

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Zentrum für Prävention, Ernährung, Sportmedizin

Klinikum rechts der Isar

Bedeutung einer Gewichtszunahme im normalen Gewichtsbereich für die Entwicklung der Insulinresistenz

Bianca Kallabis

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. V. H. Schusdziarra

2. Univ.-Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 13.09.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
2. Methoden	8
2.1. Probandenkollektiv	8
2.2. Studiendesign.....	8
2.2.1. Testmahlzeit	9
2.2.2. Oraler Glukosetoleranztest (OGTT).....	10
2.2.3. Clamp	10
2.3. Blutproben	12
2.4. Laborbestimmungsmethoden.....	12
2.4.1. Bestimmung der Plasmaglukosespiegel	12
2.4.2. Bestimmung der Plasmahormonspiegel.....	13
2.4.2.1. Insulin	13
2.4.2.2. C-Peptid	14
2.4.2.3. Leptin	14
2.4.2.4. Ghrelin	14
2.4.2.5. Lipidwerte und HbA _{1c}	15
2.5. Berechnungen	15
2.5.1. Insulinsensitivität durch HOMA-IR.....	15
2.5.2. Insulinsekretion	16
2.5.3. Insulinclearance.....	19
2.6. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA).....	19
2.7. Statistik.....	20

3. Ergebnisse	21
3.1. Leptin.....	21
3.2. Ghrelin	21
3.3. Nüchtermessungen.....	22
3.4. Testmahlzeit.....	24
3.5. Orale Glukosebelastung.....	27
3.6. Intravenöse Glukoseinfusion	28
4. Diskussion.....	34
5. Zusammenfassung.....	48
6. Literaturverzeichnis	50
7. Danksagung.....	57
8. Curriculum Vitae	58
Appendix	60

Abkürzungsverzeichnis

¹²⁵ I	Jod 125
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
G6P-DH	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GIP	Glucose-dependent insulin-releasing peptide
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GLUT	Glukosetransporter
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High density lipoproteins
HOMA-IR	Homeostasis-Modell-Assessment der Insulinresistenz
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IRS-1	Insulinrezeptorsubstrat-1
LDL	Low density lipoproteins
NADPH	reduzierte Form des Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NaF	Natriumfluorid
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
SEM	Standard error of the mean
TNF α	Tumornekrosefaktor α
VLDL	Very low density lipoproteins
WHO	World Health Organization
ZDF	Zucker diabetic-fatty

1. Einleitung

Übergewicht und Adipositas haben in Deutschland in den vergangenen zehn Jahren um mehr als zehn Prozent zugenommen, mittlerweile ist weniger als die Hälfte der deutschen Bevölkerung normalgewichtig. Die mit zunehmendem Body Mass Index (BMI) steigende Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2, arteriellem Hypertonus, koronarer Herzerkrankung und Gesamtmortalität konnte eindrucksvoll gezeigt werden (6, 37). Zudem steigt auch die Prävalenz verschiedener Tumorerkrankungen (32, 37) mit dem BMI. Weiter beklagen Adipöse erhebliche Probleme im Bereich des Bewegungs- und Stützapparates.

Der Adipositas liegt eine Dysbalance zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch über einen längeren Zeitraum zugrunde. Ursprünglich diente die Nahrungsaufnahme fast ausschließlich der lebenserhaltenden Energieaufnahme. Dies lag zum einen an der beschränkten Verfügbarkeit von Essbarem, zum anderen an der Einfachheit der Speisen, die keinen Anreiz boten, über die Stillung des Hungergefühls hinaus Nahrung aufzunehmen.

Inzwischen hat sich in den Industrieländern die Einstellung zum Essen drastisch geändert. Angesichts des heutigen Wohlstandes steht nicht mehr die Möglichkeit, etwas Essbares zur Beseitigung eines quälenden Hungergefühls zu erwerben, sondern die Schmackhaftigkeit einer Speise und der mit ihr verbundene Genuss im Vordergrund. Hinzu kommt, dass früher die Nahrungsbeschaffung immer mit körperlicher Anstrengung und damit mit einem Energieverbrauch einherging, während heute an deren Stelle im Zuge der Industrialisierung die Autofahrt zum Supermarkt steht. Der kurze Weg zum Kühlschrank führt in der Regel zu keinem relevanten Energieverbrauch und bietet ein Überangebot an Speisen mit hoher Energiedichte.

Diese überproportionale Abnahme des Energieverbrauchs in der westlichen Gesellschaft hat sich erst in den letzten 50 Jahren entwickelt und zu einer massiven Schieflage der Energiebilanz geführt. Der Sicherheitsmechanismus der Natur Fettreserven bilden zu können, die das Fortbestehen eines Lebewesens auch in Phasen von Nahrungsknappheit gewährleistet, verliert beim Menschen des Informationszeitalters mit kontinuierlich sinkender körperlicher Beanspruchung seine ursprüngliche Bedeutung.

Bereits eine Senkung des Körpergewichtes um zehn Prozent kann die Prävalenz von Komorbiditäten der Adipositas drastisch reduzieren (58). Daher wurden verschiedene

Strategien zur Gewichtsabnahme mit zahlreichen Reduktionsdiäten entwickelt. Nicht zuletzt durch das zunehmende Gesundheitsbewusstsein versuchen in Deutschland zu jedem Zeitpunkt etwa 45 Prozent der Frauen und 30 Prozent der Männer ihr Körpergewicht zu senken. Die Basis bildet immer einerseits eine Reduktion der Energiezufuhr, andererseits eine Erhöhung des Energieverbrauches. Dieses einfache Prinzip lässt sich in der Praxis häufig nicht ohne Probleme umsetzen, da Adipositas einer der Hauptgründe für die Entwicklung einer Hyperinsulinämie und Insulinresistenz sowie Hyper- und Dyslipoproteinämie ist. Einmal übergewichtig und hyperinsulinämisch, findet sich das Individuum im Circulus vitiosus der Insulinmast wieder.

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Adipöse proportional zum steigenden Gewicht erhöhte basale Insulinpiegel aufweisen und eine übersteigerte Insulinsekretion auf Glukosebelastung sowie eine leicht reduzierte hepatische Insulin-clearance haben (22). Die postprandiale Hyperinsulinämie kann über einen schnellen Abfall des Blutglukosespiegels zu einem gesteigerten Hungergefühl mit vermehrter Nahrungsaufnahme und konsekutiv zur erneuten Insulinsekretion führen. Durch die anabole Wirkung des Insulins wird Körpermasse und insbesondere Fettgewebe aufgebaut.

Erhöhte periphere Plasmaglukosespiegel können für die Stimulation der pankreatischen Insulinsekretion verantwortlich sein. Andererseits wird Insulin nach der Sekretion aus der Betazelle des Pankreas während der Leberpassage zu einem relevanten, variablen Grad eliminiert, was einen wichtigen physiologischen Mechanismus für den postprandialen Anstieg der peripheren Insulinplasmakonzentration darstellt (42, 55, 56). Mehrere Studien haben ergeben, dass beide Mechanismen – Sekretion und Clearance – zur pathophysiologisch relevanten Hyperinsulinämie bei Übergewichtigen und Adipösen führen können.

Sowohl pankreatische Hypersekretion (4, 18, 22, 47) als auch verminderte hepatische Insulin-clearance (52) konnten im Nüchternzustand gezeigt werden. Diese beiden Mechanismen sind ähnlich bedeutsam sowohl während einer enteralen Stimulation mittels einer Testmahlzeit (47, 51), einer oralen (4, 18, 41) oder einer intravenösen (28, 29, 40, 47, 62, 64) Glukosebelastung.

Insulinsensitivität und Plasmainsulinpiegel unterschieden sich signifikant im Vergleich zwischen Normalgewichtigen und Adipösen mit erheblich unterschiedlichem Körpergewicht. Einige Querschnittsstudien, welche jedoch nicht nur Normalgewichtige ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$)

sondern auch leicht Übergewichtige (BMI 25 - 29,9 kg/m²) einbezogen, untersuchten die Insulinsensitivität und -ausschüttung bei sogenannten Normalgewichtigen (9, 22, 26, 62). Diese Studien zeigen, dass unter Normalgewichtigen ein großer interindividueller Unterschied der Betazellfunktion und Insulinsensitivität vorliegen muss, was es schwierig macht, signifikante Unterschiede zwischen Gruppen mit nur kleiner Körpergewichtsdifferenz zu zeigen. Deshalb sind Querschnittsstudien keine ideale Basis für die Analyse der endokrinen und metabolischen Konsequenzen die möglicherweise auftreten während kleinerer Körpergewichtsänderungen. Eine Lösung für dieses Problem wäre eine longitudinale Studie an Probanden mit Gewichtszunahme, welche einen intraindividuellen Vergleich der verschiedenen Parameter vor und nach einer definierten Körpergewichtszunahme erlauben würde. Ein Versuch dieser Art wurde berichtet von Sims et al vor fast 40 Jahren (57). Sie zeigten nach einer oralen Glukosebelastung einen Anstieg sowohl der basalen als auch der stimulierten peripheren Insulinkonzentration begleitet von einer Insulinresistenz nach einer gewollten Gewichtszunahme von etwa 20kg (was einer BMI-Änderung von etwa 7 kg/m² entspricht) über einen definierten Zeitraum.

Bis jetzt ist allerdings unbekannt, ob die Entwicklung der Insulinresistenz und Hyperinsulinämie eine kritische Masse an überschüssigem Körperfett beim Übergewichtigen (BMI 25 - 29,9 kg/m²) oder sogar im adipösen Bereich (BMI > 30 kg/m²) erfordert, oder ob die individuelle Insulinsensitivität kontinuierlich abnimmt mit fortschreitender Gewichtszunahme.

Während vorangegangene Studien den interindividuellen Vergleich zwischen normalgewichtigen und adipösen anstellten, steht eine Untersuchung zur intraindividuellen Entwicklung des Insulinplasmaspiegels vor und nach einer definierten Gewichtszunahme noch aus. Es stellt sich die Frage, ob es einen Schwellenwert gibt, bei dem die Insulinresistenz beginnt und ob schon eine Gewichtszunahme innerhalb des Normalgewichtsbereiches Auswirkungen auf Insulinspiegel und -sekretion sowie den Blutglukosespiegel und das Lipidprofil haben können.

In der aktuellen longitudinalen Studie haben wir deshalb den Effekt einer willentlich herbeigeführten Gewichtszunahme um etwa zwei BMI-Punkte innerhalb der Grenzen des Normalgewichts (BMI < 25 kg/m²) auf die basale, die postprandiale und i.v.-Glukose-

stimulierte Insulinplasmakonzentration, C-Peptid und Glukosekonzentration bei gesunden Probanden untersucht, um die Rolle der Gewichtszunahme für die Entwicklung einer Insulinresistenz in Abwesenheit anderer Faktoren besser zu verstehen, da andere Parameter wie Geschlecht, Alter, sportliche Aktivität, Lebensstil und genetischer Hintergrund in einer Querschnittsanalyse schwierig zu stratifizieren sind.

2. Methoden

2.1. Probandenkollektiv

Die Versuche wurden an zehn männlichen Probanden mit einem Alter von $26,2 \pm 1,26$ Jahren, einem Ausgangsgewicht von $71,1 \pm 3,03$ kg und einer Größe von 180 ± 2 cm durchgeführt.

In die Untersuchungen wurden nur Personen die zum Zeitpunkt der Studie körperlich gesund und Nichtraucher waren sowie keine Medikamente einnahmen eingeschlossen. Anamnestisch wurden bei allen Personen Erkrankungen des Stoffwechsels und des Endokriniums sowie Leiden und Operationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts ausgeschlossen. Adipositas lag bei keiner der Personen in der Vergangenheit vor. Weiterhin konnte ausgeschlossen werden, dass ein Verwandter ersten Grades an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt war oder unter arteriellem Hypertonus oder einer Lipidstoffwechselstörung litt. Es erfolgte vor Beginn der Versuche eine Untersuchung der Probanden.

Die anthropometrischen Daten wurden vor und nach der Gewichtszunahme erhoben. Das Gewicht wurde mit einer geeichten Waage, der Bauchumfang mit einem Maßband jeweils drei Mal auf Nabelhöhe gemessen. Zur Bestimmung des Körperfettgehaltes erfolgte eine Bioimpedanzanalyse (siehe 2.6.).

Die Probanden wurden vor Beginn der Testphase über den Versuchsablauf, eventuelle Risiken und über die Möglichkeit, die Studie zu jedem Zeitpunkt abbrechen zu können aufgeklärt und ihr Einverständnis zur Teilnahme eingeholt.

Die Versuche wurden nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und entsprechend den Richtlinien der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München, durchgeführt.

2.2. Studiendesign

Die Versuche erfolgten in randomisierter Reihenfolge nach einer zwölfstündigen nächtlichen Nüchternphase an jeweils drei verschiedenen Testtagen zunächst vor, dann nach

Gewichtszunahme. Hierbei wurden anthropometrische Daten (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Taillen- und Hüftumfang, Körperfettanteil mittels bioelektrischer Impedanzanalyse, Blutdruck systolisch und diastolisch, Puls) erhoben. Zudem wurden Blutfette, HbA1c und die Hormone Ghrelin und Leptin bestimmt.

Alle Probanden hatten normale Essgewohnheiten und ein stabiles Körpergewicht für mindestens zwölf Monate vor Studieneinschluss. Sie hatten in der Vergangenheit keine Diät durchgeführt. Die Probanden wurden von einer Ernährungsberaterin instruiert, ihre tägliche Energiezufuhr um 300 - 500 kcal zu steigern. Die zusätzliche Energiezufuhr wurde durch Nahrungsmittel erreicht die eine höhere Energiedichte hatten, größere Schmackhaftigkeit, durch Erhöhung der Nahrungsmenge oder der Anzahl der Mahlzeiten etc. Eine weitere Alternative zur Steigerung der Energieaufnahme war der Austausch von Wasser gegen energiehaltige Getränke wie Fruchtsäfte oder Limonaden. Zusätzlich wurden die Probanden angehalten, ihren Lebensstil und ihre sportliche Aktivität wie gewohnt beizubehalten. Vor der Studie ernährten sie sich gewichtserhaltend mit einer Ernährung, die 40-50% Kohlenhydrate, 15-20% Protein und 30-40% Fett enthielt, damit wurde sichergestellt, dass die Kohlenhydrataufnahme bei mehr als 200g pro Tag lag.

Bevor mit dem zweiten Teil der Blutabnahmen begonnen wurde, musste das erhöhte Körpergewicht (BMI +2 kg/m²) für einen Zeitraum von vier Wochen stabil gehalten werden. Die Compliance wurde wiederholt durch das Ausfüllen von Ernährungsprotokollen und Wiegen der Probanden überprüft.

Die Testpersonen fanden sich jeweils nüchtern um 8:15 Uhr im Klinikum rechts der Isar in München ein und es wurde für die ersten beiden Versuche jeweils eine Venenverweilkanüle aus Polyethylen zur wiederholten Blutentnahme in eine Kubitalvene gelegt. Um Stressfaktoren auszuschließen erfolgte die Basalwertbestimmung erst 30 min später.

2.2.1. Testmahlzeit

Beim ersten Versuch erhielt jeder Proband eine standardisierte Testmahlzeit, bestehend aus einem Weißmehlbrötchen, 20g Butter und 25g Marmelade. Als Getränk wurde den Probanden 250 ml ungesüßter Früchtetee angeboten.

Die Energiemenge der Testmahlzeit betrug 260 kcal (1087 kJ) und musste innerhalb von zehn Minuten eingenommen werden. Die Energierelation betrug 62% Kohlenhydrate, 32% Fett und 6% Protein. Zur Bestimmung der Plasmaglukosespiegel sowie zur Messung peripher-venöser Hormonspiegel erfolgten zwei Nüchtern-Blutabnahmen 15 Minuten und 5 Minuten vor Testbeginn zur Bestimmung der Basalwerte. Weitere Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Essbeginn aus der Venenverweilkanüle. Nach der letzten Blutabnahme wurden die Testpersonen gegen 12 Uhr entlassen.

2.2.2. Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Beim zweiten Termin erhielten die Probanden oral eine Glukoselösung. Verwendet wurde 300ml Dextro-OGT-Saft der Firma Hexal, bestehend aus einem Mono-/Oligosaccharid-Gemisch (Glucose-Sirup), das nach enzymatischer Spaltung einer Menge von 75 g wasserfreier Glucose entspricht.

Der physiologische Kalorienwert beträgt 300 kcal (1256 kJ). Wie bei der Testmahlzeit erfolgten die Blutentnahmen zu den Zeitpunkten -15, -5, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten aus der Venenverweilkanüle.

2.2.3. Clamp

Es wurde ein hyperglykämischer Clamp zur Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Insulinsekretion und Glukose unter zweistufigen standardisierten Bedingungen durchgeführt. Hierzu wurde an diesem Versuchstag eine 20-prozentige Glukoselösung intravenös infundiert. Ziel war es, zunächst einen moderat und später einen deutlich erhöhten Plasmaglukosespiegel, beide aber innerhalb des physiologischen Bereichs, zu erzeugen. Hierzu wurde eine Venenverweilkanüle aus Polyethylen in eine Kubitalvene eingebracht zur Glukoseinfusion mittels eines Infusomaten. Eine weitere wurde am anderen Arm in eine Handrückenvene

gelegt und diese Hand mit einem zirkulär angebrachten Heizkissen auf eine für die Probanden noch erträgliche Temperatur von ca. 60°C erwärmt um wiederholt arterialisiertes Blut (11) zu entnehmen. Zum Schutz vor direktem Kontakt wurde zwischen dem Heizkissen und der Haut ein Baumwollgewebe angebracht. Zur Verifizierung eines ausreichenden Arterialisierungsgrades des Blutes wurde vor Versuchsbeginn eine venöse Blutgasbestimmung durchgeführt. Anschließend erfolgten im Abstand von zehn Minuten zwei Nüchtern-Probenentnahmen, aus welchen der Plasmaglukosespiegel und peripher-venöse Hormonspiegel sowie der basale Blutzuckerwert naßchemisch mittels Glucose-Analyzer (Firma Braun, Melsungen) bestimmt wurde.

Nach den zwei Basalblutentnahmen zur Ermittlung des Ausgangsniveaus wurde mit der Infusion der 20-prozentigen Glukoselösung begonnen um zunächst den individuellen Plasmaglukosewert des Probanden um 1,39 mmol/l über den Ausgangswert anzuheben. Mit Hilfe naßchemischer Plasmaglukosemessungen in zwei- bis fünfminütigen Intervallen wurde die Infusionsrate der Glukoselösung entsprechend angepasst. Die Glukoseinfusionsrate wurde während der gesamten Versuchsreihe protokollarisch festgehalten. Nach Erreichen des Zielwertes von +1,39 mmol/l über dem Basalspiegel wurde der Plasmaglukosewert für 30 Minuten auf diesem Niveau konstant gehalten und vier Blutproben für Hormon- und Glukosebestimmungen in 10-Minuten-Intervallen entnommen.

In einem zweiten Schritt wurde die Infusionsrate entsprechend erhöht, um für weitere 30 Minuten einen Plasmaglukosespiegel von +2,78 mmol/l über dem Nüchternwert zu erreichen. Blutglukosemessungen wurden erneut in Zwei- bis Fünf-Minuten-Intervallen durchgeführt um die Infusionsrate entsprechend anpassen zu können. Nach Erreichen des zweiten Zielwertes erfolgten sechs weitere Probenentnahmen im Abstand von jeweils zehn Minuten, wobei nach der vierten die Glukoseinfusion abgestellt wurde. Nach der letzten Blutabnahme wurden die Testpersonen gegen 11 Uhr entlassen.

Aus den gewonnenen Blutproben wurden Glukose sowie Insulin und C-Peptid bestimmt.

2.3. Blutproben

Es wurde jeweils 3ml Blut über die Venenverweilkanüle entnommen und verworfen. Weitere 9ml wurden mit 1ml einer EDTA/Aprotinin-Lösung gemischt, weitere 2,7ml wurden in ein mit Glykolysehemmer (NaF) vorbereitetes Röhrchen gefüllt. Alle Proben wurden bis zum Versuchsende im Eisbad bei 4°C gekühlt aufbewahrt. Die Venenverweilkanüle wurde durch anschließende Injektion von 3ml isotonischer Kochsalzlösung wieder frei gespült.

Nach Versuchsende wurden die Blutproben zehn Minuten lang bei 2500 U/min und 4°C abzentrifugiert. Der Plasmaüberstand aus der EDTA/Aprotinin-Lösung wurde abpipettiert und bei -20°C tiefgefroren. Der Überstand aus den NaF-Proben wurde (wie unten beschrieben) enteweißt und anschließend tiefgefroren. Die Messung aller Blutwerte erfolgte aus dem tiefgefrorenen Material, welches direkt vor den jeweiligen Bestimmungen bei Zimmertemperatur schonend aufgetaut wurde.

2.4. Laborbestimmungsmethoden

2.4.1. Bestimmung der Plasmaglukosespiegel

(alle Reagentien Fa. Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland)

Die Plasma-Glukosewerte wurden mit der „Hexokinase/G6P-DH-Methode“ bestimmt. Das Testprinzip beruht auf der photometrischen Messung von NADPH. Hierzu wird Glukose mit ATP unter Zugabe des Enzyms Hexokinase unter Freisetzung von ADP zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert. Dieses wird wiederum unter Katalyse des Enzyms Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6P-DH) zu Glukonat-6-Phosphat oxidiert. Hierbei wird proportional zum Verbrauch von Glukose das Coenzym NADP^+ zu $\text{NADPH} + \text{H}^+$ reduziert.

Die Proben (NaF-Röhrchen) wurden zunächst enteweißt, indem 50µl Plasma 500µl Perchlorsäure/Perchlorat zugesetzt wurden. Anschließend erfolgte eine fünfminütige Zentrifugation mit 3000 U/min, 50µl des hierbei entstehenden Überstandes wurden mit 500µl eines Puffers aus ATP, NADP^+ , Hexokinase und G6P-DH zehn Minuten lang inkubiert. Daraufhin erfolgte die photometrische Bestimmung der NADPH-Konzentration bei 365nm

gegen einen Reagentienleerwert. Als Kontrollstandards wurden für den Normbereich die Glukoselösungen „Precinorm U/S“, sowie für den pathologischen Bereich „Precipath U/S“ verwendet.

2.4.2. Bestimmung der Plasmahormonspiegel

Alle Hormonanalysen eines Probanden wurden zur Vermeidung einer Intertestvariabilität im gleichen Assay bestimmt.

Die Peptide Insulin, C-Peptid, Leptin und Ghrelin wurden mit Radioimmunoassays bestimmt, deren Prinzip im Wesentlichen auf der Konkurrenz eines radioaktiv markierten Peptides (so genannter „Tracer“) mit dem zu messenden Peptid um einen spezifischen Antikörper beruht. Die Menge des gebundenen Tracers ist bei hoher Plasmapeptidkonzentration gering und vice versa. Damit ist die Konzentration des Plasmapeptides zur Menge des radioaktiv markierten, gebundenen Peptides umgekehrt proportional. Durch Bindung des Peptids an einen Polypropylen-beschichteten Träger wird der freie vom Antikörper-gebundenen Tracer getrennt. Nach Dekantierung des Überstandes kann nun die Menge der an den Träger gebundenen, radioaktiv markierten Peptide mittels eines Gamma-Szintillationszählers bestimmt werden. Anhand einer Eichkurve ist eine Korrelation zwischen gemessener Aktivität und entsprechender Peptidkonzentration möglich, womit nun die Plasmapeptidkonzentrationen ablesbar sind.

2.4.2.1. Insulin

Die Bestimmung der Insulinspiegel erfolgte mittels des Insulin-Radioimmunoassay-Kits „Coat-A-Count“ der Firma DPC (Los Angeles, USA).

Das Kit enthält Insulin-Antikörper-beschichtete Träger und ein ^{125}I -markiertes Insulin. Das Antiserum ist hochspezifisch für Humaninsulin, die Kreuzreaktivität mit Pro-Insulin beträgt

weniger als 20 Prozent. Die untere Nachweisgrenze des Assays liegt bei 2 $\mu\text{IU}/\text{ml}$, die obere bei 350 $\mu\text{IU}/\text{ml}$, die Messempfindlichkeit liegt bei 1,2 $\mu\text{IU}/\text{ml}$.

2.4.2.2. C-Peptid

Zur Ermittlung der C-Peptidspiegel diente der C-PEP-CT2-Test der Firma CIS bio international (Gif-sur-Yvette Cedex, Frankreich).

Das Kit enthält Träger, beschichtet mit polyklonalem Schaf-Anti-C-Peptid, und ^{125}I -markiertes Tyr-C-Peptid. Das Antiserum ist hochspezifisch für humanes C-Peptid, die Kreuzreaktivität mit Humaninsulin beträgt 0,01 Prozent, mit humanem Proinsulin 13 Prozent und mit humanem Glukagon $< 0,01$ Prozent. Die niedrigste nachweisbare Konzentration liegt bei 0,075 ng/ml (= 0,025 pmol/ml).

2.4.2.3. Leptin

Die Plasmaleptinkonzentrationen wurden gemessen mit Human Leptin RIA der Firma IBL International GmbH (Hamburg, Deutschland).

Das Testkit besteht aus humanen Leptinantikörpern, hergestellt in Kaninchen, und ^{125}I -markiertem humanen Leptin. Das Antiserum ist hochspezifisch, es besteht keine Kreuzreaktivität mit Humaninsulin, humanem Proinsulin, C-Peptid, Glukagon oder Insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Die Streubreite innerhalb eines Assays wurde getestet an fünf Proben und lag bei durchschnittlich fünf Prozent.

2.4.2.4. Ghrelin

Zur Bestimmung der Ghrelinkonzentration im Plasma wurde der Assay der Firma Phoenix Pharmaceuticals (Belmont, USA) verwendet. Mit diesem Assay wird die

Gesamtkonzentration des Hormons im Plasma gemessen und es wird nicht differenziert zwischen acylierter und desacylierter Form des Ghrelinmoleküls. Als Tracer wird ¹²⁵I-markiertes Ghrelin sowie ein polyklonaler Kaninchen-Antikörper gegen vollständig oktanyliertes humanes Ghrelin, welches sowohl in seiner aktiven, als auch in der inaktiven Form erkannt wird, verwendet. Der Variationskoeffizient innerhalb des Assays betrug vier Prozent. Es bestand keine Kreuzreaktivität mit Gastrin, Somatostatin, glukoseabhängigem insulinotropem Peptid (GIP), Glucagon-like Peptide-1₍₇₋₃₆₎amide (GLP-1), Neuromedin C, Cholezystokinin oder Insulin.

2.4.2.5. Lipidwerte und HbA_{1c}

Die Analyse der Blutfette sowie die Bestimmung des glykolysierten Hämoglobins (HbA_{1c}) wurden freundlicherweise vom Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt.

2.5. Berechnungen

2.5.1. Insulinsensitivität durch HOMA-IR

Als Globalparameter der Insulinsensitivität unter Gleichgewichtsbedingungen im Nüchternzustand nach einer mindestens zehnstündigen Fastenperiode wurde das Homeostasis-Modell-Assessment der Insulinresistenz durchgeführt (39).

$$\text{HOMA-IR: } \frac{\left[\text{Insulin} \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}} \right) \times \text{Glukose} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right) \right]}{22,5}$$

Dieses Modell geht davon aus, dass sich während der interdigestiven Nüchternperiode ein Gleichgewicht zwischen Glukoneogenese, Glukoseaufnahme der Gewebe und der Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse einstellt und beschreibt das Ausmaß der Insulinresistenz. Der dimensionslose Parameter korreliert hinreichend gut mit dem Goldstandard der Insulinresistenzbestimmung, der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Technik (21, 45). HOMA-IR gilt deshalb als Standardparameter in klinischen Studien und epidemiologischen Untersuchungen.

2.5.2. Insulinsekretion

Nur circa zehn Prozent des Insulins, das von der Bauchspeicheldrüse an die Pfortaderzirkulation abgegeben wird findet sich nach der Passage der Leber in der peripheren Zirkulation. Diese als hepatische Insulin-clearance bezeichnete Insulinbindung durch die Leber ist im Nüchternzustand und postprandial extrem unterschiedlich und unterliegt zudem einer großen interindividuellen Variabilität, die z. B. durch Faktoren wie das Körpergewicht beeinflusst wird. Daher eignen sich Konzentrationsdaten des peripher gemessenen Insulins nur schlecht als Parameter für die tatsächliche Insulinsekretion. Eine direkte Bestimmung der Insulinsekretion aus der Pfortader bedürfte einer transhepatischen Katheterisierung und ist deshalb weder praktikabel noch ethisch vertretbar. Es muss deshalb ein indirekter Weg zur Bestimmung der Insulinsekretion beschritten werden.

Das in equimolarer Konzentration während des Sekretionsprozesses vom Proinsulin abgespaltene C-Peptid wird im Gegensatz zum Insulin nicht hepatisch eliminiert sondern in der Niere quantitativ relevant verstoffwechselt und ausgeschieden. Die Elimination des C-Peptids aus dem Plasma kann daher durch eine Kombination aus mehreren Exponentialfunktionen exakt beschrieben werden. Dadurch wird es möglich anhand eines Mehrkompartimentenmodells (Abbildung 1), das einen intravasalen (C) und einen extravasalen Raum (Y) beschreibt, unter Verwendung der experimentell ermittelten Kinetik der Übergangsgrößen zwischen den Kompartimenten sowie der renalen Elimination, aus den

peripher gemessenen C-Peptidkonzentrationen in pmol/l die Sekretionsrate des Insulins in pmol/min hinreichend exakt zu errechnen.

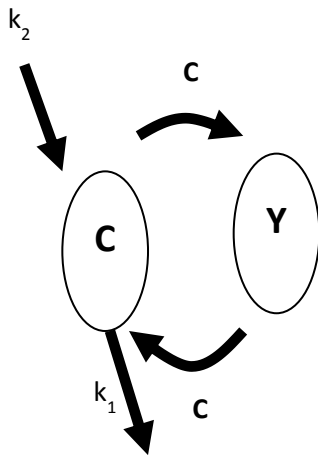


Abbildung 1:

Mehrkompartimentenmodell zur Berechnung der Insulinsekretion nach Eaton et al. (13)

Hierbei ist $C(t)$ die Gesamtmenge des vorhandenen C-Peptids im Plasma zum Zeitpunkt (t) und $Y(t)$ die Gesamtmenge im Extravasalraum. Die Konstanten k_1 , k_2 , und k_3 stellen die fraktionierten Übergangsraten zwischen den Kompartimenten dar. $S(t)$ ist die tatsächliche Insulinsekretion in Abhängigkeit der Zeit. Mathematisch kann das Modell wie folgt beschrieben werden:

$$\frac{d}{dt}C(t) = -(k_1 + k_3)C(t) + k_2Y(t) + S(t) \quad [\text{I}]$$

$$\frac{d}{dt}Y(t) = k_1C(t) - k_2Y(t) \quad [\text{II}]$$

Zum Zeitpunkt t_1 muss zwischen den Kompartimenten ein Gleichgewicht bestehen. Dies ist unter Nüchtern-Bedingungen nach einer Fastenperiode von zwölf Stunden, wie in den hier vorgestellten Untersuchungen, anzunehmen.

Um $S(t)$ zu bestimmen werden die Gleichungen I und II verbunden und aufgelöst:

$$\frac{d}{dt}S(t) + k_2S(t) = \frac{d^2}{dt^2} + (k_1 + k_2 + k_3) \frac{d}{dt}C(t) + k_2k_3C(t) \quad \text{[III]}$$

$$S(t_1) = \frac{d}{dt}C(t_1) + (k_1 + k_2)C(t_1) - k_2Y(t_1) \quad \text{[IV]}$$

Die Gleichungen III und IV lassen sich nach $S(t)$ auflösen

$$S(t) = -e^{-k_2t} \left[k_2Y(t_1)e^{k_2t_1} + k_1k_2 \int_{t_1}^t e^{k_2s} C(s) \right] + \frac{d}{dt}C(t) + (k_1 + k_3)C(t) \quad \text{[V]}$$

$$S(t) = -e^{-k_2t} \left[k_1C(t_1)e^{k_2t_1} + k_1k_2 \int_{t_1}^t e^{k_2s} C(s) \right] + \frac{d}{dt}C(t) + (k_1 + k_3)C(t) \quad \text{[VI]}$$

hierbei werden die Eliminationskonstanten $k_1 = 0.057$, $k_2 = 0.54$ und $k_3 = 0.060$ in die Gleichung eingesetzt.

Die Insulinsekretion wurde in der vorgelegten Untersuchung deshalb nach dem kinetischen Modell von Eaton et al. (13), das für die Anwendung zur Berechnung der Sekretion am Menschen gut validiert ist, unter Einbeziehung der von Van Cauter et al. (59) erhobenen Eliminationskonstanten des C-Peptids mittels des Mehrkompartimentenmodells durch eine Dekonvolutionsanalyse kalkuliert.

Diese Analyse wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Ulrich Oppel und Herrn Oleg Sypchenko am Lehrstuhl der Fakultät für Mathematik der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem Rechenprogramm Maple Version 9.5 (Waterloo Maple Inc.; USA) programmiert und anhand der in der Literatur vorhandenen Daten validiert.

Aufgrund der Komplexität der Formel wurden die Berechnungen für die hier vorgestellte Untersuchung dankenswerterweise von Herrn Oleg Sypchenko durchgeführt.

2.5.3. Insulinclearance

Die AUC (area under the curve)-Werte wurden mit Hilfe der Trapezoidmethode berechnet. Die Angabe der Werte erfolgte entweder als totaler AUC-Wert, der den Basalwert beinhaltet, oder für die postprandialen Berechnungen als Differenzwert (Δ -AUC) abzüglich des Basalwertes.

Die Insulinclearance-Rate ist der Quotient aus Insulinsekretionsrate und des AUC-Wertes der peripheren Insulinkonzentration (25, 50).

2.6. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die bioelektrische Impedanzanalyse ist eine Methode um die Zusammensetzung des Körpers zu messen bzw. abzuschätzen. Hierzu wird mittels Elektroden ein elektrischer Strom (I) im Bereich von 800 μ A in der Regel bei einer Frequenz von 50kHz angelegt. Die Höhe des Stroms ist so gewählt, dass sie von Organismus nicht wahrgenommen wird, jedoch groß genug ist um keine Interferenzen mit anderen Spannungsquellen zu bilden.

Je nach Position der beiden Elektroden kann eine Spannung (V) zwischen verschiedenen Bereichen des Körpers gemessen werden, hierbei dient eine Elektrode als Quelle, die andere als Detektor. Entsprechend des Ohm'schen Gesetzes fließt der angelegte Strom durch alle vorhandenen leitenden Gewebe. Die als Impedanz (Z) bezeichneten Messergebnisse werden als Quotient aus Spannung zu angelegtem Strom ausgedrückt ($Z = \frac{V}{I}$).

Mit dieser Art der elektrischen Widerstandsmessung von Geweben kann die Gesamtmenge des Körperwassers sehr genau abgeschätzt werden. Zusammen mit den erhobenen Parametern

Körpergröße und -gewicht können hieraus dann näherungsweise die fettfreie Masse sowie die Körperfettmenge errechnet werden.

Nahezu jede Änderung der Körpergröße, -form oder -zusammensetzung hat zumindest einen kleinen Einfluss auf die Impedanz und gerade längerfristige intraindividuelle Änderungen der Körperfettmasse können mit dieser Methode gut dargestellt werden.

Die mit BIA erhobenen Werte können durch viele Variablen wie zum Beispiel Hydratisierungszustand, Essensaufnahme oder sportliche Aktivität beeinflusst werden, weshalb die Messung der Probanden standardisiert nach einer zwölfstündigen nächtlichen Nüchternphase nach Miktion und vor Beginn der Testreihen jeweils um 8:15 Uhr durchgeführt wurde (43).

2.7. Statistik

Alle Messwerte wurden doppelt bestimmt und die entsprechenden Wertpaare gemittelt. Aus diesen Daten wurden getrennt für jeden Versuch die Mittelwerte und deren Standardabweichungen (standard error of the mean, SEM) errechnet und angegeben. Bei der Evaluierung der Ergebnisse wurden die Werte der Glukose, Insulin und C-Peptidkonzentrationen zu den entsprechenden Zeitpunkten vor und nach Gewichtszunahme der Testpersonen miteinander verglichen. Hierfür wurden die normalverteilten Stichproben des Student's t-Test für gepaarte Daten angewendet.

Die Fläche unter der Zeitverlaufskurve (AUC) wurde in 60-minütigen Integralen nach der Trapezoidmethode errechnet. Allen Ergebnissen liegt eine zweiseitige Testung mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zu Grunde. Die Datenanalyse erfolgte mit den Statistikprogrammen Sigmastat (Jandel Scientific, Erkrath, Deutschland) oder SPSS Version 11.5.

3. Ergebnisse

Die vorgegebene Gewichtszunahme von einem Body Mass Index (BMI) von $21,8 \pm 0,7$ auf $23,8 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$ wurde über einen Zeitraum von $139 \pm 26,0$ Tagen erreicht. Zudem wurde ein dreiprozentiger Anstieg der Fettmasse beobachtet, welcher durch bioelektrische Impedanzanalyse ermittelt wurde und von einem signifikanten Anstieg des Plasmaleptins und einem Abfall der Ghrelinkonzentration begleitet war.

3.1. Leptin

Da zwischen der Körperfettmasse und der Leptinkonzentration eine sehr gute Korrelation besteht, wobei die Leptinspiegel bei Gewichtszunahme ansteigen und bei Gewichtsabnahme abfallen, wurden mittels Radioimmunoassay die Leptinspiegel der Probanden ermittelt.

Vor Beginn der Untersuchung betrug der basale Hormonspiegel bei den Probanden $2,39 \pm 0,46 \text{ ng/ml}$ und stieg nach der Gewichtszunahme auf $4,38 \pm 1,01 \text{ ng/ml}$ an (Tabelle 1).

3.2. Ghrelin

Ähnlich wie bei Leptin zeigt auch das überwiegend im Magen gebildete Peptidhormon Ghrelin eine starke Gewichtsabhängigkeit wobei bei Gewichtsabnahme die Ghrelinspiegel steigen und umgekehrt bei Gewichtszunahme fallen.

Bei den Probanden fielen die Nüchternwerte mit zunehmendem Gewicht von $779,2 \pm 204,4 \text{ pg/ml}$ auf $532,4 \pm 129,6 \text{ pg/ml}$ (Tabelle 1).

3.3. Nüchternmessungen

Die Nüchternspiegel von Insulin, C-Peptid und Plasmaglukose waren nach der Gewichtszunahme signifikant höher, während die Insulinsensitivität, berechnet mit HOMA-IR, abnahm. Die Nüchtern-Insulinsekretionsrate stieg signifikant um 20 Prozent, begleitet von einem 50 prozentigem Abfall der Insulin-clearance, sowohl dargestellt durch den C-Peptid/Insulin-Quotienten als auch durch direkte Berechnung. Zusätzlich zu diesen Änderungen des Kohlenhydratmetabolismus konnten kleine aber signifikante Veränderungen im Lipidstoffwechsel beobachtet werden, die Plasmakonzentrationen des Gesamt- und LDL-Cholesterins und Triglyceridkonzentrationen stiegen, während VLDL, HDL und LDL/HDL-Quotient unverändert blieben. Die Nüchternwerte vor und nach der Gewichtszunahme der Probanden sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Körpergewicht sowie metabolische und endokrinologische Nüchternwerte vor und nach Gewichtszunahme (n=10; Mittelwert \pm SEM)

	vorher	nachher	p-Wert
Körpergewicht (kg)	71,1 \pm 3,03	77,3 \pm 3,29	<0,001
BMI (kg/m²)	21,8 \pm 0,7	23,8 \pm 0,8	<0,001
Körperfettanteil (%)	14,2 \pm 1,6	17,2 \pm 1,6	<0,001
Leptin (ng/ml)*	2,39 \pm 0,46	4,38 \pm 1,01	0,026
Ghrelin (pg/ml)*	779,2 \pm 204,4	532,4 \pm 129,6	0,026
Insulin (pmol/l)*	11,5 \pm 3,9	25,1 \pm 4,54	0,001
C-Peptid (nmol/l)*	0,59 \pm 0,1	0,73 \pm 0,1	0,01
Glukose (mmol/l)*	4,8 \pm 0,07	5,1 \pm 0,09	0,005
Insulinsekretion (pmol/min)*	37,9 \pm 5,0	45,0 \pm 5,0	0,016
Insulinclearance (l/min)*	5,0 \pm 0,82	2,3 \pm 0,42	0,001
C-Peptid/Insulin-Quotient*	76,6 \pm 12,9	36,6 \pm 5,8	0,001
HOMA-IR*	0,35 \pm 0,12	0,8 \pm 0,14	0,002
Cholesterin (mg/dl)	158,1 \pm 7,9	171,7 \pm 8,3	0,006
Triglyceride (mg/dl)	72,1 \pm 7,9	103,1 \pm 15,1	0,04
LDL-Cholesterin (mg/dl)	96,4 \pm 8,7	106,2 \pm 8,7	0,05
VLDL-Cholesterin (mg/dl)	12,9 \pm 1,7	17,6 \pm 2,7	0,14
HDL-Cholesterin (mg/dl)	48,8 \pm 3,1	47,9 \pm 2,8	0,72
LDL/HDL	2,1 \pm 0,3	2,4 \pm 0,3	0,14
HbA_{1c} (%)	5,3 \pm 0,2	5,4 \pm 0,2	0,47

* Mittelwerte auf Grundlage aller Nüchternwerte, die während der drei Testreihen gewonnen wurden.

3.4. Testmahlzeit

Als Antwort auf die Testmahlzeit stiegen die Insulinspiegel von einem Ausgangswert von $12,2 \pm 2,4$ pmol/l auf ein Maximum von $97,7 \pm 21,0$ pmol/l nach 60 Minuten und kehrten danach wieder auf den Ausgangswert zurück. Nach Gewichtszunahme war der maximale postprandiale Anstieg auf $177,4 \pm 43,1$ pmol/l nach 60 Minuten signifikant größer ($p = 0,02$; Abbildung 2). Die integrierte postprandiale Insulinkonzentration ergab um 30 Prozent höhere Werte (Tabelle 2). Die C-Peptid-Konzentrationen stiegen in ähnlicher Weise innerhalb 60 Minuten auf ein Maximum von $1,76 \pm 0,27$ nmol/l vor und auf $1,94 \pm 0,26$ nmol/l nach Gewichtszunahme ($p = 0,41$; n.s.). Die integrierten Konzentrationen von C-Peptid und Glukose unterschieden sich nach der Gewichtszunahme nicht signifikant (Tabelle 2).

Der Anstieg der postprandialen Insulinsekretion war ähnlich vor und nach Gewichtszunahme, während die Insulinclearance nach der Gewichtszunahme signifikant um etwa 40 Prozent abnahm.

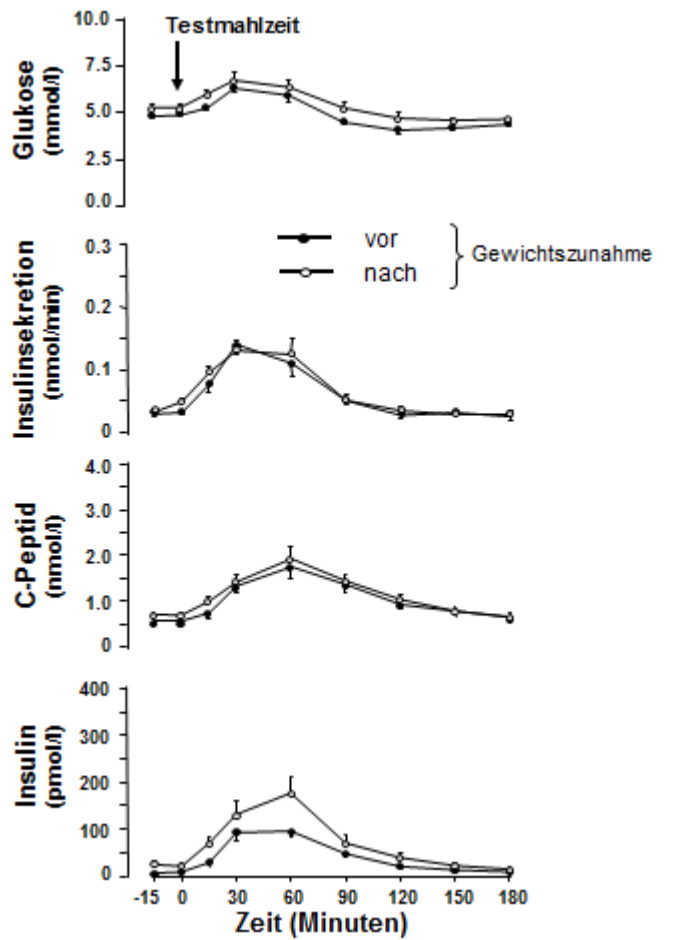


Abbildung 2:

Plasmainsulin-, C-Peptid- und Glukosekonzentrationen sowie Insulinsekretion vor und nach Gewichtszunahme nach einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit. (n=10; Mittelwert \pm SEM)

Tabelle 2: Integrierte postprandiale Veränderungen vor und nach Gewichtszunahme nach einer standardisierten Testmahlzeit (n=10; Mittelwert \pm SEM).

	vorher	nachher	p-Wert
Insulin (pmol/l*180min)	6237 \pm 1007	9143 \pm 1603	0,04
C-Peptid (nmol/l*180min)	98,5 \pm 10,6	91,7 \pm 14,2	0,567
Glukose (mmol/l*180min)	5,7 \pm 13,6	26,3 \pm 37,4	0,578
Insulinsekretion (pmol*180min)	5863 \pm 600,2	4854 \pm 747,0	0,111
Insulinclearance (l/min)	1,123 \pm 0,21	0,560 \pm 0,007	0,007
C-Peptid/Insulin-Quotient	18,7 \pm 3,3	10,3 \pm 1,0	0,005

3.5. Orale Glukosebelastung

Vor Gewichtszunahme stiegen die Plasmainsulinkonzentrationen bei den Probanden als Antwort auf eine orale Glukosezufuhr auf ein Maximum von $193,9 \pm 28,5$ pmol/l nach 60 Minuten an, um danach wieder auf die Ausgangswerte zu fallen.

Nach Gewichtszunahme betrug der maximale Wert $320,4 \pm 55,6$ pmol/l und wurde bereits nach 30 Minuten erreicht ($p = 0,008$). Die integrierten Insulinkonzentrationen waren um 56 Prozent höher nach der Gewichtszunahme im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Integrierte postprandiale Veränderungen vor und nach Gewichtszunahme nach einer oralen Glukosebelastung ($n=10$; Mittelwert \pm SEM).

	vorher	nachher	p-Wert
Insulin (pmol/l*180min)	16221 \pm 1929	25383 \pm 3384	0,007
C-Peptid (nmol/l*180min)	203,3 \pm 17,9	209,7 \pm 22,7	0,662
Glukose (mmol/l*180min)	54,5 \pm 32,8	106,2 \pm 41,0	0,246
Insulinsekretion (pmol*180min)	10834 \pm 1193	11532 \pm 1340	0,541
Insulinclearance (l/min)	0,74 \pm 0,13	0,47 \pm 0,05	0,042
C-Peptid/Insulin-Quotient	13,7 \pm 2,0	8,8 \pm 0,8	0,018

Der Anstieg des C-Peptids nach oraler Glukoseaufnahme war im vorher-nachher Vergleich ähnlich mit Ausnahme eines signifikant unterschiedlichen Wertes beim maximalen Anstieg zum Zeitpunkt 60 Minuten nach Glukosebelastung ($1,94 \pm 0,26$ vs. $2,99 \pm 0,39$ nmol/l, $p = 0,049$). Die integrierten C-Peptid- und Glukosekonzentrationen unterschieden sich jedoch nicht voneinander. Die maximale Stimulation der Insulinsekretion nach der oralen Glukosebelastung war nach 30 Minuten signifikant höher nach der Gewichtszunahme (Abbildung 3), während die integrierte Konzentration keinen Unterschied zeigte. Die Insulinclearance fiel signifikant um 35 Prozent.

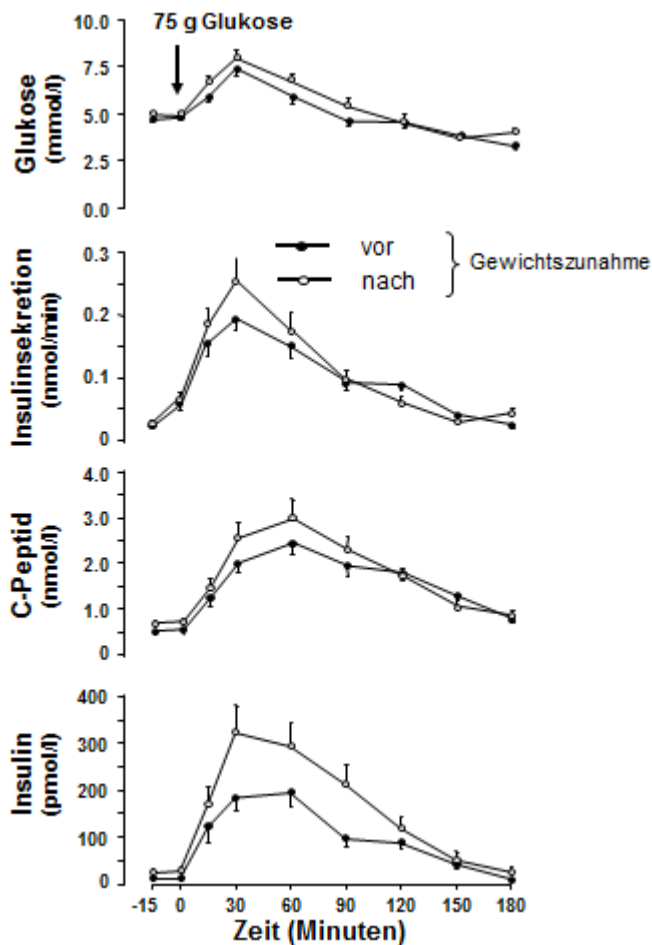


Abbildung 3:

Plasmainsulin-, C-Peptid- und Glukosekonzentrationen sowie Insulinsekretion vor und nach Gewichtszunahme nach oraler Glukosebelastung (75 g). (n=10; Mittelwert \pm SEM)

3.6. Intravenöse Glukoseinfusion

Vor Gewichtszunahme konnte eine Glukoseinfusionsrate von $2,83 \pm 0,26$ mg/kg*min den Plasmaglukosespiegel auf einem durchschnittlichen Niveau von $6,4 \pm 0,18$ mmol/l von 0 bis 30 Minuten konstant halten. In einem zweiten Schritt konnte durch die höhere Infusionsrate von $5,82 \pm 0,31$ mg/kg*min ein Blutzuckerspiegel von $7,98 \pm 0,25$ mmol/l erreicht werden.

Nach Gewichtszunahme unterschied sich die Plasmaglukosekonzentration während der ersten Plateauphase (0-30 min) nicht von der vor Gewichtszunahme, zur Einstellung dieses Niveaus erforderte es eine Infusionsgeschwindigkeit von $2,74 \pm 0,23$ mg/kg*min ($p = 0,75$; n.s.). Das zweite Plateau von $7,86 \pm 0,35$ mmol/l wurde zwischen 50 und 80 Minuten erreicht mit einer Glukoseinfusionsrate von $4,76 \pm 0,43$ mg/kg*min, was signifikant niedriger war verglichen mit den Werten vor Gewichtszunahme ($p = 0,037$).

Die Gesamtmenge der infundierten Glukose betrug während des Clamp-Versuches vor Gewichtszunahme $18,3 \pm 0,4$ g, im zweiten Clamp wurde $17,3 \pm 0,6$ g benötigt.

Mit steigender Plasmaglukose um $1,39$ mmol/l stiegen die Plasmainsulinspiegel vor Gewichtszunahme auf Werte zwischen $37,7 \pm 11,68$ pmol/l bei 0 Minuten und $49,08 \pm 8,68$ pmol/l bei 30 Minuten. Nach Gewichtszunahme stiegen die Insulinspiegel auf Konzentrationen zwischen $69,7 \pm 11,9$ pmol/l bei 0 Minuten und $70,4 \pm 10,5$ pmol/l bei 30 Minuten, was zu allen Zeitpunkten einen signifikanten Unterschied ergab im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung ($p < 0,007$).

Mit der weiteren Erhöhung des Plasmaglukosespiegels stieg das Insulin vor Gewichtszunahme auf Konzentrationen zwischen $70,4 \pm 12,3$ und $78,3 \pm 14,1$ pmol/l. Nach der Gewichtszunahme war die Insulinkonzentration signifikant höher mit Werten zwischen $98,4 \pm 12,9$ und $129,2 \pm 18,3$ pmol/l (Abbildung 4).

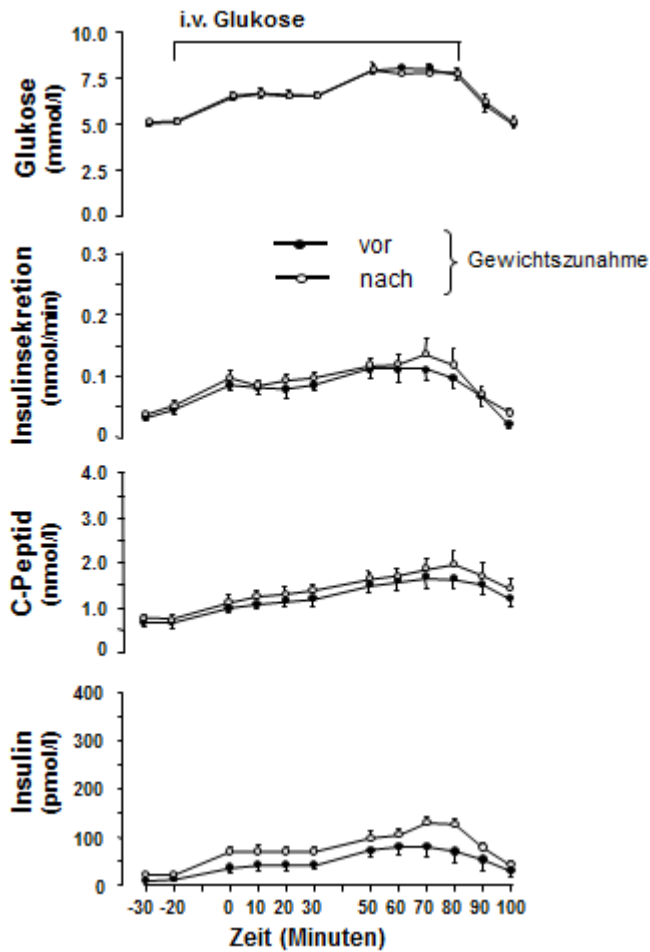


Abbildung 4:

Plasmainsulin-, C-Peptid- und Glukosekonzentrationen sowie Insulinsekretion vor und nach Gewichtszunahme während eines zweistufigen hyperglykämischen Clamps (n=10; Mittelwert \pm SEM)

Die integrierte Insulinkonzentration war während der beiden unterschiedlichen Glukose-Infusionsraten signifikant höher nach Gewichtszunahme. Die C-Peptid-Plasmaspiegel stiegen ähnlich während beider Infusionszeiten, die integrierte C-Peptidkonzentration unterschied sich nicht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Integrierte Veränderungen vor und nach Gewichtszunahme nach einer intravenösen Glukoseinfusion (n=10; Mittelwert \pm SEM).

		vorher	nachher	p-Wert
Insulin (pmol/l*30min)	0-30 min	1287 \pm 303,9	2148,6 \pm 385,6	0,007
	50-80 min	2846,9 \pm 468,5	4017,2 \pm 548,9	0,014
C-Peptid (nmol/l*30min)	0-30 min	19,0 \pm 2,13	22,5 \pm 2,89	0,390
	50-80 min	42,4 \pm 5,21	46,5 \pm 4,91	0,526
Insulinsekretion (pmol/30 min)	0-30 min	1258,7 \pm 118,9	1434 \pm 141,9	0,379
	50-80 min	2087,0 \pm 330	2434 \pm 411,7	0,292
Insulinclearance (l/min)	0-30 min	1,94 \pm 0,37	1,21 \pm 0,21	0,036
	50-80 min	1,26 \pm 0,18	0,90 \pm 0,13	0,023
C-Peptid/Insulin-Quotient	0-30 min	34,4 \pm 5,34	21,6 \pm 3,04	0,007
	50-80 min	25,6 \pm 3,04	17,7 \pm 1,91	0,008
Glukoseinfusionsrate (mg/kg*min)	0-30 min	2,83 \pm 0,26	2,74 \pm 0,3	0,750
	50-80 min	5,82 \pm 0,31	4,76 \pm 0,43	0,037

Der Zusammenhang zwischen der mittleren Glukosekonzentration während der Nüchternphase und der niedrigen und hohen Glukoseinfusionsrate im Gegensatz zur entsprechenden Insulinkonzentration und Insulinsekretion entsprach in dieser Studie dem, was bereits früher von Byrne et al. (5) beschrieben wurde (Abbildung 5). Nach der Gewichtszunahme verschiebt sich die Glukose-Insulin-Kurve nach links. Der Anstieg der Insulinkonzentration im Verhältnis zum Glukoseanstieg war 20,4 \pm 5,1 pmol pro mmol vor und 32,9 \pm 4,7 pmol pro mmol Glukose nach Gewichtszunahme (p = 0,031) während der niedrigen Glukoseinfusionsrate. Während der hohen Infusionsrate waren die entsprechenden Werte vor Gewichtszunahme 22,5 \pm 4,4 pmol und 38,5 \pm 6,5 pmol danach (p < 0,005).

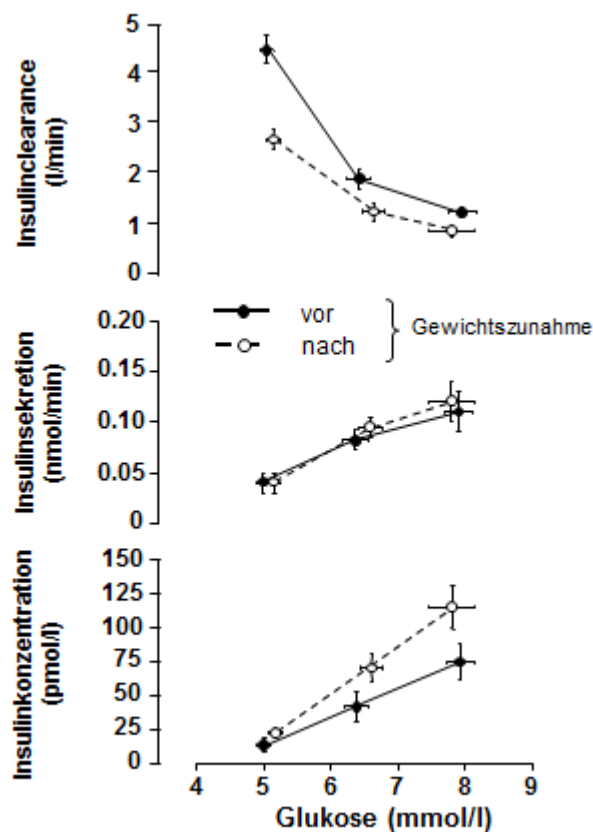


Abbildung 5:

Zusammenhang zwischen der mittleren Glukosekonzentration und der jeweils entsprechenden Insulinclearance, -sekretion und -konzentration während der Nüchternphase und der niedrigen und hohen Glukoseinfusionsrate.

Sowohl vor als auch nach Gewichtszunahme war die Insulinsekretion der Probanden nicht signifikant unterschiedlich, weder während der niedrigeren, noch während der höheren Glukoseinfusionsrate, jedoch war die Insulinclearance 38 Prozent geringer während der niedrigeren und 30 Prozent weniger während der höheren Glukoseinfusionsrate nach Gewichtszunahme (Tabelle 4), was mit der Annahme übereinstimmt, dass die erhöhten Plasmainsulinspiegel vor allem durch eine reduzierte hepatische Clearance und nicht durch eine Steigerung der pankreatischen Sekretion zustande kommen.

Die Berechnung der Geschwindigkeit der Glukoseelimination pro picomol-Anstieg der Insulinkonzentration erfolgte durch Division der Glukoseinfusionsrate über das entsprechende 30-Minuten-Intervall des Clamp durch die integrierte Insulinkonzentration. Vor der Gewichtszunahme betrug der Wert während der niedrigeren Infusionsrate $3,76 \pm 0,9 \mu\text{mol/kg}$ und während der höheren Rate $3,21 \pm 0,7 \mu\text{mol/kg}$. Die entsprechenden Werte nach der Gewichtszunahme waren signifikant niedriger mit $2,16 \pm 0,3 \mu\text{mol/kg}$ ($p = 0,034$) und $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/kg}$ ($p = 0,004$; Abbildung 6).

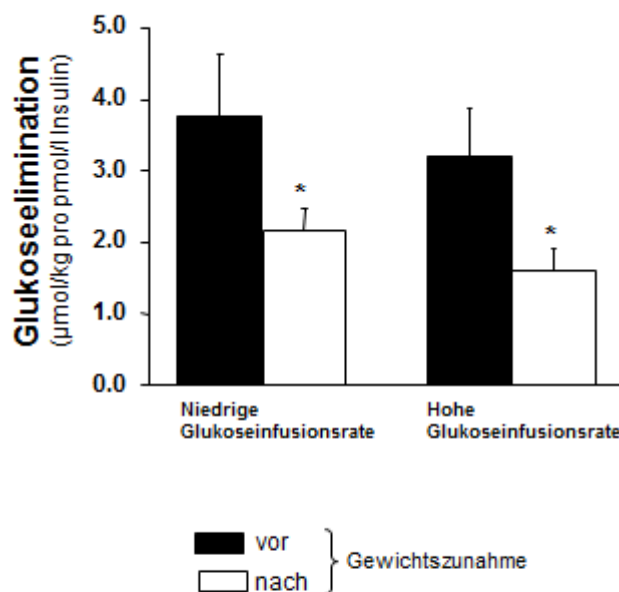


Abbildung 6:

Glukoseelimination pro pmol/l-Anstieg der Insulinkonzentration vor und nach Gewichtszunahme während der niedrigen und hohen Glukoseinfusionsrate ($n=10$; Mittelwerte \pm SEM)

*Signifikanter Unterschied vor und nach Gewichtszunahme.

4. Diskussion

In den Industrienationen steht ein Überangebot an Nahrung einem sinkenden Energiebedarf des menschlichen Organismus gegenüber. Der westliche Lebensstil ist charakterisiert durch eine hyperkalorische Ernährung. Durch den Rückgang der körperlichen Arbeit in Folge der zunehmenden Automatisierung und die steigende Bequemlichkeit durch die Annehmlichkeiten des Wohlstandes wie zum Beispiel Internetshopping verbrauchen wir heutzutage oft nur wenig mehr Kalorien als die des Grundumsatzes. Diese in den vergangenen Jahrzehnten schleichende Umkehrung der Energiebilanz – die Energieaufnahme übersteigt den Energieverbrauch – hat zu einer dicker werdenden Gesellschaft geführt.

Die Weltgesundheitsorganisation definiert den Grad des Übergewichts über den so genannten Body Mass Index (BMI), der berechnet wird als Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die jeweilige Körpergröße zum Quadrat. Definitionsgemäß besteht bei einem BMI von 25 bis 29,9 kg/m² Übergewicht, bei Werten über 30 kg/m² spricht man von Adipositas.

Die WHO spricht in ihrem Adipositasreport von 1998 von einem epidemieartigen Anstieg der Fettleibigkeit (63). Auch in den Folgejahren setzte sich diese Entwicklung weiter fort und es zeigte sich ein Rückgang der normalgewichtigen Population von fast 50 Prozent auf 40 Prozent, wohingegen im Bereich der adipösen Gruppe ein deutlicher Anstieg (16) zu verzeichnen ist (Abbildung 7).

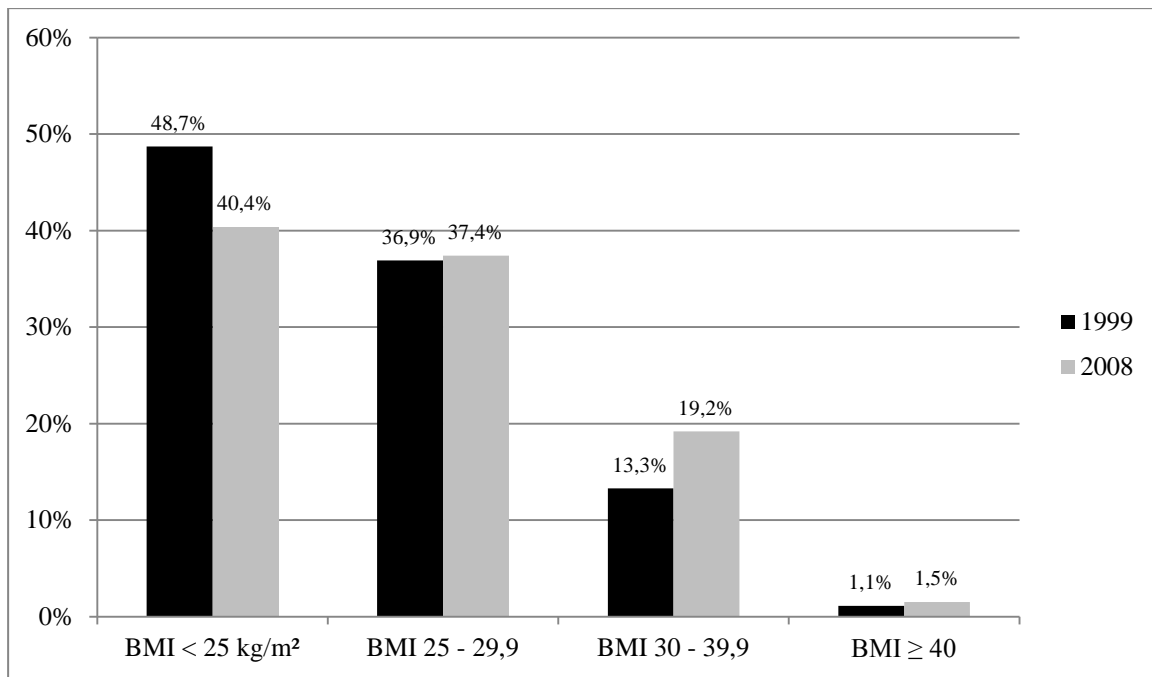


Abbildung 7:

Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 1999 sowie 2008 im Vergleich (54)

Da der BMI allerdings die Körperzusammensetzung, sprich Fett- und Muskelanteil, Körperwasser und Knochenbau, nicht berücksichtigt stellt er nur eine Richtgröße dar, die individuell unterschiedlich zu bewerten ist. Parameter, die zur besseren Abschätzung des Körperfettanteils herangezogen werden können sind die Messung des Bauchumfanges bzw. das Verhältnis von Bauch- zu Hüftumfang sowie die bioelektrische Impedanzanalyse.

Eine zu hohe – vor allem viszerale – Körperfettmasse ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen, aber auch mit anderen Zivilisationskrankheiten wie Diabetes mellitus Typ 2, Fettstoffwechselstörungen, Cholezystolithiasis und Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates sowie einigen Karzinomarten und Schlafapnoe assoziiert (8, 34). In der Nurses Cohort Study konnte gezeigt werden, dass das Diabetesrisiko bei einem BMI von 25 kg/m² bereits um das Fünffache erhöht war und mit steigendem BMI überproportional zunahm gegenüber Frauen mit einem BMI unter 21 kg/m². Auch die Gesamtmortalität ist im

Normalgewichtsbereich zwischen einem BMI von 19 bis 22 kg/m² am niedrigsten (37), die häufigsten Todesursachen waren Herz- und Gefäßerkrankungen (6).

Der Adipositas liegt keine einzelne identifizierbare Ursache zugrunde, vielmehr handelt es sich um eine multikausale Entwicklung. Das Körpergewicht wird determiniert durch die Interaktion von genetischen, umweltbedingten und psychosozialen Faktoren. Und obwohl die genetische Prädisposition von unzweifelhafter Wichtigkeit ist, ist der bemerkenswerte Anstieg der Prävalenz der Adipositas in den letzten Jahrzehnten doch am ehesten erklärt durch die Veränderungen des menschlichen Verhaltens und der Umweltfaktoren, die durch den technischen Fortschritt entstanden sind (34).

Insulinsekretion

Um die pathophysiologischen Vorgänge bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 besser zu verstehen folgt eine kurze Zusammenfassung der biochemischen Grundlagen der Insulinbiosynthese und der physiologischen Insulinsekretion und -wirkung.

Im endokrinen Anteil des Pankreas, den Betazellen der Langerhans'schen Inseln, findet die Insulinbiosynthese statt. Die Synthese des Präpro-Insulins erfolgt an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Nach Abspaltung des Signalpeptids entsteht das Proinsulin. Das ist ein einkettiges Vorläufermolekül aus 86 Aminosäuren, das durch Abspaltung des sogenannten C-Peptids durch eine Protease im Golgi-Apparat zum hormonell aktiven Humaninsulin, das nun aus zwei über Disulfidbrücken verbundenen Aminosäureketten (A und B) besteht, umgewandelt wird. Die Speicherung erfolgt in Sekretgranula des Golgi-Apparates, die nach entsprechendem sekretorischen Reiz durch eine steigende Plasmaglukosekonzentration zur Oberfläche der Zellmembran wandern und dort mit der Plasmamembran verschmelzen, wodurch der Inhalt in den perikapillären Raum entleert wird. Durch diesen Vorgang werden bei der Insulinsekretion äquimolare Mengen von C-Peptid freigesetzt (36).

Die Insulinfreisetzung kann in zwei Phasen unterteilt werden. In der ersten wird der in den Vesikeln gespeicherte Insulinvorrat ausgeschüttet und steht somit sehr schnell zur Senkung des Blutzuckerspiegels zur Verfügung, schwächt sich jedoch nach einigen Minuten wieder ab.

Während des zweiten zeitverzögerten Abschnitts muss ein Großteil des sezernierten Insulins neu synthetisiert werden, was zu einem langsamen und persistierenden Anstieg der Insulinfreisetzung führt (46).

Da die orale Aufnahme von Kohlenhydraten bei gleicher Blutglukosekonzentration zu einer deutlich stärkeren Insulinsekretion führt als eine parenterale Glukosegabe müssen noch andere Faktoren abgesehen von der Blutzuckerkonzentration als Stimulus für die Insulinfreisetzung fungieren. Eine wesentliche Rolle spielen hier gastrointestinale Hormone wie Gastrin, Sekretin, GIP (glucose-dependent insulin-releasing peptide) und das GLP-1 (glucagon-like peptide). Weiterhin erfolgt unter Ruhebedingungen eine Stimulation der Insulinsekretion über Beta-Adrenozeptoren des autonomen Nervensystems, bei Nahrungsaufnahme erfolgt ein zusätzlicher Impuls durch die erhöhte Vagusaktivität (60).

Der größte Teil des sezernierten Insulins wird bereits während der Leberpassage eliminiert, so dass nur der geringere Teil an den peripheren Zielgeweben hormonell aktiv wird. Das Insulinmolekül bindet hier an den tetrameren Rezeptor, welcher aus zwei α -Untereinheiten die über eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft sind und zwei β -Untereinheiten besteht. Letztere enthalten spezifische Tyrosylreste am zytosolischen Teil des Rezeptors, welche durch Bindung eines Insulinmoleküls autophosphoryliert werden, was die Signaltransduktion über die Bindung von Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1) in Gang setzt (36).

Durch diesen Mechanismus erfolgt eine Expression der insulinabhängigen Glukose-Carrierproteine (GLUT) für den passiven Transport von Glukose in verschiedene Gewebe, vor allem in Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Herzmuskel. Aber auch in der Leber erhöht Insulin die Glukoseaufnahme, allerdings glukosetransporterunabhängig, und deren Umwandlung in Glykogen, die Glukoneogenese wird gehemmt (36, 60).

Die biologische Wirkung des Insulins ist vielfältig, so hat die Freisetzung nicht nur einen Effekt auf den Blutzuckerspiegel sondern beeinflusst unter anderem auch den Lipidstoffwechsel. Durch die Aktivierung der Lipoproteinlipase werden vermehrt Fettsäuren in die Zelle aufgenommen und zu Triglyceriden umgebaut um in dieser Form gespeichert zu werden, die Lipolyse wird gehemmt (60).

Insulinresistenz

Unter Insulinsensitivität versteht man die physiologische Insulinrezeptor-vermittelte Glukoseaufnahme in die Zellen der Zielgewebe, vor allem Muskulatur, Leber und Fettgewebe, zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase und der Energiegewinnung.

Viele Umwelteinflüsse und genetisch bedingte Faktoren haben einen Einfluss auf die Insulinsensitivität und die Insulinsekretion wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, körperliche Fitness, arterieller Blutdruck, Diabetes oder Bluthochdruck in der Familienanamnese, bestehende ischämische Herzerkrankung, Rauchen, Adipositas und Fettverteilung (19, 24), die Insulinsensitivität nimmt linear zum steigenden BMI ab (22).

Von einer Insulinresistenz spricht man, wenn die Menge des sezernierten Insulins nach der Nahrungsaufnahme für die Aufrechterhaltung eines normalen anabolen Stoffwechsels nicht mehr ausreicht. Dabei kann es sich um eine Prärezeptor- (anomales Insulin oder Insulinantikörper), Rezeptor- (reduzierte Rezeptorzahl oder verminderte Insulinbindung) oder Postrezeptorresistenz (anomale Signalweiterleitung) handeln (23).

Durch Studien an IRS (insulin receptor substrates)-knockout-Mäusen konnte gezeigt werden, dass IRS-Proteine des Insulinrezeptors für die Entwicklung der zellulären Insulinresistenz und Betazellfunktion eine wichtige Rolle spielen. Diese Mutationen des IRS-Gens wurden auch beim Menschen beschrieben, jedoch findet sich auch eine relativ hohe Rate von IRS-Genmutationen bei normalgewichtigen Gesunden (38). Weitere genetische Studien an Zwillingen, familiäres Clustering und die hohe Prävalenz der Erkrankung in einigen ethnischen Gruppen brachten Evidenz, dass der Typ-2 Diabetes möglicherweise eine vererbte Krankheit sei. Ein gleichzeitiges Vorhandensein mehrerer abnormaler Gene oder ein Polymorphismus ist die Voraussetzung für die Entwicklung der Erkrankung, jedoch müssen sekundäre Faktoren für die Entstehung einer erniedrigten Insulinrezeptoraktivität eine entscheidende Rolle spielen.

Untermauert wurde dies durch einige Fall-Kontroll-Studien in denen gezeigt werden konnte, dass bei Nachkommen von Typ-2 Diabetikern bereits eine signifikante Insulinresistenz und Betazellfunktion bestand obwohl ihre Glukosetoleranz noch im Normalbereich war im Vergleich zu Angehörigen von Nichtdiabetikern (19, 38).

Dass die Genese der Insulinresistenz nicht ausschließlich genetisch bedingt sein kann zeigt eine Studie zur Verbesserung der Insulinsensitivität durch Sport, unabhängig von Gewichtsabnahme und Änderung der Körperzusammensetzung. Es gibt Anhaltspunkte, dass Muskeltraining zu einer verbesserten Expression des Glukosetransporters führt. Zusätzlich scheint sich die Insulinresistenz der Leber zu verbessern mit nachfolgend verminderter Glukoneogenese. Direkt nach der Bewegung kann die Insulinempfindlichkeit der Fettzellen bezüglich der Glukoseaufnahme erhöht sein (38).

Weitere Untersuchungen konnten eindeutig eine komplette Reversibilität der Insulinresistenz bei Typ-2 Diabetikern durch Ernährungsumstellung und Verbesserung der Glukosetoleranz durch Gewichtsabnahme zeigen (8). Rückkehr zur normalen oder fast normalen Insulinsensitivität konnte auch beobachtet werden nach einer Insulintherapie von schlanken und übergewichtigen Typ-2 Diabetikern (24). Auch die variable Geschwindigkeit der Krankheitsprogression, die zum großen Teil abhängig ist von exogenen Faktoren wie Körpergewicht und Quantität der körperlichen Aktivität (38), spricht gegen eine rein genetische Kausalität.

Im Gegensatz dazu zeigen mehrere Untersuchungen, dass die Betazellfunktion zu einem hohen Grad von erblichen Faktoren beeinflusst wird. An ZDF (Zucker diabetic fatty)-Ratten konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung eines manifesten Diabetes assoziiert ist mit einer inadäquaten Vermehrung der pankreatischen Betazellmasse bei Vorhandensein einer Insulinresistenz (7), wodurch die sezernierte Insulinmenge zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase nicht ausreichend war. Während die nichtdiabetischen adipösen Ratten in diesem metabolischen Stadium die vierfache Betazellmasse vorwiesen im Vergleich zu schlanken Kontrollen, konnte bei ZDF-Ratten lediglich eine Verdopplung nachgewiesen werden.

Von einer Hyperinsulinämie spricht man, wenn aufgrund einer erhöhten glukoseinduzierten Sekretion der Betazelle (primäre Hypersekretion) oder wegen einer zugrundeliegenden Insulinresistenz der peripheren Gewebe (kompensatorische Hypersekretion) der Insulinplasmaspiegel erhöht ist (19); die Insulinsekretionsrate bei adipösen insulinresistenten nichtdiabetischen Probanden ist um das drei- bis vierfache erhöht im Vergleich zu schlanken Kontrollen (7). Zudem kann auch eine verminderte Abbaurate des Insulins in der Leber zu

erhöhten Plasmaspiegeln führen. Bei stammbetonter Adipositas steigt mit zunehmendem Körpergewicht der posthepatische Insulinspiegel aufgrund einer verminderten hepatischen Clearance, was speziell bei Frauen gezeigt werden konnte (22, 34). Obwohl eine Hyperinsulinämie möglicherweise durch die Präsenz einer Insulinresistenz bedingt ist oder aber auch konsekutiv zu einer erniedrigten Insulinrezeptoraktivität führen kann muss das gleichzeitige Auftreten nicht zwingend der Fall sein (24). Ein persistierend erhöhter Insulinspiegel kann aufgrund von Feedbackmechanismen Insulinsekretion und -wirkung inhibieren.

Allerdings müssen zu hohe Plasmainsulinspiegel nicht unbedingt eine normale Betazellfunktion anzeigen: übergewichtige insulinresistente Personen sezernieren zwar mehr Insulin als schlanke insulinsensible Individuen bei vergleichbaren Plasmaglukosespiegeln (24) was aber bedeutet, dass die eigentlich physiologische Insulinmenge eines Stoffwechselgesunden zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase bei Adipositas und Insulinresistenz nicht ausreicht (2).

Bonora et al. konnten in Studien zeigen, dass die Hyperinsulinämie beim Übergewichtigen im nüchternen Zustand am ehesten durch eine Hypersekretion der Betazelle bedingt ist, der Anstieg des peripheren Insulinspiegels nach einer oralen Glukosebelastung aber aufgrund einer gestörten hepatischen Metabolisierung des Hormons entsteht (4).

Auch Rossell et al. und Ferrannini et al. hatten gezeigt, dass eine reduzierte hepatische Clearance zu einer basalen Hyperinsulinämie führt (20, 52).

Die vorliegenden Daten unterstützen die Annahme dass beide Mechanismen, Hypersekretion und reduzierte Clearance, zu einer basalen Hyperinsulinämie führen mit starker positiver bzw. negativer Korrelation zum BMI. Die relative Ausprägung beider Mechanismen ist allerdings gewichtsabhängig (15).

Dieses gesundheitsschädliche Milieu besteht bereits viele Jahre bevor der Plasmaglukosespiegel als diagnostischer Parameter zu steigen beginnt. Betroffene im Stadium I haben eine normale Glukosetoleranz da die Kompensation der Insulinresistenz über eine gesteigerte Sekretion der Betazellen noch funktioniert (7). Zu diesem Zeitpunkt können bereits erhöhte Triglyceride und erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie ein erhöhter Bauch-zu-

Hüft-Umfang hinweisend auf eine Insulinresistenz sein. In Stadium II ist die Glukosetoleranz nach oraler Belastung gestört da in diesem Stadium bereits eine unzureichende Insulinsekretion besteht. Stadium III ist der klinisch manifeste Diabetes mellitus Typ 2 und verkörpert das Endstadium lang andauernder metabolischer Störungen wie Hyperinsulinämie, Adipositas, Dyslipoproteinämie, arterieller Hypertonus und schließlich auch vorzeitige Arteriosklerose (38).

Als metabolisches Syndrom oder Syndrom X wird das Zusammentreffen der Risikofaktoren Dyslipoproteinämie, stammbetonte Adipositas, arterielle Hypertonie und gestörte Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus Typ 2 bezeichnet – eine Wohlstandserkrankung.

Pathophysiologisch könnten sowohl Insulinresistenz als auch Insulinmangel alleine eine Änderung des Plasmaglukosespiegels bewirken, in den meisten Fällen liegt jedoch bei Hyperglykämie eine Kombination aus Insulinresistenz in allen Zielgeweben wie Skelettmuskulatur, Leber, Nieren und Fettgewebe sowie eine erhöhte endogene Glukoseproduktion vor.

Zusätzlich kann auch die chronische Hyperglykämie selbst die Insulinsekretionsantwort auf Glukose und die zelluläre Insulinsensitivität mindern und wird als Glukosetoxizität bezeichnet (19). Durch die chronische Erhöhung des Blutzuckerspiegels in unphysiologische Bereiche kommt es zunächst zu einem reversiblen Schaden der Betazelle. Dadurch kommt es zu einer Reduktion der Insulinsynthese und -sekretion durch eine verminderte Genexpression. Eine adäquate Glukosekontrolle mit physiologischen Blutzuckerspiegeln führt hingegen zu einer verbesserten Betazellfunktion (53, 61).

Durch die Glukoneogenese spielt auch die Leber eine wichtige Rolle bei der Glukosehomöostase, weshalb der Effekt der Insulinresistenz hier mindestens so wichtig ist wie an der Skelettmuskulatur. Tatsächlich liegt beim Typ 2 Diabetes eine übersteigerte basale hepatische Glukoseproduktion trotz Nüchternhyperinsulinämie vor (38).

Darüber hinaus ist wahrscheinlich der Einfluss der Insulinresistenz und des Insulinmangels bei jedem Patienten unterschiedlich hoch und kann sich im Krankheitsverlauf ändern. Bei Patienten mit leichter Insulinresistenz ist die verminderte Insulinwirkung bedingt durch eine

erniedrigte Zahl an Insulinrezeptoren auf den Zellmembranen der Zielgewebe. Mit zunehmendem Schweregrad der Insulinresistenz kommt noch ein Defekt der intrazellulären Rezeptorkinaseaktivität hinzu (2).

In diesem Zusammenhang ist interessant, dass bereits nichtdiabetische adipöse Probanden das obere Limit ihrer physiologischen Insulinsekretion erreicht haben. Die Kompensation der Insulinresistenz wird mit zunehmendem Körpergewicht immer schwieriger, speziell nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten (15). Wird die Insulinresistenz durch genetisch bedingte Faktoren, die bisher unbekannt sind, deutlich verstärkt ist eine Kompensation des Kohlenhydratstoffwechsels nicht mehr möglich und der Diabetes mellitus Typ 2 ist manifest.

Die Ergebnisse der zahlreichen Studien sind jedoch noch nicht ausreichend um abschließend zu klären ob entweder die Insulinresistenz oder der Insulinmangel die Vorrangstellung hat im Hinblick auf die Frage welche Ursache zeitlich zuerst auftritt, welche der beiden die stärkere genetische Determination hat und welche quantitativ wichtiger ist bei der Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2.

Zusätzlich zu Muskulatur und Leber ist das Fettgewebe das dritte relevante Zielgewebe der Insulinwirkung: Insulin reguliert die Lipolyse in Adipozyten mit nachfolgender Freisetzung von Glycerol und freien Fettsäuren in das portale Gefäßsystem.

Die Konzentration der freien Fettsäuren könnte bei der Entwicklung der Insulinresistenz auch eine relevante Rolle spielen, da gezeigt werden konnte, dass durch freie Fettsäuren die endogene Glukoseproduktion gesteigert wird, sowohl durch eine Stimulation von Schlüsselenzymen als auch durch Bereitstellung von Energie für die hepatische Glukoneogenese (38). Die erhöhte Plasmakonzentration von freien Fettsäuren bei Übergewichtigen insbesondere postprandial führt durch eine fehlende Suppression durch Insulin zu einer andauernden Glukoseproduktion und reduzierten Glukoseverwertung, zudem haben sie einen Einfluss auf die hepatische Insulin-clearance (1, 3).

Außerdem trägt die erhöhte Verfügbarkeit von freien Fettsäuren zur Entwicklung der Insulinresistenz der Skelettmuskulatur bei indem sie die Glukoseaufnahme und damit die

Glukoseoxidation in der Muskelzelle hemmen zugunsten der Energiegewinnung aus freien Fettsäuren bzw. Triglyceriden.

Die experimentelle Erhöhung der freien Fettsäuren durch eine intravenöse Infusion von Triglyceriden hat sowohl einen Einfluss auf die Insulinsekretion als auch auf die Insulinwirkung. Bei normalgewichtigen Probanden konnte eine Suppression des oxidativen sowie nichtoxidativen Glukoseabbaus und eine erhöhte hepatische Glukoseausschüttung nachgewiesen werden (7), zudem wird die hepatische Insulinextraktion gehemmt.

Reduzierte hepatische Clearance von Insulin führt zu erhöhten peripheren Insulinplasmaspiegeln und zu einer weiteren Downregulation der Insulinrezeptoren (34).

Die endokrine Aktivität des Fettgewebes spiegelt sich auch in einer Vielzahl anderer Faktoren und Hormone wie z.B. Leptin, freie Fettsäuren oder TNF α wider, die von dort in die Blutbahn freigesetzt werden. Hierdurch kommt es zu einer reduzierten insulinvermittelten Glukoseaufnahme in die Muskelzelle. Durch die entsprechende Rückkopplung resultiert im Normalgewichtsbereich durch eine verminderte hepatische Insulin-clearance und bei Übergewichtigen durch vermehrte Insulinsekretion aus den Betazellen des Pankreas schlussendlich eine Hyperinsulinämie um die Hemmung der Glukoseaufnahme zu überwinden. Aufgrund der anabolen Wirkung des Insulins kommt es jedoch zu einer vermehrten Lipogenese und der eigentlich beabsichtigte Effekt der Blutzuckersenkung findet nicht statt, was sich in peripheren Glukose- und Insulinmessungen bestätigt (54).

Wenn zu diesem Circulus vitiosus, der durch die positive Energiebilanz bei gesteigerter Nahrungsaufnahme mit konsekutiver Körperfettvermehrung in Gang gesetzt wurde, nun noch die entsprechende genetische Disposition hinzu kommt (27) ist die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 nur noch eine Frage der Zeit.

Die aktuelle Studie zeigt, dass eine beabsichtigte Gewichtszunahme von etwa 6kg, entsprechend einem BMI-Anstieg um 2 kg/m², zu einer erhöhten Konzentration von Nüchternplasmainsulin, C-Peptid und Glukose führt, während nach einem enteralen oder parenteralen Stimulus nur die Insulinspiegel erhöht waren im Vergleich zur Ausgangssituation vor Gewichtszunahme. Eine Erhöhung der Insulinresistenz in der Nüchternphase ist angedeutet durch die Abschätzung mittels HOMA-IR bei vergleichbaren

Blutzuckerspiegeln trotz erhöhter Insulinkonzentrationen nach oraler Stimulation und durch eine niedrigere Rate der Glukoseelimination trotz höherer Insulinkonzentrationen während eines Glukoseclamps mit physiologischer Hyperglykämie.

Höhere basale Insulinspiegel von adipösen verglichen mit normalgewichtigen Probanden wurden bereits vor vielen Jahrzehnten beschrieben (31, 49). Verschiedene Querschnitts-Studien bestätigten diese Ergebnisse der basalen Hyperinsulinämie (4, 18, 22, 47, 52). Des Weiteren wurden bei adipösen Probanden höhere Insulinkonzentrationen als Antwort auf diverse Stimuli wie eine Mahlzeit (47, 51), eine orale (4, 18, 41) oder eine intravenöse (28, 29, 40, 47, 62, 64) Glukosebelastung demonstriert. In einer longitudinalen Studie mit bewusster Gewichtszunahme zeigten Sims et al. (57) einen Anstieg der peripheren Plasmainsulinspiegel und der Insulinresistenz, was die Vermutung eines kausalen Zusammenhangs mit erhöhtem Körperfettanteil stark untermauert. Die Gewichtszunahme in dieser vorangehenden Studie war deutlich größer (20kg vs. 6kg) und trat in einer kürzeren Zeitperiode auf (4 Monate vs. 6.5 Monate in der aktuellen Studie). Dieser langsamere Anstieg des Körpergewichts der aktuellen Studie ist viel realitätsnäher, die Gewichtszunahme bei den Probanden der aktuellen Studie war bedingt durch eine Zunahme des Körperfettanteils. Dies wurde belegt durch den signifikanten Anstieg der Plasma-Leptinkonzentration, ein Adipozyten-generiertes Hormon, das mit der Masse des Fettgewebes positiv korreliert (10), den Abfall des Plasma-Ghrelinspiegels, der stark negativ mit Veränderungen des Körpergewichts korreliert (14) und durch bioelektrische Impedanzanalyse (43).

Der Anteil der Fettzunahme war mit 3,2kg zu 52 Prozent der gesamten Gewichtszunahme zuzuschreiben. In einer früheren Studie von Diaz et al. (12) waren sogar 58 Prozent der Gewichtszunahme durch die Vermehrung des Körperfetts bedingt. Dieser Unterschied wird am ehesten dadurch erklärt, dass den Probanden in der aktuellen Studie nahegelegt wurde ihre körperlichen Aktivitäten wie gewohnt beizubehalten während der Phase der Gewichtszunahme. Es kann aber auch nicht ganz ausgeschlossen werden, dass bei der Körperfettmessung durch die bioelektrische Impedanzanalyse etwas zu niedrige Werte gemessen wurden.

Die basale Hyperinsulinämie von Adipösen wurde bei den meisten Studien einer erhöhten Insulinsekretion angerechnet (4, 18, 22, 47). Als zusätzliche Komponente wurde von Rossell et al. (52) die Veränderung der hepatischen Clearance beschrieben.

Hyperinsulinämie bei Adipösen als Antwort auf einen Nahrungsstimulus oder durch Infusion kann einer erhöhten Insulinsekretion zugeschrieben werden, aber die reduzierte hepatische Clearance spielt auch eine wichtige Rolle (18, 28, 29, 40, 41, 47, 51, 62, 64), was Bonora et al. bei einem größeren Kollektiv adipöser Probanden nach oraler Glukosebelastung gezeigt hatten (4).

In weiteren Studien mit ziemlich kleinen Gruppen von normalgewichtigen und adipösen Probanden zeigte sich eine relativ gleiche Ausprägung von erhöhter Insulinsekretion und reduzierter Clearance nach einer Testmahlzeit (51) oder oraler Glukosebelastung (18).

Die aktuellen Daten unterstützen das Vorhandensein beider Mechanismen bei der Entwicklung einer Hyperinsulinämie mit einem größeren Anteil der Insulinclearance in Relation zur Hypersekretion im Bereich des Normalgewichts.

Der physiologische Anstieg der Plasmainsulinkonzentration nach der Nahrungsaufnahme ist bedingt durch beides, sowohl Stimulation der pankreatischen Insulinsekretion als auch durch eine erniedrigte hepatische Insulinclearance (42, 55).

In den meisten vorliegenden Studien wurden normalgewichtige mit adipösen Gruppen mit stark unterschiedlichem Körpergewicht verglichen. Einige Querschnitts-Studien mit normal- und übergewichtigen Probanden zeigten eine positive Korrelation zwischen Insulinsekretion und BMI, obwohl keine klare Unterscheidung zwischen verschiedenen Gewichtsklassen möglich war (9, 26, 62), am ehesten wegen großer inter-individueller Unterschiede und Überlappung der Daten.

Die aktuelle Studie zeigt zum ersten Mal, dass die postprandiale Hyperinsulinämie nach einer nur moderaten Gewichtszunahme durch eine erniedrigte Insulinclearance entsteht, während die postprandiale Insulinsekretion unverändert bleibt.

Es ist zwar zu erwähnen, dass in der aktuellen Studie für die Berechnung der Insulinsekretion keine individuellen Abklingkurven des C-Peptids vorhanden waren. Diese wurden bei Berechnungen von Polonski et al. (47) oder Balent et al. (1) verwendet. Da es nicht möglich war diese Untersuchung durchzuführen, wurden die vorbeschriebenen Konstanten die bei Normalgewichtigen ermittelt wurden, für die Berechnungen verwendet. Da die Abweichung, die durch dieses Vorgehen entsteht, für die Phase vor und nach Gewichtszunahme jedoch gleich ist, ist ein relevanter Unterschied unwahrscheinlich.

Die vorliegenden Daten bestätigen die These, dass in dieser frühen Phase der Gewichtszunahme die Änderung der Sekretionsprodukte der Fettzellen, nämlich Inkretine des Verdauungstrakts oder metabolische Faktoren wie freie Fettsäuren einen substantiellen Einfluss auf den basalen und postprandialen hepatischen Insulinmetabolismus haben, wohingegen eine erhöhte Betazellaktivität nur eine untergeordnete Rolle spielt und sich in diesem frühen Stadium der Gewichtszunahme hauptsächlich auf den Nüchternzustand beschränkt.

Die Erhöhung sowohl des basalen Insulinspiegels als auch der Insulinantwort auf enterale oder parenterale Substrate ist ein Indikator für eine Insulinresistenz auch wenn die Glukosespiegel noch unverändert sind. Die Erhöhung des Insulinspiegels ist überproportional größer als die des Glukosespiegels (44).

Die Erniedrigung der Insulinsensitivität mit steigendem Körpergewicht ist gut dokumentiert (9, 17, 22, 26, 30, 33, 35, 62). Wegen der allerdings großen interindividuellen Unterschiede der Betazellfunktion und Insulinaktion, erlauben Querschnitts-Studien sogar großer Populationen keine klare Aussage zur Differenzierung zwischen Gruppen mit nur kleinem Unterschied des Körpergewichts.

Der intraindividuelle Vergleich der aktuellen Studie zeigt, dass die Insulinresistenz schon ein frühes Phänomen im Verlauf einer nur geringen Gewichtszunahme im Normalgewichtsbereich ist, gezeigt durch den erhöhten HOMA-IR. Es finden sich höhere postprandiale Insulinkonzentrationen in Zusammenhang mit einem unveränderten physiologischen Glukoseanstieg, zudem ist der Bedarf von intravenös infundierter Glukose zur Erhaltung einer definierten Erhöhung der Plasmaglukosespiegel trotz einer erhöhten peripheren Insulinkonzentration geringer. Außerdem sollte beachtet werden, dass die

Glukoseeliminationsrate (wie in Abbildung 6 gezeigt) bei verschiedenen Insulinspiegeln gemessen wurde. Der Unterschied vor und nach Gewichtszunahme war noch größer, wenn der Vergleich bei ähnlichem Insulinspiegel angestellt wurde.

Im Nüchternzustand konnte bei höherem Körpergewicht die erhöhte Insulinsekretion zusammen mit der angepassten Clearance nicht die Insulinresistenz kompensieren, was sich dadurch zeigt dass die basalen Plasmaglukosespiegel nach Gewichtszunahme signifikant höher waren. Das kann eine weitere Stimulation der Betazellsekretion hervorrufen.

Nach einer Nahrungs- oder Glukose-induzierten Stimulation der Insulinsekretion bleibt der gemessene Glukosespiegel unverändert nach Gewichtszunahme. Das bedeutet, dass in der postprandialen Phase die erhöhte Insulinresistenz ausgeglichen werden kann mit einer Änderung am ehesten des hepatischen Insulinmetabolismus, so dass die postprandiale Glukosehomöostase unverändert bleibt. Solch ein Mechanismus verhindert eine weitere Stimulation der Betazellsekretion in der postprandialen Phase. Wenn Körpergewichtsänderungen und der Grad der Insulinresistenz größer werden, ist die zuvor beschriebene zusätzliche Anpassung der postprandialen Insulinsekretion notwendig unabhängig von der Clearance um die Glukosehomöostase bei Übergewichtigen und Adipösen aufrecht zu erhalten (48).

5. Zusammenfassung

Durch die Zunahme des Körpergewichts in den Industrieländern in den vergangenen Jahrzehnten steigt die Prävalenz von Adipositas-assoziierten Erkrankungen wie Hypertonus oder koronarer Herzkrankheit stetig. Adipositas ist aber auch ein Hauptgrund für die Entwicklung von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, welche bei entsprechender genetischer Disposition in die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 münden kann.

In Studien wurde bereits gezeigt, dass bei Übergewichtigen der postprandiale Insulinanstieg hauptsächlich durch die gesteigerte Insulinsekretion bedingt ist während bei Adipösen die weiter gesteigerte Hyperinsulinämie durch die reduzierte hepatische Clearance entsteht.

Die Frage ist, in welcher Ausprägung die Störung von Sekretion und Clearance bei einer Zunahme des Körpergewichts im Normalgewichtsbereich ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) bereits vorliegt und in welcher Reihenfolge die pathophysiologischen Veränderungen auftreten.

In der vorliegenden longitudinalen Studie wurde deshalb untersucht wie sich Insulinsekretion und Insulin-clearance und damit die Insulinplasmakonzentrationen bei normalgewichtigen Probanden nach einer Gewichtszunahme um zwei BMI-Punkte innerhalb des Normalgewichtsbereichs (Ausgangs-BMI $21,8 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$) ändern.

Hierzu wurden bei allen Probanden vor und nach Gewichtszunahme ein oraler Glukosetoleranztest und eine Testmahlzeit zur Bestimmung der Plasmahormon- und Glukosespiegel durchgeführt. Zudem erfolgte ebenfalls vor und nach Gewichtszunahme ein hyperglykämischer Clamp.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg sowohl der maximalen postprandialen Insulinplasmaspiegel 60 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit von $97,7 \pm 21,0 \text{ pmol/l}$ auf $177,4 \pm 43,1 \text{ pmol/l}$ ($p = 0,02$) als auch der Gesamtkonzentration um 30 Prozent ($p = 0,04$) während der dreistündigen Versuchsdauer. Hierbei konnte gezeigt werden, dass nach Gewichtszunahme die Insulinsekretion unverändert blieb während sich die Insulin-clearance etwa halbierte ($p = 0,007$).

Im OGTT konnte ein Anstieg der integrierten Insulinkonzentration von 56 Prozent ($p = 0,007$) gezeigt werden, auch hier nahm die Insulin-clearance signifikant ab ($p = 0,042$) während die Sekretion keine Veränderung zeigte.

Im hyperglykämischen Clamp konnte nachgewiesen werden, dass die mit höherem Blutzucker steigende Plasmainsulinkonzentration nach Gewichtszunahme zu allen Zeitpunkten signifikant höher war ($p < 0,007$) im Vergleich zur Voruntersuchung. Sowohl vor als auch nach Gewichtszunahme war die Insulinsekretion der Probanden nicht signifikant unterschiedlich, jedoch fiel die Insulin-clearance von $1,94 \pm 0,37$ auf $1,21 \pm 0,21$ l/min ($p = 0,036$) während der niedrigeren und von $1,26 \pm 0,18$ auf $0,90 \pm 0,13$ l/min ($p = 0,023$) während der höheren Glukoseinfusionsrate.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei Beginn der Gewichtszunahme noch innerhalb des Normalgewichtsbereichs die Hyperinsulinämie durch die reduzierte Insulin-clearance bedingt ist und nicht, im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Übergewichtigen, durch eine erhöhte Sekretionsleistung der pankreatischen Betazelle.

In der vorliegenden Studie konnte zudem erstmals gezeigt werden, dass es sich bei der Entwicklung der Insulinresistenz um kein statisches Ereignis handelt das an einen bestimmten Schwellenwert gebunden ist, es gibt keinen exakt definierten BMI-Wert an dem der Beginn der Insulinresistenz fest gemacht werden kann. Es handelt sich vielmehr um eine dynamische Entwicklung, die schon bei Normalgewichtigen ihren Anfang nimmt.

6. Literaturverzeichnis

1. **Balent B, Goswami G, Goofloe G, Rogatsky E, Rauta O, Nezami R, Mints L, Angeletti RH, Stein DT. 2002.** Acute elevation of NEFA causes hyperinsulinemia without effect on insulin secretion rate in healthy human subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2002, 967, S. 535-543.
2. **Baron AD, Kolterman OG, Prager R, Freidenberg GR, Henry RR, Garvey WT, Olefsky JM. 1988.** Mechanisms of insulin resistance in obese and type II diabetic subjects. [Hrsg.] Creutzfeld W und Lefebvre P. *Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Therapy.* s.l. : Springer Verlag, 1988, S. 107-126.
3. **Boden G. 1996.** Fatty acids and insulin resistance (review). *Diabetes Care.* 1996, 19, S. 394-395.
4. **Bonora E, Zavaroni I, Bruschi F, Alpi O, Pezzarossa A, Guerra L, Dall'Aglio E, Coscelli C, Butturini U. 1984.** Peripheral hyperinsulinemia of simple obesity: pancreatic hypersecretion or impaired insulin metabolism? *J Clin Endocrinol Metab .* 1984, 59, S. 1121-1127.
5. **Byrne MM, Sturis J, Polonski KS. 1995.** Insulin secretion and clearance during low-dose graded glucose infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1995, 268, S. E21-E27.
6. **Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriquez C, Heath CW. 1999.** Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med.* 1999, 341, S. 1097-1105.
7. **Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. 2000.** Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest.* 2000, 106, S. 329-333.
8. **Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. 1994.** Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care.* 1994, 17, S. 961-969.

9. **Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, Pedersen O. 1996.** Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest.* 1996, 98, S. 1195-1209.
10. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. 1996.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996, 334, S. 292-295.
11. **De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. 1979.** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol.* 1979, 273, S. E214-E223.
12. **Diaz EO, Prentice AM, Goldberg GR, Murgatroyd PR, Coward WA. 1992.** Metabolic response to experimental overfeeding in lean and overweight healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1992, 56, S. 641-655.
13. **Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J. 1980.** Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behaviour. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980, 51, S. 520-528.
14. **Erdmann J, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdziarra V. 2005.** Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin, insulin, and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005, 54, S. 1371-1378.
15. **Erdmann J, Mayr M, Oettel U, Sypchenko O, Wagenpfeil S, Schusdziarra V. 2009.** Weight-dependent differential contribution of insulin secretion and clearance to hyperinsulinemia of obesity. *Regul Pep.* 2009, 152, S. 1-7.
16. **Erdmann J, Schusdziarra V. 2000.** Prävalenz von Adipositas und Comorbiditäten in der BRD. *Akt Ernährungsmed.* 2000, 25, S. 250.
17. **Evans DJ, Murray R, Kissebah AH. 1984.** Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin-mediated glucose disposal, and insulin binding. Effects of obesity and body fat topography. *J Clin Invest.* 1984, 74, S. 1515-1525.

18. **Faber OK, Christensen K, Kehlet H, Madsbad S, Binder C. 1981.** Decreased insulin removal contributes to hyperinsulinemia in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* . 1981, 53, S. 618-621.
19. **Ferrannini E. 1998.** Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrine Reviews*. 1998, 19, S. 477-490.
20. **Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Sironi AM, Natali A, Muscelli E, Mingrone G, Mari A. 2004.** β -cell function in obesity. Effects of weight loss. *Diabetes*. 2004, 53, S. 26-33.
21. **Ferrannini E, Mari A. 1998.** How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens*. 1998, 16, S. 895-906.
22. **Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. 1997.** Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997, 100, S. 1166-73.
23. **Foster DW. 1999.** Diabetes mellitus. [Buchverf.] Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Fauci AS. *Harrisons Innere Medizin*. London : McGraw-Hill, 1999, S. 2446.
24. **Gerich JE. 1998.** The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Reviews*. 1998, 19, S. 491-503.
25. **Greenblatt DJ, Kock-Weser J. 1975.** Drug therapy. Clinical Pharmacokinetics. *N Engl J Med*. 1975, 293, S. 702-705.
26. **Hollenbeck C, Reaven GM. 1987.** Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* . 1987, 64, S. 1169-1173.
27. **Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. 2001.** Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001, 345, S. 790-797.
28. **Jones CN, Abbasi F, Carantoni M, Polonsky KS, Reaven GM. 2000.** Roles of insulin resistance and obesity in regulation of plasma insulin concentrations. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000, 278, S. E501-E508.

29. **Jones CN, Pei D, Staris P, Polonsky KS, Chen YD, Reaven GM. 1997.** Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin-resistant individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82, S. 1834-1838.
30. **Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP. 1993.** Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993, 42, S. 1663-1672.
31. **Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH. 1963.** Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* . 1963, 12, S. 197-204.
32. **Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. 2004.** Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the Am. Coll. of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004, 110, S. 2952-2967.
33. **Kolterman OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JM. 1980.** Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest.* 1980, 65, S. 1272-1284.
34. **Kopelman PG. 2000.** Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000, 404, S. 635-643.
35. **Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. 1983.** Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest.* 1983, 72, S. 1150-1162.
36. **Löffler G. 1997.** Insulin Biosynthese und Sekretion. [Buchverf.] Petrides PE Löffler G. *Biochemie und Pathobiochemie.* Berlin : Springer-Verlag, 1997, S. 788-798.
37. **Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. 1995.** Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995, 333, S. 677-685.
38. **Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring H-U. 2000.** Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews.* 2000, 21, S. 585-618.

39. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* . 1985, 28, S. 412-419.
40. **Meistas MT, Margolis S, Kowarski AA. 1983.** Hyperinsulinemia of obesity is due to decreased clearance of insulin. *Am J Physiol*. 1983, 245, S. E155-E159.
41. **Muscelli E, Camastra S, Catalano C, Galvan AQ, Ciociaro D, Baldi S, Ferrannini E. 1997.** Metabolic and cardiovascular assessment in moderate obesity: effect of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82, S. 2937-2943.
42. **Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. 1986.** Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* . 1986, 63, S. 492-498.
43. **No authors listed. 1996.** Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1996, 64, S. 524S-532S.
44. **Olefsky J, Farquhar JW, Reaven G. 1973.** Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes*. 1973, 22, S. 507-513.
45. **Pacini G, Mari A. 2003.** Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003, 17, S. 305-322.
46. **Pfeifer M, Halter J, Porte D. 1981.** Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med*. 1981, 70, S. 579-588.
47. **Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Galloway JA, Frank BH, Karrison T, Van Cauter E. 1988.** Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest* . 1988, 81, S. 435-441.
48. **Polonsky KS, Gumbiner B, Ostrega D, Griver K, Tager H, Henry RR. 1994.** Alterations in immunoreactive proinsulin and insulin clearance induced by weight loss in NIDDM. *Diabetes*. 1994, 43, S. 871-877.
49. **Rabinowitz D, Zierler KL. 1962.** Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. *J Clin Invest*. 1962, 41, S. 2173-2181.

50. **Radziuk J, Morishima T. 1986.** Assessment of insulin kinetics in vivo. [Hrsg.] Lanner J, Pohl SL Clarke WL. *Clinical Methods. Methods in Diabetes Research.* New York : Wiley, 1986, Bd. 2, S. 91-106.
51. **Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. 1993.** Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993, 76, S. 44-48.
52. **Rossell R, Gomis R, Casamitjana R, Segura R, Vilardell E, Rivera F. 1983.** Reduced hepatic insulin extraction in obesity: relationship with plasma insulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983, 56, S. 608-611.
53. **Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. 1990.** Glucose toxicity. *Diabetes care.* 1990, 13, S. 610-630.
54. **Schusdziarra V, Erdmann J. 2010.** Adipositas - vom lebensverlängernden Energiespeicher zur Krankheit. *Gastroenterologie up2date.* 2010, 6, S. 211-219.
55. **Shapiro ET, Tillil H, Miller MA, Frank BH, Galloway JA, Rubenstein AH, Polonsky KS. 1987.** Insulin secretion and clearance. Comparison after oral and intravenous glucose. *Diabetes.* 1987, 36, S. 1365-1371.
56. **Shuster LT, Go VL, Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. 1988.** Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes.* 1988, 37, S. 200-203.
57. **Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. 1973.** Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res.* 1973, 29, S. 457-496.
58. **Sjöström L, Narbro K, Sjöström D et al. 2007.** Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007, 357, S. 741-752.
59. **Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. 1992.** Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes.* 1992, 3, S. 368-377.

60. **Voigt K. 1996.** Endokrines System, Der Inselapparat des Pankreas: Kontrolle des Stoffwechsels durch Insulin und Glucagon. [Buchverf.] Silbernagl S Klinke R. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1996, S. 477-481.
61. **Wajchenberg B. 2007.** β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Rev.* 2007, 28, S. 187-218.
62. **Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Felton CV, Wynn V. 1992.** Effect of body mass index and fat distribution on insulin sensitivity, secretion, and clearance in nonobese healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992, 75, S. 170-175.
63. **WHO. 1998.** *Obesity preventing and managing the global epidemic*. WHO report on obesity. Geneva : WHO, 1998.
64. **Zuniga-Guajardo S, Jimenez J, Angel A, Zinman B. 1986.** Effects of massive obesity on insulin sensitivity and insulin clearance and the metabolic response to insulin as assessed by the euglycemic clamp technique. *Metabolism.* 1986, 35, S. 278-282.

7. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Volker Schusdziarra meinen persönlichen Dank für die angenehme und fruchtbare Zusammenarbeit aussprechen.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Johannes Erdmann der mit sehr viel Engagement, Ausdauer und unermüdlichem Einsatz meine Doktorarbeit betreut hat.

Mein Dank gilt ebenso Frau Margit Hausmann, Frau Christine Herda und Frau Sylvia Tholl für ihre Unterstützung in allen praktischen Belangen.

Meiner Mutter danke ich dafür, dass sie den Glauben an die Fertigstellung der Dissertation nie aufgab und mich stets moralisch unterstützte.

Nicht zuletzt sei an dieser Stelle mein Partner Sebastian Hensen erwähnt, der mir bei etlichen EDV-Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Großeltern, die alle sehr stolz auf mich gewesen wären und gerne ein Exemplar dieser Arbeit in den Händen gehalten hätten.

8. Curriculum Vitae

Persönliche Angaben:

Name: Bianca Kallabis
Geburtsdatum: 12.08.1976
Geburtsort: Rosenheim
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schule/Universität:

1982 – 1986 Grundschule an der Raiffeisenstraße, Unterschleißheim
1986 – 1995 Carl-Orff-Gymnasium, Unterschleißheim
1995 – 1999 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1999 – 2003 Studium der Medizin an der Technischen Universität München
28.05.2003 Staatsexamen (Gesamtnote 1,66)

Famulaturen:

01.09.99 – 30.09.99 Klinikum rechts der Isar, München, Abteilung für Innere Medizin,
Gastroenterologie
01.09.00 – 15.09.00 Klinikum rechts der Isar, München, Pathologisches Institut
01.03.01 – 30.03.01 Klinikum rechts der Isar, München, Abteilung für Innere Medizin,
Gastroenterologische Onkologie
01.08.01 – 15.08.01 Praxis Dr. med. Dirk Gutzeit, Unterschleißheim, Facharzt für Pädiatrie
27.08.01 – 26.09.01 Bir Hospital, Kathmandu, Nepal, Department for Internal Medicine,
Cardiology

Praktisches Jahr:

- 22.04.02 – 14.06.02 Klinikum rechts der Isar, München, Abteilung für Innere Medizin,
Gastroenterologische Onkologie
- 17.06.02 – 09.08.02 Royal Infirmary of Edinburgh, Department for Internal Medicine,
Gastroenterology and Liver Diseases
- 12.08.02 – 04.10.02 Klinikum rechts der Isar, München, Chirurgische Poliklinik
- 07.10.02 – 29.11.02 Queen Mary Hospital, Hong Kong, Surgery Department,
Gastrointestinal Surgery
- 02.12.02 – 21.03.03 Klinikum rechts der Isar, München, Abteilung für Diagnostische
Radiologie

Ärztin im Praktikum:

- 05.08.03 – 03.02.04 New Royal Infirmary of Edinburgh, Department for Orthopaedic Surgery
- 04.02.04 – 06.04.04 New Royal Infirmary of Edinburgh, Medical Assessment Unit
- 07.04.04 – 03.08.04 New Royal Infirmary of Edinburgh, General Medicine and Endocrinology

Ärztin in Weiterbildung:

- 01.11.04 – 31.07.09 Amperkliniken Dachau
Abteilung für Innere Medizin II – Gastroenterologie und Rotation in die
Abteilung für Innere Medizin I - Kardiologie mit internistischer
Intensivstation vom 01.07.06 bis 31.12.06
- 01.08.09 – 30.09.11 Amperkliniken Markt Indersdorf
Abteilung für Innere Medizin III – Akutgeriatrie und geriatrische
Rehabilitation
- 16.06.10 Fachärztin für Innere Medizin
- Seit 01.10.11 Audi AG Ingolstadt, Weiterbildung Arbeitsmedizin

Appendix

Publikation:

Erdmann J, Kallabis B, Opperl U, Sypchenko O, Wagenpfeil S, Schusdziarra V

Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain

American Journal of Physiology 2008, Vol. 294, No. 3, p. E568-E575