

Aus der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Vergleichende Untersuchung zum Einfluss einer negativen
Energiebilanz und einer veränderten Körperkomposition auf
muskuläre und Ganzkörper-Insulinsensitivität*

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ulrike Zeitz

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstrakt	8
Abstract	9
1. Einleitung	10
1.1. Adipositas	10
1.1.1. Prävalenz	11
1.1.2. Bedeutung der Adipositas	12
1.1.2.1. Gesundheitliche Folgen der Adipositas	12
1.1.2.2. Ökonomische Bedeutung der Adipositas	15
1.1.3. Körperzusammensetzung bei Adipositas	15
1.1.3.1. Bedeutung der Körperzusammensetzung bei Adipositas	15
1.1.3.2. Analyse der Körperzusammensetzung bei Adipositas	16
1.1.4. Aktuelle Therapie	18
1.1.4.1. Ernährungsumstellung	18
1.1.4.2. Körperliche Aktivität	20
1.1.4.3. Verhaltensmodifikation	20
1.1.4.4. Medikamentöse Therapie	21
1.1.4.5. Operative Therapie	22
1.2. Insulinsensitivität	23
1.2.1. Molekulare Grundlagen des Glukosestoffwechsels	23
1.2.1.1. Insulin und seine Sekretion	23
1.2.1.2. Insulinwirkung	25
1.2.1.3. Insulinrezeptor und Signalkaskade	25
1.2.2. Insulinsensitivität der Zielgewebe	26
1.2.2.1. Fettgewebe	27

1.2.2.2.	Leber.....	29
1.2.2.3.	Skelettmuskulatur.....	29
1.2.3.	Methoden der Evaluation der Insulinsensitivität.....	30
1.2.3.1.	Gesamtinsulinsensitivität.....	31
1.2.3.2.	Methoden der Evaluation der muskulären Insulinsensitivität.....	33
1.2.4.	Potenzielle Effekte einer Gewichtsreduktion auf die Insulinsensitivität.....	34
1.2.4.1.	Negative Energiebilanz, Gewichtsreduktion und Insulinsensitivität.....	34
1.2.4.2.	Veränderte Körperzusammensetzung, reduziertes Körpergewicht und Insulinsensitivität.....	35
1.3.	Ziel dieser Arbeit.....	35
2.	Material und Methode.....	36
2.1.	Studiendesign.....	36
2.2.	Auswahl der Probandinnen.....	38
2.3.	Anthropometrie.....	39
2.3.1.	Gewicht, Größe, BMI.....	39
2.3.2.	Körperzusammensetzung mittels Ganzkörperdensitometrie.....	39
2.4.	Werte der Insulinsensitivität.....	41
2.4.1.	Homeostasis Model Assessment.....	41
2.4.2.	Oraler Glukosetoleranztest.....	41
2.4.3.	Hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp.....	43
2.5.	Probenverarbeitung.....	44
2.6.	Statistik.....	45
3.	Ergebnisse.....	46
3.1.	Beschreibung der Studiengruppen.....	46
3.1.1.	Anthropometrie.....	47
3.1.2.	Metabolische Charakteristika.....	48
3.1.3.	Korrelationsanalyse der Insulinsensitivitätsparameter mit Alter und BMI.....	49

3.1.4. Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit der Körperzusammensetzung.....	50
3.2. Effekte der Gewichtsreduktion.....	52
3.2.1. Veränderung der Körperzusammensetzung	52
3.2.2. Veränderung der Insulinsensitivität und des Metabolismus.....	57
4. Diskussion.....	67
4.1. Diskussion der Studienergebnisse	67
4.1.1. Anthropometrie und Metabolismus zu Studienbeginn.....	67
4.1.2. Korrelationsanalysen zu Studienbeginn	68
4.2. Fehlerdiskussion	75
4.3. Schlussfolgerung und Ausblick.....	76
Literaturverzeichnis.....	78
Eidesstattliche Versicherung	86
Lebenslauf	88
Danksagung	90

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Adipositas beim Erwachsenen nach BMI, modifiziert nach WHO 2000 [2]	11
Tabelle 2: Diagnostische Richtwerte zur Feststellung eines Diabetes mellitus nach DDG [66], alle Angaben in mg/dl	32
Tabelle 3: Anthropometrische Beschreibung der Studiengruppen zum Zeitpunkt M0	47
Tabelle 4: Metabolische Beschreibung der Studiengruppe zum Zeitpunkt M0.....	48
Tabelle 5: Leber- und Fettstoffwechselwerte der Studiengruppen zum Zeitpunkt M0	49
Tabelle 6: Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit dem Alter und dem BMI aller Probandinnen zum Zeitpunkt M0	49
Tabelle 7: Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit der Körperkomposition zum Zeitpunkt M0	50
Tabelle 8: Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit den Leberenzymwerten zum Zeitpunkt M0	51
Tabelle 9: Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit den Fettstoffwechselwerten zum Zeitpunkt M0.....	51
Tabelle 10: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Körperzusammensetzung	52
Tabelle 11: Signifikanzen der Mittelwertunterschiede von BMI und Körperzusammensetzung im Verlauf der Studie	53
Tabelle 12: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Insulinsensitivität ...	59
Tabelle 13: Signifikanz der Mittelwertunterschiede im Verlauf der Studie	59
Tabelle 14: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Leberwerte im Verlauf der Studie	63
Tabelle 15: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Leberwerte im Verlauf der Zeit, unabhängig von den Gruppen.....	63
Tabelle 16: Signifikanz der Mittelwertunterschiede im Verlauf der Studie	63
Tabelle 17 Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Cholesterinwerte im Verlauf der Studie	64
Tabelle 18 Signifikanz der Mittelwertunterschiede im Verlauf der Studie	65

Abbildung 1: Verlauf des Studiendesigns, durchgezogene Linien: Ergebnisse Bestandteil dieser Arbeit; gestrichelte Linien: folgende Auswertungen anderer Autoren (eigene Darstellung)	37
Abbildung 2: BodPod (links Prinzipskizze, Quelle Handbuch; rechts verwendetes Messgerät,..)	40
Abbildung 3: Fluss-Diagramm der randomisierten kontrollierten Studie, n = Probandinnenanzahl	46
Abbildung 4: Differenzen des Gewichts (in kg) und des BMI (in kg/m ²) zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 für die Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz < 0,05	54
Abbildung 5: Relative Veränderung des BMI zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 für die Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz p < 0,05	55
Abbildung 6: Differenzen der Körperzusammensetzung in Kilogramm zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz p < 0,05.....	56
Abbildung 7: Relative Veränderung der Körperzusammensetzung in Kilogramm zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz p < 0,05	57
Abbildung 8: Absolute Differenzen (oben) und relative Differenzen (unten) des Insulinsensitivitätsindex bezogen auf das Gesamtkörpergewicht (ISI _{Clamp} mg*kg ⁻¹ *min ⁻¹ *mU ⁻¹ *ml ⁻¹) zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz p = 0,009	60
Abbildung 9: Absolute Differenzen (oben) und relative Differenzen (unten) des HOMA-IR Index zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz p <0,001.....	61
Abbildung 10: Absolute Differenzen (oben) und relative Differenzen (unten) der inkrementalen Area under the curve (incAUC mU*I ⁻¹ *min ⁻¹) für Insulin zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz p = 0,001	62
Abbildung 11: Relative Differenzen des Gesamtcholesterin (oben) und LDL- und HDL-Cholesterins (unten) zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe	66

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the Curve
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	body mass index
Clamp	hyperinsulinämischer, euglykämischer Clamp
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V.
delta	Differenz
deltaPerc	Differenz in Prozent
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
FFM	fettfreie Masse
FFMkg	fettfreie Masse in Kilogramm
FFM%	fettfreie Masse in Prozent
FM	Fettmasse
FMkg	Fettmasse in Kilogramm
FM%	Fettmasse in Prozent
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
GIR	Glukoseinfusionsrate
GLUT-1/.../5	Glukosetransporter Typ 1/.../5
HDL	high density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment
IFG	impaired fasting glucose / gestörte Nüchtern glukose
IG	Interventionsgruppe
IGT	impaired glucose tolerance / gestörte Glukosetoleranz
incAUC _{Glucose/Insulin}	inkrementale AUC für Glukose bzw. Insulin
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
ISI _{Clamp}	Insulinsensitivitätsindex aus Clamp
KG	Kontrollgruppe
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density Lipoprotein
LPL	Lipoproteinlipase

M0	Untersuchungszeitpunkt 0, Beginn
M3	Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten
M4	Untersuchungszeitpunkt nach 4 Monaten
MAPK	mitogenaktivierte Proteinkinase
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease / nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
oGTT	Oraler Glukose Toleranz Test
PKB	Proteinkinase B
PKC	Proteinkinase C
SST	steady state / stationärer Zustand
TNF α	Tumornekrosefaktor α
w, m, d	weiblich, männlich, divers (gilt folgend für alle verwendeten Personen)

Abstrakt

Die Verbesserung der Insulinresistenz in Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe ist ein wesentliches therapeutisches Ziel in der Prävention eines DM2 und kann bei übergewichtigen/adipösen Patienten (w, m, d) durch eine Gewichtsreduktion erreicht werden. In der vorliegenden Arbeit soll daher beantwortet werden, welchen Einfluss eine negative Energiebilanz und eine veränderte Körperkomposition auf die muskuläre und Ganzkörper-Insulinsensitivität haben. Es wurden 80 postmenopausale Frauen in die randomisiert-kontrollierte Studie eingeschlossen. Die Interventionsgruppe (IG) führte eine dreimonatige Gewichtsreduktion (M0-M3), inklusive achtwöchiger Formula-Diät (800 kcal/d), durch. Daran schloss sich eine vierwöchige Phase der Gewichtsstabilisierung (ausgeglichene Energiebilanz) an (M3-M4). Die Kontrollgruppe (KG) erhielt eine Ernährungsberatung (M0-M4) zur Gewichtsstabilisierung. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: Ganzkörperdensitometrie (BodPod), hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp, oraler Glukosetoleranztest (oGTT). Die Intention-to-treat Analyse zeigte einen deutlichen Gewichtsverlust in der IG zu M3 ($\text{BMI } -4,7 \pm 1,4 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$), während die KG ihr Gewicht hielt. Es kam zu einer Verbesserung der Körperzusammensetzung in der IG (FM $p < 0,001$; FFM $p < 0,001$). Zu M4 hielt die KG das Gewicht weiterhin stabil, die IG nahm signifikant ab ($p = 0,005$). Die Fettmasse blieb in der KG zwischen M3 und M4 stabil, in der IG reduzierte sie sich minimal, jedoch signifikant ($-3,16 \pm 5,86\%$, $p = 0,023$). Die Muskelmasse blieb in beiden Gruppen zwischen M3 und M4 unverändert. Die muskuläre Insulinsensibilität ($\text{ISI}_{\text{Clamp}}$) verbesserte sich in der IG ($p = < 0,001$) signifikant in M0-M3, während in der KG kein vergleichbarer Effekt auftrat. Die Verbesserung in der IG war signifikant stärker als in der KG ($p = 0,008$). In M3-M4 änderte sich der $\text{ISI}_{\text{Clamp}}$ in der KG und IG nicht. Der Verlauf der $\text{ISI}_{\text{Clamp}}$ zwischen M3 und M4 unterschied sich nicht zwischen KG und IG ($p = 0,234$). Die Ganzkörperinsulinsensibilität (HOMA-IR) verbesserte sich in der IG ($p = < 0,001$) signifikant zwischen M0 und M3, während in der KG kein vergleichbarer Effekt auftrat. Dabei war die Verbesserung in der IG signifikant stärker als in der KG ($p = < 0,001$). Zwischen M3 und M4 änderte sich der HOMA-IR in der KG und in der IG nicht. Es fand sich kein Gruppenunterschied (KG vs. IG, $p = 0,964$).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine Gewichtsreduktion zu einer deutlichen Verbesserung der Körperzusammensetzung sowie zu einer Verbesserung der muskulären Insulinsensitivität und der Gesamtkörperinsulinsensitivität führt, welche auch nach Beendigung der Phase der negativen Energiebilanz erhalten bleiben. Somit ist die veränderte Körperkomposition mit einer reduzierten Fettmasse und nicht die negative Energiebilanz entscheidend für die Verbesserung der Insulinsensitivität.

Abstract

The improvement of insulin resistance in skeletal muscle, liver and adipose tissue is an essential therapeutic goal in the prevention of DM2 and can be achieved in overweight/obese patients (w, m, d) by weight reduction. The present study aims to answer what influence a negative energy balance and an altered body composition have on muscular and whole-body insulin sensitivity. Eighty postmenopausal women were included in the randomized-controlled trial. The intervention group (IG) performed three months of weight loss (M0-M3), including an eight-week formula diet (800 kcal/d). This was followed by a four-week weight stabilization (balanced energy) phase (M3-M4). The control group (KG) received nutritional counseling (M0-M4) for weight stabilization. The following examinations were performed: Whole-body densitometry (BodPod), hyperinsulinemic euglycemic clamp, oral glucose tolerance test (oGTT). Intention-to-treat analysis showed a significant weight loss in IG up to M3 (BMI -4.7 ± 1.4 kg/m², $p < 0.001$), while KG maintained their weight. There was an improvement in body composition in IG (FM $p < 0.001$; FFM $p < 0.001$). At M3-M4, the KG continued to maintain stable weight, while the IG decreased significantly ($p = 0.005$). Fat mass remained stable in KG between M3-M4, and decrease slightly but significantly in IG ($-3,16 \pm 5,86\%$, $p = 0.023$). Muscle mass remained unchanged in both groups in M3-M4. Muscular insulin sensitivity (ISI_{Clamp}) improved significantly in IG ($p = <0.001$) in M0-M3, but not in KG. The improvement in IG was significantly stronger than in KG ($p = 0.008$). In M3-M4, ISI_{Clamp} did not change in KG and IG. The progression of ISI_{Clamp} between M3 and M4 did not differ between KG and IG ($p = 0.234$). Whole-body insulin sensitivity (HOMA-IR) improved significantly in IG ($p = < 0.001$) between M0 and M3, but not in KG. The improvement was significantly stronger in IG than in KG ($p = <0.001$). Between M3 and M4, the HOMA-IR did not change in KG and IG. No group difference was found (KG vs. IG, $p = 0.964$).

The present results show that weight reduction leads to a significant improvement of body composition as well as to an improvement of muscular insulin sensitivity and total body insulin sensitivity, which are maintained even after the phase of negative energy balance has ended. Thus, the changed body composition with a reduced fat mass and not the negative energy balance is decisive for the improvement of insulin sensitivity.

1. Einleitung

Adipositas stellt ein zunehmendes Problem moderner Gesellschaften weltweit, sowohl in Industrieländern wie den USA und Deutschland als auch in Schwellenländern, wie z.B. Mexiko, dar [1]. Diese Erkrankung beeinflusst neben sozialen und emotionalen Lebensbereichen vor allem die körperliche Gesundheit, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebserkrankungen. Des Weiteren ist bei adipösen Patienten das Risiko eines gestörten Fett- und Blutzuckerstoffwechsels erhöht. Es kann zu einer Insulinresistenz kommen, welche sich zu einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) entwickeln kann. Ob und wie sich diese Veränderung des Blutzuckerstoffwechsels, im Sinne einer Insulinresistenz, positiv durch eine Ernährungsumstellung mit reduzierter Energiezufuhr und /oder einer veränderten Körperzusammensetzung (fettfreie Masse/ Fettmasse) beeinflussen lässt, ist Gegenstand aktueller Forschung (<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/34181657?language=en>).

Deshalb wurde an der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin der Charité 2012 ein von der DFG gefördertes umfangreiches Forschungsprojekt mit dem Titel: „Analyse von hormonellen und metabolischen Effekten einer negativen Energiebilanz auf die Regulation der Muskelmasse und –funktion“ (KFO 192: Skeletal muscle growth regulation and dysregulation) gestartet. In diesem Rahmen wurde die Möglichkeit der eigenen Forschungsarbeit zu dem ausgewählten Thema: „Vergleichende Untersuchung zum Einfluss einer negativen Energiebilanz und einer veränderten Körperkomposition auf muskuläre und Ganzkörper-Insulinsensitivität“ gegeben. In der hier vorliegenden Arbeit stehen die Effekte auf Parameter der Insulinsensitivität im Mittelpunkt, wobei sich auf die ausgewählten Parameter HOMA-IR, ISI_{Clamp} und $incAUC_{Insulin}$ konzentriert wurde.

1.1. Adipositas

Von der Deutschen Adipositas Gesellschaft wird Adipositas definiert als „eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts“[2]. Als Bewertungsinstrument nutzt man dafür den body mass index (BMI). Dieser wird errechnet aus dem Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2). Folgende Kategorien werden unterschieden (siehe Tab. 1):

Tabelle 1: Klassifikation der Adipositas beim Erwachsenen nach BMI, modifiziert nach WHO 2000 [2]

Kategorie	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht/Präadipositas	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9

Ursächlich für die Vermehrung des Körperfetts bis hin zur Adipositas sind verschiedenste Faktoren, sowohl alleinstehend als auch im Zusammenspiel miteinander. Grundlegend besteht ein Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch im Organismus. Dies entsteht zum einen durch die zunehmende Immobilität in der modernen Gesellschaft und die ständige Verfügbarkeit von hochkalorischen Lebensmitteln. Aber auch eine genetische Disposition, depressive und endokrine Erkrankungen, Essstörungen und Medikamente tragen zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Adipositas bei [2]. Die Definition mittels BMI ist zwar im Alltag praktisch, da wenige, einfach zu messende Werte genutzt werden, hat jedoch auch Fehlerpotenzial. Durch die Einbeziehung des absoluten Gewichtes werden die Körperzusammensetzung und insbesondere der Körperfettanteil sowie die Fettverteilung nicht mit einbezogen. Da die Veränderung der Körperzusammensetzung ein wichtiger Teil der vorliegenden Arbeit ist, wird auf diese Thematik vertiefend in Kapitel 1.1.3. eingegangen.

1.1.1. Prävalenz

Der Anteil der Übergewichtigen und Adipösen steigt stetig. Zwischen 1990 und 2015 hat der BMI weltweit zugenommen, unterschiedlich nach Region. Unter den OECD-Ländern ist der höchste Anteil an Adipösen an der Bevölkerung dabei in den USA messbar, mit 38,6 % im Jahr 2015 [1]. Dieser Anteil betrug im Jahr 1990 noch ca. 21 % [1]. Diese Entwicklung betrifft auch Deutschland. Waren 2009 noch 15,7 % der Männer und 13,8 % der Frauen adipös [3], so stieg dieser Anteil bis 2017 auf 18,1 % unter den Männern und 14,6 % unter den Frauen [4]. Mit zunehmendem Alter steigt sowohl unter Männern als auch unter Frauen der Anteil der Adipösen, wobei der größte Anteil bei den Männern im Alter 65-70 Jahre gemessen wurde (25,4 %). Bei den Frauen wurde

der größte Anteil ebenfalls im Alter 65-70 Jahre ermittelt (21,7 %) [4]. Doch auch der Anteil der adipösen Kinder und Jugendlichen steigt in den letzten Jahren alarmierend [1]. Untersuchungen haben gezeigt, dass die in der Kindheit gebildete Anzahl an Fettzellen bis ins Erwachsenenalter im Wesentlichen konstant bleibt, lediglich das Volumen der Fettzellen ändert sich [5]. Es lässt sich schlussfolgern, dass eine wesentliche Grundlage für Übergewicht und Adipositas bereits im Kindesalter gelegt wird [5].

1.1.2. Bedeutung der Adipositas

1.1.2.1. Gesundheitliche Folgen der Adipositas

Im Bericht der WHO „Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic“ von 2000 [6] werden im Zusammenhang mit Adipositas folgende Erkrankungen genannt:

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Adipositas ist wesentlich mit dem Vorliegen eines arteriellen Hypertonus assoziiert. Unter Adipösen ist die Prävalenz des Bluthochdrucks um das 2,9-fache erhöht im Vergleich zu Normalgewichtigen [6]. Dabei nimmt sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck mit steigendem BMI zu, vor allem bei Patienten, welche nicht mit einer antihypertensiven Medikation therapiert werden [7]. Insbesondere steht auch die Dauer der Adipositas in direktem Zusammenhang mit erhöhten Blutdruckwerten [6,8]. Sowohl Bluthochdruck als auch Adipositas sind einzeln betrachtet ein Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit (KHK) oder der Schlaganfall [6]. Die kardiovaskulären Erkrankungen sind Todesursache Nummer eins in Deutschland, sie waren für 344.564 Todesfällen bzw. 37 % aller Todesfälle im Jahr 2017 verantwortlich [Statistisches Bundesamt, Todesursachen 2017].

Endokrine und metabolische Erkrankungen

Eine erhöhte Konzentration an Triglyzeriden und low density Lipoprotein apo B (LDLapoB) sowie eine verminderte high density Lipoprotein (HDL) Cholesterin Konzentration werden häufig bei adipösen Personen gefunden. Diese Störung des Fettstoffwechsels erhöht die Gefahr einer koronaren Herzkrankheit [6].

Sowohl in Querschnittstudien als auch in prospektiven Studien konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Adipositas und der Entstehung bzw. dem Vorhandensein von DM2 gezeigt werden. Die Fettverteilung spielt dabei eine entscheidende Rolle, da vor allem ein hoher Anteil an viszeralem Fett das Risiko, an DM2 zu erkranken, erhöht [6].

Aktuelle Forschungen zeigen, dass das Fettgewebe als endokrines Organ fungiert. So produziert das Fettgewebe Hormone wie Leptin und Adiponektin, welche diverse metabolische Effekte im Kontext der Insulinresistenz besitzen.

Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom beschreibt ein Zusammentreffen mehrerer der bereits genannten Faktoren. Zur Definition des Syndroms werden verschiedenen Kriterien genutzt. Im klinischen Alltag gebräuchlich ist die Definition nach den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) von 2005. Hierbei müssen eine abdominelle Adipositas mit einem erhöhten Taillenumfang (für Europäer $m > 94$ cm, $w > 80$ cm) sowie mindestens zwei der folgenden Faktoren vorhanden bzw. therapiert worden sein: 1) abnorme Nüchtern glukose (≥ 100 mg/dl), 2) Hypertriglyzeridämie (≥ 150 mg/dl), 3) verminderte HDL-Cholesterin Konzentration ($m < 40$ mg/dl; $w < 50$ mg/dl), 4) Bluthochdruck ($\geq 130/\geq 85$ mmHg) [9,10]. Das metabolische Syndrom verdoppelt das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere das Risiko eines Myokardinfarkts oder eines Schlaganfalls [11]. Neben der vor allem abdominalen Adipositas scheint hierbei die Insulinresistenz eine entscheidende Rolle zu spielen.

Adipositas und maligne Erkrankungen

Auch Krebserkrankungen, darunter vor allem hormonabhängige und gastrointestinale Karzinome, weisen einen positiven Zusammenhang mit Adipositas auf. Eindeutige Zusammenhänge konnten für das Endometrium-, das Ovarial-, das Cervix-, das postmenopausale Mamma- und das Prostatakarzinom gezeigt werden [12]. In einigen Studien bestanden auch Zusammenhänge zwischen Adipositas und Kolorektal-, Gallenblasen-, Leber-, Pankreas- und Nierenzellkarzinomen [6,12].

Psychologische Erkrankungen

Neben diesen erwähnten Assoziationen sind verschiedene Essstörungen bekannt, die mit Adipositas vergesellschaftet sind. So z.B. das Binge-Eating, bei dem große Mengen Nahrung in kürzester Zeit zu sich genommen werden, meist in den frühen Abendstunden oder nachts. Adipöse mit dieser Verhaltensweise haben häufiger schwere psychologische Störungen als Adipöse mit einem regelmäßigen Essverhalten [13]. Obwohl nicht nachgewiesen werden kann, dass Essstörungen wie das Binge-Eating die Ursache einer Gewichtszunahme sind, so lässt sich doch ein Zusammenhang zwischen der Zunahme solcher Störungen und dem steigenden psychischen Druck auf Übergewichtige, normalgewichtig zu sein, herstellen [14].

Übergewicht ist vor allem in den Industrienationen stigmatisierend, sei es auf Grund des vorhandenen Körperbildes oder den Vorurteilen bzgl. des Charakters von Übergewichtigen [14]. Interessanterweise verdienen übergewichtige Frauen in den USA, Kanada und im UK signifikant weniger als normalgewichtige Frauen oder solche mit chronischen Erkrankungen [6,15]. Diese Entwicklung beginnt schon in der Schule, welche Übergewichtige früher verlassen [16]. Auch die Diskriminierung von Seiten der Heilberufe darf nicht unterschätzt werden. So besteht die Gefahr, dass der behandelnde Arzt weniger Interesse an der Behandlung hat, da er den Patienten auf Grund seines Übergewichts für unwillig hält oder dass Übergewichtige seltener zum Arzt gehen [6].

In einer Metaanalyse von 15 prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass es einen wechselseitigen Zusammenhang zwischen Adipositas und schweren Depressionen gibt. So erhöht Adipositas das Risiko, an einer schweren Depression zu erkranken um 55 %. Schwere Depressionen wiederum erhöhen das Risiko adipös zu werden um 58 % [17].

Weitere Erkrankungen

Durch die verstärkte Belastung von Knochen und Gelenken durch das Übergewicht kommt es bei Adipösen vermehrt zu Gelenkbeschwerden und Arthrose, vor allem im Kniegelenk. Aber auch eine Arthrose in Händen und Füße tritt häufig bei Adipositas auf [18], was einen Hinweis auf weitere Einflussfaktoren neben rein physikalischen Kräften gibt. Diskutiert wird weiterhin der Einfluss von metabolischen Störungen im Rahmen der Adipositas auf die Entstehung von Arthrose [19,20]. Auch die Wahrscheinlichkeit, an Gicht zu erkranken, steigt proportional zum BMI. Eine Person mit einem BMI von 30 kg/m^2 hat ein 2,6-fach höheres Risiko an Gicht zu erkranken, als eine Person mit einem BMI von 20 kg/m^2 [21].

Starkes Übergewicht hat aber scheinbar auch einen Effekt auf ventilatorische Störungen, vor allem während des Liegens. Während des Schlafens kann es demnach zu kurzen Atemaussetzern kommen, dem sogenannten obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. Die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei adipösen Patienten schwankt je nach Datenlage zwischen 41 - 78 % [22] und 65 - 75 % [6], wobei ein steigender BMI mit einer steigender Prävalenz einhergeht. Dabei spielt nicht nur der BMI eine Rolle, sondern auch die Fettverteilung und der Halsumfang [23]. Als Folge der obstruktiven Schlafapnoe können zudem Tagesmüdigkeit, Bluthochdruck und Rechtsherzinsuffizienz auftreten [6].

Adipositas erhöht das Risiko einer Cholezystolithiasis und den daraus resultierenden möglichen Komplikationen, wie z.B. Cholezystitis oder biliäre Pankreatitis. Sowohl Männer als auch Frauen mit Adipositas haben drei- bis viermal häufiger Gallensteine als normalgewichtige Menschen; andererseits kann aber auch ein Gewichtsverlust Gallensteinbeschwerden verursachen [6].

1.1.2.2. Ökonomische Bedeutung der Adipositas

Das mit zunehmendem BMI steigende Risiko für Folgeerkrankungen führt langfristig auch zu einer Einschränkung der Leistungsfähigkeit im Alltag und Berufsleben. Das Statistische Bundesamt gibt die Krankheitskosten, welche durch Adipositas und sonstige Überernährung (ICD-10-E65 – E68) im Jahr 2015 verursacht wurden, mit 1099 Millionen Euro an [24]. Nicht in dieser Zahl enthalten sind die Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und ggf. Frühberentung sowie Folgeerkrankungen und damit verbundene medizinische Betreuung ambulant und stationär, es liegen jedoch zurzeit keine genauen Daten zu dieser Thematik vor. Knoll und Hauner schätzen die gesundheitsökonomische Belastung inklusive indirekter Kosten durch Adipositas und ihre Folgen für Deutschland auf 13 Milliarden Euro im Jahr 2003 [25].

1.1.3. Körperzusammensetzung bei Adipositas

1.1.3.1 Bedeutung der Körperzusammensetzung bei Adipositas

Wie bereits beschrieben wird zur Einschätzung des Übergewichtes und dem daraus resultierenden Risiko für Folgeerkrankungen der BMI genutzt. Aufgrund der einfach zu ermittelnden Ausgangsdaten Größe und Gewicht eignet er sich gut für die tägliche Praxis, seine Aussagekraft ist jedoch begrenzt. Sowohl ein adipöser Mann/ eine adipöse Frau sowie ein Bodybuilder beim Wettkampf

haben bei einer Größe von 1,73 m und einem Gewicht von 115 kg einen BMI von 38,4 kg/m² (Brandon Curry, Mr. Olympia 2019 [26]). Das Risiko, an Folgeerkrankungen wie DM2 oder Bluthochdruck zu erkranken, ist jedoch unterschiedlich hoch. Entscheidend dafür ist nicht die Gesamtkörpermasse, sondern die Körperzusammensetzung, hierbei vor allem der Körperfettanteil. Das Körperfett ist Ausdruck der Energiereserven des Körpers, und ein Überschuss an Körperfett lässt auf eine zu hohe Zufuhr von Kalorien im Verhältnis zum Energiebedarf schließen. Zudem produzieren Fettzellen verschiedene Mediatoren wie Adipokine oder Prostaglandine. Ein hoher Anteil an Körperfett führt daher auch zu hormonellen Veränderungen. Im Kapitel 1.2.2. Gesamtkörperinsulinsensitivität wird ausführlicher auf den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Gewebetypen (Fett, Muskel, Leber) sowie deren Bedeutung für den Glukosestoffwechsel und die Insulinsensitivität eingegangen.

1.1.3.2. Analyse der Körperzusammensetzung bei Adipositas

Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung gibt es verschiedene Ansätze. Je nach Modell wird der Körper dabei in verschiedene Ebenen aufgeteilt. Wang et. al. unterteilten in ihrer Arbeit von 2005 [27] den Körper in die folgenden fünf Ebenen: I.) atomar, II.) molekular, III.) zellulär, IV.) Gewebesystem und V.) gesamter Körper. Auf der Gewebesystemebene lassen sich nach Wang et. al. folgende Gewebe unterscheiden: Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Knochen, Blut und „weitere“. Die verschiedenen Gewebearten lassen sich direkt oder indirekt messen. Auf der Gesamtkörperebene kann zur Ermittlung der Körperkomposition in Bezug auf fettfreie Masse und Fettmasse die Bioimpedanzanalyse (BIA) verwendet werden. Bei dieser Methode werden die unterschiedlichen Widerstände der verschiedenen Gewebearten ausgenutzt. Teil-Bioimpedanzanalysen haben gezeigt, dass die Gesamtkörperimpedanz zum Großteil von der Impedanz der Extremitäten gebildet wird, sodass die Impedanz der Torsos unterschätzt wird. Diese Tatsache mindert die Sensitivität der Messmethode bei Personen mit ungleichmäßig verteiltem Fettgewebe. Des Weiteren werden die Ergebnisse von vorausgegangenen körperlichen Anstrengungen, der Körperposition und der Hauttemperatur beeinflusst. Auch muss die zu untersuchende Person dem Personenkreis entsprechen, welcher zur Erstellung der Gleichung zur Berechnung der fettfreien Masse (kg) genutzt wurde. Studien mit adipösen Erwachsenen, Athleten oder älteren Menschen haben gezeigt, dass die BIA eine eingeschränkte Genauigkeit in der Untersuchung von Gewichtsschwankungen in Längsschnittstudien aufweist [28]. Zur Berechnung der Körperkomposition kann die Messung des Körpervolumens genutzt werden. Dieses wurde früher durch Wiegen unter

Wasser bestimmt. Heutzutage besteht die Möglichkeit, das Körpervolumen durch Luftverdrängung zu bestimmen. In beiden Fällen nutzt man ein Zwei-Kompartimente-Modell, sodass als Ergebnis dieser Untersuchung die Fettmasse und die fettfreie Masse in Kilogramm vorliegen. Beim Wiegen unter Wasser wird das Gewicht der Person gemessen, nachdem sie vollständig untergetaucht ist und maximal ausgeatmet hat. Durch die Gewichts Differenz lässt sich nun die Dichte des gesamten Körpers bestimmen [28]. Unter Verwendung der Formeln von Siri (1956) oder Brozek et al. [29] lässt sich daraus der Anteil der Fettmasse errechnen. Diese Methode hat jedoch mehrere Nachteile. Zum einen benötigt man umfassendes Equipment, zum anderen gibt es verschiedene Patienten, welche diese Untersuchung nicht tolerieren, so z.B. kleine Kinder oder Patienten mit Lungenerkrankungen oder anderen Krankheiten, die es ihnen nicht ermöglichen, den Atem unter Wasser anzuhalten [28]. Diese Probleme werden bei der Ganzkörperdensitometrie mittels Luftverdrängung umgangen. Bei dieser Untersuchung wird das Volumen des Körpers durch die minimalen Luftdruck- und Volumenveränderungen in der Untersuchungskammer bestimmt (siehe auch Kapitel 2.3.2.). Unter Einberechnung des gemessenen oder prognostizierten Lungenvolumens kann dann das Körpervolumen und die Dichte errechnet werden. Ebenfalls unter Verwendung der Formeln von Siri oder Brozek et. al. kann daraus der Körperfettanteil berechnet werden [30]. Sowohl für normalgewichtige als auch adipöse Erwachsene und für Kinder (10-15 Jahre) konnte eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem Wiegen im Wasser und der Dichtemessung mittels Luftverdrängung bzgl. der Dichte des Körpers gezeigt werden. Die Mittelwerte der Differenzen variierten dabei von $-4,0$ bis $+1,9$ % Fettmasse % in den einzelnen Studien, was noch im Rahmen der 1,96-fachen Standardabweichung lag. Ein Vergleich mit Mehrfach-Kompartimentmethoden zeigte einen Mittelwert der Differenzen von 2-4 % Fettmasse %, welche ebenfalls noch im Bereich der 1,96-fachen Standardabweichung waren. Die Ganzkörperdensitometrie mittels Luftverdrängung lässt sich somit als praktikable Alternative zu früheren Messmethoden anwenden, da sie vergleichbare Ergebnisse liefert und gleichzeitig eine Messung von körperlich beeinträchtigten Personen und Kleinkindern möglich macht [28]. Die Bestimmung der Körperzusammensetzung durch ein Zwei-Kompartimentmodell wurde im Vergleich mit 16 Mehrfachkompartimentmodellen (drei bis sechs Kompartimente) als ausreichend genau bewertet. Dies gilt für gesunde Personen, deren Gesamtkörperwasser, und damit die Hydrierung der Fettmasse und der fettfreien Masse, den Voraussetzungen entspricht [28].

1.1.4. Aktuelle Therapie

Zur Therapie der Adipositas steht eine Vielzahl von Therapieoptionen mit unterschiedlich gutem Erfolg zur Verfügung, die nachfolgend erläutert werden. Dabei führt eine Gewichtsreduktion zu einer Vielzahl von metabolischen Verbesserungen, z.B. einer Verbesserung der Insulinsensitivität, der Blutfette und des Blutdrucks [31,32]. Auch die nicht alkoholische Leberverfettung (NAFLD), als Ausdruck einer vermehrten Speicherung von Fett im Rahmen eines metabolischen Syndroms, bessert sich unter niedrigkalorischen Diäten, unabhängig ob diese Diäten einen reduzierten Kohlehydrat- oder Fettanteil hatten [33]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer Gewichtsreduktion.

1.1.4.1. Ernährungsumstellung

Zur Therapie der Adipositas mittels Ernährungsumstellung empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) ein Energiedefizit von 500-600 kcal pro Tag. Über einen Zeitraum von drei Monaten wäre ein Gewichtsverlust von 0,5 kg pro Woche möglich [2].

Für eine vollwertige, ausgewogene Ernährung gibt die DGE folgende Referenzwerte vor:

- maximal 30 % der täglichen Energiezufuhr sollte durch Fett gedeckt werden,
- maximal 20 % der täglichen Energiezufuhr sollte durch Protein gedeckt werden,
- mindestens 50 % der täglichen Energiezufuhr sollte durch Kohlehydrate gedeckt werden, wovon 30 g pro Tag an Ballaststoffen zu sich genommen werden soll.

Die DGE empfiehlt zum Erreichen des Energiedefizits von 500 kcal die tägliche Fettzufuhr auf 60 g pro Tag zu reduzieren. Auch eine Reduktion der Kohlehydratzufuhr ist möglich. Vor allem am Anfang ist die Gewichtsreduktion unter einer kohlenhydratreduzierten Diät im Vergleich mit der fettreduzierten Diät größer; die Langzeiteffekte unterscheiden sich jedoch nicht signifikant [34]. Die Verschlechterung der Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Werte unter einer kohlehydratreduzierten Diät muss vor allem in Bezug auf das erhöhte kardivaskuläre Risiko von adipösen Patienten kritisch betrachtet werden [34]. Der positive Effekt der Gewichtsreduktion durch eine kurzfristige kohlehydratreduzierte Diät wird nach aktueller wissenschaftlicher Meinung jedoch vergleichsweise als höherwertig angesehen [35]. In einer weiteren Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Kohlehydratreduzierung und erhöhter Proteinzufuhr nach sechs Monaten einer Diät mit einer Fettreduktion und einer erhöhten Kohlehydratzufuhr bezüglich einer Gewichtsreduktion überlegen war, dies war auch zum Teil noch nach 12 Monaten zu beobachten. Auch die HDL-Cholesterin- und Triglyzeridwerte waren verbessert, die LDL-Cholesterin- und Gesamtcholesterinwerte waren jedoch verschlechtert [36]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1638 Probanden (w, m, d) wurde der Effekt von

verschiedenen Diäten, welche alle zu einem Energiedefizit von 750 kcal pro Tag führten, untersucht. Es wurden Diäten mit einer reduzierten Fettzufuhr und einer erhöhten Proteinzufuhr verglichen. Auch die unterschiedliche Zufuhr an Kohlehydraten wurde in die Analyse aufgenommen. Nach zwei Jahren unterscheiden sich die durchschnittlichen Effekte der verschiedenen Diäten nicht signifikant, sodass der Schluss gezogen werden kann, dass eine Gewichtsreduktion durch eine reduzierte Energiezufuhr, unabhängig von der Zusammensetzung der Diät, erzielt wird [33]. Allerdings haben Subanalysen gezeigt, dass der Gewichtsverlust insbesondere dann deutlicher war, wenn die Empfehlung einer erhöhten Proteinzufuhr auch in die Tat umgesetzt wurde. Zudem deuten auch die Daten der DIOGenes-Studie auf einen langfristigen positiven Effekt einer erhöhten Proteinzufuhr hin [37].

Neben den unterschiedlichen Zusammensetzungen der einzelnen Diäten werden auch Diäten mit verschiedenen Energiemengen differenziert. Bei der niedrigkalorischen Diät nimmt der Patient 800 – 1200 kcal pro Tag zu sich, je nach seinem individuellen Ruheenergiebedarf und dem Ausmaß seiner körperlichen Aktivität. Die sehr niedrigkalorischen Diäten zeichnen sich durch eine Energiezufuhr von weniger als 800 kcal pro Tag aus [38]. Diese sollte nicht länger als 12 Wochen und nur von Personen mit einem BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ angewendet werden [2]. Es ist für Patienten schwer bis nicht möglich, bei einer solch niedrigen Energiezufuhr alle wichtigen Mikronährstoffe in optimalen Mengen zu sich zu nehmen. Um einer Mangelernährung während der sehr niedrigkalorischen Diät vorzubeugen, werden häufig fertige Formula-Diäten genutzt. Diese enthalten alle wichtigen Inhaltsstoffe und ermöglichen durch eine definierte Anzahl an Portionen die ausreichende Aufnahme von Mikronährstoffen [39]. Durch das Streichen aller nicht Formula-Nahrung und die definierten Portionsgrößen kann die Compliance des Patienten gesteigert werden [39]. In einer Metanalyse von sechs randomisierten Studien konnte nach 12 Monaten zwischen Probanden, welche durch eine Energiedefizit von 500 - 800 kcal/d abgenommen haben und Probanden, welche mit einer sehr niedrig kalorischen Diät von $< 800 \text{ kcal pro Tag}$ abgenommen haben, kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden [38]. Obwohl die Probanden mit der sehr niedrigkalorischen Diät am Anfang wesentlich schneller Gewicht verloren, war der Effekt nach 12 Monaten ausgeglichen [38]. Nach einem schnellen Gewichtsverlust mit Hilfe von sehr niedrigkalorischen Diäten wurde häufig eine erneute Gewichtszunahme beobachtet. Dieses „weight regain“ ist besonders gefährlich, da sich die fettfreie Masse anteilig weiter verringert, weil bei der Gewichtszunahme eher an Fett als an Muskelmasse zugenommen wird [40]. In der LookAHEAD Studie konnte über einen langen Zeitraum beobachtet werden, dass ein anfänglicher ausgeprägter Gewichtsverlust langfristig zu einem geringeren Gewicht führt [41]. Daher sind nach einer Gewichtsreduktion Maßnahmen zur Gewichtserhaltung essentiell.

Besonders effektiv waren dabei in Studien eine medikamentöse Stabilisierung, Mahlzeitenersatz oder eine proteinreiche Diät zu sein [42]. Körperliche Aktivität und Nahrungsergänzungsmittel hatten keinen Effekt [42]. Mai et. all. zeigten in ihrer Studie, dass eine Intervention mittels Edukation zu gesunder Ernährung, Verhaltensmodifikation und psychologische Betreuung zu einem Erhalt der Gewichtsreduktion (mittels Formuladiät) führt. Allerdings kommt es nach Beendigung der Intervention wieder zu einer Gewichtszunahme [43].

1.1.4.2. Körperliche Aktivität

In einem systematischen Review wurden verschiedene Arten der körperlichen Aktivität verglichen, so z.B. Walking, Joggen oder Fahrradfahren. Wurde diese gesteigerte Aktivität nicht mit anderen Interventionen kombiniert, konnte ein minimaler Gewichtsverlust festgestellt werden [44]. Eine Kombination aus Ausdauertraining und Krafttraining kann genutzt werden, da keine der Trainingsarten hinsichtlich der zuvor genannten Effekte der anderen überlegen war [44].

Kombiniert man die gesteigerte körperliche Aktivität mit einer Ernährungsumstellung, so sind sowohl die kurzfristigen als auch die langfristigen Erfolge (ein Jahr) bei der Gewichtsreduktion größer (20 % mehr Gewichtsverlust), als wenn nur eine Ernährungsumstellung zur Gewichtsreduktion genutzt wurde [45]. In einem Cochrane-Review mit 43 Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Steigerung der körperlichen Aktivität zu einem leichten Gewichtsverlust führt [32,46]. Es konnte eine Verbesserung der Blutdruck-, der Triglycerid- und der Nüchternblutglukosewerte nachgewiesen werden. Eine Kombination aus körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung (niedrigkalorische Diät, fettreduzierte Diät oder die Kombination aus beidem) führte zu einem größeren Gewichtsverlust als nur die Steigerung der körperlichen Aktivität oder nur eine Ernährungsumstellung. Die Art der körperlichen Aktivität, d.h. Aktivität mit geringer oder hoher Intensität, hatte in einer Kombination mit einer Ernährungsumstellung keinen Einfluss auf die Gewichtsreduktion oder kardiovaskuläre Risikofaktoren [32].

1.1.4.3. Verhaltensmodifikation

Bei der Verhaltensmodifikation kann man zwei verschiedene Ansätze unterscheiden, die sich jedoch überschneiden. Bei der sogenannten Lebensstilintervention geht es hauptsächlich um die Anpassung der Essgewohnheiten und die Steigerung der körperlichen Aktivität. Es sind jedoch häufig auch verhaltenstherapeutische Techniken enthalten. Bei der (kognitiv-) verhaltenstherapeutischen Behandlung werden häufig auch die Bereiche Ernährung und Bewegung mit angesprochen [2]. Zu den verhaltenstherapeutischen Methoden gehören die

Steigerung der Impulskontrolle, Selbstbeobachtung, Problemlösung, Zielsetzung und Verstärkung. Diese Methoden an sich können bereits zu einem Gewichtsverlust führen, sind aber am effektivsten, wenn sie mit einer Ernährungsumstellung und Bewegung kombiniert werden [46]. Bezüglich der Impulskontrolle konnte gezeigt werden, dass Probanden mit einer stärkeren Impulskontrolle mittels Diät mehr Gewicht verlieren als solche mit weniger stark ausgeprägter Impulskontrolle [47]. Eine Weiterführung der Untersuchungen zum Langzeiteffekt zeigte, dass eine Einschätzung der Impulskontrolle nach einer Diät eine realistische Vorhersage bezüglich des Risikos der erneuten Gewichtszunahme erlaubt [48].

1.1.4.4. Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie der Adipositas können in Deutschland drei verschiedene zugelassene Medikamente genutzt werden, welche auf unterschiedlichen Wegen den Gewichtsverlust unterstützen [49]. Nachfolgend werden diese kurz hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung beschrieben.

Das Medikament Orlistat verhindert die Spaltung von Fetten im Magen-Darm-Trakt durch Blockade der gastrischen und pankreatischen Lipase. Es kommt zu einer Reduktion der Aufnahme von freien Fettsäuren von ca 33 %. In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie nahmen Probanden unter Orlistat 4,4 kg innerhalb eines Jahres ab [50]. Mögliche Nebenwirkungen umfassen Steatorrhoe, gesteigerte Darmaktivität und Stuhldrang. Aufgrund der Nebenwirkungen kam es im Rahmen von klinischen Studien bei 8 % der Probanden zu einer Beendigung der Einnahme [50].

Das Medikament Liraglutid ist ein GLP-1 Analogon, welches die Insulinfreisetzung aus den β -Zellen steigert und gleichzeitig die Glucagonfreisetzung verringert. Desweiteren verzögert es die Magenentleerung und reduziert den Appetit. In einer Metaanalyse von 23 randomisiert-kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass die Einnahme von Liraglutid über 12-26 Wochen zu einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von 5,2 kg führte [51]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Obstipation [50]. Aufgrund der Nebenwirkungen beendeten 13 % der Patienten die Einnahme. Unter Therapie mit Liraglutid kam es zu einem erhöhten Risiko für eine Cholelithiasis. Im Tiermodell kam es zu einer Zunahme an Pankreas-, Brust- und Darmkrebs sowie einer gesteigerten Proliferation von C-Zellen der Schilddrüse [50].

Das Medikament Mysimba® besteht aus einer Kombination aus einem Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer und einem μ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten. Beide Medikamente werden Einzeln auch zur Therapie von Nikotin, Opiat- und Alkoholabhängigkeit

eingesetzt. Sie zielen darauf ab, den Heißhunger zu reduzieren und somit eine Gewichtsreduktion durch Kalorienreduktion und körperlicher Aktivität zu unterstützen. In den Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien konnte die Einnahme von Mysimba® zu einer signifikanten Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo beitragen (8,1 % vs. 1,8 %). Mögliche Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, Obstipation, Erbrechen und Schwindel [49]. In den doppelblind Placebo-kontrollierten Sicherheitsstudien der Herstellerfirma beendeten 23,8 % der Probanden die Einnahme aufgrund der zuvor genannten Nebenwirkungen [Fachinformation Mysimba 12/2017].

Obwohl die Medikamente den gewünschten Effekt der Gewichtsreduktion in Studien nachweisen konnten, haben sie teilweise deutliche Nebenwirkungen. Vorallem die Langzeittherapie birgt ein Risiko für vermehrte Nebenwirkungen [50]. Die medikamentöse Therapie sollte begleitet werden von auf den Patienten individuell angepassten Lebensstilveränderungen, wie Ernährungsumstellung und Verhaltensmodifikation, um einen langfristigen Erfolg zu erzielen [50].

1.1.4.5. Operative Therapie

Die operative Therapie der Adipositas wird laut S3-Leitlinie für Patienten mit einem BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ empfohlen, bei denen eine konservative Therapie aus Ernährungsumstellung, körperlicher Aktivität, Verhaltensmodifikation oder medikamentöser Therapie in einem Zeitraum von insgesamt sechs Monaten innerhalb von zwei Jahren nicht zu einer ausreichenden Gewichtsreduktion geführt hat. Liegen Begleiterkrankungen wie z.B. DM2, koronare Herzerkrankung, arterieller Hypertonus, POCS und weitere vor, so kann dem Patienten bereits ab einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ nach nicht erfolgreicher konservativer Therapie eine operative Versorgung angeboten werden [52]. Durch eine operative Therapie war es in Studien möglich, eine größere Gewichtsreduktion zu erreichen als mit Lebensstiländerungen [52]. Der direkte Vergleich zwischen operativer Therapie und Lebensstiländerung zeigte in randomisiert-kontrollierten Studien eine HbA1c-Reduktion von durchschnittlich 2,0 % mittels operativer Therapie vs. 0,5 % mittels konservativer Therapie durch Lebensstiländerung [52]. Dieser Effekt war am nachhaltigsten bei Patienten, welche erst seit kurzer Zeit einen nicht insulinpflichtigen DM2 hatten [52].

Dabei stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Beim Schlauchmagens ist ein Gewichtsverlust von ca. 50 % innerhalb von fünf Jahren beschrieben [52]. Beim proximal Roux-en-Y Magenbypass zeigt sich eine Gewichtsreduktion von ca. 60 – 65 % innerhalb von fünf Jahren [52]. Eine chirurgische Therapie der Adipositas ist auch mittels adjustierbarem Magenband möglich. Aufgrund des geringen Gewichtsverlustes und der Langzeitfolgen wird dieser Eingriff

jedoch immer weniger durchgeführt. Langfristig betrug der durchschnittliche Gewichtsverlust nach zehn Jahren noch 14 % und nach 15 Jahren noch 13 %.

1.2. Insulinsensitivität

Eine der wesentlichen metabolischen Folgen der Adipositas ist eine verminderte Insulinsensitivität. Mit dem Begriff der Insulinsensitivität wird die Eigenschaft beschrieben, wie ein Gewebe auf Insulin reagiert. Je höher die Sensitivität, desto besser die Reaktion, d.h. die insulinvermittelten Effekte sind bereits bei geringen Insulinspiegeln vorhanden. Eine niedrige Insulinsensitivität bzw. eine Insulinresistenz, zeichnet sich durch eine Störung der Signaltransduktion aus. Für einen adäquaten Glukosestoffwechsel werden dementsprechend kompensatorisch hohe Insulinwerte benötigt [4].

1.2.1. Molekulare Grundlagen des Glukosestoffwechsels

Um ein Verständnis für die Ursachen und Wirkungen der Insulinresistenz zu bekommen, muss man sich die Effekte des Insulins und die einzelnen Elemente der Insulinsignalkaskade ansehen. Neben den möglichen Störungen der Insulinwirkung am Rezeptor und in der Postrezeptor- Signaltransduktion sollte auch der insulinabhängige Glukosetransporter GLUT-4 betrachtet werden. Eine Insulinresistenz äußert sich je nach Gewebe unterschiedlich.

1.2.1.1. Insulin und seine Sekretion

Insulin wird von den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas produziert und dort gespeichert. Seine Speicherung erfolgt als Zink-Insulin-Hexamer in Sekretgranula [53], wobei das gespeicherte Proinsulin, welches noch das C-Peptid enthält und in seiner Wirksamkeit dadurch reduziert ist (nur ca. 10 % Wirksamkeit) [54], durch Proproteinkonvertasen in „reifes“ Insulin und das C-Peptid gespalten wird. Die „reifen“ Sekretgranula werden nah der Plasmamembran gelagert. Nach der Sekretion liegen noch ca. 2,5 % des Insulins als Proinsulin im Blut vor [55]. Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz oder einem DM2 haben erhöhte Plasmakonzentrationen von Proinsulin [54]. Dies ist vermutlich eine Folge der Hyperglykämie, welche zur ständigen Insulinsekretion führt. Dadurch werden auch noch nicht „reife“ Granula mit mehr Proinsulin genutzt [55].

Insulin hat eine Halbwertszeit von sieben bis 15 Minuten [55]. Nach einer oralen Glukosezufuhr kommt es zu einer zweiphasigen Insulinausschüttung. Die erste Phase zeichnet sich durch eine schnelle Ausschüttung (Minuten) von Insulin aus, die zweite Phase ist länger andauernd (Stunden) [54]. Dies ist wichtig für die Insulinrezeptorfunktion. Schon in der Frühphase des DM2 kann man eine Abschwächung dieser normalen Sekretionsphasen nachweisen. Die schnelle Sekretion ist stark reduziert oder vollständig aufgehoben, die langsame Phase ist noch vorhanden [54]. Gibt man eine Glukoselösung intravenös, so lässt sich eine biphasische Sekretion beobachten. In der ersten Phase kommt es innerhalb von 10 Minuten zu einer maximalen Insulinausschüttung, welche nach wenigen Minuten wieder schwächer wird. In der zweiten Phase nach diesen 10 Minuten ist die Insulinsekretion anhaltend hoch. Man vermutet, dass dieser Unterschied zwischen den Phasen durch verschiedene Speicherformen des Insulins bedingt ist [53]. So werden in der ersten Phase Sekretgranula nahe der Plasmamembran genutzt, wohingegen in der zweiten Phase Granula aus dem Reservepool genutzt werden, welche eher nicht nahe an der Plasmamembran liegen [55].

Normalerweise beträgt der Blutzuckerwert 70-80 mg/dl mit einer arterio-venösen Differenz von 5-10 %. Der Hauptreiz der Insulinsekretion ist der postprandiale Blutzuckeranstieg [55]. Die Glukose gelangt insulinunabhängig mittels GLUT-1 Transporter in die beta-Zellen. Diese weisen durch eine hohe Anzahl an GLUT-1 Transportern intrazellulär die gleiche Glukosekonzentration wie extrazellulär bzw. im Blut auf [55]. In den β -Zellen wird die Glukose metabolisiert, und durch den Anstieg von ATP kommt es zur Hemmung des ATP-abhängigen Kaliumkanals, was zu einer Zelldepolarisation und einem darauffolgenden Kalziumeinstrom führt. Dadurch erfolgt eine Exozytose der Insulinsekretgranula. Auch Proteine und Fette aus der Nahrung lösen eine Insulinsekretion aus, jedoch in einem viel geringeren Umfang als der Blutzuckeranstieg.

Zudem wird die Aktivität der β -Zellen auch vom Sympathikus reguliert, welcher vermittelt durch α_2 -Rezeptoren die Insulinausschüttung hemmt. Im Gegensatz stimuliert der Parasympathikus, vermittelt durch M3-Rezeptoren, die Insulinausschüttung. Dieser Regelkreis der sympathischen und parasympathischen Aktivierung ist Sollwert-geführt und wird anhand des Blutzuckerspiegels reguliert [53].

Durch den Blutkreislauf wird das Insulin zu seinen Zielgeweben transportiert. Am höchsten ist die Insulinkonzentration, bedingt durch die Einmündung der V. pancreatica in die V. porta, in der Leber [53]. Hier hemmt Insulin die hepatische Glukoseproduktion (Gluconeogenese). In der Leber

werden dann bereits 50-70 % des Insulins endozytiert und abgebaut, nur der Rest erscheint peripher. Anschließend werden 20-30 % des Insulins von den Muskel- und Fettzellen und 10-20 % des Insulins von der Niere samt Insulinrezeptor abgebaut [54].

1.2.1.2. Insulinwirkung

Insulin wirkt im Körper anabol und ist für die Aufnahme von Glukose in die Zielzellen, wie Fettzellen, Muskelzellen und Leberzellen, unerlässlich. In den Zielzellen wirkt Insulin stimulierend auf die Produktion von Glykogen aus Glukose, von Triglyzeriden aus freien Fettsäuren und von komplexen Eiweißmolekülen aus Aminosäuren. Der insulinabhängige Glukose-Carrier GLUT-4 sorgt als Uniportcarrier für einen passiven Transport entsprechend dem Konzentrationsgefälle der Glukose in die Zelle. Er ist in Skelettmuskel, Herzmuskel und Fettgewebe zu finden [53].

1.2.1.3. Insulinrezeptor und Signalkaskade

Der Insulinrezeptor besteht aus zwei membrandurchspannenden β -Ketten sowie zwei extrazellulären α -Ketten, welche zusammen ein Tetramer bilden. Die α -Kette bindet mit hoher Affinität Insulin, und es kommt zu einer Autophosphorylierung der Tyrosinreste der β -Kette durch die Tyrosinkinase.

Durch die nachfolgende Phosphorylierung der Insulinrezeptorsubstrate (IRS) können zwei unterschiedliche Signalübertragungswege eingeschlagen werden. Zum einen kann durch die Aktivierung der Proteinkinase B (PKB) ein metabolischer Effekt des Insulinsignals ausgelöst werden. Dadurch wird die Glykogensynthese, die Lipogenese, die Proteinsynthese, die Glykolyse und der Glukosetransport durch Translokation von GLUT-4 in die Zellmembran gesteigert und die Glukoneogenese gehemmt. Es werden Glukosetransporter aus dem Zellinneren durch Translokation in die Plasmamembran eingebaut [55]. Es gibt unter den 12 verschiedenen Transportern insulinabhängige, wie den GLUT-4, welcher ubiquitär vorkommt, glukoseabhängige, wie den GLUT-1, welcher im Gehirn zu finden ist, und den GLUT-2 in der Leber, oder natriumabhängige, wie den GLUT-3, welcher im Gastrointestinaltrakt exprimiert wird [55].

Zum anderen kann durch die Aktivierung des Mitogenaktivierten-Proteinkinase (MAPK)-Weges die Expression von Genen gesteigert werden, welche für die Zelldifferenzierung, Proliferation und

Proteinbiosynthese verantwortlich sind [55]. Eine Insulinresistenz kann sich somit auf den metabolischen und/oder den mitogenen Effekt des Insulins auswirken.

Patienten mit DM2 wiesen in in-vivo Untersuchungen eine verminderte Translokation von GLUT-4 in die Zellmembran auf, obwohl die GLUT-4 Expression nicht signifikant verändert war. Ob dies Ursache oder Folge der Insulinresistenz ist, kann noch nicht mit Bestimmtheit gesagt werden [55].

Sportliche Aktivität verbessert die Insulinsensitivität durch den Gewichtsverlust und die gesteigerte Fitness, aber auch unabhängig von diesen beiden Faktoren [6]. So bewirkt Muskelarbeit eine insulinunabhängige Glukoseaufnahme über den 5'AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK)-Weg [50]. Untersuchungen zeigen, dass dieser Weg von Insulinresistenz und DM2 nicht beeinflusst wird [50]. Auch die insulinabhängige Glukoseaufnahme mittels GLUT-4 ist noch vier Stunden nach einer körperlichen Aktivität um das 2- bis 4-fache verbessert und die Glykogensynthese ist gesteigert [51]. Inaktivität hingegen führt zu einer Veränderung der Genexpression hin zu einem metabolischen Status der Insulinresistenz. Dieser Effekt konnte schon nach neuntägiger Bettruhe bei gesunden Probanden beobachtet werden und war immer noch trotz anschließendem Training nach vier Wochen anhand veränderter Genexpression nachweisbar [52].

1.2.2. Insulinsensitivität der Zielgewebe

Da die Signalkaskade viele Redundanzen und Kompensationsmechanismen aufweist, führt eine Störung einzelner Übertragungselemente nicht automatisch zu einer Insulinresistenz. Je nach gestörtem Bereich ergibt sich eine unterschiedlich starke Beeinflussung der metabolischen und/oder mitogenen Effekte.

Proteinkinase-A (PKA) und Proteinkinase-C (PKC) können durch Phosphorylierung der β -Kette die Aktivität der Tyrosinkinase blockieren. Dieser Eingriff in die Signaltransduktion wird als möglicher Wirkmechanismus von Fettsäuren und Zytokinen diskutiert, welche als Inhibitoren der Insulinwirkung agieren [64]. Die Signalkaskade wird weitergeleitet über die Insulinrezeptorsubstrate (IRS) -1, -2 und -4. Ein Eingriff in die Signaltransduktion auf dieser Ebene ist z.B. durch den Tumornekrosefaktor α (TNF- α) möglich, welcher durch eine Phosphorylierung von IRS-1 das Insulinsignal abschwächt [64]. Diese Mechanismen führen letztendlich zu einer verminderten Insulinsignalwirkung mit reduzierter Glukoseaufnahme in die Zielzellen.

Bei der Untersuchung von Insulinrezeptoren von DM2 Patienten konnten keine oder nur sehr selten Mutationen des Rezeptors festgestellt werden. Auch eine signifikante Reduktion der Rezeptoranzahl auf den Zielzellen konnte in diesen Patienten nicht gezeigt werden [55]. In zahlreichen Studien an Muskel- und Fettzellen konnte in vitro allerdings eine verminderte Aktivierung von IRS-1 und -2 sowie eine verminderte Aktivität der PKB bei DM2 Patienten nachgewiesen werden. Es wird davon ausgegangen, dass der Insulinresistenz eine gestörte Signalübertragung durch eine verminderte Autophosphorylierung zu Grunde liegt. Diese verminderte Autophosphorylierung ist vermutlich eine Folge der metabolischen Veränderungen, wie z.B. Hyperglykämie und/oder Dyslipidämie. Zwar konnten auch Genpolymorphismen der IRS-Proteine und PKB bei DM2 Patienten nachgewiesen werden, ihr Vorkommen und ihre Bedeutung für die Insulinresistenz sind jedoch sehr unterschiedlich zwischen verschiedenen Populationen. Bei einer Insulinresistenz ist der metabolische Effekt über IRS und PKB in seiner Wirksamkeit vermindert, der mitogene Effekt über den MAPK Weg ist jedoch nicht betroffen [55].

1.2.2.1. Fettgewebe

Insulin hat im Fettgewebe die Aufgabe, die Mobilisierung von bereits gespeichertem Fett (Lipolyse) zu verhindern und die Lipoproteinlipase (LPL) zu aktivieren [6]. Die aktivierte LPL spaltet freie Fettsäuren von den Triglyzeriden im Blut ab und ermöglicht es der Zelle so, die freien Fettsäuren aufzunehmen und weiter zu verstoffwechseln. Durch GLUT-4 in die Fettzelle eingeschleuste Glukose wird zu Acetyl-CoA verstoffwechselt und in die Triglyzeride eingebaut bzw. in α -Glycerophosphat umgewandelt und verstärkt die weitere Veresterung von Fettsäuren zu Triglyzeriden. Dies induziert damit zusammenfassend eine vermehrte Lipidspeicherung in den Adipozyten. Das Fettgewebe, vor allem viszerales Fett, agiert zudem durch die Produktion zahlreicher Mediatoren ähnlich wie ein endokrines Organ. Einige dieser Mediatoren fördern die Insulinresistenz. Einen Effekt haben dabei nicht nur das die Organe umgebende Fettgewebe, sondern auch Fetteinlagerungen in Leber, Muskel und Pankreas [55]. Vor allem die von den Fettzellen produzierten freien Fettsäuren spielen eine wichtige Rolle. Sie werden vermehrt gebildet durch eine gesteigerte Lipolyserate, welche durch eine verminderte Wirksamkeit des Insulins und einen gesteigerten Sympathikotonus bei vermehrtem viszeralen Fett zustande kommt [56]. Durch eine erhöhte Fettsäureoxidationsrate führen sie zu einer Insulinresistenz der Zielzellen. Durch die oben beschriebene direkte Wirkung der freien Fettsäuren auf die Insulinsignalkaskade kann die Insulinwirkung gehemmt werden. Hierbei spielt, wie erwähnt, die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC)

mit Phosphorylierung des Insulinrezeptors und/oder dem Insulinrezeptorsubstrat, welche dadurch in ihrer Aktivität gehemmt werden, eine entscheidende Rolle. Ein weiterer Mediator der Adipozyten ist das Adiponektin [55]. Schlanke Menschen haben im Vergleich zu adipösen Menschen einen höheren Adiponektinspiegel. Bei experimentellen Gaben von Adiponektin konnte eine Verbesserung der Insulinsensitivität und eine Senkung des Blutzuckerspiegels durch Aktivierung der 5'AMP Kinase beobachtet werden. Des Weiteren wirkte Adiponektin in diesen Untersuchungen antiinflammatorisch [55]. In einer Untersuchung zum Einfluss einer Gewichtsreduktion auf den Adiponektinspiegel wurde ein signifikanter Anstieg nach einer sechsmonatigen Diät nachgewiesen [57].

Eine Zunahme von Körperfett, vor allem des viszeralen Fettanteils, bewirkt zudem eine vermehrte Freisetzung von inflammatorischen Molekülen, wie TNF- α , IL-6 und freien Fettsäuren, welche allesamt zu einer Reduzierung der Empfindlichkeit der Zielzellen für Insulin führen [54]. Des Weiteren führen sie zu einer chronischen Inflammation, welche arteriosklerotische Prozesse begünstigt [55]. Durch die vielen metabolischen Prozesse kommt es vermehrt zu oxidativem Stress, Angiogenese, Fibrose und zum Zelltod (Apoptose), was eine chronische Entzündung mit erhöhten Werten für CRP, IL-6, TNF- α und die Immigration von Entzündungszellen, wie Makrophagen, nach sich zieht [58]. Dabei gehen Wissenschaftler (w, m, d) davon aus, dass die die normale Reaktion der Fettzellen auf ein Übermaß an Energiezufuhr, eine Volumenzunahme sowie teilweise auch eine Zellvermehrung, eine Grenze hat [58]. Oberhalb dieser Grenze muss der Körper andere Mechanismen zur Energiespeicherung, wie die ektope Fetteinlagerungen, nutzen. Das subkutane Fettgewebe, z.B. an Oberschenkel oder Bauch, als Fettspeicher hat einen geringeren Einfluss auf Erkrankungen wie Insulinresistenz, DM2 und Bluthochdruck. Das viszerale Fett und die ektopen Fetteinlagerungen hingegen zeigen hingegen einen Zusammenhang mit den zuvor genannten Erkrankungen [58]. Adipöse mit wenig viszeralem Fett und ohne Leberverfettung, welche zusätzlich normwertige Blutfettwerte und Blutdruckwerte hatten, haben ein geringeres Risiko an kardiometabolischen Erkrankungen, wie DM2 und KHK, zu erkranken [59]. Diese „gesunden Adipösen“ (metabolically healthy obesity) entsprechen 10-20 % der adipösen Bevölkerung und zeichnen sich durch normwertige Entzündungsparameter sowie eine normale Funktion des Fettgewebes aus [59]. Dies verdeutlicht, welchen unterschiedlichen Effekt die Fettverteilung und Gewebefunktion auf den Organismus haben. Studien konnten jedoch zeigen, dass 30 – 50 % der gesunden Adipösen im Verlauf ein metabolisches Syndrom entwickeln [59].

1.2.2.2. Leber

In der Leber wirkt Insulin durch eine Hemmung der Glukoneogenese. Da die Insulinsekretion durch einen Blutzuckeranstieg bedingt ist, ist eine weitere Produktion von Glukose nicht nötig. In Nüchternphasen sinkt der Glukose- und Insulinspiegel und die Hemmung der Glukoneogenese lässt nach, sodass durch die Produktion von Glukose ein adäquater Blutzuckerspiegel sichergestellt wird. Im Rahmen der Insulinresistenz wird die Glukoneogenese nur unzureichend gehemmt, und es kommt zu einer vermehrten hepatischen Glukoseproduktion trotz normaler Glukosekonzentrationen. Diese führt dann vor allem zu erhöhten Nüchternblutzuckerwerten. Dabei haben auch hier die freien Fettsäuren einen die Insulinresistenz induzierenden Effekt. Wie bereits beim Muskel erwähnt, spielt auch hier die Fetteinlagerung in das Gewebe eine Rolle bei der Entstehung der Insulinresistenz. Die nicht alkoholisch bedingte Fettleber (NAFLD) korreliert eng mit der Insulinresistenz und kann häufig bei DM2 Patienten nachgewiesen werden. Eine Verbesserung des Lebensstils führt zu einem Rückgang der Leberverfettung und einer Verbesserung der Insulinresistenz [55]. Die Leberverfettung im Rahmen der NAFLD entsteht dabei einerseits aus Einlagerungen von Nahrungsfetten sowie Fetten, die aus Adipozyten z.B. bei Apoptose und Lipolyse freigesetzt werden, und andererseits aus der Fettsynthese aus Kohlehydraten [60]. Die Hyperinsulinämie als Teil der Insulinresistenz triggert dabei ausgewählte Gene, welche zur intrahepatischen Fettsynthese (Lipogenese) beitragen. Die erhöhten Blutglukosewerte liefern die Baustoffe zur Lipogenese [60]. Zudem hemmt Insulin in der Leber die β -Oxidation, also den Abbau von freien Fettsäuren zur Energiegewinnung [53]. Einige Wissenschaftler nehmen an, dass die Insulinresistenz einen gewissen Anpassungsmechanismus des Körpers an die Adipositas darstellt, um die weitere Speicherung von Fett zu begrenzen [6]. Im Zustand der Insulinresistenz wird anscheinend der β -Oxidation von Fettsäuren der Vorrang gegeben vor der Speicherung von Fettsäuren oder der Glukoseoxidation. Es besteht somit die Möglichkeit, dass bedingt durch die Insulinresistenz ein Status der Fett-Balance erreicht werden kann, in welchem die Menge an mit der Nahrung konsumiertem Fett und der Gesamtmenge an durch β -Oxidation verbranntem Fett sich ausgleichen [6].

1.2.2.3. Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur ist bezüglich der Aufnahme der Glukose aus dem Blut von großer Bedeutung. Hier werden postprandial ca. 80 % der Glukose insulinabhängig aufgenommen [55,61]. Insulin bewirkt in der Skelettmuskulatur eine vermehrte Glukoseaufnahme und -speicherung [62].

Die vermehrte Glukoseaufnahme geschieht durch die oben beschriebene vermehrte insulinbedingte Translokation von GLUT-4 an die Zelloberfläche der Muskelzellen [62]. Die aufgenommene Glukose wird dann zum Großteil in Form von Glykogen gespeichert. Insulin bewirkt dabei einerseits eine Dephosphorylierung von ausgewählten Enzymen zur Steigerung der Gluconeogenese sowie zur Reduktion der Glykogenolyse, andererseits eine vermehrte Transkription von ausgewählten Enzymen, welche in der Gluconeogenese in der Skelettmuskulatur eine Rolle spielen [62]. Liegt eine Insulinresistenz vor, so wird weniger Glukose in den Muskel aufgenommen, was sowohl in Clamp- als auch in PET-Untersuchungen nachgewiesen werden konnte [55]. Aufgrund des großen Anteils der Glukose, welche von der Muskulatur aufgenommen wird, trägt eine muskuläre Insulinresistenz entscheidend zu Hyperglykämie bei [62]. Die muskuläre Insulinresistenz wird als eine der ersten Veränderungen bei der Entstehung eines DM2 erachtet [61]. Zur Entstehung einer solchen Resistenz des Muskelgewebes trägt die ektope Fetteinlagerung bei. Die ektopen Einlagerungen und das vermehrte viszerale Fett verursachen eine Erhöhung der freien Fettsäurespiegel und Fettzellmediatoren (Adipozytokine), welche zu einer chronischen Inflammation führen [58]. Wie zuvor beschrieben, werden Entzündungsmediatoren wie TNF- α von Fettzellen im Rahmen der Apoptose freigesetzt. Zusätzlich zu diesem freiwerdenden Fett verursacht TNF- α selbst eine Lipolyse, die den Anteil freier Fettsäuren weiter steigert [62]. Es wird vermutet, dass die vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren aus Fettzellen auch eine fettgetriggerte Insulinresistenz über die Beeinflussung des Insulinrezeptors verursacht [62]. Auch eine Störung im Bereich der Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum im Sinne von oxidativem Stress und ER-Stress werden diskutiert [62].

1.2.3. Methoden der Evaluation der Insulinsensitivität

Im Rahmen der Insulinresistenz kommt es zu einer Hyperinsulinämie, um der reduzierten Wirksamkeit entgegenzuwirken. Auf Grund der großen natürlichen Varianz der Werte und ihrer Abhängigkeit vom aktuellen Blutzuckerwert, der Nierenfunktion oder den Bestimmungsmethoden lassen sich die absoluten Werte nicht immer gut vergleichen. Daher wurden zur besseren Vergleichbarkeit verschiedene Modelle und Parameter errechnet, von denen ausgewählte nachfolgend erläutert werden.

1.2.3.1. Gesamtinsulinsensitivität

Eine etwas genauere und ebenfalls einfache Untersuchung zur Einschätzung der Insulinsensitivität ist die Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes sowie des Nüchterninsulinwertes. Hieraus lässt sich der homeostasis model assessment (HOMA-IR) Wert errechnen [63]. Dieser ermöglicht eine bessere Einschätzung der Insulinsensitivität, wobei Assay-abhängige Werte unter 1 als normal gelten und Werte ab 2,5 eine Insulinresistenz wahrscheinlich machen [64]. In verschiedenen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass der HOMA-IR Wert ebenfalls starke Schwankungen aufweist, vor allem in Anhängigkeit von Geschlecht, Alter und geographischer Region der Erhebung. Der HOMA-IR repräsentiert das Verhältnis zwischen der hepatischen Gluconeogenese und Insulin im nüchternen Patienten und gibt somit vor allem auch Aufschluss über die hepatischen-Insulinresistenz [65]. Die einmalige Messung des Nüchterninsulinwertes ist in seiner Genauigkeit und Aussagekraft der Mehrfachmessung (zwei bzw. drei Messungen von Insulin) zwar unterlegen, die Ergebnisse sind gerade in großen Studien jedoch ausreichend genau [65]. Die Bestimmung des HOMA-IR sollte keine Anwendung finden bei Patienten, welche Insulin spritzen sowie zum Vergleich der Insulinsensitivität von Patienten mit verschiedenen Ethnien [65].

Eine weitere indirekte Methode ist der orale Glukosetoleranztest (oGTT), welcher innerhalb der Funktionstests zu den am häufigsten durchgeführten Untersuchungen gehört [65]. Der genaue Ablauf wird im Kapitel Material und Methode beschrieben. Der Test, der die Analyse der individuellen Antwort auf eine orale Glukosegabe ermöglicht, gilt als Standard bei der Diagnose der Glukoseverwertungsstörungen. Er erlaubt neben der Einschätzung einer gestörten Nüchtern-glukose auch die Diagnose der gestörten Glukosetoleranz oder des manifesten DM2. Dafür bewertet man den Nüchtern-glukosewert und den 2 h Wert (siehe Tab. 2).

Tabelle 2: Diagnostische Richtwerte zur Feststellung eines Diabetes mellitus nach DDG [66], alle Angaben in mg/dl

Stadium	Gelegenheits- blutzucker	Nüchtern- plasmaglukose (venös)	oraler Glukose- toleranztest
	≥ 200		
Manifester Diabetes mellitus	und Symptome eines Diabetes mellitus	≥ 126	2 h – Wert ≥ 200
gestörte Nüchternglukose (<i>impaired fasting glucose</i> , IFG)		$\geq 100 - 125$	2 h – Wert < 140
gestörte Glukosetoleranz (<i>impaired glucose tolerance</i> , IGT)		< 100	2 h – Wert $\geq 140 - 199$
normal		< 100	2 h – Wert < 140

Der oGTT ist nur gering invasiv und in seiner Durchführung relativ einfach. Die Aussagekraft kann jedoch durch verschiedene Einflüsse gemindert werden, wie durch eine Magenresektion, körperliche Inaktivität, einige Medikamente, eine akute Lebererkrankung oder akute Stresssituationen. Desweiteren ist es wichtig, dass die Probandinnen in den drei Tagen vor oGTT eine kohlehydratreiche Kost zu sich nehmen. Geschieht dies nicht, kann es zu einer physiologischen Reduktion der Insulinsensitivität kommen als Reaktion auf eine geringe Glukosezufuhr, welche einen pathologischen oGTT verursacht und ein falsch-positives Ergebnis erzeugt. Da während der Untersuchung ca. 30-40 % der verabreichten Glukose von Organen des Abdomens aufgenommen wird und die hepatische Glukoneogenese nicht vollständig supprimiert ist, spiegeln die Ergebnisse und Indizes dieser Untersuchung sowohl die hepatische als auch periphere/muskuläre Insulinsensitivität wieder [61]. Bei gleichzeitiger Bestimmung der Insulinwerte besteht die

Möglichkeit, diverse Indices zur Einschätzung der Insulinsensitivität zu berechnen. Aus den Werten im Verlauf lässt sich z.B. die Area under the Curve (AUC) berechnen. Im Vergleich zu Einzelwerten wird hier der Verlauf der Untersuchung, in der vorliegenden Arbeit der Verlauf der Blutglukose- und -insulinwerte, miteinbezogen [67]. Dies reduziert den Effekt einzelner Werte (Ausreißer) beim Vergleich mit anderen Probanden bzw. zu anderen Messzeitpunkten. Bei dieser Berechnung wird auch der Basiswert, mit dem jeder Proband in die Untersuchung startet, miteingerechnet. Die Einbeziehung des Basiswertes erschwert die Vergleichbarkeit, da er individuell und zu verschiedenen Messzeitpunkten unterschiedlich hoch sein kann. Die errechneten AUC-Werte zwischen zwei Messzeitpunkten sind dann zwar nicht gleich hoch, dies kann aber durch einen unterschiedlichen Basiswert bedingt sein [67]. Der Effekt der Untersuchung, in der vorliegenden Arbeit des oGTT, kann also nicht eindeutig beurteilt werden. Um diese Verschiebung herauszurechnen, nutzt man die inkrementale Area under the Curve (incAUC). Diese entsteht, wenn von der AUC die Fläche des Basiswertes abgezogen wird. Somit startet jede Untersuchung rechnerisch bei null und die Effekte der Untersuchung sind besser vergleichbar [67]. Die Berechnung der incAUC für Insulin und Glukose aus den Werten des oGTT wird im Kapitel 2 „Material und Methode“ beschrieben.

In der klinischen Versorgung nutzt man vor allem die Einschätzung des Blutzuckerungsverlaufs im oGTT. Dabei werden die in Tabelle 2 dargestellten Richtwerte genutzt (nach der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der American Diabetes Association (ADA)).

1.2.3.2. Methoden der Evaluation der muskulären Insulinsensitivität

Zu den direkten Methoden gehört der hyperinsulinämische, euglykämische Clamp, welcher als Goldstandard bei der Bestimmung der muskulären Insulinsensitivität gilt [55]. Durch das Infundieren einer individuell an die Körperoberfläche angepassten Insulindosis wird ein Zustand der Hyperinsulinämie erzeugt. Dies hat zur Folge, dass durch die gleichzeitige vollständige Suppression der hepatischen Glukoseproduktion und die insulinabhängige Aufnahme von Glukose in das Muskel- und Fettgewebe der Blutzuckerspiegel fällt. Laut DeFronzo wird ca. 80-90 % der Glukose unter diesen Bedingungen von der Skelettmuskulatur aufgenommen [61]. Dieser Abfall wird durch parallel infundierte Glukose ausgeglichen. Die Glukoseinfusionsrate wird so angepasst, dass ein euglykämischer Zustand erreicht wird. Geht man davon aus, dass die hepatische Glukoseproduktion vollständig durch das Insulin unterdrückt wird, so entspricht die infundierte Menge Glukose der Menge an Glukose, die das periphere Gewebe zu diesem Zeitpunkt aufnimmt [55]. Dabei wird die

infundierte Glukosemenge auf das zirkulierende Insulin im steady state und die Körpermasse (Gesamtkörpermasse oder idealerweise auf die fettfreie Masse) bezogen, um Menschen mit unterschiedlichem Körpergewicht (bzw. fettfreier Masse) vergleichen und auf eine unterschiedliche Insulinclearance adjustieren zu können [68]. Die daraus errechenbaren Kennzahlen für den Insulinsensitivitätsindex werden im Kapitel Material und Methoden beschrieben. Zum genauen Ablauf des Tests siehe ebenfalls Kapitel Material und Methoden.

1.2.4. Potenzielle Effekte einer Gewichtsreduktion auf die Insulinsensitivität

In den folgenden Kapiteln wird erläutert, welchen Effekt eine Gewichtsreduktion auf die Insulinsensitivität hat. Desweiteren geht es um den Einfluss der Phase der negativen Energiebilanz und der veränderten Körperkomposition auf die Insulinsensitivität

1.2.4.1. Negative Energiebilanz, Gewichtsreduktion und Insulinsensitivität

In einer Studie aus dem Jahr 2016 konnte an 19 Interventionsprobanden im Vergleich zu 14 Kontrollprobanden gezeigt werden, dass eine negative Energiebilanz und der daraus resultierende Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität führt [69]. Bereits 5 % Gewichtsverlust hatten einen signifikante Effekt. Verglichen wurden dabei die Werte der Interventionsprobanden, nachdem sie das reduzierte Gewicht für mindestens drei Wochen stabil gehalten hatten. Ein um 5 % reduziertes Gewicht führte zu einer Reduktion der fettfreien Masse von $2 \% \pm 2 \%$ und einer Reduktion der Fettmasse um $8 \% \pm 3 \%$. Die Nüchtern-Insulinwerte und die Triglyzeride sanken ebenfalls signifikant. Die Werte des oGTT und die AUC_{Glukose} veränderten sich nicht signifikant. Die Bestimmung der Insulinsensitivität mittels eines Tracers zeigte jedoch eine Verbesserung der Insulinsensitivität des Fettgewebes, der Leber und der Muskulatur. Eine Untergruppe von neun Probanden nahm weiter Gewicht ab und schaffte es, ihr Ausgangskörpergewicht um 10 % und im weiteren Verlauf um 16 % zu reduzieren. Die Veränderung der Körperzusammensetzung und Bluwerte setzte sich weitestgehend linear fort. Im Bereich der Insulinsensitivität verbesserte sich nur die der Muskulatur weiter signifikant [69]. Inwiefern diese Verbesserung der muskulären Insulinsensitivität durch die negative Energiebilanz oder die Veränderung der Körperkomposition, wie der Reduktion der Fettmasse, verursacht wurde, konnte im Rahmen der Studie jedoch nicht differenziert werden.

1.2.4.2. Veränderte Körperzusammensetzung, reduziertes Körpergewicht und Insulinsensitivität
Eine Gewichtsreduktion von durchschnittlich 7 % verbessert signifikant die Symptome des Metabolischen Syndroms und reduziert die Überaktivität der Sympathikus [43,70]. Nach einer Gewichtsreduktion, welche eine Verbesserung der Insulinsensitivität (hier HOMA-IR) zur Folge hatte, zeigte sich in einer Studie, dass sich die Sensitivität im Verlauf der Gewichtserhaltungsphase wieder geringfügig verschlechterte [71]. Diese Studie umfasste die Ergebnisse von nur neun Probanden, welche eine niedrigkalorische Diät zu sich nahmen. Zudem wurde die muskuläre Insulinsensitivität nicht spezifisch erfaßt. Zu Beginn, nach einem Gewichtsverlust von mind. 10 % und zum Ende der Studie nach der Gewichtserhaltungsphase wurden Fettbiopsien, Nüchtern-Blutproben und die Werte des oGTT gesammelt. Es kam zu einer geringen Gewichtszunahme in der Gewichtserhaltungsphase, welche jedoch statistisch nicht signifikant war [71]. Insgesamt ist aufgrund der geringen Probandenanzahl die Aussagekraft der Studie gering, sodass eine weitere Erforschung der Effekte von negativer Energiebilanz und reduziertem Gewicht, auch im Hinblick auf die muskulären Prozesse, an einer größeren Studienpopulation notwendig wäre. Mit dem anspruchsvollen Forschungsdesign der vorliegenden Studie sollen diese Zusammenhänge statistisch valide untersucht werden.

1.3. Ziel dieser Arbeit

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit waren folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie ist der exakte Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung, also dem Verhältnis aus Fettmasse und fettfreier Masse, und verschiedenen Parametern der Insulinsensitivität?
2. Ist die Verbesserung der Insulinsensitivität unter Gewichtsabnahme bedingt durch die reduzierte Kalorienzufuhr (negative Energiebilanz) oder ist dieser Effekt alleinig durch das reduzierte Körpergewicht/Körperzusammensetzung verursacht?
3. Sind die Effekte auf Parameter der Ganzkörpersensitivität identisch mit den Effekten auf die Parameter der muskulären Insulinsensitivität?

Die Antworten auf die oben gestellten Fragen sollen dazu beitragen, die im Rahmen der Therapie der Adipositas einsetzende Verbesserung der Insulinresistenz genauer zu verstehen und Effekte einer verbesserten Körperzusammensetzung von Effekten einer negativen Energiebilanz zu differenzieren.

2. Material und Methode

2.1. Studiendesign

Im Rahmen der Studie „Analyse von hormonellen und metabolischen Effekten einer negativen Energiebilanz auf die Regulation der Muskelmasse und –funktion“ (KFO 192: Skeletal muscle growth regulation and dysregulation) wurden die Untersuchungsdaten von 80 Probandinnen für die vorliegende Arbeit ausgewertet. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01105143).

Die postmenopausalen Probandinnen wurden anhand einer Randomisierungsliste in die Interventionsgruppe (IG) oder die Kontrollgruppe (KG) aufgeteilt. Hierbei erfolgte die Stratifizierung nach drei Untergruppen des BMI 27-30 kg/m², BMI 30-35 kg/m² und BMI 35-40 kg/m². Es wurden Alter, Größe und Gewicht ermittelt und die Körperzusammensetzung mittels Ganzkörperdensitometrie sowie der Insulin- und Glukosestoffwechsel mittels oGTT und hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp (Clamp) bestimmt. Die Ergebnisse dieser Ausgangsuntersuchungen bilden den Datensatz zum Zeitpunkt Monat 0 (M0).

Die Probandinnen der Interventionsgruppe erhielten im Anschluss an diese Untersuchungen für zwei Monate eine Formula-Diät (Optifast 2®, Nestlé Health-Care Nutrition GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland) mit einer reduzierten Energiezufuhr von 800 kcal täglich. Die tägliche Nahrungsaufnahme sollte sich auf fünf Portionen der Formula-Diät á 160 kcal (20 g Kohlehydrate, 14 g Protein und 3 g Fett, 55g Pulver in 300 ml Wasser gelöst) beschränken ohne Zufuhr anderer Nahrungsmittel. Man kam in Kleingruppen von mindestens vier Probandinnen wöchentlich zum Wiegen und zur Ernährungsberatung zusammen. Durch diese wöchentlichen Treffen bestand einerseits die fachliche Kontrolle über die Einhaltung der Diät und andererseits die Möglichkeit zum geistigen Austausch zwischen den Probandinnen und zur gegenseitigen Motivation. Im Anschluss an die zweimonatige Formula-Diät ernährten sich die Probandinnen der Interventionsgruppe für einen Monat nach einem personalisierten Ernährungsplan mit weiterhin reduzierter Energiezufuhr. Die Diät war dabei angelehnt an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung mit allerdings einem etwas höheren Proteinanteil (Anteil an der Gesamtenergiezufuhr: > 50 % Kohlehydrate, 15 - 20 % Protein und 30 % Fett) [72]. Die Treffen der Kleingruppen zum Wiegen und zur Ernährungsberatung wurden weiterhin wöchentlich durchgeführt.

Im selben Zeitraum waren die Probandinnen der Kontrollgruppe angehalten, ihr Gewicht konstant zu halten. Sie wurden dabei durch regelmäßiges, wöchentliches Wiegen sowie eine Ernährungsberatung in Kleingruppen alle 4 Wochen unterstützt. Außerdem wurden alle Probandinnen motiviert, vermehrt körperlich aktiv zu sein und mindestens 10.000 Schritte am Tag zu gehen. Drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung (M0) wurden dieselben Untersuchungen an den Probandinnen der Interventions- und der Kontrollgruppe wiederholt. Diese Ergebnisse entsprechen dem Datensatz zum Zeitpunkt Monat 3 (M3).

Einen weiteren Monat ernährten sich die Probandinnen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe nach einem personalisierten Ernährungsplan mit ausgeglichener Energiebilanz. Der individuelle Energiebedarf wurde mittels Kalorimetrie (Quark RMR, COSMED Deutschland GmbH) bestimmt. Nach insgesamt vier Monaten der Studie zum Zeitpunkt M4 wurden dieselben Untersuchungen von M0 bzw. M3 wiederholt. Für die nächsten 20 Monate erfolgte keine weitere Intervention und das Follow-up erfolgte nach weiteren 8 (M12) und 20 Monaten (M24) (Ablauf der Studie dargestellt in Abb. 1).

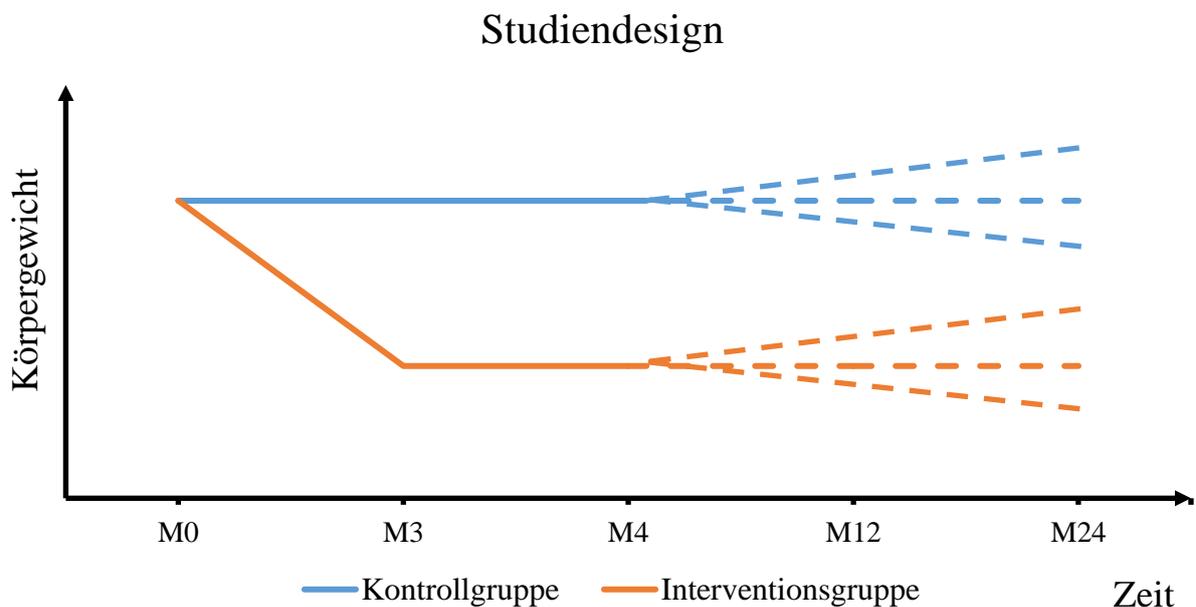


Abbildung 1: Verlauf des Studiendesigns, durchgezogene Linien: Ergebnisse Bestandteil dieser Arbeit; gestrichelte Linien: folgende Auswertungen anderer Autoren (eigene Darstellung)

Die Studie umfasst neben den beschriebenen weitere Untersuchungsmethoden, sodass für die Probandinnen insgesamt ein Zeitaufwand von vier Studientagen á ca. sechs Stunden pro Untersuchungszeitpunkt M0, M3 und M4 entstand.

Das Studiendesign beinhaltet weiterführende Untersuchungen nach 12 Monaten (M12) und 24 Monaten (M24), deren Ergebnisse nicht mehr Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind.

2.2. Auswahl der Probandinnen

In den lokalen Printmedien wurden Anzeigen zur Suche nach Probandinnen geschaltet, des Weiteren wurden Probandinnen angeschrieben, welche sich bereits für ähnliche oder vorherige Studien gemeldet hatten und dort nicht eingeschlossen werden konnten.

Einschlusskriterien waren:

- weibliches Geschlecht,
- Postmenopausal,
- jünger als 80 Jahre,
- BMI > 27 kg/m²,
- schriftliche Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien waren:

- schwere chronische Erkrankungen (z.B. instabile koronare Herzerkrankungen, schwere Nieren-/Lebererkrankungen, psychische Erkrankungen, systemische Infektionen, unbehandelte endokrine Erkrankungen),
- Personen mit Malabsorption, speziellen Diäten, Nahrungsmittelallergien,
- systolischer Blutdruck >180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck >110 mmHg,
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus,
- unkontrollierte Hypo-/Hyperthyreose,

- medikamentöse Therapien mit Effekten auf die Energiehomöostase,
- Gewichtsveränderung von mehr als 5 kg in den letzten zwei Monaten,
- Diäten in den letzten drei Monaten,
- Änderung der Rauchgewohnheiten.

Nach ausführlichem ärztlichem Gespräch wurde die Einverständniserklärung der Probandinnen zur Teilnahme an der Studie schriftlich festgehalten. Die Probandinnen wurden sowohl über den Zeitaufwand pro Untersuchungseinheit als auch über die Länge der Studie (zwei Jahre) aufgeklärt.

2.3. Anthropometrie

Die anthropometrischen Werte Größe und Gewicht wurden an der stehenden, bis auf die Unterwäsche entkleideten und nüchternen Probandin bestimmt.

2.3.1. Gewicht, Größe, BMI

Die Körpergröße wurde einmalig am Morgen zum Zeitpunkt M0 mittels Zentimetermaßes auf 1 cm genau von der Ferse bis zum Scheitel gemessen.

Das Körpergewicht wurde mittels einer nach dem Medizinproduktegesetz geprüften Digitalwaage auf 100 g genau bestimmt. Dies geschah sowohl zu den Untersuchungszeitpunkten M0, M3 und M4 frühmorgens nüchtern.

Der BMI wurde aus diesen Werten nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Body Mass Index} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

2.3.2. Körperzusammensetzung mittels Ganzkörperdensitometrie

Eine Möglichkeit zur Bestimmung der Körperzusammensetzung ist die Ganzkörperdensitometrie. Hierbei errechnet man die Körperdichte mittels der Parameter Körpergewicht und Körpervolumen. Dadurch kann die Körperkomposition bezüglich Fettmasse und fettfreier Masse kosteneffizient

und ohne Strahlungsbelastung eingeschätzt werden. In der vorliegenden Studie wurde dafür die Air-Displacement-Plethysmographie (Bod Pod, Cosmed®) genutzt. Dieses Gerät arbeitet mit einem luftgefüllten Zweikammersystem. In einer Kammer sitzt die bis auf die Unterwäsche entkleidete Probandin. Diese Kammer wird luftdicht verschlossen. In einer zweiten, kleineren Kammer befindet sich ebenfalls Luft. Diese zwei Kammern sind durch ein Diaphragma voneinander getrennt, welches computergesteuert oszilliert. Die dadurch entstehenden Druckänderungen lassen einen Rückschluss auf das aktuelle Luftvolumen der Kammer zu. Das aktuelle Volumen wird mit dem kalibrierten Leervolumen der Kammer verglichen und die Differenz gibt das Volumen der Probandin wieder. Dieser Vorgang wird zwei- bis dreimal wiederholt, und die Werte werden vom System auf ihre Übereinstimmung getestet.

Des Weiteren wurde die Probandin zu Beginn der Untersuchung auf einer an den BodPod angeschlossenen, täglich kalibrierten Waage gewogen. Der BodPod wurde ebenfalls vor der Untersuchung mittels eines standardisierten Volumenzylinders kalibriert. Für die Körperdichtemessung muss die Probandin ebenfalls bis auf die Unterwäsche entkleidet sein, ihren Schmuck abgelegt und eine Badekappe aufgesetzt haben; nur so ist eine exakte Volumenbestimmung möglich (siehe Abb.2).

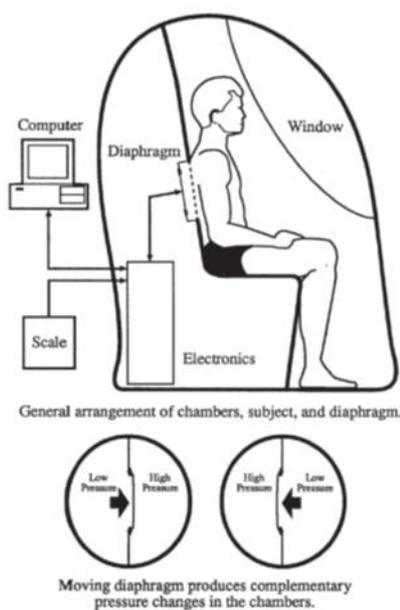


Abbildung 2: BodPod (links Prinzipskizze, Quelle Handbuch; rechts verwendetes Messgerät, Quelle privat)

Nach dem Boyle'schen Gesetz gilt bei gleichbleibender Temperatur folgender Zusammenhang zwischen Volumen (V) und Druck (p):

$$p_1 * V_1 = p_2 * V_2 = const$$

Aus diesen Daten des Körpervolumens und unter Einbeziehung des prognostizierten Lungenvolumens und des Gewichts wird die Gesamtdichte des Körpers bestimmt.

Mittels der errechneten Körperdichte wurde die prozentuale Körperzusammensetzung aus Fettmasse (FM%) durch die Formel nach Siri ermittelt [30] und die prozentuale fettfreie Masse (FFM%) errechnet.

$$FM\% = \left(\frac{495}{Dichte \text{ kg/l}} \right) - 450$$

2.4. Werte der Insulinsensitivität

2.4.1. Homeostasis Model Assessment

Matthews et al. formulierten 1985 das homeostasis model assessment (HOMA-IR) Modell, das es ermöglichte, anhand von Nüchternblutglukose- und Nüchterninsulinwerten eine Vorhersage zur β -Zellfunktion des Pankreas und zur Insulinsensitivität des peripheren Gewebes zu machen [63]. Die vereinfachte Formel für die Berechnung der Insulinresistenz R lautet im Original [73]:

$$HOMA - IR = \frac{Insulin (mU/l) * Glukose (mmol/l)}{22,5}$$

und umgerechnet für Glukose in mg/dl:

$$HOMA - IR = \frac{Insulin (mU/l) * Glukose (mg/dl)}{405}$$

2.4.2. Oraler Glukosetoleranztest

Zur Einschätzung der Insulin- und Glukosemetabolismus nutzt man auch den oGTT. Durch Bestimmung des kapillaren Blutzuckerwertes zu festgelegten Zeitpunkten nach oraler Zufuhr einer

definierten Menge Glukose können Rückschlüsse gezogen werden auf den Glukosemetabolismus und mögliche krankhafte Veränderungen. Durch zusätzliche Bestimmung der Insulinkonzentration im Blut zu diesen Zeitpunkten können Zusammenhänge zwischen der Veränderung der Blutzuckerwerte und der Höhe der Insulinkonzentration gebildet werden. So lässt sich die Insulinsensitivität berechnen und im Verlauf bewerten.

Zur Untersuchung erschienen die Probandinnen für die beschriebenen Untersuchungen am frühen Morgen gegen 8 Uhr nüchtern. Es erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle in die rechte oder linke V. mediana cubiti oder ein anderes zugängliches venöses Gefäß des Unterarms/ der Hand. Es wurde eine basale Blutzuckermessung aus dem Ohrläppchen, welches zuvor mit Finalgon-Salbe arterialisiert wurde, vorgenommen. Zur Bestimmung des kapillaren Blutzuckerwertes wurde das Messgerät Super GL compact der Firma Dr. Müller genutzt. Zur gleichen Zeit wurde eine basale Blutentnahme aus der Venenverweilkanüle vorgenommen, im Datensatz als 0min bezeichnet. Danach erhielt die Probandin 300 ml einer Zuckerlösung, welche 75 g wasserfreie Glukose enthält, um sie innerhalb von 5 Minuten zu trinken.

Nach 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten, 120 Minuten und 180 Minuten wurden erneut kapillare Blutzuckermessungen am Ohr durchgeführt. Zu den gleichen Zeitpunkten wurden venöse Blutentnahmen vorgenommen. Diese werden im Datensatz als 30 min, 60 min, 90 min, 120 min und 180 min bezeichnet.

Zum Vergleich der Insulin- und Glukosespiegel während des oralen Glukosetoleranztestes zwischen den Untersuchungszeitpunkten M0, M3 und M4 wurde die inkrementale Area under the curve (incAUC) nach der Trapezmethode berechnet [67]. Aus den Konzentrationen (C) zu den gegebenen Zeitpunkten (C₁, C₂, usw) und der Zeit (t) lässt sich mittels der linearen Trapezregel die incAUC wie folgt berechnen:

$$incAUC = \left(\frac{1}{2} (C_1 + C_2) * \Delta t \right) - (C_1 * t_{gesamt})$$

Auf die Messwerte des oGTT über 180 min angewendet, lautet die Formel wie folgt:

$$incAUC = \left(\left(\frac{1}{2} (C_1 + C_2) * 30min \right) + \left(\frac{1}{2} (C_2 + C_3) * 30min \right) + \left(\frac{1}{2} (C_3 + C_4) * 30min \right) + \left(\frac{1}{2} (C_4 + C_5) * 30min \right) + \left(\frac{1}{2} (C_5 + C_6) * 60min \right) \right) - (C_1 * 180min)$$

Mit: C_1 = Messwert Glukose bzw. Insulin zum Zeitpunkt 0 min, C_2 = Messwert Glukose bzw. Insulin zum Zeitpunkt 30 min, ..., C_6 = Messwert Glukose bzw. Insulin zum Zeitpunkt 180 min.

2.4.3. Hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp

Der Gold-Standard zur Bestimmung der muskulären Insulinsensitivität ist der hyperinsulinämische euglykämische Clamp [61]. Diese Untersuchung wurde erstmals 1979 von DeFronzo, Tobin und Andres [68] beschrieben.

Zu dieser Untersuchung erschienen die Probandinnen erneut nüchtern. Sie lagen während der kompletten Untersuchung im Bett. Es wurden zwei Venenverweilkanülen, jeweils am rechten und am linken Arm, vorzugsweise in die V. mediana cubiti, alternativ in ein anderes zugängliches venöses Gefäß des Unterarms/ der Hand, gelegt. Die Messung der kapillären Glukose erfolgte in Analogie zum oGTT. Zur gleichen Zeit wurde eine basale Blutentnahme aus einer der Venenverweilkanülen vorgenommen, im Datensatz als 0min bezeichnet.

Über einen der beiden Venenzugänge erhielten die Probandinnen eine kontinuierliche Infusion eines Humaninsulins (Actrapid®, Novo Nordisk, Bagsvaard, Dänemark) mit einer konstanten Laufrate von $40 \text{ mIU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$. Innerhalb der ersten 10 Minuten wurde die Insulin-Lösung auftitriert (Rampe) bis zur finalen Rate, welche über den gesamten Versuch konstant gehalten wurde. Über den kontralateralen Venenzugang erfolgte parallel die Gabe einer 10%igen Glukoselösung (Serag Wiessner, Naila, Deutschland), deren Durchflussrate mittels Infusomat (Firma Braun) anhand des Blutzuckers gesteuert wurde. Die erforderliche Flussrate zu Beginn der Untersuchung wurde für die Probandin anhand ihres Körpergewichtes errechnet. Ziel war es insgesamt, einen sogenannten „steady state“ zu erreichen. Dieser war definiert als eine stabile Glukosekonzentration im Blut von $80 \pm 8 \text{ mg/dl}$ über mindestens 30 Minuten unter konstanter Glukoseinfusionsrate. Diese im „steady state“ bestimmte Glukoseinfusionsrate wurde zur Berechnung der individuellen Insulinsensitivität herangezogen. Im Abstand von 5 bzw. 10 min wurde eine kapillare Blutzuckermessung am Ohr vorgenommen. Durch eine schrittweise Anpassung der Durchflussrate der Glukoselösung wurde der Blutzuckerwert in diesem Bereich eingestellt. Dabei wurde das Erreichen des „steady state“-Stadiums frühestens nach zwei Stunden angestrebt. Im „steady state“ wurden außerdem drei venöse Blutproben zur Bestimmung des zirkulierenden Insulins im Abstand

von zehn Minuten abgenommen, deren Mittelwert letztlich als Insulinkonzentration in die Berechnung des Insulin-Sensitivitäts-Index einfließt. Die Blutproben wurden zentrifugiert und sowohl Plasma- als auch Serumproben sofort bei -80°C tiefgefroren.

Insulinsensitivitätsindex Clamp

Im Steady state wird die Glucoseinfusionsrate (*GIR*) in mg Glukose pro kg Körpergewicht pro Minute (M-Wert) bestimmt [68]. Das Verhältnis dieses M-Wertes zur Insulinkonzentration im steady state gibt Auskunft über die Menge an Glukose, welche erforderlich ist, um den Blutzucker konstant zu halten unter der erreichten Hyperinsulinämie und ist damit Ausdruck für die Sensitivität des Gewebes gegenüber Insulin [68]. Dieses Verhältnis von M-Wert und Insulinkonzentration im steady state wird als Insulinsensitivitätsindex Clamp (ISI_{Clamp}) bezeichnet [68].

$$ISI_{Clamp} = \frac{GIR(mg/min)/Gewicht(kg)}{mw\ Insulin\ (mU/l)}$$

2.5. Probenverarbeitung

Die in SARSTEDT Monovetten® gewonnenen Blutproben wurden sofort nach der Entnahme mehrmals geschwenkt, um eine Durchmischung des Blutes mit dem Trägermaterial zu gewährleisten. Die Serumblutproben wurden bei Raumtemperatur 30 Minuten aufrecht stehen gelassen und danach zentrifugiert. Alle anderen Blutproben wurden unverzüglich in der Zentrifuge Heraeus™ Multifuge™ 3 LR für 10 Minuten bei 4°C und 3000 U/min zentrifugiert. Im Anschluss wurden die Plasmen und Seren bei -80°C gelagert. Die Insulinwerte wurden mittels Mercodia Insulin ELISA bestimmt. Die Genauigkeit des Tests wurde mit einem Variationskoeffizienten von 2,8 – 4,0 % innerhalb des Tests und 2,6 – 3,6 % zwischen den Tests angegeben. Die weiteren in dieser Arbeit genutzten Laborwerte wurden nach geltendem Standard im Labor der Charité Berlin bestimmt.

2.6. Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22® von IBM genutzt. Als Signifikanzgrenze wurde $p < 0,05$ festgelegt. Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung getestet. Zum Vergleich der Mittelwerte wurde von normalverteilten Werten der T-Test für verbundene und unverbundene Stichproben bzw. für nicht-parametrische Daten für verbundene und unverbundene der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Zur Überprüfung der Korrelation wurden der Korrelationskoeffizient nach Pearson sowie der dazugehörige p-Wert berechnet. Zum Vergleich der zwei Gruppen wurde eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholung gerechnet. Der Vergleich der Effekte in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe zwischen zwei Zeitpunkten erfolgte zudem durch die statistische Analyse der Differenzen (Delta) und ebenso als relative prozentuale Veränderung (DeltaPerc). Für die einzelnen Parameter wurde jeweils der Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) angegeben.

Anhand von Daten früherer Studien, welche bei einer Gewichtsreduktion durch eine Änderung des Lebensstils über 3 Monate eine Abnahme der Muskelmasse von 3,2 bis 6,9 % zeigten, wurde für die Studie eine Power Calculation durchgeführt. Wird ein Effekt von mindestens 3,2 % und eine Varianz von 3,4 % angenommen, ergibt sich eine Fallzahl von 19 Probandinnen pro Gruppe (Intervention vs. Kontrolle, Signifikanzniveau 0,05 zweiseitig, Power 80%, nquery 7,0). Diese Effektdifferenz bezieht sich auf das Ende der Studienintervention (M4). Es wird eine Abbrecherquote von 25 % in der Abnehmphase und 15 % in der 4 Erhaltungsphase erwartet, sodass insgesamt mindestens 30 Probandinnen pro Gruppe zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie aufgenommen werden sollten.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Studiengruppen

Es wurden 80 Probandinnen in die Studie eingeschlossen. Es befanden sich 40 Probandinnen in der Interventionsgruppe und 40 Probandinnen in der Kontrollgruppe (Abb. 3). Wenn aus verschiedenen Gründen eine abweichende Anzahl an Datensätzen vorlag, wurde dies in den nachfolgenden Tabellen in Klammern notiert.

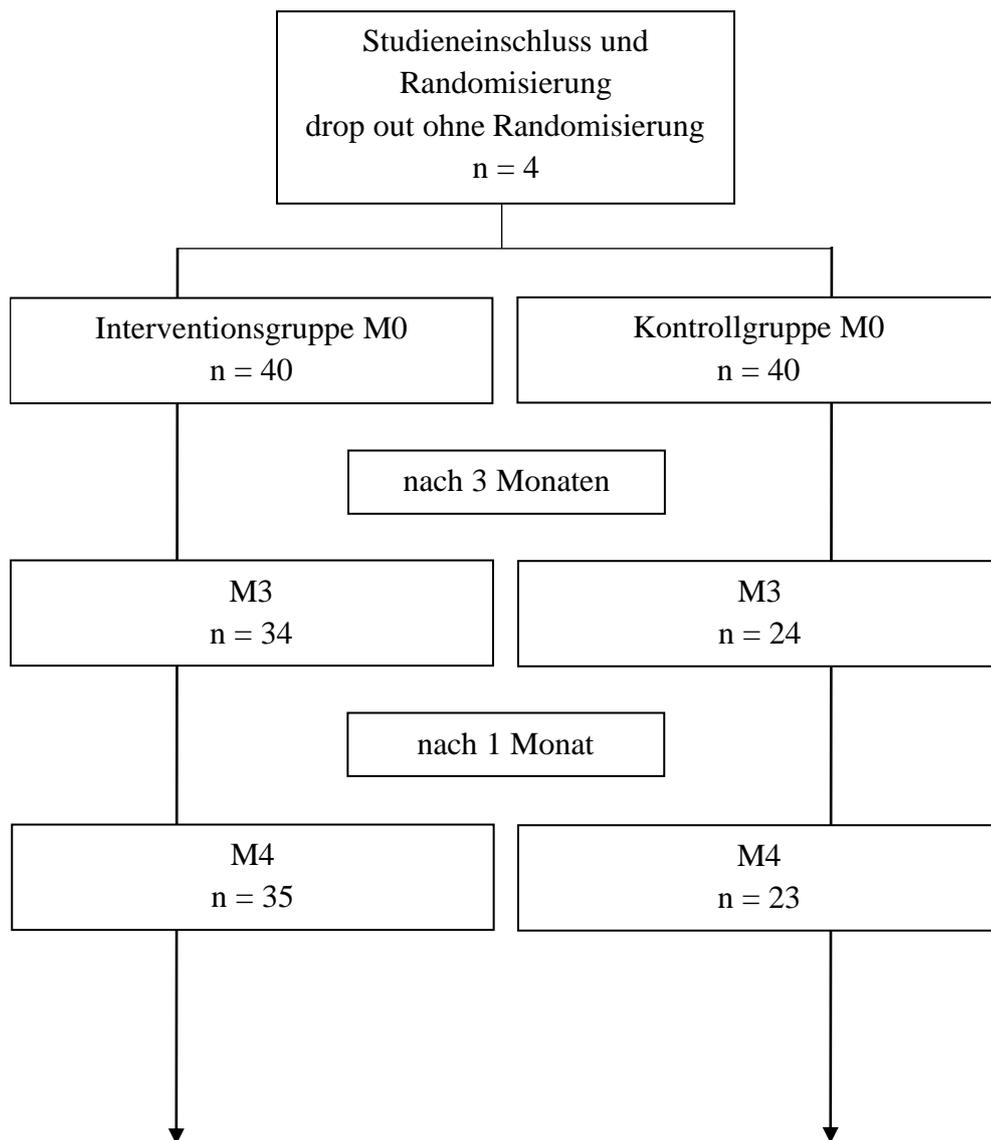


Abbildung 3: Fluss-Diagramm der randomisierten kontrollierten Studie, n = Probandinnenanzahl

3.1.1. Anthropometrie

Die beiden Gruppen unterscheiden sich zum Zeitpunkt M0 nicht in Bezug auf ihr Alter und ihre anthropometrischen Daten. Der BMI-Mittelwert entspricht nach der WHO-Klassifizierung einer Adipositas Grad I, wobei hier 48% eine Adipositas Grad 1, 30 % eine Adipositas Grad 2 und 8,4 % eine Adipositas Grad 3 aufweisen. Der prozentuale Körperfettanteil beträgt annähernd 50 % (siehe Tab. 3).

Tabelle 3: Anthropometrische Beschreibung der Studiengruppen zum Zeitpunkt M0

Parameter		Gruppe		<i>p</i>
		(Mittelwerte ± Standardabweichung)		
		Intervention (N=40)	Kontrolle (N=40)	
Alter	Jahre	58,55 ± 5,931	60,05 ± 5,670	0,174 ¹
Größe	m	1,64 ± 0,06	1,65 ± 0,05	0,527 ²
Kreatinin	µmol/l	74,2 ± 10,5	74,1 ± 10,0	0,958 ²
TSH	mU/l	1,75 ± 1,04	1,56 ± 0,82 (N=38)	0,529 ¹
CRP	mg/dl	4,8 ± 3,7	4,8 ± 4,3	0,806 ¹
Gewicht	kg	93,1 ± 12,7	94,4 ± 12,7	0,310 ¹
BMI	kg/m ²	34,7 ± 4,5	34,9 ± 4,7	0,913 ²
Fettmasse (FM)	kg	45,9 ± 8,7	45,9 ± 9,1 (N=39)	0,617 ¹
Fettmasse (FM)	%	49,2 ± 4,2	48,6 ± 4,8 (N=39)	0,530 ¹
Fettfreie Masse (FFM)	kg	47,1 ± 5,9	47,9 ± 5,0 (N=39)	0,487 ²
Fettfreie Masse (FFM)	%	50,8 ± 4,2	51,4 ± 4,8 (N=39)	0,530 ¹

¹ Mann-Whitney-U-Test ²T-Test unverbundene Stichproben

3.1.2. Metabolische Charakteristika

Sowohl die Nüchternblutzuckerwerte als auch die Zwei-Stunden-Blutzuckerwerte aus dem oGTT unterscheiden sich nicht signifikant zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt M0. Allerdings fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied im ISI_{Clamp} , und ein grenzwertiger Unterschied zeigt einen signifikanten Unterschied der $incAUC_{Glukose}$ (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Metabolische Beschreibung der Studiengruppe zum Zeitpunkt M0

Parameter	Gruppe		<i>p</i>	
	(Mittelwerte ± Standardabweichung)			
	Intervention (N=40)	Kontrolle (N=40)		
Nüchtern-BZ	mg/dl	104,1 ± 19,4	106,0 ± 13,5	0,206 ¹
2 h –BZ oGTT	mg/dl	182,7 ± 58,8	201,1 ± 56,7	0,104 ¹
HOMA-IR		3,3 ± 2,7 (N=36)	3,4 ± 2,4 (N=38)	0,503 ¹
ISI_{Clamp}	$mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1} \cdot mU^{-1} \cdot ml^{-1}$	0,06 ± 0,03 (N=39)	0,05 ± 0,02 (N=36)	0,047 ²
$incAUC_{Insulin}$	$mU \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$	10591,85 ± 6431,91 (N=32)	11470,16 ± 8448,66 (N=35)	0,970 ¹
$incAUC_{Glukose}$	$mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$	14128,74 ± 5373,88 (N=37)	16382,92 ± 4544,59 (N=38)	0,053 ²

¹ Mann-Whitney-U-Test ²T-Test unverbundene Stichproben

Die Werte der Leberenzyme ASAT, ALAT und γ GT liegen in beiden Gruppen im Normbereich (γ GT der Kontrollgruppe geringfügig über der Grenze von <38 U/l). Der Cholesterinwert ist in beiden Gruppen erhöht (Grenzwert <5,0 mmol/l), HDL und LDL-Cholesterin liegen jedoch in ihren jeweiligen Referenzbereichen, ebenso wie die Werte für Triglyzeride (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Leber- und Fettstoffwechselwerte der Studiengruppen zum Zeitpunkt M0

Parameter		Gruppe		<i>p</i>
		(Mittelwerte ± Standardabweichung)		
		Intervention (N=40)	Kontrolle (N=40)	
ASAT	U/l	23,2 ± 6,5	26,2 ± 13,8	0,430 ¹
ALAT	U/l	20,8 ± 12,7	22,9 ± 16,9	0,603 ¹
γGT	U/l	35,8 ± 36,8	38,6 ± 21,7	0,090 ¹
Cholesterin	mmol/l	5,3 ± 0,9	5,6 ± 0,9	0,238 ¹
HDL	mmol/l	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,3	0,158 ¹
LDL	mmol/l	3,1 ± 0,7	3,4 ± 0,8	0,085 ²
Triglyzeride	mmol/l	1,3 ± 0,7	1,5 ± 0,6	0,108 ¹

¹ Mann-Whitney-U-Test ²T-Test unverbundene Stichproben

3.1.3. Korrelationsanalyse der Insulinsensitivitätsparameter mit Alter und BMI

Der Parameter der muskulären Insulinsensitivität (ISI_{Clamp}) korreliert invers signifikant mit dem BMI; bei steigendem BMI sinkt die Insulinsensitivität. Auch der HOMA-IR Index korreliert mit dem BMI und steigt bei Erhöhung des BMI ebenfalls an. Zudem fand sich eine tendenzielle Assoziation einer niedrigen muskulären Insulinsensitivität (ISI_{Clamp}) mit steigendem Alter (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit dem Alter und dem BMI aller Probandinnen zum Zeitpunkt M0

		HOMA-IR (N=75)	ISI_{Clamp} (N=75)	incAUC _{Insulin} (N=68)
Alter	<i>r</i>	0,109	-0,209	0,140
	<i>p</i>	0,352	0,072	0,256
BMI	<i>r</i>	0,279 (N=74)	-0,401	0,170 (N=67)
	<i>p</i>	0,016	<0,001	0,169

Korrelationskoeffizient *r* (Pearson), *p* Signifikanz

3.1.4. Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit der Körperzusammensetzung

Mittels Korrelationsanalyse lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der fettfreien Masse in Kilogramm und dem HOMA-IR sowie eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Fettmasse in Kilogramm und dem ISI_{Clamp} zeigen (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit der Körperkomposition zum Zeitpunkt M0

		HOMA-IR	ISI_{Clamp}	$incAUC_{Insulin}$
		(N=73)	(N=74)	(N=66)
FM (kg)	<i>r</i>	0,103	-0,290	-0,013
	<i>p</i>	0,384	0,012	0,917
FM (%)	<i>r</i>	-0,068	-0,208	0,062
	<i>p</i>	0,569	0,076	0,620
FFM (kg)	<i>r</i>	0,294	-0,189	-0,090
	<i>p</i>	0,012	0,108	0,470
FFM (%)	<i>r</i>	0,068	0,208	-0,062
	<i>p</i>	0,570	0,076	0,619

Korrelationskoeffizient, *r* (Pearson), *p* Signifikanz

Bei den Leberwerten (ASAT, ALAT) zeichnet sich eine starke Korrelation mit den Parametern der Insulinsensitivität und -resistenz ab. Dabei war eine höhere Insulinsensitivität (ISI_{Clamp}) mit niedrigen Transaminasen und γ GT assoziiert. Ein hoher HOMA-IR sowie $incAUC_{Insulin}$ als Ausdruck einer Insulinresistenz standen entsprechend mit erhöhten Transaminasen und GGT in Zusammenhang (siehe Tab. 8).

Tabelle 8: Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit den Leberenzymwerten zum Zeitpunkt M0

		HOMA-IR (N=75)	ISI _{Clamp} (N=75)	incAUC _{Insulin} (N=68)
ALAT	r	0,363	-0,436	0,470
	p	0,001	<0,001	<0,001
ASAT	r	0,343	-0,333	0,378
	p	0,003	0,004	0,001
γGT	r	0,170	-0,346	0,295
	p	0,145	0,002	0,015

Korrelationskoeffizient, r (Pearson), p Signifikanz

Sowohl die freien Triglyzeride als auch der HDL Wert zeigen eine signifikante Korrelation mit den Insulinsensitivitätsparametern. Eine verbesserte Insulinsensitivität geht dabei einher mit einem Anstieg des HDL und einer Verminderung der Triglyzeride im Blut (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Korrelationsanalyse der Insulinparameter mit den Fettstoffwechselwerten zum Zeitpunkt M0

		HOMA-IR (N=75)	ISI _{Clamp} (N=75)	incAUC _{Insulin} (N=68)
Cholesterin	r	-0,161	0,190	-0,105
	p	0,168	0,102	0,394
HDL	r	-0,390	0,439	-0,338
	p	0,001	<0,001	0,005
LDL	r	-0,082	0,073	-0,055
	p	0,486	0,534	0,656
Triglyzeride	r	0,426	-0,401	0,390
	p	<0,001	<0,001	0,001

Korrelationskoeffizient, r (Pearson), p Signifikanz

3.2. Effekte der Gewichtsreduktion

Im folgenden Abschnitt werden die Veränderungen der Körperzusammensetzung und der Insulinsensitivität sowie der metabolischen Kennzahlen über den Verlauf der Zeit und im Vergleich der beiden Gruppen dargestellt, und es werden die signifikanten Veränderungen beschrieben, welche in der Diskussion mit den aktuellen Daten und Ergebnissen der Forschung verglichen werden.

3.2.1. Veränderung der Körperzusammensetzung

Mittels ANOVA kann gezeigt werden, dass ein statistisch hoch signifikanter Unterschied in BMI und Körperzusammensetzung zwischen den Gruppen im Verlauf der Studie besteht (siehe Tab. 10).

Tabelle 10: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Körperzusammensetzung

		Mittelwert ± Standardabweichung			F	<i>p</i> <i>time*group</i>
	N	M0	M3	M4		
BMI (kg/m ²)	IG=35	34,3 ± 3,9	29,6 ± 3,7	29,4 ± 3,8	148,5	<0,001
	KG=24	35,0 ± 3,4	34,7 ± 3,3	34,8 ± 3,6		
FFM (kg)	IG=33	46,6 ± 5,2	45,1 ± 5,1	45,6 ± 5,1	9,56	<0,001
	KG=24	48,0 ± 4,7	48,5 ± 4,7	48,6 ± 4,8		
FM (%)	IG=33	49,2 ± 4,2	42,7 ± 6,3	41,8 ± 6,9	36,94	<0,001
	KG=24	49,0 ± 3,4	47,8 ± 4,1	47,9 ± 4,6		

In der Interventionsgruppe kommt es vom M0 zu M3 zu einer signifikanten Reduktion von BMI und Fettmasse, jedoch auch von fettfreier Masse. Zwischen M3 und M4 kommt es dann zu keinem weiteren Verlust an fettfreier Masse bei minimaler Reduktion der FFM und des BMI, die aber signifikant ist. In der Kontrollgruppe ist keine signifikante Änderung nachweisbar, da eine Signifikanz aufgrund der drei Messzeitpunkte erst ab $p < 0,025$ gegeben ist (siehe Tab. 11). Es fanden sich deutlich niedrigere Werte für BMI, FM und FFM zu M3 und M4 in der IG (siehe Tab 11).

Tabelle 11: Signifikanzen der Mittelwertunterschiede von BMI und Körperzusammensetzung im Verlauf der Studie

		Signifikanz p		
	Gruppe	M0	M3	M4
BMI (kg/m ²)	IG	<0,001 ²		0,005 ²
	KG	0,104 ²		0,238 ²
FFM (kg)	IG	<0,001 ²		0,124 ²
	KG	0,148 ²		0,752 ²
FM (%)	IG	<0,001 ¹		0,023 ¹
	KG	0,039 ¹		0,871 ¹

¹ Wilcoxon-Test ²T-Test, $p < 0,025$ statistisch signifikant

In den nachfolgenden Abbildungen sind die Unterschiede der Effekte zwischen den Gruppen aufgezeigt und miteinander verglichen; es wurden nicht die Effekte vorher (M0) vs. nachher (M3) über die Zeit in den jeweiligen Gruppen berechnet.

Der Vergleich der Gruppen zeigt eine effektive Gewichtsreduktion mittels Intervention zwischen M0 und M3, die sich im Gruppenvergleich deutlich vom Effekt in der Kontrollgruppe unterscheidet (IG: $-12,54 \pm 3,9$ kg, KG: $-0,89 \pm 2,9$ kg, $p < 0,001$, siehe Abb. 4). In der Phase der ausgeglichenen Energiebilanz nimmt die Interventionsgruppe noch einmal minimal ab ($-0,52 \pm 0,98$ kg), während die Kontrollgruppe leicht zunimmt ($0,4 \pm 1,1$ kg). Auch dieser Unterschied ist zwischen den Gruppen signifikant ($p = 0,001$). Der BMI spiegelt ebenfalls diesen Verlauf wider (M0-M3: IG: $-4,7 \pm 1,4$ kg/m², KG: $-0,3 \pm 1,1$ kg/m², $p < 0,001$; M3-M4: IG: $-0,2 \pm 0,4$ kg/m², KG: $0,1 \pm 0,5$ kg/m², $p = 0,007$, siehe Abb. 4).

Veränderung des Gewichts und des BMI

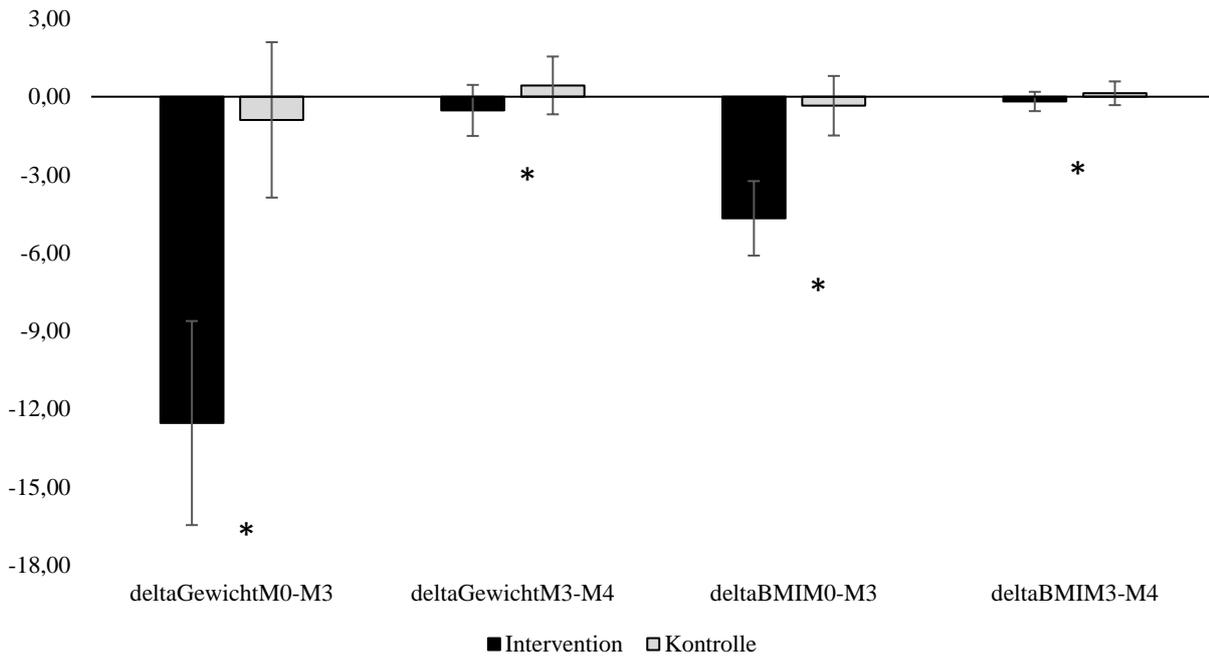


Abbildung 4: Differenzen des Gewichts (in kg) und des BMI (in kg/m²) zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 für die Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz < 0,05

Berechnet man die relative Veränderung des BMI (deltaPercBMI) in den beiden Gruppen im Verlauf der Studie, zeigt sich ebenfalls eine ausgeprägte Reduktion des BMI in der Interventionsgruppe (-13,6% ± 3,9%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (-1,0% ± 3,1%) im Zeitraum der negativen Energiebilanz. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (M0-M3: $p < 0,001$, siehe Abb. 5). Im Zeitraum der ausgeglichenen Energiebilanz M3 - M4 reduzierte sich der BMI der Interventionsgruppe um -0,7% ± 1,3%, und der BMI der Kontrollgruppe steigt um 0,3% ± 1,3% an. Diese gegensätzlichen Veränderungen führen zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (M3-M4: $p = 0,008$, siehe Abb. 5).

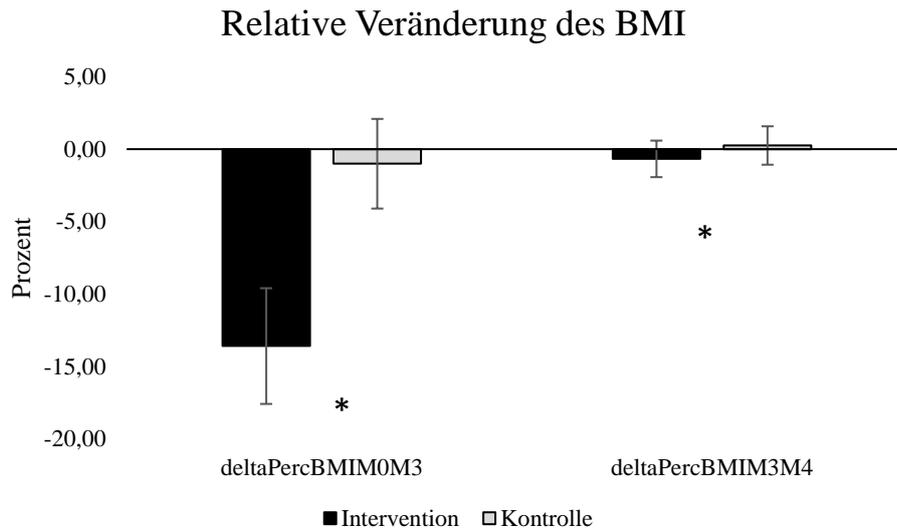


Abbildung 5: Relative Veränderung des BMI zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 für die Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz $p < 0,05$

Der Gewichtsverlust der Interventionsgruppe in der Phase der negativen Energiebilanz setzt sich dabei aus einem durchschnittlichen Verlust von $11,03 \pm 3,5$ kg Fettmasse und $1,44 \pm 1,8$ kg fettfreier Masse zusammen. Die Kontrollgruppe verändert in diesem Zeitraum die Fettmasse und die fettfreie Masse nicht (FM: $-1,4568 \pm 3$ kg; FFM: $0,5 \pm 1,6$ kg). Die Veränderung der Körperzusammensetzung unterscheidet sich signifikant zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, sowohl bezüglich der Fettmasse als auch der fettfreien Masse (DeltaFMkgM0-M3 IG vs. KG $p < 0,001$; DeltaFFMkgM0-M3 IG vs. KG $p < 0,001$). Für den Zeitraum M3-M4 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Körperzusammensetzung (DeltaFMkgM3-M4 IG: $-0,86 \pm 1,79$ kg vs. KG: $0,20 \pm 2,26$ kg, $p = 0,058$; DeltaFFMkgM3-M4 IG: $0,47 \pm 1,59$ kg vs. KG: $0,14 \pm 1,85$ kg, $p = 0,353$, siehe Abb. 6).

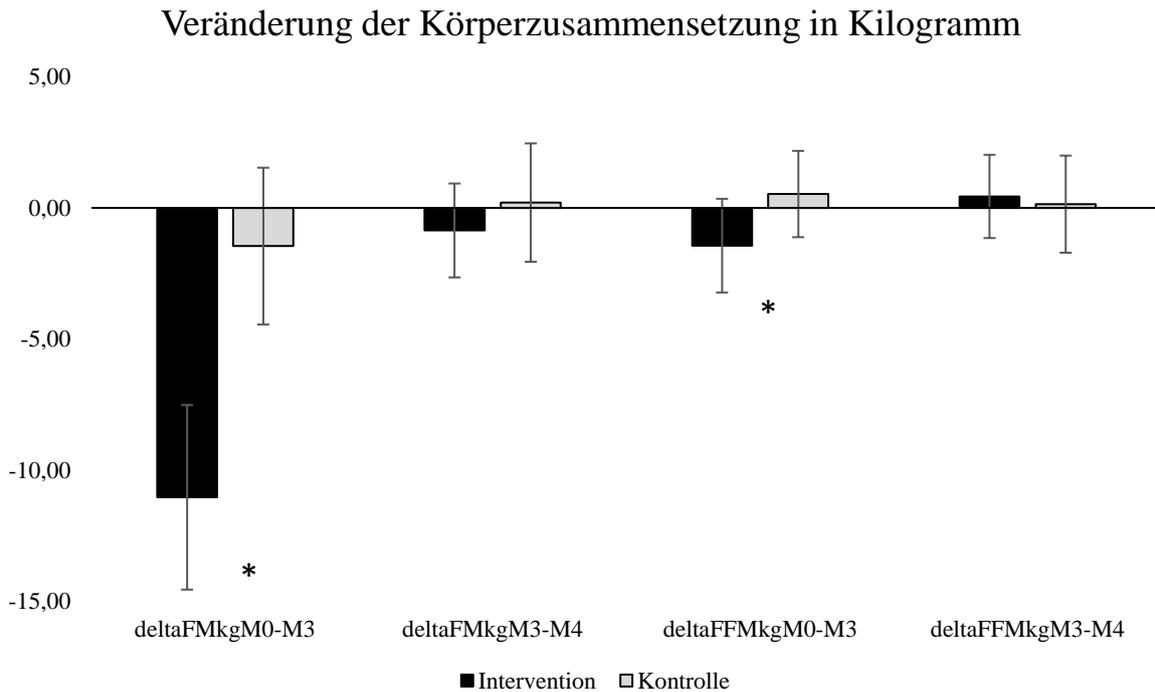


Abbildung 6: Differenzen der Körperzusammensetzung in Kilogramm zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz $p < 0,05$

Berechnet man die relative Veränderung der Körperzusammensetzung zeigt sich ebenfalls eine Reduktion der Fettmasse (in kg) in der Interventionsgruppe von $-24,68\% \pm 8,49\%$ und in der Kontrollgruppe von $-3,42\% \pm 6,57\%$ im Zeitraum M0 - M3. Dies ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$). Auch bezüglich der fettfreien Masse unterscheiden sich die Gruppen signifikant (DeltaPercFFMkgM0M3 IG: $-3,02 \pm 3,77\%$ vs. KG: $1,23 \pm 3,23\%$, $p < 0,001$). Im Zeitraum M3-M4 nimmt die Interventionsgruppe trotz ausgeglichener Energiebilanz noch einmal gering an Fettmasse ab, während die Kontrollgruppe leicht an Fettmasse zunimmt. Dies führt zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Phase der ausgeglichenen Energiebilanz (DeltaPercFMkgM3M4 IG: $-3,16 \pm 5,86\%$ vs. KG: $0,46 \pm 4,71\%$, $p = 0,016$). Die leichte Zunahme an fettfreier Masse in M3-M4 ist nicht signifikant zwischen den Gruppen (DeltaPercFFMkgM3M4 IG: $1,03 \pm 3,59\%$ vs. KG: $0,12 \pm 3,8\%$, $p = 0,361$, siehe Abb. 7).

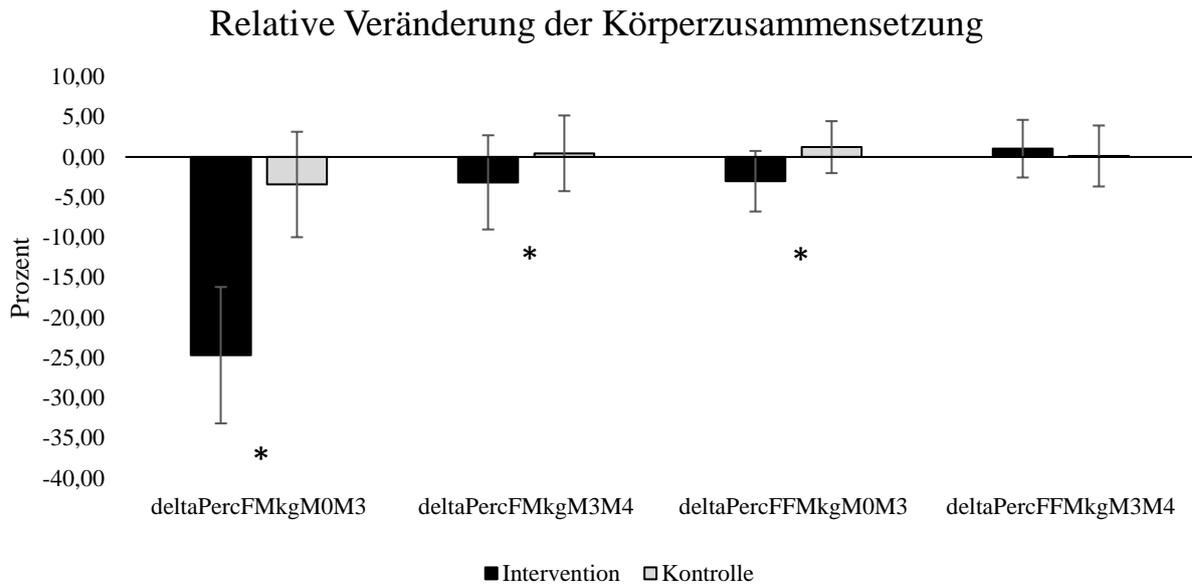


Abbildung 7: Relative Veränderung der Körperzusammensetzung in Kilogramm zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz $p < 0,05$

3.2.2. Veränderung der Insulinsensitivität und des Metabolismus

Zu Beginn dieses Unterkapitels wird der Effekt der Intervention auf die Insulinsensitivität während der niedrigkalorischen Phase (M0-M3) und während der energetisch ausgeglichenen Phase (M3-M4) untersucht. Hierfür wird die Signifikanz der Unterschiede der jeweiligen absoluten und relativen Differenzen der Interventions- und Kontrollgruppe betrachtet. Im zweiten Teil werden auch die Veränderungen des Metabolismus, speziell im Hinblick auf Leber- und Fettstoffwechsel, in gleicher Weise betrachtet.

Mittels ANOVA konnte für den ISI_{Clamp} ein deutlich unterschiedlicher Verlauf in beiden Gruppen gezeigt werden ($p (time*group) = 0,005$, siehe Tab. 12) mit einem Anstieg des ISI_{Clamp} Wertes in der Interventionsgruppe. Der Mittelwertvergleich zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen M0 und M3 in der Interventionsgruppe (M0: $0,06 \pm 0,03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, M3: $0,08 \pm 0,03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, $p < 0,001$, siehe Tab. 13). Vergleicht man die absoluten Differenzen zwischen den beiden Gruppen, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied für M0-M3 (IG: $67,7\% \pm 99,6\%$, KG: $10,8\% \pm 35,4\%$, $p = 0,009$, siehe Abb. 8). Für den Zeitraum M3-M4 konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (siehe Abb. 8).

Für den HOMA-IR Index konnte mittels ANOVA kein Unterschied zwischen den Gruppen im Verlauf der Studie M0-M4 gezeigt werden (p ($time*group$) = 0,202, siehe Tab. 12). Der Mittelwertvergleich zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen M0 und M3 in der Interventionsgruppe (M0: $3,9 \pm 2,4$, M3: $3,6 \pm 8,2$, $p < 0,001$, siehe Tab. 13). Zwischen M3 und M4 ist weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Änderung des HOMA-IR nachweisbar (siehe Tab. 13). Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Zeitraum M0-M3 (IG: $-1,8 \pm 1,9$, KG: $0,98 \pm 3,02$, $p < 0,001$, siehe Abb. 9 oben). Betrachtet man die relativen Differenzen, so zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe im Zeitraum M0-M3 (IG: $-13,2\% \pm 153,1\%$, KG: $26,5\% \pm 56,1\%$, $p < 0,001$, siehe Abb. 9 unten).

Für die $incAUC_{Insulin}$ konnte mittels ANOVA ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen im Verlauf der Studie M0-M4 gezeigt werden (p ($time*group$) = 0,109, siehe Tab. 12). Der Mittelwertvergleich zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen M0 und M3 in der Interventionsgruppe (M0: 12521 ± 7232 $mU \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$, M3: 8594 ± 3754 $mU \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$, $p = 0,011$, siehe Tab. 13). Zwischen M3 und M4 ist weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Änderung der $incAUC_{Insulin}$ nachweisbar (siehe Tab. 13). Betrachtet man die absoluten Differenzen, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe im Zeitraum M0-M3 (IG: $-4354,03 \pm 5687,23$ $mU \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$, KG: $21,5 \pm 7137,59$ $mU \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$, $p = 0,001$, siehe Abb. 10 oben). In den relativen Werten lässt sich dieser signifikante Unterschied nicht mehr nachweisen (IG: $-14,2 \pm 44,3$, KG: $7,5 \pm 34,2$, $p = 0,071$, siehe Abb. 10 unten).

Die Gesamtkonzentration für Insulin, welche mittels inkrementaler AUC bestimmt wurde, sinkt durch die Intervention. Trotz starker Streuung kann nachgewiesen werden, dass sich Interventions- und Kontrollgruppe hier signifikant unterscheiden. Unter ausgeglichener Energiebilanz kommt es wieder zu einem leichten Anstieg der Insulinwerte, ohne jedoch das der Ausgangswert erreicht wird (Abb. 10).

Tabelle 12: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Insulinsensitivität

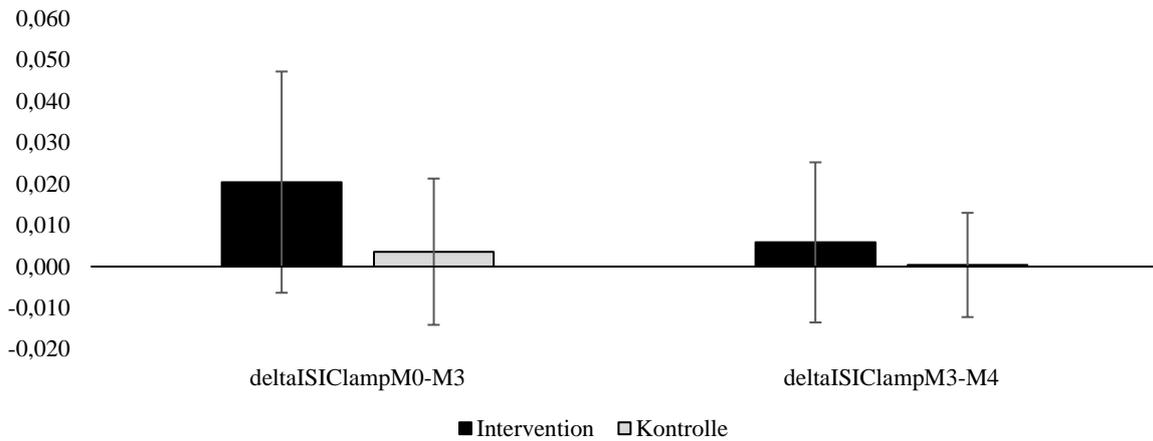
	N	Mittelwert ± Standardabweichung			F	<i>P</i> <i>time*group</i>
		M0	M3	M4		
ISI _{Clamp} (mg*kg ⁻¹ *min ⁻¹ *mU ⁻¹ *ml ⁻¹)	IG=31	0,06±0,03	0,08±0,03	0,09±0,04	5,698	0,005
	KG=24	0,05±0,02	0,05±0,03	0,06±0,03		
HOMA-IR	IG=22	3,9±2,4	3,6±8,2	2,0±1,1	1,678	0,202
	KG=23	3,1±2,0	3,4±2,1	3,8±2,4		
incAUC _{Insulin} (mU*I ⁻¹ *min ⁻¹)	IG=18	12521±7232	8594±3754	9577±5258	2,340	0,109
	KG=23	11894±9731	11610±7751	10733±8496		

Tabelle 13: Signifikanz der Mittelwertunterschiede im Verlauf der Studie

		Signifikanz <i>p</i>	
		M0-M3	M3-M4
ISI _{Clamp} (mg*kg ⁻¹ *min ⁻¹ *mU ⁻¹ *ml ⁻¹)	IG	<0,001	0,378
	KG	0,313	0,424
HOMA-IR	IG	<0,001	0,861
	KG	0,241	0,465
incAUC _{Insulin} (mU*I ⁻¹ *min ⁻¹)	IG	0,011	0,648
	KG	0,407	0,361

Wilcoxon-Test, $p < 0,025$ statistisch signifikant

Veränderung des Insulinsensitivitätsindex Clamp



Relative Veränderung des Insulinsensitivitätsindex Clamp

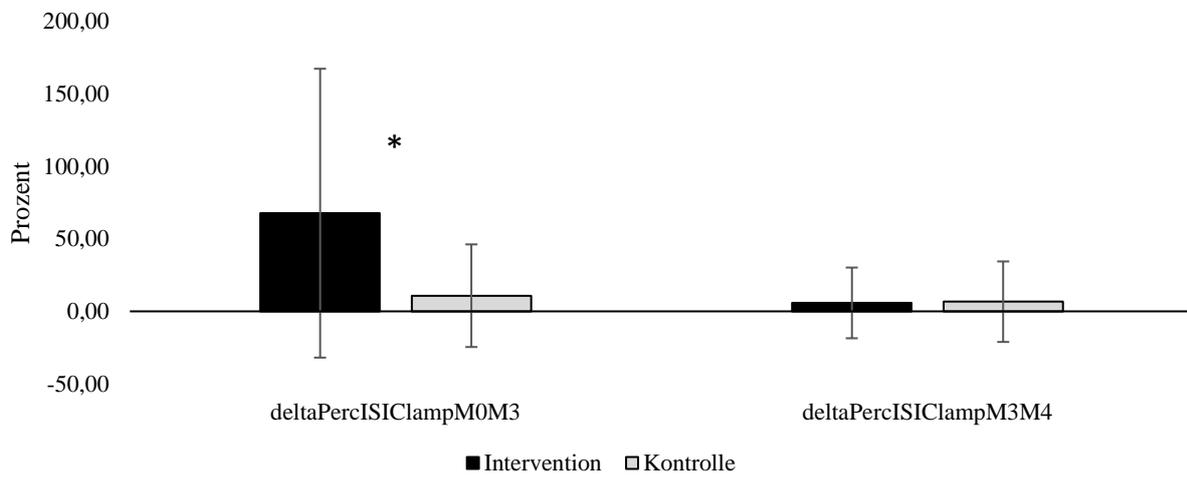


Abbildung 8: Absolute Differenzen (oben) und relative Differenzen (unten) des Insulinsensitivitätsindex bezogen auf das Gesamtkörpergewicht ($ISI_{Clamp} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz $p = 0,009$

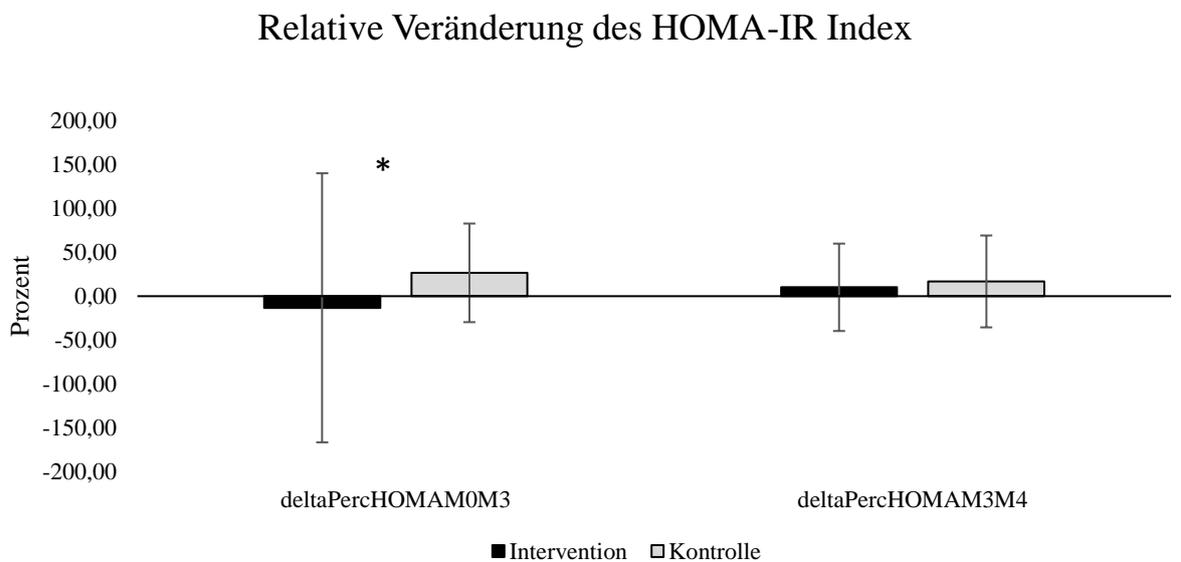
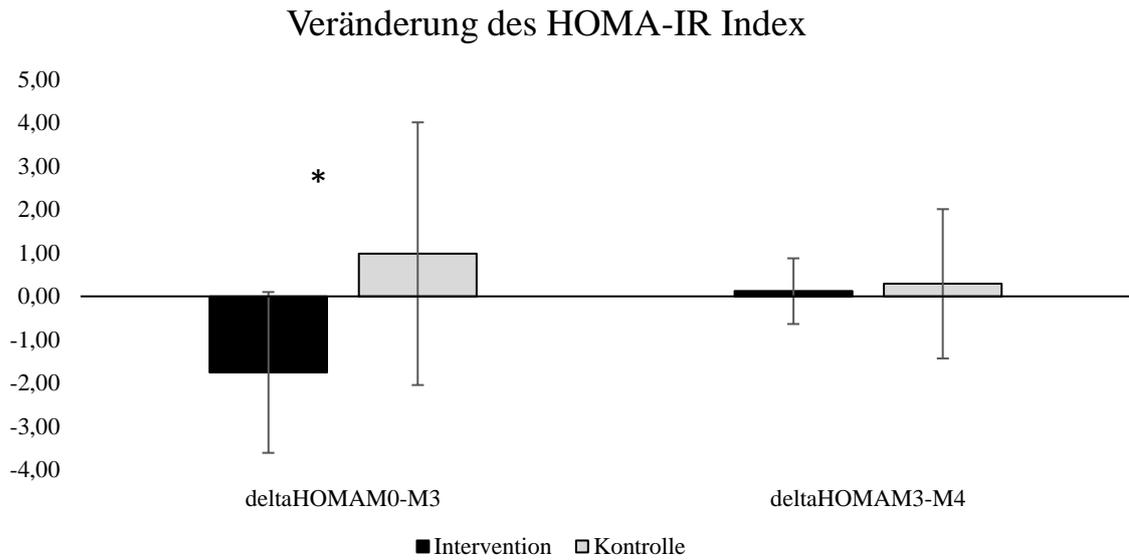


Abbildung 9: Absolute Differenzen (oben) und relative Differenzen (unten) des HOMA-IR Index zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz $p < 0,001$

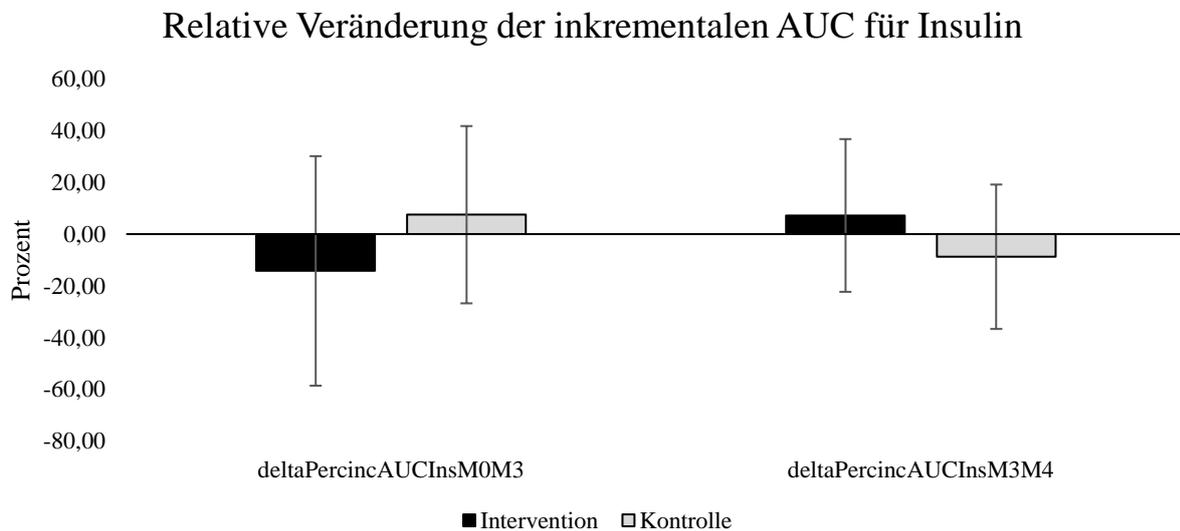
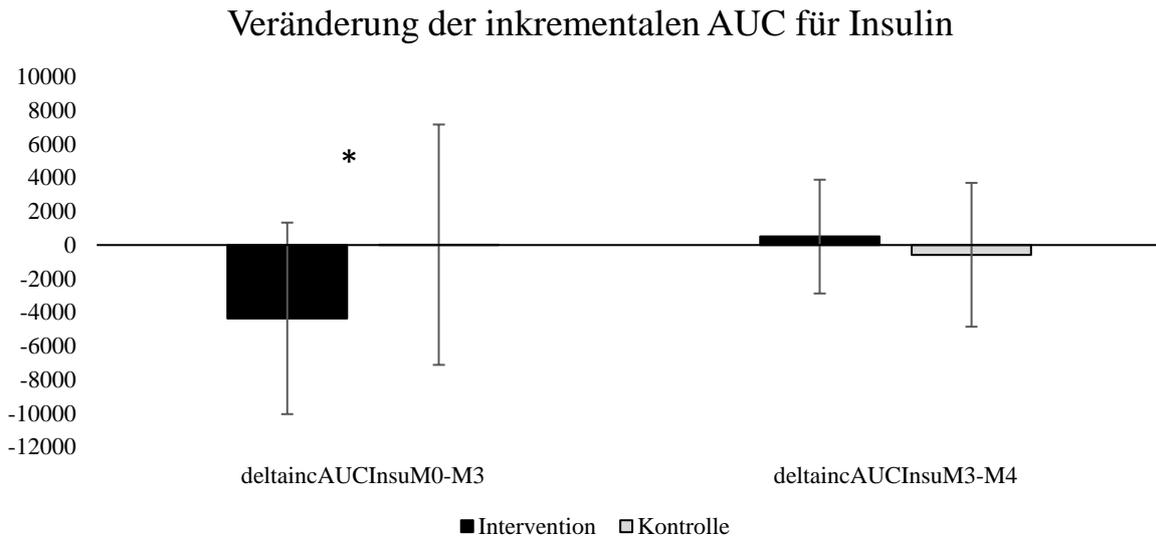


Abbildung 10: Absolute Differenzen (oben) und relative Differenzen (unten) der inkrementalen Area under the curve (incAUC $\text{mU} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) für Insulin zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe, * Signifikanz $p = 0,001$

Abschließend in diesem Unterkapitel werden die Ergebnisse der Studie zum Metabolismus der Leber- und Fettwerte dargestellt. Die Werte für ASAT und ALAT unterscheiden sich laut ANOVA nicht signifikant zwischen den Gruppen über die Zeit (ALAT: $p = 0,254$, ASAT: $p = 0,135$, siehe Tab. 14). Es ist anhand der absoluten Mittelwerte jedoch zu erkennen, dass sich in beiden Gruppen die Leberwerte (ASAT, ALAT) im Verlauf der Studie verbesserten (siehe Tab. 14). Mittels ANOVA lässt sich dies durch den signifikanten Effekt der Zeit nachweisen ($p < 0,001$, siehe Tab. 15). Tabelle 16 zeigt signifikante Mittelwertunterschiede für ASAT und ALAT zu M0-M3, sowie für ALAT zu M3-M4 in der IG.

Tabelle 14: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Leberwerte im Verlauf der Studie

	N	Mittelwert \pm Standardabweichung			F	<i>p</i> <i>time*group</i>
		M0	M3	M4		
ALAT (U/l)	IG=34	21,5 \pm 13,4	16,6 \pm 18,9	14,2 \pm 11,4	1,390	0,254
	KG=23	22,5 \pm 16,9	19,8 \pm 10,2	19,3 \pm 8,8		
ASAT (U/l)	IG=34	23,7 \pm 6,8	19,9 \pm 6,1	19,3 \pm 4,2	2,126	0,135
	KG=23	24,9 \pm 9,9	22,6 \pm 5,0	23,7 \pm 4,6		

Tabelle 15: Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Leberwerte im Verlauf der Zeit, unabhängig von den Gruppen

	F	<i>p</i> <i>time</i>
ALAT (U/l)	9,549	<0,001
ASAT (U/l)	9,743	<0,001

Tabelle 16: Signifikanz der Mittelwertunterschiede im Verlauf der Studie

		Signifikanz <i>p</i>	
		M0-M3	M3-M4
ALAT (U/l)	IG	<0,001 ¹	0,018 ¹
	KG	0,175 ¹	0,761 ¹
ASAT (U/l)	IG	0,001 ¹	0,739 ¹
	KG	0,123 ¹	0,188 ¹

¹ Wilcoxon-Test, $p < 0,025$ statistisch signifikant

Die Werte für Cholesterin und LDL- Cholesterin unterscheiden sich signifikant zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie laut ANOVA. (siehe Tab. 17).

Betrachtet man die Signifikanzen der Mittelwertunterschiede in den einzelnen Gruppen, so zeigt sich eine signifikante Veränderung für Cholesterin und HDL-Cholesterin in allen Studienphasen in der Interventionsgruppe. Das LDL-Cholesterin verändert sich in der Interventionsgruppe signifikant nur zwischen M0 und M3 und nicht zwischen M3 und M4. Die Veränderung der Werte der Kontrollgruppe sind in keiner Studienphase signifikant (siehe Tab. 18). Es ist zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Cholesterin-Werte nachweisbar (siehe Abb. 11). Der Vergleich der Gruppen bezüglich der Cholesterin-, LDL- und HDL-Werte zeigt die Reduktion der Werte in der Interventionsgruppe zu M0-M3 (Cholesterin: $-11,09 \text{ mmol/l} \pm 11,95 \text{ mmol/l}$, LDL: $-10,63 \text{ mmol/l} \pm 19,18 \text{ mmol/l}$; HDL: $-7,35 \text{ mmol/l} \pm 12,27 \text{ mmol/l}$) und den Anstieg der Werte zu M3-M4 (Cholesterin: $7,18 \text{ mmol/l} \pm 12,11 \text{ mmol/l}$; LDL: $6,84 \text{ mmol/l} \pm 15,02 \text{ mmol/l}$; HDL: $9,16 \text{ mmol/l} \pm 13,22 \text{ mmol/l}$). In der Kontrollgruppe reduziert sich der Cholesterin- und LDL-Wert sowohl zu M0-M3 (Cholesterin: $-1,44 \text{ mmol/l} \pm 12,13 \text{ mmol/l}$; LDL: $-2,88 \text{ mmol/l} \pm 14,78 \text{ mmol/l}$) als auch zu M3-M4 (Cholesterin: $-1,30 \text{ mmol/l} \pm 9,10 \text{ mmol/l}$; LDL: $-2,15 \text{ mmol/l} \pm 10,62 \text{ mmol/l}$). Der HDL-Wert stieg in dieser Gruppe in beiden Studienzeiträumen (M0-M3: $2,18 \text{ mmol/l} \pm 14,23 \text{ mmol/l}$; M3-M4: $1,72 \text{ mmol/l} \pm 12,27 \text{ mmol/l}$) (siehe Abb. 11).

Tabelle 17 Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung der Cholesterinwerte im Verlauf der Studie

	N	Mittelwert \pm Standardabweichung			F	<i>P</i> <i>time*group</i>
		M0	M3	M4		
Chol (mmol/l)	IG=34	5,4 \pm 0,9	4,7 \pm 0,7	5,0 \pm 0,7	5,985	0,004
	KG=23	5,4 \pm 0,9	5,3 \pm 0,8	5,2 \pm 0,7		
LDL (mmol/l)	IG=34	3,1 \pm 0,7	2,7 \pm 0,5	2,9 \pm 0,6	3,475	0,036
	KG=23	3,2 \pm 0,7	3,0 \pm 0,7	3,0 \pm 0,6		
HDL (mmol/l)	IG=34	1,5 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	1,5 \pm 0,2	3,042	0,052
	KG=23	1,4 \pm 0,3	1,4 \pm 0,2	1,5 \pm 0,3		

Tabelle 18 Signifikanz der Mittelwertunterschiede im Verlauf der Studie

		Signifikanz <i>p</i>	
		M0-M3	M3-M4
Chol (mmol/l)	IG	<0,001 ²	0,003 ²
	KG	0,391 ¹	0,361 ¹
LDL (mmol/l)	IG	<0,001 ²	0,034 ²
	KG	0,185 ²	0,202 ²
HDL (mmol/l)	IG	0,001 ²	0,001 ²
	KG	0,943 ¹	0,862 ¹

¹ Wilcoxon-Test ² T-Test, $p < 0,025$ statistisch signifikant

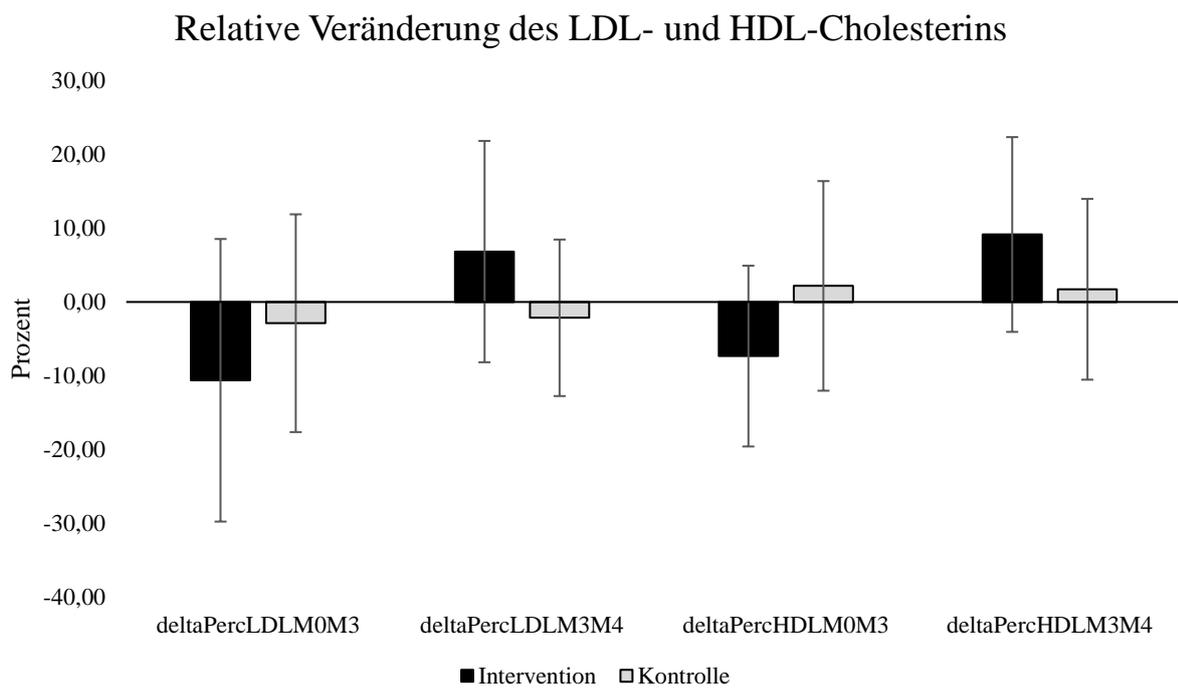
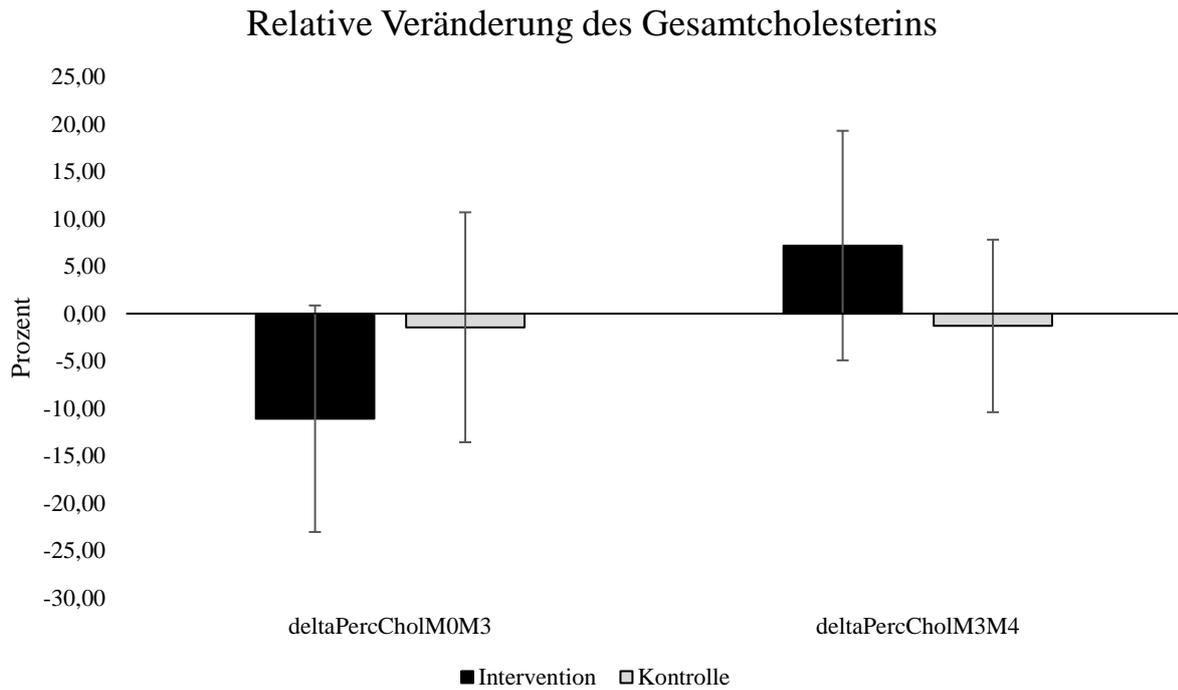


Abbildung 11: Relative Differenzen des Gesamtcholesterin (oben) und LDL- und HDL-Cholesterins (unten) zwischen M0 und M3 sowie M3 und M4 der Interventions- und Kontrollgruppe

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Studienergebnisse

Die Randomisierung der Studienpopulation ist weitestgehend erfolgreich, die Kontroll- und Interventionsgruppe unterscheiden sich nicht signifikant zu Studienbeginn hinsichtlich der anthropometrischen Werte (siehe Tab. 3). Das gewählte Studiendesign und die Ein- und Ausschlusskriterien wurden demzufolge erfolgreich umgesetzt und legen damit die Voraussetzung für die Wertigkeit und Verwertbarkeit der weiteren erhobenen Daten (siehe Kapitel 2.1. und 2.2.).

4.1.1. Anthropometrie und Metabolismus zu Studienbeginn

Die in Tabelle 3 dargestellten Nieren- und Schilddrüsenwerte sind im Normbereich [66]. Beide Gruppen haben im Mittel einen BMI, der einer Adipositas Grad I entspricht. Der Körperfettanteil ist mit $49,2 \% \pm 4,2 \%$ und $48,6 \% \pm 4,7 \%$ in der Interventions- respektive Kontrollgruppe sehr hoch [74].

Die metabolischen Werte, welche zum Studienbeginn (Zeitpunkt M0) bestimmt wurden, weisen in beiden Gruppen auf eine gestörte Glukosetoleranz hin (siehe Tab. 4). Die Nüchternblutzuckerwerte in beiden Gruppen entsprechen einer abnormen Nüchternglukose, mit einem geringfügig über dem Grenzwert für eine abnorme Nüchternglukose (IFG) liegenden Wert. Auch der Zwei-Stunden-Wert im oGTT ist im Bereich der gestörten Glukosetoleranz (IGT) bzw. in der Kontrollgruppe geringfügig über der Grenze zum Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Tab. 2 und Tab. 4). Der HOMA-IR-Index liegt in beiden Gruppen zum Zeitpunkt M0 über dem Grenzwert von $\geq 2,0$ und weist somit auf eine Insulinresistenz hin [75]. Dieser Grenzwert (75. Perzentile) wurde in einer Querschnittsstudie an 4816 Schweden ermittelt; je nach Population und Studiendesign unterscheiden sich die Werte jedoch von 1,55 bis zu $\geq 3,8$ [64] (siehe Tab. 4). Vergleichbare Ergebnisse zeigt auch eine Studie an 30 übergewichtigen Probanden, welche zu Studienbeginn einen HOMA-IR von 3.49 ± 0.56 hatten [76].

Beim ISI_{Clamp} Wert gibt es einen grenzwertig signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tab. 4). Dieser kann bedingt sein durch die recht großen Mittelwertsabweichungen, welche eine statistische Auswertung erschweren. Da der Unterschied sehr gering ist und die aus dem oGTT errechneten Werte ($incAUC_{Insulin}$, $incAUC_{Glukose}$) keine Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, kann man von einer erfolgreichen Randomisierung und gut vergleichbaren Gruppen

ausgehen. Der ISI Wert beschreibt die Glukosemenge, welche von einer Einheit Insulin verstoffwechselt wird [68]. Die Probandinnen der vorliegenden Studie weisen ähnliche Werte auf, wie Teilnehmer mit vergleichbarem BMI anderer Studien (ISI adjusted = 6.6 ± 4.5 (5.5, 3.3–7.3) mg glucose/kg/min per $\mu\text{U}/\text{mL} \cdot 100$) [77].

Auch die Werte der Probandinnen bzgl. der incAUC entsprechen denen anderer adipöser Teilnehmer an Studien und zeigen noch einmal die reduzierte Sensibilität gegenüber Insulin, ausgedrückt durch die erhöhten incAUC Werte für Insulin sowie Glukose. Vergleicht man die Werte der $\text{incAUC}_{\text{Insulin}}$ der eigenständig untersuchten adipösen Studienpopulation mit den Ergebnissen von Toloza et. al. aus 2018 ($\text{incAUC}_{\text{Insulin}} = 4,852 \pm 5,850 \mu\text{UI min}/\text{mL}$, [78]), so sind die vorliegenden Werte doppelt so hoch. Die Probanden in der oben genannten Studie waren normalgewichtig und durchschnittlich zehn Jahre älter. Die adipösen Teilnehmer einer randomisierten Studie von Paquette et. al. (2017) wiesen vergleichbare $\text{incAUC}_{\text{Glucose}}$ Werte wie die hier gemessenen auf, jedoch waren die $\text{incAUC}_{\text{Insulin}}$ wesentlich geringer ($\text{incAUC}_{\text{Insulin}} = 80 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ über 120 min, $\text{incAUC}_{\text{Glucose}} = 348 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ über 120 min) [79]. Dies zeigt, dass zu Beginn der Studie die produzierte Insulinmenge erhöht war, um den Blutzuckerspiegel nach der oralen Glukoseaufnahme adäquat zu senken.

Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe sind die Leberwerte im Normalbereich (siehe Tab. 5). Die Cholesterinwerte liegen oberhalb des Grenzwertes, wobei die Unterarten HDL und LDL sowie der Triglyzeridwert unterhalb der jeweiligen Grenzwerte sind [66]. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die Probandinnen trotz Übergewicht durchschnittlich lebergesund sind und keine Fettstoffwechselstörung aufweisen.

4.1.2. Korrelationsanalysen zu Studienbeginn

Da im vorangegangenen Teil gezeigt werden konnte, dass die beiden Gruppen sich nicht signifikant unterscheiden, wird zur Analyse der Korrelation mit der gesamten Studienpopulation gearbeitet. Das Alter korreliert negativ mit $\text{ISI}_{\text{Clamp}}$, jedoch ist diese Korrelation nicht signifikant (siehe Tab. 6). Die Abhängigkeit dieser beiden Parameter lässt vermuten, dass mit steigendem Lebensalter die Insulinsensitivität abnimmt (erhöhte $\text{incAUC}_{\text{Glucose}}$). Der BMI korreliert signifikant positiv mit dem HOMA-IR und signifikant negativ mit dem $\text{ISI}_{\text{Clamp}}$ Wert. Ein erhöhter BMI geht somit mit einer Verschlechterung der Insulinsensitivität einher. Auch in anderen Studien wurde diese ausgeprägte positive Korrelation mit dem HOMA-IR nachgewiesen (Spearman

$R=0,498$, $p>0,0001$ [80], Spearman $R=0,344$, $p>0,001$ [81], Spearman $R=0,54$, $p>0,001$ [82]). Der HOMA-IR ist eine grobe Orientierung zum Vorselektieren von Patienten mit der allgemeinen Frage, ob es Hinweise auf eine Störung der Insulinsensitivität gibt. Allerdings gibt er keine Auskunft über die Ursache, ob die Insulinresistenz erhöht ist oder die Insulinproduktion erniedrig ist. Die negative Korrelation zum ISI_{Clamp} Wert lässt die Schlussfolgerung zu, dass mit steigendem BMI die Sensibilität der Zielgewebe gegenüber Insulin abnimmt (siehe Tab. 6). Der Wert der $inc\ AUC_{Insulin}$ korreliert ebenfalls positiv, jedoch ohne Signifikanz. Dies kann in der großen Varianz begründet liegen. Die Parameter, welche mittels inkrementeller AUC Formel berechnet wurden, beinhalten eine höhere Streuung, da sie die Aufsummierung von mehreren Werten über einen längeren Zeitraum sind. Somit summieren sich auch die Streuungswerte. Trotzdem zeigt der Wert der $incAUC_{Insulin}$, dass mit steigendem BMI auch die Blutkonzentration von Insulin steigt.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen den Insulinsensitivitätsparametern (HOMA-IR-Index, ISI_{Clamp} , $incAUC_{Insulin}$) und der Körperzusammensetzung (siehe Tab. 7) sowie den Leber- und Blutfettwerten (siehe Tab. 8 und 9) zeigen sich erwartete und unerwartete Ergebnisse. Es wird erwartet, dass der BMI mit der Körperkomposition korreliert, da er sich aus dem Verhältnis von Gewicht zu Körpergröße ergibt, und das Gewicht wiederum mit steigendem Körperfettanteil zunimmt. In einer Untersuchung von 1285 Probandinnen konnten Flegal et. al. eine stark positive Korrelation zwischen dem BMI und der FM% belegen (Frauen, 60 - 75 Jahre, Pearson Korrelation $0,763$, $p < 0,05$ [83]). Die starke Korrelation der Insulinsensitivitätswerte sollte sich dementsprechend auch bei den Werten der Körperzusammensetzung wiederfinden.

Entgegen der Erwartungen korrelieren die Parameter der Körperzusammensetzung nicht mit den Insulinsensitivitätsparametern. In der Literatur sind Beispiele zu finden, welche einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Körperfettanteil und einer reduzierten Insulinsensitivität belegen. Einerseits zeigte eine Studie an 55 älteren Patienten, welche im Durchschnitt 72,4 Jahre alt waren, eine signifikante Korrelation der Körperfettmasse (in %) mit HOMA-IR ($r = 0,318$, $p = 0,018$, [84]). Andererseits gibt es auch Beispiele, welche nur einen eingeschränkten Zusammenhang zeigen. Eine Studie an 21 Patienten (durchschnittlich 30 Jahre alt) zum Thema Gewichtsverlust ergab, dass nur für BMI, totale Masse und Fettmasse in kg eine signifikante Korrelation mit HOMA-IR nachweisbar war. Die untersuchten Korrelationen für fettfreie Masse in % und kg sowie die Fettmasse in % zeigten in der oben genannten Studie keine Signifikanz [85]. In einer Studie an 67 adipösen Studienteilnehmern konnten He et. al. ebenfalls eine ausgeprägte Korrelation der Körperfettmasse (in %) mit der $incAUC_{Insulin}$ nachweisen ($r = 0,47$, $p = 0,0001$, [86]). Auch in der vorliegenden Studie konnte keine statistisch signifikante Korrelation gezeigt werden.

Dies kann begründet sein in einer zu starken Varianz der gemessenen Werte. Auch ein ausgeprägter Einfluss der Fettverteilung kann möglich sein, sodass die Probandinnen mit vorteilhafter Fettverteilung (mehr im Bereich der Oberschenkel, weniger im Bereich der Taille) trotz hohem Körperfettanteil eine verhältnismäßig gute Insulinsensitivität aufweisen [87].

Wie der Tabelle 8 zu entnehmen ist, korreliert der Wert des Leberenzym ALAT und ASAT signifikant mit allen untersuchten Insulinsensitivitätsparametern. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine Verschlechterung der Insulinsensitivität mit einem Anstieg des leberspezifischen ALAT Wertes einhergeht. Ursächlich hierfür könnte ein Untergang der Leberzellen im Rahmen einer Leberverfettung bei Adipositas sein, wodurch die Glukosespeicherfähigkeit der Leber sinkt und es zu einem Anstieg des Blutzuckerwertes kommt. Als Reaktion auf den gesteigerten Glukosewert kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg der produzierten Insulinmenge. Auch andere Ursachen einer Leberschädigung sind denkbar, so z.B. ein direkter toxischer Einfluss des erhöhten Insulins oder der Glukose auf die Leberzellen. Das nicht ausschließlich in der Leber vorkommende ASAT Enzym korreliert ebenfalls signifikant mit allen Werten. Ein Anstieg des Enzyms geht mit einer signifikanten Reduktion der Insulinsensitivität einher. Auch der γ GT Wert, welcher ein sehr empfindlicher Indikator für Störungen des Lebergewebes ist, korreliert signifikant mit fast allen Insulinsensitivitätsparametern.

Betrachtet man die in Tabelle 9 dargestellte Korrelation der Blutfettwerte mit den Parametern der Insulinsensitivität, so zeigt sich sowohl für den Cholesterinwert als auch den LDL Wert keine Signifikanz. Der HDL Wert sowie der Triglyzerid Wert hingegen korrelieren signifikant mit allen Insulinsensitivitätsparametern. Obwohl kein Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Körperfettmasse und einer reduzierten Insulinsensitivität gezeigt werden konnte (siehe Diskussion zu Tab. 7), lässt sich doch mittels Bestimmung der freien Fettsäuren und HDL Werte im Blut ein Zusammenhang nachweisen. Auf Basis dieser engen Korrelation können der HDL und Triglyzerid Wert, als einfache zu messende laborchemische Parameter, ein erster Hinweis auf eine gestörte Insulinsensitivität sein.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der verschiedenen Messzeitpunkte und Studienphasen diskutiert. Mittels einfaktorieller Varianzanalyse kann gezeigt werden, dass sich die Interventions- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messwertwiederholungen M3 und M4 in BMI und Körperzusammensetzung signifikant voneinander unterscheiden (siehe Tab. 10). Somit kann ein statistisch valider Effekt der Intervention nachgewiesen werden. Betrachtet man die einzelnen p-Werte (siehe Tab. 11) der Mittelwertvergleiche von M0 und M3, zeigt sich die signifikante Veränderung des

BMI sowie der Körperzusammensetzung in der Interventionsgruppe. Zwischen M3 und M4 verändert sich der Mittelwert des BMI sowie der Körperzusammensetzung noch einmal leicht signifikant in der Interventionsgruppe, was zeigt, dass es trotz ausgeglichener Energiebilanz und Patientenschulung nicht möglich war, die zu M3 erreichten Werte bis zum Messzeitpunkt M4 zu stabilisieren. Der Kontrollgruppe gelang es über alle drei Messzeitpunkte ihre Werte für BMI und Körperzusammensetzung stabil zu halten, sodass die Voraussetzungen des Studiendesigns erfüllt wurden.

Betrachtet man die graphischen Darstellungen der absoluten Differenzen (siehe Abb. 4) sowie die relativen prozentualen Differenzen (siehe Abb. 5), so zeigen sich erneut der ausgeprägte Gewichtsverlust und die damit einhergehende Reduktion des BMI in der Interventionsgruppe in der Phase M0 - M3. In der anschließenden Stabilisierungsphase M3 - M4 kommt es noch einmal zu einem geringen Gewichtsverlust in der Interventionsgruppe, während die Kontrollgruppe in dieser Phase sogar zugenommen hat. Die daraus resultierende Signifikanz ergibt sich aus der mathematisch bedingten Aufsummierung der gegenseitigen Effekte (einerseits Gewichtsreduktion in IG, andererseits Gewichtszunahme in KG) und ist kein Hinweis auf ein Versagen des Studiendesigns.

In Bezug auf die Körperzusammensetzung (Abb. 6 und 7) wiederholt sich der oben beschriebene Verlauf. In der Interventionsgruppe kommt es zu einem durchschnittlichen Verlust von 11,03 kg Fettmasse und 1,44 kg fettfreier Masse. Vergleicht man diese Werte mit Ergebnissen aus Vergleichsstudien „Diät“ vs. „Diät und Sport“ bezüglich der Muskelmasse, z.B. von Chomentowski et. al. [88], so zeigte sich an den 29 Studienteilnehmern, welche nur eine Diät mit 500-1000 kcal/Tag über vier Monate machten, ein Verlust von fettfreier Masse, der ca. 24 % des Gesamtmasseverlustes entsprach [88]. In einer anderen Studie mit Teilnehmern in höherem Alter (durchschnittlich 73,3 Jahre alt) entsprach der Verlust an fettfreier Masse am Gesamtverlust sogar bis zu 35 % [89]. Im Unterschied dazu beträgt in der vorliegenden Studie der Verlust an fettfreier Masse am Gesamtmasseverlust durchschnittlich 11,48 %. Dies entspricht einem relativen Erhalt der ursprünglichen Muskelmasse trotz niedrigkalorischer Ernährung ohne sportliche Aktivität und unterscheidet sich somit von anderen Studienergebnissen. Die Interventionsgruppe nahm sogar in der Phase der ausgeglichenen Energiebilanz signifikante an Fettmasse ab im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Abb. 7). Interessant ist in der vorliegenden Studie der Anstieg der fettfreien Masse in der Kontrollgruppe in Phase M0 - M3. Da es den Probandinnen insgesamt möglich war ihr Gewicht im Durchschnitt zu halten, könnte diese leichte Verbesserung der Körperzusammensetzung bedingt sein durch die optimierte Ernährung hinsichtlich Makro- und Mikronährstoffen

aufgrund der wöchentlichen Ernährungsberatung. Somit scheint es möglich zu sein, ohne zusätzliche sportliche Aktivitäten nur mittels optimierter Ernährung diesen positiven Einfluss auf die fettfreie Masse zu erzielen.

Die einfaktorielle Varianzanalyse der Insulinsensitivitätsparameter über die drei Messzeitpunkte (siehe Tab. 12) zeigt ein insgesamt positives Bild mit hochsignifikanten bis grenzwertig signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen. Dies spricht für eine, wie auch immer geartete, Beeinflussung der Insulinsensitivität durch die Intervention. Betrachtet man die p-Werte der Mittelwertsunterschiede (siehe Tab. 13), so lässt sich durchweg erkennen, dass die Insulinsensitivität mittels Intervention signifikant beeinflusst wird (M0 - M3) und dass es unter ausgeglichener Energiebilanz (M3-M4) nicht zu einer Umkehr dieses Effektes kommt. Dieser Zusammenhang weist auf eine ausgeprägte Beeinflussung der Insulinsensitivität durch die reduzierte Kalorienzufuhr sowie auf die Stabilisierung dieses Effektes durch ein reduziertes Gewicht und eine verbesserte Körperzusammensetzung bei ausgeglichener Energiebilanz hin.

Der Effekt der Intervention auf die ISI_{Clamp} Werte wird durch die graphische Darstellung in Abbildung 8 ebenfalls sichtbar. Wie zuvor zeigen auch die absoluten Differenzwerte von ISI_{Clamp} eine ausgeprägte Streuung. Da in der Clamp - Untersuchung eine gestörte Insulinsekretion zu vernachlässigen ist, beruht die Verbesserung der Werte ausschließlich auf der gesteigerten muskulären Insulinsensitivität. Interessant in diesem Zusammenhang sind die Erkenntnisse aus einer Studie an finnischen Probanden, dass eine gestörte Insulinsensitivität des peripheren Gewebes als frühes Anzeichen eines sich entwickelnden DM2 identifiziert werden konnte, ohne dass Auffälligkeiten in der Gesamtsensitivität nachweisbar waren [90]. Überträgt man diese Aussagen auf die vorliegende Studie, so lässt sich schlussfolgern, dass durch eine Gewichtsreduktion die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an einem DM2 reduziert werden kann.

In der Abbildung 9 lassen sich diese Zusammenhänge auch für HOMA-IR nachweisen. Diese signifikanten Veränderungen belegen eine Verbesserung der Gesamtinsulinsensitivität, jedoch ohne die Möglichkeit, zwischen einer gestörten Insulinsekretion und/oder gestörten Insulinsensitivität zu unterscheiden.

Die Differenzwerte der $incAUC_{Insulin}$ (Abb. 10) zeigen ebenfalls den Effekt der Intervention mit einer signifikanten Reduktion der Werte, welche auch in der M3 - M4 Phase weitestgehend erhalten bleibt. Dies spricht für die nachhaltige positive Beeinflussung der Insulinsensitivität und somit Reduktion der Insulinresistenz durch eine veränderte Körperkomposition. Es wird weniger Insulin

benötigt, um den Blutzuckerspiegel im Rahmen der Clamp Untersuchung konstant zu halten als zu Beginn der Studie.

Im Folgenden werden die Veränderungen der Leber- und Fettstoffwechselfparameter im Verlauf der Studie diskutiert. Sie repräsentieren die Zielgewebe des Insulins: Leber- und Fettgewebe. Die Werte in Tabelle 14 zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für ASAT und ALAT in der Varianzanalyse für Zeit*Gruppe. Betrachtet man nur den Effekt der Zeit, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied über die Zeit (siehe Tab. 15). Die absoluten Mittelwerte in beiden Gruppen zeigen ebenfalls eine Verbesserung der Werte zum Zeitpunkt M3; dieses positive Ergebnis bleibt dann bis zu M4 weitestgehend stabil. Die Mittelwertunterschiede sind in der Interventionsgruppe für ALAT über alle Zeiträume signifikant (siehe Tab 16). Da die Verbesserung der ALAT-Werte sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe nachweisbar ist, kann er nicht nur durch die Intervention und Gewichtsreduktion erzielt worden sein, sondern es ist zu vermuten, dass die Verbesserung der Ernährung infolge der Ernährungsberatung ursächlich hierfür ist. Auch in einer Studie zum Thema Magenband konnte trotz ausgeprägter Gewichtsreduktion nach der OP keine signifikante Verbesserung der ASAT- und ALAT-Werte nachgewiesen werden [91], was zeigt, dass eine ausschließliche Gewichtsreduktion nicht zu einer Verbesserung der Leberwerte führt.

Abschließend werden die Veränderungen der Fettwerte diskutiert (Tabelle 17 und 18). Im Vergleich der Gruppen lässt sich für das Gesamtcholesterin sowie für LDL Cholesterin ein signifikanter Unterschied über die drei Messzeitpunkte nachweisen. In Bezug auf die absoluten Mittelwerte sieht man für beide Werte eine Verbesserung zwischen M0 und M3 in der Interventionsgruppe, jedoch kommt es zu M4 wieder zu einer leichten Verschlechterung der Werte. In der Kontrollgruppe unter durchweg ausgeglichener Energiebilanz bleiben die Werte konstant. Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass der Haupteinflussfaktor auf die Blutfettwerte die negative Energiebilanz ist. In der einfaktoriellen Varianzanalyse wurde keine signifikante Veränderung des HDL-Wertes durch eine negative Energiebilanz oder durch eine veränderte Körperzusammensetzung nachgewiesen. Die absoluten Mittelwerte in der Tabelle 17 zeigen aufgeschlüsselt in die einzelnen Gruppen sowohl für das Gesamtcholesterin als auch für den HDL-Wert eine hochsignifikante Verbesserung zu M0 - M3, welche sich zu M3 - M4 wieder umkehrt und fast den Ausgangswert von M0 erreicht (siehe Tab. 17). Auch der LDL-Wert in der Interventionsgruppe fällt zu M0 - M3 signifikant ab; der dann folgende Anstieg unter ausgeglichener Energiezufuhr ist jedoch nicht so groß, um wieder den Ausgangswert zu erreichen. Die graphisch dargestellten relativen Unterschiede spiegeln den zuvor beschriebenen Verlauf ebenfalls wider (siehe

Abb. 11). Insgesamt lassen auch diese Ergebnisse schlussfolgern, dass die Blutfettwerte hauptsächlich von der Ernährung bzw. der Energiebilanz beeinflusst werden und es keinen bzw. nur einen geringen stabilisierenden Effekt des reduzierten Gewichtes bzw. der veränderten Körperzusammensetzung gibt. Ein ähnlicher Verlauf der Gesamtcholesterinwerte sowie der HDL- und LDL-Werte wurde auch in der bereits zuvor erwähnten Studie zu Magenband-OPs gezeigt. Auch hier stand der ausgeprägte Gewichtsverlust nach der OP mit einer signifikanten Verbesserung der Gesamtcholesterin- und LDL- sowie der Triglyceridwerte in Zusammenhang, bei gleichzeitig nur gering veränderten HDL-Werten [91]. Jedoch ist ergänzend zu bemerken, dass in der zuvor erwähnten Studie ein mit M4 vergleichbarer Untersuchungszeitpunkt nicht enthalten war. Eine Studie an 80 postmenopausalen Frauen, welche die Veränderungen nach einer Gewichtsreduktion mit untersuchte, zeigte ebenfalls eine Reduktion von Cholesterin unter Gewichtsreduktion und eine anschließende Anstieg von Cholesterin auf den Ausgangswert, unabhängig ob die Probandinnen zunahmen oder das neue Gewicht halten konnten [92].

Mit einer vergleichbaren Zielstellung wie in der vorliegenden Arbeit beschäftigte sich 2001 die Forschungsgruppe um Assalil von der Universität Tel Aviv [93]. Sie untersuchte die Zusammenhänge zwischen der Insulinsensitivität und einer negativen Energiebilanz oder veränderten Körperzusammensetzung an einer kleineren Studienpopulation (n=12) und mit weniger Untersuchungsparametern. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch eine niedrigkalorische Diät erreicht werden kann, jedoch kam es dort bereits nach einer kurzen Phase einer ausgeglichenen Energiebilanz zu einer Umkehr des Effekts und einer erneuten Verschlechterung der Insulinsensitivität fast auf das Niveau der Ausgangswerte, ohne gleichzeitige Gewichtszunahme [93]. Mit den eigenen Studienergebnissen kann diese Aussage von Assalil et al. jedoch widerlegt werden, da statistisch nachgewiesen wurde, dass eine Verbesserung der Insulinsensitivität auch in einer Phase der ausgeglichenen Energiebilanz bei veränderter Körperkomposition erhalten bleibt.

Anhand der Daten einer ausgewählten Studienpopulation aus der in dieser Arbeit beschriebenen Studie konnten von Prehn et al. ein positiver Effekt der negativen Energiebilanz auf die Gedächtnisleistung sowie auf das Volumen der Grauen Substanz gezeigt werden. Dieser positive Effekt war jedoch unter ausgeglichener Energiezufuhr und reduziertem Körpergewicht wieder rückläufig [94].

4.2. Fehlerdiskussion

Trotz der erfolgreichen Randomisierung und Umsetzung des Studiendesigns gibt es immer Möglichkeiten zur Optimierung. Bereits bei der Suche nach Probandinnen erfolgt durch die relativ zeitaufwändigen Untersuchungen eine Selektion und damit verbunden ein/e mögliche/r Beeinflussung/Bias. Berufstätige Frauen, Frauen, die Angehörige pflegen oder anderweitig stark zeitlich eingebunden sind, nehmen an der Studie eher nicht teil. Frauen, welche im Schichtdienst arbeiten und somit ggf. die Untersuchungstermine in ihren Dienstplan einpassen können, haben durch den veränderten Tag-Nacht-Rhythmus und daraus folgende Ernährungsrhythmen einen veränderten Stoffwechsel insgesamt und/oder zu den Untersuchungsterminen (nach Nachtschicht vs. nach 6 - 8 h Schlaf). Bereits im ersten Untersuchungszyklus M0 kam es nach dem ersten Untersuchungstag zu Studienabbrüchen durch die Probandinnen. Eine Evaluation der Gründe hierfür, z.B. Fehleinschätzung des Zeitaufwandes, unzureichende Aufklärung, persönliche Probleme, wäre wünschenswert gewesen, um etwaige Schwächen in dieser frühen Phase aufzudecken und zu beheben. Zu diskutieren wäre auch der Stellenwert des finanziellen Anreizes zur Studienteilnahme. Im Rahmen der finanziellen Möglichkeiten wurde den Probandinnen ihre Teilnahme vergütet; zusätzlich erhielten sie eine ausführliche Ernährungsberatung, eine ausführliche medizinische Untersuchung und im Falle der Interventionsgruppe eine hochwertige Formula-Diät. Trotz der engmaschigen Betreuung kam es im Verlauf der Studie zu einigen Abbrüchen zwischen M0 und M3 sowie zwischen M3 und M4. Zum Teil war es Probandinnen nicht möglich, zu allen Untersuchungen eines Untersuchungszeitraumes zu kommen, sodass Lücken in den Daten entstanden. Dies lässt sich zum Teil durch das aufwändige Studiendesign mit mehreren mehrstündigen Untersuchungen in einer Woche erklären. Akute Erkrankungen oder Abbruch aufgrund von Desinteresse oder nicht Durchhalten der strengen Formula-Diät sind weitere Gründe für fehlende Datensätze. Durch die Datenerhebung auf Papier ergeben sich weitere mögliche Fehlerquellen, wie z.B. Zahlendreher, falsche Kommastelle oder vergessene Werte zu einem bestimmten Zeitpunkt, auf welche ein elektronisches Qualitätssicherungsprogramm gegebenenfalls hinweisen könnte.

4.3. Schlussfolgerung und Ausblick

Die als Ziel dieser Arbeit gestellten Fragen waren wie folgend formuliert:

- 1.) Wie ist der exakte Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung, also dem Verhältnis aus Fettmasse und fettfreier Masse, und verschiedenen Parametern der Insulinsensitivität?
- 2.) Ist die Verbesserung der Insulinsensitivität unter Gewichtsabnahme auch bedingt durch die reduzierte Kalorienzufuhr (negative Energiebilanz) oder ist dieser Effekt allein durch das reduzierte Körpergewicht/Körperzusammensetzung verursacht?
- 3.) Sind die Effekte auf Parameter der Ganzkörpersensitivität identisch mit den Effekten auf die Parameter der muskulären Insulinsensitivität?

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine niedrigkalorische Diät und die damit einhergehende Gewichtsreduktion die Insulinsensitivität positiv beeinflusst. Zu Beginn der Studie bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der Insulinsensitivität. Die Verbesserung der Insulinsensitivität durch die niedrigkalorische Formula-Diät blieb auch nach einmonatiger normokalorischer Ernährung bestehen, sodass geschlussfolgert werden kann, dass die veränderte Körperzusammensetzung mit einem ausgeprägten Verlust an Fettmasse ursächlich für die verbesserte Insulinsensitivität ist. Durch die signifikante Veränderung der aus dem oGTT errechneten Indizes kann eine Verbesserung der Gesamtkörpersensitivität für Insulin belegt werden. Die Ergebnisse der Clamp-Untersuchung, welche differenzierter die muskuläre Sensitivität für Insulin wiedergeben, zeigte keine signifikanten Veränderungen, jedoch eine Tendenz zur Verbesserung durch die Intervention. Einhergehend mit der verbesserten Körperzusammensetzung und einem reduzierten Körperfettanteil kam es zu einer Verbesserung der Leberwerte, welche im Verlauf der normokalorischen Ernährung stabil gut blieben. Die initial verbesserten Blutfettwerte unter niedrigkalorischer Diät verschlechterten sich unter normokalorischer Ernährung, sodass man schlussfolgern kann, dass diese Werte direkt von der zugeführten Diät und nicht von der veränderten Körperzusammensetzung beeinflusst werden.

Eine Therapieempfehlung bei beeinträchtigter Insulinsensitivität sollte somit eine Reduktion des Körperfettanteils sein. Damit ist es auch möglich eine muskuläre Insulinresistenz, welche als erstes Anzeichen eines sich entwickelnden DM2 gilt, zu verbessern. Eine normokalorische Diät mit optimaler Nährstoffzusammensetzung führt, wie durch die Kontrollgruppe belegt wurde, zu keiner

signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität; es zeichnet sich jedoch eine positive Tendenz ab.

Mit diesen Ergebnissen der Studie konnte die positive Beeinflussung der Insulinsensitivität durch eine verbesserte Körperzusammensetzung gezeigt werden. Interessant sind nun der weitere Verlauf und die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen nach 12 und 24 Monaten. Diese werden zeigen, ob die hier gezeigten Effekte langfristig erhalten bleiben und ob es prädiktive Werte zu M0, M3 oder M4 gibt, welche den weiteren Verlauf hätten vorhersagen können.

Literaturverzeichnis

1. OECD. Obesity Update 2017. 2017.
2. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0 (2014).
3. Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2009.
4. Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2017. 2017.
5. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Näslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Rydén M, Frisén J, Arner P. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453(7196):783–7. doi: 10.1038/nature06902.
6. World Health Organization. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 266 p.
7. Baird SW, Jin Z, Okajima K, Russo C, Schwartz JE, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Relationship between body mass and ambulatory blood pressure: comparison with office blood pressure measurement and effect of treatment. *J Hum Hypertens*. 2018;32(2):122–8. doi: 10.1038/s41371-017-0021-2. PubMed PMID: 29203908.
8. Cundiff JM, Matthews KA. Friends With Health Benefits: The Long-Term Benefits of Early Peer Social Integration for Blood Pressure and Obesity in Midlife. *Psychol Sci*. 2018;29(5):814–23. doi: 10.1177/0956797617746510. PubMed PMID: 29533704.
9. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421. PubMed PMID: 12485966.
10. The International Diabetes Federation (IDF). IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome.
11. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113–32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034. PubMed PMID: 20863953.
12. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–8. doi: 10.1056/NEJMs1606602. PubMed PMID: 27557308.
13. da Luz FQ, Hay P, Touyz S, Sainsbury A. Obesity with Comorbid Eating Disorders: Associated Health Risks and Treatment Approaches. *Nutrients*. 2018;10(7). doi: 10.3390/nu10070829. PubMed PMID: 29954056.
14. Puhl RM, Heuer CA. Obesity stigma: important considerations for public health. *Am J Public Health*. 2010;100(6):1019–28. doi: 10.2105/AJPH.2009.159491. PubMed PMID: 20075322.
15. Kim TJ, dem Knesebeck O von. Income and obesity: what is the direction of the relationship? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(1):e019862. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019862. PubMed PMID: 29306894.

16. Kim TJ, Roesler NM, dem Knesebeck O von. Causation or selection - examining the relation between education and overweight/obesity in prospective observational studies: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2017;18(6):660–72. doi: 10.1111/obr.12537. PubMed PMID: 28401630.
17. Luppino FS, Wit LM de, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx, Brenda W J H, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220–9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2. PubMed PMID: 20194822.
18. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.).* 2016;68(8):1869–75. doi: 10.1002/art.39707. PubMed PMID: 27059260.
19. Davis MA, Neuhaus JM, Ettinger WH, Mueller WH. Body Fat Distribution and Osteoarthritis. *American Journal of Epidemiology.* 1990;132(4):701–7.
20. DeClercq V, Cui Y, Forbes C, Grandy SA, Keats M, Parker L, Sweeney E, Yu ZM, Dummer TJB. Adiposity Measures and Plasma Adipokines in Females with Rheumatoid and Osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4302412. doi: 10.1155/2017/4302412. PubMed PMID: 29225423.
21. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2014;53(8):1591–601. doi: 10.1007/s00394-014-0766-0. PubMed PMID: 25209031.
22. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):920–9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52. PubMed PMID: 26101650.
23. Tom C, Roy B, Vig R, Kang DW, Aysola RS, Woo MA, Harper RM, Kumar R. Correlations between Waist and Neck Circumferences and Obstructive Sleep Apnea Characteristics. *Sleep Vigil.* 2018;2(2):111–8. doi: 10.1007/s41782-018-0041-1. PubMed PMID: 30637368.
24. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10, Jahr 2015 [cited 2020 Jan 5]. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-in-stall/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_408/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_436/D.946/14492.
25. Knoll K-P, Hauner H. Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland - Eine aktuelle Krankheitskostenstudie. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie.* 2008;2(4):204–10.
26. Muscle and Fitness. Brandon Curry [cited 2020 May 15].
27. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(1):19–28.
28. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015;35(2):81–97. doi: 10.1111/cpf.12152. PubMed PMID: 24735332.

29. Brozek, J.; Grande, F.; Anderson, J. T.; Keys, A. Densitometric Analysis of Body Composition: Revision of Some Quantitative Assumptions. *Ann N Y Acad Sci.* 1963;110:113–40. PubMed PMID: 14062375.
30. Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(12):1692–7. PubMed PMID: 8614327.
31. Bajerska J, Chmurzynska A, Muzsik A, Krzyżanowska P, Mądry E, Malinowska AM, Walkowiak J. Weight loss and metabolic health effects from energy-restricted Mediterranean and Central-European diets in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):11170. doi: 10.1038/s41598-018-29495-3. PubMed PMID: 30042488.
32. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003817. doi: 10.1002/14651858.CD003817.pub3. PubMed PMID: 17054187.
33. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, Jonge L de, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859–73. doi: 10.1056/NEJMoa0804748. PubMed PMID: 19246357.
34. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):285–93. doi: 10.1001/archinte.166.3.285. PubMed PMID: 16476868.
35. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr.* 2018;57(4):1301–12. doi: 10.1007/s00394-018-1636-y. PubMed PMID: 29541907.
36. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obesity Reviews.* 2009;10(1):36–50. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00518.x.
37. Astrup A, Raben A, Geiker N. The role of higher protein diets in weight control and obesity-related comorbidities. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(5):721–6. doi: 10.1038/ijo.2014.216. PubMed PMID: 25540980.
38. Gilden Tsai A, Wadden TA. The Evolution of Very-Low-Calorie Diets: An Update and Meta-analysis*. *Obesity.* 2006;14(8):1283–93. doi: 10.1038/oby.2006.146.
39. Leeds AR. Formula food-reducing diets: A new evidence-based addition to the weight management tool box. *Nutr Bull.* 2014;39(3):238–46. doi: 10.1111/nbu.12098. PubMed PMID: 25663817.
40. Beavers KM, Lyles MF, Davis CC, Wang X, Beavers DP, Nicklas BJ. Is lost lean mass from intentional weight loss recovered during weight regain in postmenopausal women? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):767–74. doi: 10.3945/ajcn.110.004895. PubMed PMID: 21795437.
41. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI, Blackburn G, Bolin P, Clark JM, Coday M, Curtis JM, Delahanty LM, Dutton GR, Evans M, Ewing LJ, Foreyt JP, Gay LJ, Gregg EW, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Houston DK, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Knowler WC, Kure A, Michalski KL, Montez MG, Neiberg RH, Patricio J, Peters A, Pi-

- Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Redmon B, Rejeski WJ, Steinburg H, Walker M, Williamson DA, Wing RR, Wyatt H, Yanovski SZ, Zhang P. Weight Change 2 Years After Termination of the Intensive Lifestyle Intervention in the Look AHEAD Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(5):893–901. doi: 10.1002/oby.22769. PubMed PMID: 32320144.
42. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;99(1):14–23. doi: 10.3945/ajcn.113.070052.
 43. Mai K, Brachs M, Leupelt V, Jumpertz-von Schwartzberg R, Maurer L, Grüters-Kieslich A, Ernert A, Bobbert T, Krude H, Spranger J. Effects of a combined dietary, exercise and behavioral intervention and sympathetic system on body weight maintenance after intended weight loss: Results of a randomized controlled trial. *Metab Clin Exp*. 2018;83:60–7. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.003. PubMed PMID: 29360493.
 44. Soderlund A, Fischer A, Johansson T. Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: A systematic review. *Perspectives in Public Health*. 2009;129(3):132–42. doi: 10.1177/1757913908094805.
 45. Curioni CC, Lourenço PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1168–74. doi: 10.1038/sj.ijo.0803015. PubMed PMID: 15925949.
 46. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD003818. doi: 10.1002/14651858.CD003818.pub2. PubMed PMID: 15846683.
 47. Weygandt M, Mai K, Dommès E, Leupelt V, Hackmack K, Kahnt T, Rothemund Y, Spranger J, Haynes J-D. The role of neural impulse control mechanisms for dietary success in obesity. *Neuroimage*. 2013;83:669–78. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.028. PubMed PMID: 23867558.
 48. Weygandt M, Mai K, Dommès E, Ritter K, Leupelt V, Spranger J, Haynes J-D. Impulse control in the dorsolateral prefrontal cortex counteracts post-diet weight regain in obesity. *Neuroimage*. 2015;109:318–27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.073. PubMed PMID: 25576647.
 49. Lenzen-Schulte M. Abnehmen mittels Medikament: Adipositas therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2018;115(7):297.
 50. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papanthanasidou A-E, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metab Clin Exp*. 2019;92:170–92. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.010. PubMed PMID: 30391259.
 51. Wang F-F, Wu Y, Zhu Y-H, Ding T, Batterham RL, Qu F, Hardiman PJ. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2018;19(10):1424–45. doi: 10.1111/obr.12720. PubMed PMID: 30066361.
 52. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. AWMF-Register Nr. 088-001. 2018; Version 2.3.

53. Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Baumann R, Brenner B, et al., editors. *Physiologie*. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2010. 944 p.
54. Siegenthaler W, Amann-Vesti BR, editors. *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen*. 9th ed. Stuttgart: Thieme; 2006. 1178 p.
55. Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6th ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011. 736 p. ger.
56. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancina G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004;22(12):2363–9. PubMed PMID: 15614031.
57. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert MO, Mohlig M, Pfeiffer AFH, Spranger J. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes*. 2005;54(9):2712–9. PubMed PMID: 16123361.
58. Janochova K, Haluzik M, Buzga M. Visceral fat and insulin resistance - what we know? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019;163(1):19–27. doi: 10.5507/bp.2018.062. PubMed PMID: 30398218.
59. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3). doi: 10.1210/edrv/bnaa004. PubMed PMID: 32128581.
60. Worm N. Beyond Body Weight-Loss: Dietary Strategies Targeting Intrahepatic Fat in NAFLD. *Nutrients*. 2020;12(5). doi: 10.3390/nu12051316. PubMed PMID: 32384593.
61. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:63. doi: 10.2337/dc09-S302. PubMed PMID: 19875544.
62. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. PubMed PMID: 30067154.
63. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9. PubMed PMID: 3899825.
64. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, Francisco A de, Quintela AG. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:47. doi: 10.1186/1472-6823-13-47. PubMed PMID: 24131857.
65. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–95. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487. PubMed PMID: 15161807.
66. Herold G. *Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl.; 2012. 960 p. ger.
67. Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E, Baudon D, Perlemuter L. Blood glucose area under the curve. Methodological aspects. *Diabetes Care*. 1990;13(2):172–5. doi: 10.2337/diacare.13.2.172. PubMed PMID: 2351014.
68. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):23. PubMed PMID: 382871.
69. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, de las Fuentes L, He S, Okunade AL, Patterson BW, Klein S. Effects of Moderate and Subsequent Progressive

- Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metabolism*. 2016;23(4):591–601. doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.005.
70. Straznicky NE, Lambert EA, Lambert GW, Masuo K, Esler MD, Nestel PJ. Effects of Dietary Weight Loss on Sympathetic Activity and Cardiac Risk Factors Associated with the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(11):5998–6005. doi: 10.1210/jc.2005-0961.
 71. Johansson LE, Danielsson AP, Parikh H, Klintonberg M, Norstrom F, Groop L, Ridderstrale M. Differential gene expression in adipose tissue from obese human subjects during weight loss and weight maintenance. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(1):196–207. doi: 10.3945/ajcn.111.020578.
 72. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr [cited 2017 Mar 4]. Available from: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>.
 73. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2191–2. PubMed PMID: 9839117.
 74. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):694–701. PubMed PMID: 10966886.
 75. Hedblad B, Nilsson P, Janzon L, Berglund G. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmö, Sweden. *Diabet Med*. 2000;17(4):299–307. PubMed PMID: 10821297.
 76. Mai K, Schwarz F, Bobbert T, Andres J, Assmann A, Pfeiffer AFH, Spranger J. Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction. *Metab Clin Exp*. 2011;60(2):306–11. doi: 10.1016/j.metabol.2010.02.016. PubMed PMID: 20362303.
 77. Ramirez CE, Nian H, Yu C, Gamboa JL, Luther JM, Brown NJ, Shiao CA. Treatment with Sildenafil Improves Insulin Sensitivity in Prediabetes: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4533–40. doi: 10.1210/jc.2015-3415. PubMed PMID: 26580240.
 78. Toloza FJK, Mantilla-Rivas JO, Pérez-Matos MC, Ricardo-Silgado ML, Morales-Alvarez MC, Pinzón-Cortés JA, Pérez-Mayorga M, Arévalo-García ML, Tolosa-González G, Mendivil CO. Plasma Levels of Myonectin But Not Myostatin or Fibroblast-Derived Growth Factor 21 Are Associated with Insulin Resistance in Adult Humans without Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:5. doi: 10.3389/fendo.2018.00005. PubMed PMID: 29445355.
 79. Paquette M, Medina Larqué AS, Weisnagel SJ, Desjardins Y, Marois J, Pilon G, Dudonné S, Marette A, Jacques H. Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: a parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2017;117(4):519–31. doi: 10.1017/S0007114517000393. PubMed PMID: 28290272.
 80. Ying X, Song Z-y, Zhao C-j, Jiang Y. Body mass index, waist circumference, and cardiometabolic risk factors in young and middle-aged Chinese women. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2010;11(9):639–46. doi: 10.1631/jzus.B1000105. PubMed PMID: 20803767.

81. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, Ahadi MS, Abbasi M, Rashidi A. Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. *Arch Med Res*. 2008;39(8):803–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2008.08.004. PubMed PMID: 18996295.
82. Pantermehl H. Einfluss des Body Mass Index auf die Insulinresistenz bei Frauen mit Polyzystischem Ovarsyndrom; 2014.
83. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, Harris TB, Everhart JE, Schenker N. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):500–8. doi: 10.3945/ajcn.2008.26847. PubMed PMID: 19116329.
84. Dwimartutie N, Setiati S, Oemardi M. The correlation between body fat distribution and insulin resistance in elderly. *Acta Med Indones*. 2010;42(2):66–73. PubMed PMID: 20513929.
85. Hron BM, Ebbeling CB, Feldman HA, Ludwig DS. Relationship of insulin dynamics to body composition and resting energy expenditure following weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(11):2216–22. doi: 10.1002/oby.21213. PubMed PMID: 26373701.
86. He J, Votruba S, Venti C, Krakoff J. Higher incremental insulin area under the curve during oral glucose tolerance test predicts less food intake and weight gain. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(12):1495–501. doi: 10.1038/ijo.2011.13. PubMed PMID: 21343902.
87. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(6):2019–27. doi: 10.3390/nu5062019. PubMed PMID: 23739143.
88. Chomentowski P, Dubé JJ, Amati F, Stefanovic-Racic M, Zhu S, Toledo FGS, Goodpaster BH. Moderate exercise attenuates the loss of skeletal muscle mass that occurs with intentional caloric restriction-induced weight loss in older, overweight to obese adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(5):575–80. doi: 10.1093/gerona/glp007. PubMed PMID: 19276190.
89. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Nevitt M, Harris TB. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):872-8; quiz 915-6. PubMed PMID: 16210719.
90. Stancáková A, Javorský M, Kuulasmaa T, Haffner SM, Kuusisto J, Laakso M. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6,414 Finnish men. *Diabetes*. 2009;58(5):1212–21. doi: 10.2337/db08-1607. PubMed PMID: 19223598.
91. Hady HR, Dadan J, Gołaszewski P. 100 obese patients after laparoscopic adjustable gastric banding - the influence on BMI, gherlin and insulin concentration, parameters of lipid balance and co-morbidities. *Adv Med Sci*. 2012;57(1):58–64. doi: 10.2478/v10039-012-0008-8. PubMed PMID: 22440938.
92. Beavers DP, Beavers KM, Lyles MF, Nicklas BJ. Cardiometabolic risk after weight loss and subsequent weight regain in overweight and obese postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(6):691–8. doi: 10.1093/gerona/gls236. PubMed PMID: 23183902.
93. Assali AR, Ganor A, Beigel Y, Shafer Z, Hershcovici T, Fainaru M. Insulin resistance in obesity: body-weight or energy balance? *J Endocrinol*. 2001;171(2):293–8. PubMed PMID: 11691649.

94. Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, Szela A-M, Fabian S, Grittner U, Spranger J, Floel A. Caloric Restriction in Older Adults-Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function. *Cereb Cortex*. 2016. doi: 10.1093/cercor/bhw008. PubMed PMID: 26838769.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ulrike Zeitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleichende Untersuchung zum Einfluss einer negativen Energiebilanz und einer veränderten Körperkomposition auf muskuläre und Ganzkörper-Insulinsensitivität / Comparative study on the influence of a negative energy balance and an altered body composition on muscular and whole-body insulin sensitivity“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

11.10.2022
Datum

Ulrike Zeitz
Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ulrike Zeitz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, Szela AM, Fabian S, Grittner U, Spranger J, Flöel A.: Caloric Restriction in Older Adults-Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function. *Cereb Cortex*. 2017 Mar 1;27(3):1765-1778. doi: 10.1093/cercor/bhw008.

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen): In Zusammenarbeit mit den Study Nurses Entnahme der Blutproben (zur Bestimmung von HbA1c und Fasting glucose) und Erhebung der anthropometrischen Daten (Weight, BMI, Waist circumference), welche zur Erstellung der Figure 1B und Table 1 genutzt wurden (nicht von mir erstellt).

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Ulrike Zeitz

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Joachim Spranger, für die Bereitstellung dieses spannenden Themas, sowie einer fachlich und menschlich großartigen Forschungsgruppe.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Knut Mai, für die fortwährende Unterstützung durch sein umfangreiches Fachwissen und die geduldige Betreuung von Anfang an. Er hat immer wieder neue Aspekte des Themas beleuchtet und es mir ermöglicht, über meine eigenen Erwartungen hinaus zu gehen.

Herrn Dr. med. Reiner Jumpertz möchte ich für die interessanten Anregungen zum Thema meiner Dissertation danken.

Frau Liane Franz und Frau Francesca Liersch danke ich für die tatkräftige Unterstützung in vielen Stunden der Datenerhebung und das Lachen, welches noch jeden Tag der Datenerhebung zu einem guten Tag gemacht hat.

Besonders danken möchte ich dem fantastischen Team des ECRC für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Es gab immer ein offenes Ohr und ich konnte so viele Dinge auch über mein Thema hinaus lernen.

Ich möchte meinen Freunden und meiner Familie danken, welche mich in all den Jahren durchweg unterstütz und ehrliches Interesse gezeigt haben. Sie sind mein Fels in der Brandung.

Meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, danke ich für ihre Geduld, Unterstützung und Motivation während der Arbeit an dieser Dissertation. Ohne sie würde es diese Arbeit nicht geben.