. Die Probanden ersetzten 2 Wochen lang Teile ihrer Ernährung durch bereitgestellte Testmahlzeiten vom Department of Human Nutrition in Kopenhagen. Die Test- und Kontrollmahlzeiten enthielten unterschiedliche Mengen CLA. Die CLA-Gruppe nahmen 4,6 g/d CLA aus Butter und supplementiertem Öl auf, eine Mischung aus 2,5 g cis-9, trans-11- und 2,1 g trans-10, cis-12 Isomeren. CLA-reiche Butter und CLA-reiches Öl wurden in Form von Gebäck, Kuchen und Milkschokolade verabreicht. Die hauptsächliche Fettquelle der Kontrollgruppe war Butter aus Kuhmilch mit 0,3 g cis-9, trans-11 CLA pro 100 Gramm. Die

bereitgestellten Produkte enthielten 60 E% Fett pro Tag und ersetzten den Großteil des alltäglich aufgenommenen Fettes. Die Test- und Kontrollmahlzeiten enthielten unterschiedliche Mengen CLA, die Gesamtfettmenge der bereitgestellten Produkte war aber ident. Nach Beendigung der Intervention verzeichnete die CLA-Gruppe eine signifikant höhere Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, als die Kontrollgruppe. Um die Lipidperoxidation zu bestimmen, wurden die 8-iso-Prostaglandin F2a (8-iso-PGF2a)-Ausscheidung im Harn gemessen, welche Marker für die radikalinduzierte nichtenzymatische Peroxidation der AA und infolge Marker für oxidativen Stress sind. Nach der 2 wöchigen CLA-reichen Ernährung konnte eine um 83% höhere 8-iso-PGF2a-Ausscheidung gemessen werden, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Veränderungen der 8-iso-PGF2a-Ausscheidung waren positiv mit den Veränderungen der CRP-Konzentrationen assoziiert, welche zu den Entzündungsmarkern zählen. Körpergewicht, Nüchternplasmaglukose und -insulin änderten sich nicht und trotz der erhöhten Lipidoxidation fanden die Forscher keinen Zusammenhang zwischen CLA-reicher Ernährung und einem Risiko für Atherosklerose, Entzündungen oder Diabetes (Raff *et al.*, 2008).

Bei einer weiteren Studie, in der die Wirkungen einer CLA-Supplementation untersucht wurden, konnte ein nachteiliger Effekt auf Insulin und den Glukosemetabolismus belegt werden. Allerdings waren die Studienteilnehmer Typ-2-Diabetiker. Die Patienten bekamen 8 Wochen lang 3 g CLA, eine 50:50 Isomer-Mischung, pro Tag in Form von Kapseln oder ein Placebo, in der eine Mischung aus Palmöl und Sojaöl enthalten war, wie sie auch in der gewöhnlichen westlichen Ernährung vorkommt. Nach der Interventionsphase und den Untersuchungen wurden die Daten der Messungen ausgewertet. Nach der CLA-Intervention war die Konzentration der cis-9, trans-11-Isomere um 89% angestiegen und auch die Linolsäure-Konzentrationen, die Nüchternplasmaglukose und die postprandialen Glukosekonzentrationen waren nach der CLA-Supplementation signifikant höher als in der Placebogruppe. Die trans-10, cis-12-Formen waren nicht erfassbar. Gerade weil das Risiko für KHK bei Diabetikern so hoch ist, ist es wichtig die Möglichkeiten einer

2. LITERATURÜBERBLICK

Ernährungstherapie auszutesten, um die Risikofaktoren zu minimieren. Eine CLA-Supplementation hat keinen positiven Effekt auf die Nüchtern glukosekonzentrationen im Plasma und auch nicht auf die Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetikern, wie in dieser Studie gezeigt wurde. Und obwohl die Fibrinogenkonzentrationen im Plasma nach der CLA-Einnahme deutlich niedriger und die HDL-Konzentrationen signifikant erhöht waren und diese Werte somit negativ mit dem Risiko für KHK assoziiert waren, wird eine CLA-Supplementation bei Diabetes mellitus nicht empfohlen (Moloney *et al.*, 2004).

2.3.3.2. Einfach ungesättigte Fettsäuren und der Vergleich von MUFA mit SAFA

Eine mediterrane Ernährung ist besonders reich an Gemüse, Früchten und einfach ungesättigten Fettsäuren aus Olivenöl. Diese vorbildliche Ernährungsweise ist die Grundlage der 1960 entwickelten mediterranen Mittelmeer-Diät. Die protektiven Effekte dieser Ernährung auf das Körpergewicht und auf die Risikofaktoren für Diabetes wurden vielfach untersucht. Eine mediterrane Ernährung ist reich an pflanzlichen Lebensmitteln und enthält demzufolge auch eine große Menge an löslichen und unlöslichen Ballaststoffen, die ein lang anhaltendes Sättigungsgefühl bereiten. Ein erhöhter Konsum von Olivenöl ist meistens auch mit einem erhöhten Verzehr von Gemüse und Hülsenfrüchten verbunden. Salate, Gemüsegerichte und Hülsenfrüchte werden zusammen mit Olivenöl schmackhafter. Die vielen Lebensmittel beinhalten eine große Menge Antioxidantien, die gerade bei Diabetes eine protektive Rolle übernehmen, genauso wie die in Früchten, Gemüse und Getreide enthaltenen sekundären Pflanzenstoffe. Die Struktur und der Aufbau der Lipide in den Zellmembranen kann durch die Fettsäurezusammensetzung der Nahrung beeinflusst und verändert werden. Ein spezielles Fettsäureprofil in den Membranen kann positive Wirkungen auf die Insulinaktivität, die Ionenpermeabilität und die Zellsignalwege ausüben. Eine Ernährungsweise nach mediterranem Stil beinhaltet viele gesundheitliche Vorteile, die protektiven Effekte bei Adipositas und Diabetes sind jedoch noch nicht ausreichend bewiesen (Schröder, 2007).

Die Forschergruppe um Tentoliris untersuchte die Auswirkungen von MUFA und SAFA auf die Endothelfunktion bei 33 Typ-2-Diabetikern in einer Cross-over-Studie. Die Studienteilnehmer bekamen an 2 Tagen Frühstück, einmal reich an SAFA und das andere mal reich an MUFA. Das SAFA Frühstück enthielt 40 g Butter mit 62,9 E% SAFA, während die MUFA Mahlzeit 33 g Extra-Virgin Olivenöl mit 77 E% MUFA enthielt. 2, 4 und 6 Stunden nach jedem Frühstück

2. LITERATURÜBERBLICK

wurden Untersuchungen gemacht. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Dilatation der Gefäße (flow-mediated Dilation, FMD) nach dem SAFA Frühstück signifikant verminderte. Der Konsum von Olivenöl in einer einzigen MUFA-reichen Mahlzeit verschlechtert die Endothelfunktionen bei Typ-2-Diabetikern nicht. Das Frühstück mit den gesättigten Fettsäuren aus der Butter hatte schädigende Effekte auf die Endothelfunktionen bis 6 Stunden nach dem Konsum (Tentolouris N, 2008).

In einer 4-wöchigen randomisierten Cross-over-Studie mit übergewichtigen und adipösen Männern wurden die Effekte von 2 fettreichen Diäten mit je 40 E% aus Fett nach 4 Wochen getestet. Die eine Diät enthielt hauptsächlich MUFA von Olivenöl und Avocados, die andere SAFA von Milch, Butter, Rahm, Käse und fettreichem Fleisch. Die Männer nahmen 24% Energie in Form von SAFA und 13% Energie in Form von MUFA auf, während die Gruppe mit der MUFA Diät 23% Energie in Form von MUFA und 11% in Form von SAFA aufnahm. Die Teilnehmer fühlten sich nach einer Befragung körperlich aktiver und dynamischer während der MUFA Diät, verglichen mit der SAFA Diät. Diese Ergebnisse waren signifikant. Die Männer nahmen im Durchschnitt 1 kg Fettmasse während der SAFA-reichen-Diät zu und verloren 1,7 kg mit der MUFA Ernährung. Die höhere Fettoxidationsrate nach der MUFA Diät war möglicherweise an der Senkung des Körpergewichtes und der verringerten Fettmasse beteiligt (Piers *et al.*, 2003).

Lopez et al. untersuchten in ihrer Humanstudie, ob und welche Fettsäuren die postprandiale Glukosehomöostase verändern können. Dafür wurden Blutproben von gesunden Menschen während den 8 Stunden nach einem Glukose- und Triglycerid-Toleranz-Test, welcher eine Liste der Fettsäuren mit der stufenförmigen Veränderung der MUFA:SAFA-Rate inkludierte, genommen. Danach wurden zu 5 verschiedenen Zeitpunkten die basalen und postprandialen Konzentrationen von Glukose, Insulin, Triglyceride und freien Fettsäuren gemessen. Die Messungen zeigten, dass eine fettreiche Mahlzeit die postprandialen Konzentrationen von Insulin, den Triglyceriden und von den freien Fettsäuren erhöht, die Beta-Zell-Funktionen optimiert, aber die

Insulinsensitivität im Gegensatz zu einer fettdefinierten Ernährung vermindert. Diese Effekte verbesserten sich signifikant, als der Anteil der MUFA in den Nahrungsfetten anstieg. Die Forscher schlussfolgerten, dass MUFA die postprandiale Beta-Zellfunktion und die Insulinsensitivität umso mehr verbessern, je mehr SAFA sie in einer Mahlzeit ersetzen (Lopez *et al.*, 2008).

2.3.3.3. Vergleich von MUFA und PUFA

Kratz et al. aus Deutschland überprüften die Wirkungen von MUFA und PUFA auf die LDL-Zusammensetzung im Plasma und deren Oxidierbarkeit. 58 Studenten einer technischen Hochschule in Deutschland wurden in die Studie aufgenommen. Sie bekamen 2 Wochen lang eine fettreiche Diät, die hauptsächlich SAFA enthielt und wurden danach in 3 Gruppen geteilt. Die Teilnehmer jeder Gruppe bekamen danach 4 Wochen lang eine fettreiche Diät mit entweder raffiniertem Olivenöl (MUFA-reich), Sonnenblumenöl (Omega-6-reich) oder Rapsöl (Omega-6- und Omega-3-reich). Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass Omega-6-Fettsäuren sowohl die LDL-Cholesterin-Konzentrationen als auch die HDL-Spiegel vermindern, verglichen mit den MUFA. Das LDL-Cholesterin oxidierte nach der MUFA-reichen Ernährung nicht so schnell und hatte der Oxidationsprozess einmal begonnen war er langsamer, verglichen mit dem nach der PUFA Diät. Die MUFA Diät zeigte bei gesunden Menschen also günstigere Wirkungen auf die LDL-Oxidierbarkeit im Gegensatz zu den SAFA und den Omega-6-Fettsäuren. Omega-3-Fettsäuren zusammen mit MUFA erhöhen die Oxidations-Anfälligkeit der LDL-Partikel nicht. Die oxidative Veränderung von Lipoproteinen, vor allem des LDLs in der Arterienwand, kennzeichnen den Beginn einer Atherosklerose. Die Fettsäurezusammensetzung der Nahrung kann somit das Risiko für KHK beeinflussen (Kratz *et al.*, 2002).

In einer österreichischen Studie von Wagner et al. wurde eine MUFA Diät mit Oliven- und Sonnenblumenöl mit einer Getreideöl-PUFA Diät verglichen. 28 junge Männer zwischen 19 und 31 Jahren nahmen an der Studie teil. In den ersten beiden Wochen bekamen alle Probanden die gleiche Diät mit einer Olivenöl-Sonnenblumenöl-Butter Mischung. Danach folgten 2 Wochen, in denen die Männer auf 2 Gruppen aufgeteilt wurden und entweder eine MUFA oder eine PUFA Diät bekamen. Danach fand ein Cross-over statt und die Diäten wurden für weitere 2 Wochen getauscht. Die Oliven- und Sonnenblumenöl-Diät lieferte 73% MUFA und 24 mg α -Tocopherol pro Tag, während die Getreideöl-Diät 54% PUFA, 20 mg α -Tocopherol und 100 mg γ -Tocopherol lieferte. Alle

Teilnehmer beendeten die Studie erfolgreich und ohne Probleme. Nach der Getreideöl-Intervention wurden ein signifikant erniedrigter LDL- und VLDL-Cholesterinspiegel festgestellt und auch die α -Tocopherolkonzentrationen im Plasma waren niedriger, als in der MUFA Gruppe. Die Forscher fanden nach der PUFA Intervention einen hypocholesterinämischen Zustand, sodass die PUFA eine größere Wirkung auf den Lipoproteinmetabolismus hatten, als die MUFA. Eine PUFA-reiche Ernährung kann möglicherweise die Risikofaktoren für Hypercholesterinämie und damit auch das Risiko für KHK senken (Wagner *et al.*, 2001).

2.3.3.4. Vergleich von MUFA, PUFA und SAFA

Xiao et al. verglichen in ihrer Studie die Wirkung der unterschiedlichen Sättigungsgrade von Fettsäuren bei übergewichtigen und adiöpsen Männern. Die Probanden mussten an vier Terminen, die jeweils 4-6 Wochen auseinander lagen, nach einer 12 stündigen Nüchternperiode ein heißes Schokoladegetränk mit einer 13 g Ölmischung und 136 Kilokalorien oder, zur Kontrolle, mit Wasser trinken. Das ölreiche Getränk bestand aus 89% Fett von unterschiedlichen Mengen Olivenöl, Plamöl und Distelöl. Das Olivenöl war die MUFA Quelle mit 78% des Gesamtfettes von MUFA, 8% PUFA und 14% SAFA, das SAFA-Palmöl lieferte 50% SAFA, 40% MUFA und 10% PUFA und das PUFA-Distelöl 78% PUFA, 13% MUFA und 9% SAFA.

Dieses Getränk sollten sie die darauffolgenden 12 Stunden stündlich trinken und danach weitere 12 Stunden alle 2 Stunden. 24 Stunden nach Einnahme des Getränkes, musste sich die Teilnehmer einer 2 stündige 20 mmol/l hyperglykämische Phase unterziehen, indem sie eine Infusion mit Glukose bekamen. Die orale Einnahme der Fettemulsionen erhöhte die nicht-veresterten Fettsäuren (non-esterified fatty acids, NEFA) im Plasma signifikant. Die Erhöhung der NEFA mit den PUFA erfolgte bereits 8 Stunden nach der Einnahme des Getränkes und zeigte damit einen signifikant anderen Zeitablauf als die anderen Fettäuren. Die Triglyceridspiegel stiegen 8 Stunden nach der MUFA Einnahme und 4 Stunden nach der Einnahme der PUFA und blieben für die restlichen der 24 Stunden erhöht. Die Triglyceridspiegel waren bei den Öl-Gruppen deutlich höher, als in der Wasser-Gruppe. Während der hyperglykämischen Phase waren die Insulinspiegel bei allen Öl-Behandlungs-Gruppen erhöht und in der SAFA- und PUFA-Gruppe höher als in der MUFA-Gruppe. Die CRP-Konzentrationen waren nach der PUFA Aufnahme niedriger als in der Kontrollgruppe, genauso wie die Insulinsekretion in der hyperglykämischen Periode und die Insulin-Clearance. Die Studienergebnisse zeigen, dass 24 Stunden kontinuierlich verabreichte PUFA die glukose-adhängige Insulinsensitivität verschlechtert (Xiao *et al.*, 2006).

Shah et al. testeten die Auswirkungen von Palmsäure, Ölsäure, Linolsäure, EPA und Docosahexaensäure (DHA) auf die postprandiale Glukose-, Triglycerid- und Insulinantwort bei Diabetes-Typ-2 Patienten. Die Probanden mussten Mahlzeiten, die 1000 Kilokalorien und 50% Fett von Palmöl, Olivenöl, Distelöl und Lachsöl enthielten, innerhalb 15 Minuten zu sich nehmen. Während der nachfolgenden 360 Minuten wurde alle 30 Minuten Blut abgenommen. Die Insulinantwort war signifikant höher nach den Mahlzeiten mit Palmsäure und Linolsäure, als nach den Speisen mit Ölsäure oder EPA und DHA, welche einen Insulin-senkenden Effekt hatten, was aber nicht mit einer verschlechterten Glukosetoleranz assoziiert war. Nach den EPA- und DHA-reichen Mahlzeiten war die Triglycerid-Antwort signifikant niedriger, im Vergleich zu der Ölsäure-Mahlzeit. Die Ergebnisse zeigten, dass Mahlzeiten, die reich an Ölsäure, EPA oder DHA sind, wie sie bei Typ-2-Diabetes empfohlen werden, die postprandiale Insulinantwort vermindern können und EPA und DHA zusätzlich die postprandiale Triglyceridkonzentration senken können, im Gegensatz zu Speisen, die Palmsäure und Linolsäure beinhalten (Shah *et al.*, 2007).

2.3.3.5. Fettsäuren vs. Kohlenhydrate

Bei Diabetikern sollen laut Empfehlungen 55-60% der Nahrungsenergie von Kohlenhydraten stammen und etwa 30% der Energie von Fett. Ballaststoffe können bis zu 40 g am Tag aufgenommen werden (Elmadfa & Leitzmann, 2004).

Die ADA empfiehlt die Menge an gesättigten Fettsäuren entweder durch Kohlenhydrate oder MUFA zu ersetzen, welche die LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma reduzieren können. Menschen, die Gewicht abnehmen müssen, sollen sich an die Empfehlungen der ärztlichen Ernährungstherapie (Medical Nutrition Therapie, MNT) halten, welche auf jedes individuelle metabolische Profil abgestimmt ist (Franz *et al.*, 2002).

In einer Humanstudie von Strychar *et al.* wurde eine MUFA-reiche Diät mit einer fettarmen und kohlenhydratreichen Diät verglichen und die Effekte auf Typ-1-Diabetiker untersucht. Ausgehend von den Hypothesen, dass die LDL-Konzentrationen sinken, wenn die Ernährung weniger SAFA enthält und dass der Konsum großer Mengen Kohlenhydrate die Triglyceride ansteigen lässt und die HDL-Konzentrationen vermindert, wurden 26 Patienten rekrutiert an einer 3-Phasen Cross-over-Studie teilzunehmen. Jede Phase dauerte 2 Monate, wobei in der ersten Phase die glykämische Kontrolle optimiert und die Lipoproteine im Plasma normalisiert wurden, in Phase 2 sollten die Probanden zuerst die MUFA Diät mit 17-20 E% in Form von einfach-ungesättigten Fettsäuren und 43-46 E% in Form von Kohlenhydraten zu sich nehmen und danach die Kohlenhydrat Diät mit 54-57 E% in Form von Kohlenhydraten und 10-13 E% in Form von MUFA. In der 3. Phase der Studie folgte die MUFA Diät der Kohlenhydrat Diät. Nach einer Einschulung mussten sich die Probanden ihre Mahlzeiten unter genauen Vorgaben zu Hause selber zubereiten. Die MUFA Quelle war Olivenöl, wobei alle Probanden Olivenöl von derselben Marke verwendeten. Nur 7 der 26 Probanden beendeten die Studie unter den vorher definierten Voraussetzungen. Veränderungen des Körpergewichtes, keine Veränderungen der Speisenauswahl

während Phase 2 und 3 und die Einhaltung nur einer der beiden Diäten waren die Ursachen für den Ausschluss. Die Ergebnisse der 7 Patienten wurden ausgewertet und zeigten, dass während der kohlenhydratreichen Diät mehr hyperglykämische Phasen verzeichnet wurden, als in der MUFA Diät. Die Konzentrationen der Nüchterntriglyceride und der VLDL-Partikel sanken während der MUFA-Diät und die Forscher schlussfolgerten, dass eine MUFA-reiche Ernährung günstige Auswirkungen auf das Lipoproteinprofil bei Typ-1-Diabetiker hat. Die mangelnde Einhaltung der Ernährungsvorschriften zeigte aber, wie schwer es für die Menschen ist, neue Ernährungs-Empfehlungen zu befolgen, diese in den Alltag einzubauen und sie auch einzuhalten (Strychar *et al.*, 2003).

Brunerova et al. verglichen ebenfalls eine MUFA-reiche Ernährung mit einer konventionellen Diät. Die Teilnehmer in dieser Studie aus Tschechien waren aber im Gegensatz zur vorherigen Studie 27 Typ-2-Diabetiker und 31 adipöse Menschen ohne Diabetes. Die experimentelle Diät enthielt 45 E% in Form von Fett, 45% davon waren MUFA. In der konventionellen Diät, die einer Standarddiät für Diabetiker glich, waren nur 30 E% Fett, davon 10% MUFA und 60 E% Kohlenhydrate enthalten. Nach 3 Monaten Laufzeit wurde eine signifikante Verminderung des Körpergewichtes, des BMI und der Fettmasse nach beiden Diäten und bei allen Gruppen registriert. Während der MUFA Diät stieg das HDL-Cholesterin signifikant bei den Diabetikern an. Die Forscher fanden die Ursache in einer Down-Regulation der HDL-bindenden Scavenger B1 Rezeptoren in der Leber. Die Scavenger-Rezeptor B1-Expression kann möglicherweise durch Nahrungsfette moduliert werden und Menschen mit Typ-2-Diabetes können von einer Ernährung, die reich an MUFA ist, profitieren (Brunerova *et al.*, 2007).

In einer dänischen Humanstudie fand man keinen Unterschied zwischen den Auswirkungen einer MUFA-reichen Diät und einer Diät reich an Kohlenhydraten auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Menschen mit erhöhtem Risiko Typ-2-Diabetes. 16 gesunde Menschen, die ersten Grades verwandt mit einem Diabetiker waren, nahmen an der 4-wöchigen Studie teil. Da Typ-2-Diabetes

auch genetisch bedingt ist und die direkten Verwandten besonders gefährdet sind, spielen Präventionsmaßnahmen in Familien mit Diabetikern eine entscheidende Rolle. Um zu testen welche Ernährungsweise protektive Effekte im Kampf gegen Diabetes aufweist, bekamen die Probanden entweder eine kohlenhydratreiche Diät mit 55 E% in Form von Kohlenhydraten und 30 E% in Form von Fett oder eine MUFA-reiche Diät mit 40 E% in Form von Fett, davon 25 E% MUFA und nur 45 E% in Form von Kohlenhydraten. Die MUFA Diät enthielt Olivenöl, während in der Kohlenhydrat Diät hauptsächlich Brot, Kartoffeln und Reis enthalten waren. Es konnte kein Unterschied zwischen den Effekten der beiden Diätformen festgestellt werden. Nach beiden Diäten wurde eine Gewichtsreduktion verzeichnet und ein neutraler Einfluss auf die Nüchternplasmaglukose (Thomsen *et al.*, 1999).

Ausgehend von der Hypothese, dass die postprandialen Triglyceridspiegel einen größeren Zusammenhang mit einem atherogenen Risiko zeigen, als die Werte im Nüchternbereich, testeten spanische Forscher dieselben beiden Diäten wie Thomsen et al. an 12 Diabetes-Typ-2-Patienten im Hinblick auf den Nüchtern- und Postprandialstatus und das metabolische Profil. Auch in dieser Studie zeigten sich nach 6-wöchiger Intervention die gleichen Effekte sowohl nach einer fettreichen MUFA Diät mit Olivenöl, als auch nach einer fettarmen, kohlenhydratreichen Ernährung, wie sie für Diabetiker empfohlen wird. Die Werte der Glukose- und Insulinkonzentrationen waren im Nüchternzustand wie auch postprandial nach beiden Diäten gleich. Die postprandialen Triglycerid-Konzentrationen glichen sich nach den Diäten ebenfalls. Die Forscher konnten mit dieser Studie die Vermutung, dass nach einer kohlenhydratreichen Diät erhöhte Triglyceridspiegel nachweisbar sind, nicht bestätigen (Rodriguez-Villar *et al.*, 2000).

MUFA-reiche Diäten werden schon seit 1980 als Alternative zu den Kohlenhydrat Diäten für Diabetiker erforscht und getestet. Eine Ernährungsweise reich an MUFA wird im Allgemeinen besser angenommen, als die kohlenhydratreiche Variante und hat die gleichen oder möglicherweise sogar günstigere Auswirkungen. Eine fettärmere Ernährung scheint bei den meisten

übergewichtigen oder adipösen Diabetes-Typ-2-Patienten sinnvoll, doch die über den Empfehlungen für Diabetiker und auch für gesunde Menschen liegende Fettzufuhr der MUFA Diäten induziert keine Akkumulation des Körperfettes, vorausgesetzt die Energiezufuhr ist angepasst. Die positiven Effekte einer MUFA-reichen Ernährung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden wissenschaftlich immer wieder bestätigt. Dabei ist es jedoch wichtig auf die MUFA Quelle zu achten. Pflanzliche Lebensmittel, wie pflanzliche Öle, vor allem Öle aus Ölsamen, Nüssen und Früchten wie Avocados und Oliven enthalten große Mengen MUFA und nur wenig gesättigte Fettsäuren. In tierischen Lebensmitteln, in denen auch MUFA enthalten sein können, enthalten aber im Gegensatz zu den pflanzlichen Lebensmitteln zusätzlich eine größere Menge SAFA. Die Vorteile von MUFA-reichen Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs liegen auch in deren Gehalt an Antioxidantien und sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, welche protektive Effekte bei Gefäßkomplikationen und KHK haben können, vorausgesetzt sie wurden nicht industriell entfernt, wie das bei der Raffination der Fall ist. MUFA Mahlzeiten weisen nicht nur eine bessere Verträglichkeit auf, sondern schmecken auch besser, als fettreduzierte Speisen, was aus Befragungen hervorgeht. Diese Tatsachen erhöhen die Compliance und könnten die Grundlage für eine erneute Überarbeitung der Ernährungsempfehlungen sein (Ros, 2003).

Die Empfehlungen für eine fettarme, kohlenhydratreiche Ernährung bei Adipositas und Diabetes-Erkrankungen sind allerdings nicht gänzlich überholt.

Die Kohlenhydrat Diät konnte in der Studie von Gerhard et al. günstige Effekte auf das Körpergewicht bei Menschen mit Typ-2-Diabetes induzieren. In der Kohlenhydrat-reichen und fettarmen Diät kamen 20 E% von Fett und 65 E% von Kohlenhydraten. Sie enthielt größere Mengen Ballaststoffe und Wasser. Im Gegensatz dazu bestand die MUFA Diät aus 40 E% Fett, davon 26 E% MUFA und 45 E% Kohlenhydrate. Die MUFA-Quellen waren Distelöl, Mayonnaise, Oliven und deren Öl. Beide Diätvarianten verminderten die LDL-Cholesterin-Konzentrationen im Plasma, aber bewirkten keine Veränderungen bei der glykämischen Kontrolle. Die 6-wöchige kohlenhydrat- und ballaststoffreiche

2. LITERATURÜBERBLICK

Ernährung bewirkte jedoch eine signifikante Gewichtsreduktion, im Gegensatz zu der MUFA Diät, was auf die verminderte Energieaufnahme zurückzuführen war. Diese Ergebnisse resultieren offenbar von den geringeren Fettmengen in der kohlenhydratreichen Diät (Gerhard *et al.*, 2004).

2.3.3.6. Nüsse

Die Bekämpfung von Übergewicht bei Typ-2-Diabetikern ist nach einer guten Einstellung der Blutglukose ein wichtiges Ziel, aber ein häufiges Problem. Für viele Menschen sind kleinen Änderungen einfacher in den Alltag einzubauen, als Lebensstiländerungen wie Sport oder Diäten. Kleine Veränderungen im Ernährungsalltag, wie Nüsse in die Ernährung einzubauen, können bei Gewichtsproblemen helfen. Nüsse sind „funktionelle“ Lebensmittel. Sie verhalten sich wie konventionelle Lebensmittel, haben aber einen Zusatznutzen. Werden sie in die Ernährung inkludiert oder durch gewohnheitsmäßige Lebensmittel ersetzt, zeigen sie viele positive Effekte im Organismus. Nüsse agieren als funktionelle Lebensmittel möglicherweise bei der Gewichtskontrolle. Ein konstantes Körpergewicht zu halten ist ein Balanceakt zwischen Energieaufnahme und -verbrauch. Nüsse wirken positiv auf den Energiemetabolismus und bewirken eine bessere Verteilung des Fettgewebes (St.-Onge, 2005).

In den Empfehlungen und Richtlinien der American Heart Association zur Erreichung eines wünschenswerten Blut-Cholesterin- und Fettsäureprofils wird neben dem Konsum von Körnern, Gemüse, Hülsenfrüchten und Obst auch der Konsum von Nüssen empfohlen (Lichtenstein *et al.*, 2006).

Nüsse enthalten wenig SAFA und große Mengen an MUFA, wie Ölsäure und PUFA. Mit diesem vorteilhaften Fettsäureprofil haben sie günstige Effekte auf die Blutfette und Lipoproteine und beeinflussen diese auf unterschiedliche Weise. Sie schützen das LDL-Cholesterin vor Oxidation, reduzieren die Cholesterinabsorption und senken die Cholesterin- und LDL-Konzentrationen. In Nüssen findet man nicht nur gesunde Fette, sondern auch viele andere Nährstoffe und bioaktive Substanzen, wie pflanzliche Sterole, Ballaststoffe und Antioxidantien, welche bekanntlich positiv bei Atherosklerose und KHK wirken (Griel & Kris-Etherton, 2006).

2. LITERATURÜBERBLICK

73%-90% der in den Nüssen enthaltenen Energie stammt von Fett, das können zwischen 48 und 63 g Fett pro 100 g essbaren Nüssen sein. Sie sind außerdem gute Quellen von Kalium, Kupfer und Magnesium sowie von der Aminosäure Arginin. Walnüssen enthalten von allen Nüssen neben MUFA auch noch große Mengen Linolsäure und α -Linolensäure. Die Englische Walnuss (*Juglans Regia* L.) enthält pro 100 g 654 Kilokalorien, 65,2 g Fett, 15,2 g Proteine, 6,7 g Ballaststoffe, 346 mg Phosphor, 441 mg Kalium, 98 μ g Folsäure, 2,9 mg Vitamin E und 72 mg Phytosterine. 6,1 g SAFA sind enthalten, 8,9 g MUFA, davon hauptsächlich Ölsäure und 47,2 g PUFA, davon 38,1 g Linolsäure und 9,1 g α -Linolensäure. Nüssen und vor allem Walnüsse sind besonders beliebt in der mediterranen Ernährung, in Südamerika und Asien und werden in Saucen, Füllungen, als Snack oder im Dessert konsumiert (Feldman, 2002).

Eine Portion mit etwa 30 g Pecannüsse liefert bereits 10% der täglichen Zink- und Ballaststoffmenge. Pistazien enthalten neben MUFA auch Phytosterole, welche cholesterinsenkende Effekte haben. Sie enthalten pro 30 g 13 g Fett und liefern 10% der täglich empfohlenen Menge an Ballaststoffen, Pyrodoxin, Thiamin, Phosphat und Kupfer. Macadamia- und Pecannüsse sind ebenfalls reich an MUFA und werden gerne als Snack verzehrt. Haselnüssen enthalten bis zu 91% MUFA, hauptsächlich Ölsäure und weniger als 4% SAFA. Mit diesem Fettsäureprofil haben Haselnüsse einen cholesterinspiegel-senkenden Effekt. Mandeln enthalten neben MUFA eine bedeutende Menge des Antioxidantes α -Tocopherol und den höchsten Anteil an Ballaststoffen von allen Nüssen (Griel & Kris-Etherton, 2006).

Erdnüsse gehören botanisch eigentlich nicht zu den (Baum-) Nüssen, sondern zu den Leguminosen. Die Konsumenten zählen sie trotzdem in die Kategorie der Nüsse. Die Zusammensetzung der Fettsäuren in Erdnüssen ist ähnlich wie die der anderen Nüsse. Sie enthalten hauptsächlich MUFA sind aber auch reich an langkettigen SAFA und beinhalten Arginine und sekundäre Pflanzenstoffe. Manche Nüsse erhöhen die Exkretion von Fett im Stuhl, wie die Pecannuss, wie in einer Humanstudie von Haddad et al. gezeigt wurde. Das könnte auch der

Grund dafür sein, dass das zusätzliche Fett und die Kalorien der Nüsse nicht zu einer Gewichtszunahme führte (Feldman, 2002).

Nach Getreide sind Nüsse die ballaststoffreichsten Lebensmittel. Sie enthalten 5-10 g Faserstoffe pro 100 g. Ballaststoffe haben viele günstige Effekte auf den Metabolismus. Sie vermitteln ein Sättigungsgefühl in dem sie besser gekaut werden müssen und eine längere Transitzeit haben. Ballaststoffe erhöhen die Gallensäureausscheidung und haben so einen cholesterinspiegelsenkenden Effekt. Im Intestinaltrakt senken sie die Absorptionsrate von Glukose und infolge die postprandiale Insulinsekretion und wirken so positiv auf die glykämische Kontrolle. Ihr Konsum wird mit einem reduzierten Risiko für KHK und Diabetes assoziiert. Das Hauptziel einer Diabetes Therapie ist die Blutglukose sowohl vor als auch nach einer Mahlzeit unter Kontrolle zu halten. Lebensmittel mit einem hohen Anteil an Ballaststoffen haben einen niedrigen Glykämischen Index und verringern den postprandialen Glukoseanstieg bei Diabetikern (Salas-Salvadó J, 2006).

Atherosklerose und KHK resultieren aus Entzündungszuständen im Körper, die durch erhöhte Konzentrationen zirkulierender Entzündungsmarkern wie CRP oder IL-6 charakterisiert sind. Jiang et al. untersuchten in ihrer Studie mit über 6.000 Teilnehmern verschiedener ethnischer Gruppen, ob der Konsum von Nüssen, welche positive Effekte auf Entzündungszustände haben, mit verminderten Konzentrationen dieser Marker assoziiert ist. Die Studienteilnehmer mussten ein FFQ über ihre Ernährungsgewohnheiten und speziell über die Häufigkeit ihres Nusskonsumes ausfüllen. Die FFQ wurden ausgewertet und alle Probanden untersucht. Unter den Teilnehmern, die häufig Nüsse konsumierten, waren mehr Männer und Kaukasier. Sie hatten eine bessere Ausbildung, ein höheres Familieneinkommen, gesündere Lebensgewohnheiten und waren allgemein dünner, als die Probanden, die selten bis gar keine Nüsse aßen. Unter den Nussessern waren weniger Fälle von Bluthochdruck und Diabetes und sie hatten ein besseres Fettsäureprofil. Obwohl Nüsse eine hohe Energiedichte haben, korrelierte der häufige Konsum invers mit dem BMI.

Die Daten aus den Blutuntersuchungen zeigten einen negativen Zusammenhang zwischen dem Nusskonsum und Konzentrationen von CRP, IL-6 und Fibrinogen in allen Gruppen. Nur bei den chinesischen Teilnehmern zeigte sich dieser Zusammenhang nicht, möglicherweise wegen der geringen Fallzahl. Eine protektive Wirkung von Nüssen auf Entzündungsparameter im Organismus konnte in dieser Studie bestätigt werden (Jiang *et al.*, 2006).

Zu den entzündungshemmenden Inhaltsstoffen der Nüsse zählen die Omega-3-Fettsäuren, die Ballaststoffe, Magnesium, L-Arginin und die Antioxidantien.

L-Arginin ist ein Substrat für das Enzym Stickoxid-Synthase, welche die für die endothelabhängigen Gefäßbewegungen wichtigen Stickoxide produziert. Mit diesen Inhaltsstoffen haben Nüsse eine große Kapazität, um Entzündungszustände im Körper zu regulieren und aus diesem Grund ist ein häufiger Konsum von Nüssen mit einem reduzierten Risiko für Diabetes und KHK assoziiert (Salas-Salvadó *et al.*, 2008).

Lovejoy *et al.* untersuchten in 2 Humanstudien die Effekte von Mandeln auf Insulin und die Serumlipide. In der ersten Studie bekamen 20 gesunde Menschen 4 Wochen lang 100 g Mandeln am Tag, um die Effekte auf die Insulinsensitivität zu testen. Studie 2 war eine randomisierte Doppelblind-Crossover Studie mit 30 Typ-2-Diabetikern und 4 unterschiedlichen Diäten. Eine fettreiche Diät mit Mandeln (37 E% in Form von Fett, davon 10 E% in Form von Mandeln), eine fettarme Diät mit Mandeln (25 E% Fett, davon 10 E% in Form von Mandeln) und jeweils eine fettreiche und fettarme Kontrolldiät, in der Oliven- oder Rapsöl die Mandeln ersetzten, wurden je 4 Wochen konsumiert. Die Forscher prüften in der 2. Studie die Wirkungen der verschiedenen MUFA Quellen. In der ersten Studie stieg das Körpergewicht der Teilnehmer langsam aber signifikant an und die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Werte waren nach den 4 Wochen signifikant vermindert. Die Fettaufnahme stieg und die Kohlenhydrataufnahme sank signifikant bei den gesunden Teilnehmern, was mit Hilfe von Ernährungsprotokollen festgestellt wurde. Die Insulinsensitivität wurde mit der Mandel-Aufnahme nicht beeinflusst oder verändert. Die zweite Studie zeigte, dass nach allen 4 Diäten die Lipid- und

die Lipoproteinkonzentrationen (LDL und HDL) niedriger waren, als vor der Intervention. Vor allem die HDL-Cholesterinspiegel waren nach den beiden Diäten, die reich an Mandeln waren, signifikant vermindert. Die fettreiche Mandel-Diät führte zu den niedrigsten Gesamtcholesterin-Konzentrationen, höchstwahrscheinlich auf Grund der signifikant gesunkenen HDL-Cholesterinspiegel. Die Mandeln in beiden Diäten nahmen keinen Einfluss auf die Glukose- und Insulinkonzentrationen bei Diabetikern, weder auf die Nüchtern- noch auf die postprandialen Spiegel. Die Forscher fassten die Ergebnisse beider Studien zusammen und schlussfolgerten, dass Mandeln keine Effekte auf die Insulinsensitivität bei Gesunden und auch nicht bei Diabetes-Typ-2 Patienten haben. Sie können jedoch die Plasma-Cholesterinspiegel bei gesunden Menschen senken und das HDL-Cholesterin bei Diabetikern reduzieren (Lovejoy *et al.*, 2002).

In einer Tierstudie mit gesunden Ratten stieg nach einer Intervention mit 20 E% in Form von Pistazien der HDL-Spiegel an und die LDL-Oxidation wurde gesenkt, verglichen mit einer Gruppe, die keine Pistazien bekamen. Die Ergebnisse waren signifikant. Außerdem wurden die Aktivitäten der Paraoxonase (ein Calcium-abhängiges Protein) um 35% und der Arylesterase um 60% gesteigert, welche die LDL-Cholesterin Oxidation inhibieren. Bei einer Erhöhung der Pistazienmenge auf 40% der täglichen Energie reduzierten sich die Effekte auf die Paraoxonase und die Arylesterase jedoch wieder, möglicherweise wegen der zu hohen Energie- und Fettaufnahme. Ein moderater Konsum von Pistazien hatte positive Effekte auf das Lipoproteinprofil (Aksoy N, 2007).

Griel et al. untersuchten die Wirkung von Macadamianüssen bei 25 Menschen mit mittel-schwerer Hypercholesterinämie, die 5 Woche lang in einem Cross-over eine Macadamia-reiche Diät und eine Kontrolldiät ohne Nüsse zu sich nahmen. Die Nussdiät inkludierte 42,5 g Macadamianüsse mit 33 E% Gesamtfett, davon 7% SAFAs, 18% MUFAs und 5% PUFAs. Die Kontrolldiät enthielt ebenfalls 33 E% Gesamtfett, davon waren 13% SAFA, 11% MUFA und 5% PUFA. Nach 5 Wochen reduzierte die Macadamia-Diät die Triglycerid- und

2. LITERATURÜBERBLICK

die LDL-Cholesterinspiegel der Probanden signifikant, sowie den LDL:HDL- und den TC:HDL-Quotienten, im Gegensatz zu der Kontrolldiät. Wenn Macadamianüsse einen Teil der SAFA in der Ernährung substituieren, zeigen sie, wie viele andere Nusssorten, positive Effekte auf das Lipoproteinprofil und reduzieren somit das Risiko für KHK (Griel A, 2008).

In einer Cross-over Studie mit Walnüssen nahmen 21 Menschen mit Hypercholesterinämie teil. Sie bekamen eine mediterrane Diät und eine mit Walnüssen, um zu testen, ob die Walnüsse, im Vergleich zu Ölen, die Endothelfunktionen von Menschen mit Hypercholesterinämie verbessern. 8-13 g oder 40-65 g Walnüsse ersetzten Olivenöl, Oliven und Avocados aus der mediterranen Diät. Sie machten damit 18% der Gesamtenergie aus. Der tägliche Konsum von Walnüssen wurde von allen Studienteilnehmern gut toleriert und zeigte positive Resultate. Die Walnuss Diät verbesserte die endothel-abhängige Vasodilatation (endothelium-dependent vasodilation, EDV) signifikant, die VCAM-1-Level waren signifikant erniedrigt und die Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentrationen sanken ebenfalls signifikant, im Vergleich zur MUFA-reichen mediterranen Diät. Die Walnüsse verbesserten die vaskuläre Endothelfunktion und senkten den Cholesterinspiegel. Nicht nur die pflanzliche Omega-3-Fettsäure α -Linolensäure, die in dieser Studie in der täglichen Walnussmenge 3,7-6 g ausmachte, sondern die gesamte einzigartige Zusammensetzung der Walnüsse wird für die protektiven Effekte bei Menschen mit Hypercholesterinämie verantwortlich gemacht (Ros *et al.*, 2004).

Walnüsse sind reich an L-Arginin, Antioxidantien und Omega-3-Fettsäuren, welche positive Effekte auf die Gefäßfunktionen haben. Oxidativer Stress inaktiviert den L-Arginin-NO Signalweg, was zu einer Vermehrung der asymmetrischen Dimethylarginine (asymmetric dimethylarginine, ADMA) im Plasma führt, welche mit Atherosklerose und infolge mit Hypercholesterinämie assoziiert sind. Die Qualität der Nahrungsaufnahme nimmt einen entscheidenden Einfluss auf die vaskuläre Aktivität. Mit diesem Hintergrund untersuchten Cortés et al. in einer ähnlichen Studie mit 12 gesunden Menschen

und 12 Menschen mit Hypercholesterinämie die arterielle Endothelfunktion im Nüchternzustand und 4 Stunden nach entweder einer 25 g Olivenöl- oder einer 40 g Walnuss-reichen Testmahlzeit. In der Olivenöl Mahlzeit stammten 38 E% von MUFA und 7 E% von PUFA, in der Walnuss-Mahlzeit 23 E% von MUFA und 23 E% von PUFA. 5,4 g α -Linolensäure waren nur in der Walnuss-reichen Mahlzeit enthalten. 2 Wochen vor Beginn der Studie mussten die Teilnehmer eine (cholesterinsenkende) mediterrane Diät einhalten. Danach wurden die Probanden auf 2 fettreiche Mahlzeiten, eine mit Olivenöl, die andere mit Walnüssen aufgeteilt. Am Testtag wurde ein fettarmes Frühstück eingenommen und zu Mittag eine der beiden fettreichen Mahlzeiten. Eine Wiederholung mit der anderen Mahlzeit folgte eine Woche später. Die Untersuchungsergebnisse zeigten, dass die postprandiale FMD nach der Olivenöl Mahlzeit sowohl bei den gesunden Teilnehmern als auch bei denen mit Hypercholesterinämien im Gegensatz zu der Nussdiät verschlechtert war und bei der Hypercholesterinämie-Gruppe nach der Walnuss-Mahlzeit im Gegensatz zur Olivenöl Diät angestiegen war. Die postprandiale Lipämie war bei den Menschen mit Hypercholesterinämie erhöht. Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie war, dass Walnüsse nach einer einzigen Mahlzeit im Gegensatz zu Olivenöl, die durch eine fettreiche Mahlzeit verschlechterte Endothelfunktion umkehren können. Die VLDL-Triglycerid-/ApoB-Rate stieg nach der Olivenöl Mahlzeit an und war der Grund für die verschlechterte postprandiale FMD. Die ADMA-Spiegel waren nach beiden Mahlzeiten bei allen Teilnehmern unverändert (Cortés *et al.*, 2006).

In einer australischen Studie wurde der Effekt von Walnüssen bei Typ-2-Diabetikern getestet. Die 58 Probanden wurden auf 3 unterschiedliche Diäten mit jeweils 30 E% Fett aufgeteilt. Es gab eine fettarme Diät, eine mit modifiziertem Fett und eine mit modifiziertem Fett und 30 g Walnüssen am Tag, in der die meisten PUFA konsumiert wurden. In den Diäten mit modifiziertem Fett wurden Empfehlungen ausgeschrieben, die den Probanden helfen sollte, verschiedene Fette aus unterschiedlichen Quellen zu verwenden. Untersuchungen fanden nach 3 und noch einmal nach 6 Monaten statt. Die HDL-Cholesterinspiegel waren am Ende der Studie nach allen Daten signifikant

2. LITERATURÜBERBLICK

höher als zu Beginn der Studie und auch der Antioxidans-Status verbesserte sich signifikant in allen Gruppen. Der Gesamtcholesterinspiegel blieb bei der Walnuss Diät niedriger als bei den beiden anderen. Der Anstieg des HDL-/Gesamtcholesterin-Quotienten war bei den Typ-2-Diabetikern mit der Walnuss-Diät nach der 2. Messung signifikant höher, als nach der ersten, im Gegensatz zu den beiden anderen Diäten. Der HDL-/Gesamtcholesterin-Quotienten dient als gute Vorhersage für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern. Die LDL-Spiegel sanken signifikant in der Walnuss-Gruppe. Die Forscher schlussfolgerten, dass Walnüsse das Lipidprofil von Typ-2-Diabetikern verbessern und bei den Veränderungen der einzelnen Parameter Zeiteffekte auftreten (Tapsell *et al.*, 2004).

Almario *et al.* verglichen die Wirkung von 4 unterschiedlichen Ernährungsformen bei Menschen mit kombinierter Hyperlipidämie. Die Teilnehmer befolgten 4 Wochen lang entweder eine konventionelle oder eine fettarme Diät. Danach wurden bei beiden Diätformen für 6 Wochen 48 g Walnüssen am Tag verzehrt. Trotz der erhöhten Energieaufnahme durch die Walnüsse, kam es zu keiner Gewichtszunahme bei den Probanden. Die Triaglyceridspiegel änderten sich nicht. Die fettarme, Walnuss-reiche Diät verminderte den Cholesterinspiegel verglichen mit den Interventionen ohne Walnüsse. Eine zusätzliche PUFA Aufnahme zu einer konventionellen MUFA- und SAFA-reichen Ernährung senkte den HDL-Cholesterinspiegel. Um eine gute Fettverteilung und ein optimales Lipidprofil im Organismus zu erreichen, ist die Menge und Zusammensetzung der Fette aus der Nahrung entscheidend (Almario *et al.*, 2001).

In der Studie von Mukuddem-Petersen *et al.* wurde ein direkter Vergleich der Wirkungen von Walnüssen und Cashewnüssen bei Menschen mit Metabolischem Syndrom angestellt. Die 64 Teilnehmer hielten sich in der 3 wöchigen Run-in-Phase an eine Kontrolldiät. Danach wurden sie in 3 Gruppen geteilt und bekamen 8 Wochen lang entweder eine Walnuss-reiche Diät, eine Cashew-reiche Diät oder eine Diät ohne Nüsse. 20% der Gesamtenergie kam von den Nüssen, wobei die Walnüsse mehr Linolsäure und α -Linolensäure enthielten und

die Cashews vermehrt Ölsäure. Trotz der unterschiedlichen Zusammensetzung der Fettsäuren der beiden Nusssorten, konnten nach keiner Diät signifikante Effekte auf die Lipoproteine, den Blutdruck oder die CRP-Konzentrationen gefunden werden. Die Glukosekonzentrationen im Plasma stiegen signifikant in der Cashew-Gruppe, verglichen zu der Kontrollgruppe. Eine Verbesserung der Marker des Metabolischen Syndroms nach dem Konsum von Nüssen und während einer Kontrolle des Körpergewichtes, konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden (Mukuddem-Petersen *et al.*, 2007).

3. SCHLUSSBETRACHTUNG

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, die den Glukosestoffwechsel im Körper betrifft und somit nicht nur das Hormon Insulin und die Beta-Zellen des Pankreas beeinflusst, sondern auch im Fettgewebe, im Intestinaltrakt, in den Gefäßen und in einzelnen Gehirnregionen schädigende Wirkung hat. Durch diese Inbalancen kann es zu schweren Folgeschäden kommen, die unbehandelt zum Tod führen.

Die Inzidenzrate für Diabetes mellitus steigt stetig und es wird intensiv nach neuen Wegen gesucht, um diese „Epidemie“ zu stoppen und die erkrankten Menschen zielführend zu behandeln. Die komplexen biochemischen Stoffwechselwege der Hormone und Enzyme, die an dieser Krankheit beteiligt sind, sind noch lange nicht alle erforscht und verstanden.

Die Inkretine, welche durch die Nahrung induziert im Dünndarm sezerniert werden und die Insulinwirkung beeinflussen, bilden einen neuen Anhaltspunkt für die Wissenschaft. Untersuchungen des Fettgewebes, welches bislang für ein untätiges Speicherorgan gehalten wurde, könnten mit der Entdeckung der Adipozytokin-Hormone ebenfalls neue Aufschlüsse und Erkenntnisse bringen. Die Adipozytokine, die im Fettgewebe synthetisiert und von diesem abgegeben werden, sind als solche erst kürzlich entdeckt worden und spielen eine wichtige Rolle, um die Zusammenhänge einer erhöhten Körperfettmasse und dem Risiko für koronare Herzkrankheiten zu verstehen. Sie dienen als Marker für Entzündungszustände im Körper, beeinflussen Gehirnregionen, die mit Hunger und Sättigung zu tun haben und verändern die Konzentrationen einiger Lipoproteine im Plasma.

Um den Hauptrisikofaktor Übergewicht für Diabetes-Typ-2 zu beseitigen, wird im Zuge einer Lebensstiländerung auch eine Ernährungstherapie empfohlen.

Besonderes Augenmerk wird auf die pflanzlichen einfach- und mehrfach ungesättigten Fettsäuren gelegt. Ihnen werden positive Wirkungen auf den

Organismus zugeschrieben und zahlreiche Studien wurden durchgeführt, mit dem Ziel Zusammenhänge zu verstehen und neue Empfehlungen zu nennen. Leider unterscheiden sich die Studiendesigns stark voneinander in ihrer Probandenzahl, der Fett-Interventionsmenge, der Dauer und in der Wahl der Mess- und Untersuchungsmethoden. Aufgrund dieser Ungleichheiten, sind die Ergebnisse widersprüchlich und kontrovers, sodass es schwer ist, sich ein abschließendes und einheitliches Bild zu machen und zielführende Strategien und Empfehlungen davon abzuleiten.

In manchen Studien wurden unrealistisch hohe Mengen an Fettsäuren eingesetzt, es finden zweifelhafte Hochrechnungen von retrospektiven Befragungen über die Konsumhäufigkeiten der letzten 40 Jahre statt und die Erkenntnisse aus vielen Tierstudien lassen sich schwer auf den menschlichen Organismus umlegen.

Oft wird eine allgemein gesunde Ernährungsweise außer Acht gelassen, wenn Studienteilnehmer ein Schokoladetränk, welches fast ausschließlich aus Fett besteht, über 24 Stunden trinken sollen oder konjugierte Linolsäure innerhalb einer Diät in Form von Gebäck, Kuchen oder Milkschokolade verabreicht wird. Diäten, die aus 50 E% Fett bestehen, sind sogar für gesunde Menschen nicht empfehlenswert, geschweige denn für Diabetiker. Studien, deren Mahlzeiten andererseits aus 20 E% Gesamtfett pro Tag bestehen, bringen mit dem erzielten Gewichtsverlust der Probanden keine neuen Erkenntnisse. Außerdem zeigen sich die Wirkungen einiger Fettsäuren im Körper erst nach einer gewissen Zeit. Diese Zeiteffekte konnten bei Studien mit geringer Laufzeit nicht gezeigt werden, da die Studiendauer für den Fettsäure-Turnover oft nicht ausreichte.

Was aus Befragungen der Studienprobanden zu den Fettsäure Diäten jedoch klar herauskommt ist, dass eine Substitution der gesättigten Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung leichter fällt, als sich an eine fettarme Diät zu halten. Eine Veränderung der Fettsäurezusammensetzung in der Nahrung ist oft sogar effektiver, als Fett zu reduzieren.

3.SCHLUSSBETRACHTUNG

Die Menschen fühlten sich besser und die Compliance war höher, als sich nicht die Fettmenge, sondern nur die Fettquelle der Mahlzeiten änderte und damit ebenfalls positive Wirkung erzielt werden konnte. Neben den pflanzlichen Ölen konnten auch Nüsse ohne Probleme in die Ernährung der Studienteilnehmer integriert werden. Nüsse wurden ergänzend oder ersatzweise eingesetzt und allgemein gut angenommen. Ihre protektiven Effekte auf die Lipoproteine und das Immunsystem wurden in zahlreichen Studien belegt.

Die Fette der Nahrung beeinflussen das Fettsäureprofil im Körper, die „falschen“ Fette können Übergewicht, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Atherosklerose und infolge koronare Herzkrankheiten verursachen, während eine den Empfehlungen entsprechende Fettsäurezusammensetzung diese Krankheiten durchaus auch verhindern kann.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Weltweit sterben pro Jahr genauso viele Menschen an Diabetes mellitus wie an HIV. Während HIV eine unheilbare, übertragbare Immunschwäche-Krankheit ist, ist die Stoffwechselstörung des häufiger vorkommenden Typ-2-Diabetes reversibel. Übergewichtige und adipöse Menschen haben ein erhöhtes Risiko, Diabetes zu entwickeln und infolge dessen an Gefäßschäden und koronaren Herzkrankheiten zu erkranken oder zu sterben. Die Präventionsmaßnahmen sehen vor, das Körpergewicht zu senken, die Glukosehomöostase unter Kontrolle zu bringen und einen gesünderen Lebensstil anzustreben. Mit Hilfe von körperlicher Betätigung und der richtigen Ernährungsweise wird das Risiko für Typ-2-Diabetes entscheidend gesenkt. Die Zusammensetzung der Nahrung ist dabei von großer Bedeutung. Einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren pflanzlichen Ursprungs haben sich als besonders effektiv im Kampf gegen Diabetes mellitus herausgestellt. Sie begünstigen nicht nur das Lipidprofil, sondern wirken auch entzündungshemmend und schützen vor Gefäßkrankheiten, wie Atherosklerose. Die gesunden Fette aus hochwertigen pflanzlichen Ölen und Nüssen weisen eine gute Verträglichkeit auf und können ohne weiteres in den Ernährungsalltag eingebaut werden. Ihre protektiven Effekte kommen umso mehr zur Geltung, je mehr gesättigte Fette sie in der Nahrung ersetzen. Der neue Aspekt des aktiven Fettgewebes stößt in der Forschung auf großes Interesse. Die Adipozyten sezernieren Fettgewebshormone, die den Glukosemetabolismus sowie Entzündungszustände im Körper beeinflussen. Bei Übergewicht akkumuliert das Fettgewebe und die Adipozytokine werden in großen Mengen ausgeschüttet, was zu Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hypertonie führen und in weitere Folge sogar tödlich enden kann. Die komplexen Funktionsweisen und Signalwege der einzelnen Fettgewebshormone in Zusammenhang mit Typ 2 Diabetes müssen noch genauer untersucht werden, damit eindeutige Ernährungsempfehlungen ausgesprochen werden können.

5. SUMMARY

Each year as many people are dying of Diabetes mellitus as of HIV. Whereas HIV is an incurable, transferable Immuno-defency-disease, the metabolic failure of Type-2-Diabetes is reversible. Overweight and obese people have a high risk in order to develop this disease and to die on a peripheral vascular disease or on cardiovascular disease. Primary prevention measures should consider the reduction of the bodyweight and the glucose homöostasis and they should help to keep a healthy lifestyle. Physical exercise and a healthy diet are able to reduce the risk of developing diabetes-type-2. The composition of the diet is of utmost importance.

Mono- and polyunsaturated fatty acids of plant origin are very effective in fighting diabetes mellitus. They promote not only the lipidprofile but have also anti-inflammatory effects and are able to protect from vascular diseases, such as atherosclerosis. The healthy fatty acids from plant oils and nuts are well-tolerated and can be readily incorporated in the daily diet. Their protective effects are more pronounced when they substitute saturated fatty acids in the diet.

The new aspect of the adipose tissue-activity is of high interest for research.

Adipocytes are releasing hormones, which influence the metabolism of glucose and the inflammatory state of the organism. The adipose tissue accumulate in case of overweight and adipocytes release quantities of adipocytocins, which can lead to diseases like diabetes, dyslipidemia and hypertension and possibly in further consequence to death. Further investigations are needed to understand these very complex functions and signalling pathways of the single adipocytocines linked to diabetes-type-2 and to give dietary recommendations.

LITERATURVERZEICHNIS

- Adam B (2005) Der Hoffnungsträger für Typ 2-Diabetiker- Der Wirkstoff der Echse. *Diabeteszentrum Heidelberg*.
- Ahima RS (2008) Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *Journal of Clinical Investigation* **118**, 2380-2383.
- Aksoy N AM, Bagci G, Gergerlioglu H, Celik H, Herken E, Yaman A, Tarakcioglu M, Soydinc S, Sari I, Davutoglu V (2007) Pistachio Intake Increases High-Density Lipoprotein Levels and Inhibits Low-Density Lipoprotein Oxidation in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* **212**, 43-48.
- Almario RU, Vonghavaravat V, Wong R & Kasim-Karakas SE (2001) Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. *American Journal of Clinical Nutrition* **74**, 72-79.
- American-Diabetes-Association (2005) Diabetes Food Pyramid.
- Anderwald RM (2004) Adipotoxicity and the Insulin Resistance Syndrom *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)* **2**.
- Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S & Bastard JP (2008) Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes and Metabolism* **34**, 2-11.
- Barre DE, Mizier-Barre KA, Griscti O & Hafez K (2008) High dose flaxseed oil supplementation may affect fasting blood serum glucose management in human type 2 diabetics. *Journal of Oleo Science* **57**, 269-273.
- Belmadani S, Bernal J, Wei CC, Pallero MA, Dell'Italia L, Murphy-Ullrich JE & Berecek KH (2007) A thrombospondin-1 antagonist of transforming growth factor- β activation blocks cardiomyopathy in rats with diabetes and elevated angiotensin II. *American Journal of Pathology* **171**, 777-789.
- Beulens JWJ, Stolk RP, Van Der Schouw YT, Grobbee DE, Hendriks HFJ & Bots ML (2005) Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes among older women. *Diabetes Care* **28**, 2933-2938.

- Brunerova L, Smejkalova V, Potockova J & Andel M (2007) A comparison of the influence of a high-fat diet enriched in monounsaturated fatty acids and conventional diet on weight loss and metabolic parameters in obese non-diabetic and Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* **24**, 533-540.
- Brunner A (2008) Protein löst Insulinresistenz aus. *Eidgenössische Technische Hochschule (ETH), Zürich*.
- Calabro P, Samudio I, Willerson JT & Yeh ETH (2004) Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* **110**, 3335-3340.
- Corpeleijn E, Feskens EJM, Jansen EHJM, Mensink M, Saris WHM & Blaak EE (2007) Lifestyle intervention and adipokine levels in subjects at high risk for type 2 diabetes: The Study on Lifestyle intervention and Impaired glucose tolerance Maastricht (SLIM). *Diabetes Care* **30**, 3125-3127.
- Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R & Ros E (2006) Acute Effects of High-Fat Meals Enriched With Walnuts or Olive Oil on Postprandial Endothelial Function. *Journal of the American College of Cardiology* **48**, 1666-1671.
- Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CDA, Snijder MB, Bouter LM, Matsuzawa Y, Shimomura I & Heine RJ (2008) Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **93**, 1489-1496.
- Elmadfa I, Freisling H, Norwak V & Hofstädter D (2009) Österreichischer Ernährungsbericht 2008. **1**.
- Elmadfa I & Leitzmann C (2004) *Ernährung des Menschen* **4**, Stuttgart: Eugen Ulmer.
- Fasshauer M & Paschke R (2003) Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* **46**, 1594-1603.
- Feldman EB (2002) The scientific evidence for a beneficial health relationship between walnuts and coronary heart disease. *Journal of Nutrition* **132**, 1062S-1101S.

- Franz MJ, Bantle J, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian A, Purnell JQ & Wheeler M (2002) American Diabetes Association Position Statement: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Journal of the American Dietetic Association* **102**, 109-118.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O (2003) Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New E J Med* **348**, 383-393.
- Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, Maclaren NK, Palmer JP, Raskin P, Rizza RA & Stern MP (1998) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **21**, S5-S19.
- Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, Maclaren NK, Palmer JP, Raskin P, Rizza RA & Stern MP (2002) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **25**, S5-S20.
- Gerhard GT, Ahmann A, Meeuws K, McMurry MP, Duell PB & Connor WE (2004) Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition* **80**, 668-673.
- Goldenberg H (2008) Biochemische Stoffwechselregulation. *Spezielle Biochemie und Pathobiochemie* 330082.
- Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U & Kahn BB (2006) Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *New England Journal of Medicine* **354**, 2552-2563.

- Gräll A, Zirnwald E, Feichtlinger C, Honiger U, Francesconi C, Roden M & Wascher T (2008) Für Ärzte: Folien zur Schulung Modul C im DMP Therapie Aktiv- Diabetes im Griff. *Österreichische Diabetes Gesellschaft*.
- Griel A CY, Bagshaw D, Cifelli A, Holub B, Kris-Etherton P (2008) A Macadamia Nut-Rich Diet Reduces Total and LDL-Cholesterol in Mildly Hypercholesterolemic Men and Women. *The Journal of Nutrition* **138**, 761-767.
- Griel AE & Kris-Etherton PM (2006) Tree nuts and the lipid profile: A review of clinical studies. *Br J Nutr* **96**, S68-S78.
- Grisk O (2007) Apelin and vascular dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Research* **74**, 339-340.
- Grünwald L (2007) Lebensmittelchemie.
- Guerre-Millo M (2008) Adiponectin: An update. *Diabetes and Metabolism* **34**, 12-18.
- Guzik TJ, Mangalat D & Korb R (2006) Adipocytokines - Novel link between inflammation and vascular function? *Journal of Physiology and Pharmacology* **57**, 505-528.
- Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HAW & Farmer A (2008) Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Heidemann C, Sun Q, Van Dam RM, Meigs JB, Zhang C, Tworoger SS, Mantzoros CS & Hu FB (2008) Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Annals of Internal Medicine* **149**, 307-316.
- Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, Florez JC, Dupuis J, Fox CS, O'Donnell CJ, Cupples LA & Meigs JB (2008) Common variants in the adiponectin gene (ADIPOQ) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* **57**, 3353-3359.
- Hodge AM, English DR, O'Dea K, Sinclair AJ, Makrides M, Gibson RA & Giles GG (2007) Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type

- 2 diabetes: Interpreting the role of linoleic acid. *American Journal of Clinical Nutrition* **86**, 189-197.
- Holst JJ (2007) The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews* **87**, 1409-1439.
- Holst JJ & Gromada J (2004) Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* **287**, E199-E206.
- Hsu C-H, Lin S-C, Hwang K-C, Chou P, Liao Y-L (2008) Insulin concentration is the main predictor of leptin level: a homogenous type 2 diabetes cohort study in Taiwan. *Int J Diabetes & Metabolism* **16**, 13-16.
- Inadera H (2008) The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *International Journal of Medical Sciences* **5**, 248-262.
- International-Diabetes-Federation (2005) Diabetes-Atlas.
- Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N & Shimamoto K (2005) Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: The Tanno and Sobetsu study. *European Journal of Endocrinology* **153**, 91-98.
- Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Böhnke J, Luft FC, Sharma AM & Jordan J (2006) Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* **55**, 2805-2810.
- Jiang R, Jacobs Jr DR, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, Kronmal R & Barr RG (2006) Nut and seed consumption and inflammatory markers in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology* **163**, 222-231.
- Kandasamy N, Joseph F & Goenka N (2008) The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* **8**, 121-128.
- Kapica M, Puzio I, Kato I, Kuwahara A & Zabielski R (2008) Role of feed-regulating peptides on pancreatic exocrine secretion. *Journal of Physiology and Pharmacology* **59**, 145-159.

- Kim SK, Kim HJ, Ahn CW, Park SW, Cho YW, Lim SK, Lee HC & Cha BS (2008) Hyperleptinemia as a robust risk factor of coronary artery disease and metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Endocrine Journal* **55**, 1085-1092.
- Kratz M, Cullen P, Kannenberg F, Kassner A, Fobker M, Abuja PM, Assmann G & Wahrburg U (2002) Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein. *European Journal of Clinical Nutrition* **56**, 72-81.
- Kratz M, Swarbrick MM, Callahan HS, Matthys CC, Havel PJ & Weigle DS (2008) Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma total and high-molecular-weight adiponectin concentrations in overweight to moderately obese men and women. *American Journal of Clinical Nutrition* **87**, 347-353.
- Krause und Pachernegg GmbH VfMuW (2002) Leptin *Urdl W Journal für Fertilität und Reproduktion* **1**, 17-22.
- Larsen TM, Toubro S & Astrup A (2003) Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: Evidence from animal and human studies. *Journal of Lipid Research* **44**, 2234-2241.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S & Langenberg C (2007) Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: The Rancho Bernardo study. *American Journal of Epidemiology* **165**, 164-174.
- Lee C, Adler A, Sandhu M, Sharp J, Forouhi N, Erqou S, Luben R, Bingham S, Khaw K & Wareham N (2009) Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia*.
- Leitzmann C, Müller C & Michel P (2009) *Ernährung in Prävention und Therapie* **3**, Stuttgart: Verlag Hippokrates.
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M & Wylie-Rosett J (2006) Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from

- the American heart association nutrition committee. *Circulation* **114**, 82-96.
- Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, Smith CCT, Yellon DM & Hausenloy DJ (2008) The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **12**, 1395-1403.
- Liu Y, Retnakaran R, Hanley A, Tungtrongchitr R, Shaw C & Sweeney G (2007) Total and high molecular weight but not trimeric or hexameric forms of adiponectin correlate with markers of the metabolic syndrome and liver injury in Thai subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **92**, 4313-4318.
- Lopez S, Bermudez B, Pacheco Y, Villar J, Abia R & Muriana F (2008) Distictive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* **88**, 638-644.
- Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL & Rood JC (2002) Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition* **76**, 1000-1006.
- Lyon, Wood & Eckel (2005) *Endocrinology, Er J Nutr, Lancet*.
- Madigan C, Ryan M, Owens D, Collins P & Tomkin GH (2000) Dietary unsaturated fatty acids in type 2 diabetes: Higher levels of postprandial lipoprotein on a linoleic acid-rich sunflower oil diet compared with an oleic acid-rich olive oil diet. *Diabetes Care* **23**, 1472-1477.
- Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Grandits N, Gasser R, Pilz S, MÃ¶ller R & Horejsi R (2009) Nuchal thickness of subcutaneous adipose tissue is tightly associated with an increased LMW/total adiponectin ratio in obese juveniles. *Atherosclerosis* **203**, 277-283.
- Michel MC, Fliers E & Van Noorden CJF (2008) Dipeptidyl peptidase IV inhibitors in diabetes: More than inhibition of glucagon-like peptide-1 metabolism? *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **377**, 205-207.

- Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ & Roche HM (2004) Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition* **80**, 887-895.
- Moro C, Klimcakova E, Lolm  de K, Berlan M, Lafontan M, Stich V, Bouloumi   A, Galitzky J, Arner P & Langin D (2007) Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* **50**, 1038-1047.
- Morrison C (2008) Interaction between exercise and leptin in the treatment of obesity. *Diabetes* **57**, 534-535.
- Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ & Orskov C (2003) GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regulatory Peptides* **114**, 189-196.
- Mukuddem-Petersen J, Stonehouse Oosthuizen W, Jerling JC, Hanekom SM & White Z (2007) Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: A controlled feeding trial. *British Journal of Nutrition* **97**, 1144-1153.
- Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, Holst JJ & Ferrannini E (2008) Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* **57**, 1340-1348.
- Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Dozio E, Magni P & Catapano AL (2007) Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke* **38**, 2844-2846.
- Orskov C, Holst JJ, Seier Poulsen S & Kirkegaard P (1987) Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* **30**, 874-881.
-   sterreichische-Diabetes-Gesellschaft (2007) Diabetes mellitus - Leitlinien f  r die Praxis *Wiener Klinische Wochenschrift* **119**, 5-64.
- Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ & O'Dea K (2003) Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight

- and composition of overweight and obese men. *British Journal of Nutrition* **90**, 717-727.
- Qi Q, Yu Z, Ye X, Zhao F, Huang P, Hu FB, Franco OH, Wang J, Li H, Liu Y & Lin X (2007) Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **92**, 4827-4834.
- Raff M, Tholstrup T, Basu S, Nonboe P, Sørensen MT & Straarup EM (2008) A diet rich in conjugated linoleic acid and butter increases lipid peroxidation but does not affect atherosclerotic, inflammatory, or diabetic risk markers in healthy young men. *Journal of Nutrition* **138**, 509-514.
- Rajpathak S GM, Wylie-Rosett J, Gloria Y, Kaplan R, Muzumdar R, Rohan T, Strickler H (2009) The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes *Diabetes Metabolism Research and Reviews* **25**, 3-12.
- Rassoul F (2008) Diabetes mellitus. *Universitätsklinikum Leipzig*.
- Razavi R, Chan Y, Afifiyan FN, Liu XJ, Wan X, Yantha J, Tsui H, Tang L, Tsai S, Santamaria P, Driver JP, Serreze D, Salter MW & Dosch HM (2006) TRPV1+ Sensory Neurons Control β^2 Cell Stress and Islet Inflammation in Autoimmune Diabetes. *Cell* **127**, 1123-1135.
- Rieder A, Rathmanner T, Kiefer I, Dorner T & Kunze M (2004) Österreichischer Diabetesbericht 2004, Daten, Fakten, Strategien: BmGF.
- Rodriguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Perez-Heras A, Zambon D, Gomis R & Ros E (2000) High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental* **49**, 1511-1517.
- Ros E (2003) Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition* **78**, 617S-625S.
- Ros E, Nunez I, Perez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E & Deulofeu R (2004) A Walnut Diet Improves Endothelial Function in

- Hypercholesterolemic Subjects: A Randomized Crossover Trial. *Circulation* **109**, 1609-1614.
- Rosenbaum M, Sy M, Pavlovich K, Leibel RL & Hirsch J (2008) Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *Journal of Clinical Investigation* **118**, 2583-2591.
- Salas-Salvadó J BM, Perez-Heras A, Ros E, (2006) Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases *British Journal of Nutrition* **96**, 45-51.
- Salas-Salvadó J, Casas-Agustench P, Murphy MM, López-Uriarte P & Bulló M (2008) The effect of nuts on inflammation. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* **17**, 333-336.
- Schröder H (2007) Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *Journal of Nutritional Biochemistry* **18**, 149-160.
- Shah M, Adams-Huet B, Brinkley L, Grundy SM & Garg A (2007) Lipid, glycemic, and insulin responses to meals rich in saturated, cis-monounsaturated, and polyunsaturated (n-3 and n-6) fatty acids in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**, 2993-2998.
- Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, Grobbee DE, Kluit C & Hendriks HFJ (2004) Effect of Moderate Alcohol Consumption on Adiponectin, Tumor Necrosis Factor- α , and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* **27**, 184-189.
- Silbernagl S & Despopoulos A (2007) *Taschenatlas der Physiologie* **7**, Stuttgart, New York: Thieme Verlag.
- St.-Onge MP (2005) Dietary fats, teas, dairy, and nuts: Potential functional foods for weight control? *American Journal of Clinical Nutrition* **81**, 7-15.
- Steppan C, Bailey S, Bhat S, Brown E, Banerjee R, Wright C, Patel H, Ahlma R & Lazar M (2001) DGE Info: Typ-2-Diabetes und ein neuartiges Fettgewebshormon *Institut für Ernährungswissenschaften, TU München*.
- Strychar I, Ishac A, Rivard M, Lussier-Cacan S, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Radwan F & Yale JF (2003) Impact of a high-monounsaturated-fat diet on lipid profile in subjects with type 1 diabetes. *Journal of the American Dietetic Association* **103**, 467-474.

- Summers LKM, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beyesen C, Clark ML, Moore NR & Frayn KN (2002) Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* **45**, 369-377.
- Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ & Verma S (2007) Adiponectin and cardiovascular disease: State of the art? *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* **292**, H1655-H1663.
- Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y & Inukai T (2007) Retinol binding protein-4 levels and clinical features of type 2 diabetes patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **92**, 2712-2719.
- Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H & Randeve HS (2008) Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* **57**, 801-808.
- Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS, Batterham M, Owen A, Bare M & Kennedy M (2004) Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**, 2777-2783.
- Tentolouris N AC, Perrea D, Kyriaki D, Revenas C, Katsilambros N (2008) Differential effects of two isoenergetic meals rich in saturated or monounsaturated fat on endothelial function in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **31**, 2276-2278.
- Thews G, Mutschler E & Vaupel P (2007) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen* **6**, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Thomsen C, Rasmussen O, Christiansen C, Pedersen E, Vesterlund M, Storm H, Ingerslev J & Hermansen K (1999) Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and a high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type-2 diabetic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition* **53**, 818-823.

- Trujillo ME & Scherer PE (2006) Adipose tissue-derived factors: Impact on health and disease. *Endocrine Reviews* **27**, 762-778.
- Tsiotra PC, Tsigos C, Anastasiou E, Yfanti E, Boutati E, Souvatzoglou E, Kyrou I & Raptis SA (2008) Peripheral mononuclear cell resistin mRNA expression is increased in type 2 diabetic women. *Mediators of Inflammation* **2008**.
- Varma V, Yao-Borengasser A, Bodie AM, Rasouli N, Phanavanh B, Nolen GT, Kern EM, Nagarajan R, Spencer HJ, Lee MJ, Fried SK, McGehee Jr RE, Peterson CA & Kern PA (2008) Thrombospondin-1 is an adipokine associated with obesity, adipose inflammation, and insulin resistance. *Diabetes* **57**, 432-439.
- Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG & Holst JJ (2003) Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **88**, 2706-2713.
- Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S & Holst J (2001) Normal early phase but defective late phase insulin secretion in type 2 diabetic patients in response to GIP. *Diabetologia* **44**.
- Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H & Rothenbacher D (2006) Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patient with coronary heart disease. *Clinical Chemistry* **52**, 853-859.
- Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H & Rothenbacher D (2008) Atherogenic dyslipidaemia but not total- and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease. *European Heart Journal* **29**, 1307-1315.
- Wabitsch M & Fischer-Posovszky P (2008) Basic adipose tissue research and adipocytokines. *Grundlagen der fettgewebsforschung und adipozytokine* **6**, 6-13.

- Wagner KH, Tomasch R & Elmadfa I (2001) Impact of diets containing corn oil or olive/sunflower oil mixture on the human plasma and lipoprotein lipid metabolism. *European Journal of Nutrition* **40**, 161-167.
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R & Kadowaki T (2003) Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry* **278**, 40352-40363.
- Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L & Sattar N (2007) Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Archives of Internal Medicine* **167**, 1510-1517.
- West SG, Hecker KD, Mustad VA, Nicholson S, Schoemer SL, Wagner P, Hinderliter AL, Ulbrecht J, Ruey P & Kris-Etherton PM (2005) Acute effects of monounsaturated fatty acids with and without omega-3 fatty acids on vascular reactivity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia* **48**, 113-122.
- WHO (2003) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Technical report series* **916**, 1-149.
- WHO (2008) Factsheet **312**.
- Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, Van Dam RM, Blackburn GL, Hu FB & Mantzoros CS (2008) Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Care* **31**, 504-507.
- Wisen O & Johansson C (1992) Gastrointestinal function in obesity: Motility, secretion, and absorption following a liquid test meal. *Metabolism: Clinical and Experimental* **41**, 390-395.
- Xiao C, Giacca A, Carpentier A & Lewis GF (2006) Differential effects of monounsaturated, polyunsaturated and saturated fat ingestion on glucose-stimulated insulin secretion, sensitivity and clearance in

overweight and obese, non-diabetic humans. *Diabetologia* **49**, 1371-1379.

Xu G, Kaneto H, Laybutt DR, Duvivier-Kali VF, Trivedi N, Suzuma K, King GL, Weir GC & Bonner-Weir S (2007) Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: Possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* **56**, 1551-1558.

Yokaichiya DK, Galembeck E, Torres BB, Da Silva JA & De Araujo DR (2008) Insulin and leptin relations in obesity: A multimedia approach. *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education* **32**, 231-236.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: LISA- VIOLA SCHÖN

Geboren am/ in: 22.05.1986 in Wien

Staatsbürgerschaft: Österreich

Familienstand: ledig

Ausbildungsdaten:

1992- 1996: Volksschule PG Institut Neulandschule, Wien 10

1996- 2004: Gymnasium PG Institut Neulandschule, Wien 10

Matura mit "gutem Erfolg"

Oktober 2004: Studium für Ernährungswissenschaften an der Universität Wien

September 04 bis Juni 05: Ausbildung im WIFI zum "Ernährungs- Vorsorge-Coach"

Berufliche Daten:

Sommer 2002: Bank Austria, Ferialjob, Wien 14

2004: Druckerei Raser, Bürotätigkeit, Wien 10

Februar 2005: sCIQ, Praktikum, Wien 21

Winter 2005: Café Panino, Servicekraft, Wien 1

Sommer 2006: Adventure Catering, Servicekraft

März 2007- Dezember 2007: Good Mood Food, Praktikum Wien 13

April- Oktober 2008: Tchibo, Wien 6

Seit November 2008: Pure Living, Mitarbeiterin, Wien 13

Februar 2009: eat.consult, Praktikum, Wien 4

Wien, Mai 2009

Lisa Schön