

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für experimentelle Medizin
Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie

Direktor (komm.): Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Andreas Guse

Assoziation von Fettsäureprofilen mit Insulinresistenz beim Menschen

Zusammenfassung der relevanten Literatur

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marlene Bischoff
aus Hamburg

Hamburg 2011

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.03.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. J. Heeren

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. F. U. Beil

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. C. Bamberger

Meinem Vater

1. Einleitung	7
1.1 Typ 2 Diabetes und Insulinresistenz	7
1.2 Metabolisches Syndrom (MetS).....	8
1.3 Prävalenz von Übergewicht, Metabolischem Syndrom und Typ 2 Diabetes	10
1.3.1 Übergewicht:	10
1.3.2 Das metabolische Syndrom (MetS).....	10
1.3.3 Prävalenz des T2D.....	10
1.4 Adipositas-assoziierte Insulinresistenz	11
1.5 Synthesewege und allgemeine biologische Funktionen der Fettsäuren	14
1.5.1 Einteilung	14
1.5.2 Essentielle versus Nicht-essentielle Fettsäuren	14
1.5.3 Fettsäure-Synthese.....	15
1.5.4 Funktionen	15
1.6 Fettsäuren als Verursacher und Biomarker von Insulinresistenz	16
1.6.1 Akut-Experimente	16
1.6.2 Humane Interventionsstudien.....	16
1.7 Grundlagen der Epidemiologie	18
1.7.1 Kohortenstudie (Follow-up-Studie, Längsschnittstudie).....	19
1.7.2 Querschnittserhebung	20
1.7.3 Fall-Kontroll-Studie	20
1.8 Zielsetzung/ Fragestellung	21
2. Material und Methoden	22

3. Ergebnisse.....	24
3.1 Vorbemerkung.....	24
3.2 Prospektive Kohortenstudien	25
3.3 Querschnittstudien.....	39
3.4 Fall-Kontroll-Studien	78
3.5 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse.....	107
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse:	110
3.6.1 Fettsäuren in den untersuchten Kompartimenten	110
3.6.2 Cholesterolester im Serum	110
3.6.3 Phospholipide im Serum.....	111
3.6.4 Triglyceride im Serum.....	111
3.6.5 Gesamt-Serum	112
3.6.6 Erythrozyt	112
3.6.7 Muskel	113
3.6.8 Fettgewebe.....	113
4. Diskussion	114
4.1 Fettsäuren als Biomarker.....	114
4.2 Nicht-essentielle Fettsäuren	114
4.2.1 Palmitinsäure und Palmitölsäure	114
4.2.2 Stearinsäure	116
4.2.3 Ölsäure.....	116
4.3 Essentielle Fettsäuren.....	117
4.3.1 Omega-6-Fettsäuren	117

4.3.1.1 Linolsäure, γ -Linolensäure, Dihomo- γ -Linolensäure	117
4.3.1.2 Arachidonsäure	119
4.3.2 Omega-3-Fettsäuren	120
4.4 Fettsäureveränderungen und pathophysiologische Effekte.....	120
4.5 Desaturasen und Regulationsmechanismen	123
4.6 Gesamtheit der Kompartimente	125
4.7 Bevölkerungsunterschiede Pima, Amerinder im Amazonas, Eskimos	127
5. Zusammenfassung	129
6. Abkürzungsverzeichnis	130
7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	133
8. Literatur	134
9. Danksagung	146
10. Lebenslauf	147
11. Eidesstattliche Erklärung.....	148

1. Einleitung

Wenn Oskar Minkowski 1889 seine Nase statt seiner Zunge bevorzugt hätte und die Ketoacidose seines pankreatektomierten Hundes wahrgenommen hätte statt der Glucosurie, wäre die Diabetesforschung vielleicht von vornherein als eine Störung des Fettstoffwechsels wahrgenommen worden (McGarry 1992). Die letzten Jahre haben gezeigt, dass der Fettstoffwechsel früh in der Entwicklung des T2D gestört ist und dabei eine wichtige Rolle spielt.

1.1 Typ 2 Diabetes und Insulinresistenz

Der Diabetes Mellitus wird definiert durch einen chronisch erhöhten Blutzucker im nüchtern- oder im postprandialen Zustand (Tabelle 1).

Diabetes-Definition

Nüchtern Plasma-Glucose ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl)
oder 2-h Plasma-Glucose* ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl)

Gestörte Glukose-Toleranz (Impaired Glucose Tolerance IGT)
2-h Plasma-Glucose*: ≥ 7.8 bis <11.1 mmol/l (140 mg/dl bis 200 mg/dl)

Abnorme Nüchtern-Glukose (Impaired Fasting Glucose IFG)
Nüchtern Plasma-Glucose: ≥ 6.1 bis 6.9 mmol/l (100 mg/dl bis 125 mg/dl)

International anerkannte, durch die American Diabetes Association festgelegte Kriterien zur Diagnose von Diabetes (Report of the Expert Committee 2003).

** Venöse Plasma-Glucose 2-h nach oraler Zufuhr von 75g Glucose.*

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Diabetes und eingeschränkte Glucosetoleranz.

Er wird unterteilt in Typ 1 Diabetes (T1D) und Typ 2 Diabetes (T2D). Beide Krankheitsbilder gehen mit einer Hyperglykämie einher, haben aber unterschiedliche Ursachen. Beim T1D herrscht ein primärer Mangel an Insulin nach immunologisch oder traumatisch (z.B. nach Pankreatektomie) bedingtem Ausfall der pankreatischen Beta-Zellen. Beim viel häufigeren T2D hingegen liegt eine Störung der peripheren Insulinwirkung vor, die sogenannte Insulinresistenz. Die klinische Manifestation eines T2D stellt das Ende einer langjährigen metabolischen Fehlentwicklung dar. Die ersten metabolischen Veränderungen in

Form von Insulinresistenz und kompensatorischer Hyperinsulinämie beginnen Jahrzehnte vor dem Ausbruch der Erkrankung (Report of the Expert Committee 2003). Auch die eingeschränkte Glucosetoleranz kann bis zu 10 Jahren vor der klinischen Ausbildung des Typ 2 Diabetes beobachtet werden (Harris et al. 1992). Der Regelkreislauf ist dadurch gestört, dass durch immer weiter steigende Insulinresistenz kompensatorisch eine zunehmend höhere Insulinproduktion ausgelöst wird. Darüber kann es im Laufe der Zeit schließlich zu einer Erschöpfung der Beta-Zellen kommen, sodass letztendlich auch hier ein (relativer) Insulinmangel auftritt und sich ein klinischer Diabetes manifestiert.

Die Ursachen der Insulinresistenz sind nicht umfassend verstanden (Hue und Taegtmeier 2009). Eine wichtige Rolle scheint neben zu geringer körperlicher Betätigung die hochkalorische Ernährung zu spielen, besonders wenn sie zu Übergewicht und Adipositas führt. Es kommt zu einer Hyperplasie und Hypertrophie von Fettzellen bei niedrigem Energieverbrauch durch Muskelzellen. Die Insulinresistenz ist in gewissem Umfange reversibel. Adipöse Personen können durch Änderung der Lebensführung und damit einhergehendem Abbau des Fettgewebes, Vermehrung der Muskelmasse und deren Aktivität die pathologische Stoffwechselsituation normalisieren (Perry et al. 1995, Nakanishi et al. 2004, Hu et al. 2004, Meisinger et al. 2005). Auch in tierexperimentellen Untersuchungen konnte der Effekt z.B. durch Fasten auf die Verbesserung der Insulinresistenz nachgewiesen werden (Man et al. 2000, Ohneda et al. 1995).

1.2 Metabolisches Syndrom (MetS)

Nicht nur der manifeste T2D, sondern bereits auch Insulinresistenz, Lipidstoffwechselstörungen und Bluthochdruck bewirken ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Cameron 2010, Kahn et al. 2006). Da diese prädiabetischen Parameter häufig zusammen vorliegen und helfen können, Risikopersonen rechtzeitig vor Krankheitsausbruch zu erkennen, wurden diese zum metabolischen Syndrom (MetS) zusammengefasst. Für das MetS gibt es verschiedene Definitionen. Bei Forschungsarbeiten wird häufig, wenn auch nicht unumstritten (Alberti et al. 2009), die NCEP-ATPIII (national cholesterol education program – adult treatment panel III) Definition benutzt. Die NCEP-ATPIII Kriterien (NCEP 2002) definieren das metabolische Syndrom, wenn

mindestens drei der folgenden fünf Kriterien vorliegen: Abdominelle Fettverteilung mit einem Bauchumfang von ≥ 102 cm bei Männern oder ≥ 88 cm bei Frauen, Serumtriglyceride ≥ 150 mg/dl, HDL¹-Cholesterin von < 40 mg/dl bei Männern, bzw. < 50 mg/dl bei Frauen, Blutdruck $\geq 130/\geq 85$ mmHg, Nüchternblutzucker von ≥ 100 mg/dl oder Vorliegen eines T2D. Daneben besteht die Definition der IDF (International Diabetes Federation) 2005. Voraussetzung für das Vorhandensein des metabolischen Syndroms ist das Vorliegen einer bauchbetonten (sogenannten zentralen) Adipositas (bei Männern Taillenumfang ≥ 94 cm, bei Frauen ≥ 80 cm; kaukasische Ethnie, für Asiaten gelten andere Werte). Kommen zu diesem Leitfaktor noch mindestens zwei der Risikofaktoren Nüchternblutzuckerwerte von ≥ 100 mg/dl oder diagnostizierter Diabetes mellitus, erhöhte Triglyceride ≥ 150 mg/dl oder bereits eingeleitete Therapie zur Senkung der Triglyceride, niedriges HDL-Cholesterin (< 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen) oder bereits eingeleitete Therapie zur Erhöhung des HDL, Bluthochdruck (≥ 130 mmHg systolisch und ≥ 85 mmHg diastolisch) oder bereits behandelte Hypertonie hinzu, besteht eine deutlich höhere Gefahr, im Laufe des Lebens eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erleiden. Diese Definitionen sind im Grunde genommen einander sehr ähnlich und unterscheiden sich nur marginal. Man kann auch sagen, sie beschreiben verschiedene Ausprägungen des metabolischen Syndroms. Man muss allerdings auch kritisch anmerken, dass es sich beim metabolischen Syndrom um keine gesicherte klinische Entität handelt. Kernpunkte sind jedoch in jeder Definition der gestörte Lipidstoffwechsel in Verbindung mit Insulinresistenz.

¹ high density lipoprotein

1.3 Prävalenz von Übergewicht, Metabolischem Syndrom und Typ 2 Diabetes

1.3.1 Übergewicht:

Die nationale Verzehrstudie II², die im Jahre 2008 veröffentlicht wurde, hat für Deutschland umfassende Erkenntnisse zur Prävalenz von Übergewicht und Adipositas (WHO³-Kriterien von 1999) ergeben. In den Jahren 2005 bis 2006 wurden Daten von ca. 20.000 Teilnehmern erhoben. Sie umfasst die Altersgruppe der 14- bis 80-jährigen.

Die Ergebnisse sind in der Studie wie folgt zusammengefasst:

In Deutschland sind 66,0% der Männer und 50,6% der Frauen übergewichtig oder adipös (BMI⁴ \geq 25 kg/m²).

Jeder fünfte Bundesbürger ist adipös, d. h. hat einen BMI \geq 30 kg/m² (20,5% der Männer, 21,2% der Frauen).

1.3.2 Das metabolische Syndrom (MetS)

Eine Erhebung an über 35.000 Patienten im Jahre 2005 hat eine Prävalenz des MetS (NCEP-ATPIII-Kriterien) in Deutschland von 19,8 % ergeben. In der Altersgruppe 18-34 Jahre und 35-59 Jahre wird es bei Frauen seltener (4,7% zu 13,6 %) als bei Männern (7,1% zu 21,7%) beobachtet, gleicht sich in der weiblichen Altersgruppe 60-79 Jahre dann etwa mit 32% an die männlichen Patienten an (Moebus et al 2006).

1.3.3 Prävalenz des T2D

Der T2D, der etwa 90 % aller Diabeteserkrankungen ausmacht, hat in den Jahren 1960 bis 2001 in Deutschland von 0,6 % auf fast 7 % zugenommen (Hauner

² Nationale Verzehrstudie II, Max-Rubner Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz 2008

³ Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organisation Geneva 1999

⁴ BMI body mass index (kg/m²)

2005). Als Ursache wird dafür die Zunahme des wichtigsten Risikofaktors, des Übergewichts angesehen. Hinzu kommen der demografische Wandel, eine höhere Lebenserwartung der Patienten infolge besserer Behandlung und eine frühere Diagnosestellung. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren leiden jeweils 4% Frauen beziehungsweise 10% Männer an dieser Erkrankung, bei den Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber liegt der Anteil bei 18% Frauen und 28% Männer⁵. Ähnliche Entwicklungen liegen in anderen Industrieländern und in Schwellenländern vor. Die Schätzungen sind uneinheitlich. Sie liegen weltweit für das Jahr 2000 bei 2,8 % (Wild et al. 2004), für 2010 bei 6,6 % (IDF-Atlas 2009). Für 2030 wird mit einer Prävalenz von 4,4 % bzw. 7,8 % gerechnet. Eine Hochrechnung für die USA geht für das Jahr 2050 sogar von einer Prävalenz von 20-30% für T2D aus (Boyle et al. 2010). Bereits heute ist nach Schätzungen des IDF in Regionen wie Malaysia und Saudi-Arabien von einer Prävalenz von über 15% auszugehen. Selbst in Regionen wie Bangladesh ist mit einer Vervielfachung der Diabetesprävalenz bis 2030 zu rechnen (Idf-Atlas 2009).

1.4 Adipositas-assoziierte Insulinresistenz

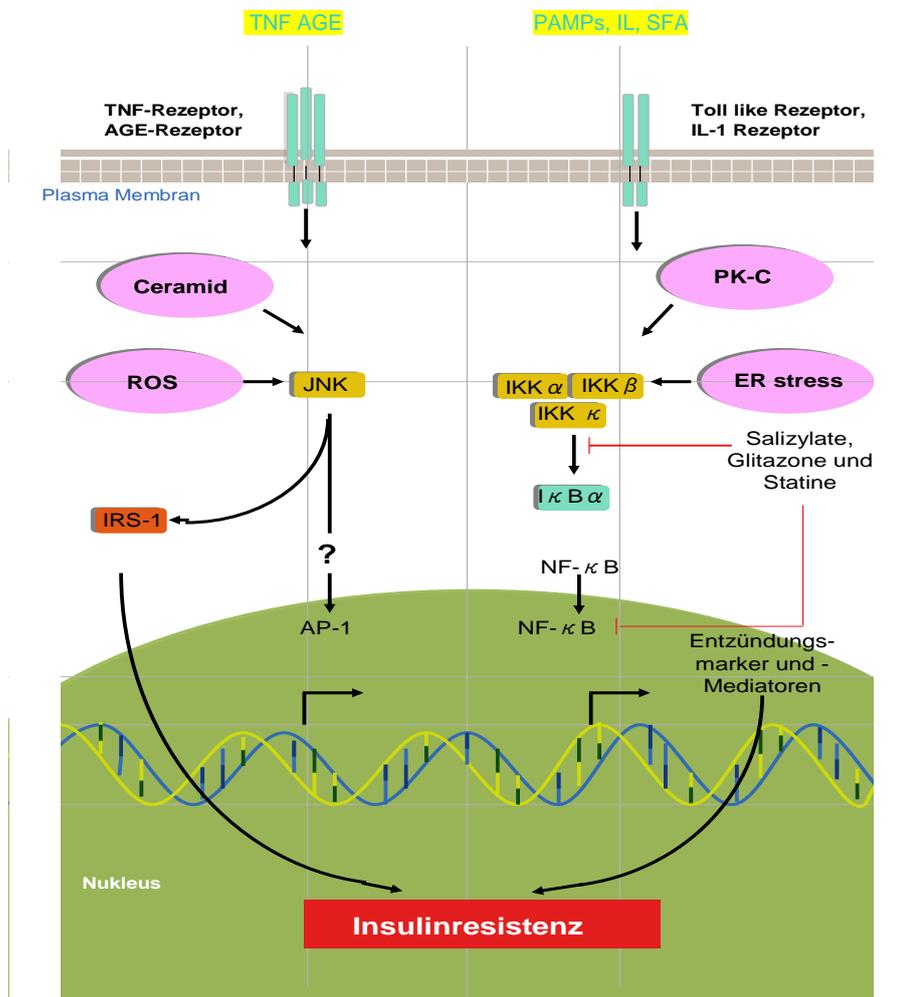
Übermäßiges Fettgewebe, besonders im Abdomen, ist in den meisten Fällen mit Insulinresistenz assoziiert und ein wichtiger Risikofaktor für T2D. Bei Adipositas werden besonders im viszeralen Fettgewebe vermehrt Entzündungsmediatoren freigesetzt. Diese führen über verschiedene metabolische Schritte zur Insulinresistenz (Shoelsen et al. 2006). Zudem scheint die vermehrte Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen (z.B. MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1) aus dem Fettgewebe nicht nur die Insulinresistenz zu fördern, sondern auch noch Makrophagen anzulocken, die ihrerseits über weitere Entzündungsmediatoren die Insulinresistenz fördern (Shoelson et al. 2007, Weisberg et al. 2003). Die infolge Insulinresistenz vermehrte Lipolyse in den Adipozyten führt zur Freisetzung freier Fettsäuren, die in Hepatozyten und Myozyten eine komplexe Wirkung entfalten. Fett wird in Leberzellen eingelagert, die Glukoneogenese wird gefördert, die Insulin-Hemmung der endogenen

⁵ Deutscher Gesundheitsbericht, Diabetes 2007.

Glukoseproduktion wird gehindert (Cusi 2009). Die Insulinresistenz nimmt zu (Kahn et al. 2006). Im Muskel wird durch freie Fettsäuren ebenfalls eine Insulinresistenz bewirkt und geht einher mit intramyozellulärer Lipidablagerung. Eine wesentliche Rolle spielen dabei wohl toxische Metaboliten aus dem Lipid-Stoffwechsel wie Acyl-CoAs, Ceramide und Diacylglycerol (Cusi 2009).

Abbildung 1

Faktoren, die zur Insulinresistenz führen (nach Shoelson et al. 2006)



Verschiedene Faktoren aus dem Fettgewebe (u.a. TNF- α , Interleukine), bei Typ 2 Diabetes vermehrt gebildete advanced glycation endproducts (AGE), Mikroben-Produkte (PAMPs, pathogen associated molecular patterns) aktivieren über membrangebundene Rezeptoren stressaktivierte Phosphokinasen (JNK) und nukleäre Transkriptionsfaktoren (NF- κ B). Diskutiert wird auch die direkte Wirkung von SFA über den TLR (toll like receptor). Neben der Rezeptor-vermittelten Aktivierung führen auch zelluläre Stressfaktoren (ROS, ER, Ceramid) bei Übergewicht zur Aktivierung von JNK und NF- κ B über Degradierung von I κ B α . Die Phosphorylierung von IRS-1 durch JNK an bestimmten Serin-Lokalisationen stört die normale Insulin-Rezeptor/IRS-1 Achse. Mit Medikamenten (Salizylaten, Glitazonen und Statinen) sind die Wirkungen der Entzündungsmediatoren zu hemmen und die Insulinresistenz zu verbessern. Translokation von NF- κ B aktiviert im Zellkern die Kodierung einer Vielzahl von Entzündungsmediatoren, die in Zusammenhang mit Insulinresistenz stehen. (Grafik und Text adaptiert nach Shoelson et al. 2006)

Abkürzungen:

AGE advanced glycation endproducts, **AP-1** activator protein 1 (transcription factor), **ER** endoplasmic reticulum, **I κ B α** nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor α , **IKK- β** inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta, **IRS 1** insulin receptor substrate 1, **JNK** c-Jun N-terminal kinase, **NF- κ B** nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells, **PAMP** pathogen associated molecular patterns, **PKC** protein kinase C, **ROS** reactive oxygen species, **TLR** Toll-like receptor, **TNF** (TNF- α) tumor necrosis factor α , **TNFR** (CD120) tumor necrosis factor receptor

1.5 Synthesewege und allgemeine biologische Funktionen der Fettsäuren

1.5.1 Einteilung

In natürlichen Lipiden vorkommende Fettsäuren bestehen typischerweise aus einer geraden Zahl von C-Atomen und aus einer unverzweigten Kette. Sie werden aufgeteilt in gesättigte Fettsäuren (SFAs, saturated fatty acids), einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFAs, mono unsaturated fatty acids) und vielfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs, polyunsaturated fatty acids). Bei den PUFAs gibt es drei Familien, n-9, n-6 und n-3 in Abhängigkeit von der ersten Doppelbindung. Die n-3 und n-6 Fettsäuren sind essentiell, weil kein Säugetier diese synthetisieren kann und über die Ernährung aufnehmen muss. Sie kommen natürlicherweise in Pflanzen und zum Teil in Fischöl (via Plankton) vor.

1.5.2 Essentielle versus Nicht-essentielle Fettsäuren

Die nicht-essentiellen Fettsäuren können im Cytosol aus Metaboliten der Glykolyse und des Citrat-Cyclus synthetisiert werden. Direktes Ausgangsprodukt ist Acetyl-CoA. Auch nicht-essentielle Fettsäuren werden regelhaft mit der Nahrung aufgenommen. Die essentiellen Fettsäuren, Linolsäure (Omega-6-Fettsäure) und Linolensäure (Omega-3-Fettsäure) müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Hinzu kommt die halb-essentielle Arachidonsäure, die aber auch aus Linolsäure synthetisiert werden kann. Arachidonsäure stellt die Ausgangssubstanz für Prostaglandine dar.

1.5.3 Fettsäure-Synthese

Die Synthesewege sind im folgenden Diagramm dargestellt.

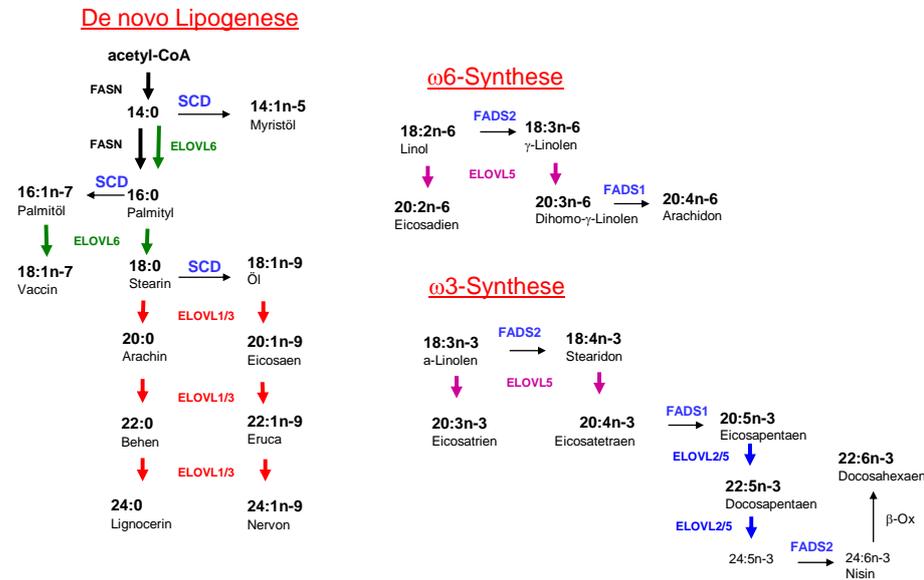


Abbildung 2 Fettsäure-Synthese im Cytosol ^{6,7}

de novo Lipogenese der saturierten Fettsäuren aus Acetyl-Coenzym A mittels Fettsäure-Synthase (FASN) und Elongase ELOVL6, ELOVL⁸1/3), Desaturierung zu monounsaturierten Fettsäuren über Steaoryl-CoEnzymA-Desaturase.

ω-Synthese-Weg mit Verlängerung durch Elongasen (ELOVL5, ELOVL2) und Desaturierung über Fettsäure-Desaturase (FADS⁹1/2)

1.5.4 Funktionen

Die n-3 und n-6 PUFAs sind wichtige Komponenten praktisch aller Zellmembranen (Simopoulos 1991), die die Fluidität positiv beeinflussen. Darüber hinaus stellen sie in ihrer cyclischen Form die Vorläufer der Prostaglandine sowie der Isoprostane als Indikatoren des oxidativen Stresses (Jahn et al. 2008). Der Gehalt an PUFAs in den Zellmembranen ist zu einem erheblichen Umfang abhängig von der Ernährung. Ein erhöhter Gehalt von C20 und C22 PUFAs in den Phospholipiden der Skelettmuskelfibrille führt zu

⁶ Auf die Endsilbe [-säure] wurde in der Abbildung zur besseren Übersichtlichkeit verzichtet

⁷ Die Abbildung wurde freundlicherweise von Dr. Ludger Scheja zur Verfügung gestellt

⁸ Elongation of very long chain fatty acids protein

⁹ FADS fatty acid desaturase

einer größeren Anzahl an Insulinrezeptoren und verbesserten Insulinwirkung (Simopoulos 1999, Lichtenstein und Schwab 2000).

1.6 Fettsäuren als Verursacher und Biomarker von Insulinresistenz

1.6.1 Akut-Experimente

Bei akuter Erhöhung der freien Fettsäurekonzentration durch Infusion von Triglyceriden ist eine Insulinresistenz zu beobachten (Zini et al. 2010, Shi et al. 2006, Belfort et al. 2005, Roden et al. 1999). Möglicherweise führen mit der Zeit kompensatorische Mechanismen zu einer Normalisierung. Experimentelle Untersuchungen mit intravenöser Fettbelastung waren uneinheitlich (Brechtel et al. 2001, Boden et al. 1995, Roden et al. 1996). Ursächlich sind wohl langkettige Acyl-CoA verantwortlich für die gestörte Glucose-Utilisation (Ellis et al. 2000). Es wird vermutet, dass eine erhöhte Menge an Acyl-CoA eine Serin-Kinase (wohl PKC θ ¹⁰) aktiviert. Diese phosphoryliert einen Serin-Rest auf IRS-1 (Insulin-Rezeptor-Substrat 1), welches die Aktivierung der PI-3-Kinase (Phosphoinosit-Kinase) hemmt und so den Stimulus für die Translokation des GLUT-4 Rezeptors unterbindet (Dresner et al. 1999, Bell et al. 2000). Die Verbindung zwischen Fettbelastung der Zelle und Insulinresistenz geht wohl über verschiedene Proteinkinasen C (PKC). Diacylglycerol aktiviert die PKC und verhindert über diesen Schritt die Aktivierung des Insulin-Rezeptors (Samuel et al. 2010).

1.6.2 Humane Interventionsstudien

Es gibt nur wenige kontrollierte Interventionsstudien.

In einer Studie in Schweden (KANWU-Studie) konnte bei gesunden männlichen Probanden gezeigt werden, dass eine fettbetonte isoenergetische Diät eine Wirkung auf die Insulinsensitivität hat, nicht jedoch auf die Insulin-Ausschüttung. So war die Insulinresistenz (iv-GTT, intravenöser Glucosetoleranz-Test) unter einer Diät mit SFA erhöht, nicht jedoch bei einer Diät mit MUFAs. Die

¹⁰ Protein kinase C

Supplementierung mit n-3 PUFAs führte zu keiner Beeinflussung der Insulinsensitivität. Eine Änderung der Zusammensetzung der Fettsäuren in der Diät brachte kein Resultat. Der positive Effekt der MUFA-Diät wurde durch einen hohen Gesamt-Fett-Anteil in der Diät zunichte gemacht. Zusammenfassend sehen die Autoren einen Vorteil für eine fettreduzierte Diät unter Bevorzugung von ungesättigten Fettsäuren (Vessby et al. 2001). In einer cross-over Studie an gesunden Probanden wurde eine Verbesserung der Insulinsensitivität (Methode: Insulin-Suppressionstest) gefunden, wenn in einer mediterranen Diät die SFAs durch ungesättigte Fettsäuren (MUFAs) oder Kohlehydrate isokalorisch ersetzt wurden. Daneben waren die freien Fettsäuren im Plasma niedriger, wenn in der Diät die SFAs durch Kohlehydrate oder MUFAs ersetzt wurden. Auch diese Untersuchung zeigt, dass gesättigte Fettsäuren möglichst vermieden werden sollen, und deutet auf die Relevanz von freien Fettsäuren im Plasma für die Insulinresistenz hin (Pérez-Jimenez et al. 2001). Wenn man bei je einer Probandengruppe mit T2D, Adipositas und gesunden Normalgewichtigen die Wirkung einer kontrollierten Diät mit PUFAs oder SFAs vergleicht, so zeigt sich bei der PUFA-Diät eine höhere Insulinsensitivität (euglykämische clamp) gegenüber der SFA-Diät, allerdings nur, wenn alle Gruppen gemeinsam betrachtet wurden. Im Vergleich der einzelnen Gruppen wurde dieser Effekt nicht deutlich, was an der geringen Zahl (5-6 Probanden/Gruppe) gelegen haben mag. Im Kontrast zu anderen Untersuchungen waren die freien Fettsäuren unter PUFA-Diät bei den Diabetikern eher höher als unter SFA-Diät (Summers et al. 2002). Weitere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. So hat z.B. eine Diät mit einem hohen Fettgehalt speziell von gesättigten Fetten einen negativen Effekt auf die Insulinwirkung bereits nach 60 Stunden, wenn diese Diät mit körperlicher Inaktivität einhergeht (Stettler et al. 2005). An gesunden, menschlichen Probanden konnte gezeigt werden, dass ein hoher Gehalt an n-3 PUFAs die Insulinresistenz in Zusammenhang mit Fettleibigkeit vermindert, jedenfalls in der Muskelzelle, nicht hingegen in der Leber (Holness et al. 2003) und nicht wirksam ist, wenn bereits ein Typ 2 Diabetes ausgebildet ist (Delarue et al. 2004). Andere Interventionsstudien mit n-3 PUFAs waren im Ergebnis uneinheitlich (De Caterina et al. 2007). Man kann sagen, dass der Effekt von n-3 Fettsäuren wohl eine Verbesserung der Insulinresistenz im Muskelgewebe bewirkt. Weniger ausgeprägt sind die Effekte im Fettgewebe und ganz gering in der Leber.

Eskimos, die sich fettreich ernähren mit einem hohen Anteil an PUFA n-3 und n-6, haben selten T2D (Deutch et al. 2007, Jørgensen et al. 2006). Andere Studien zeigen, dass eine Ernährung mit einem hohen Anteil an SFAs sich in einer ungünstigen Glucosetoleranz niederschlägt (Vessby et al. 1980). Bei gesunden Versuchspersonen zeigte sich, dass die Insulinkonzentration beim oralen Glucosetoleranz-Test umgekehrt proportional zur Menge an PUFAs in der Ernährung ist und direkt korreliert zur Aufnahme von SFAs (Feskens et al. 1994).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Fettsäuren im Plasma als Resultat der Ernährung und der de-novo-Synthese eine wichtige Rolle bei der Insulinresistenz und vermutlich auch bei der Insulin-Sekretion spielen. Langzeit-Ernährungs- und kürzere Interventionsstudien lassen vermuten, dass Änderungen im Fettsäure-Profil auch in einem eher langfristigen Zusammenhang mit der Insulinresistenz stehen.

Es sollte daher anhand der bisherigen Publikationen geprüft werden, welche Informationen und Prognosen anhand des Fettsäureprofils in Hinblick auf das metabolische Syndrom und den Typ 2 Diabetes möglich sind.

1.7 Grundlagen der Epidemiologie

Der Begriff Epidemiologie wurde ursprünglich bei Infektionskrankheiten als Lehre von Ursachen, Ausbreitung und Bekämpfung verwendet, wird aber heute viel weiter gefasst. Die Erforschung der Ursachen gründet sich auf verschiedene Arten sogenannter epidemiologischer Studien, die in den letzten Jahrzehnten eine Standardisierung erfahren haben. Man unterscheidet zwischen prospektiven und retrospektiven Studien. Eine prospektive Studie ist die Überprüfung der Hypothese der medizinischen Wirksamkeit einer Behandlungsmethode unter vorheriger Festlegung, welche Hypothese geprüft werden soll. Dabei werden insbesondere die Daten gemäß der Hypothese erhoben im Gegensatz zur retrospektiven Auswertung bereits vorhandenen Datenmaterials.

Prospektive Studien haben eine stärkere Aussagekraft wegen ihres geringeren Bias gegenüber retrospektiven Studien, die häufig aus einer gewissen Erfahrung

oder Erwartungshaltung definiert werden („texanischer Scharfschütze^{11c)}). Querschnittsstudien befassen sich mit Ergebnissen zu einem bestimmten Zeitpunkt, Längsschnittstudien zeigen die Ergebnisse über einen bestimmten Zeitraum.

1.7.1 Kohortenstudie (Follow-up-Studie, Längsschnittstudie)

Kohortenstudien sind Längsschnittstudien, bei denen über einen längeren Zeitraum, meistens zu Anfang und Ende der Studie, die Daten erhoben werden. Sie beschäftigen sich ausschließlich mit Beobachtungen und Messungen ohne interventionelle Eingriffe durch den Beobachter. In einer Kohortenstudie werden Gruppen gebildet, die einen bestimmten Faktor (endogen) oder eine bestimmte Belastung (exogen) repräsentieren. Dieses wird in Bezug gesetzt zum Auftreten bestimmter Erscheinungen oder (Labor-) Werteveränderungen. Auch hier unterscheidet man zwischen retro- und prospektiven Studien. Im Gegensatz zu einer prospektiven Studie wird bei einer retrospektiven Studie die Hypothese erst im Nachhinein aufgestellt. Es werden Ergebnisse über frühere Expositionsbedingungen und den Krankheitsstatus genutzt. Im Vergleich zu einer prospektiven Studie ergeben sich dadurch die Vorteile einer kürzeren Dauer und geringerer Kosten. Die Nachteile liegen jedoch in nicht zu vernachlässigenden Lücken der Genauigkeit der Vollständigkeit der Exposition und des aktuellen Gesundheitsstatus. Bei einer Kohortenstudie wird aus einer bestimmten Bevölkerungsgruppe (z.B. Bewohner der Stadt Uppsala) Material gesammelt. Danach wird der Verlauf abgewartet und nach einem bestimmten Zeitraum bei dem gleichen Kollektiv die Untersuchungen wiederholt. Nun erfolgt im Nachhinein- in Abhängigkeit des Auftretens bestimmter Merkmale- die Einteilung in unterschiedliche Gruppen, Merkmale dieser Gruppen werden miteinander verglichen und auf Unterschiede überprüft. Eine wegweisende Kohortenstudie war und ist die seit 1948 laufende Framingham-Studie.

¹¹ Der Begriff des *Texanischen Scharfschützen* und des damit verbundenen Phänomens leitet sich aus einem amerikanischen Witz her: Ein texanischer Hinterwäldler schießt mit einer Schrotflinte auf eine Mauer und zeichnet anschließend um jedes Einschussloch eine Zielscheibe. Anschließend brüstet er sich vor seinen Freunden mit seiner Treffgenauigkeit.

1.7.2 Querschnittserhebung

Bei einer Querschnittserhebung wird eine Population ohne zeitlichen Verlauf untersucht. Es werden entweder Gruppen gebildet, die sich hinsichtlich eines Erkrankungsmerkmals unterscheiden, aber ansonsten im Alter und Geschlecht möglichst homogen sind, oder es wird eine Korrelationsanalyse ohne Gruppenbildung durchgeführt. Im Falle der Bildung von Gruppen wird dann nach Unterschieden in Exposition oder endogenen Merkmalen gesucht und Korrelationen hergestellt.

1.7.3 Fall-Kontroll-Studie

Dieses Studiendesign ist eine retrospektive Untersuchung einer Gruppe erkrankter Personen (Fall) und einer Gruppe gesunder Personen (Kontrolle). In der Regel sollten sich beide Gruppen hinsichtlich ihrer wesentlichen Eigenschaften, wie Alter, Gewicht, Anteil der Frauen und Männer, Body-Mass-Index, Zugehörigkeit einer bestimmten Bevölkerungsschicht u.ä. einander entsprechen, um aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen. Dieses Entsprechen der Eigenschaften wird als Matching bezeichnet. Diese beiden Gruppen werden hinsichtlich einer Exposition von Risikofaktoren in der Vergangenheit untersucht und diese werden zum Auftreten von Krankheiten oder Merkmalen korreliert.

1.8 Zielsetzung/ Fragestellung

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass sich Fettsäureprofile bei gesunden und insulinresistenten Personen unterscheiden. Die Unterschiede bestehen sowohl im Plasma als auch in Geweben, wie zum Beispiel Muskel- und Fettgewebe. Die Analyse des Fettsäureprofils lässt vermutlich eine Prognose über die künftige Manifestation einer Insulinresistenz und möglicherweise auch die eines Typ 2 Diabetes (T2D) zu.

Ziel der Arbeit ist es, die wesentlichen Humanstudien zu Fettsäureprofilen und Insulinresistenz zusammenzufassen und kritisch zu diskutieren. Dabei soll untersucht werden, welche Korrelationen zwischen Fettsäureprofilen und Insulinresistenz beschrieben wurden und ob sich eine prognostische Relevanz ergibt.

Insbesondere werden folgende Fragen zur Diskussion gestellt:

- 1) Gibt es Fettsäuren, die als Biomarker für eine Insulinresistenz dienen könnten?
- 2) Zeigen sich regionale Unterschiede bzw. Unterschiede in verschiedenen Bevölkerungsgruppen hinsichtlich des Fettsäureprofils und den Auswirkungen auf Insulinresistenz?
- 3) Ist die Bedeutung von Fettsäurespektren in verschiedenen Lipidkompartimenten unterschiedlich?
- 4) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Regulation von Fettsäure-Desaturasen?

Ausgewertet werden relevante Arbeiten der Jahre 1990-2010, gegebenenfalls mit Rückgriff auf ältere Arbeiten. Die in der Arbeit gewonnenen Daten werden qualitativ bewertet und in Tabellen zusammengefasst. Im Anschluss sollen die Studien miteinander verglichen, ausgewertet und diskutiert werden.

2. Material und Methoden

Die Literaturrecherche wurde mit PubMed, einem Service der „National Library of Medicine“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt. PubMed umfasst mehr als 19 Millionen Veröffentlichungen aus biomedizinischer Literatur, Life Science Journals, Medline und Online-Büchern.

Bei PubMed lassen sich bestimmte Limitierungen zur Eingrenzung der Suchergebnisse eingeben. Bei dieser Suche wurden folgende Limitierungen gesetzt: 1. ausschließlich Human-Studien, 2. Artikel in deutscher und englischer Sprache, 3. Zeitraum: 01.01.1990 bis 30.06. 2010.

Die für die Fragestellung relevanten Schlagwörter bezüglich Fettsäuren und Insulinresistenz, in der Tabelle unten aufgelistet, und die Kombination dieser Begriffe ergab letztendlich eine noch große Trefferanzahl von 1.736 Publikationen. Um aus dieser großen Anzahl der Treffer die zur Identifizierung der für die Fragestellung relevanten Artikel heraus zu finden, wurden alle Abstracts bewertet und diejenigen Abstracts aussortiert, bei denen es sich nicht um eine Originalarbeit handelte (Übersichtsartikel/Review-Artikel). Aus den verbleibenden Abstracts wurden jene ausgewählt, bei denen zum einen einzelne Fettsäuren gemessen wurden beziehungsweise Desaturase-Indices (D9D, D5D und D6D) daraus berechnet wurden. Zum anderen mussten diese Fettsäuredaten auf Assoziation mit Insulinresistenz hin analysiert worden sein. Der Begriff Insulinresistenz musste mindestens durch eine der folgenden Methoden definiert werden: Diagnose von Typ 2 Diabetes (T2D), Diagnose von metabolischem Syndrom (MetS), hyperinsulinämische Clamp, oraler Glucosetoleranztest (OGTT), HOMA-IR-Wert (homeostasis model assessment - insulin resistance), Nüchtern-Insulin oder erhöhte Nüchtern-glucose (IFG, impaired fasting glucose).

Die Anzahl der relevanten Artikel wurde durch diese Kriterien stark verringert. Es wurden dann die Volltexte herausgesucht und durchgearbeitet. Es stellte sich heraus, dass einige Artikel zwar verschiedene Diskussionsschwerpunkte aufwiesen, jedoch auf derselben Studie beziehungsweise denselben Daten basierten. Diese doppelten Studien wurden ebenfalls aussortiert. Letztendlich konnten 39 Referenzen zur Korrelation miteinander genutzt werden.

Tabellarische Ergebnis-Übersicht der Literatur-Recherche

#1	<p>Limits Activated: Humans, English, German, Publication Date from 1990/01/01 to 2010/06/30 <i>pentadecan* OR heptadecan* OR capric OR caproyl OR caproyl OR octan* OR decan* OR lauric OR dodecan* OR myristic OR tetradecan* OR myristoleic OR tetradecen* OR palmitic OR palmitoyl OR palmitate OR hexadecan* OR stearic OR stearyl OR stearyl OR stearate OR octadecan* OR oleic OR oleoyl OR oleyl OR oleate OR octadecen* OR vaccen* OR linol* OR linolen* OR stearidon* OR octadecatetraen* OR arachidic OR arachidonyl OR eicosan* OR eicosen* OR eicosaen* OR eicosadien* OR eicosatrien* OR eicosatetraen* OR eicosapentaen* OR behen* OR docosan* OR eruc* OR docosen* OR docosadien* OR arachidon* OR eicosatetraen* OR adrenic OR docosatetraen* OR docosapentan* OR docosapentaen* OR docosahexaen* OR docosahexan* OR lignocer* OR tetracosan* OR nervon* OR tetracosen* OR tetracosahexaen* OR hexacosan* OR octacosane</i></p>	<p>Hits: 47.388</p>
#2	<p>Limits Activated: Humans, English, German, Publication Date from 1990/01/01 to 2010/06/30 <i>fatty acid composition or elongase or desaturase</i></p>	<p>Hits: 5.662</p>
#3	<p>Limits Activated: Humans, English, German, Publication Date from 1990/01/01 to 2010/06/30 <i>#1 or #2</i></p>	<p>Hits: 50.448</p>
#4	<p>Limits Activated: Humans, English, German, Publication Date from 1990/01/01 to 2010/06/30 <i>insulin resistance or metabolic syndrome or type 2 diabetes or glucose tolerance</i></p>	<p>Hits: 94.006</p>
#5	<p><i>#4 and #3</i></p>	<p>Hits: 1.736</p>

3. Ergebnisse

3.1 Vorbemerkung

In den ausgewerteten Studien wurde besonders beachtet, in welchem Lipidkompartiment die Analysen durchgeführt wurden und welche Lipidklassen bestimmt wurden. Kriterien für Insulinresistenz waren wie folgt: T2D, Insulinsensitivitätsmessungen durch Clamps, Plasma-Surrogatmarker wie Glucosetoleranz/OGTT und IFG (impaired fasting glucose). Die Ergebnisse für Desaturasen basieren auf dem Desaturasen-Index (Produkt/Substrat-Verhältnis jeder Desaturase). Es wurde jeweils Design der Studie, Ziel der Studie, die Ergebnisse im Text beschrieben und in einer Tabelle zusammengefasst. Zum besseren Vergleich der Studien wurden metabolisch relevante klinische Parameter der Studienpopulationen ebenfalls in der Tabelle aufgeführt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Studien nach Studiendesign (1. Prospektive Kohortenstudien, 2. Querschnittsstudien, 3. Fall-Kontroll-Studien) und dann jeweils chronologisch geordnet. Der Publikationszeitraum der verschiedenen Studien ist in Abb. 3 dargestellt.

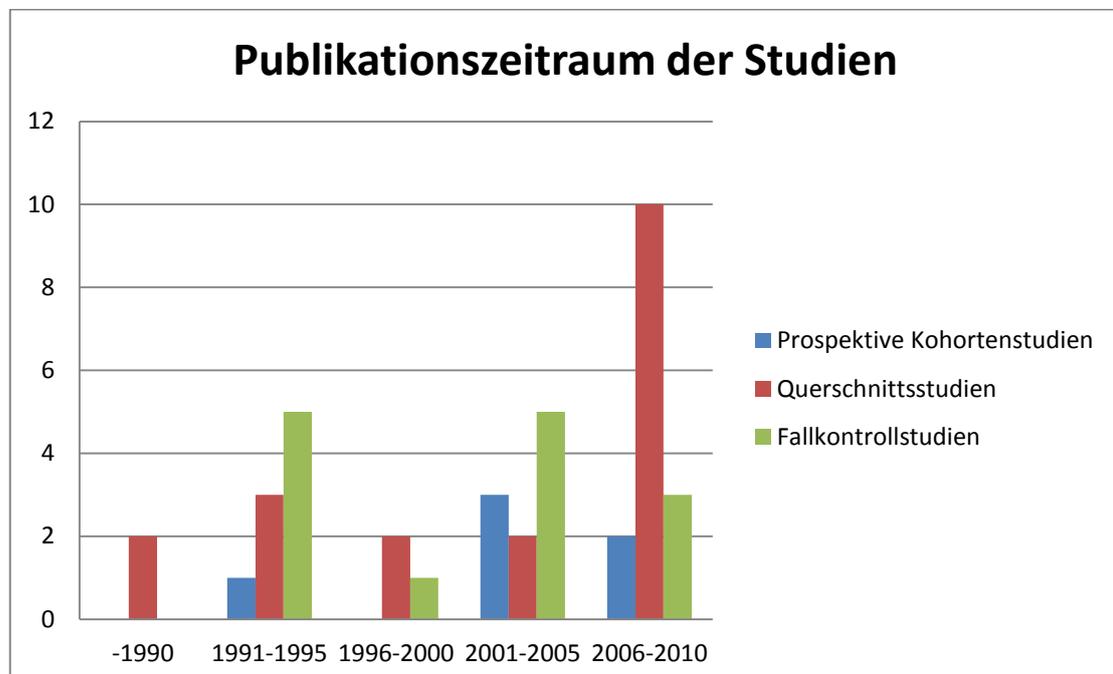


Abbildung 3 Publikationszeitraum der Studien

3.2 Prospektive Kohortenstudien

[Studie 1] Vessby B, Aro A, Skarfors E, Berglund L, Salminen I, Lithell H (1994): The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* 43:1353-1357

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie aus dem Jahre 1994. Es ist die Nachfolgestudie einer großen schwedischen Studie¹² aus Uppsala, die seit 1970 an allen Männern des Geburtsjahrganges 1920-1924 erhoben wurde. Sie diente vornehmlich der Untersuchung der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. In dieser Studie konnten von 2.841 Männern 2.322 als Teilnehmer der Studie untersucht werden. 10 Jahre später wurden von den verbliebenen 2.130 Männern nun 1.860 zum 2. Mal untersucht. Analysen der Serum Cholesterolester waren verfügbar bei 1.828 Probanden, von denen 75 im Laufe der folgenden 10 Jahre einen T2D (damals noch NIDDM¹³ genannt) entwickelten. Die Probanden wurden gebeten, ihre Ernährungsgewohnheiten in einem Fragebogen selbstständig zu erfassen. Zusätzlich wurden sie angehalten, am Tage vor der Untersuchung ab Mitternacht zu fasten und nicht mehr zu rauchen. Die erste Untersuchung umfasste einen intravenösen Glucosetoleranz-Test bei 1.692 Probanden in der Anfangs-Kohorte. 10 Jahre später wurde bei den Probanden ein oraler Glucosetoleranz-Test durchgeführt, wenn sich in der zuvor durchgeführten Blutabnahme herausstellte, dass der Nüchtern BZ erhöht war (> 5.7 mmol/l). Die Fettsäuren wurden gaschromatographisch untersucht. Für die zweite Untersuchung wurden alle Probanden der ersten Gruppe ausgeschlossen, wenn sie seinerzeit einen Nüchtern-Blutzucker von über 6.7 mmol/l hatten oder einen pathologischen intravenösen GTT oder Medikamente gegen einen Diabetes einnahmen. So konnte sichergestellt werden, dass in der Nachuntersuchung lediglich Patienten mit einem neu aufgetretenen T2D erfasst wurden.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, die Zusammensetzung von FA bei anscheinend gesunden Probanden zu untersuchen, und eine eventuelle Voraussage über das spätere Auftreten eines T2D möglich zu machen.

¹² Hedstrand, H (1975): A study of middle-aged men with particular reference to risk factors for cardiovascular disease. *Uppsala J Med Sci* 80 (supl. 19), 1-61

¹³ NIDDM non insulin dependent diabetes

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren waren bei Personen, die später einen T2D entwickelten, signifikant erhöht: Myristinsäure (C14:0), Palmitölsäure (C16:1), γ -Linolensäure (C18:3n-6), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6). Erniedrigt waren die Linolensäure (C18:2n-6). Des Weiteren zeigte eine logistische Regressionsanalyse, dass erhöhte Stearinsäure (C18:0) ein größeres Risiko, erhöhte Ölsäure (C18:1n-9) dagegen ein geringeres Risiko für T2D vermittelt (beides schwach signifikant).

Titel und Referenznummer [1]	The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters.
Autoren	Vessby B, Aro A, Skarfors E, Berglund L, Salminen I, Lithell H
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Diabetes 1994;43,1353-1357
Art und Dauer der Studie	Prospektive Kohortenstudie Dauer: 10 Jahre
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	1828 (m) 50 jährige Probanden. Von diesen entwickelten 75 einen Typ 2 Diabetes und 1753 blieben gesund. Diagnose der Insulinresistenz nach Kriterien der „National Diabetes Data Group“ (NDDG) ¹⁴ .
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG ¹⁵ 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	Es handelt sich hier um die Basisdaten, die im nach hinein in zwei Gruppen aufgeteilt wurden: 1. die Gruppe der gesunden Probanden (N) und 2. die Gruppe der Probanden, die Diabetes entwickelten (NIDDM). 1) N: 24.8±3.0; NIDDM: 28.4±4.0 kg/m ² 2) N: 2.06±1.14; NIDDM: 3.16±2.09 mmol/l 3) nd ¹⁶ 4) nd 5) nd 6) N: 4.9±0.6; NIDDM: 5.7±0.9 mmol/l 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäure-Profilvergleich	Entwicklung eines Typ 2 Diabetes (NIDDM).
Lipidkompartiment	Serum CE ¹⁷
Bemerkung	Diese Studie ist eine Nachfolgestudie einer schon durchgeführten Studie an 50 jährigen Männern in Uppsala (Schweden). (Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO (1991): Risk factors for developing non-insulin-dependent diabetes: a 10-year follow up of men in Uppsala, Br Med J 303: 755-760). Sie wurde erhoben, um das spätere Auftreten von T2D schon anhand der Fettsäuremuster in den Serum-CE in den Anfangsdaten erkennen zu können.

¹⁴ National Diabetes Data Group (1979): Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28, 1039-1057

¹⁵ TG triglycerid

¹⁶ nd not detected

¹⁷ CE cholesterol ester

[**Studie 2**] Laaksonen D, Lakka T, Nyyssönen K, Rissanen T, Niskanen L, Salonen J (2002): Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabetic Medicine* 19:456-464

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine über 4 Jahre andauernde prospektive Kohortenstudie aus dem Jahre 2002. Die Teilnehmer dieser Studie stammen aus einer populationsbezogenen prospektiven Studie, der KIID-Studie¹⁸. 895 Männer im Alter von 42, 48, 54 und 60 Jahren wurden untersucht. Ausgeschlossen wurden Patienten, die schon bei Ermittlung der Basisdaten an einem T2D oder gestörter Glucose-Utilisation litten. Vor der Blutabnahme wurden vier Tage lang die Ernährungsgewohnheiten der Probanden protokolliert, v.a. die Aufnahme der gesättigten Fettsäuren (SFAs), der einfach-ungesättigten Fettsäuren (MUFAs) und der mehrfach-ungesättigten Fettsäuren (PUFAs). Die Zufuhr der verschiedenen Nahrungsbestandteile und Kalorien wurde mit einem PC-Programm errechnet, welches auf den in Finnland üblichen Nahrungsmitteln beruht. Die Probanden wurden angewiesen, 12 Stunden vor der Blutabnahme zu fasten, zudem nicht zu rauchen und 3 Tage vor der Untersuchung keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

Ziel der Studie: Der Fettsäuregehalt der Ernährung spiegelt sich in der Zusammensetzung der Fettsäuren im Serum, gemessen als gesamt-veresterte Fettsäuren (EFA¹⁹) und nicht veresterte Fettsäuren (NEFA²⁰), wieder. Ziel der Studie war es, einen Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Fettsäuren (FA) und der Entwicklung eines T2D und einer gestörten Glucose-Utilisation zu finden.

Ergebnis der Studie: Palmitinsäure (C16:0) war signifikant erhöht. Erniedrigt war dagegen die Linolsäure (C18:2n-6). Dieses galt für veresterte und nicht-veresterte Fettsäuren. Von den 895 Probanden entwickelten 34 einen T2D, 56 eine gestörte Glucose-Toleranz und 805 Probanden blieben normoglykämisch.

¹⁸ Salonen JT (1988): Is there a continuing need for longitudinal epidemiologic research? The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Clin Res* 20, 46-50

¹⁹ EFA esterified fatty acids

²⁰ NEFA non esterified fatty acids

Titel und Referenznummer [2]	Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men.
Autoren	Laaksonen D, Lakka T, Nyysönen K, Rissanen T, Niskanen L, Salonen J
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Diabetic Medicine 2002;19,456-464
Art und Dauer der Studie	Kohortenstudie, prospektiv. Dauer: 4 Jahre
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	895 (m), davon zeigten 805 Probanden nach 4 Jahren weiterhin normale Blutwerte (N), 56 zeigten einen gestörten Nüchtern-Blutzucker (IFG) und 34 entwickelten Typ 2 Diabetes (DM). Alter: N: 51.7±6.8; IFG: 53.4±6.5; DM: 53.2±5.8. Diagnose der Insulinresistenz: WHO 1998 ²¹
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) N: 26.4±3.2; IFG: 28.2±2.8; DM: 29.1±4.2 kg/m ² 2) N: 1.17±0.84, 1.68; IFG: 1.35±1.05, 1.97; DM: 1.65±1.00, 2.26 mmol/l 3) N: 5.77±1.00; IFG: 5.55±0.88; DM: 5.73±1.04 mmol/l 4) nd 5) N: 1.31±0.30; IFG: 1.26±0.29; DM: 1.25±0.28 mmol/l 6) N: 4.46±0.40; IFG: 4.85±0.40; DM: 4.96±0.40 mmol/l 7) N: 8.9, 6.9-11.6 mU/l (61.8, 7.9-80.5 pmol/l) IFG: 11.5, 8.0-15.5 mU/l (79.8, 55.5-107.6 pmol/l), DM: 13.3, 9.3-18.3 mU/l (92.3, 64.5-127.0 pmol/l) 8) N: 1.8, IFG: 2.5, DM: 2.9 ²²
Insulinresistenzkriterien im Fettsäure-Profilvergleich	Entwicklung einer gestörten Nüchtern-Glucose oder eines T2D
Lipidkompartiment	Serum: veresterte Fettsäuren
Bemerkung	Es wurden die Probanden von der KIH-D-Studie genommen, die als Basisdaten normale Nüchtern-Blutzucker-Werte aufwiesen und von denen Daten über das Fettsäuremuster vorhanden waren. Die Insulinbestimmungen wurden in der Baseline-Gruppe und in der 4-Jahresgruppe mit unterschiedlichen „Kits“ durchgeführt. Die Bestimmungsmethode ergab 4 Jahre später 15% niedrigere Werte. Dieses wurde in der Studie berücksichtigt.

²¹ Alberti KG, Zimmet PZ (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 15, 539-553

²² Aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[Studie 3] Wang L, Folsom A, Zheng Z, Pankow J, Eckfeldt J (2003): Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. American Journal for Clinical Nutrition 78:91-98

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohorten-Studie an zunächst 15.792 Probanden über eine Dauer von 9 Jahren. Nach allen Ausschlußkriterien der Studie verblieben 2.902 Probanden, von denen 252 Probanden innerhalb des 9-Jahres Zeitraumes an Diabetes Typ 2 erkrankten. Ausgeschlossen wurden bei der Basisuntersuchung neben Diabetikern Probanden mit unbekanntem Diabetes-Status, Patienten, die Cholesterolsenkern einnahmen oder/und spezielle Diäten einhielten, und Patienten mit Herz-Gefäß-Erkrankungen. Zudem wurden Farbige wegen der niedrigen Anzahl (n=37) ausgeschlossen. Die Basisdaten wurden zu Beginn der Studie ermittelt. Gruppe A umfasst die Probanden, die im Laufe der 9 Jahre an Diabetes erkrankten. Gruppe B diente als Kontrollgruppe. Das durchschnittliche Alter lag in der Gruppe A bei 54.0 ± 5.5 und in der Gruppe B bei 53.5 ± 5.5 Jahren. Die Anzahl der männlichen Probanden lag in A bei 45.8% und in B bei 58.3%. Nicht gemessen wurden in dieser Studie: TG, Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und der HOMA-IR-Index.

Ziel der Studie: In der Studie wurde die Fettsäuren in den Plasma-Cholesterolestern (CE) und den Phospholipiden (PL) untersucht und zur Häufigkeit von T2D korreliert. Die Hypothese war, dass höhere Konzentrationen von SFA und erniedrigte Konzentrationen von PUFA mit einem höheren Risiko der Entwicklung von T2D einhergehen.

Ergebnis der Studie: Der Anteil von SFA und MUFA in CE und PL ist höher in Probanden, bei denen sich T2D entwickelt. PUFA sind erniedrigt in CE und PL. Bei den Cholesterolestern korrelierten folgende Fettsäuren positiv mit der Entstehung von T2D: Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), Stearinsäure (C18:0), γ -Linolensäure (C18:3n-6), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), die SFAs und MUFAs. Negativ korrelierten: Linolsäure (C18:2n-6) und die PUFAs. Bei den Phospholipiden korrelierten folgende Fettsäuren positiv mit der Entstehung von T2D: Palmitinsäure (C16:0), Stearinsäure (C18:0), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) und die SFAs. Erniedrigt waren hier die Ölsäure (C18:1n-9), Linolsäure (C18:2n-6) und die α -Linolensäure (C18:3n-3) sowie die MUFAs.

Bemerkung: Die Zusammensetzung der FA im Plasma reflektiert laut Aussage der Autoren die wochen- und monatelangen Ernährungsgewohnheiten der Probanden und kann als objektiver Parameter für die Fett-Anteile in der Ernährung genutzt werden (siehe hierzu ²³). Der beste Zusammenhang besteht bei langkettigen PUFA, während der Zusammenhang bei MUFA gering ist.

Titel und Referenznummer [3]	Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.
Autoren	Wang L, Folsom A, Zheng Z, Pankow J, Eckfeldt J
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	American Journal for Clinical Nutrition 2003:78,91-8
Art und Dauer der Studie	Kohortenstudie, prospektiv; Dauer: 9 Jahre
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	2902 Probanden, davon 252 Probanden, die innerhalb eines 9-Jahres-Zeitraumes an Diabetes Typ 2 erkrankten und 2657 ohne Krankheitsentwicklung. Alter A: 54.0±5.5; Geschlecht 58.3% m Alter B: 53.5±5.5; Geschlecht 45.8% m Diagnose der Insulinresistenz: Abgrenzung zwischen „noch gesund“ und T2D mittels der Nüchtern-Glucose-Konzentration nach ²⁴
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blut-Glucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR-Index	Es werden die Basisdaten zu Beginn der Studie erhoben. A: Probanden, die an T2D erkrankten. B: Probanden, die nicht erkrankten. 1) A: 30.6±4.8; B: 26.3±4.2 kg/m ² 2) nd 3) nd 4) nd 5) nd 6) A: 6.05±0.51; B: 5.46±0.45 mmol/l 7) A: 106±65; B: 62±43 pmol/l 8) A: 4.1, B: 2.2 ²⁵
Insulinresistenzkriterien im Fettsäure-Profilvergleich	Entwicklung eines T2D.
Lipidkompartiment	Plasma CE Serum PL

²³ Riboli E, Ronnhom H, Saracci R (1987): Biological markers of diet. Cancer Surv 6, 685-718

²⁴ Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Diabetes Care 20, 1183-97

²⁵ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[**Studie 4**] Warensjö E, Risérus U, Vessby B (2005): Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of the metabolic syndrome in men. Diabetologia 48:1999-2005

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie über eine Dauer von 20 Jahren. Die Anfangsdaten wurden bei den Probanden im Alter von 50 Jahren erhoben. 20 Jahre später, mit 70 Jahren, wurden die Patienten erneut zur Untersuchung eingeladen. Die Teilnehmer dieser Studie kamen aus einer populationsbezogenen Kohorten-Studie, der „Uppsala Longitudinal Study of Adult Men“ (ULSAM)²⁶, welche 1970 begann. Alle in Uppsala lebenden Männer der Geburtsjahrgänge 1920 bis 1924 wurden zur Teilnahme eingeladen. Insgesamt 2.322 männliche Probanden erklärten sich mit der Studienteilnahme einverstanden. Als Ausschlußkriterien galten: Bluthochdruck (diastolisch ≥ 95 mmHg), Einnahme von Antihypertonika, Medikamenten gegen Hyperlipidämie und T2D (Blutzucker ≥ 6.7 mmol/l) im Alter von 50 Jahren. Nach den oben genannten Kriterien blieben noch 1.558 Männer übrig, davon 1.360 Männer mit vollständig erfassten Fettsäuremustern. Nach 20 Jahren waren noch 706 Probanden zur 2. Untersuchung verfügbar, von denen 119 ein metabolisches Syndrom entwickelt hatten und 578 gesund waren. Die Probanden erhielten einen Fragebogen über die Lipidaufnahme mit der Nahrung. Blutproben wurden nüchtern entnommen. Untersucht wurden Triglyceride, Lipoproteine, Serum-Cholesterol, Fettsäuren, Blutglucose und Serum-Insulin. Gemessen wurde zudem der Blutdruck, BMI (Body Mass Index) und der Bauchumfang. Die Kriterien zur Erfüllung des Krankheitsbildes MetS wurden diagnostisch nach ATP III festgelegt.

Ziel der Studie: Anhand der erhobenen Fettsäure-Profile sollte untersucht werden, ob bestimmte Fettsäuremuster am Anfang der Studie die Entwicklung des metabolischen Syndroms 20 Jahre später vorhersagen könnten.

Ergebnis der Studie: Unter denjenigen, die das metabolische Syndrom im Laufe der folgenden 20 Jahre entwickelten (dieses waren, wie oben erwähnt, 119 von 706 Probanden), fanden sich in den Cholesterolestern eine bereits bei Beginn der Studie vorhandene Erhöhung folgender Fettsäuren: Myristinsäure (C14:0), Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1n-7), Ölsäure (C18:1n-9), γ -Linolensäure (C18:3n-6) und Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6). Es zeigte sich

²⁶ <http://www2.pubcare.uu.se/ULSAM/>

zudem eine Erniedrigung der Linolsäure (C18:2n-6) bei diesen Patienten. Die D5 Desaturase war erniedrigt, D6 und D9 Desaturase erhöht. Der erhöhte D5 Desaturasenwert war laut Aussage der Autoren unabhängig von den Lebensgewohnheiten der Probanden, im engeren Sinne: Rauchen, BMI und physische Aktivitäten.

Bemerkung: Es ist bekannt, dass die Qualität und Quantität der Fettzufuhr die Fettsäuremuster der Körpergewebe und den endogenen Fettsäuremetabolismus entscheidend beeinflussen. In dieser Studie geht man hypothetisch davon aus, dass die Probanden im Laufe der Jahre ihre Ernährungsgewohnheiten nicht entscheidend verändert haben. Dieses ist jedoch nicht bewiesen. Insofern darf man nicht vergessen, dass auch exogene Faktoren die Entstehung des metabolischen Syndroms mit beeinflussen.

Titel und Referenznummer [4]	Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of the metabolic syndrome in men
Autoren	Warensjö E, Risérus U, Vessby B
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Diabetologia 2005;48,1999-2005
Art und Dauer der Studie	Prospektive Kohortenstudie, Dauer: 20 Jahre
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	Gesamt: 1.558 (m), daraus 1.360 (m) mit Fettsäure-Daten, davon nach 20 Jahren noch 706 m übrig, von denen 119 ein metabolisches Syndrom (MetS) entwickelten und 578 ohne MetS. Alter: 1. Datenerfassung mit 50 Jahren, 2. Datenerfassung mit 70 Jahren. Diagnose der Insulinresistenz: metabolisches Syndrom nach NCEP-ATPIII
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin (mmol/l) 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	Anfangswerte mit 50 Jahren: 1) 25.6±2.5 kg/m ² mit MetS 20 Jahre später 23.9±2.4 kg/m ² ohne MetS 20 J später 2) 1.7±0.5 mmol/l mit MetS. 1.5±0.6 mmol/l ohne MetS. 3) ND 4) ND 5) 1.3±0.3 mmol/l mit MetS HDL-Cholesterin: 1.5±0.4 mmol/l ohne MetS. 6) 5.0±0.8 mmol/l mit MetS. 4.9±0.5 mmol/l ohne MetS. 7) 11.5±1.0 µU/ml (83.27± 7.24 pmol/l) mit MetS. 10.0±1.0 µU/ml (72.41±7.24 pmol/l) ohne MetS. 8) 3.0±1.8 mit MetS. 2.4±1.2 ohne MetS.
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Entwicklung des metabolischen Syndroms
Lipidkompartiment	Serum Cholesterol Ester
Bemerkung	Probanden, die mit 50 schon das MetS hatten, waren ausgeschlossen. Die Daten umfassen die Anfangswerte der Probanden und vergleichen die Probanden mit und ohne MetS 20 Jahre später.

[**Studie 5**] Hodge A, English D, O`Dea K, Sinclair A, Makrides M, Gibson R, Giles G (2007): Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. American Journal of Clinical Nutrition 86:189-197

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohorten-Studie aus dem Jahre 2007. Sie ist ein Teil der MCCS-Studie (Melbourne Collaborative Cohort Study)²⁷, die seit dem Jahre 1990 durchgeführt wird und Zusammenhänge zwischen Ernährungsgewohnheiten und Lifestyle-Faktoren für das Begünstigen und Auftreten verschiedener chronischer Krankheiten untersucht. Aus einem Kollektiv von über 40.000 Probanden wurden 3.731 Teilnehmer zwischen 36 und 72 Jahren ausgesucht. Als Ausschlußkriterien galten Patienten mit einem bekannten Diabetes Typ 2, mit bekannten Herzerkrankungen, Patienten mit energiereicher Ernährung und Probanden mit fehlenden Laborwerten für relevante Risikofaktoren. Ermittelt wurden zunächst die Basisdaten aller Probanden. Diese wurden in Beziehung gesetzt zur Entwicklung eines NIDDM nach 4 Jahren. Danach wurden die Probanden im Nachhinein in zwei Gruppen unterteilt. Eine Kontrollgruppe (K) mit 3.391 Probanden und eine Gruppe mit NIDDM (C), die 346 Probanden umfasste. Untersucht wurde die Plasma-Glucose, entweder nüchtern oder post-prandial, Insulin nur nüchtern. Außerdem wurden die verschiedenen Fettsäuren in der Phospholipid-Fraktion analysiert.

Ziel der Studie: Untersucht werden sollte prospektiv der Zusammenhang zwischen der Fettsäurekonzentration der Phospholipide und der Entstehung eines Diabetes Typ 2. Zudem sollte herausgefunden werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Fettsäuren in der Ernährung und im Plasma der Probanden besteht.

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren waren in den Phospholipiden positiv mit einem Diabetesrisiko korreliert: Palmitölsäure (C16:1), die Stearinsäure (C18:0), die Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), die Arachidonsäure (C20:4n-6), die Eicosapentaensäure (C20:5n-3), Docosahexaensäure (C22:6n-3), die SFAs und PUFA- n3. Negativ korreliert waren die Linolsäure (C18:2n-6), die PUFAs und die PUFAn-6.

²⁷Giles GG, English DR (2002): The Melbourne Collaborative Cohort Study. IARC Sci Publ 156:69-70

Bemerkung: Die Autoren diskutieren, daß eine höhere Insulinkonzentrationen zu einer erhöhten Aktivität der D6-Desaturase (siehe hierzu ²⁸) führt und damit den größeren Anteil höher ungesättigter 9+- (Fettsäuren) bei Diabetikern erklären könnte.

Titel und Referenznummer [5]	Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid.
Autoren	Hodge A, English D, O`Dea K, Sinclair A, Makrides M, Gibson R, Giles G
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	American Journal of Clinical Nutrition 2007;86,189-197
Art und Dauer der Studie	Prospektive Kohortenstudie über 4 Jahre
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	3.737 Probanden, davon 3.391, die keinen Typ 2 Diabetes entwickelten (K) und 346 Patienten, die innerhalb dieser 4 Jahre an Typ 2 Diabetes erkrankten (NIDDM). Alter: K 54.5±8.6; NIDDM 57.9±7.3. Diagnose der Insulinresistenz: Nach den Kriterien der WHO 1985 ²⁹
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) K: 26.5±4.2; NIDDM: 31.7±5.2 kg/m ² 2) nd 3) nd 4) nd 5) nd 6) nd 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Entwicklung eines Typ 2 Diabetes.
Lipidkompartiment	Serum Phospholipide
Bemerkung	Unterteilung der Probanden zusätzlich nach Geburtsort: Australien: K: 2425 (71.5%); NIDDM: 154 (44.5%) UK: K: 256 (7.6%); NIDDM: 29 (8.4%). Italien: K: 397 (11.7%); NIDDM: 90 (26.0%). Griechenland: K: 313 (9.2%); NIDDM: 73 (21.0%) Laut Studie sollen die meisten NIDDM- Fälle bei Süd-Europäern aufgetreten sein.

²⁸ Warensjö E, Risérus U, Vessby B (2005): Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of the metabolic syndrome in men. Diabetologia 48:1999-2005

²⁹ Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. WHO, Geneva 1985

[**Studie 6**] Krachler B, Norberg M, Eriksson J, Hallmans G, Johansson I, Vessby B, Weinehall L, Lindahl B (2008): Fatty acid profile of the erythrocyte membrane preceding development of Type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 18:503-510

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie aus dem Jahre 2007. Die Probanden dieser Studie kommen aus Nord-Schweden und nehmen an dem „Västerbotten Intervention Programme (VIP)“³⁰ teil. Von insgesamt 33.336 Teilnehmern aus dem VIP waren letztendlich lediglich 450 Teilnehmer mit kompletten Datensätzen vorhanden (Blutproben), die für die Studie verwendet werden konnten, davon 159 Probanden, die im Laufe der Studie einen Diabetes Typ 2 entwickelten (T2D) und 291 Probanden, die als Kontrollkollektiv zum Vergleich dienten (R). Ausschlußkriterien waren ein bekannter Diabetes, erhöhte HbA_{1c}-Werte oder eine unbekannte diabetische Stoffwechselsituationen (fehlender OGTT). Die Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmer wurden selbständig über Jahre zuvor protokolliert. Zwischen beiden Gruppen findet sich eine homogene Altersverteilung.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, das Diabetes Typ 2 Risiko anhand der Fettsäurekomposition der Erythrozytenmembran zu ermitteln.

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren waren bei Diabetes-Risiko in der Erythrozytenmembran erhöht: Myristinsäure (C14:0), Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), Stearinsäure (C18:0), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), D6- und D9-Desaturase, SFAs und MUFAs. Erniedrigt waren: Linolsäure (C18:2n-6), Docosapentaensäure (C22:5n-3), Docosahexaensäure (C22:6n-3), D5 Desaturase und die PUFAs.

Bemerkung: Völlig unerwartet war die Assoziation der SFAs Pentadekan- (C15:0) und Margarinsäure (C17:0) mit einem erniedrigten Diabetes-Risiko. Die Autoren halten es für möglich, daß diese Fettsäuren hier lediglich Indikatoren eines gesunden Lebenswandels sind (Verzehr von Milchprodukten und

³⁰Norberg M, Wall S, Boman K, Weinehall L (2010): The Västerbotten Intervention Programme: background, design and implications. *Glob Health Action*, Mar 22;3

Cornflakes). Andererseits waren diese Fettsäuren in anderen Arbeiten mit einem erhöhten Koronarrisiko korreliert³¹.

Titel und Referenznummer [6]	Fatty acid profile of the erythrocyte membrane preceding development of Type 2 diabetes mellitus.
Autoren	Krachler B, Norberg M, Eriksson J, Hallmans G, Johansson I, Vessby B, Weinehall L, Lindahl B
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2008;18,503-10
Art und Dauer der Studie	Prospektive Kohortenstudie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	450 Teilnehmer, davon 159 Probanden, die einen Typ 2 Diabetes entwickelten (T2D) und 291 Probanden als Kontrollkollektiv (R). Durchschnittliches Alter: T2D: 51.7±7.7, R: 51.5±7.8. Diagnose der Insulinresistenz: WHO (1998) ³²
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blut-Glucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) T2D: 29.6±4.2; R: 25.6±4.1 kg/m ² 2) nd 3) nd 4) nd 5) nd 6) T2D: 5.9±0.8; R: 5.2±0.7 mmol/l 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Entwicklung eines Typ 2 Diabetes.
Lipidkompartiment	Erythrozytenmembran
Bemerkung	HbA1c: T2D: 4.7±0.4; R: 4.3±0.3

³¹ Warensjö E, Jansson JH, Berglund L, Boman K, Ahren B, Weinehall L, Lindahl B, Hallmans G, Vessby B (2004): Estimated intake of milk fat is negatively associated with cardiovascular risk factors and does not increase the risk of a first acute myocardial infarction. A prospective case-control study. Br J Nutr 91, 635-642

³² Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation (1998): Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine 15:539-553

3.3 Querschnittstudien

[Studie 7] Pelikánová T, Kohout M, Válek J, Base J, Kazdová L (1989): Insulin Secretion and Insulin Action Related to the Serum Phospholipid Fatty Acid Pattern in Healthy Men. *Metabolism* 38:188-192

Design der Studie: In dieser Querschnittserhebung wurde untersucht, ob es durch Insulinsekretion und/oder in vivo Insulin-Aktion zu einer Veränderung der Zusammensetzung von Fettsäuren in Phospholipiden kommt. Die Insulinsekretion, als Ausdruck der Insulinresistenz, wurde mittels des oralen Glucosetoleranz-Testes bewertet, und die in-vivo-Insulin Aktion, als Ausdruck der Insulinsensitivität, wurde durch die hyperinsulinämische Clamp ermittelt und als „metabolische Clearance Rate“ dargestellt. Beide Werte korrelieren entsprechend umgekehrt proportional miteinander.

Für diese einmalige Untersuchung stellten sich elf gesunde freiwillige Männer zur Verfügung. Alle Probanden wiesen einen normalen Blutglucosewert auf. Weder in den zugehörigen Familien, noch bei den Probanden selbst wurde im Vorwege ein Typ 2 Diabetes diagnostiziert. Laut Aussage der Autoren führten die Probanden einen normalen, gemäßigten Lebensstil ohne übertriebene sportliche Aktivitäten mit einer angemessenen Ernährung, die in engerem Sinne 14.5% Proteine, 41.5% Fett und 44% Kohlehydrate umfasste. Sie wurden gründlich untersucht und mussten in der Nacht vor der Blutentnahme fasten.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, einen Zusammenhang zwischen den Mengenverhältnissen der einzelnen Fettsäuren in Phospholipiden und der Insulinresistenz zu finden. Dabei sollte die Hypothese überprüft werden, dass die Fettsäurekomposition von Phospholipiden eine Rolle bei der Regulation der Blutglukose spielen könnte.

Ergebnis der Studie: Eine erhöhte Insulinresistenz (Insulin-area under the curve im OGTT), bzw. eine erniedrigte Insulinsensitivität (hyperinsulinämische Clamp) ging einher mit folgenden Erhöhungen bzw. Erniedrigungen von Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden: Erhöht waren Palmitinsäure (C16:0) und Docosapentaensäure (C22:5n3) und die SFAs. Dagegen war Linolsäure (C18:2n-6), die PUFAs und PUFA_{n-6} erniedrigt. Die Ergebnisse der hyperinsulinämischen Clamp korrelierten entsprechend mit den Ergebnissen aus dem oralen Glucose Toleranztest.

Titel und Referenznummer [7]	Insulin Secretion and Insulin Action Related to the Serum Phospholipid Fatty Acid Pattern in Healthy Men
Autoren	Pelikánová T, Kohout M, Válek J, Base J, Kazdová L
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Metabolism 1989:38,188-192
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	11 gesunde Probanden Alter: 32-45; Durchschnittsalter: 37.4±1. Geschlecht: 11 m
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) 23.9±1.1 kg/m ² 2) 1.4±0.2 mmol/l 3) 4.9±0.2 mmol/l 4) nd 5) nd 6) 4.75±0.1 mmol/l 7) 11.54±1.37 μU/mL (83.56±9.92 pmol/l) 8) 2.5 ³³
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Insulin- <i>area under the curve</i> im OGTT und Insulinsensitivität (Hyperinsulinämische Clamp)
Lipidkompartiment	Serum-Phospholipide
Bemerkung	Die gesammelten Daten unterstützen die Hypothese, dass die Phospholipid-FS-Komposition eine Rolle in der Blut Glucose Regulation spielen könnte. Die Probanden waren nüchtern über Nacht.

³³ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[**Studie 8**] Salomaa V, Ahola I, Toumilehto J, Aro A, Pietinen P, Korhonen H, Penttila I (1990): Fatty Acid Composition of Serum Cholesterol Esters in Different Degrees of Glucose Intolerance: A Population- Based Study. *Metabolism* 39:1285-1291

Design der Studie: In dieser Querschnitterhebung aus dem Jahre 1990 sollten die Unterschiede der Fettsäuremuster von Serum-Cholesterolestern zwischen nicht Insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern und Probanden mit einer gestörten sowie Probanden mit einer normalen Glucose-Toleranz ermittelt werden. Außerdem sollten die Faktoren analysiert werden, die verantwortlich sein könnten für die beobachteten Unterschiede in den Fettsäuren bei verschiedenen Graden der Glukosetoleranz. Die Probanden kamen aus verschiedenen Regionen Finnlands und wurden aus einer zuvor durchgeführten Studie³⁴ ausgewählt. In dieser 1988 durchgeführten Studie ging es um die geographischen Abweichungen der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von koronaren Herzerkrankungen. Alle Probanden durchliefen einen zweimaligen oralen Glucosetoleranz-Test und wurden danach in drei verschiedene Gruppen aufgeteilt, oder bei schon bestehender Insulintherapie ausgeschlossen. Die Gruppen gliedern sich wie folgt: 325 gesunde Probanden (54% m/46% w), bei denen im zweimaligen Glucosetoleranz-Test normale Ergebnisse festgestellt werden konnten, 97 Patienten (29% m/71% w) mit einer verminderten Glucosetoleranz, 98 Patienten mit einem Typ 2 Diabetes. In dieser Gruppe wurden 31 Probanden (32% m/68% w) im Rahmen des Glucose-Test-Screenings erstmalig auffällig ermittelt, bei den restlichen 67 Patienten (43% m/57% w) war die Erkrankung bereits zuvor bekannt. In dieser letzten Gruppe der Typ 2 Diabetiker wurden 58% mit oralen hypoglykämischen Mitteln behandelt und 42% mussten eine antidiabetische Diät einhalten. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der zuvor bekannten Diabetiker betrug 8.7 ± 6.4 Jahre.

Die Ernährungsgewohnheiten wurden sehr detailliert ermittelt. Die Probanden erhielten dazu einen Fragebogen, der kontrolliert und nötigenfalls ergänzt wurde. Anhand dieses und eines weiteren Fragebogens wurde eine 9 Punkte-Skala über die tägliche Zufuhr der Art und Menge von Fett errechnet. Für die durchschnittliche tägliche Menge von Streichfetten wurden den Teilnehmern Brotcheiben mit verschiedenen Mengen von Streichfett (0, 2.5, 5, 10 und 15 g

³⁴ WHO MONICA Project (1988): Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *World Health Stat Q* 41,115-140

Fett) gezeigt. Sie sollten danach die Scheibe wählen, die ihrer üblichen Auswahl zu Hause am nächsten kam. Zudem wurde die Anzahl der Brotscheiben notiert.

Das durchschnittliche Alter aller Probanden lag bei 57 Jahren. Patienten mit normaler Glucose-Toleranz (Gruppe 1) 56.6 ± 5.5 J; Gruppe der Probanden mit einer beeinträchtigten Glucose-Toleranz (Gruppe 2) 57.1 ± 4.8 J; neu entdeckte Diabetiker (Gruppe 3) 57.4 ± 4 J; „bekannte“ Diabetiker (Gruppe 4) 57.3 ± 5.6 J. Es zeigt sich in dieser Studie also eine homogene Altersverteilung aller Gruppen. Die Blutproben wurden morgens nüchtern entnommen. Für die Diagnose der Insulinresistenz wurde von den Autoren die Klassifizierung nach WHO 1998³⁵ von Typ 2 Diabetes benutzt.

Ziel der Studie: Es sollten in dieser Studie die Unterschiede der Fettsäuremuster von Serum-Cholesterolestern zwischen nicht insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern, Probanden mit einer beeinträchtigten und Probanden mit einer normalen Glucose-Toleranz ermittelt werden. Die Probanden waren alle mittleren Alters und stammten aus Finnland. Zudem fand in dieser Studie eine Analyse der Faktoren statt, die für die beobachteten Unterschiede der verschiedenen Grade der Glucose-Toleranz in den einzelnen Gruppen maßgeblich sein könnten.

Ergebnis der Studie: Die Ergebnisse dieser Studie sehen wie folgt aus: Umgekehrt proportional zur Glucose-Toleranz waren folgende Fettsäuren in den Cholesterolestern erhöht: Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), γ -Linolensäure (C18:3n-6), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), Arachidonsäure (C20:4n-6), die SFAs und die MUFAs, sowie die Desaturasen D6 und D9. Erniedrigt waren Linolsäure (C18:2n-6), α -Linolensäure (C18:3n3), die D5 Desaturase und die PUFA n-6.

35

Alberti KG, Zimmet PZ (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 15,539-53.

Titel und Referenznummer [8]	Fatty Acid Composition of Serum Cholesterol Esters in Different Degrees of Glucose Intolerance: A Population- Based Study. World health Stat Q 1988:41,115-140
Autoren	Salomaa V, Ahola I, Toumilehto J, Aro A, Pietinen P, Korhonen H, Penttila I
Zeitschrift,Vol.,Jahr,Seiten	Metabolism 1990:39,1285-1291
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	325 gesunde (Gs) Probanden 97 Pat. mit gestörter Glucose Toleranz (IGT) 31 Pat mit T2D neu diagnostiziert 67 Pat mit bereits länger bekanntem T2D Geschlecht (soweit angegeben): n= 325 Gs, davon 54 % m n= 97 IGT, davon 29 % m n= 31 T2D neu (n), davon 32 % m n= 67 T2D, davon 43 % m Durchschnittsalter: 57 Diagnose der Insulinresistenz: WHO
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blut-Glucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) Gs: 27.4±4.1; IGT:30.4±5.4; T2D n: 33.7±5.8; T2D:31.8±5.0 kg/m ² 2) Gs:1.5±0.84; IGT:1.8±0.85; T2Dn: 2.4±1.11;T2D: 2.9±1.60 mmol/l 3)S.Chol.:Gs:6.3±1.3;IGT:6.6±1.3;T2Dn:6.4±1.2;T2D:6.4±1.2 mmol/l 4) nd 5) Gs:1.5±0.35;IGT:1.4±0.33;T2Dn:1.2±0.37;T2D:1.2±0.35 mmol/l 6) Gs.: 4.2±0.5; IGT: 4.9±0.8; T2Dn: 7.1±2.6; T2D: 8.8±3.0 mmol/l 7) Gs.: 10.7±5.7 mU/L (74.26±39.56 pmol/l); IGT: 16.6±9.2 mU/l (115.20± 63.85 pmol/l) T2Dn: 20.4±9.9 mU/l (141.58±68.71 pmol/l) T2D: 19.1±13.1 mU/L (132.55±90.91 pmol/l) 8) Gs: 2, IGT: 3.6, T2Dn:6.4, T2D: 7.5 ³⁶
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofilvergleich	Korrelation mit normaler Glucosetoleranz, gestörter Glucosetoleranz, neu diagnostiziertem und schon bestehendem Typ 2 Diabetes.
Lipidkompartiment	Serum CE
Bemerkung	Studienpopulation aus Ost- und Süd-West-Finnland. Durchschnittliche Krankheitsdauer von T2D: 8.7 Jahre. 58% davon mit oraler hypoglykämischer Therapie, 42% unter Diät ausschließlich. Studie macht Angabe über die tägliche Aufnahme von SFA's. Ausschluss von Probanden, die mit Insulin behandelt werden. Oraler Glucose Toleranz Test.

³⁶ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[**Studie 9**] Borkman M, Storlien L, Pan D, Jenkins A, Chisholm D, Campbell L (1993): The Relation between Insulin Sensitivity and the Fatty-Acid Composition of Skeletal-Muscle Phospholipids. NEJM 328:238-244

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 1993. Es wurden 27 Patienten vor einer geplanten koronarchirurgischen Operation untersucht und mit 13 gesunden Probanden verglichen. Es wurden die Korrelationskoeffizienten (Fettsäuren zu Insulinsensitivität) in beiden Gruppen verglichen. In der OP-Gruppe wurde der Nüchtern-Insulin-Wert, in der Probanden-Gruppe mit euglykämischer Clamp die Insulin-Sensitivität bestimmt. In beiden Gruppen wurde in Muskelbiopsien der Fettsäuregehalt der Phospholipide bestimmt. Einschlußkriterien in der OP-Gruppe waren ein Alter unter 65 J, sonst gute Gesundheit (außer KHK) und ein Nüchtern-BZ unter 6.7 mmol/l. Die Patienten erhielten die übliche Medikation, über Statine wurden keine Aussagen gemacht. Die Probandengruppe war augenscheinlich gesund. Ausschlußkriterien waren Bluthochdruck, KHK, gestörte Glukose-Toleranz oder die regelmäßige Einnahme von Medikamenten. Untersucht wurde nach nächtlichem Fasten: Glucose, Insulin, Lipide. Danach wurde eine euglykämische Clamp und anschließend eine Muskelbiopsie durchgeführt.

Ziel der Studie: Die FA-Zusammensetzung der Skelett-Muskel-Phospholipide könnte die Wirkung von Insulin an der Skelettmuskelzelle beeinflussen und so die unterschiedliche Insulin-Sensitivität hervorrufen. Zum Nachweis dieser Zusammenhänge wurde die FA-Zusammensetzung in den Skelettmuskel-Phospholipiden untersucht und zur Insulin-Sensitivität korreliert.

Ergebnis der Studie: Bei den Phospholipiden im Skelettmuskel der gesunden Probanden korrelierte Arachidonsäure (C20:4n-6), D5 Desaturase und die Gesamtheit der C20-22-PUFAs und der Desaturase-Index signifikant mit Insulinsensitivität (hyperinsulinämische Clamp). Eine negative Korrelation zeigte sich für Ölsäure (18:1n-9) und MUFAs. Bei den Phospholipiden im Skelettmuskel der Patienten mit koronaren Herzerkrankungen korrelierte Linolsäure (C18:2n-6) und Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) positiv. Negativ hingegen korrelierten Stearinsäure (C18:0), Arachidonsäure (C20:4n-6), Docosapentaensäure (C22:5n-3), die Gesamtheit der C20-22 PUFAs, D5 Desaturase und der Desaturase-Index mit Nüchtern-Insulin.

Bemerkung: Es wird spekuliert, ob der Einbau verschiedener Fettsäuren in die Membran den Insulin-Rezeptor beeinflusst oder Fettsäuren als Präkursoren von Messenger-Molekülen (Arachidonsäure/ Prostaglandine) die Insulinwirkung verändern.

Titel und Referenznummer [9]	The Relation between Insulin Sensitivity and the Fatty-Acid Composition of Skeletal-Muscle Phospholipids
Autoren	Borkman M, Storlien L, Pan D, Jenkins A, Chisholm D, Campbell L
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	NEJM 1993;328,238-244
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	Es werden hier zwei Gruppen unterschieden. Bei Gruppe 1 handelt es sich um 27 (7w/20m) Patienten, die eine koronare Herzerkrankung aufweisen (CHD ³⁷), Gruppe 2 sind 13 (13m/-w) gesunde Probanden (N). 1. CHD: Alter 58±8 2. N: Alter 30±11 Diagnose der Insulinresistenz: nicht erwähnt.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern Insulinwert 8. HOMA-IR	1) CHD: 26.7±2.4; N: 23.0±3.0 kg/m ² 2) CHD: 202±92 mg/dl (2,30±1,05 mmol/l); N: 67±51 mg/dl (0.76±0.58 mmol/l) 3) CHD: 241±50 mg/dl (6.27±1.3 mmol/l) N: 152±36 mg/dl (3.95±0.94 mmol/l) 4) nd 5) CHD: 35±9 mg/dl (0.91±0.23 mmol/l) N: 37±9 mg/dl (0.96±0.23 mmol/l) 6) CHD: 99±9 mg/dl (5.50±0.5 mmol/l) N: 87±8 mg/dl (4.83±0.44 mmol/l) 7) CHD: 11.8±4 µU/ml (85.44 pmol/l) N: 5.8±2.8 µU/ml (42.00 pmol/l) 8) CHD 3.0 ; N 1.3 ³⁸
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Nüchtern-Insulin-Werten und Insulinsensitivität (Hyperinsulinämische Clamp).
Lipidkompartiment	Skelettmuskel PL
Bemerkung	In dieser Quelle wurden zunächst unabhängig voneinander zwei Gruppen mit unterschiedlich gesundheitlichem Hintergrund hinsichtlich ihrer Fettsäuremuster untersucht. Im Anschluss daran fand ein Vergleich der Ergebnisse statt. Bei Gruppe 1 wurde eine Biopsie des m. rectus abdominis durchgeführt, bei Gruppe 2 wurde eine Probe dem m. vastus lateralis entnommen.

³⁷ CHD coronary heart disease

³⁸ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[Studie 10] Vessby B, Tengblad S, Lithell H (1994a): Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old-men. *Diabetologia* 37:1044-1050

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine 1994 durchgeführte Querschnittserhebung an 215 70-jährigen männlichen Probanden. Sie ist Teil einer damals noch andauernden prospektiven Studie. Die Probanden wurden erstmals im Rahmen der prospektiven Studie im Alter von 50 und 60 Jahren untersucht, wobei damals keine Messung der peripheren Insulinresistenz stattfand. Die Probanden kommen aus Uppsala (Schweden). Die klinische Untersuchung fand morgens nüchtern statt. Von den insgesamt 215 männlichen Probanden waren 70 zum Untersuchungszeitpunkt in einer blutdrucksenkenden Therapie und 39 wiesen einen nicht insulinpflichtigen Typ 2 Diabetes auf. Bei weiteren 39 Probanden, die stichprobenartig aus den 215 Probanden ausgesucht wurden, wurde zusätzlich eine Feinnadel-Biopsie des m. vastus lateralis zur Bestimmung der Fettsäuren der Skelettmuskel-Phospholipide und Triglyceride durchgeführt. 13 von diesen 39 Probanden wurden auch mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt, die Mehrheit davon mit selektiven Beta-Blockern. 9 weitere dieser Probanden waren unter anderweitiger Medikation, 4 von diesen 9 wiesen zudem einen nicht insulinpflichtigen Diabetes auf. Keiner der Probanden wurde mit Insulin behandelt.

Mittels der hyperinsulinämischen Clamp wurde die periphere Insulinsensitivität ermittelt und in Korrelation zu den Fettsäuremustern von Serum-Cholesterolestern gesetzt. Als Diagnose der Insulinresistenz galt die Messung der peripheren Insulinsensitivität mittels der hyperinsulinämischen Clamp nach De Fronzo³⁹.

Ziel der Studie: Die vorliegende Studie wurde mit der Zielsetzung durchgeführt, einen Zusammenhang zwischen der Fettsäurekomposition von Serum Cholesterolestern, Skelettmuskel Phospholipiden und Triglyceriden mit der peripheren Insulinsensitivität darzustellen. Nebenbei wurden auch andere klinische Charakteristika, wie der BMI, Waist-hip-ratio (WHR), Serum-HDL-Cholesterol, nicht-veresterte Fettsäuren, der Nüchtern-Blutglukosewert, das Nüchtern-Insulin, der systolische und diastolische Blutdruck mit der peripheren Insulinsensitivität verglichen.

³⁹ DeFronzo RA, Tobin JD, and Andres R (1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 237: E214-E223

Ergebnis der Studie: Eine negative Korrelation zwischen der peripheren Insulinsensitivität und dem Gehalt in Serum-Cholesterol-Estern waren bei folgenden Fettsäuren zu erkennen: Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), γ -Linolensäure (C18:3n-6), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) und Arachidonsäure (C20:4n-6). Eine positive Korrelation fand sich dagegen bei der Linolsäure (C18:2n-6). Bei den Skelettmuskel-Phospholipiden und den Skelettmuskel-Triglyceriden zeigte sich im Verhältnis zur Insulinresistenz eine Erhöhung der Palmitinsäure (C16:0).

Titel und Referenznummer [10]	Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old-men.
Autoren	Vessby B, Tengblad S, Lithell H
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Diabetologia 1994;37,1044-1050
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung, "Survey", Abschnitt einer fortlaufenden prospektiven Studie.(S.1045 a.a.O.)
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	n=218 m, 70 davon mit Antihypertensiva und 39 mit T2D v (für die Serum CE-Messung). n=39w, 13 davon mit Antihypertensiva, meist β -Blocker, 9 mit anderer Medikation, 4 von diesen 9 mit T2D, aber keiner mit Insulin-Therapie. Alter: 70. Diagnose der Insulinresistenz: Nicht angegeben
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) 26.1 \pm 3.5 kg/m ² 2) 1.45 \pm 0.90 mmol/l 3) 5.75 \pm 0.95 mmol/l 4) nd 5) 1.25 \pm 0.34 mmol/l 6) 5.8 \pm 1.5 mmol/l 7) 10.9 \pm 6.9 mU/l (75.65 \pm 47.89 pmol/l) 8) 2.8 ⁴⁰
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit peripherer Insulinsensitivität (hyperinsulinämische Clamp)
Lipidkompartiment	Serum CE und Feinnadel-Biopsie für Sk.PL und TG
Bemerkung	Blutdruck: 150 \pm 17 / 86 \pm 9 mmHg Untersucht werden sollte der Zusammenhang zwischen Fettsäure-Komposition von Serum CE, Skelett-Muskel-PL, Triglyceriden und der peripheren Insulin-Sensitivität, gemessen als hyperinsulinämische Clamp. Probanden morgens gemessen, nüchtern über Nacht. Es wurden Ergebnisse mit und ohne Einschluß der 13 Probanden mit antihypertensiver Therapie verglichen, um zu sehen, ob diese das Ergebnis verändern.

⁴⁰ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[**Studie 11**] Pan D, Lillioja S, Milner M, Kriketos A, Baur L, Bogardus C, Storlien L (1995): Skeletal Muscle Membrane Lipid Composition is Related to Adiposity and Insulin Action. *J Clin Invest* 96:2802-2808

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnitterhebung aus dem Jahre 1995. Die 52 männlichen Teilnehmer sind Pima Indianer der Gila River Indian Gemeinde (Phoenix, Arizona, USA), die an einer Longitudinalstudie über die Entwicklung des Typ 2 Diabetes teilnahmen. Die Probanden befanden sich zur Zeit der Untersuchung in guter gesundheitlicher Verfassung. Es wurden nur diejenigen eingeschlossen, die einen nüchtern Blutzuckerwert von < 7.8 mM aufwiesen. Werte darüber galten als Ausschlußkriterien für diese Studie. Die Altersangaben der Probanden reichen von 18-43 Jahren, wobei eine obere Grenze von 44 Jahren nicht überschritten wurde (siehe Tabelle). Die Probanden erhielten eine Diät zur Gewichtskonstanz, welche mit 50% Kohlehydraten, 30% Fett und 20% Protein angegeben wurde. Zusätzlich wurde die Körpergröße und das aktuelle Körpergewicht ermittelt. Nach mehr als zwei Tagen Diät wurde ein Glucosetoleranz-Test mit 75g Glucose durchgeführt und ausgewertet. Es wurde zudem die in-vivo- Insulin-abhängige Glucose-Verwertungsrate mittels der hyperinsulinämischen Clamp gemessen. Als Diagnose der Insulinresistenz galt die Definition der WHO⁴¹. Zwei Tage nach dieser Messung wurde eine perkutane Biopsie des m. vastus lateralis zur Bestimmung der einzelnen Fettsäuren der Skelettmuskel Phospholipide durchgeführt. Außerdem wurden indirekt die Desaturasen D5 und D9 bestimmt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war die Untersuchung der Hypothese, dass Insulinwirkung und Fettleibigkeit in Zusammenhang mit der Lipid-Struktur der Zellmembran stehen. Bei maximaler Insulinstimulanz zeigte sich in dieser Studie eine Veränderung der Zusammensetzung der Fettsäuremuster im Vergleich zu einer physiologischen Insulinstimulation. Zum einen wurden diese beiden Parameter verglichen, und zum anderen wurde die Insulinaktivität auch im Zusammenhang mit Fettleibigkeit betrachtet.

Ergebnis der Studie: In den Muskel-Phospholipiden korrelierten negativ mit der Insulinsensitivität folgende Fettsäuren: Palmitölsäure (C16:1), Linolensäure (C18:2n6) und Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6). Positiv korreliert waren: Arachidonsäure (C20:4n-6), D5 Desaturase, die Gesamtheit der C20-22 PUFAs und der Desaturase-Index.

⁴¹ WHO Study Group. 1985. Diabetes mellitus. WHO Technical Report series no. 727

Bemerkung: Laut Aussage der Autoren besteht eine positive Korrelation zwischen dem Prozentsatz C20-22 PUFAs in der Membran und der Aufnahme von Glucose in die Zelle unter maximaler Insulinkonzentration. Dieses gilt auch für die D5 Desaturase Aktivität. (Umgekehrt ist der T2D umso stärker ausgeprägt, je weniger PUFAs in der Zellmembran sind).

Titel und Referenznummer [11]	Skeletal Muscle Membrane Lipid Composition is Related to Adiposity and Insulin Action.
Autoren	Pan D, Lillioja S, Milner M, Kriketos A, Baur L, Bogardus C Storlien L,
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	J Clin Invest 1995;96,2802-2808
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	52 m Pima Indianer, gesund, Alter: 18.1-43.8, Durchschnitt: 27.5±0.7. Hohe Inzidenz an T2D zu erkranken aufgrund des BMI's. Diagnose der Insulinresistenz: WHO.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) 32.9±1.3 kg/m ² 2) ND 3) ND 4) ND 5) ND 6) 5.0±0.1mmol/l 7) 215±15 pmol/l 8) 6.9 ⁴²
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Insulinsensitivität (Hyperinsulinämische Clamp) und Nüchtern-Insulin.
Lipidkompartiment	Skelettmuskel Phospholipide
Bemerkung	Gewicht: 96.8±4.0 kg BMI wurde auch in Relation zu den einzelnen Fettsäuren gesetzt.

⁴² aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[Studie 12] Clifton PM, Nestel PJ (1998): Relationship between plasma insulin and erythrocyte fatty acid composition. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 59:191-194

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 1998. Untersucht wurden die Fettsäuren der Erythrozytenmembran 54 gesunder normoglykämischer Probanden (23 w / 31 m). Alle Probanden hielten zwei Wochen vor der Blutabnahme eine kontrollierte, fettarme Diät ein (Gesamtfett: 25% aller Kalorien). Der Altersdurchschnitt lag bei 51.4 ± 9.8 Jahren (Frauen) und 54.4 ± 7.6 (Männer). Alle Probanden wiesen normale nüchtern-Blutzucker-Werte auf. Das LDL-Cholesterin sowie der HOMA-IR-Index wurden nicht untersucht, bzw. ermittelt. Im Zeitraum der Untersuchung kam es zu keinem Gewichtsverlust, die Erfassung der Daten erfolgte also unter energetisch stabilen Bedingungen.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, einen Hinweis darauf zu finden, welchen Einfluss Insulin auf die Phospholipidzusammensetzung in Muskelzellen hat. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die Zusammensetzung in der Zellmembran von Erythrozyten ein verlässliches Maß für die Muskelzelle darstellt. Die Autoren gehen von der Annahme aus, dass in allen Zellmembranen ähnliche Wirkungen durch Insulin zustande kommen.

Ergebnis der Studie: Es konnte gezeigt werden, dass Arachidonsäure (C20:4n-6), D5 Desaturase, C20-22 PUFAs und die Summe aller n-6-Fettsäuren (PUFA n-6) in Erythrozytenmembranen im umgekehrten Verhältnis zum Nüchtern-Insulin-Wert stehen, während hingegen die SFAs zur Höhe des Nüchtern-Insulin-Spiegels positiv korrelierten.

Bemerkung: Zu den Details der diätetischen Intervention siehe⁴³.

⁴³ Clifton PM, Abbey M, Noakes M, Beltrame S, Rumbelow N, Nestel PJ (1995): Body fat distribution is a determinant of the high-density lipoprotein response to dietary fat and cholesterol in women. Arterio Thromb Vasc Biol 15,1070-1078

Titel und Referenznummer [12]	Relationship between plasma insulin and erythrocyte fatty acid composition.
Autoren	Clifton PM, Nestel PJ
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 1998:59,191-194
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	54 gesunde, normoglykämische Probanden, (23w/31m). Alter: w 51.4±9.8; m 54.4±7.6 Diagnose der Insulinresistenz: Nicht aufgeführt.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) w 25.8±2.5; m 26.0±2.7 kg/m ² 2) w 1.24±0.52; m 1.28±0.57 mmol/l 3) w 5.43±0.91; m 5.42 ± 0.86 mmol/l 4) nd 5) w 1.17±0.30; m 0.86±0.20 mmol/l 6) alle Probanden hatten angeblich normale Werte. 7) w 53±39; m 53±20 pmol/l 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Nüchtern-Insulinwerten.
Lipidkompartiment	Ery Total FA
Bemerkung	Es wurden hier die einzelnen Fettsäuren der Erythrozyten-Membran in Relation zum Nüchtern-Insulin-Wert gesetzt und bewertet. Arachidonsäure und die Summe aller n-6 PUFAs sind der Studie zufolge im umgekehrten Verhältnis zum Nüchtern-Insulin Wert.

[**Studie 13**] Barned-Lewis N, Sutherland W, Walker R, de Jong S, Walker H, Edwards E, Markham V, Goulding A (2000): Plasma cholesteryl ester fatty acid composition, insulin sensitivity, the menopause and hormone replacement therapy. *J Endocrin* 165:649-655

Design der Studie: Bei dieser Studie aus dem Jahr 2000 handelt es sich um eine Querschnittserhebung. Die Probanden waren eine Gruppe von 81 gesunden prä- und postklimakterischen Frauen. Diese Frauen waren ihrem Alter entsprechend aufgeteilt in 2 Gruppen: 49 prä- und 32 postklimakterische Frauen. Die Altersspanne beider Gruppen lag zwischen 40 und 55 Jahren (Durchschnittsalter siehe Tabelle).

Ausschluß-Kriterien waren Bluthochdruck, ischämische Herzleiden, Erkrankungen der Niere, Diabetes, Einnahme von Medikamenten einschließlich oraler Kontrazeptiva. Für die Gruppe der Frauen im Postklimakterium war zudem wichtig, dass diese bei Studienbeginn keine Hormon-Ersatz-Therapie erhielten. Als erreichtes Klimakterium galten Standard-Kriterien, wie zum Beispiel die Abwesenheit der Menstruation für mindestens 6 Monate und eine FSH-Konzentration von unter 35U/L.

Die Insulinsensitivität wurde mittels einer hyperinsulinämischen Clamp nach einer nächtlichen Nüchternphase gemessen. Korrelationen zwischen den einzelnen Fettsäurefraktionen in Plasma-CE und Indices der Insulin Aktivität wurden nur bei der Gruppe der präklimakterischen Frauen gelistet. Zudem wurden die FS-Fraktionen auch im Zusammenhang mit Fettleibigkeit verglichen.

Ein weiterer Abschnitt der Studie vergleicht die Frauen in der Menopause. Eine Untergruppe wurde 6 Monate mit Hormonen behandelt, die andere Untergruppe mit Placebos. Es wurden tabellarisch Unterschiede in der Fettsäuren-Zusammensetzung von Plasma-CE aufgelistet.

Ziel der Studie: Es sollte herausgefunden werden, inwieweit die Menopause und eine Hormon-Ersatz-Therapie Einfluss auf die Cholesterol-Ester Fettsäure-Komposition und die Insulinsensitivität haben. Außerdem wurde untersucht, ob die Fettsäurekomposition der Cholesterol-Ester bei präklimakterischen Frauen einen Einfluss auf deren Insulinsensitivität hat oder vice versa. Die Werte wurden in Bezug zueinander gesetzt und tabellarisch gelistet.

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren im Plasma-Cholesterin korrelierten mit einer erniedrigten Insulinsensitivität und waren entsprechend erhöht: Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1) und Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6). Erniedrigt war Linolsäure (C18:2n-6).

Titel und Referenznummer [13]	Plasma cholesteryl ester fatty acid composition, insulin sensitivity, the menopause and hormone replacement therapy
Autoren	Barned-Lewis N, Sutherland W, Walker R, de Jong S, Walker H, Edwards E, Markham V, Goulding A
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Journal of Endocrinology 2000:165,649-655
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	81 w gesund, prä- und postmenopausal, davon 49 prämenopausal (Prem) und 32 postmenopausal (Pom). Alter: (Prem) 46±4; (Pom) 52±3. Diagnose der Insulinresistenz: Nicht angegeben.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern Blut-Glucose 7. Nüchtern Insulin- Wert 8. HOMA-IR	1) Prem:24.5±3.3 kg/m ² ; Pom: 27.2±11.9 kg/m ² 2) Prem: 1.09±0.38; Pom: 1.50±0.90 mmol/l 3) Prem: 5.59±0.98; Pom: 6.15±0.90 mmol/l 4) nd 5) Prem: 1.54±0.33; Pom: 1.47±0.42 mmol/l 6) Prem:4.57±0.58; Pom:4.77±0.59 mmol/l 7) Prem: 8±4 mU/l ⁴⁴ (55.5±27.8 pmol/l) Pom: 11±6 mU/l ⁴⁵ (76.3±41.6 pmol/l) 8) Prem: 1.6, Pom: 2.3 ⁴⁶
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Insulinsensitivität und Nüchtern-Insulin (Hyperinsulinämische Clamp)
Lipidkompartiment	Plasma- CE

⁴⁴ In der Originalarbeit µmol/L, gemeint ist aber wohl mU/l

⁴⁵ In der Originalarbeit µmol/L, gemeint ist aber wohl mU/l

⁴⁶ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[Studie 14] Lovejoy J, Champagne C, Smith S, De Lany J, Bray G, Lefevre M, Denkins Y, Rood J (2001): Relationship of dietary fat and serum cholesterol ester and phospholipid fatty acids to markers of insulin resistance in men and women with a range of glucose tolerance. *Metabolism Clinical and Experimental* 50:86-92

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2001. Teilnehmer dieser Studie waren insgesamt 38 über 18-jährige Probanden unterschiedlicher Nationalitäten, die sich freiwillig auf Zeitungs-Annoncen hin gemeldet hatten (19 männliche und 19 weibliche Probanden). Als Ausschlußkriterien galten die Einnahme jeglicher Medikamente, einschließlich Kontrazeptiva und Hormon-Ersatz-Präparate. Zudem durfte keiner der Probanden chronische Erkrankungen (außer Typ 2 Diabetes) oder Gerinnungsprobleme aufweisen und Tätigkeiten ausüben, die mit einem hohen Maß an körperlicher Aktivität verbunden waren. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei den Frauen bei 34.5 ± 3.2 und den Männern bei 34.9 ± 3.6 Jahren. Es wurde ein oraler Glucosetoleranz-Test durchgeführt. Vier der Probanden wiesen nach den Kriterien des OGTT (Nüchtern-Glucose-Wert von ≥ 125 mg/dL) einen Typ 2 Diabetes auf und fünf Probanden eine eingeschränkte Glucosetoleranz. Vor der Blutabnahme, die morgens nüchtern stattfand, mussten die Probanden für 3 Tage eine kontrollierte Diät einhalten. Gemessen wurden die einzelnen Fettsäuren in Cholesterol-Estern und Phospholipiden (gelistet werden hier allerdings nur die einzelnen Fettsäuren der Cholesterol-Ester).

Ziel der Studie: In dieser Studie sollten die Zusammenhänge zwischen der diätetischen Zufuhr bestimmter Fettsäuren (in einer kontrollierten 3-Tage-Diät) und der Glucose und Insulinkonzentrationen während eines oralen Glucosetoleranz-Testes ermittelt werden, insbesondere die Erhöhung des Risikos der Insulinresistenz durch die diätetische Einnahme bestimmter Fette.

Ergebnis der Studie: In den Serum-Cholesterol-Estern korrelierten folgende Fettsäuren positiv mit HOMA-IR: Myristinsäure (C14:0), Palmitoleinsäure (C16:1), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) und Eicosapentaensäure (C20:5n-3). Eine negative Korrelation wurde in dieser Studie nicht beobachtet.

Titel und Referenznummer [14]	Relationship of dietary fat and serum cholesterol ester and phospholipid fatty acids to markers of insulin resistance in men and women with a range of glucose tolerance
Autoren	Lovejoy J, Champagne C, Smith S, De Lany J, Bray G, Lefevre M, Denkins Y, Rood J
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Metabolism Clinical and Experimental 2001:50,86-92
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	38 Probanden, davon 4, die nach den Kriterien des OGTT (Nüchtern-Glucose-Wert ≥ 125 mg/dL) Typ 2 Diabetes hatten, und 5 Probanden, die nach dem OGTT eine beeinträchtigte Glucosetoleranz aufwiesen. Geschlechtsverteilung: 19 w/ 19 m Alter: w 34.5 ± 3.2 ; m 34.9 ± 3.6 Diagnose der Insulinresistenz: Nicht näher beschrieben
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Glucose-Wert 7. Nüchtern-Insulin-Wert 8. HOMA-IR	1) w 27.4 ± 1.8 ; m 28.0 ± 0.87 kg/m ² 2) nd 3) w 170.9 ± 18.3 mg/dl (4.44 ± 0.48 mmol/l) m 320.3 ± 33.8 mg/dl (8.33 ± 0.88 mmol/l) 4) nd 5) nd 6) w 91.3 ± 1.9 mg/dl (5.08 ± 0.11 mmol/l) m 103.4 ± 6.7 mg/dl (5.75 ± 0.37 mmol/l) 7) w 8.4 ± 1.0 (60.82 ± 7.24 pmol/l) m 10.9 ± 2.1 μ U/ ml (78.93 ± 15.21 pmol/l) 8) w 1.9 ± 0.3 ; m 2.8 ± 0.7 ⁴⁷
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	HOMA-IR
Lipidkompartiment	Serum CE
Bemerkung	MUFAs und PUFAs in Bezug zum HOMA-IR. Nach Ausschluss der Probanden mit gestörter Glucose-Toleranz blieben die Korrelationskoeffizienten ähnlich.

⁴⁷ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[**Studie 15**] Tremblay A, Després J-P, Piché M-E, Nadeau A, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Lemieux S (2004): Associations Between the Fatty Acid Content of Triglyceride, Visceral Adipose Tissue Accumulation, and Components of the Insulin Resistance Syndrome. *Metabolism* 53:310-317

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2004. Die Gruppe der Probanden umfasste 97 kaukasische, gesunde Männer im Alter zwischen 29-63 Jahre. Keiner der Probanden wurde aufgrund eines Diabetes diätetisch behandelt, keiner wies eine Hypercholesterinämie, eine koronare Herzkrankheit oder etwaige andere endokrine Störungen auf. Nach einem nächtlichen 12-stündigen Fasten wurde morgens ein oraler Glucosetoleranz-Test durchgeführt (75 g Glucose).

Ziel der Studie: Es sollten Zusammenhänge zwischen dem Fettsäuregehalt der Triglyceride, die die Fettzusammensetzung der Diät der letzten Tage repräsentieren, und dem Insulinresistenz-Syndrom dargestellt werden, sowie der Zusammenhang zwischen Akkumulation des allgemeinen körperlichen Fettgewebes und den metabolischen Komponenten des metabolischen Syndroms aufgedeckt werden.

Zudem sollte untersucht werden, ob die Bedeutung der Fettsäuren in den Triglyceriden für die Veränderungen der Parameter des Insulinresistenz-Syndroms unabhängig ist von der Masse des viszeralen Fettgewebes.

Ergebnis der Studie: Anhand der Untersuchungsergebnisse konnten signifikante Zusammenhänge zwischen der viszeralen Fettgewebeansammlung und den metabolischen Größen des Insulinresistenz-Syndroms festgestellt werden. Folgende Veränderungen waren bei den Fettsäuren der Triglyceride im Zusammenhang mit einer erhöhten Insulinresistenz auffällig: Erhöht war Palmitinsäure (C16:0), erniedrigt waren Ölsäure (C18:1n-9) und γ -Linolensäure (C18:3n-6).

Bemerkung: Die Autoren kommen zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Fettsäuregehalt der Triglyceride zwar einen entscheidenden Einfluss bei der Entstehung des Insulinresistenz-Syndroms hat, ein Zusammenhang mit dem Gesamt-Körper-Fett oder dem viszeralen Fett aber nicht deutlich wird.

Titel und Referenznummer 15	Associations Between the Fatty Acid Content of Triglyceride, Visceral Adipose Tissue Accumulation, and Components of the Insulin Resistance Syndrome
Autoren	Tremblay A, Després J-P, Piché M-E, Nadeau A, Bergeron J, Alméras N, Tremblay An, Lemieux S
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Metabolism 2004:53,310-317
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	97 m gesunde Kaukasier Alter: 45.1±7.2 (29-63) Diagnose der Insulinresistenz: Insulin Resistenz Syndrom mit folgendem u.a. vorkommenden Symptomenkomplex: Insulin Resistenz, Hyperinsulinämie, Glucose Intoleranz, Apo B erhöht, dichte und kleine LDL-Cholesterin-Partikel, postprandiale Lipämie, Bluthochdruck, inflammatorisches Profil, verminderte fibrinolytische Aktivität, Hyperurikämie.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) 28.1±4.3 kg/m ² 2) 1.9±1.0 mmol/l 3) 5.1±0.8 mmol/l 4) 3.4±0.7 mmol/l 5) 1.0±0.2 mmol/l 6) 5.5±0.6 mmol/l 7) 73.8±51.4 pmol/L 8) 2.6 ⁴⁸
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit „Insulinresistenz-Syndrom“ (Metabolisches Syndrom)
Lipidkompartiment	Serum TG
Bemerkung	Viscerale Fettansammlung per CT gemessen, BMI, VAT ⁴⁹ usw. auch in Relation zu den anderen Fettsäuren gesetzt

⁴⁸ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

⁴⁹ VAT visceral adipose tissue

[Studie 16] Galgani J, Aguirre C, Uauy R, Diaz E (2007): Plasma Arachidonic Acid Influences Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Healthy Adult Women. *Annals of Nutrition and Metabolism* 51:482-489

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie aus dem Jahre 2007. Die Teilnehmer, 16 junge spanisch-stämmige Frauen wurden aus einem Freiwilligen-Kollektiv ausgewählt. Die Probanden wurden zuvor ärztlich untersucht. Als Einschlusskriterien galten eine normale Glucose-Toleranz, ein normales Plasma-Lipid-Profil und eine Sauerstoffutilisation unter Belastung von weniger als 40 ml O₂/kg/min. Die Probandinnen mussten einen regelmäßigen Menstruationszyklus haben, sie durften nicht unter einer regelmäßigen Medikation stehen und in der Verwandtschaft niemanden mit einem Typ 2 Diabetes haben. Das Alter der Probanden rangierte zwischen 21.5-26 Jahren. Das Körpergewicht der Probanden musste die letzten drei Monate vor der Untersuchung stabil sein. Die Probanden kamen einen Tag vor der Untersuchung in die Klinik und hielten über 24 Stunden eine standardisierte Diät ein, bestehend aus 56% KH, 30% Fett und 14% Proteinen. Die Fettzusammensetzung bestand aus 24% SFAs, 37% MUFAs und 39% PUFAs. Nach einer 12-stündigen Fastenperiode wurde die Untersuchung, eine standardisierte Glukose-Insulin-Infusion, durchgeführt. Am kontralateralen Arm wurden Glucose, Insulin und freie Fettsäuren bestimmt. Nach 4 Wochen wurde unter gleichen Versuchsbedingungen eine Kontrolle durchgeführt. Die Insulinresistenz wurde mithilfe des modifizierten Insulin-Suppressionstestes festgestellt, die steady state Plasma-Insulin-Konzentration wurde gemessen, die sich proportional zur IR⁵⁰ verhält. Je höher diese Konzentration, desto höher war die IR (siehe hierzu S. 484 aaO „Insulin Resistance Test“).

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen Plasma-Fettsäure-Profil und IR, sowie zugrunde liegende Mechanismen zu untersuchen. Insbesondere sollten metabolische Variablen und spezielle Fettsäuren als mögliche Ursachen der IR dargestellt werden.

Ergebnis der Studie: Es konnte gezeigt werden, dass die Arachidonsäure (C_{20:4n6}) bei verringerter Glucoseaufnahme erniedrigt war. Bei den anderen Fettsäuren konnten keine signifikanten Änderungen festgestellt werden.

Bemerkung: Kritisch wird angemerkt, dass die erniedrigte Arachidonsäure-Konzentration bei IR durch die Induktion von D5 und D6 Desaturasen durch Insulin

⁵⁰ IR Insulin Resistance

bedingt sein könnte⁵¹. Daneben wurde ein von der FS-Zusammensetzung unabhängiger Einfluss der körperlichen Fitness auf die IR gefunden, wie anhand der Untersuchung der Sauerstoff-Utilisation unter Ergometrie-Bedingungen gezeigt werden konnte.

Titel und Referenznummer [16]	Plasma Arachidonic Acid Influences Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Healthy Adult Women
Autoren	Galgani J, Aguirre C, Uauy R, Diaz E
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Annals of Nutrition and Metabolism 2007:51,482-489
Art und Dauer der Studie	Prospektive Kohortenstudie über 4 Wochen
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	16 gesunde Spanierinnen, Alter: im Mittel 24 Jahre, keine Krankheiten oder Medikamenteneinnahme. Diagnose der Insulinresistenz: Nicht benannt.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	Diagnostische Parameter am Beginn der Studie, Anfangsdaten: 1) 58.7 kg/m ² 2) 75 mg/dl (1.95 mmol/l) 3) nd 4) nd 5) nd 6) 92.1 mg/dl (5.11 mmol/l) 7) 15.0 µIU/ml (108.6 pmol/l) 8) 3.6 ⁵²
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Insulinresistenz (in Insulinsuppressionstest gemessen).
Lipidkompartiment	Serum Total
Bemerkung	Eine negative Korrelation fand sich zwischen Insulinresistenz und Plasma Arachidonsäure und dem Verhältnis zwischen Arachidonsäure/Linolsäure zur Insulinresistenz.

⁵¹ Brenner RR (2003): Hormonal modulation of delta6 and delta5 desaturases: case of diabetes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 68,151-162

⁵² aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[Studie 17] Kusunoki M, Tsutsumi K, Nakayama M, Kurokawa T, Nakamura T, Ogawa H, Fukuzawa Y, Morishita M, Koide T, Miyata T (2007): Relationship between serum concentrations of saturated fatty acids and unsaturated fatty acids and the homeostasis model insulin resistance index in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Medical Investigation 54:243-247

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2007. An dieser Studie nahmen 93 Patienten mit Diabetes Typ 2 teil, 70 Männer und 23 Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 54 ± 11 Jahren. Die Patienten wurden mindestens 2-3 Jahre lang mit hypoglykämisch wirkenden Substanzen und/oder diätetisch behandelt. Die Blutabnahme fand morgens nüchtern statt (12 Stunden Nüchtern-Zeit).

Ziel der Studie: Es sollte untersucht werden, welche Zusammenhänge zwischen der SFA und PUFA Konzentration im Blut und dem Index der Insulinresistenz (HOMA-IR) bestehen.

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren waren bei einer Insulinresistenz erhöht: Laurinsäure (C12:0), Myristinsäure (C14:0), Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), Stearinsäure (C18:0), Ölsäure (C18:1n-9), Eicosadiensäure (C20:2n-6), Dihomo- γ -linolensäure (C20:3n-6), Erucasäure (C22:1n-9) und Docosapentaensäure (C22:5n3).

Bemerkung: Es wurde geschlussfolgert, dass in der Ernährung von Diabetikern ein ausbalanciertes Verhältnis von SFA zu PUFA bestehen sollte. Zur Prävention der Arteriosklerose sind hingegen wohl PUFA zu bevorzugen. Die Auswirkung der Zusammensetzung der Fettsäuren könnte für die Ausprägung einer Arteriosklerose eine andere sein als für die Entwicklung eines T2D.

Titel und Referenznummer [17]	Relationship between serum concentrations of saturated fatty acids and unsaturated fatty acids and the homeostasis model insulin resistance index in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus
Autoren	Kusunoki M, Tsutsumi K, Nakayama M, Kurokawa T, Nakamura T, Ogawa H, Fukuzawa Y, Morishita M, Koide T, Miyata T
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	The Journal of Medical Investigation 2007:54,243-247
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	93 Japaner(70m/23w) mit T2D Alter(m/w): 54±11 Diagnose der Insulinresistenz: Nicht beschrieben
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blut-Glucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) 23.3±4.8 kg/m ² 2) nd 3) nd 4) nd 5) nd 6) 135±43 mg/dl (7.51±2.39 mmol/l) 7) 8.61±8.05 µU/ml (62.35±58.29 pmol/l) 8) 2.91±2.75
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	In Beziehung gesetzt zum Typ 2 Diabetes (HOMA-IR)
Lipidkompartiment	Serum-Total
Bemerkung	Untersucht wurde die Beziehung zwischen Serum Konzentrationen von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren und HOMA-IR

[Studie 18] Williams E, Baylin A, Campos H (2007): Adipose tissue arachidonic acid and the metabolic syndrome in Costa Rican adults. *Clinical Nutrition* 26:474-482

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnitterhebung aus dem Jahre 2007 aus Costa Rica, einem Land mit einer hohen Prävalenz für das metabolische Syndrom trotz einer relativ niedrigen Rate von Fettleibigkeit im Vergleich zu den Menschen in den Industrienationen. Außerdem ist in Costa Rica der Anteil von n-6-PUFAs in der Ernährung gering⁵³. Die insgesamt 484 Studienteilnehmer nahmen zuvor an einer Fall-Kontroll-Studie über Herzkrankheiten teil, in welcher sie als Kontrollgruppe fungierten. Alle Teilnehmer füllten zu Beginn einen Fragebogen über soziodemographische Charakteristika, medizinische Hintergründe, Einnahme von Medikamenten und Rauchergewohnheiten aus. Auch ihre Ernährungsgewohnheiten wurden mittels eines Fragebogens schriftlich festgehalten. Als Ausschlusskriterien galten unvollständige Patientendaten. Nach der Erhebung der diagnostischen Parameter wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe diente als Kontrollgruppe, die zweite Gruppe umfasste die Patienten, die nach den Kriterien des ATP III das Metabolische Syndrom (MetS) aufwiesen. Das durchschnittliche Alter lag in der Kontrollgruppe (K) bei 55±11 Jahren bei einem Anteil von 20% Frauen; das mittlere Alter der Gruppe mit MetS bei 60 ± 10 Jahren und 35% Frauen. Es folgte eine Fettgewebsbiopsie aus der Gesäßhälfte, die Fettsäuren wurden gaschromatographisch bestimmt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen Arachidonsäure (C20:4n-6) im Fettgewebe und dem metabolischen Syndrom nachzuweisen, unabhängig von der Nahrungszufuhr unter der Annahme, dass Arachidonsäure positiv mit dem metabolischen Syndrom korreliert.

Ergebnis der Studie: Im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom konnte eine deutliche Veränderung folgender Fettsäuren im Fettgewebe ermittelt werden. Erhöht waren die Palmitölsäure (C16:1), die Arachidonsäure (C20:4n-6), Docosapentaensäure (20:5n-3) und die Docosahexaensäure (C22:6n-3). Erniedrigt waren die Stearinsäure (C18:0), die Linolsäure (C18:2n-6) und die α -Linolensäure (C18:3n-3).

Bemerkung: Die Arachidonsäure korrelierte außerdem unabhängig mit einem erhöhten Hüfte-Bauch-Index. Es wird diskutiert, dass verschiedene Gewebe einen unterschiedlichen Gehalt an Arachidonsäure haben und das Ergebnis in einem Gewebe

⁵³ Baylin A, Kabagambe A, Siles X, Campos H (2002): Adipose tissue biomarkers of fatty acid intake. *Am J Clin Nutr* 76:750-757

wohl nicht verallgemeinert werden kann. Es war kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Arachidonsäurespiegels und der diätetischen Zufuhr zu beobachten. Auch nach Korrektur für den BMI (als eigener Risikofaktor für das MetS) blieb die Erhöhung der Arachidonsäure signifikant.

Titel und Referenznummer [18]	Adipose tissue arachidonic acid and the metabolic syndrome in Costa Rican adults
Autoren	Williams E, Baylin A, Campos H
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Clinical Nutrition 2007;26,474-482
Art und Dauer der Studie	Querschnitterhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	484 Probanden, davon 211 (74w/137m) Probanden mit metabolischem Syndrom (mit 3 oder mehr klinischen Kriterien für das metabolische Syndrom)(MetS) und 273 (55w/218m) Probanden ohne MetS (NoMS). Alter NoMS: 55±11 MetS: 60±10 Diagnose der Insulinresistenz nach NCEP-ATPIII
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Insulin 8. HOMA-IR	1) NoMS: 24.5±3.3; MetS: 27.7±4.2 kg/m ² 2) NoMS: 175±102 mg/dl (2.00±1.16 mmol/l); MetS: 254±115 mg/dl (2.90±1.31 mmol/l) 3) NoMS : 200±40 mg/dl (5.2±1.0 mmol/l) MetS : 203±37 mg/dl (5.28±37 mmol/l) 4) nd 5) NoMS : 45±12 mg/dl (1.17±0.31 mmol/l) MetS : 38±9 mg/dl (0.99±0.23 mmol/l) 6) NoMS : 71±22 mg/dl (3.95±1.22 mmol/l) MetS : 87±40 mg/dl (4.84±2.22 mmol/l) 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Vorhandenes metabolisches Syndrom
Lipidkompartiment	Adipose tissue total
Bemerkung	Die Probanden waren aus der Kontroll-Gruppe einer Fall-Kontroll-Studie über Herzerkrankungen im Zeitraum von 1994-1998 ⁵⁴ . Es handelt sich um Bewohner aus dem Gebiet von San José aus Costa Rica, Weiße, Amerindianer und Schwarze.

⁵⁴ Campos H, Siles X (2000): Siesta and the risk of coronary heart disease: results from a population based, case control study in Costa Rica. Int J Epidemiol 29:429-437

[Studie 19] Aldámiz-Echvarría L, Prieto J, Andrade F, Elorz J, Sanjurjo P, Rodríguez S (2007): Arachidonic Acid Content in Adipose Tissue Is Associated With Insulin Resistance in Healthy Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 44:77-83

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnitterhebung aus dem Jahre 2007. Probanden dieser Studie waren 83 normal ernährte und gesunde Kinder, die wegen kleinerer chirurgischer Eingriffe die Klinik aufsuchten. Die Kinder wurden aufgeteilt in drei Altersgruppen. 41 Kinder im Alter von 2-5 Jahren, 26 Kinder im Alter von 6-10 Jahren und 16 im Alter von über 10 Jahren. Die Kinder waren normalgewichtig und gesund. Im Anschluss an den chirurgischen Eingriff fand eine Entnahme von Fett- und Muskelgewebe aus dem m. obliquus abdominis bzw. der Umgebung statt. Im Fettgewebe wurde die FS-Zusammensetzung der Triglyceride und im Muskelgewebe die der Phospholipide untersucht. Zuvor wurde eine Nüchtern-Blut-Abnahme durchgeführt zur Bestimmung des Nüchtern-Glucose und Insulin-Spiegels.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, ob ein Zusammenhang zwischen der FS-Zusammensetzung in Fett-bzw. Muskelgewebe und IR bei den Kindern dieser drei Altersgruppen besteht.

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren im Fettgewebe waren positiv mit Markern der Insulinresistenz (Insulinämie und HOMA) korreliert: Linolsäure (C18:2n-6), γ -Linolensäure (C18:3n-6), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), Arachidonsäure (C20:4n-6). Im Muskelgewebe war die Ölsäure (C18:1n9) negativ korreliert.

Bemerkung: Die Autoren bemerken, dass nach einer Multiregressionsanalyse lediglich ein positiver Zusammenhang zwischen IR-Markern und Arachidonsäuregehalt im Fettgewebe besteht. Nach dieser zusätzlichen Analyse waren die anderen, oben genannten Fettsäuren nicht mehr signifikant erhöht.

Titel und Referenznummer [19]	Arachidonic Acid Content in Adipose Tissue Is Associated With Insulin Resistance in Healthy Children
Autoren	Aldámiz-Echvarría L, Prieto J, Andrade F, Elorz J, Sanjurjo P, Rodríguez S
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2007;44,77-83
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	83 gesunde spanische Kinder, die in drei Gruppen entsprechend ihres Alters aufgeteilt wurden. Alter der Gruppen 1 bis 3: 1) 1.2-5; 2) 2.6-10 und 3) ≥ 10 . Durchschnittliches Alter: 6.2 ± 3.6 . Geschlecht: 75m/8w. Diagnose der Insulinresistenz: Periphere Insulinresistenz wurde definiert als abnorm erhöhtes Nüchtern-Insulin mit einem normalen Plasma Glucose Level (normal: ≤ 15 mU/mL, grenzwertig-hoch: 15-20 mU/mL und hoch: ≥ 20 mU/mL. HOMA-IR: 3.8
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blut-Glucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) 17.1 ± 2.4 kg/m ² 2) 48.8 ± 25.1 mg/dl (0.56 ± 0.29 mmol/l) 3) 161.1 ± 26.3 mg/dl (4.19 ± 0.68 mmol/l) 4) 88.4 ± 23.8 mg/dl (2.30 ± 0.62 mmol/l) 5) 62.5 ± 16.8 mg/dl (1.63 ± 0.44 mmol/l) 6) 87.2 ± 7.5 mg/dl (4.84 ± 0.42 mmol/l) 7) 10.9 ± 6.3 μ U/ml (78.93 ± 45.62 pmol/l) 8) 2.4 ± 1.5
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Nüchtern-Insulin und Nüchtern-Glucose-Wert (HOMA-IR; T2D-Risiko)
Lipidkompartiment	Fettgewebe, Muskel
Bemerkung	Einzigste Studie mit Kindern als Probanden. Das Fettgewebe wurde im Rahmen einer notwendig durchzuführenden Operation (Inguinalhernie/Hodenhochstand) extirpiert. Daraus ergibt sich die Anzahl der männlichen Probanden (90%). Nach einer Multiregressionsanalyse war letztendlich lediglich die Arachidonsäure positiv mit einer Insulinresistenz korreliert.

[Studie 20] Kabagambe E, Tsai M, Hopkins P, Ordovas J, Peacock J, Borecki I, Arnett D (2008): Erythrocyte fatty acid composition and the metabolic syndrome: a National Heart, Lung and Blood Institute GOLDN study. *Clinical Chemistry* 54:154-162

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2008. Die Teilnehmer dieser Studie kamen aus einer groß angelegten Familienstudie, der sog. „Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network“ (GOLDN-Family-Studie). Die GOLDN-Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob unterschiedliche genetische Faktoren (zwei genetisch homogene Zentren: Utah und Minnesota, USA) die Höhe der Triglyceriden nach Fettbelastung oder Fenofibrat-Therapie beeinflussen. Bei den für diese Studie genutzten Daten handelt es sich um die anfänglich erhobenen Basisdaten der oben genannten Probanden. Insgesamt nahmen 1.036 weiße männliche und weibliche Probanden an dieser Studie teil. Eine Gruppe umfasste die Probanden mit metabolischem Syndrom, die andere Gruppe ohne MetS. Zusätzlich wurden beide Gruppen nach Wohnort (Utah oder Minnesota) unterteilt. Die genauen Angaben bezüglich des Alters und der Geschlechtsverteilung finden sich in Tabelle 1 der Studie. Die alltäglichen Ernährungsgewohnheiten, physische Aktivitäten und andere Lifestyle-Faktoren (Rauch- und Trinkgewohnheiten) wurden in einem Interview zuvor protokolliert. Die Ernährung umfasste in der Gruppe der am metabolischen Syndrom erkrankten Teilnehmer durchschnittlich folgende Werte:

Kohlenhydrate: Utah (U): 49.5 ± 8.3 ; Minnesota (M): 47.8 ± 8.5 (%)

Proteine: U: 16.0 ± 3.0 ; M: 15.7 ± 3.0 (%)

Gesättigte Fettsäuren: U: 12.4 ± 2.7 ; M: 11.4 ± 2.7 (%)

MUFAs: U: 13.6 ± 2.8 ; M: 13.5 ± 3.0 (%)

PUFAs: U: 8.0 ± 2.2 ; M: 7.7 ± 2.1 (%)

Trans-Fettsäuren: U: 2.16 ± 0.56 ; M: 2.18 ± 0.66 (%)

Die Ernährungsgewohnheiten der gesunden Probanden unterschieden sich nicht wesentlich von der oben genannten Gruppe:

Kohlenhydrate: U: 49.9 ± 7.7 ; M: 48.5 ± 8.9 (%)

Proteine: U: 15.9 ± 2.7 ; M: 15.7 ± 2.7 (%)

Gesättigte Fettsäuren: 12.3 ± 2.7 ; M: 11.5 ± 2.6 (%)

MUFAs: U: Jeweils 13.2 ± 2.6 , bzw. M: ± 2.8 (%)

PUFAs: U: 7.6 ± 2.1 ; M: 7.5 ± 2.2 (%)

Trans-Fettsäuren: U: 2.12 ± 0.59 ; M: 2.07 ± 0.59 (%)

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Fettsäurezusammensetzung in Erythrozyten und dem metabolischen Syndrom (und seinen Komponenten) gibt.

Ergebnis der Studie: Bei Probanden mit metabolischem Syndrom zeigte sich eine Erhöhung der Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1n9), Ölsäure (C18:1n9), Docosahexaensäure (C22:6n3), der SFAs, MUFAs und PUFA n-3, wobei nur SFAs und Palmitinsäure eine hohe Signifikanz aufwiesen. Signifikant erniedrigt waren folgende Fettsäuren: Linolsäure (C 18:2n-6), PUFAs, PUFA n-6 und der Desaturase-Index.

Titel und Referenznummer [20]	Erythrocyte fatty acid composition and the metabolic syndrome: a National Heart, Lung, and Blood Institute GOLDN study.
Autoren	Kabagambe E, Tsai M, Hopkins P, Ordovas J, Peacock J, Borecki I, Arnett D
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Clinical Chemistry 2008:54,154-162
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	1.036 Probanden, davon 396 mit metabolischem Syndrom (MetS) und 640 ohne MetS (NoMetS). Es finden sich in beiden Gruppen jeweils noch zwei Untergruppen, aufgeteilt nach 2 Bundesstaaten der USA, Utah (U) und Minnesota (M). Alter: NoMetS U: 41.9±16.5; M: 46.3±14.5; MetS U: 53.9±14.7; M: 58.3±13.2 Geschlechtsanteil (w) in Prozent: NoMetS U: 54.1; M: 57.5; MetS U: 49.5; M: 42.9. Diagnose der Insulinresistenz: ATP III
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) NoMetS U: 25.9±5.1; M: 26.2±4.4 MetS U: 32.4±5.6; M: 31.6±4.6 kg/m ² 2) NoMetS U: 1.01±0.53; M: 1.19±0.62 MetS U: 2.15±1.07; M: 2.48±2.13 mmol/l 3) nd 4) NoMetS U: 2.89±0.75; M: 3.07±0.80 MetS U: 3.24±0.76; M: 3.51±0.80 mmol/l 5) NoMetS U: 1.27±0.32; M: 1.39±0.33 MetS U: 1.00±0.27; M: 1.08±0.27 mmol/l 6) NoMetS U: 5.24±0.65; M: 5.34±0.50 MetS U: 6.11±1.35; M: 6.22±1.22 mmol/l 7) NoMetS U: 69.7±35.2; M: 60.5±22.6 MetS U: 123.7±65.9; M: 99.8±51.7 pmol/L 8) NoMetS U: 2.73±1.71; M: 2.42±0.97 MetS U: 5.56±3.12; M: 4.67±2.76
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Metabolisches Syndrom
Lipidkompartiment	Total Ery FA

[Studie 21] Sjögren P, Sierra-Johnson J, Gertow K, Rosell M, Vessby B, de Faire U, Hamsten A, Hellenius ML, Fisher RM (2008): Fatty acid desaturases in human adipose tissue: relationships between gene expression, desaturation indexes and insulin resistance. *Diabetologia* 51:328-35

Design der Studie: Bei dieser Studie aus Schweden (Stockholm County) handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2007. Die 294 männlichen Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip aus einer Kohorte von 2.039 Männern ausgesucht. Sie wurden entsprechend ihrer diagnostischen Basis-Parameter eingeteilt in 228 insulinresistente (IR) und 61 insulinresistente Probanden (IR). Das Durchschnittsalter der Probanden liegt bei 63±0.6 Jahren. Als Ausschlusskriterien galten Menschen nicht-schwedischer Herkunft, manifester Diabetes, kardiovaskuläre Krankheiten, Krebs oder andere chronisch degenerative Prozesse, die Einnahme von Medikamenten (Antihypertensiva, Lipidsenker) und ein BMI außerhalb von 19-35 kg/m². Alle Probanden wurden angehalten, in den 7 Tagen vor der Biopsie eine bestimmte Diät einzuhalten. Die Ernährung wurde selbstständig protokolliert und im Anschluss ausgewertet. Die subkutane Fettgewebsbiopsie aus einer Gesäßhälfte fand morgens nüchtern statt.

Ziel der Studie: Für Lebergewebe⁵⁵ konnte bereits gezeigt werden, dass die Desaturasenaktivität bei IR, Fettsucht und Dyslipidämie erhöht ist. Ziel der Studie war es, im Fettgewebe die Bedeutung der Desaturasen-Indices bei Insulinresistenz, Fettsucht und Dyslipidämie zu untersuchen.

Ergebnis der Studie: In dieser Studie zeigte sich bei bestehender Insulinresistenz eine signifikante Erhöhung der D9 Desaturase (SCD⁵⁶1).

Bemerkung: In dieser Studie wurde zudem die Expression von Desaturase-Genen in menschlichem Fettgewebe bestimmt. Die Autoren sehen einen Zusammenhang

⁵⁵ Indirekter Nachweis über Schätzung der Desaturasen-Aktivität aus der Zusammensetzung der Fettsäuren im Plasma, welche im Nüchternzustand vorwiegend aus der Leber kommen. Siehe hierzu:

Diraison F, Dusserre E, Vidal H, Sothier M, Beylot M (2002): Increased hepatic lipogenesis but decreased expression of lipogenic gene in adipose tissue in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 282,E46-51.

Shiwaku K, Hashimoto M, Kitajima K, Nogi A, Anurad E, Enkhmaa B, Kim JM, Kim IS, Lee SK, Oyunsuren T, Shido O, Yamane Y (2004): Triglyceride levels are ethnic-specifically associated with an index of stearoyl-CoA desaturase activity and n-3 PUFA levels in Asians. *J Lipid Res* 45,914-22

Attie AD, Krauss RM, Gray-Keller MP, Brownlie A, Miyazaki M, Kastelein JJ, Lusis AJ, Stalenhoef AF, Stoehr JP, Hayden MR, Ntambi JM (2002): Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 43:1899-907

Warensjö E, Risérus U, Vessby B (2005): Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of the metabolic syndrome in men. *Diabetologia* 48:1999-2005

⁵⁶ SCD stearyl coenzyme A desaturase

zwischen einer erhöhten SCD-Aktivität im FG und der Entwicklung einer IR. Diese ist unabhängig vom Grad der Fettleibigkeit. Die einzelnen Fettsäuren sind nicht gelistet.

Titel und Referenznummer [21]	Fatty acid desaturases in human adipose tissue: relationships between gene expression, desaturation indexes and insulin resistance
Autoren	Sjögren P, Sierra-Johnson J, Gertow K, Rosell M, Vessby B, de Faire U, Hamsten A, Hellenius M, Fisher R
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Diabetologia 2008;51,328-335
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	294 männliche Probanden aus der Umgebung von Stockholm, davon 228 Insulin sensitiv (IS) und 61 Insulin-resistent (IR). Durchschnittliches Alter: 63±0.6. Diagnose der Insulinresistenz: Obere Quartile des neuen HOMA-IR-2 Index; NCEP/ATPIII.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR-2 INDEX!! ⁵⁷	1) IS: 25±3; IR: 28±3 k/m ² 2) IS: 1.1±0.5; IR: 1.6±0.7 mmol/l 3) IS: 5.9±1.1; IR: 5.8±1.0 mmol/l 4) IS: 3.7±1.1; IR: 3.7±0.9 mmol/l 5) IS: 1.7±0.4; IR: 1.5±0.3 mmol/l 6) IS: 4.9±0.5; IR: 5.3±0.6 mmol/l 7) IS: 31±10; IR: 76±23 pmol/L 8) IS: 0.6±0.2; IR: 1.4±0.4
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Metabolisches Syndrom (HOMA-IR2)
Lipidkompartiment	Fettgewebe
Bemerkung	In dieser Referenz ging es hauptsächlich um die D5, D6 und D9 Desaturase, die einzelnen Fettsäuren der Fettgewebsbiopsien waren in dieser Studie nicht angegeben. Die Ausschlusskriterien dieser Studie sind aus der Studie Sjögren et al. (2004)

⁵⁷ Levy, JC, Matthews, DR, Hermans MP, Diabetes Care 21:2191, 1998

[Studie 22] Roberts R, Hodson L, Dennis AL, Neville MJ, Humphreys SM, Harnden KE, Micklem KJ, Frayn KN (2009): Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia* 52:882-890

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2009. Teilnehmer war 59 gesunde Probanden mit einem weitgefächerten BMI von 20 bis 37 kg/m² und einer Altersspanne von 19 bis 58 Jahren. Die Ernährung der Teilnehmer wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in den 2 Wochen vor der Untersuchung schriftlich in Ernährungstagebüchern festgehalten. Diese Daten wurden mit Hilfe des Microdiet 2-Computerprogrammes⁵⁸ ausgewertet. Ausschlusskriterien wurden in dieser Studie nicht genannt. Die Blutuntersuchung und die Feinnadel-Biopsie aus dem subkutanen abdominellen Fettgewebe fanden morgens nüchtern statt. Die Patienten durften 24 Std. zuvor keine anstrengende Fitness betreiben und keinen Alkohol trinken.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, die Fettsäurezusammensetzung der TG's in Adipocyten zu untersuchen und diese in Beziehung zu setzen zur Insulinresistenz und zur Zellgröße der Adipocyten.

Ergebnis der Studie: Erhöht war die Palmitinsäure (C16:0) und die D9 Desaturase. Erniedrigt hingegen waren die Myristinsäure (C14:0) und die Stearinsäure (C18:0).

Bemerkung: In dieser Studie wurde eine positive Korrelation zwischen Myristinsäure (C14:0) und Stearinsäure (C18:0) in den Adipocyten-Triglyceriden und der Insulinsensitivität gefunden. Interessanterweise bestand kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr gesättigter Fette und dem Gehalt der genannten Fettsäuren in den Adipocyten, während für andere Fettsäuren wie Linolsäure (C18:2n-6) durchaus ein ernährungsbedingter Zusammenhang zwischen dem Gehalt in den Adipozyten und der Menge an zugeführten PUFAs bestand. Die Autoren diskutieren, dass die beobachtete positive Korrelation zwischen dem Gehalt von C14:0 und C18:0 im Fettgewebe und Insulinsensitivität auf einer de-novo-Lipidogenese beruht. Der C18:0-Gehalt im Fettgewebe korreliert positiv mit der mRNA⁵⁹-Expression lipogener Gene (z.B. FASN⁶⁰). Umgekehrt fanden die Autoren eine starke negative Korrelation zwischen der Expression von lipogenen Genen und BMI sowie Größe der Adipozyten.

⁵⁸ Downlee System, Chapel-en-le-Frith, UK

⁵⁹ messenger ribonucleic acid

⁶⁰ Fatty acid synthase gene (FASN) codiert die fatty acid synthase, die vorwiegend die Synthese von Palmitat aus Acetyl-CoA und Malonyl-CoA katalysiert

Titel und Referenznummer [22]	Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans
Autoren	Roberts R, Hodson L, Dennis AL, Neville MJ, Humphreys SM., Harnden KE, Micklem KJ, Frayn KN
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Diabetologica 2009:52,882-890
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	59 gesunde Probanden, Geschlecht nicht angegeben, da keine geschlechtsgebundenen Unterschiede in den Analysen festgestellt wurden. Durchschnittsalter: 44 Jahre. Diagnose der Insulinresistenz: WHO (1998)
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) 27 kg/m ² 2) 1.0 mmol/l 3) 4.5 mmol/l 4) nd 5) 1.1 mmol/l 6) 5.0 mmol/l 7) 54.6 pmol/L 8) 1.7 ⁶¹
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Nüchtern- Insulin und Nüchtern-Glucose-Wert (HOMA-IS).
Lipidkompartiment	Triglyceride des Fettgewebes (Feinnadelbiopsie aus dem Abdomen)

⁶¹ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[**Studie 23**] Kawashima A, Sugawara S, Okita M, Akahane T, Fukui K, Hashiuchi M, Kataoka C, Tsukamoto I (2009): Plasma Fatty Acid Composition, Estimated Desaturase Activities, and Intakes of Energy and Nutrient in Japanese Men with Abdominal Obesity or Metabolic Syndrome. *J Nutr Sci Vitaminol* 55:400-406

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2009. Insgesamt wurden 187 männliche Probanden zur Teilnahme eingeladen. Nach Erfassung der Basisparameter (siehe Tabelle 1 der Studie) und Ausschluss derer, die an Diabetes, Bluthochdruck und Hyperlipidämie litten, verblieben 94 Teilnehmer. Diese wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die durchschnittliche Altersverteilung aller Gruppen war homogen, wobei die genauen Altersangaben in dieser Studie nicht aufgelistet sind. Die erste Gruppe umfasste 27 Patienten mit einem metabolischen Syndrom nach der Definition des Japanese Committee⁶². Die zweite Gruppe waren 43 übergewichtige Patienten (Bauchumfang von mehr als 85 cm plus weiteres Merkmal des MetS), und die dritte Gruppe umfasste ein Kontrollkollektiv von 27 Personen. Mittels Fragebögen wurden die täglichen Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmer erfasst und im Anschluss ausgewertet. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der Aufnahme von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen in allen Gruppen. Die Blutabnahme fand nüchtern statt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, anhand bestimmter Faktoren eine Vorhersage für die Ausbildung abdomineller Fettleibigkeit und des metabolischen Syndroms machen zu können. Dazu wurden die Fettsäuren im Plasma und die verschiedenen Desaturase-Aktivitäten untersucht, die Nahrungszufuhr ermittelt und in Bezug zu den einzelnen Parametern gesetzt.

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren waren signifikant erhöht: Palmitölsäure (C16:1n7), Ölsäure (18:1n9), γ -Linolensäure (C18:3n6), D6- und D9 Desaturasen. Erniedrigt hingegen waren die Linolsäure (C18:2n6) und die D5 Desaturase.

⁶² The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome (2005): Definition and criteria for metabolic syndrome. *J Jpn Soc Int Med* 94:794-809

Titel und Referenznummer [23]	Plasma Fatty Acid Composition, Estimated Desaturase Activities, an Intakes of Energy and Nutrient in Japanese Men with Abdominal Obesity or Metabolic Syndrome
Autoren	Kawashima A, Sugawara S, Okita M, Akahane T, Fukui K, Hashiuchi M, Kataoka C Tsukamoto I
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	J Nutr Sci Vitaminol 2009:55,400-406.
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	94 (m) Teilnehmer, eingeteilt in 3 Gruppen: 27 mit metabolischem Syndrom (MetS), 43 mit Fettleibigkeit (OB) und 24 Kontrollprobanden (C). Altersdurchschnitt: MetS: 50.4±6.1; BO: 51.0±5.6; C: 49.3±6.6 Jahre. Diagnose der Insulinresistenz nach ⁶³ . (Taillenumfang ≥ 85 cm, plus 2 oder mehr der folgenden 3 Kriterien: Dyslipidämie (Triglyceride von ≥150 mg/dl und/oder HDL-Cholesterin von <40 mg/dl), Blutdruck systolisch ≥130 mmHg und/oder diastolisch ≥85 mmHg, gestörte Glucosetoleranz mit einem Nüchternwert ≥ 110 mg/dl.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern- Blutglucose 7. Nüchtern- Insulinwert 8. HOMA-IR	1) MetS: 26±2.6; OB: 25.5±5.6; C: 22.2±1.6 kg/m ² 2) MetS: 201±74 mg/dl (2.29±0.84 mmol/l); OB: 141±55 mg/dl (1.61±0.50 mmol/l) ; C: 96±46 mg/dl(1.09±0.52 mmol/l) 3) nd 4) MetS: 125±34 mg/dl (3,25±0.88 mmol/l) ; OB: 133±29 mg/dl (3.46 ±0.75 mmol/l); C: 118±26 mg/dl (3.07±0.67 mmol/l) 5) MetS: 51±12 mg/dl (1.33±0.31 mmol/l) ; OB: 54±14 mg/dl (1.40±0.36 mmol/l); C: 62±14 mg/dl (1.61±0.36 mmol/l) 6) MetS: 116±21 mg/dl (6.44±1.17 mmol/l); OB: 100±6 mg/dl (5.55±0.33 mmol/l); C: 94±6 mg/dl (5.22±0.33 mmol/l) 7) MetS: 11.9±9.2 µg/ml ⁶⁴ (82.57±63.85 pmol/l); OB: 8.5±4.1 µg/ml ⁶⁵ (59.0±28.5 pmol/l); C: 5.1±2.0 µg/ml ⁶⁶ (35.4±13.9 pmol/l) 8) MetS: 3.5±2.9; OB: 2.1±1.0; C: 1.2±0.5
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit metabolischem Syndrom
Lipidkompartiment	Plasma Cholesteryl-Ester

⁶³ The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome (2005): Definition and criteria for metabolic syndrome. J Jpn Soc Int Med 94:794-809

⁶⁴ Im Original µg/ml, gemeint ist wohl µU/ml

⁶⁵ Im Original µg/ml, gemeint ist wohl µU/ml

⁶⁶ Im Original µg/ml, gemeint ist wohl µU/ml

[Studie 24] Kotronen A, Velagapudi VR, Yetukuri L, Westerbacka J, Bergholm R, Ekroos K, Makkonen J, Taskinen M-R, Oresic M, Yki-Järvinen H (2009): Serum saturated fatty acids containing triacylglycerols are better markers of insulin resistance than total serum triacylglycerol concentrations. *Diabetologia* 52:684-690

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2009. Die Teilnehmer dieser Studie waren 16 (14 w / 2 m) gesunde Probanden, die mittels Zeitungsannoncen zur Teilnahme geworben wurden. Ausschlusskriterien waren akute und/oder chronische Krankheiten, basierend auf den durchgeführten Blutuntersuchungen und eigenen, zuvor gemachten Angaben sowie bei den weiblichen Probanden orale Kontrazeption oder Hormonersatztherapie. Die Gruppe der Probanden zeigte eine weitgefächerte Altersspanne von 39 bis 60 Jahren. Die Blutabnahme fand morgens nüchtern statt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war die Bestimmung der verschiedenen Triglyceride, die Zusammensetzung der Fettsäuren im Serum und in den wesentlichen Lipoproteinpartikeln. Die Ergebnisse wurden zur Insulinresistenzen (HOMA-IR) und zum abdominalen Bauchfett korreliert.

Ergebnis der Studie: Im Serum korrelierten folgende Fettsäuren mit Insulinresistenz positiv: Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1) und Ölsäure (C18:1n-9); negativ: Linolsäure (C18:2n6). In Plasma VLDL⁶⁷ korrelierten Palmitinsäure (C16:0) und Stearinsäure (C18:0) positiv; Linolsäure (C18:2n6), γ -Linolensäure (C18:3n6) und die α -Linolensäure (C18:3n3) negativ mit HOMA-IR.

Bemerkung: Neben den Korrelationen im Serum zeigte die Untersuchung einzelner Lipidfraktionen weitere Zusammenhänge zwischen der IR und dem Gehalt bestimmter Fettsäuren, so war beispielsweise die Stearinsäure in der VLDL-Cholesterin- und IDL⁶⁸-Fraktion positiv korreliert mit einer erhöhten Insulinresistenz. Die Autoren stellen einen positiven Zusammenhang her zwischen den TG mit SFAs und MUFAs zur IR, während eine negative Beziehung zwischen den TG mit essentiellen Fettsäuren besteht. Es wird in dieser Studie vermutet, dass die Analyse lipoprotein-spezifischer Fettsäuren eine genauere Information über den Zusammenhang zur IR ergibt, als die Bestimmung der gesamten Serum Fettsäuren.

Man beachte den ungewöhnlich hohen Anteil an weiblichen Probanden.

⁶⁷ VLDL Very low density protein

⁶⁸ IDL intermediate density lipoprotein

Titel und Referenznummer [24]	Serum saturated fatty acids containing triacylglycerols are better markers of insulin resistance than total serum triacylglycerol concentrations
Autoren	Kotronen A, Velagapudi VR, Yetukuri L, Westerbacka J, Bergholm R, Ekroos K, Makkonen J, Taskinen MR, Oresic M, Yki-Järvinen H
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Diabetologia 2009:52,684-690
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	16 (14w/2m) gesunde Probanden Altersdurchschnitt 46±5. Diagnose der Insulinresistenz: Nicht angegeben
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR-IR	1) 30.2±5.3 kg/m ² 2) 1.25±0.51 mmol/l 3) nd 4) 2.71±0.80 mmol/l 5) 1.77±0.33 mmol/l 6) 5.0±0.6 mmol/l 7) 63±10 pmol/L 8) 1.70
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Nüchtern-Insulin und Nüchtern-Glucosewert (HOMA-IR)
Lipidkompartiment	Total Serum, VLDL, IDL, zusätzlich Differenzierung zwischen VLDL-Cholesterin, IDL, LDL-Cholesterin, HDL ₂ -Cholesterin, HDL ₃ -Cholesterin ⁶⁹

⁶⁹ HDL-subfractions 2 and 3 using a KBr/NaCl gradient nach: Taskinen MR, Kuusi T, Helve E, Nikkila A, Yki-Jarvinen H(1988): Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes. Arteriosclerosis 8, 168-177

[Studie 25] Huang T, Bhulaidok S, Cai Z, Xu T, Xu F, Wahlqvist ML, Li D (2010): Plasma phospholipids n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 54:1628-1635

Design der Studie: Diese Studie ist eine Querschnittserhebung aus dem Jahre 2010. Insgesamt nahmen 929 Probanden an dieser Studie teil. Die Teilnehmer wurden aus einem Gesundheitsprogramm im Zeitraum von März 2006 bis Oktober 2006 des Zhejiang-Hospitals ausgewählt. Nach Bestimmung der Basisparameter fand eine Einteilung der Teilnehmer in je eine Gruppe mit und ohne metabolisches Syndrom. Die erste Gruppe (MetS) umfasst 210 Patienten, darunter 183 Männer und 27 Frauen. Die zweite Gruppe (K) besteht aus 719 gesunden Teilnehmern, davon 545 Männer und 174 Frauen. Die Diagnose der Insulinresistenz wurde nach NCEP-ATPIII bestimmt. Ausschlusskriterien werden in dieser Studie nicht genannt, das Alter wird nur als Durchschnittswert angegeben. Aussagen über die Altersspanne sind daher nicht möglich. Die Autoren geben an, dass bei den Teilnehmern keine Protokolle über die Ernährungsgewohnheiten geführt werden konnten, da es in der chinesischen Bevölkerung üblich sei, in Restaurants und Kantinen zu essen. Hier käme es wiederum darauf an, wie viel Fett bei der Zubereitung verwendet werde - was nicht abschließend beurteilt werden kann. Die Blutabnahme fand morgens nüchtern statt. Die Patienten sollten sich in den 10 min vor der Blutabnahme in einem Sessel ausruhen.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, ein besseres Verständnis für die Zusammenhänge der Fettsäurefraktionen der Phospholipide und dem metabolischen Syndrom bei chinesischen Menschen zu entwickeln.

Ergebnis der Studie: Eine Erhöhung konnte lediglich bei den MUFAs festgestellt werden. Folgende Fettsäuren waren hingegen erniedrigt: Arachidonsäure (C20:4n-6), Eicosapentaensäure (C20:5n-3), Docosapentaensäure (C22:5n-3), Docosahexaensäure (C22:6n3), die PUFAs, PUFA n-3 und PUFA n-6.

Bemerkung: Die Autoren bemerken, dass der Anteil der Menschen, die an dem metabolischen Syndrom erkrankt sind, bei der Gruppe der Frauen wesentlich höher ist, als bei den männlichen Teilnehmern.

Titel und Referenznummer [25]	Plasma phospholipids n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with metabolic syndrome
Autoren	Huang T, Bhulaidok S, Cai Z, Xu T, Xu F, Wahlqvist ML, Li D
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Mol Nutr Food Res 2010;54,1628-1635
Art und Dauer der Studie	Querschnittserhebung
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	929 Teilnehmer, eingeteilt in 2 Gruppen. 1) 210 (183m/27w) Patienten mit metabolischem Syndrom (MetS) 2) 719 (545 m/174w) Probanden, gesund (K) Altersdurchschnitt: MetS: 47.4±6.0 und K: 43.5±8.4. Diagnose der Insulinresistenz: ATPIII
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) MetS: 25.9±2.1; K: 22.9±2.4 kg/m ² 2) MetS: 2.33±1.13; K: 1.33±0.98 mmol/l 3) MetS: 5.17±1.04; K: 1.13±0.93 mmol/l 4) MetS: 3.21±1.00; K: 2.77±0.84 mmol/l 5) MetS: 1.09±0.26; K: 1.45±0.33 mmol/l 6) MetS: 7.03±2.68; K: 4.05±1.52 mmol/l 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Metabolisches Syndrom
Lipidkompartiment	Plasma Phospholipide
Bemerkung	Das Vorhandensein des metabolischen Syndroms war bei den Frauen in dieser Studie wesentlich höher (w 24.56% / m 10.4%)

3.4 Fall-Kontroll-Studien

[Studie 26] Pelikánová T, Kohout M, Válek J, Base J, Stefka Z (1991): Fatty Acid Composition of Serum Lipids and Erythrocyte Membranes in Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetic Men. *Metabolism* 40:175-180

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 1991. Verglichen wurde eine Gruppe von 21 männlichen Probanden, bei welchen innerhalb des letzten Jahres ein mild ausgeprägter Typ 2 Diabetes diagnostiziert wurde, mit einem gesunden Kontroll-Kollektiv von 14 männlichen Personen. Die Probanden der Typ 2 Diabetes Gruppe wurden nur diätetisch behandelt. Ausschlusskriterien waren ein Body-Mass-Index $> 30 \text{ kg/m}^2$ hatte und ein Alter von > 45 Jahre. Bei keinem dieser Patienten konnte klinisch eine diabetische Mikro- oder Makroangiopathie festgestellt werden. Bei der alters- und gewichts-gematchten Kontrollgruppe hatte keiner der Probanden einen krankheitsbelasteten familiären Hintergrund, lediglich 7 berichteten über einen labilen Bluthochdruck. Vor der Untersuchung wurden die Probanden angewiesen, ihre Ernährungsgewohnheiten schriftlich niederzulegen. Die Ernährung der Kontrollgruppe umfasste $44.8 \pm 5.4 \%$ Kohlenhydrate, $14.9 \pm 3.1 \%$ Proteine und $41.7 \pm 4.0 \%$ Fett. Die Ernährung der Diabetiker zeigte eine Aufnahme von $43.6 \pm 5.1 \%$ Kohlenhydraten, $19.9 \pm 4.6 \%$ Proteine und $38.3 \pm 5.5 \%$ Fett. Zudem standen beide Gruppen in den 3 Tagen vor der Blutabnahme und der Aufnahme der Basisdaten unter diätetischer Beobachtung. Die Blutabnahme fand morgens nüchtern statt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, Unterschiede in den Fettsäuremustern (in Serum-Lipiden, Serum-Phospholipiden, Cholesterolestern, Serum-Triglyceriden, freien Fettsäuren im kompletten Serum und Erythrozyten-Membran-Phospholipiden) von Diabetikern und gesunden Probanden zu finden.

Ergebnis der Studie: Es zeigte sich, dass Veränderungen in den Fettsäuremustern, speziell die erniedrigte Konzentration von Linolsäure, eine frühe metabolische Abnormität bei Typ 2 Diabetikern darstellen könnte. In den Serum-Cholesterolestern waren folgende Fettsäuren bei Typ 2 Diabetikern im Verhältnis zu Gesunden erhöht: Arachidonsäure (C20:4n-6). Erniedrigt waren Linolsäure (C18:2n-6), γ -Linolensäure (C18:3n-6), α -Linolensäure (C18:3n-3) und die n6-PUFAs. Bei den Erythrozyten-Membran-Phospholipiden stellte sich folgendes Bild dar: Erhöht waren hier Arachidonsäure (C20:4n-6), Docosahexaensäure (C22:6n3), Lignocerinsäure (C24:0) und Nervonsäure (C24:1n-9). Erniedrigt waren α -Linolensäure (C18:3n3) und

Behensäure (C22:0). In den Serum-Phospholipiden waren Palmitölsäure (C16:1), Dihomo- γ -Linolsäure (C20:3n-6), Arachidonsäure (C20:4n-6) und Docosahexaensäure (C22:6n-3) erhöht; erniedrigt wiederum Linolsäure (C18:2n-6) und γ -Linolensäure (C18:3n-6). Bei den Serum-Triglyceriden war keine Fettsäure erhöht, erniedrigt jedoch Stearinsäure (C18:0) und α -Linolensäure (C18:3n-3).

Im kompletten Serum war nur die Arachidonsäure (C20:4n-6) erniedrigt. Erhöhte Fettsäuren waren nicht nachweisbar.

Bemerkung: Auffällig an den Ernährungsprotokollen ist, dass die Diabetiker eher eine geringere Fettzufuhr in der Ernährung aufwiesen. Auch waren die Laborwerte für HDL-Cholesterin höher als im gesunden Kontrollkollektiv.

Titel und Referenznummer [26]	Fatty Acid Composition of Serum Lipids and Erythrocyte Membranes in Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetic Men
Autoren	Pelikánová T, Kohout M, Válek J, Base J, Stefka Z
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Metabolism 1991;40,175-180
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	Gesamtzahl: 35 (m). 14 gesunde Probanden im vgl. mit 21 T2D Alter: Gesund:38.8±4.6 ; T2D:41.3±2.6. Diagnose der Insulinresistenz nach National Diabetes Data Group ⁷⁰
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) Gesund:26.1±2.8; T2D: 25.3±2.2 kg/m ² 2) G:1.54±0.68; T2D: 2.05±1.58 mmol/l 3) G:5.29±0.98;T2D:5.91±1.12 mmol/l 4) nd 5) G:1.15±0.27; T2D: 1.22±0.25 mmol/l 6) G : 4.90±0.50; T2D: 8.00±1.70 mmol/l 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Typ 2 Diabetes
Lipidkompartiment	Ery-PL Serum-PL Serum-Cholesterol-Ester Serum-TG Freie Fettsäuren im Serum
Bemerkung	Milder Typ 2 Diabetes; Patienten bis ein Jahr nach Diagnosestellung, ohne atherosklerotische Veränderungen oder andere Diabetes-assoziierte Krankheiten, Therapieform: Nur Diät. HbA _{1c} : G: 5.48±1.1; T2D: 9.36±2.9

⁷⁰ Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group (1979): Diabetes 28:1039-57.

[**Studie 27**] Pelikánová T, Kohout M, Base J, Stefka Z, Kovár J, Kazdová L, Válek J (1991a): Effect of acute Hyperinsulinemia on fatty acid composition of serum lipids in non-insulin-dependent diabetics and healthy men. *Clinica Chimica Acta* 203:329-337

Design der Studie: Bei dieser Studie aus der Tschechoslowakei handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 1991. Die Gruppe der Probanden umfasste insgesamt 25 Männer, von denen 11 an einem seit ca. 1 Jahr bestehenden NIDDM (nach „National Diabetes Data Group 1979“) litten und 14 gesunden Männern als Kontroll-Kollektiv. Keiner dieser Probanden wies eine diabetische Mikro- oder Makroangiopathie auf oder andere Erkrankungen, noch konnte eine ausgeprägte Fettleibigkeit festgestellt werden. Bei dem gesunden Kontroll-Kollektiv lag keine familiäre Belastung mit Typ 2 Diabetes vor. Das Durchschnittsalter der Patienten mit NIDDM lag bei 41.3 ± 2.6 Jahren, das des Kontroll-Kollektivs bei 38.8 ± 4.6 Jahren. Der Nüchtern-Insulin-Wert und der HOMA-IR-Index wurden in dieser Studie nicht mitgeführt. Die Fettsäurekomposition der Serum-Triglyceride wurde mittels einer hyperinsulinämischen normoglykämischen Clamp gemessen, jeweils zu Beginn und nach 300 Minuten. Die Untersuchung fand morgens nüchtern statt. Den Patienten wurde in der Nacht zuvor nur ein Glas Wasser erlaubt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirkung von Insulin auf die Veränderung der FS-Zusammensetzung der Serum-Lipide bei Patienten mit NIDDM im Vergleich mit einer Kontrollgruppe.

Ergebnis der Studie: Eine kurzfristig induzierte Hyperinsulinämie verändert die Fettsäure-Zusammensetzung in den Serum-Triglyceriden zugunsten der essentiellen Fettsäuren, während die Konzentration der nicht-essentiellen Fettsäuren abnimmt. Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese der vorzugsweisen Nutzung nicht essentieller Fettsäuren zur Energiegewinnung. Anhand der Untersuchungsergebnisse konnte gezeigt werden, dass zwar Unterschiede in der Zusammensetzung von essentiellen und nicht-essentiellen Fettsäuren zwischen Diabetikern und gesunden Probanden bestehen, aber die Insulinwirkung bei beiden Gruppen vergleichbar ist. Die nichtessentiellen FS sind bei Diabetikern höher als bei gesunden Probanden, umgekehrt ist es bei den essentiellen FS.

Titel und Referenznummer [27]	Effect of acute hyperinsulinemia on fatty acid composition of serum lipids in non-insulin-dependent diabetics and healthy men
Autoren	Pelikánová T, Kohout M, Base J, Stefka Z, Kovár J, Kazdová L, Válek J
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Clinica Chimica Acta 1991:203,329-337
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	25 Probanden (11m mit Typ 2 Diabetes (NIDDM) und 14 m als gesunde Kontroll-Gruppe). Alter: NIDDM: 41.3±2.6 , Kontroll-Gruppe (K): 38.8±4.6. Diagnose der Insulinresistenz nach National Diabetes Data Group ⁷¹
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) NIDDM: 26.1±2.8; K: 25.3±2.2 kg/m ² 2) NIDDM:2.09±1.60; K:1.54±0.68 mmol/l 3) NIDDM: 5.91±1.12; K:5.29±0.98 mmol/l 4) nd 5) NIDDM: 1.15±0.26; K:1.22±0.25 mmol/l 6) NIDDM: 8± 1.7 mmol/l; K: nd 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Typ 2 Diabetes (Hyperinsulinämische Clamp)
Lipidkompartiment	Serum TG
Bemerkung	NIDDM: Hämoglobin A1c: 9.36±2.9% Die Typ2 Diabetes Patienten wurden nur diätetisch behandelt und hatten keine Zeichen einer diabetischen Mikro- oder Makroangiopathie. Es waren Personen, die ca. seit 1 Jahr erkrankt waren.

⁷¹ Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group (1979): Diabetes 28:1039-57.

[**Studie 28**] Ratzmann KP, Schimke E, Beitz A, Hildebrandt R, Taube C (1991): Thromboxane Production and Platelet Aggregation in Type 2 Diabetes Mellitus without Vascular Complications. *Klinische Wochenschrift* 69:652-656

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 1991. Teilnehmer dieser Studie waren 25 Patienten mit einer Altersspanne von 41-61 Jahren mit einem frisch diagnostizierten Typ 2 Diabetes. Die Patienten hatten keine Angiopathie innerhalb der letzten 6 Monate. 18 gesunde, altersgematchte Probanden dienten als Kontrollkollektiv (38-62 Jahre). Weitere Ausschlusskriterien waren Proteinurie, die Kreatininwerte mussten innerhalb der Norm liegen, Retinopathie, Makroangiopathie, Bluthochdruck, Drogeneinnahme, Raucher mit mehr als 10 Zigaretten pro Tag und Alkoholiker (γ -Glutamyl-Transferase- Aktivität). Die Blutabnahme fand morgens nüchtern statt.

Ziel der Studie: Die eigentliche Zielsetzung der Studie war herauszufinden, ob bei T2D die Verbesserung der metabolischen Kontrolle oder der Serum-Lipide die Thromboxanbildung oder die Thrombocytenfunktion verändert, und eine Beziehung herzustellen zwischen der Thrombozytenaggregation und der Thromboxansynthese zu einzelnen metabolischen Kontrollparametern, den Serum-Lipiden und ihrer Fettsäurezusammensetzung. Dabei wurde insbesondere untersucht, wie sich einzelne Fettsäuren in den verschiedenen Lipidfraktionen bei unbehandelten Diabetikern im Vergleich mit gesunden Kontroll-Probanden verhalten und ob sich diese nach diätetischer Einstellung des T2D verändern.

Ergebnis der Studie: Im Serum-Cholesterin konnte eine Erhöhung der Palmitinsäure (C16:0) gemessen werden. Es gab keine signifikanten Erniedrigungen. Bei den Serum-Phospholipiden war ebenfalls die Palmitinsäure (C 16:0) erhöht und die Linolsäure (C18:2n-6) erniedrigt. In den Serum-Triglyceriden gab es keine Signifikanzen.

Titel und Referenznummer [28]	Thromboxane Production and Platelet Aggregation in Type 2 Diabetes Mellitus without Vascular Complications.
Autoren	Ratzmann KP, Schimke E, Beitz A, Hildebrandt R, Taube C
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Klinische Wochenschrift 1991:69,652-656
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	25 Patienten mit frisch diagnostiziertem Typ 2 Diabetes (T2D) und 18 gesunde Probanden als Kontrollgruppe (K). Durchschnittliches Alter: T2D: 57.7; K: 58. Diagnose der Insulinresistenz: WHO 1985
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) nd 2) T2D: 4.0±0.7 mmol/l; K:nd 3) T2D: 6.7±0.4 mmol/l; K: nd 4) nd 5) nd 6) T2D: 14.8±0.3 mmol/l; K: nd 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Typ 2 Diabetes (OGTT oder Nüchtern-Glucose-Wert)
Lipidkompartiment	Serum TG Serum CE Serum PL
Bemerkung	Bei den Patienten wurde erstmalig ein Diabetes Typ 2 ohne Angiopathie diagnostiziert.

[**Studie 29**] Seigneur M, Freyburger G, Gin H, Claverie M, Lardeau D, Lacape G, Moigne le F, Crockett R, Boisseau MR (1994): Serum fatty acid profiles in type I and type II diabetes: Metabolic alterations of fatty acids of the main serum lipids. *Diabetes Research and Clinical Practice* 23:169-177

Design der Studie: Bei dieser Studie aus Frankreich handelt es sich um eine Fallkontroll-Studie aus dem Jahr 1994. Insgesamt wurden 49 Probanden untersucht, von denen 8 (5 Männer, 3 Frauen) einen nicht insulinpflichtigen Diabetes (NIDMM) aufwiesen, weitere 12 Patienten (6 Männer, 6 Frauen) einen insulinpflichtigen Diabetes. Die restlichen 29 Probanden (17 Männer, 12 Frauen) waren das gesunde Kontroll-Kollektiv. Die Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus (IDDM) wurden anhand folgender Kriterien diagnostiziert: Gewichtsverlust, in der Vorgeschichte eine Ketoazidose und eine fehlende C-Peptid Aktivierung nach intravenöser Glukagon-Injektion. Es wurden sowohl Patienten mit einem mehr als 37 Jahre bestehenden insulinpflichtigen Diabetes als auch Patienten mit einer erst seit wenigen Wochen bekannten Symptomatik in die Studie mit einbezogen.

Bei der Gruppe der nicht insulinpflichtigen Patienten (NIDDM) fand sich keine Ketoazidose oder Gewichtsverlust, vielmehr wurde nach einer intravenösen Glukagon-Injektion eine reaktive C-Peptid Ausschüttung gefunden. Die Dauer der Erkrankung in der Gruppe der NIDDM lag zwischen 6 und 30 Jahren. Die 29 Probanden der Kontrollgruppe wurden aus einem Kollektiv von gesunden Blutspendern nach dem Zufallsprinzip ausgesucht. Anhand klinischer Untersuchungen wurde ein Diabetes ausgeschlossen. Die durchschnittliche Altersverteilung lag in der ersten Gruppe (IDDM) bei 45.5 ± 18.4 Jahren, in der zweiten Gruppe (NIDDM) bei 63.0 ± 10.5 Jahren und bei dem Kontroll-Kollektiv bei 48.7 ± 10.0 Jahren. Alle Probanden mussten 10 Tage lang vor der Blutabnahme die gleiche kontrollierte Diät einhalten.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war die Darstellung der Veränderungen in der Zusammensetzung der Serum-Lipide in Abhängigkeit vom Diabetes-Typ und im Vergleich zu einem gesunden Kontroll-Kollektiv.

Ergebnis der Studie: Ermittelt wurden die einzelnen Fettsäuren der Cholesterolester, der Phosphatidylcholine, der Triglyceride und der Sphingomyeline. Die Fettsäuren der Cholesterolester wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Hier konnte keine relevante Erhöhung oder Erniedrigung einzelner Fettsäuren festgestellt werden. Bei den Phosphatidylcholinen war die Gesamtheit der gesättigten Fettsäuren (SFAs) erhöht und die Gesamtheit der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) erniedrigt. Bei den Serum-Triglyceriden waren die Ölsäure (C18:1n9) und Gesamtheit der einfach

ungesättigten Fettsäuren (MUFAs) erhöht. Bei den Sphingomyelinen waren die Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) erhöht und die Lignocerinsäure (C24:0) erniedrigt.

Bemerkung: Der durchschnittliche Glyco-Hb (HbA₁) Wert der IDDM und NIDDM lag bei 13.09±3.45% respektive bei 9.71±6.06%. Diese Werte zeigen eine schlechte Einstellung der Patienten. Es wurden in der folgenden Tabelle nur die Ergebnisse der NIDDM Patienten genutzt, die allgemeinen Charakteristika der IDDM Patienten sind hier nur der Vollständigkeit halber mit vermerkt. Die Studie enthält sehr ausführliche Tabellen der einzelnen Fettsäuren in den verschiedenen Lipidkompartimenten.

Titel und Referenznummer [29]	Serum fatty acid profiles in type I and type II diabetes: Metabolic alterations of fatty acids of the main serum lipids
Autoren	Seigneur M, Freyburger G, Gin H, Claverie M, Lardeau D Lacape G, Moigne le F, Crockett R, Boisseau MR
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Diabetes Research and Clinical Practice 1994;23,169-177
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie (retrospektive Studie) Gesunde vs. Diabetes Typ 2 Patienten (NIDDM) vs. Diabetes Typ 1 Patienten (IDDM). Die Probanden hatten vor Studienbeginn 10 Tage die gleiche Diät
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	49 Probanden, davon: NIDDM: 8 (5m/ 3w), Alter: 63.4±10.5 IDDM: 12 (6m/6w), Alter: 45.5±18.4 Kontroll-Gruppe: 29 (17m/12w), Alter: 48.7±10; Diagnose der Insulinresistenz: IDDM: Diagnosestellung anhand des Gewichtsverlustes, vorangegangene Ketoazidosen und keine C-Peptid Ausschüttung nach intravenöser Glukagon Injektion. NIDDM: Dauer der Erkrankung ca. 6 bis 30 Jahre, definiert durch Ausschlussdiagnosen der oben genannten Symptomatik und einer C-Peptid Reaktivität nach Glukagon Injektion (delta C-Peptid post glucagon 4.5±3). Im Text kein Hinweis auf Diagnose-Kriterien für Insulinresistenz
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) NIDDM: 27.5±4.5 kg/m ² ; IDDM: 24.8± 3.5 kg/m ² ; Kontroll-Gruppe: 22±2.5 kg/m ² 2) NIDDM: 2.30±1.30 mmol/l; IDDM: 1.77± 1.96 mmol/l; Kontroll-Gruppe: 0.90±0.44 mmol/l 3) NIDDM: 5.76±1.50; IDDM: 5.27±0.99; Kontroll-Gruppe: 5.10±0.89 mmol/l 4) nd 5) nd 6) nd 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Typ 2 Diabetes
Lipidkompartiment	Serum CE; TG; Phosphatidylcholin, Sphingomyelin.
Bemerkung	Der durchschnittliche Glyco-Hb (HbA ₁) Wert der IDDM und NIDDM lag bei 13.09±3.45% respektive bei 9.71±6.06%,.

[Studie 30] Das, UN (1995): Essential Fatty Acid Metabolism in Patients With Essential Hypertension Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 52:387-391

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittserhebung aus dem Jahr 1995. Insgesamt 84 männliche und weibliche Inder nahmen an dieser Studie teil. 20 dieser Personen gehörten einem Kontrollkollektiv an, dessen durchschnittliches Alter bei 42.5 ± 8.2 Jahren lag. Das Verhältnis Männer/Frauen lag bei 6:4. Diese Probanden entsprachen den anderen Gruppen nach Alter, Geschlecht und Sozialstatus. Die zweite Gruppe bestand aus 30 Personen mit Hypertonie (HTN). Das durchschnittliche Alter lag hier bei 44.8 ± 10.9 Jahren und der Anteil Männer zu Frauen bei 2:1. Es wurden sowohl Patienten mit einem neu entdeckten als auch Patienten mit einem länger bestehenden Bluthochdruck in diese Studie aufgenommen. Die Patienten hatten in den zehn Tagen vor der Blutabnahme keine Medikamente zu sich genommen. Die dritte Gruppe umfasste 14 männliche Personen, die an einer koronaren Herzkrankheit (CHD) litten. Hier lag das durchschnittliche Alter bei 42.5 ± 12.5 Jahren. Die Diagnose der CHD wurde mittels einer Koronarangiografie gestellt. Bei der vierten Gruppe handelte es sich um 10 Probanden mit einem nicht-insulinpflichtigen Diabetes (NIDDM), das durchschnittliche Alter lag bei 50 ± 6.0 Jahren. Das Verhältnis Männer/Frauen betrug 6:4. Einschlusskriterium war ein Diabetes seit mindestens 2 Jahren. Die fünfte Gruppe waren 10 Patienten mit einer diabetischen Nephropathie (Durchschnittsalter in NIDDM-Gruppe enthalten). Diese Patienten wiesen eine Proteinurie von $>1\text{g}/24\text{h}$ auf, mit oder ohne assoziierter kardiovaskulärer Erkrankung, Retinopathie oder Neuropathie. Bei keinem dieser Patienten bestand eine kongestive Herzinsuffizienz, eine instabile Angina pectoris oder ein Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate.

Ziel der Studie: Die Studie geht von der Voraussetzung aus, dass eine Veränderung des Stoffwechsels der essentiellen Fettsäuren verantwortlich sein könnte für die Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, welche ihrerseits die besondere Disposition zur Entwicklung eines NIDDM, HTN und CHD schaffen könnten. Dazu wurden Veränderungen der verschiedenen PUFAs bei Patienten mit NIDDM, HTN und CHD untersucht.

Ergebnis der Studie: Bei den Patienten mit einer diabetischen Nephropathie und einem NIDDM waren im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe folgende Fettsäuren in der Plasma-Phospholipid-Fraktion erniedrigt: α -Linolensäure (C18:3n-3), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), Arachidonsäure (C20:4n-6) und Docosahexaensäure (C22:6n-3). Eine Erhöhung von Fettsäuren wurde nicht gefunden.

Bemerkung: In dieser Studie wurden zudem die Lipid-Peroxide gemessen und in Relation zur Kontrollgruppe gesetzt. Bei allen Patientengruppen waren sie signifikant erhöht. Weiterhin wird diskutiert, daß die Ernährungsgewohnheiten der indischen Bevölkerung sich deutlich von der westlichen Bevölkerung unterscheiden. Die Ernährung enthalte weniger gesättigte Fettsäuren. Allerdings könnte die niedrige Aufnahme speziell von n-3 PUFAs ein zusätzlicher Faktor für das erhöhte Vorkommen von Herzerkrankungen, Bluthochdruck und Typ 2 Diabetes in der indischen Bevölkerung sei.

Titel und Referenznummer [30]	Essential Fatty Acid Metabolism in Patients With Essential Hypertension Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease
Autoren	Das, UN
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 1995:52,387-391
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontrollstudie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	84 m/w Inder; davon: Kontrollkollektiv (C): 20; Alter: 42.5±8.2; m/w Ratio 6:4 P. mit Bluthochdruck (HTN): 30; Alter 44.8±10.9; m/w Ratio 2:1 P. mit koronarer Herzkrankheit (C HD): 14; Alter: 42.5±12.5; alle m. P. mit Diabetes Typ2 (NIDDM): 10; Alter 50±6.0; m/w Ratio 6:4. P. mit diabetischer Nephropathie: 10, Alter und m/w Ratio bei NIDDM-Gruppe enthalten Kriterien der Gruppe mit Insulinresistenz: Über 2 Jahre T2D und Plasma Glucose Konzentration über 11.2 mmol/l mit oder ohne hypoglykämische Therapie
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	Diagnostische Parameter sind in diesem Artikel nicht gelistet. Ausnahme: 6) P. mit NIDDM: 11.2 mmol/l
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Korrelation mit Typ 2 Diabetes und diabetischer Nephropathie (Nüchtern-Glucosewert)
Lipidkompartiment	Serum Phospholipide
Bemerkung	Lipid-Peroxide wurden gemessen und in Relation zur Kontrollgruppe gesetzt. Bei allen Patienten-Gruppen (CHD; NIDDM; HTN; Nephropathie) waren sie signifikant erhöht ($p \leq 0.05$)

[Studie 31] Bohov P, Balaz V, Sebkova E, Klimes I (1997): The Effect of Hyperlipidemia on Serum Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetics. Ann N Y Acad Sci. 827:561-7

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine slowakische Fall-Kontroll-Studie. Insgesamt nahmen 146 Probanden an dieser Studie teil, 114 Patienten mit T2D, welche in verschiedene Gruppen aufgeteilt wurden, und eine Kontrollgruppe, welche aus 32 Probanden ohne familiäre Typ 2 Diabetes-Belastung bestand. Der Diabetes war seit mehr als 5 Jahren bekannt. Die Patienten wurden angehalten, ihre Essgewohnheiten 30 Tage vor der Untersuchung nicht zu ändern. 50% der Kalorien waren Kohlenhydrate, 35% Fett und 15% Proteine. Alle Diabetes-Patienten wurden seit über 1 Jahr mit Sulfonylharnstoffen behandelt, keiner erhielt lipidsenkende Medikamente.

Die Gruppeneinteilung sah aus wie folgt: Die 114 T2D-Patienten wurden unterteilt in T2D-Patienten mit normalen Serum Lipiden, die zweite Gruppe umfasste die T2D-Patienten mit einer Hypercholesterinämie, die dritte Gruppe wies eine Hypertriglyceridämie auf und die vierte Gruppe hatte eine Kombination aus einer Hypercholesterinämie und einer Hypertriglyceridämie. Alle Gruppen wiesen ein ähnliches durchschnittliches Alter auf.

Eine Gruppe von 32 alters-gematchten Probanden diente als gesundes Kontroll-Kollektiv.

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie war es, die verschiedenen Fettsäurezusammensetzungen bei T2D Patienten und Gesunden in Abhängigkeit vom Lipidstatus zu untersuchen und damit Einflüsse eines gestörten Fettstoffwechsels auf die unterschiedliche Konzentration von Fettsäuren herauszufinden.

Ergebnis der Studie: Auffällig war, dass bei den T2D-Patienten mit HLP die meisten signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe beobachtet wurden. Bei dieser Gruppe waren folgende Fettsäuren in den Gesamt-Serumlipiden signifikant verändert. Erhöht waren die Palmitinsäure (C16:0), die Ölsäure (C18:1n-9), die SFAs und die MUFAs.

Erniedrigt waren die Stearinsäure (C18:0), die Linolsäure (C18:2n-6), die α -Linolensäure (C18:3n-3), die Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), die Arachidonsäure (C20:4n-6), die PUFA-n-6 und die Gesamtheit aller C20-22 PUFAs.

Titel und Referenznummer [31]	The Effect of Hyperlipidemia on Serum Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetics
Autoren	Bohov P, Balaz V, Sebokova E, Klimes I
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Ann N Y Acad Sci 1997:827:561-7
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	<p>Gesamt: 146 (58m/88w); Kontrollgruppe (K): 32 (14m/18w) Diabetes Typ 2 Patienten (insgesamt: 114 m/w) wurden nochmals unterteilt in: T2D mit normalen Serum Lipiden (T2D-NLP): 21 (10m/11w); T2D mit Hypercholesterinämie (T2D-HCHOL): 11 (4m/7w); T2D mit Hypertriglyceridämie (T2D-HTG): 43 (14m/29w); T2D mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie (T2D-HLP): 39 (16m/23w).</p> <p>Alter: K: 65.5±2.24 T2D-NLP: 64.7±1.47 T2D-HCHOL: 67.5±2.17 T2D-HTG: 62.1±1.13 T2D-HLP: 61.2±1.16</p> <p>Diagnose der Insulinresistenz: T2D-Patienten: Dauer der Erkrankung länger als fünf Jahre und Behandlung mit oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) länger als ein Jahr.</p> <p>Diät (Kal): 50% Kohlenhydrate; 35% Fett; 15% Proteine</p>
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blut- Glucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	<p>1) K: 24.6±0.20 T2D-NLP: 26.3±0.66 T2D-HCHOL: 28.7±0.96 T2D-HTG: 29.1±0.66 T2D-HLP: 28.6±0.58 kg/m²</p> <p>2) K: 1.20±0.07 T2D-NLP: 1.35±0.08 T2D-HCHOL: 1.45±0.09 T2D-HTG: 3.32±0.19 T2D-HLP: 4.99±0.56 mmol/l</p> <p>3) K: 5.5±0.10 T2D-NLP: 5.3±0.14 T2D-HCHOL: 7.4±0.20 T2D-HTG: 5.7±0.11 T2D-HLP: 7.5±0.14 mmol/l</p> <p>4) nd</p> <p>5) K: 1.44±0.04 T2D-NLP: 1.43±0.08 T2D-HCHOL: 1.38±0.14 T2D-HTG: 1.16±0.04 T2D-HLP: 1.27±0.06 mmol/l</p> <p>6) K: 5.0±0.15 T2D-NLP: 12.2±1.15 T2D-HCHOL: 15.0±1.37 T2D-HTG: 15.1±0.61 T2D-HLP: 15.5±0.70 mmol/l</p> <p>7) nd 8) nd</p>
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Typ 2 Diabetes
Lipidkompartiment	Serum Total
Bemerkung	<p>Durchschnittliche Erkrankungsdauer an T2D in Jahren: DM-NLP: 10.6±0.91 DM-HCHOL: 10.7±1.19 DM-HTG: 9.4±0.67 DM- HLP: 10.4±0.74</p>

[Studie 32] Pelikánová T, Kazdová L, Sárka C, Base J (2001): Serum Phospholipid Fatty Acid Composition and Insulin Action in Type 2 Diabetic Patients. *Metabolism* 50:1472-1478

Design der Studie: In dieser Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2001 wurden die Fettsäuremuster der Serum-Phospholipide von gesunden Probanden mit denen von Diabetes Typ 2 Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien verglichen. Untersucht wurde ein Kontrollkollektiv von 24 gesunden männlichen Probanden im Verhältnis zu einer Gruppe von 53 an Diabetes erkrankten männlichen Probanden, die ihrerseits noch einmal unterteilt wurden in 3 Untergruppen. 1. DMN: 21 Männer, bei denen der Diabetes innerhalb eines Jahres bis zum Studienanfang festgestellt wurde. 2. DMD: 11 Männer mit einer länger als acht Jahren andauernden Krankheitsgeschichte, welche jedoch nur diätetisch behandelt wird. 3. DMH: 21 Patienten, die mit Glibenclamid als oralem Antidiabetikum behandelt werden. Keiner dieser Probanden hatte wesentliche Nebenerkrankungen (kardiovaskuläre Spätfolgen, diabetische Nephropathie oder Retinopathie). Als weitere Ausschlußkriterien galten pulmonale, renale, hepatische und gastrointestinale Erkrankungen, Drogen- und Alkoholmissbrauch. Alle Probanden wurden gebeten, ihre Mahlzeiten und Essgewohnheiten der letzten 3 Tage schriftlich festzuhalten. Es zeigten sich bei allen Probanden ähnliche Essgewohnheiten. In Prozenten ausgedrückt lag der Kohlenhydratverbrauch bei 40-44%, die Fettzufuhr bei 38-42% und die Proteinzufuhr bei 15-20%.

Im Zuge der Auswahl der Probanden wurde auf einen ähnlichen und nicht zu hohen Body-Mass-Index ($< 30\text{kg/m}^2$) geachtet. Die Blutproben wurden nüchtern entnommen. Die Diagnose Typ 2 Diabetes erfolgte nach der Definition der American Diabetes Association 1997⁷². Das Alter der neudiagnostizierten 21 Diabetiker (DMN) musste für den Einschluß in die Studie < 45 Jahre betragen, die anderen Patienten-Gruppen (DMD, DMH) wiesen einen höheren Altersdurchschnitt auf.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, die Fettsäurekomposition in Serum-Phospholipiden von gesunden Menschen mit denen von an Diabetes erkrankten Personen zu vergleichen. Die an Diabetes erkrankten Personen wiesen verschiedene Krankheitsstadien auf und wurden in 3 Untergruppen aufgeteilt. Es sollte untersucht werden, ob es eine Beziehung zwischen den Fettsäuremustern und der Insulinaktion gibt, insbesondere ob Veränderungen dieser Muster eine modulierende Rolle für die

⁷² Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997) *Diabetes Care* 20:1183-1197

Insulinwirkung spielen. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Hypothese. **Ergebnis der Studie:** Wenn man die an Diabetes Typ 2 erkrankten Patienten als Gesamtkollektiv betrachtet, ergibt sich folgendes Bild: Bei Insulinresistenz erhöht waren Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), Arachidonsäure (C20:4n-6), Eicosapentaensäure (C20:5n-3), Docosahexaensäure (C22:6n-3), Nervensäure (C24:1n-9), die MUFAs, die n-6 PUFA. Erniedrigt waren Palmitinsäure (C16:0), Stearinsäure (C18:0), die SFAs, Linolsäure (C18:2n-6), α -Linolensäure (C18:3n-3) und Docosapentaensäure (C22:5n-3).

Titel und Referenznummer [32]	Serum Phospholipid Fatty Acid Composition and Insulin Action in Type 2 Diabetic Patients
Autoren	Pelikánová T, Kazdová L, Sárka C, Base J
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Metabolism 2001:50,1472-1478
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	Gesamtzahl: 77 (m); Diabetesgruppe: n=53, davon 21 mit neu entdecktem Diabetes (DMN), 11 T2D unter Diät (DMD) und 21 unter Glibenclamiden (DMH): 21 DMN; Alter: 41 \pm 2.6 11 DMD;Alter: 46.1 \pm 3.6 21 DMH; Alter: 51.8 \pm 6.1 Als Vergleich dazu: 24 gesunde Probanden. Alter: 39.8 \pm 3.1 Diagnose der Insulinresistenz nach ADA 1997 ⁷³
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) Gesund: 25.3 \pm 2.2 kg/m ² ; DMN:26.2 \pm 3.2 kg/m ² ; DMD: 26.0 \pm 2.1 kg/m ² ; DMH: 26.7 \pm 2.2 kg/m ² 2) Gesund: 0.98 \pm 0.23 mmol/l; DMN: 2.09 \pm 1.58 mmol/l; DMD: 2.18 \pm 1.32 mmol/l; DMH: 1.83 \pm 1.02 mmol/l 3) Gesund:5.1 \pm 1.2 mmol/l; DMN: 5.9 \pm 1.1 mmol/l; DMD: 6.17 \pm 1.17 mmol/l; DMH: 6.4 \pm 1.2 mmol/l 4) nd 5) nd 6) Gesund: 4.8 \pm 0.35 mmol/l; DMN: 8.0 \pm 1.69 mmol/l; DMD: 8.29 \pm 2.2 mmol/l; DMH: 8.2 \pm 2.5 mmol/l 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Typ 2 Diabetes (Hyperinsulinämische Clamp, OGTT)
Lipidkompartiment	Serum PL

⁷³ Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997): Diabetes Care 20,1183-1197

[Studie 33] Yang J, Xu G, Hong Q, Liebich H, Lutz K, Schmülling R, Wahl H (2004): Discrimination of Type 2 diabetic patients from healthy controls by using metabonomics method bases on their serum fatty acid profiles. J Chromatogr B 81:353-58

Design der Studie: Diese Studie ist eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2004. In dieser Studie wurde das metabolische Profil von Fettsäuren in verschiedenen Kompartimenten (s.u.) untersucht. Das Gesamtkollektiv umfasste 101 Probanden, darunter 51 Patienten mit Typ 2 Diabetes und 50 gesunde Erwachsene. Von insgesamt 78 Personen (34 T2D Patienten und 44 gesunden Probanden) waren nutzbare Daten der Fettsäureverteilungsmuster vorhanden. Diagnostische Kriterien für T2D wurden in dieser Studie nicht definiert. Gemessen wurden die einzelnen Fettsäuren in Cholesterolestern, in den freien Fettsäuren, in Phospholipiden und in Triglyceriden. Die Blutabnahme fand morgens nüchtern statt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, die Unterschiede in den metabolischen Mustern zwischen Typ 2 Diabetikern und gesunden Probanden zu untersuchen.

Ergebnis der Studie: In den Serum-Cholesterolestern waren folgende Fettsäuren signifikant verändert. Erhöht waren die Palmitinsäure (C16:0), die Stearinsäure (C18:0), die Ölsäure (C18:1n-9) und die Vaccen-Säure (C18:1n-7). Erniedrigt waren die γ -Linolensäure (C18:3n-6), die α -Linolensäure (C18:3n-3), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), Arachidonsäure (C20:4n-6), Eicosapentaensäure (C20:5n-3), Docosapentaensäure (C22:5n-3) und die Docosahexaensäure (C22:6n-3). In den Serum-Phospholipiden waren folgende Fettsäuren erhöht: Myristinsäure (C14:0), Palmitölsäure (C16:1), Ölsäure (C18:1n9) und die Vaccensäure (C18:1n-7). Erniedrigt waren die Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), die Eicosapentaensäure (C20:5n-3), Docosapentaensäure (C22:5n-3), Docosahexaensäure (C22:6n-3), Lignocerinsäure (C24:0). Bei den freien Fettsäuren im Serum waren folgende Fettsäuren erhöht: Die Ölsäure (C18:1n-9), Vaccensäure (C18:1n-7), Eicosapentaensäure (C20:5n-3), Docosapentaensäure (C22:5n-3) und die Docosahexaensäure (C22:6n-3). Erniedrigt waren die Laurinsäure (C12:0), die α -Linolensäure (C18:3n-3) und die 11-14 Eicosadiensäure (C20:2n-6). Bei den Serum-Triglyceriden waren folgende Fettsäuren erniedrigt: Laurinsäure (C12:0), Myristinsäure (C14:0) und die α -Linolensäure (C18:3n-3). Signifikante Erhöhungen von Fettsäuren konnten in diesem Lipidkompartiment nicht festgestellt werden.

Titel und Referenznummer [33]	Discrimination of Type 2 diabetic patients from healthy controls by using metabonomics method bases on their serum fatty acid profiles
Autoren	Yang J, Xu G, Hong Q, Liebich H, Lutz K, Schmülling R, Wahl HJ
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	J Chromatogr B 2004:813,53-58
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	101 Probanden, davon 51 Patienten mit Typ 2 Diabetes und 50 Kontrollprobanden. Von 78 dieser Probanden lagen die kompletten Ergebnisse der Fettsäureverteilungsmuster vor. Diagnose der Insulinresistenz: Nicht aufgeführt. Alter: nicht angegeben.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	Die einzelnen diagnostischen Parameter werden im Text nicht aufgeführt. Es wurde anhand der Fettsäuremuster in den einzelnen Lipidkompartimenten ein metabolisches Profil erstellt.
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Typ 2 Diabetes
Lipidkompartiment	Serum CE Serum FFA Serum PL Serum TG
Bemerkung	Die Studie gibt sehr aufschlussreich die Veränderungen im Fettsäureverteilungsmuster bei T2D – Patienten wieder. Es wurden sehr viele einzelne Fettsäuren gemessen.

[**Studie 34**] Rodriguez Y, Christophe A (2004): Effect of Diabetes mellitus and Different Treatments on Plasma and Erythrocyte Phospholipid Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetics. *Annals of Nutrition and Metabolism* 48:335-342

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2004. Die Teilnehmer (43 Patienten), und die Kontrollgruppe (13 Probanden) stammten alle aus der Region von Havanna, Cuba. Die T2D-Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe, 13 Patienten, umfasste die neu diagnostizierten Fälle, die noch nicht medikamentös oder diätetisch behandelt wurden. Die zweite Gruppe umfasste 15 Patienten, die nur diätetisch behandelt wurden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Diät lag bei 5.15 ± 6.87 Jahren. Bei der dritten Gruppe handelte es sich um 15 Patienten, die sowohl diätetisch als auch mit oralen Antidiabetika behandelt wurden. Der durchschnittliche Behandlungszeitraum lag bei 9.05 ± 7.98 Jahren. Keiner der Patienten litt an kardiovaskulären Krankheiten, einer diabetischen Nephropathie oder Retinopathie. Alle Studienteilnehmer hatten ein ähnliches Alter. Das mittlere Alter lag bei 51.5 ± 7.68 Jahren bei der Kontrollgruppe und zwischen 54 bis 56 Jahren bei den T2D-Gruppen. Alle Patienten waren normalgewichtig. Als Kontrollkollektiv diente eine Gruppe von 13 Probanden. Ausschlusskriterien waren schwangere Frauen, Vegetarier, insulinpflichtige Diabetiker, hetero- oder homozygote HbS-Träger (Sichelzell-Hb). Zu Beginn der Studie wurden die Probanden angewiesen, Menge und Art der Nahrung der letzten 3 Tage aufzuschreiben (zwei Wochentage und ein Wochenendtag). Zu diesem Zweck wurde ein strukturiertes Ernährungstagebuch verteilt, in welchem jede Mahlzeit und die Tageszeit der Aufnahme aufgeführt werden musste. Im Anschluss daran wurden diese Tagebücher hinsichtlich der Gruppen und ihrer Fett-Ernährungsgewohnheiten ausgewertet. Die Blutabnahme fand morgens nüchtern statt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, herauszufinden, inwieweit die Fettsäurezusammensetzung des Plasmas und der Erythrozyten-PL beeinflusst ist von Typ 2 Diabetes und dessen Behandlung (Diät und/oder orale Antidiabetika).

Ergebnis der Studie: Negativ korreliert mit T2D (gepoolte Gruppen) war bei den Phospholipiden der Erythrozyten lediglich die Myristölsäure (C14:1). Bei den Serum-Phospholipiden war die Myristinsäure (C14:0) negativ korreliert, sowie die Pentadekansäure (C15:0) und die Margarinsäure (C17:0).

Bemerkung: Die Autoren bemerken, dass statistisch signifikante niedrige Level bei den Fettsäuren der Phospholipide auch bei Pentadekansäure (C15:0), Margarinsäure (C17:0) und bei den Trans-Fettsäuren ermittelt wurden. Diese Fettsäuren sind jedoch nicht in der Tabelle der Fettsäuren (Tabelle 1) vorhanden, da sie in allen anderen Referenzen nicht gemessen wurden.

Titel und Referenznummer [34]	Effect of Diabetes mellitus and Different Treatments on Plasma and Erythrocyte Phospholipid Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetics
Autoren	Rodriguez Y, Christophe A
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Annals of Nutrition and Metabolism 2004;48,335-342
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	56 Probanden aus Cuba, davon 13 gesunde Kontroll-Probanden (K) und 43 Patienten mit T2D, die entsprechend ihrer Therapie in nochmals in 3 Untergruppen unterteilt wurden. 1) 13 neu diagnostizierte Diabetiker (ND) 2) 15 Diabetiker, die nur diätetisch behandelt werden (DA) 3) 15 Diabetiker, die diätetisch und mit oralen Antidiabetika behandelt werden (OA) Alter: K: 51.5±7.68 ND: 54.5±6.19 DA: 56.1±8.15 OA: 56.0±7.32 Eine Unterscheidung nach Geschlecht fand nicht statt. Diagnose der Insulinresistenz: Nicht aufgeführt
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blut-Glucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) K: 26.0±2.45 kg/m ² ND: 25.5±2.12 kg/m ² DA: 25.5±1.91 kg/m ² OA: 25.5±1.94 kg/m ² 2) nd 3) nd 4) nd 5) nd 6) K: 4.43±0.30 mmol/l ND: 9.21±2.81 mmol/l DA: 5.84±1.36 mmol/l OA: 8.75±4.09 mmol/l 7) K: 4.98±2.61 µU/ml (36.06±18.90 pmol/l) ND: 5.34±2.96 µU/ml (38.67±21.43 pmol/l) DA: 8.73±5.41 µU/ml (63.21±39.17 pmol/l) OA: 7.36±4.43 µU/ml (53.29±32.08 pmol/l) 8) K: 1, ND: 2.3, DA: 2.4, OA: 3 ⁷⁴
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	In Beziehung gesetzt zu Typ 2 Diabetes
Lipidkompartiment	Erythrozyten-PL und Plasma PL

⁷⁴ aus Glucose- und Insulin-Mittelwerten nachberechnet

[**Studie 35**] Rodriguez Y, Giri M, Rottiers R, Christophe A (2004): Obese type 2 diabetics and obese patients have comparable plasma phospholipid fatty acid compositions deviating from that of healthy individuals. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 71:303-308

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine belgische Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2004. Die Probanden und Patienten dieser Studie wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus 23 Typ 2 Diabetikern, die mit Metformin behandelt wurden. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer dieser Patienten lag bei 4 Jahren. Die zweite Gruppe umfasste als Kontrollgruppe 14 fettleibige Probanden. Die dritte Gruppe, auch eine Kontrollgruppe, bestand aus 12 gesunden, normalgewichtigen Probanden (Personal des Laboratoriums). Die erste Gruppe (T2D) wies eine große Altersspanne von 35 bis 65 Jahren auf, die der normalgewichtigen Kontrollgruppe lag zwischen 23 und 69 Jahren. Die genauen Altersangaben der Kontrollgruppe der Fettleibigen sind in dieser Studie nicht angegeben. Wichtig war den Autoren lediglich, dass der BMI zwischen der T2D-Gruppe und der Gruppe der Fettleibigen ähnlich war. Keiner der Teilnehmer zeigte Anzeichen diabetischer Komplikationen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, diabetische Nephro- und/oder Retinopathien. Als Ausschlußkriterien galten Schwangere, Vegetarier und Diabetiker, die mit kombinierten oralen Antidiabetika behandelt wurden. Außerdem durften keine renalen, hepatischen, thyroidalen oder gastrointestinalen Abweichungen vorhanden sein. Die Blutabnahme fand morgens nüchtern statt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, die unterschiedliche Fettsäurekomposition bei T2D und Adipositas im Vergleich mit einer normgewichtigen Kontrollgruppe zu untersuchen.

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren waren in den Phospholipiden erhöht: Arachidonsäure (C20:4n-6), Docosapentaensäure (C22:5n-3), Docosahexaensäure (C22:6n-3), PUFAs, PUFAn-3. Erniedrigt waren dagegen die Vaccensäure (C18:1n-7), Lignocerinsäure (C24:0) und die Nervensäure (C24:1n-9).

Bemerkung: Die Unterschiede in der Fettsäurezusammensetzung bei Diabetikern gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv sind laut Aussage der Autoren wohl eher auf den Einfluss der Adipositas zurückzuführen als auf die diabetische Stoffwechselstörung.

Titel und Referenznummer [35]	Obese type 2 diabetics and obese patients have comparable plasma phospholipid fatty acid compositions deviating from that of healthy individuals
Autoren	Rodriguez Y, Giri M, Rottiers R, Christophe A
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2004:71,303-308
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	Gesamtzahl: 49 (21m/28w) Drei Gruppen: 1. T2D-Patienten (T2D) in Behandlung mit Metformin, N=23 (11m/ 12w). Erkrankungsdauer im Mittel 4 Jahre (0.8-15 Jahre) 2. Kontrollgruppe mit fettleibigen Probanden (Kf), N= 14 (4m/10w) und 3. Kontrollgruppe mit normalgewichtigen Probanden (Kn), N=12 (6m/6w). Alter: T2D: 55.74±7.85, Kf: 47.64±9.34, Kn: 38.5. Diagnose der Insulinresistenz: Kriterien der „American Diabetes Association“.
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blut-Glucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1. T2D: 31.20±6.72 kg/m ² ; 2. Kf: 32.24±4.59 kg/m ² ; 3. Kn: 18.5 - 24.9 kg/m ² . 2. nd 3. nd 4. nd 5. nd 6. T2D: 8.18±2.63 mmol/l; Kf: 5.01±0.45 mmol/l; Kn: nd 7. T2D: 14.13±11.07 mU/l (98.06±76.83 pmol/l); Kf: 10.79±6.07 mU/ l (74.88±42.13 pmol/l) Kn: nd 8. T2D: 4.12±4.84; Kf: 2.26±1.36 (mUmmol/l ²)
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Typ 2 Diabetes (HOMA-IR)
Lipidkompartiment	Serum-Phospholipide
Bemerkung	Die Autoren bemerken, dass die höhergradige Insulinresistenz der Diabetiker im Vergleich zur Gruppe der Übergewichtigen (Kf) auch dadurch zustande gekommen sein könnte, dass die T2D-Gruppe insgesamt einen höheren Altersdurchschnitt aufweist. Zudem konnten in keiner der 3 Gruppen Unterschiede in der Zusammensetzung der Fettsäuren zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden. Daher wurden die Ergebnisse nicht noch zusätzlich geschlechtlich unterteilt.

[**Studie 36**] Leskinen MH, Solakivi T, Kunnas T, Alho H, Nikkari ST (2005): Serum fatty acids in postinfarction middle-aged men. Scand J Clin Lab Invest 65:485-490

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2005. Die Probanden dieser Studie (Teilstudie FINRISK) waren 40 männliche Patienten mit bekanntem Myokard-Infarkt (MI) vor 1-32 Jahren (im Mittel 8 Jahre), darunter 20% T2D-Diabetiker sowie 40 gesunde, altersgematchte männliche Probanden. Das durchschnittliche Alter der Gruppen lag bei 65.3 ± 6.3 (MI), respektive bei 67.0 ± 5.7 Jahren. 67% der Patienten der MI-Gruppe wurden zum Zeitpunkt der Studie mit Statinen therapiert, in der Kontrollgruppe dagegen nur 8.7%. Die Ernährungsgewohnheiten wurden bei beiden Gruppen mittels Fragebogen analysiert. Hier war unter anderem die Frage, welche Art von Streichfett auf wie vielen Brotscheiben pro Tag genossen wurde, um die Art der zugeführten Fette beurteilen zu können. Dabei zeigte sich, dass 66% der Kontrollgruppe und 82% der MI-Gruppe pflanzliche Margarine bevorzugten. Der Fettsäuregehalt im Plasma wurde gaschromatografisch untersucht, die Patienten und Probanden fasteten vor der Blutabnahme mindestens 4 h.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, die Compliance von Patienten nach MI hinsichtlich ihrer fettreduzierten Diät zu überprüfen. Das Fettsäureprofil im Serum wird als repräsentativ für die Zusammensetzung der Fette in der Diät angesehen. Die Beachtung einer fett-kontrollierten Diät müsste bei Patienten nach MI besser sein als ohne Vorerkrankung, weil sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Patienten selbst auf deren Einhaltung achten (sollten). Zum Nachweis dieser Hypothese wurde der Fettsäuregehalt bei gesunden Probanden mit Patienten nach MI verglichen.

Ergebnis der Studie: Folgende Fettsäuren waren in der MI-Gruppe erhöht: Palmitinsäure (C16:0), Ölsäure (C18:1n-9) und die D6 Desaturase. Erniedrigt war lediglich die Linolsäure (C18:2n-6).

Bemerkung: Die Auswirkungen einer Diät sind bei Patienten mit Zustand nach MI und metabolischem Syndrom nicht deutlich. Im Vordergrund stehen wohl Stoffwechselprozesse als Ursache der Fettsäurenzusammensetzung bei MI und MetS. Bei der FINRISK Studie handelt es sich um eine 1972 begonnene Querschnittserhebung der finnischen Population, um die Risikofaktoren von koronaren Herzerkrankungen zu ermitteln. Alle 5 Jahre werden die Patienten nachuntersucht. Die hier vorliegende Studie ist eine Substudie der 1997 durchgeführten Nachuntersuchung der Patienten der FINRISK-Studie. Die Gesamtteilnehmerzahl der Hauptstudie beläuft sich auf 11.500 Probanden, darunter 6000 m und 5500 w.

Titel und Referenznummer [36]	Serum fatty acids in postinfarction middle-aged men
Autoren	Leskinen MH, Solakivi T, Kunnas T, Alho H, Nikkari ST
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Scand J Clin Lab Invest 2005;65,485-490
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	80 (m) Probanden aus der FINRISK- Studie (Querschnittserhebung der Population in Finnland, um die Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung zu ermitteln), davon 40 Probanden mit einem erlittenen Myokardinfarkt (MI) und weiteren Symptomen des metabolischen Syndroms, 20% mit Typ 2 Diabetes und 40 Kontrollprobanden (K). Alter: MI: 65.3±6.3, K: 67.0±5.7. Diagnose der Insulinresistenz: WHO 1998
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR	1) MI: 29.1±4.3; K: 27.9 kg/m ² 2) MI: 1.83±0.95; K: 1.25±0.58 mmol/l 3) MI: 5.2±0.9; K: 1.36±0.34 mmol/l 4) nd 5) MI: 1.10±0.27; K: 1.36±0.34 mmol/l 6) nd 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Vergleich mit metabolischem Syndrom
Lipidkompartiment	Total-Serum
Bemerkung	In dieser Studie wurden Patienten, die vor durchschnittlich 8 Jahren einen Myokardinfarkt erlitten mit einer Gruppe von Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer Fettsäuremuster verglichen. Die Patienten der ersten Gruppe wiesen viele Symptome des metabolischen Syndroms auf, zu welchem auch Typ 2 Diabetes zählt.

[**Studie 37**] Bakan E, Yildirim A, Kurtul N, Polat M, Dursun H, Cayir K (2006): Effects of type 2 diabetes mellitus on plasma fatty acid composition and cholesterol content of erythrocyte and leukocyte membranes. *Acta Diabetologica* 43(4):109-113

Design der Studie: Bei dieser Studie aus dem Jahre 2006 handelt es sich um Fall-Kontroll-Studie. Insgesamt nahmen 52 Probanden an dieser Studie teil, davon 32 Patienten (T2DM), die innerhalb der letzten zwei Jahre aufgrund eines Typ 2 Diabetes stationär im Krankenhaus waren und 10 gesunde Probanden (K) als Kontrollgruppe. Als Ausschlusskriterien galten die Einnahme von Alkoholika, Rauchen und Drogenkonsum, da diese Faktoren eine Veränderung der Fettsäurekomposition der Membran bewirken könnten. Von den 32 T2DM-Patienten erhielten 19 Metformin oder Sulfonylharnstoffe und 13 wurden mit subkutanem Insulin behandelt, einige davon zusätzlich in Kombination mit oralen Antidiabetika. Die Erkrankungsdauer der Patienten mit Diabetes Typ 2 lag durchschnittlich bei 10.3 Jahren. Geschlecht: K: 8w/12m; T2DM:11w/21m. Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei: K: 54.5; T2DM: 58.3 Jahren.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war die Untersuchung der Fettsäurekompositionen und des Cholesterolgehaltes von Zellmembranen von Diabetes Typ 2 Patienten, um auf diese Weise die möglichen Faktoren zu evaluieren, die zu einer veränderten Fluidität der Plasmamembran führen.

Ergebnis der Studie: In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass folgende Fettsäuren in der Membran von Erythrozyten und Leukozyten sowie im Serum bei Typ-2-Diabetikern im Verhältnis zur Kontrollgruppe signifikant verändert waren: In der Erythrozyten-Membran waren folgende Fettsäuren erhöht: Palmitinsäure (C16:0), Arachidonsäure (C20:4n-6) und die SFAs. Signifikant erniedrigte Fettsäuren konnten hier nicht ermittelt werden, nur der Desaturase-Index war erniedrigt. In der Leukozyten-Membran waren folgende Fettsäuren erhöht: Myristinsäure (C14:0), Palmitinsäure (C16:0), Ölsäure (C18:1n-9), die SFAs. Erniedrigt waren: Stearinsäure (C18:0), Arachidonsäure (C20:4n-6) und der Desaturase-Index. Im Gesamt-Serum fanden sich folgende Veränderungen: Erhöht waren Palmitinsäure (C16:0) und die Arachidonsäure (C20:4n-6). Erniedrigt waren Stearinsäure (C18:0) und die Docosahexaensäure (C22:6n-3). Im Ergebnis finden die Autoren in den Zellmembranen der Erythrozyten und Leukozyten bei T2D einen erhöhten Gehalt an SFAs und sehen eine dadurch veränderte Membran-Fluidität als eine Ursache des gestörten Glukose-Transports über die Zellmembran an.

Bemerkung: In dieser Studie ist laut Aussage der Autoren interessant, dass die Konzentration der Arachidonsäure in der Membran der Erythrozyten im Verhältnis zu gesunden Probanden erhöht ist, was zwar die Fluidität der Membran erhöht, aber möglicherweise die Oxidation von Lipiden fördert und letztlich so die Fluidität wieder vermindern könnte.

Titel und Referenznummer [37]	Effects of type 2 diabetes mellitus on plasma fatty acid composition and cholesterol content of erythrocyte and leukocyte membranes
Autoren	Bakan E, Yildirim A, Kurtul N, Polat M, Dursun H, Cayir K
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Acta Diabetologica 2006;43,109-113
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	Gesamtzahl:52 (33m/19w) Probanden, davon 20 gesunde (K) und 32 Patienten mit Typ 2 Diabetes (T2D). Von den 32 T2D-Patienten erhielten 19 Metformin oder Sulfonylharnstoffe, 13 wurden mit subkutanem Insulin behandelt, einige davon zusätzlich mit oralen Antidiabetika. Erkrankungsdauer mit T2D: im Mittel 10.3 Jahre Geschlecht: K: 8w/12m; T2DM: 11w/21m Alter: K: 54.6 Jahre, T2DM: 58.3 Jahre. Diagnose der Insulinresistenz: Nicht erwähnt.
Diagnostische Parameter: BMI TG Cholesterin LDL-Cholesterin HDL-Cholesterin Nüchtern-Blutglucose Nüchtern-Insulinwert HOMA-IR	1) nd 2) K: 154±54.8 mg/dl (1.76±0.63 mmol/l) T2DM: 212.3±121.6 mg/dl (2.42±1.39 mmol/l) 3) K: 135.8±48.1 mg/dl (3.53±1.25 mmol/l) T2DM: 210.1±6.4 mg/dl (5.46±0.17 mmol/l) 4) K: 63.8±21.5 mg/dl (1.66±0.56 mmol/l) T2DM: 125.7±63.1 mg/dl (3.27±1.64 mmol/l) 5) K: 51.7±12.8 mg/dl (1.34±0.33 mmol/l) T2DM: 39.1±1.6 mg/dl (1.02± 0.04 mmol/l) 6) K: 83±2.4 mg/dl (4.61±0.13 mmol/l) T2DM: 271.1±75.5 mg/dl (15.05±4.19 mmol/l) 7) nd 8) nd
Insulinresistenzkriterien	Typ 2 Diabetes
Lipidkompartiment	Ery-Membran, Leuko-Membran
Bemerkung	Ziel der Studie war die Untersuchung der Fettsäurekompositionen und des Cholesterolgehaltes von Zellmembranen von Diabetes Typ 2 Patienten, um auf diese Weise die möglichen Faktoren zu evaluieren, die zu einer veränderten Fluidität der Plasmamembran führen. Als Ergebnis wird beschrieben, dass ein verändertes Verhältnis von gesättigten zu ungesättigten Fettsäuren die Veränderungen im Plasma und in den Zellmembranen verursacht. HbA1c: K: 5.3±1.3; T2DM: 10.7±1.2 %

[Studie 38] Maruyama C, Yoneyama M, Suyama N, Yoshimi K, Teramoto A, Sakaki Y, Suto Y, Takahashi K, Araki R, Ishizaka Y, Yamakado M, Teramoto T. (2008): Differences in serum phospholipid fatty acid compositions and estimated desaturase activities between Japanese men with and without metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 15:306-13

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2008. Teilnehmer dieser Studie waren insgesamt 165 Männer, die aus einem Gesamtkollektiv von 227 Probanden ausgesucht wurden. Ausschlußkriterien waren eine bereits durchgeführte Behandlung des metabolischen Syndroms oder ähnlicher Erkrankungen. Nach Untersuchung der Basisparameter wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe umfasste die 27 Patienten mit metabolischem Syndrom (MetS), die zweite Gruppe mit 138 Probanden diente als gesundes Kontrollkollektiv. Die Gruppen wiesen eine homogene Altersverteilung (im Mittel 50.5 bzw. 48.4 Jahre) auf. In der Studie ist erwähnt, dass die Teilnehmer pro Woche im Schnitt 9.7 ± 5.0 Fischmahlzeiten zu sich nehmen. Die Blutabnahme fand nüchtern statt.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, Unterschiede in den Fettsäurekonzentrationen und Desaturasen-Aktivitäten der Serum-Phospholipide bei männlichen Japanern mit und ohne metabolischem Syndrom herauszufinden.

Ergebnis der Studie: Erniedrigt waren in dieser Studie bei MetS die Pentadecansäure (C15:0), Margarinsäure (C17:0) und die D5D. Eine signifikante Erhöhung einzelner Fettsäuren wurde nicht gefunden.

Titel und Referenznummer [38]	Differences in serum phospholipid fatty acid compositions and estimated desaturase activities between Japanese men with and without metabolic syndrome
Autoren	Maruyama C, Yoneyama M, Suyama N, Yoshimi K, Teramoto A, Sakaki Y, Suto Y, Takahashi K, Araki R, Ishizaka Y, Yamakado M, Teramoto T
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	J Atheroscler Thromb 2008;15,306-13
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	165 (m) Teilnehmer, darunter 138 mit metabolischem Syndrom (MetS) und 27 ohne metabolisches Syndrom (K); Altersdurchschnitt: MetS: 50.5±5.8; K: 48.4±6.7. Diagnose der Insulinresistenz: Japanese Committee for the Diagnostic Criteria of the Metabolic Syndrome 2005 ⁷⁵
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchtern-Blutglucose 7. Nüchtern-Insulinwert 8. HOMA-IR-IR	1) MetS: 23.2±2.6; K: 26.9±2.9 kg/m ² 2) MetS: 114±66 mg/dl (1.3±0.75 mmol/l); K: 217±87 mg/dl (2.47±0.99 mmol/l) mg/dl 3) MetS: 207±28 mg/dl (5.38±0.73 mmol/l) ; K: 217±38 mg/dl (5.64±0.99 mmol/l) 4) MetS: 128±28 mg/dl (3.33±0.73 mmol/l);K: 137±38 mg/dl (3.56±0.99 mmol/l) 5) MetS: 60±14 mg/dl (1.56±0.36 mmol/l);K: 48±7 mg/dl (1.25±0.18 mmol/l) 6) MetS: 95.5±9 (5.31±0.5 mmol/l) ;K: 108±23 (mg/dl (6.01±1.28 mmol/l) 7) MetS: 6.4±3.2 μU/L ⁷⁶ (44.42±22.21 pmol/l) ;K: 11.0±5.4 μU/L ⁷⁷ (76.34±37.48 pmol/l) 8) MetS: 1.5±0.8;K: 3.0±1.7 (Units)
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Metabolisches Syndrom (HOMA-IR)
Lipidkompartiment	Serum Phospholipide

⁷⁵ The committee for diagnostic criteria of Metabolic Syndrome: Definition and diagnostic criteria of Metabolic Syndrome. Intern Med 2005, 94:1-16

⁷⁶ Im Original μU/L, gemeint ist wohl μU/ml

⁷⁷ Im Original μU/L, gemeint ist wohl μU/ml

[Studie 39] Nigam A, Frasure-Smith N, Lespérance F, Julien P (2009): Relationship between n-3 and n-6 plasma fatty acid levels and insulin resistance in coronary patients with and without metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 19:264-270

Design der Studie: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2008. Untersucht wurden insgesamt 734 Patienten, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten und daher am ESCAPE project⁷⁸ teilnahmen, einer prospektiven Kohortenstudie, die sich mit den pathophysiologischen Mechanismen und den prognostischen Bewertungen der Depression bei diesen Patienten, einschließlich der Beziehung zwischen Plasmafettsäuren und Postinfarktdepression befasst. Als Ausschlusskriterien galten ein zweiter Myokardinfarkt, eine zu erwartende Überlebensrate von weniger als zwei Jahren bedingt durch ein nicht-kardiales Geschehen, ein zu weit entfernter Wohnort (vom Research-Center), fehlende Englisch- oder Französisch-Kenntnisse und eine fehlende Einverständniserklärung. Keiner der Patienten nahm als Nahrungsergänzung n-3 PUFAs zu sich. Das metabolische Syndrom wurde mittels des Adult Treatment Panel III (ATPIII) definiert. Nach Ermittlung der Basisdaten erfolgte die Zuordnung in eine Kontrollgruppe (noMetS) und eine Gruppe mit MetS. Beide Gruppen waren altersgematcht, mit einem Anteil an Frauen von 14.4% bei der Gruppe ohne MetS, bzw. 23.2 % in der Gruppe mit metabolischem Syndrom (MetS). Neben der Erfassung der Basisparameter werden in dieser Studie auch die Risikofaktoren und die kardialen Ereignisse beider Gruppen erfasst. Als Bemessungsgrundlage für die Insulinresistenz galt der HOMA-IR-Index.

Ziel der Studie: Ziel der Studie war es, die Korrelation zwischen n-3 und n-6 PUFAs und Insulinresistenz bei Patienten mit und ohne metabolischem Syndrom darzustellen. Außerdem sollte untersucht werden, ob ein ausschließlicher Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und n-3 und n-6 PUFAs unabhängig von anderen Merkmalen des metabolischen Syndroms besteht.

Ergebnis der Studie: Bei Patienten mit metabolischem Syndrom waren signifikant erhöht: Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), Stearinsäure (C18:0), γ -Linolensäure (C18:3n-6), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), SFAs und die PUFAs n-6. Erniedrigt waren Eicosapentaensäure (20:5n-3), Docosahexaensäure (C22:6n-3) und die PUFAs n-3.

⁷⁸ Frasure-Smith N, Lespérance F, Julien P (2004): Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 55:891-896

Titel und Referenznummer [39]	Relationship between n-3 and n-6 plasma fatty acid levels and insulin resistance in coronary patients with and without metabolic syndrome
Autoren	Nigam A, Frasure-Smith N, Lespérance F, Julien P
Zeitschrift, Vol., Jahr, Seiten	Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2009;19,264-270
Art und Dauer der Studie	Fall-Kontroll-Studie (Teilnehmer aus einer prospektiven Kohortenstudie [Escape- Project])
Probanden: Zahl, gesund oder krank, Geschlecht, Alter in Jahren	734 (14.4 % w) Probanden, davon 381 ohne metabolisches Syndrom (noMetS) und 353 (23.2 % w) mit metabolischem Syndrom (MetS),. Durchschnittliches Alter: noMetS: 59.4±10.5; MetS: 60.3±10.7. Diagnose der Insulinresistenz: ATPIII
Diagnostische Parameter: 1. BMI 2. TG 3. Cholesterin 4. LDL-Cholesterin 5. HDL-Cholesterin 6. Nüchternblut-Glucose 7. Nüchtern- Insulinwert 8. HOMA-IR	1) noMetS: 26.6±3.3, MetS: 30.2±4.6 kg/m ² 2) noMetS: 1.47±0.72, MetS: 2.29±1.14 mmol/l 3) nd 4) noMetS : 2.57±0.82, MetS : 2.70±0.84 mmol/l 5) noMetS : 1.17±0.25, MetS : 2.70±0.84 mmol/l 6) noMetS : 5.69±1.22, MetS : 6.87±2.04 mmol/l 7) noMetS : 68.6±31, MetS : 106.6±59.6 pmol/L 8) noMetS : 2.44±1.25, MetS : 4.61±3.30 (units)
Insulinresistenzkriterien im Fettsäureprofil-Vergleich	Vgl. mit metabolischem Syndrom
Lipidkompartiment	Serum Total

3.5 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

[Studie Nr.]	Referenz	Studientyp	Teilnehmerzahl	Kompartiment	Parameter	Myristin 14:0	Myristöl 14:1	Palmitin 16:0	Palmitöl 16:1	Stearin 18:0	Öl 18:1n-9	Vaccen 18:1n-7	Linol 18:2n-6	γ-Linolen 18:3n-6	α-Linolen 18:3n-3	Eicosen 20:1	Eicosadien 20:2n-6	Dihomo-γ Linol 20:3n-6	Arachidon 20:4n-6	Eicosapentaen 20:5n-3	Behen 22:0	Eruca 22:1 n-9	Docosapentaen 22:5n-3	Docosahexaen 22:6n-3	Lignocerin 24:0	Nervon 24:1n-9
19	Aldámiz-E, 2007	Querschnitt	83	Fettgewebe	Glucose, Insulin, HOMA-IR	nd	nd	ns	nd	ns	nd	up	up	ns	nd	nd	up	up	nd	nd	nd	nd	ns	nd	nd	
21	Sjögren 2008	Querschnitt	294	Fettgewebe	HOMA-2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
18	Williams 2007	Querschnitt	484	Fettgewebe	MetS	ns	nd	ns	up	down	ns	down	ns	down	nd	nd	nd	up	up	nd	nd	nd	up	nd	nd	
22	Roberts 2009	Querschnitt	59	Fettgewebe-TG	HOMA-IR	down	nd	up	ns	down	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
26	Peikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Ery PL	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	ns	ns	down	nd	nd	nd	ns	up	ns	down	nd	ns	up	up	up	
12	Clifton 1998	Querschnitt	54	Ery totalFA	Insulin	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	ns	ns	ns	ns	down	ns	nd	ns	ns	ns	ns	ns	
6	Krachler 2007	Prospektiv	450	Total Ery FA	T2D Risiko	up	nd	up	up	up	ns	down	nd	ns	nd	nd	nd	up	ns	ns	nd	down	down	nd	nd	
37	Bakan 2006	Fall-Kontroll	52	Ery-membrane	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	up	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
34	Rodriguez 2004	Fall-Kontroll	56	EryPL	T2D	ns	down	ns	ns	ns	ns	ns	nd	ns	nd	ns	ns	ns	ns	ns	nd	ns	ns	ns	ns	
37	Bakan 2006	Fall-Kontroll	52	Leuko-membrane	T2D	up	nd	nd	down	ns	up	nd	ns	nd	nd	nd	nd	down	nd	nd	nd	nd	nd	nd	ns	
20	Kabagambe 2008	Querschnitt	1030	Total Ery FA	MetS	ns	nd	up	up	ns	up	down	nd	ns	nd	nd	nd	nd	ns	nd	nd	ns	up	nd	nd	
4	Warensjö 2005	Prospektiv	1360	Serum CE	MetS Risiko	up	nd	up	up	nd	up	nd	down	up	ns	nd	nd	up	ns	nd	nd	nd	ns	nd	nd	
1	Vessby 1994	Prospektiv	1828	Serum CE	T2D Risiko	up	nd	ns	up	ns	ns	nd	down	up	ns	nd	nd	up	ns	ns	nd	nd	nd	ns	ns	
3	Wang 2003	Prospektiv	2902	Serum CE	T2D Risiko	nd	nd	up	up	ns	ns	nd	down	up	ns	nd	nd	up	ns	ns	nd	nd	nd	ns	nd	
29	Seigneur 1994	Fall-Kontroll	49	Serum CE	T2D	nd	nd	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
26	Peikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Serum CE	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	ns	down	down	down	nd	nd	nd	ns	up	ns	nd	nd	nd	nd	nd	
28	Ratzmann 1991	Fall-Kontroll	43	Serum CE	T2D	nd	nd	up	ns	nd	nd	nd	ns	nd	nd	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	
33	Yang 2004	Fall-Kontroll	101	Serum CE	T2D	ns	nd	up	ns	up	up	ns	down	down	nd	ns	down	down	down	ns	ns	down	down	ns	nd	
10	Vessby Diabetology	Querschnitt	218	Serum CE	hyperins. clamp	nd	nd	up	up	ns	ns	nd	down	up	ns	nd	nd	up	ns	nd	nd	nd	ns	nd	nd	
13	Barned-Lewis 2000	Querschnitt	81	Serum CE	hyperins. clamp, Insulin	nd	nd	up	up	ns	ns	nd	down	ns	ns	nd	nd	up	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
8	Salomaa 1990	Querschnitt	520	Serum CE	Glucosetoleranz	ns	nd	up	up	ns	ns	nd	down	up	down	nd	nd	up	up	ns	nd	nd	ns	nd	nd	
14	Lowjoy 2001	Querschnitt	38	Serum CE	HOMA-IR	up	nd	ns	up	ns	ns	nd	ns	ns	ns	nd	nd	up	ns	up	nd	nd	nd	nd	nd	
23	Kawashima 2009	Querschnitt	94	Plasma CE	MetS	nd	nd	ns	up	ns	up	nd	down	up	ns	nd	nd	ns	ns	ns	nd	nd	nd	ns	nd	
26	Peikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Serum FFA	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd	down	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
33	Yang 2004	Fall-Kontroll	101	Serum FFA	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	up	up	ns	ns	down	nd	down	ns	ns	up	ns	nd	down	up	nd	
3	Wang 2003	Prospektiv	2902	Serum PL	T2D Risiko	nd	nd	up	ns	up	down	nd	down	ns	down	nd	nd	up	ns	ns	nd	nd	nd	ns	nd	
5	Hodge 2007	Prospektiv	3737	Serum PL	T2D Risiko	nd	nd	ns	up	up	ns	nd	down	nd	ns	nd	nd	up	ns	up	nd	nd	ns	up	nd	
32	Peikanova 2001	Fall-Kontroll	77	Serum PL	T2D	ns	nd	down	ns	down	ns	down	ns	down	nd	nd	nd	up	up	ns	nd	down	up	ns	up	
29	Seigneur 1994	Fall-Kontroll	49	Serum PL Phospho	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd	ns	ns	ns	ns	nd	ns	nd	ns	nd	ns	
29	Seigneur 1994	Fall-Kontroll	49	Serum PL Sphing	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	down	ns	
34	Rodriguez 2004	Fall-Kontroll	56	Serum PL	T2D	down	nd	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	ns	nd	ns	ns	ns	ns	nd	ns	ns	ns	ns	
28	Ratzmann 1991	Fall-Kontroll	43	Serum PL	T2D	nd	nd	up	nd	nd	ns	nd	down	nd	nd	nd	nd	nd	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
35	Rodriguez PLEF 2	Fall-Kontroll	49	Serum PL	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	ns	down	ns	nd	ns	nd	ns	ns	up	ns	nd	down	up	down	down	
26	Peikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Serum PL	T2D	ns	nd	ns	up	ns	ns	nd	down	down	ns	nd	nd	up	up	ns	ns	nd	ns	ns	ns	
33	Yang 2004	Fall-Kontroll	101	Serum PL	T2D	up	ns	ns	up	ns	up	up	ns	ns	ns	ns	down	ns	down	ns	nd	down	down	down	nd	
38	Manuyama 2008	Fall-Kontroll	165	Serum PL	MetS	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
25	Huang 2010	Querschnitt	929	Plasma PL	MetS	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd	down	down	nd	nd	down	down	nd	nd	
7	Peikanova 1989	Querschnitt	11	Serum PL	hyperins. clamp, OGTT	ns	nd	up	ns	ns	ns	nd	down	ns	ns	nd	nd	ns	ns	ns	ns	ns	up	ns	ns	
30	Das 1995	Fall-Kontroll	84	Serum PL	T2D	nd	nd	ns	nd	ns	ns	nd	ns	down	nd	nd	down	down	ns	nd	nd	nd	down	nd	nd	
26	Peikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Serum TG	T2D	ns	nd	ns	ns	down	ns	nd	down	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
29	Seigneur 1994	Fall-Kontroll	49	Serum TG	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	up	ns	ns	nd	ns	ns	ns	ns	ns	nd	ns	nd	nd	ns	ns	
28	Ratzmann 1991	Fall-Kontroll	43	Serum TG	T2D	nd	nd	ns	ns	nd	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
33	Yang 2004	Fall-Kontroll	101	Serum TG	T2D	down	nd	ns	ns	ns	ns	ns	down	nd	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	ns	ns	ns	ns	
27	Peikanova 1991b	Fall-Kontroll	25	Serum TG	T2D	ns	nd	ns	ns	ns	ns	nd	ns	ns	ns	nd	nd	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
24	Kotronen 2009	Querschnitt	16	Serum VLDL	HOMA-IR	ns	ns	up	ns	up	ns	down	down	down	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd	nd	ns	ns	nd	
15	Tremblay 2004	Querschnitt	97	Serum TG	Insulin, OGTT	ns	nd	up	ns	ns	down	nd	ns	down	ns	nd	nd	ns	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	
2	Lauksanen 2002	Prospektiv	895	Serum Total	T2D/IGT Risiko	nd	nd	up	nd	nd	nd	down	nd	nd	nd	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd	ns	nd	nd	
16	Galvani 2007	Querschnitt	16	Serum Total	Insulinsuppressionstest	nd	nd	nd	nd	ns	nd	ns	nd	ns	nd	nd	nd	down	down	ns	nd	nd	nd	ns	nd	
31	Bakov 1997	Fall-Kontroll	146	Serum Total	T2D	ns	nd	up	ns	down	up	ns	down	ns	down	nd	nd	down	down	ns	nd	nd	ns	nd	nd	
37	Bakan 2006	Fall-Kontroll	52	Serum Total	T2D	nd	nd	up	nd	down	ns	nd	ns	nd	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd	ns	down	nd	nd	
36	Leskinen 2005	Fall-Kontroll	80	Serum Total	MetS	ns	nd	up	ns	ns	up	nd	down	ns	ns	nd	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	
24	Kotronen 2009	Querschnitt	16	Serum Total	HOMA-IR	ns	ns	up	up	ns	up	ns	down	ns	ns	nd	nd	ns	ns	nd	nd	ns	ns	nd	nd	
39	Nigam 2009	Fall-Kontroll	734	Serum Total	MetS	ns	nd	up	up	up	ns	nd	ns	up	ns	nd	nd	up	ns	down	nd	nd	down	down	nd	
17	Kusunoki 2007	Querschnitt	93	Serum Total	HOMA-IR (vs FA in µg/ml)	up	nd	up	up	up	up	nd	ns	ns	ns	ns	up	up	ns	ns	ns	up	up	ns	ns	
11	Pan 1994	Querschnitt	52	Muskel PL	hyperins. clamp, Insulin	nd	nd	ns	up	ns	ns	nd	up	nd	nd	nd	nd	down	nd	ns	nd	nd	ns	ns	nd	
9	Borkman 1993	Querschnitt	27	Muskel PL	Insulin	nd	nd	ns	ns	down	ns	nd	up	nd	nd	nd	nd	up	down	ns	nd	nd	ns	nd	nd	
9	Borkman 1993	Querschnitt	13	Muskel PL	hyperins. clamp	nd	nd	ns	ns	ns	up	nd	ns	nd	nd	nd	nd	down	ns	nd	nd	ns	ns	nd	nd	
10	Vessby Diabetology	Querschnitt	218	Muskel PL	hyperins. clamp	nd	nd	up	ns	ns	ns	nd	ns	ns	ns	nd	ns	ns	ns	nd	nd	ns	ns	nd	nd	
19	Aldámiz-E, 2007	Querschnitt	83	Muskel PL	Glucose, Insulin, HOMA-IR	nd	nd	ns	nd	ns	down	nd	ns	ns	ns	nd	nd	ns	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	
10	Vessby 1994	Querschnitt	218	Muskel TG	hyperins. clamp	nd	nd	up	ns	ns	ns	nd	ns	ns	ns	nd	nd	ns	ns	ns	nd	ns	ns	nd	nd	

Tabelle 2 Fettsäuren in den Studien (Rot = Wert erhöht, Blau = Wert erniedrigt, Beige= Wert nicht signifikant, Weiß = Wert nicht bestimmt)

[Studien Nr.]	Referenz	Studientyp	Teilnehmerzahl	Kompartiment	Parameter	D5D	D6D	D9D	SFA	MUFA	PUFA	PUFA-6	PUFA-3	C20-22 PUFA	Desaturations-Index
19	Aldámiz-E. 2007	Querschnitt	83	Fettgewebe	Glucose, Insulin, HOMA-I	ns	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	nd	nd
21	Sjögren 2008	Querschnitt	294	Fettgewebe	HOMA-2	ns	ns	up	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
18	Williams 2007	Querschnitt	484	Fettgewebe	MetS	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
22	Roberts 2009	Querschnitt	59	Fettgewebe-TG	HOMA-IR	nd	nd	up	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
26	Pelikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Ery PL	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd
12	Clifton 1998	Querschnitt	54	Ery totalFA	Insulin	down	nd	nd	up	nd	nd	down	ns	down	nd
6	Krächler 2007	Prospektiv	450	Total Ery FA	T2D Risiko	down	up	up	up	up	down	nd	nd	nd	down
37	Bakan 2006	Fall-Kontroll	52	Ery-membrane	T2D	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	down
34	Rodriguez 2004	Fall-Kontroll	56	EryPL	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd
37	Bakan 2006	Fall-Kontroll	52	Leuko-membrane	T2D	nd	nd	nd	up	nd	nd	nd	nd	nd	down
20	Kabagambe 2008	Querschnitt	1036	Total Ery FA	MetS	nd	nd	nd	up	up	down	down	up	nd	down
4	Warensjö 2005	Prospektiv	1360	Serum CE	MetS Risiko	down	up	up	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
1	Vessby 1994	Prospektiv	1828	Serum CE	T2D Risiko	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
3	Wang 2003	Prospektiv	2902	Serum CE	T2D Risiko	nd	nd	nd	up	down	down	nd	nd	nd	nd
29	Seigneur 1994	Fall-Kontroll	49	Serum CE	T2D	ns	nd	nd	ns	ns	ns	nd	nd	nd	nd
26	Pelikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Serum CE	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	down	nd	nd
28	Ratzmann 1991	Fall-Kontroll	43	Serum CE	T2D	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
33	Yang 2004	Fall-Kontroll	101	Serum CE	T2D	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
10	Vessby 1994a	Querschnitt	218	Serum CE	hyperins. clamp	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
13	Bamed-Lewis 2000	Querschnitt	81	Serum CE	hyperins.clamp, Insulin	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
8	Salomaa 1990	Querschnitt	520	Serum CE	Glucoseintoleranz	down	up	up	up	up	nd	down	ns	nd	nd
14	Lovejoy 2001	Querschnitt	38	Serum CE	HOMA-IR	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
23	Kawashima 2009	Querschnitt	94	Plasma CE	MetS	down	up	up	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
26	Pelikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Serum FFA	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	nd	nd	nd
33	Yang 2004	Fall-Kontroll	101	Serum FFA	T2D	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
3	Wang 2003	Prospektiv	2902	Serum PL	T2D Risiko	nd	nd	nd	up	down	ns	nd	nd	nd	nd
5	Hodge 2007	Prospektiv	3737	Serum PL	T2D Risiko	nd	nd	nd	up	ns	down	down	up	nd	nd
32	Pelikanova 2001	Fall-Kontroll	77	Serum PL	T2D	ns	ns	ns	down	up	nd	up	ns	nd	nd
29	Seigneur 1994	Fall-Kontroll	49	Serum PL Phosphatidylk	T2D	ns	nd	nd	up	ns	down	nd	nd	nd	nd
29	Seigneur 1994	Fall-Kontroll	49	Serum PL Sphingomyelin	T2D	ns	nd	nd	ns	ns	ns	nd	nd	nd	nd
34	Rodriguez 2004	Fall-Kontroll	56	Serum PL	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd
28	Ratzmann 1991	Fall-Kontroll	43	Serum PL	T2D	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
35	Rodriguez PLEF 2004	Fall-Kontroll	49	Serum PL	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	up	ns	up	nd	nd
26	Pelikanova 1991a	Fall-Kontroll	35	Serum PL	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd
33	Yang 2004	Fall-Kontroll	101	Serum PL	T2D	down	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
38	Maruyama 2008	Fall-Kontroll	165	Serum PL	MetS	down	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
25	Huang 2010	Querschnitt	929	Plasma PL	MetS	nd	nd	nd	ns	up	down	down	down	nd	nd
7	Pelikanova 1989	Querschnitt	11	Serum PL	hyperins. clamp, OGTT	nd	nd	nd	up	ns	down	down	ns	nd	nd
30	Das 1995	Fall-Kontroll	84	Serum PL	T2D	ns	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
26	Pelikanova 1991	Fall-Kontroll	35	Serum TG	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	nd	nd	nd
29	Seigneur 1994	Fall-Kontroll	49	Serum TG	T2D	ns	nd	nd	nd	up	ns	ns	nd	nd	nd
28	Ratzmann 1991	Fall-Kontroll	43	Serum TG	T2D	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
33	Yang 2004	Fall-Kontroll	101	Serum TG	T2D	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
27	Pelikanova 1991a	Fall-Kontroll	25	Serum TG	T2D	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	nd	nd	nd
24	Kotronen 2009	Querschnitt	16	Serum VLDL	HOMA-IR	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
15	Tremblay 2004	Querschnitt	97	Serum TG	Insulin, OGTT	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	Laaksonen 2002	Prospektiv	895	Serum Total	T2D/IGT Risiko	nd	nd	nd	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd
16	Galgani 2007	Querschnitt	16	Serum Total	Insulinsuppressionstest	nd	nd	ns	ns	ns	nd	ns	ns	nd	nd
31	Bohov 1997	Fall-Kontroll	146	Serum Total	T2D	nd	nd	nd	up	up	nd	down	ns	down	nd
37	Bakan 2006	Fall-Kontroll	52	Serum Total	T2D	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
36	Leskinen 2005	Fall-Kontroll	80	Serum Total	MetS	nd	up	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
24	Kotronen 2009	Querschnitt	16	Serum Total	HOMA-IR	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
39	Nigam 2009	Fall-Kontroll	734	Serum Total	MetS	nd	nd	nd	up	nd	nd	up	down	nd	nd
17	Kusunoki 2007	Querschnitt	93	Serum Total	HOMA-IR	nd	nd	nd	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd
11	Pan 1994	Querschnitt	52	Muskel PL	hyperins. clamp, Insulin	down	nd	ns	nd	nd	nd	nd	nd	down	down
9	Borkman 1993	Querschnitt	27	Muskel PL	Insulin	down	nd	nd	ns	ns	nd	ns	ns	down	down
9	Borkman 1993	Querschnitt	13	Muskel PL	hyperins. clamp	down	nd	nd	ns	up	nd	ns	ns	down	down
10	Vessby 1994a	Querschnitt	218	Muskel PL	hyperins. clamp	ns	nd	nd	nd	nd	nd	ns	ns	nd	nd
19	Aldámiz-E. 2007	Querschnitt	83	Muskel PL	Glucose, Insulin, HOMA-I	ns	nd	nd	nd	ns	ns	ns	ns	nd	nd
10	Vessby 1994a	Querschnitt	218	Muskel TG	hyperins. clamp	ns	nd	nd	nd	nd	nd	nd	ns	nd	nd

Tabelle 3 Desaturasen, SFAs, MUFAs, PUFAs, Desaturase-Index

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse:

3.6.1 Fettsäuren in den untersuchten Kompartimenten

Die Zusammensetzung der Fettsäuren in den Serumlipiden und Geweben steht in engem Zusammenhang mit der Ernährung, aber auch mit der endogenen Synthese und dem Stoffwechsel der Fettsäuren (Vessby 2003). Hier sind insbesondere die essentiellen Fettsäuren ein wichtiger Indikator für die ernährungsbedingte Erhöhung im Plasma (Baylin et al. 2006). Das Fettsäuremuster in Serum-Cholesterolestern wird wesentlich durch die Diät der letzten 2-3 Wochen beeinflusst (Vessby et al. 1980). Den größten Anteil (40-60%) an Fettsäuren in Cholesterolestern hat die Linolsäure (Katan et al. 1997). Die Phospholipide haben eine andere Zusammensetzung an Fettsäuren als die Cholesterolester mit einem höheren Anteil an Stearinsäure und C20-22 PUFAs (Aro 2003). Der Fettsäuregehalt an PUFAs in den Triglyceriden spiegelt kurzfristige Tag-zu-Tag Veränderungen wieder (Nikkari et al. 1995). Nach einer 6 wöchigen Diät konnten sowohl in den Phospholipiden und Cholesterolestern als auch in den Erythrozyten typische Veränderungen in der Zusammensetzung und Menge an Fettsäuren gefunden werden (King et al. 2006). Das Fettgewebe ist der beste Indikator für die durchschnittliche Fettzufuhr über 1 bis 2 Jahre, weil der turnover sehr langsam ist. Es wird aber eher selten untersucht (Hunter et al. 1992, Aro 2003). Die Halbwertszeit für Linolsäure im Fettgewebe wird mit etwa 680 Tagen angenommen (Dayton et al. 1966).

3.6.2 Cholesterolester im Serum

Viele der hier diskutierten Studien (n=13) analysierten die Cholesterolester. Bei den Cholesterolestern handelt es sich um eine stabile und leicht zu messende Lipidklasse. Die Cholesterolester im Serum sind in den Lipoproteinen zu finden. Hier werden sie mit Hilfe der Cholesterolestertransferproteine (CETP) zwischen den einzelnen Lipoproteinen ausgetauscht (Weber et al. 2010).

In den prospektiven Kohortenstudien [Studien 1,3,4]⁷⁹ zeigte sich als deutliche Risikokonstellation für ein metabolisches Syndrom oder für T2D eine Erhöhung von Myristinsäure (C14:0), Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), γ -Linolensäure

⁷⁹ Eckige Klammern bezeichnen die ausgewerteten Studien

(C18:3n-6) und Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6). Die Linolsäure (C18:2n-6) war dagegen erniedrigt.

In den Fallkontrollstudien waren die Ergebnisse eher uneinheitlich. Die Palmitinsäure war häufig erhöht [Studie 33, 28] die γ -Linolensäure (C18:3n-6) war erniedrigt. Die Linolsäure (18:2n-6) war nicht signifikant oder erniedrigt [Studie 26].

In den Querschnittstudien fanden sich eindeutig eine Erhöhung der Palmitinsäure, der Palmitölsäure und der Dihomo- γ -Linolensäure. Die Linolsäure war erniedrigt.

In Studien mit manifestem T2D [Studien 26,28,29] zeigte sich keine Erhöhung der γ -Linolen-Säure und der Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), während wie oben erwähnt bei T2D-Risiko-Konstellation [Studien 1,3,4,8,10,23] die γ -Linolen-Säure (C18:3n-6) erhöht war ebenso wie die Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) [Studien 1,3,4,8,10,13,14].

3.6.3 Phospholipide im Serum

Bei den Phospholipiden zeigten 14 Studien ähnliche Verhältnisse wie bei den Cholesterolestern, jedoch mit weniger signifikanten Zusammenhängen.

In den Prospektiven Kohortenstudien [Studien 3,5] war die künftige Manifestation eines T2D gekennzeichnet durch eine Erhöhung der Stearinsäure (C18:0) und der Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n6). Die Linolsäure (C20:2n6) war wie in den Cholesterolestern erniedrigt.

In den Fallkontrollstudien war das Bild sehr uneinheitlich. Die Linolsäure war erniedrigt oder nicht signifikant unterschiedlich.

Die Querschnittstudien zeigen ebenfalls keine eindeutigen Verteilungen der Fettsäuren bei T2D-Patienten oder Probanden mit Insulinresistenz.

3.6.4 Triglyceride im Serum

In der Fraktion der Triglyceride fanden sich keine eindeutigen Ergebnisse. Die untersuchten Probanden unterzogen sich zum Teil [Studie 28, 29] einer mehrtägigen diätetischen Einstellung. Alle waren vor der Blutentnahme mindestens 12 Stunden nüchtern. Eine der wenigen Arbeiten, die auch in den Triglyceriden eine Erhöhung der Palmitinsäure (C16:0) zeigt, ist die Arbeit von Tremblay et al. (2004) [Studie 15], in der

eine Erhöhung der Palmitinsäure positiv korreliert mit einer erhöhten Blut-Glucose im oralen Glucosetoleranz-Test. Die Autoren weisen auf eine sehr saubere chromatographische Trennung der Triglyceride von den anderen Fraktionen hin. Es fand sich hier auch eine positive Korrelation zwischen Palmitinsäure und Insulin. Auffällig war in den Triglyceriden eine negative Korrelation zwischen der γ -Linolensäure (C18:3n-6) und den Nüchtern-Insulinwerten, während in der Fraktion der Cholesterolester die γ -Linolensäure bei Insulinresistenz in der Regel erhöht ist. Möglicherweise spielen hier Transfermechanismen eine Rolle, die diese Fettsäure in höherem Umfang in den Cholesterolestern bindet. Triglyceride eignen sich demnach nicht als Indikatoren für T2D, allenfalls zur Kontrolle der Ernährung.

3.6.5 Gesamt-Serum

In dieser Fraktion finden sich überwiegend Erhöhungen der Palmitinsäure (C16:0), der Ölsäure (C18:1n9). Die Linolsäure (C18:2n6) ist erniedrigt. Das Fettsäuremuster an SFAs, MUFAs und PUFAs ist in den verschiedenen Fraktionen des Serums bei Insulinresistenz unterschiedlich und dadurch in der Gesamtfraktion uncharakteristisch. Insulinresistente Probanden haben in der Regel erhöhte Triglyceridwerte mit entsprechender Erhöhung der Palmitinsäure und Ölsäure [Studie 24].

3.6.6 Erythrozyt

Die Ergebnisse in der Erythrozytenmembran, in der die Fettsäuren im Wesentlichen in Phospholipiden gebunden sind, ähneln denen in Serum-PL. Der Gehalt an Fettsäuren spiegelt hier Langzeiteffekte über bis zu drei Monate wieder (Katan et al. 1997). Eine wesentliche Lipogenese oder Lipolyse findet im Erythrozyten nicht statt, da hier weder Kern noch Mitochondrien vorhanden sind. Der Energie-Stoffwechsel des Erythrozyten reduziert sich auf Glykolyse und Pentose-Phosphat-Wege. In der Erythrozytenmembran ist die Palmitinsäure (C16:0), die Palmitölsäure (C16:1) und die Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) erhöht. Die Linolsäure (C18:2n-6) ist, wenn sie denn signifikant war, erniedrigt.

3.6.7 Muskel

Die Ergebnisse an Muskelgewebe wurden anhand von Untersuchungen mit der hyperinsulinämischen Clamp gewonnen. Dabei zeigte sich bei Insulinresistenz eine nicht ganz deutliche Erhöhung der Palmitinsäure (C16:0) und der Dihomo- γ -Linolensäure (20:3n-6). Überraschenderweise war auch die Linolsäure (18:2n-6) erhöht. Deutlich erniedrigt war die Arachidonsäure (20:4n-6) (längerkettige PUFAs).

3.6.8 Fettgewebe

Im Fettgewebe werden die Fettsäuren vorrangig als Triglyceride gespeichert. Sie stellen die wesentliche Fettreserve des Körpers dar. So konnte bei Insulinresistenz für die Triglyceride des Fettgewebes gezeigt werden, dass die Myristinsäure (C14:0) und die Stearinsäure (C18:0) erniedrigt sind, die Palmitinsäure (C16:0) aber deutlich erhöht ist [Studie 22]. Diese Veränderungen waren nicht ernährungsbedingt, wie durch einen Vergleich mit dem Gehalt an ungradzahligen Fettsäuren (Pentadecansäure C15:0), die zweifelsfrei aus der Ernährung – vorwiegend vorhanden in Milchprodukten - stammen (Smedman et al. 1999), gezeigt werden konnte. Demnach handelt es sich hierbei vielmehr um Effekte der Lipogenese. Weitergehende Interpretationen sind schwierig, weil die verschiedenen Fettsäuren jeweils nur zum HOMA-IR-Index, zum BMI und zur Postglucose- Insulinsensitivität korreliert wurden [Studie 22]. Wenn untersucht, war die Arachidonsäure erhöht [Studie 18, 19].

4. Diskussion

4.1 Fettsäuren als Biomarker

In zahlreichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Fettsäurezusammensetzung im Plasma und verschiedenen Geweben in Zusammenhang mit der Insulinresistenz (bestimmt durch HOMA-IR, Glucosetoleranz-Test oder hyperinsulinämische Clamp) sowie der Entwicklung eines T2D und des metabolischen Syndroms steht. Bei der Auswertung der Literatur ergaben sich 6 Hauptkompartimente, die in der Tabelle (Tabelle 2 Fettsäuren) dargestellt sind. Im Serum wurden die Lipidklassen Cholesterolester, Triglyceride und Phospholipide untersucht, in einer Studie auch freie Fettsäuren. Auf Organ-Ebene wurden Fettgewebe, Muskel und Erythrozyten untersucht.

4.2 Nicht-essentielle Fettsäuren

Die im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz wichtigsten nicht-essentiellen Fettsäuren sind die Palmitinsäure, die Palmitölsäure, die Stearinsäure und die Ölsäure. Für Palmitin-, Stearin- und möglicherweise auch Palmitölsäure sind vor allem tierische Fette, die in der Ernährung in den letzten Jahrzehnten eine große, nur langsam abnehmende Rolle spielen, die wichtigste Nahrungs-Quelle. Daneben spielt bei adipösen und insulinresistenten Probanden die Freisetzung aus Fettdepots sowie die de-novo-Lipogenese eine wichtige Rolle. Hepatische de-novo-Lipogenese wird durch kohlehydratreiche Ernährung gefördert. Vermutlich spielt dabei die Aktivierung des wichtigen lipogenetischen Transkriptionsfaktor SREBP⁸⁰-1c durch Insulin eine wichtige Rolle. Bei Insulinresistenz ist Insulin chronisch erhöht, was vermutlich durch den gleichen Mechanismus ebenfalls die Fettsäuresynthese und auch die Sekretion von VLDL stimuliert (Glimcher et. al 2009).

4.2.1 Palmitinsäure und Palmitölsäure

Die Palmitinsäure (C16:0) ist eine gesättigte Fettsäure, die sowohl durch de-novo-Lipogenese entsteht, als auch in erheblichem Umfang durch die Ernährung zugeführt wird. Die entscheidenden Quellen sind tierische Fette wie Schweinefleisch, Rindfleisch, aber auch Milchprodukte. Sie wird bei Insulinresistenz vermehrt zu Palmitölsäure

⁸⁰ Sterol regulatory element binding protein

(C16:1) metabolisiert, was für eine Aktivierung der delta-9-Desaturase (SCD1) spricht. In der Mehrzahl der Studien findet sich bei insulinresistenten Personen in den Cholesterolestern eine erhöhte Palmitinsäure [Studien 1,3,4,8,10,13,20,28,33,37], in vielen Studien auch eine Erhöhung der Palmitölsäure [Studien 1, 3, 4, 8, 10, 13, 14, 23]. Salomaa et al. (1990) fanden im Zusammenhang mit einer erhöhten Palmitinsäure eine progressive Zunahme von normaler Glucosetoleranz, über eingeschränkte Glucosetoleranz (prädiabetische Insulinresistenz), über kürzlich diagnostizierten Diabetes bis hin zu länger bekanntem Diabetes [Studie 8]. Eine Korrelation zum Gehalt an Palmitinsäure in der Ernährung, bestimmt durch einen Ernährungsfragebogen, ließ sich hier nicht darstellen. In einer japanischen Arbeit [Studie 23] war in den Cholesterolestern die Palmitinsäure praktisch identisch zwischen Kontrollen, Adipösen und Patienten mit metabolischem Syndrom. Hingegen war die Palmitölsäure bei metabolischem Syndrom deutlich erhöht. Die Ernährungsbedingungen waren bei allen drei Gruppen weitgehend identisch. Die Ergebnisse der beiden Studien zeigen, dass neben der Ernährung die gestörte Lipogenese eine wahrscheinliche Ursache für die erhöhte Palmitinsäure oder Palmitölsäure angesehen werden kann. In einzelnen Arbeiten gab es bei diabetischen Probanden (T2D) keine Unterschiede in dem Gehalt an Palmitinsäure, weder in den Serum-Cholesterolestern noch in den Serum-Phospholipiden oder in den Erythrozyten-Phospholipiden. Dieses wurde in einer Studie [Studie 26] auf eine bei den Diabetikern geringere Fettzufuhr, speziell saturierter Fettsäuren zurückgeführt. Hier zeigten sich auch keine Palmitinsäure-Unterschiede in den freien Fettsäuren im Serum oder im Gehalt der Triglyceride. Es zeigte sich sogar ein niedrigerer Gehalt von Palmitinsäure in den Erythrozyten- und Plasma-Phospholipiden, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war. Offensichtlich spielt hier, anders als in den oben diskutierten Studien, die ernährungsbedingte Zufuhr saturierter Fettsäuren die wesentliche Rolle.

Die erhöhte Palmitinsäure kann direkte Auswirkungen auf die Insulinresistenz haben. So konnte nun gezeigt werden, dass Palmitinsäure (C16:0) in Skelettmuskelzellen den proinflammatorisch wirkenden Transkriptionsfaktor nuclear factor- κ B (NF- κ B) aktiviert und im Gefolge die Translokation des GLUT4-Rezeptors stark vermindert ist. Dieser Effekt kann durch kürzerkettige Fettsäuren nicht ausgelöst werden (Hommelberg et al. 2009, Zhang et al. 2010). Antagonisiert werden kann dieser Effekt anscheinend durch Ölsäure, wodurch Fettsäuren vermehrt mitochondrial oxidiert werden (Coll et al. 2008). Auch in der Erythrozytenmembran ließ sich bereits viele Jahre vor Ausbruch eines T2D

(Krachler et al. 2007) als auch bei manifestem T2D (Bakan et al. 2006) eine Erhöhung der Palmitinsäure nachweisen.

4.2.2 Stearinsäure

Ein uneinheitliches Bild zeigt sich bei der Stearinsäure (C18:0). In Serum-CE von insulinresistenten Patienten wurde in einigen Fällen eine Erhöhung der Stearinsäure beobachtet [Studien 3, 33], möglicherweise ein Hinweis auf erhöhte Zufuhr tierischen Fettes mit der Nahrung, oder aber auf erhöhte endogene Synthese von Stearinsäure durch die Elongase ELOVL6. Eine Mausstudie hat gezeigt, dass ELOVL6 in Lebern von insulinresistenten Mäusen induziert wird und an der Entwicklung der Insulinresistenz ursächlich beteiligt ist (Matsuzaka et al. 2009).

Im Fettgewebe zeigte sich eine signifikante Verminderung der Stearinsäure [Studien 18, 22]. Im Einzelnen fand sich eine negative Korrelation bei Insulinresistenz für den Gehalt an Stearinsäure in der Triglycerid-Fraktion und mit der Größe der Fettzellen. Dieser Effekt war unabhängig von der Ernährung [22].

4.2.3 Ölsäure

Die Ölsäure (C18:1n-9) war häufig im Gesamt-Serum von insulinresistenten Personen erhöht [Studien 31,36,17,24]. Wahrscheinlich ist dies auf den durchschnittlich erhöhten Serum-Gehalt an Triglyceriden, wo Ölsäure angereichert ist, zu erklären. Auffällig häufig war Ölsäure auch in Serum-CE erhöht [Studien 4,33,23]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Probanden im Durchschnitt einen hohen BMI und damit einen hohen Körperanteil an (Ölsäure-reichen) Triglyceriden haben. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ölsäuremolekül an Cholesterol verestert wird, würde dadurch steigen.

4.3 Essentielle Fettsäuren

4.3.1 Omega-6-Fettsäuren

4.3.1.1 Linolsäure, γ -Linolensäure, Dihomo- γ -Linolensäure

Bei der Linolsäure (C18:2n-6) handelt es sich um eine essentielle Fettsäure, die besonders in pflanzlichen Ölen (Sonnenblumenöl, Distelöl) und in Walnüssen vorkommt. Diese findet sich im Serum von insulinresistenten Personen in der Regel signifikant erniedrigt. Die aus der Linolsäure synthetisierten Fettsäuren γ -Linolensäure (C18:3n-6) und Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) sind dagegen typischerweise erhöht. Wie bei der Delta-6-Desaturase (s.u.) dargestellt wird, könnte der geringere Gehalt an Linolsäure in insulinresistenten Personen auf eine erhöhte Konversion von Linolsäure zu γ -Linolensäure und Dihomo- γ -Linolensäure zurückzuführen sein. In Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass Insulin die für die zelluläre Synthese der Delta-5- und Delta-6-Desaturasen spezifische mRNA aktiviert (Brenner 2003). Eine alternative Erklärungsmöglichkeit ist eine geringere Aufnahme von pflanzlichen Ölen, welche häufig einen hohen Linolsäureanteil aufweisen. Gegen diese Erklärung spricht der Umstand, dass das Konversionsprodukt, die γ -Linolensäure (C18:3n-6), typischerweise erhöht ist.

Die Linolsäure-Ergebnisse in den Erythrozytenmembranen und in Fettgewebszellen sind uneinheitlich. In der Muskelzelle fand sich hingegen bei Pima-Indianern mit erhöhter Insulinresistenz ein vermehrter Gehalt an Linolsäure (C18:2n-6) [Studie 11], ebenso bei Finnen in der FINMONICA-Studie [Studie 9]. Warum Linolsäure (C18:2n-6) höher ist, muss zunächst offen bleiben. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass sie kausal an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt sein könnte. An Rattenmuskeln konnte z.B. gezeigt werden, dass eine erhöhte Konzentration an Linolsäure, ebenso eine erhöhte Konzentration an Ölsäure den insulininduzierten Glut-4-Transport in die Zellmembran hemmt, die Palmitinsäure jedoch nicht (Zhao et al. 2010).

In den Cholesterolestern [Studien 1,3,4,9,10,23] findet sich bei geringer Linolsäure ein vermehrter Gehalt an γ -Linolensäure (C18:3n-6). Von Natur aus kommt die γ -Linolensäure vermehrt nur in wenigen Pflanzen wie Nachtkerzen oder Gurkenkraut vor (Ratnayake und Galli 2009), ein vermehrter Gehalt ist also eher metabolisch durch Konversion von Linolsäure bedingt. Hier spielt offensichtlich die in der Insulinresistenz

erhöhte Aktivität der Delta-6 Desaturase (Vessby 2003) eine entscheidende Rolle für die Relation von niedriger Linolsäure zu vermehrter γ -Linolensäure bei Probanden mit erhöhter Insulinresistenz.

Ähnlich sind die Ergebnisse für die Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6), die im Wesentlichen in allen Kompartimenten erhöht gefunden wurde. Auch hier scheidet eine vermehrte Zufuhr über die Ernährung aus, da diese Fettsäure in nur geringem Umfange in tierischen Geweben vorkommt (Ratnayake und Galli 2009). In den betreffenden Arbeiten [1, 3, 4, 8, 10] korreliert dies in den Cholesterolestern mit einer Erhöhung der γ -Linolensäure und passt zum Syntheseweg über die Delta-6 Desaturase und die Elongase. Die Ergebnisse in den Serum-Phospholipiden sind nicht ganz so deutlich [3,5, 32]. Es findet sich aber auch hier die Konstellation erhöhte Dihomogamma-Linolensäure bei erniedrigter Linolsäure.

Auffällig war, dass in einigen Studien im Gesamt-Serum [31], in Phospholipiden [30, 33] und in den Cholesterolestern [28] des Serums erniedrigte Werte von γ -Linolensäure (C18:3n-6) und Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) zu finden waren. Interessanterweise handelt es sich bei diesen Studien um Vergleiche zwischen T2D und gesunden Kontroll-Probanden. Vermutlich ist bei T2D im Gegensatz zur prä-diabetischen Insulinresistenz die Konversion von Omega-6-Fettsäuren nicht erhöht. Diese Hypothese wird durch ältere Arbeiten (Schrade et al. 1963, Tilvis et al. 1986 und 1988) gestützt, die zeigen, daß in T1D und schlecht kontrolliertem T2D die ω -6-Konversionsprodukte der Linolsäure im Plasma sogar reduziert sind. Insulin scheint eine wichtige Rolle zu spielen, da der Serumgehalt von Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) durch Insulin-Therapie in diesen Diabetikern wieder normalisiert werden konnte. Diese Erklärung wird gestützt durch tierexperimentelle Studien. So konnte bei einem genetischen T2D-Tiermodell (eSS⁸¹-Ratten) gezeigt werden, dass die Delta-6 und Delta-5-Desaturasen nicht aktiviert waren und auch die mRNA nicht erhöht war im Vergleich mit gesunden Ratten. Bei Versuchstieren, die einen durch Kohlehydrat-Zufuhr induzierten T2D hatten, zeigte sich im Gegensatz zu den eSS-Ratten eine Aktivierung der Delta-5-, Delta-6- Desaturasen und der mRNA. Offensichtlich können andere Wechselwirkungen (u.a. PPAR⁸²- α und PPAR- γ , SREBP, Leptin) bei T2D-Versuchstieren (eSS-Ratten) die

⁸¹ e Stilmann-Sagado-rats

⁸² PPAR proteosome proliferator activated receptor

unter experimenteller Insulinzufuhr beobachtete Stimulation der Desaturasen aufheben (Montanaro et al. 2003).

4.3.1.2 Arachidonsäure

Die Arachidonsäure (C20:4n6) entsteht über eine Delta-5-Desaturase aus der Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n6), allerdings nicht in nennenswertem Umfang (Johnson et al. 1997). Die geringe Konversionsrate könnte erklären, warum Arachidonsäure im Serum von insulinresistenten Personen seltener als Dihomo- γ -Linolensäure erhöht ist. Ebenso wie im Serum fanden sich in den Erythrozyten uneinheitliche Ergebnisse, wohl weil Arachidonsäure als Substrat für Prostaglandine und Leukotriene mit Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen metabolisiert wird (Calder und Grimble 2002). In zwei Studien wurde gefunden, dass in den Skelettmuskelzellen die Arachidonsäure erniedrigt ist [Studie 9, 11]. Wie in diesen Arbeiten diskutiert, könnte dies die Wirkung von Insulin auf die Konversion von Arachidonsäure in Eikosanoide repräsentieren. Es ist möglich, dass die geänderte Zusammensetzung der muskulären Zellmembran mit einer Verminderung der PUFAs die Insulinwirkung hemmt, indem der Insulinrezeptor und die Glucosetransporter in dieser geänderten Membranumgebung in ihrer Funktion, bzw. ihrem Einbau gestört sind. In Folge der membraninduzierten Insulinresistenz wird angenommen, dass Insulin die Wirkung der Delta-5 Desaturase nicht fördern kann und deshalb höher desaturierte Fettsäuren in der Skelettmuskelzelle nicht generiert werden können (Loizou et al. 1999). An Fettzellen adipöser Frauen konnte gezeigt werden, dass Arachidonsäure die Glucoseaufnahme in die Fettzelle vermindert, indem die Translokation von Glut 1 in die Zellmembran gehemmt wird (Malipa et al. 2008). Die Arachidonsäure zeigt sich auch in den Studien [18] und [19] im Fettgewebe erhöht.

4.3.2 Omega-3-Fettsäuren

Für die vorwiegend in Fischöl vorkommenden ω -3-Fettsäuren Docosapentaensäure (DPA, C22:5n-3) und Docosahexaensäure (DHA, C22:6n-3) sind die Ergebnisse uneinheitlich, aber doch deutlich mit den Ergebnissen der Eicosapentaensäure (C20:5n-3) korreliert, der Ausgangssubstanz für DPA und DHA. Eine Zuordnung zur Insulinresistenz ist jedoch nicht darstellbar.

α -Linolensäure (C18:3n-3), eine vorwiegend in Pflanzen vorkommende essentielle Fettsäure, war in allen Kompartimenten, wenn statistische Signifikanz erreicht wurde, erniedrigt und entsprach damit im Verteilungsmuster der Linolsäure. Es könnte also, ähnlich wie bei der Linolsäure (C18:2n-6), eine erhöhte Konversion bei insulinresistenten Personen vorliegen. Dagegen spricht, dass eine Konversion von α -Linolensäure (C18:3n-3) in die längerkettigen Omega-3-Fettsäuren beim Menschen eher gering ist (Calder et al. 2009, Galli et al. 2009) und mit 0.2 % beziffert (Pawlosky et al. 2001) wird. Außerdem wird α -Linolensäure (C18:3n-3) bevorzugt in der beta-Oxidation zu Acetyl-CoA abgebaut (DeLany et al. 2000). Es ist also wahrscheinlich, dass die beobachtete Erniedrigung der α -Linolensäure auf einen diätetischen Effekt bei einem geringen Anteil an pflanzlichen Fetten in der Ernährung zurückzuführen ist.

4.4 Fettsäureveränderungen und pathophysiologische Effekte

Fettsäuren in der Ernährung spielen eine Schlüsselrolle bei der Verwertung von Nahrungsbestandteilen sowohl zur akuten Bereitstellung von Energie als auch zur Speicherung. Neben dem energetischen Effekt kommen zwei Mechanismen zum Tragen. Zum einen können Fettsäuren schnell und direkt auf die Gentranskription wirken, zum anderen können sie die Signaltransduktion über die Zellmembran modulieren, in dem durch diese Fettsäuren die Zusammensetzung der Zellmembran verändert wird (Clarke et al. 1997). Offenbar sind solche Langzeiteffekte bei der Entwicklung des T2D von Bedeutung.

Mit Hinblick auf die beobachteten Änderungen in den Fettsäureprofilen stellt sich die Frage, ob bestimmte Fettsäuren oder Fettsäureklassen ursächlich an der Entwicklung der Insulinresistenz beteiligt sind bzw. davor schützen. Eine Möglichkeit, dies zu testen sind Fettbelastungen und Lipidinfusionsexperimente, in welchen die freien Fettsäuren

(FFS) akut erhöht werden. Bereits bei Gesunden führt die Belastung mit FFS nicht sofort, aber nach 3 ½ Stunden zu einer Insulinresistenz (Roden et al. 1996), die vergleichbar war mit T2D Patienten (Rothman et al. 1992) und deren scheinbar gesunden Nachkommen (Rothman et al. 1995). Die Infusion von Lipiden führt bei gesunden Probanden zu einer Verschlechterung der Glukose-Verwertung. Dieser Effekt war besonders deutlich, wenn die Lipide einen hohen Anteil von SFAs und MUFAs enthielten (Stefan et al. 2001). Bei Patienten mit leichtem Typ 2 Diabetes führt eine Belastung mit freien Fettsäuren im Akutversuch bereits zu einer deutlichen Verschlechterung des oralen Glucosetoleranz-Testes. Dieses ist wohl ein spezifischer Effekt der Fettsäuren, bei isoenergetischer Umstellung mit Ersatz des Fettanteils durch Eiweiß wird nämlich keine Verschlechterung beobachtet (Anderson et al. 1975). Daneben führt die langzeitige Belastung der Inselzellen des Pankreas durch freie Fettsäuren zu einer Behinderung der Insulinausschüttung aus der Beta-Zelle (Nolan et al. 2006).

Interessanterweise haben die verschiedenen Fettsäuren eine durchaus unterschiedliche Wirkung auf Glukoseregulation und Fettstoffwechsel. So konnte gezeigt werden, dass ein hoher Anteil an n-6 PUFAs die Insulinbindung am Fettgewebe verbessert und ebenso den insulinstimulierten Glukosetransport in die Zelle, sowohl bei diabetischen wie auch nichtdiabetischen Ratten. Dieser Effekt war nicht zu beobachten, wenn der Anteil an SFA deutlich erhöht wurde. Wenn n-6 Fettsäuren durch langkettige n-3 Fettsäuren ersetzt werden, verbessert sich der Glucosestoffwechsel deutlich. Diese Aussagen gelten für Muskel- und Fettgewebe (Storlien et al. 1987). Möglicherweise entfalten n-3 Fettsäuren über den G-Protein-Rezeptor GPR120 eine anti-inflammatorische Wirkung und erhöhen so die Insulinsensitivität bei Adipösen (Oh et al. 2010). Zusätzlich fördern PUFAs ihre eigene Lipidoxidation und hemmen die Expression der Gene für die Lipogenese (Second-Messenger-Funktion).

Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.6.2) dargestellt, sind Nahrungs-Supplementationsstudien eine weitere Möglichkeit, den Einfluss von Fettsäuren auf die Insulinresistenz zu beurteilen. In einigen wenigen kontrollierten Ernährungsstudien wurde getestet, welchen Einfluss FS Klassen auf die Insulinresistenz bzw. –Sensitivität haben. Wenn der Anteil von SFAs erniedrigt und der Anteil von MUFAs unter isoenergetischen Konditionen erhöht wird, nimmt die Insulinsensitivität zu. Dies zeigt sich jedoch nicht bei Probanden, die schon einen hohen (über 37%) Anteil von Fett in

der Ernährung haben. Ein zusätzlicher Effekt durch die Zugabe von n-3 PUFAs konnte nicht gezeigt werden (Vessby et al. 2001). Bei einem kontrollierten cross-over-Vergleich von Diäten, die reich an SFAs waren mit solchen mit einem größeren Anteil an PUFAs zeigte sich unter PUFA-reicher Diät eine bessere Insulinsensitivität, gemessen mit der hyperinsulinämischen Clamp (Summers et al. 2002).

Diese Ergebnisse korrelieren mit den Auswertungen der Beobachtungsstudien bei Insulinresistenz und T2D, wo mehrheitlich eine signifikante Erhöhung der SFAs, speziell der Palmitinsäure gefunden wurde, während die Gesamtheit der untersuchten n-6 PUFAs erniedrigt war. Die Gesamtheit der n-3 PUFAs war hingegen uneinheitlich. Im Einzelnen waren lediglich die Dihomo- γ -Linolensäure (20:3n-6) und - in deutlichem Kontrast zur Gesamtheit der n-6 PUFAs - die Arachidonsäure (20:4n-6) in mehreren Studien erhöht (siehe Tabelle der Fettsäuren). Unter Einwirkung der Delta-6 Desaturase scheinen die höher desaturierten PUFAs einen Verteilungseffekt für Lipide zu haben. Ausserdem wird in der Leberzelle die de-novo-Fettsäuresynthese gehemmt, der Triglycerid-Ausstoss reduziert und die Fettsäureoxidation in Peroxisomen und Mitochondrien gefördert (Clarke et al. 1997).

Insbesondere der Zusammenhang zwischen DHA (C22:6n3) in der Zellmembran und verbesserter Insulinwirkung führte zu der Überlegung, ob bereits die Ernährung im frühen Kindesalter hier eine wegbereitende Rolle für die spätere Entwicklung einer Insulinresistenz spielen könnte. So konnte gezeigt werden, dass Kinder, die gestillt wurden, einen höheren Anteil an DHA in den Zellmembranen hatten als Kleinkinder, die anders ernährt wurden (Baur et al. 1998).

Inzwischen wird diskutiert, dass die verstärkte mütterliche Zufuhr bestimmter Fettsäuren, besonders aus der Omega-6-Reihe, bereits Auswirkungen auf die spätere Entwicklung eines Diabetes, indem bereits beim Fetus die mitochondriale beta-Oxidation beeinflusst wird und für den Fettstoffwechsel spezifische DNA bzw. deren Regulatoren epigenetisch verändert werden (Heerwagen et al. 2010, Innis 2011).

Insgesamt scheint beim Erwachsenen der Zusammenhang zwischen Fettsäuren und Insulinresistenz sehr komplex zu sein. Es kristallisiert sich heraus, dass in der Zellmembran ein erhöhter Anteil an SFAs mit einer Insulinresistenz korreliert, während die PUFAs bei Insulinresistenz in der Zellmembran eher erniedrigt sind.

Andererseits verschlechtert eine unspezifische Langzeitbelastung mit freien Fettsäuren die Insulinsensitivität, ohne daß dies einer bestimmten Fettsäuregruppe zugeordnet werden konnte (Boden et al. 1994). Gerade in der Skelettmuskelzelle zeigt sich, dass n-3 und n-6 PUFAs doch einheitlich in der Membran erniedrigt sind. Dazu passt auch die immer wieder gefundene Verminderung der Delta-5 Desaturase. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung der Delta-5 Desaturase die Insulinsensitivität deutlich verbessert (Clarke 2000).

4.5 Desaturasen und Regulationsmechanismen

Desaturasen sind mikrosomale Enzyme, die substratspezifisch Doppelbindungen vorwiegend in Fettsäuren einbauen. Während die Delta-9 Desaturase (SCD) die SFAs zu MUFAs reduziert, stellen die Delta-5 Desaturase (D5D, FADS1) und Delta-6 Desaturase (D6D, FADS2) zusammen mit den Elongasen ELOVL5 und ELOVL2 die wichtigsten Enzyme für die Umwandlung der essentiellen Fettsäuren α -Linolensäure (C18:3n-3) und Linolsäure (C18:2n-6) in die längerkettigen PUFAs dar. Sie sind damit Schlüsselsubstanzen für die Bereitstellung von langkettigen PUFAs sowohl als Membranbestandteil als auch als Ausgangssubstanz für die Synthese von Prostaglandinen, Thromboxanen und anderen Eicosanoiden. Dabei sind die n-6-Eicosanoide überwiegend proinflammatorisch, prothrombotisch und vasokonstriktiv, während die n-3-Eicosanoide eher antagonistisch wirken (Martinelli et al. 2009).

Die Ergebnisse für die Desaturasen sind aus den Relationen der entsprechenden Fettsäuren hergeleitet (Desaturase-Index), vereinzelt über die mRNA (Sjögren et al. 2008), und stellen somit keine eigenständigen Ergebnisse dar. Die Delta-5 Desaturase ist einheitlich erniedrigt in allen Kompartimenten. Die Delta-6 Desaturase ist im Wesentlichen erhöht, für die Skelettmuskelzelle liegen keine, bzw. nicht signifikante Ergebnisse vor, ebenso für Fettgewebe. Der erhöhte Nachweis von Delta-6 Desaturase in Zusammenhang mit Insulinresistenz lässt sich nicht so eindeutig interpretieren. Möglicherweise handelt es sich hier lediglich um ein Ergebnis, das aus den erhöht gefundenen Anteilen von γ -Linolensäure (C18:3n-6) und Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) resultiert. Die Delta-9 Desaturase ist im Fettgewebe, in den Erythrozyten und im Serum erhöht, in der Skelettmuskelzelle nicht untersucht, bzw. nicht signifikant.

Auffällig ist, dass die Linolsäure bei den Cholesterolestern überwiegend erniedrigt ist, wohl weil bei der Verstoffwechslung eine Desaturierung und Elongation zur γ -Linolensäure und schließlich zur Dihomo- γ -Linolensäure stattfindet (n-6 Stoffwechselweg).

Das entscheidende Enzym für die Desaturierung ist die Delta-6 Desaturase, die relativ schnell die Umwandlung in die γ -Linolensäure veranlasst. Die anschließende Elongation zur Dihomo- γ -Linolensäure findet wesentlich langsamer statt, so dass es insgesamt zu einem Stau auf der Stufe der γ -Linolensäure kommt.

Bei der α -Linolensäure (18:3n-3) (n-3 Stoffwechselweg) ist die Delta-6 Desaturase an der Metabolisierung beteiligt, allerdings nur in geringem Umfang und in Konkurrenz zum n-6 Stoffwechselweg. Die Stoffwechselprodukte im n-3 Stoffwechselweg wären dann im Wesentlichen die Eicosatetraensäure, die Eicosapentaensäure und die Docosapentaensäure (Ratnayake et al. 2009). Ergebnisse über diese Metabolisierung und deren Beeinflussung beim metabolischen Syndrom liegen nicht vor. Es wird jedoch angenommen, dass nach dem Desaturierungsschritt dann eine verstärkte Oxidation in den Mitochondrien stattfindet. Es gibt Hinweise, dass in Zusammenhang mit der Adipositas die Oxidation von Fettsäuren in der Leber verstärkt wird (Iozzo et al. 2010). Bereits bei Adipösen sind höhere Delta-6 Desaturasen Aktivitäten und niedrigere Delta-5 Desaturasen (D5D) Aktivitäten nachweisbar, woraus geschlossen wird, dass eine erniedrigte D5D eine Zuordnung zu abdomineller Fettsucht möglich macht. Die erniedrigte Delta-5 Desaturase Aktivität wird als frühes Zeichen der Entwicklung eines metabolischen Syndroms diskutiert (Warensjö et al. 2005).

Die Delta-9 Desaturase (SCD1) spielt eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Palmitinsäure und Stearinsäure in Palmitölsäure und Ölsäure respektive. Diese beiden MUFAs sind wichtige Ausgangsprodukte für die Synthese verschiedener Arten von Lipiden (Phospholipide, Triglyceride, Cholesterolester, Wachsester und Alcyl-Diacyl-Glycerole). Außerdem werden MUFAs eine Rolle als Mediatoren in der Signaltransduktion und in der zellulären Differenzierung zugeschrieben (Bradley et al. 2008, Yonezawa et al. 2008). SCD1 wird aktiviert durch kohlehydratreiche Ernährung, über 40-fach gegenüber dem Fastenzustand. Unter normalen Umständen findet sich ein relativ hoher Gehalt im weißen und braunen Fettgewebe. In Lebergewebe und Herz wird SCD1 durch eine kohlehydratreiche Ernährung massiv ausgeschüttet (Paton und Ntambi 2009).

Ein Mangel an SCD1 scheint eine vermehrte Fettsäure-Oxidation in den Mitochondrien und damit in der Energiegewinnung zu induzieren und führt letztlich zur Gewichtsabnahme, erhöhtem Stoffwechsel und verbesserter Insulinsensitivität. Vice versa ist anzunehmen, dass die Aktivierung von SCD1 in Zusammenhang mit Insulinresistenz, Fetteinlagerung und metabolischem Syndrom steht (Paton und Ntambi 2008).

4.6 Gesamtheit der Kompartimente

Bezogen auf die Gesamtheit der Kompartimente ergibt sich bei Insulinresistenz und T2D folgendes Bild. Die Auswertung der bisherigen Literatur zeigt, dass im Gesamt-Serum häufig die Palmitinsäure erhöht ist, etwas weniger häufig die Palmitölsäure (C16:1) und die Ölsäure (C 18:1n-9). Linolsäure (C18:2n-6) dagegen war im Gesamtserum oft erniedrigt. Ein sehr ähnliches aber noch konsistenteres Muster zeigte sich in den Serum-Cholesterolestern, mit Erhöhung von Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3n-6) und niedrigerer Linolsäure (C18:2n-6). In Serum-PL und Serum-TG und Erythrozyten sind dieselben Trends zu beobachten, wenn auch die Ergebnisse deutlich uneinheitlicher sind und seltener eine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Im Muskel war die Linolsäure (C18:2n-6) und die Dihomo- γ -Linolensäure (C 20:3n-6) in einigen Studien erhöht, während in diesen Studien die Arachidonsäure (C20:4n-6) erniedrigt war.

Interessanterweise ist auch die Lignocerinsäure (C24:0) im Plasma einheitlich in der Mehrzahl der Arbeiten erniedrigt. Möglicherweise spiegelt dies verminderte Elongase-Aktivitäten wieder. Eine vermehrte Oxidation ist bei T2D eher unwahrscheinlich.

Die anderen mittel- und längerkettigen Fettsäuren bieten ein uneinheitliches Bild. Dieses mag z.T. auch daran liegen, dass die Differenzen so minimal sind, dass eine Signifikanz nicht herausgearbeitet werden konnte.

Wenn man jetzt die Fettsäuren nach ihrem Sättigungsgrad betrachtet, so sind die gesättigten Fettsäuren (SFAs) in der Regel erhöht, die MUFAs sind in der Regel ebenfalls erhöht, die PUFAs werden in verschiedenen Arbeiten teils erhöht und teils erniedrigt gefunden. Werden sie weiter aufgeschlüsselt, so zeigt sich jedenfalls in den Serumkompartimenten eine erniedrigte Konzentration für PUFAs n-6, ebenso wie für

PUFAs n-3. Die PUFAs C20-22 finden sich ganz deutlich in den Zellkompartimenten (besonders Muskel) erniedrigt, im Serum ebenfalls erniedrigt, aber weniger deutlich.

Bei zusammenfassender Betrachtung der SFAs sind diese in der Erythrozytenmembran ziemlich einheitlich bei Insulinresistenz erhöht, ebenso mehrheitlich in den Untersuchungen im Serum, erniedrigt waren sie in einzelnen Arbeiten, wenn die Patienten mit Glibenclamiden behandelt wurden oder es sich um einen frisch diagnostizierten T2D handelte. Bei diätetisch behandeltem T2D fand sich keine Erhöhung der SFAs (Pelikanova et al. 2001).

Im Fettgewebe zeigt sich im Zusammenhang mit der Insulinresistenz auch die SCD erhöht. Meistens wird die SCD indirekt bestimmt und reflektiert die Enzymaktivität für die Lipogenese in der Leber. Von Sjögren et al (2008) konnten im Fettgewebe nachgewiesen werden, dass sowohl die Desaturase-Indices für SCD als auch die Messenger-RNA für SCD konkordant mit der Insulinresistenz erhöht waren. Daraus konnte auch der Schluss gezogen werden, dass der Desaturase-Index im Fettgewebe (C16:1/C16:0 und C18:1/C18:0) repräsentativ für die Desaturasen im Fettgewebe ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Roberts et al. 2009. Es ist letztlich nicht klar, ob beim Menschen die Aktivität vorwiegend auf der C16:0 Desaturierung oder auf der C18:0 Desaturierung liegt, wie Warensjö et al. (2005) gefunden haben. Zusammenfassend kann man lediglich sagen, dass die erhöhte SCD-Aktivität im Fettgewebe den gestörten Fettstoffwechsel repräsentiert und in engem Zusammenhang mit der Insulinresistenz steht.

Ein entsprechender Zusammenhang zwischen der Delta-5 und der Delta-6 Desaturase wurde hier für das Fettgewebe nicht gefunden.

Es kann in diesem Zusammenhang nur andiskutiert werden, dass bei Insulinresistenz eine deutlich erhöhte Fettsäuresynthese gefunden wird (Menendez et al. 2009). Das lässt zumindest die Frage offen, ob der hohe Gehalt an Palmitinsäure bei Insulinresistenz Folge einer entsprechenden diätetischen Belastung ist oder aber lediglich die de-novo-Lipogenese von Palmitinsäure darstellt.

Eine weitere wichtige Elongase des endoplasmatischen Retikulums stellt die ELOVL6 dar (Matsuzaka und Shimano 2009), die in verschiedenen Geweben Palmitat zu Stearat verlängert und auch zu weiteren längerkettigen Fettsäuren. Dieses Enzym wird über SREBP reguliert. Hierüber wird nun auch die Transkription des

Insulinrezeptorsubstrates (IRS2) supprimiert und damit der Ausprägung einer Insulinresistenz. Damit haben die Vermehrung der SFAs, speziell Palmitinsäure und Stearinsäure, sowie die Insulinresistenz möglicherweise eine gleiche Ursache.

4.7 Bevölkerungsunterschiede Pima, Amerinder im Amazonas, Eskimos

Interessanterweise finden sich bei Amazonas-Indianern stark erhöhte Werte der Palmitölsäure (C16:1n-7) und deutlich erniedrigte Werte der Linolsäure (C18:2n6) bei gesunden Frauen mit normalen Insulinwerten und einem HOMA-IR-Index, der mit der gesunden schwedischen Population vergleichbar ist. Bei Probanden aus dem westlichen Kulturkreis ist diese Konstellation mit einer Insulinresistenz verknüpft. Offenbar spielen die Ernährungsgewohnheiten und die körperliche Aktivität eine wichtige Rolle und schützen vor der Entwicklung einer Insulinresistenz, jedenfalls, wenn die Bevölkerungsgruppe sich auf dem Jäger- und Sammlerniveau bewegt (Vessby et al. 2010).

Bei den Pima-Indianern in Arizona ist eine hohe T2D-Prävalenz zu beobachten, die in Zusammenhang mit einer reduzierten Delta-5-Desaturase-Aktivität gesehen wird. Die meisten in der Nahrung zugeführten Fettsäuren benötigen für die Umwandlung in langkettige PUFAs Desaturasen und Elongasen. Eine Ausnahme bilden nur die in Fischöl enthaltenen Fettsäuren. Es wird eine genetische Determination vermutet, die dazu führt, dass für den Einbau in die Muskelzellmembran die längerkettigen höher ungesättigten PUFAs nicht ausreichend gebildet werden und so eine Insulinresistenz der Muskelzelle entsteht. Die Delta-9-Desaturase ist ebenso wie Elongasen bei den Pima-Indianern positiv mit Adipositas korreliert, nicht aber mit Insulinresistenz (Pan et al. 1995). Die T2D-Prävalenz hat sich in den letzten 40 Jahren bei den Pima-Indianern kaum verändert hat. Es fanden sich lediglich Verschiebungen zu den jugendlichen Altersgruppen 5-14 Jahre und Verminderungen in der Gruppe 25-34 Jahre. Insgesamt stieg der BMI-Index in dieser Zeit um 19% an (Pavkov et al. 2007).

Bei einem Vergleich der Insulinresistenz als Prädiktor für T2D bei Probanden mit normaler Glucosetoleranz hatten die genetisch ähnlichen Pima-Indianer aus Mexico eine deutlich geringere Insulinresistenz, was nur zu einem Teil auf einen niedrigeren BMI zurückzuführen war. Auch nach Korrektur für diesen Faktor blieben die Unterschiede deutlich, was auf die von Geburt an unterschiedlichen Lebensbedingungen zurückgeführt wird (Esparza-Romero et al. 2010). Insbesondere die sedente Lebensweise mit einem höheren Anteil an Fett und Kohlehydraten in der Ernährung bei geringerer körperlicher Aktivität der Arizona Pima-Indianer wird als Ursache angesehen. Die Pima-Indianer in Mexiko hingegen leben traditionell in den Sierra Madre Bergen im Nordwesten Mexikos mit wesentlich größerer körperlicher Aktivität (Esparza et al. 2000).

Eskimos, die einen hohen Anteil an n-3-Fettsäuren (in Fischöl) zu sich nehmen, haben selten T2D trotz verbreiteter Adipositas (Mouratoff et al. 1967).

5. Zusammenfassung

Die Auswertung der bisherigen Literatur zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen einem veränderten Fettsäureprofil und der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes in späteren Jahren. Schwerpunktmäßig sind die gesättigten Fettsäuren und die daraus durch Desaturierung abgeleiteten MUFAs erhöht und die PUFAs erniedrigt. Am deutlichsten ist dies für Palmitinsäure einerseits und Linolsäure andererseits. Ein erhöhtes T2D-Risiko geht einher mit einer Erhöhung der Palmitinsäure, der γ -Linolensäure und der Dihomo- γ -Linolensäure. Bei manifestem T2D ist die Palmitinsäure erhöht, die γ -Linolensäure und die Dihomo- γ -Linolensäure sind erniedrigt.

Untersuchungen in verschiedenen Kulturkreisen zeigen, dass neben ernährungsbedingten Ursachen für einen T2D genetische Komponenten eine Rolle spielen, letztlich aber auch unterschiedliche körperliche Aktivitätsmuster die Insulinresistenz wesentlich beeinflussen können. Insbesondere bedingen sich Insulinresistenz und Adipositas gegenseitig. Dieses ist in Übereinstimmung mit den bisherigen Hypothesen zur Entstehung eines T2D und möglichen Präventionsmaßnahmen.

Auf zellulärer Ebene kann über die Wirkungen spezifischer Fettsäuren auf Membranfluidität, Signaltransduktion und Genexpression die Entstehung einer Insulinresistenz und in Verbindung mit der Betazell-spezifischen Lipotoxizität letztendlich die Entwicklung des metabolischen Syndroms im Ansatz erklärt werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

aaO am angegebenen Ort

BMI Body Mass Index

CETP Cholesterolestertransferproteine

CHD coronary heart disease

D5D Delta-5-Desaturase

D6D Delta-6-Desaturase

DHA Docosahexaensäure

DPA Docosapentaensäure

EFA esterified fatty acids

ELOVL2 Elongation of very long chain fatty acids protein 2

ELOVL5 Elongation of very long chain fatty acids protein 5

ELOVL6 Elongation of very long chain fatty acids protein 6

eSS-Ratten e Stilmann-Sagado-Ratten (siehe hierzu⁸³)

FADS1 fatty acid desaturase 1 (Delta-5-Desaturase)

FADS2 fatty acid desaturase 2 (Delta-6-Desaturase)

FFS freie Fettsäuren

FS Fettsäuren

GPR G-Protein-Rezeptor

HDL High Density Lipoprotein

HOMA-IR-Index Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance-Index

IDDM Insulin Dependent Diabetes mellitus

⁸³ Martinez, SM, Tarres MC, Picena JC, Montenegro SM, Gagliardino JJ, Gomez Dumm CLA, D'Ottavio AE, Vaves A, Rabasa SL (1993): eSS Rats, an Animal Model for the Study of Spontaneous Non-Insulin Dependent Diabetes, in *Lessons from Animal Diabetes IV* (Shafir, E ed), pp. 75-90, Smith-Gordon, London

IDF Internationa Diabetes Federation

IDL intermediate density lipoprotein

IFG Impaired Fasting Glucose

IGT Impaired Glucose Tolerance

IR Insulinresistenz

IRS-1 Insulin Receptor Substrate 1

IRS2 Insulin Receptor Substrate 2

iv-GTT intravenöser Glucosetoleranz-Test

m männlich

MCP-1 monocyte chemoattractant protein-1

MetS metabolisches Syndrom

MI Myokard-Infarkt

mRNA messenger ribonucleic acid

MUFAs mono unsaturated fatty acids

NCEP-ATPIII national cholesterol education Program -adult treatment panel III

nd not detected

NDDG National Diabetes Data Group

NIDDM Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus

NEFA non esterified fatty acids

NF- κ B nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells

NIDDM non insulin dependent diabetes mellitus

OGTT oraler Glucose Toleranz Test

PKC Protein kinase C

Plasma CE Plasma Cholesterol-Ester

PPAR- α , γ proteosome proliferator activated receptor α , γ

PUFAs poly unsaturated fatty acids

SCD1 stearyl coenzyme A desaturase 1

Serum PL Serum Phospho-Lipide

SFAs saturated fatty acids

SREBP sterol regulatory element binding protein

T1D Typ 1 Diabetes

T2D Typ 2 Diabetes

TG Triglyceride

VAT Visceral Adipose Tissue

VLDL very low density lipoprotein

w weiblich

WHO World Health Organisation

WHR Waist Hip Ratio

7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

	Seite
Tabelle 1 Diagnosekriterien für Diabetes und eingeschränkte Glucosetoleranz	7
Tabelle 2 Fettsäuren in den Studien	108
Tabelle 3 Desaturasen, SFAs, MUFAs, PUFAs, Desaturase-Index	109
Abbildung 1 Faktoren, die zur Insulinresistenz führen (Nach Shoelson et al 2006)	13
Abbildung 2 Fettsäuresynthese im Cytosol	15
Abbildung 3 Publikationszeitraum der Studien	24

8. Literatur

ADA (2003): The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-3167

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr (2009): International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-5

Aldámiz-Echvarría L, Prieto J, Andrade F, Elorz J, Sanjurjo P, Rodríguez S (2007): Arachidonic Acid Content in Adipose Tissue Is Associated With Insulin Resistance in Healthy Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 44:77-83

Anderson JW, Herman RH (1975): Effects of carbohydrate restriction on glucose tolerance of normal men and reactive hypoglycemic patients. *Am J Clin Nutr*. 28:748-55

Aro A (2003): Fatty acid composition of serum lipids: is this marker of fat intake still relevant for identifying metabolic and cardiovascular disorders? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 13:253-5

Bakan E, Yildirim A, Kurtul N, Polat M, Dursun H, Cayir K (2006): Effects of type 2 diabetes mellitus on plasma fatty acid composition and cholesterol content of erythrocyte and leukocyte membranes. *Acta Diabetologica* 43:109-113

Barned-Lewis N, Sutherland W, Walker R, de Jong S, Walker H, Edwards E, Markham V, Goulding A (2000): Plasma cholesteryl ester fatty acid composition, insulin sensitivity, the menopause and hormone replacement therapy. *Journal of Endocrinology* 165:649-655

Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Kriketos AD, Storlien LH (1998): The Fatty Acid Composition of Skeletal Muscle Membrane Phospholipid: Its Relationship With the Type of Feeding and Plasma Glucose Levels in Young Children. *Metabolism* 47:106-112

Baylin A, Campos H (2006): The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake. *Curr Opin Lipidol*. 17:22-7

Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R, DeFronzo RA, Cusi K (2005): Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 54:1640-8

Bell KS, Schmitz-Peiffer C, Lim-Fraser M, Biden TJ, Cooney GJ, Kraegen EW (2000) Acute reversal of lipid-induced muscle insulin resistance is associated with rapid alteration in PKC-theta localization. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 279:E1196-1201

Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L (1994): Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest.* 93:2438-46

Bohov P, Balaz V, Sebokova E, Klimes I (1997): The Effect of Hyperlipidemia on Serum Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetics. *Ann N Y Acad Sci.* 827:561-7

Borkman M, Storlien L, Pan D, Jenkins A, Chisholm D, Campbell L (1993): The Relation between Insulin Sensitivity and the Fatty-Acid Composition of Skeletal-Muscle Phospholipids. *NEJM* 328: 238-244

Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF (2010): Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr* 8:29

Bradley RL, Fisher FF, Maratos-Flier E (2008): Dietary fatty acids differentially regulate production of TNF-alpha and IL-10 by murine 3T3-L1 adipocytes. *Obesity* 16:938-44

Brechtel K, Dahl DB, Machann J, Bachmann OP, Wenzel I, Maier T, Claussen CD, Häring HU, Jacob S, Schick F (2001): Fast elevation of the intramyocellular lipid content in the presence of circulating free fatty acids and hyperinsulinemia: a dynamic ¹H-MRS study. *Magn Reson Med.* 45:179-83

Brenner RR (2003): Hormonal modulation of delta6 and delta5 desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 68(2):151-62

Browning JD, Horton JD (2004): Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 114:147-52

Calder PC, Grimble RF (2002): Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* 56 Suppl 3:S14-9

Calder PC, Yaqoob P (2009): Understanding omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Postgrad Med.* 121:148-57

Cameron A (2010): The metabolic syndrome: validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction. *Maturitas* 65:117-21

Clarke SD (2000): Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *Br J Nutr.* 83 Suppl 1:S59-66.

Clarke SD, Baillie R, Jump DB, Nakamura MT (1997): Fatty acid regulation of gene expression. Its role in fuel partitioning and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 827:178-87

Clifton P, Nestel P (1998): Relationship between plasma insulin and erythrocyte fatty acid composition. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 59:191-194

Coll T, Eyre E, Rodríguez-Calvo R, Palomer X, Sánchez RM, Merlos M, Laguna JC, Vázquez-Carrera M (2008): Oleate reverses palmitate-induced insulin resistance and inflammation in skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 283:11107-16

Cusi K (2009): Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 13:545-63.

Das UN (1995): Essential Fatty Acid Metabolism in Patients With Essential Hypertension, Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 52:387-391

Dayton S, Hashimoto S, Dixon W, Pearce ML (1966): Composition of lipids in human serum and adipose tissue during prolonged feeding of a diet high in unsaturated fat. *J Lipid Res* 7:103-11

De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A, Schmidt EB (2007): n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. *Diabetes Care* 30:1012-26

DeLany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA (2000): Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 72:905-11.

Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D (2004): N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod Nutr Dev* 44:289-99

Deutch B, Dyerberg J, Pedersen HS, Aschlund E, Hansen JC (2007): Traditional and modern Greenlandic food - dietary composition, nutrients and contaminants. *Sci Total Environ* 384:106-19

Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes (2007). Deutsche Diabetes Union (Hrg.). Kirchheim & Co GmbH. Mainz

Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman G I (1999): Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 103:253-9

Ellis BA, Poynten A, Lowy AJ, Furler SM, Chisholm DJ, Kraegen EW, Cooney GJ (2000): Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279:E554-60

Esparza J, Fox C, Harper IT, Bennett PH, Schulz LO, Valencia ME, Ravussin E (2000): Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima indians: low physical activity as a possible cause of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24:55-9

Esparza-Romero J, Valencia ME, Martinez ME, Ravussin E, Schulz LO, Bennett PH (2010): Differences in insulin resistance in Mexican and U.S. Pima Indians with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E358-62

Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, Burgart LJ, Gores GJ (2004): Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 40:185-94.

Feskens EJ, Loeber JG, Kromhout D (1994): Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 140:350-60

Galgani J, Aguirre C, Uauy R, Diaz E (2007): Plasma Arachidonic Acid Influences Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Healthy Adult Women. *Annals of Nutrition and Metabolism* 51: 482-489

Galli C, Calder PC (2009): Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab* 55:123-39.

Glimcher LH, Lee AH (2009): From sugar to fat: How the transcription factor XBP1 regulates hepatic lipogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1173 Suppl 1:E2-9

Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW (1992): Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15:815-9.

Hauner H: (2005) Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes in Deutschland. *Dtsch med Wochenschr* 130: S64-S65

Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE (2010): Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 299:R711-22

Hodge A, English D, O`Dea K, Sinclair A, Makrides M, Gibson R, Giles G (2007): Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *American Journal of Clinical Nutrition* 86:189-197

Hommelberg PP, Plat J, Langen RC, Schols AM, Mensink RP (2009): Fatty acid-induced NF-kappaB activation and insulin resistance in skeletal muscle are chain length dependent. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E114-20

Holness MJ, Greenwood GK, Smith ND, Sugden MC (2003): Diabetogenic impact of long-chain omega-3 fatty acids on pancreatic beta-cell function and the regulation of endogenous glucose production. *Endocrinology* 144:3958-68

Hu G, Lindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, Qiao Q, Tuomilehto J (2004): Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 164:892-6.

Huang T, Bhulaidok S, Cai Z, Xu T, Xu F, Wahlqvist ML, Li D (2010): Plasma phospholipids n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 54:1628-1635

Hue L, Taegtmeier H (2009): The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E578-91

Hunter DJ, Rimm EB, Sacks FM, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC (1992): Comparison of measures of fatty acid intake by subcutaneous fat aspirate, food frequency questionnaire, and diet records in a free-living population of US men. *Am J Epidemiol* 135:418-27

IDF [The] consensus world wide definition of the metabolic syndrome. IDF Communications 2006. International Diabetes Foundation, Brussels

Innis, SM (2011): Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr* 7 Suppl 2:112-23

Iozzo P, Bucci M, Roivainen A, Någren K, Järvisalo MJ, Kiss J, Guiducci L, Fielding B, Naum AG, Borra R, Virtanen K, Savunen T, Salvadori PA, Ferrannini E, Knuuti J, Nuutila P (2010): Fatty acid metabolism in the liver, measured by positron emission tomography, is increased in obese individuals. *Gastroenterology* 139:846-56

Jahn U, Galano JM, Durand T (2008): Beyond prostaglandins--chemistry and biology of cyclic oxygenated metabolites formed by free-radical pathways from polyunsaturated fatty acids. *Angew Chem Int Ed Engl* 47:5894-955

Johnson MM, Swan DD, Surette ME, Stegner J, Chilton T, Fonteh AN, Chilton FH (1997): Dietary supplementation with gamma-linolenic acid alters fatty acid content and eicosanoid production in healthy humans. *J Nutr* 127:1435-44

Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Bjerregaard P (2006): Lifestyle modifies obesity-associated risk of cardiovascular disease in a genetically homogeneous population. *Am J Clin Nutr* 84:29-36

Kabagambe E., Tsai M., Hopkins P., Ordovas J., Peacock J., Borecki I., Arnett D (2008): Erythrocyte fatty acid composition and the metabolic syndrome: a National Heart, Lung, and Blood Institute GOLDN study. *Clinical Chemistry* 54:154-162

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM (2006): Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444:840-6

Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M (1997): Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res* 38:2012-22

Kawashima A, Sugawara S, Okita M, Akahane T, Fukui K, Hashiuchi M, Kataoka C, Tsukamoto I (2009): Plasma Fatty Acid Composition, Estimated Desaturase Activities, and Intakes of Energy and Nutrients in Japanese Men with Abdominal Obesity or Metabolic Syndrome. *J Nutr Sci Vitaminol* 55:400-406

King IB, Lemaitre RN, Kestin M (2006): Effect of a low-fat diet on fatty acid composition in red cells, plasma phospholipids, and cholesterol esters: investigation of a biomarker of total fat intake. *Am J Clin Nutr* 83:227-36

Kotronen A, Velagapudi VR, Yetukuri L, Westerbacka J, Bergholm R, Ekroos K, Makkonen J, Taskinen M-R, Oresic M, Yki-Järvinen H (2009): Serum saturated fatty acids containing triacylglycerols are better markers of insulin resistance than total serum triacylglycerol concentrations. *Diabetologia* 52:684-690,

Krachler B, Norberg M, Eriksson J, Hallmans G, Johansson I, Vessby B, Weinehall L, Lindahl B (2008): Fatty acid profile of the erythrocyte membrane preceding development of Type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:503-510

Kusunoki M, Tsutsumi K, Nakayama M, Kurokawa T, Nakamura T, Ogawa H, Fukuzawa Y, Morishita M, Koide T, Miyata T (2007): Relationship between serum concentrations of saturated fatty acids and unsaturated fatty acids and the homeostasis model insulin resistance index in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Medical Investigation* 54:243-247

Laaksonen D, Lakka T, Nyysönen K, Rissanen T, Niskanen L, Salonen J (2002): Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabetic Medicine* 19:456-464

Leskinen MH, Solakivi T, Kunnas T, Alho H, Nikkari ST (2005): Serum fatty acids in postinfarction middle-aged men. *Scand J Clin Lab Invest* 65:485-490

Lichtenstein AH, Schwab US (2000): Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 150:227-43

Loizou CL, Ozanne SE, Hales CN (1999): The effect of insulin on delta5 desaturation in hepG2 human hepatoma cells and L6 rat muscle myoblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 61:89-95

Lovejoy J, Champagne C, Smith S, De Lany J, Bray G, Lefevre M, Denkins Y, Rood J (2001): Relationship of dietary fat and serum cholesterol ester and phospholipid fatty acids to markers of insulin resistance in men and women with a range of glucose tolerance. *Metabolism Clinical and Experimental* 50:86-92,

Malipa AC, Meintjes RA, Haag M. (2008): Arachidonic acid and glucose uptake by freshly isolated human adipocytes. *Cell Biochem Funct* 26(2):221-7.

Man ZW, Hirashima T, Mori S, Kawano K (2000): Decrease in triglyceride accumulation in tissues by restricted diet and improvement of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats, a non-insulin-dependent diabetes model. *Metabolism* 49:108-14.

Martinelli N, Consoli L, Olivieri O (2009): A 'desaturase hypothesis' for atherosclerosis: Janus-faced enzymes in omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid metabolism. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2:129-39

Maruyama C, Yoneyama M, Suyama N, Yoshimi K, Teramoto A, Sakaki Y, Suto Y, Takahashi K, Araki R, Ishizaka Y, Yamakado M, Teramoto T (2008): Differences in serum phospholipid fatty acid compositions and estimated desaturase activities between Japanese men with and without metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 6:306-13

Matsuzaka T, Shimano H (2009): Elovl6: a new Player in fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *J Mol Med* 87:379-84

McGarry JD (1992): What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 258(5083):766-70

Meisinger C, Löwel H, Thorand B, Döring A (2005): Leisure time physical activity and the risk of type 2 diabetes in men and women from the general population. The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetologia* 48:27-34.

Menendez JA, Vazquez-Martin A, Ortega FJ, Fernandez-Real JM (2009): Fatty Acid Synthase: Association with Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Cancer. *Clinical Chemistry* 55:425-438

Moebus, S, Hanisch, J, Neuhäuser M, Aidelsburger, P, Wasem J, Jöckel KH
Prävalenz des Metabolischen Syndroms in einer deutschlandweiten Querschnittstudie in 1511 hausärztlichen Praxen. In: Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Leipzig, 10.-14.09.2006. Düsseldorf, Köln: German Medical Science (2006)
<http://www.egms.de/en/meetings/gmds2006/06gmds004.shtml>
<http://www.egms.de/xml/meetings/gmds2006/06gmds004.xml>

Montanaro MA, Rimoldi OJ, Igal RA, Montenegro S, Tarrés MC, Martínez SM, Brenner RR (2003): Hepatic delta9, delta6, and delta5 desaturations in non-insulin-dependent diabetes mellitus eSS rats. *Lipids* 38(8):827-32.

Mouratoff GJ, Carroll NV, Scott EM (1967): Diabetes mellitus in Eskimos. *JAMA* 199(13):107-12.

Nakanishi N, Takatorige T, Suzuki K (2004): Daily life activity and risk of developing impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 47:1768-75

NCEP Third report of the national cholesterol education Program (adult treatment panel III) NIH Publication No. 02-5215 September 2002 (NCEP-ATPIII)

Nigam A, Frasere-Smith N, Lespérance F, Julien P (2009): Relationship between n-3 and n-6 plasma fatty acid levels and insulin resistance in coronary patients with and without metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 19:264-270

Nikkari T, Luukkainen P, Pietinen P, Puska P (1995): Fatty acid composition of serum lipid fractions in relation to gender and quality of dietary fat. *Ann Med* 27:491-8

Nolan CJ, Madiraju MSR, Delghingaro-Augusto V, Peyot ML, Prentki M (2006): Fatty Acid Signaling in the β -Cell and Insulin Secretion. *Diabetes* 55 (Suppl. 2):S16

Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM (2010): GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 142:687-98.

- Ohneda M, Inman LR, Unger RH (1995): Caloric restriction in obese pre-diabetic rats prevents beta-cell depletion, loss of beta-cell GLUT 2 and glucose incompetence. *Diabetologia* 38:173-9
- Pan D, Lillioja S, Milner M, Kriketos A, Baur L, Bogardus C, Storlien L (1995): Skeletal Muscle Membrane Lipid Composition is Related to Adiposity and Insulin Action. *J Clin Invest* 96:2802- 2808
- Paton CM, Ntambi JM (2009): Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E28-37
- Pavkov ME, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH, Krakoff J, Nelson RG (2007): Changing patterns of type 2 diabetes incidence among Pima Indians. *Diabetes Care* 30:1758-63.
- Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N Jr (2001): Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 42:1257-65
- Pelikánová T, Kohout M, Válek J, Base J, Kazdová L (1989): Insulin Secretion and Insulin Action Related to the Serum Phospholipid Fatty Acid Pattern in Healthy Men. *Metabolism* 38:188-192
- Pelikánová T, Kohout M, Válek J, Base J, Stefka Z (1991): Fatty Acid Composition of Serum Lipids and Erythrocyte Membranes in Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetic Men. *Metabolism* 40:175-180
- Pelikánová T, Kohout M, Base J, Stefka Z, Kovár J, Kazdová L, Válek J (1991a): Effect of acute Hyperinsulinemia on fatty acid composition of serum lipids in non-insulin-dependent diabetics and healthy men. *Clinica Chimica Acta* 203:329-338
- Pelikánová T, Kazdová L, Sárka C, Base J (2001): Serum Phospholipid Fatty Acid Composition and Insulin Action in Type 2 Diabetic Patients. *Metabolism* 50:1472-1478
- Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos MD, Gómez P, Paz-Rojas E, Montilla P, Marín C, Velasco MJ, Blanco-Molina A, Jiménez Perepérez JA, Ordovás JM (2001): A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 44:2038-43
- Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG (1995): Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 310(6979):560-4.
- Ratnayake WM, Galli C (2009): Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab* 55:8-43
- Ratzmann KP, Schimke E, Beitz A, Hildebrandt R, Taube C (1991): Thromboxane Production and Platelet Aggregation in Type 2 Diabetes Mellitus without Vascular Complications. *Klinische Wochenschrift* 69:652-656

Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2003). *Diabetes Care* 26 Suppl 1:S5-20.

Roberts R, Hodson L, Dennis AL, Neville MJ, Humphreys SM, Harnden KE, Micklem KJ, Frayn KN (2009): Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologica* 52:882-890

Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI (1996): Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97:2859-65

Roden M, Krssak M, Stingl H, Gruber S, Hofer A, Fürnsinn C, Moser E, Waldhäusl W (1999): Rapid impairment of skeletal muscle glucose transport/phosphorylation by free fatty acids in humans. *Diabetes* 48:358-64

Rodriguez Y, Christophe A (2004): Effect of Diabetes mellitus and Different Treatments on Plasma and Erythrocyte Phospholipid Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetics. *Annals of Nutrition and Metabolism* 48:335-342

Rodriguez Y, Giri M, Rottiers R, Christophe A (2004): Obese type 2 diabetics and obese patients have comparable plasma phospholipid fatty acid compositions deviating from that of healthy individuals. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 71:303-308

Rothman DL, Shulman RG, Shulman GI (1992): ³¹P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate. Evidence for reduced insulin-dependent muscle glucose transport or phosphorylation activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 89:1069-75.

Rothman DL, Magnusson I, Cline G, Gerard D, Kahn CR, Shulman RG, Shulman GI (1995): Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:983-7

Salomaa V, Ahola I, Toumilehto J, Aro A, Pietinen P, Korhonen H, Penttila I (1990): Fatty Acid Composition of Serum Cholesterol Esters in Different Degrees of Glucose Intolerance: A Population- Based Study. *Metabolism* 39:1285-1291

Saltiel AR (1990): Second messengers of insulin action. *Diabetes Care* 13:244-56

Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI (2010): Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 375(9733):2267-77

Schrade W, Boehle E, Biegler R, Harthmut E (1963). Fatty-acid composition of lipid fractions in diabetic serum. *Lancet*. Feb 9;1(7276):285-90

- Seigneur M, Freyburger G, Gin H, Claverie M, Lardeau D, Lacape G, Moigne le F, Crockett R, Boisseau MR (1994): Serum fatty acid profiles in type I and type II diabetes: Metabolic alterations of fatty acids of the main serum lipids. *Diabetes Research and Clinical Practice* 23:169-177
- Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS (2006): TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 116:3015-25
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006): Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116:1793-801.
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A (2007): Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 132:2169-80.
- Simopoulos AP (1991): Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 54:438-63
- Simopoulos AP (1999): Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 70(3 Suppl):560S-569S
- Smedman AE, Gustafsson IB, Berglund LG, Vessby BO (1999): Pentadecanoic acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk fat and metabolic risk factors. *Am J Clin Nutr* 69:22-9
- Sjögren P, Rosell M, Skoglund-Andersson C, Zdravkovic S, Vessby B, de Faire U, Hamsten A, Hellenius ML, Fisher RM (2004): Milk-derived fatty acids are associated with a more favorable LDL particle size distribution in healthy men. *J Nutr* 134:1729-35.
- Sjögren P, Sierra-Johnson J, Gertow K, Rosell M, Vessby B, de Faire U, Hamsten A, Hellenius ML, Fisher RM (2008): Fatty acid desaturases in human adipose tissue: relationships between gene expression, desaturation indexes and insulin resistance. *Diabetologia* 51:328-35
- Stefan N, Wahl HG, Fritsche A, Häring H, Stumvoll M (2001): Effect of the pattern of elevated free fatty acids on insulin sensitivity and insulin secretion in healthy humans. *Horm Metab Res* 33:432-8.
- Stettler R, Ith M, Acheson KJ, Décombaz J, Boesch C, Tappy L, Binnert C (2005): Interaction between dietary lipids and physical inactivity on insulin sensitivity and on intramyocellular lipids in healthy men. *Diabetes Care* 28:1404-9
- Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS (1987): Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science* 237(4817):885-8
- Summers LKM, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN (2002): Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 45:369-377

- Tilvis RS, Helve E, Miettinen TA (1986): Improvement of diabetic control by continuous subcutaneous insulin infusion therapy changes fatty acid composition of serum lipids and erythrocytes in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. Oct;29(10):690-4.
- Tilvis RS, Taskinen MR, Miettinen TA (1988): Effect of insulin treatment on fatty acids of plasma and erythrocyte membrane lipids in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. Feb 15;171(2-3):293-303.
- Tremblay A, Després J-P, Piché M-E, Nadeau A, Bergeron J, Alméras N, Tremblay An, Lemieux S (2004): Associations Between the Fatty Acid Content of Triglyceride, Visceral Adipose Tissue Accumulation, and Components of the Insulin Resistance Syndrome. *Metabolism* 53:310-317
- Vessby B (2003): Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 14:15-9.
- Vessby B, Gustafsson IB, Boberg J, Karlström B, Lithell H, Werner I (1980): Substituting polyunsaturated for saturated fat as a single change in a Swedish diet: effects on serum lipoprotein metabolism and glucose tolerance in patients with hyperlipoproteinaemia. *Eur J Clin Invest* 10:193-202
- Vessby B, Aro A, Skarfors E, Berglund L, Salminen I, Lithell H (1994): The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* 43:1353-1357
- Vessby B, Tengblad S, Lithell H (1994a): Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old-men. *Diabetologia* 37:1044-1050
- Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nälsén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH (2001): KANWU Study. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 44:312-9
- Vessby B, Ahrén B, Warensjö E, Lindgärde F (2010): Plasma lipid fatty acid composition, desaturase activities and insulin sensitivity in Amerindian women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (Nov 17, 2010) Epub
- Wang L, Folsom A, Zheng Z, Pankow J, Eckfeldt J (2003): Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal for Clinical Nutrition* 78:91-8
- Warensjö E, Risérus U, Vessby B (2005): Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of the metabolic syndrome in men. *Diabetologia* 48:1999-2005
- Weber O, Bischoff H, Schmeck C, Böttcher MF (2010): Cholesteryl ester transfer protein and its inhibition. *Cell Mol Life Sci* 67:3139-49

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr (2003): Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796-808.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004): Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-53.

Williams E, Baylin A, Campos H (2007): Adipose tissue arachidonic acid and the metabolic syndrome in Costa Rican adults. *Clinical Nutrition* 26:474-482

Yang J, Xu G, Hong Q, Liebich H, Lutz K, Schmülling R, Wahl H (2004): Discrimination of Type 2 diabetic patients from healthy controls by using metabolomics method bases on their serum fatty acid profiles. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 813:53-58

Yonezawa T, Haga S, Kobayashi Y, Katoh K, Obara Y(2008): Unsaturated fatty acids promote proliferation via ERK1/2 and Akt pathway in bovine mammary epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 367:729-35

Zhang J, Wu W, Li D, Guo Y, Ding H (2010): Overactivation of NF- κ B impairs insulin sensitivity and mediates palmitate-induced insulin resistance in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrine* 37:157-66

Zhao HL, Liu LZ, Sui Y, Ho SK, Tam SK, Lai FM, Chan JC, Tong PC (2010): Fatty acids inhibit insulin-mediated glucose transport associated with actin remodeling in rat L6 muscle cells. *Acta Diabetol* 47:331-9.

Zini E, Osto M, Konrad D, Franchini M, Sieber-Ruckstuhl NS, Kaufmann K, Guscetti F, Ackermann M, Lutz TA, Reusch CE (2010): 10-day hyperlipidemic clamp in cats: effects on insulin sensitivity, inflammation, and glucose metabolism-related genes. *Horm Metab Res* 42:340-7

9. Danksagung

Mein ganz herzlicher Dank geht an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Ulrike Beisiegel für die freundliche Überlassung dieses Dissertationsthemas, die persönliche Betreuung und für ihr stetes Interesse am Fortgang meiner Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Jörg Heeren, der freundlicherweise die Betreuung als Doktorvater übernahm und den Abschluß der Arbeit mit weiterer Unterstützung förderte, nachdem Frau Prof. Beisiegel in das Amt der Präsidentin der Universität Göttingen gewählt worden war.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Ludger Scheja für seine sehr engagierte, persönliche und sachkundige Dissertationsbetreuung und für seine vielseitigen konstruktiven Anregungen bei der Ausarbeitung und systematischen Gliederung der Thematik.

Auch möchte ich meinen Eltern danken für die Ermutigungen, ihre Zuversicht und Unterstützung während der Promotionsphase.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Ehemann Boris Shuk für die unermüdlich liebevolle Unterstützung und bei meinen Töchtern Emily-Sophie und Isabel-Marie für ihre aufgebrachte Geduld.

10. Lebenslauf

[entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen]

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

gez. Marlene Bischoff