

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie

Direktor Herr Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Andreas H. Guse

**Vergleichende Untersuchung von Fettsäuren in subkutanem
und viszeralem Fettgewebe von Patienten mit Adipositas III**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Azin Adib-Moghaddam

aus Teheran/Iran

Hamburg 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.01.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Nielsen

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Jörg Heeren

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Franz Rinninger

WIDMUNG

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	8
1.1	Lipide.....	8
1.1.1	Definition	8
1.1.2	Abbau, Resorption und Transfer der Nahrungslipide	9
1.1.2.1	Lipoproteine	10
1.1.3	Fettsäuren	11
1.1.3.1	Nomenklatur und Vorkommen	11
1.1.3.2	Fettsäuremetabolismus	15
1.1.3.2.1	Synthese der mehrfach ungesättigten Fettsäuren	16
1.2	Fettgewebe	18
1.2.1	Aufbau und Aufgaben	18
1.2.1.1	Subkutanes und viszerales Fettgewebe	19
1.2.2	Adipogenese	20
1.2.3	Produktion und Sekretion von Signalmolekülen	21
1.2.4	Hormonelle Regulation der Adipozyten	22
1.2.5	Enzyme der Lipolyse.....	24
1.3	Adipositas.....	25
1.3.1	Allgemeines.....	25
1.3.2	Begriffsbestimmung	25
1.3.3	Körpergewichtsmaße und Klassifikation	26
1.3.4	Adipositas assoziierte Erkrankungen	28
1.3.5	Metabolisches Syndrom und Ernährung	30
1.4	Fragestellung	31
2.	MATERIAL UND METHODEN	32
2.1	Materialien.....	32
2.1.1	Patientenkollektiv und Proben	32
2.1.2	Anthropometrische Daten und klinische Parameter.....	32
2.1.3	Plasmafettsäuren	33
2.1.4	Geräte und Instrumente	33
2.1.4.1	Gaschromatographische Bedingungen.....	33
2.1.4.2	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien.....	34
2.2	Methoden	34
2.2.1	Bestimmung der Fettsäuremuster im Fettgewebe	34
2.2.1.1	Extraktion und Derivatisierung	34
2.2.1.2	Gaschromatographie	35
2.2.1.3	Statistische Methoden	36

3.	ERGEBNISSE	37
3.1	Klinische Daten der untersuchten Adipositaspatienten	37
3.2	Ergebnisse der Fettsäuremessungen	40
3.2.1	Fettsäureverteilung im Fettgewebe und Plasma des gesamten Patientenkollektivs	40
3.2.2	Individuelle Verteilungsmuster signifikant unterschiedlicher Fettsäuren in subkutanem und viszeralem Fettgewebe der Patienten.....	44
3.2.3	Korrelationen im Fettgewebe	47
3.2.3.1	Korrelationen der Fettsäuren mit anthropometrischen Parametern.....	47
3.2.3.2	Korrelationen einzelner Fettsäuren mit Lipoproteinparametern	49
3.2.3.2.1	Korrelationen in subkutanem Fettgewebe.....	49
3.2.3.2.2	Korrelationen in viszeralem Fettgewebe.....	53
4.	DISKUSSION	54
4.1	Interpretation der klinischen Daten des Patientenkollektivs.....	54
4.2	Interpretation der Fettsäuremessungen.....	55
4.2.1	Fettsäuremuster im Plasma	55
4.2.2	Fettsäuremuster im Fettgewebe.....	55
4.2.2.1	Vergleich der Fettsäuremuster in subkutanem und viszeralem Fettgewebe	57
4.2.2.2	Interpretation der individuellen Verteilungsmuster in subkutanem und viszeralem Fettgewebe.....	60
4.2.3	Interpretation der Korrelationen der Fettsäuren im Fettgewebe mit anthropometrischen Parametern der Patienten.....	61
4.2.4	Interpretation der Korrelationen der Fettsäuren im Fettgewebe mit Lipoproteinparametern	62
5.	ZUSAMMENFASSUNG	64
6.	LITERATUR.....	65
7.	ANHANG / TABELLEN	83
8.	LEBENS LAUF	90
9.	DANKSAGUNG.....	92
10.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	93

Abkürzungsverzeichnis

Acetyl-COA	Acetyl-Coenzym A
APO, Apo	Apolipoprotein
ASP	Acylation stimulating factor C3a
ATP	Adenosintriphosphat
BHT	Butylhydroxytoluol
BIA	Bioimpedanzmessung
BMI	Body Mass Index
cAMP	cyclo-Adenosinmonophosphat
C/EBP α	CCAAT/enhacer binding protein α
CM	Chylomikronen
CR	CM-remnants
CRP	C-reaktives Protein
DEXA	X-Ray-Absorptiometrie
DHA	Docosahexaensäure
DIS-Studie	Diabetesinterventionsstudie
DPA	Duale Photonenabsorptiometrie
EPA	Eicosapentaensäure
ER	endoplasmatisches Retikulum
FFS	freie Fettsäuren
FG	Fettgewebe
FS	Fettsäure(n)
GC	Gaschromatograph
GC-FID	Gaschromatograph-Flammenionisationsdetektion
HDL	high density lipoproteins
HSL	Hormonsensitive Lipase
IDL	intermediate density lipoproteine
IGF	Insulin like growth factor
IGM	Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen

IL-1/6	Interleukin-1/6
KH	Kohlenhydrat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	low density lipoproteins
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LPL	Lipoproteinlipase
mRNA	messenger ribonucleic acid
α -MSH	α -Melanozyten- stimulierendes Hormon
MUFA	mono unsaturated fatty acids
NO	nitric oxide
NPY	Neuropeptid Y
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PG	Prostaglandin
PL	Phospholipide
PPAR- γ	peroxisome proliferator-activated receptor γ
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
PUFA	poly unsaturated fatty acids
RAS	Renin-Angiotensin-System
SAFA	saturated fatty acids
TG	Triglyceride
TNF- α	tumor necrosis factor alpha
UCP	Uncoupling Proteine
VLDL	very low density lipoproteins
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-to Hip-Ratio

1. Einleitung

Adipositas stellt einen Risikofaktor für unterschiedliche Erkrankungen dar. Dabei ist das viszerale Fettgewebe, aufgrund der Assoziation mit bestimmten Erkrankungen, von besonderer Bedeutung.

In dieser Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob sich die Fettsäuremuster des subkutanen von dem des viszeralen Fettsäuremusters im Fettgewebe von Patienten mit Adipositas Grad III unterscheiden.

1.1 Lipide

1.1.1 Definition

Das Hauptkriterium für die Zugehörigkeit einer Substanz zu den Lipiden ist die Löslichkeit. Lipide sind unlöslich in Wasser und löslich in organischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Ether und Chloroform-Methanol-Gemischen (universelles Lipidlösungsmittel) (Karlson et al. 2005).

Eine Unterteilung kann in hydrolysierbare und nichthydrolysierbare Lipide erfolgen.

Tabelle 1: Lipide

hydrolysierbare	nicht hydrolysierbare
Triacylglyceride Sterolester (Bsp.: Cholesterinester) Phospholipide Glykolipide	Fettsäuren Sterole (Bsp.: Cholesterin)

Die Lipide, in Form von Triglyceriden, Phospholipide, Cholesterinester und in geringen Mengen auch unveresterte Fettsäuren, erfüllen im Körper vielfältige physiologische Funktionen. Neben Energielieferanten und Wärmeisolatoren kommen sie als Grundbausteine von zellulären Membranen und für die Biosynthese von Gallensäuren und Steroidhormone sowie bei der Genexpression zum Einsatz. Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, folgen sie unterschiedlichen Stoffwechselwegen.

Der Begriff „Fett“ wird oft als Synonym für Lipide gebraucht, jedoch stellen die Fette (Tracylglyceride, Triglyceride) nur eine Untergruppe der Lipide dar (Biesalski et al. 2010).

1.1.2 Abbau, Resorption und Transfer der Nahrungslipide

Als Hauptenergielieferant werden die Triglyceride (TG) überwiegend in den Adipozyten des Fettgewebes gespeichert. Ihre Synthese erfolgt durch Veresterung von Glycerin mit Fettsäuren.

Der Abbau der Triglyceride in Fettsäuren und β -Monoglyceride erfolgt vorwiegend im Duodenum und Jejunum (Cardell et al. 1967, Biesalski et al. 2010). Ein geringer Anteil wird bereits durch die linguale und gastrische Lipase hydrolysiert, wobei durch mechanische Vermischung zunächst Fetttröpfchen gebildet werden. Bei dieser Hydrolyse werden lang-, mittel- und kurzkettige Fettsäuren abgespalten. Während die Phospholipide nach der Hydrolyse als Lysophospholipide verbleiben, werden die in der Nahrung befindlichen Cholesterinester durch die pankreatische Cholinesterase gespalten und über ein membranständiges Transferprotein in die Enterozyten aufgenommen (Biesalski et al. 2010).

Durch die Interaktion mit den Lysophospholipiden, Nahrungscholesterinen und Gallensäuren werden die Fetttröpfchen im Duodenum emulgiert und durch den Einfluss der pankreatischen Lipase hydrolysiert. Unter peristaltischen Bewegungen werden sie dann in kleine Tröpfchen zerlegt, so dass stabile Lipidmizellen gebildet werden. Diese bilden eine amphiphile, d.h. hydrophobe und gleichzeitig hydrophile Hülle aus Cholesterin und Phospholipiden und einen hydrophoben Kern aus Triglyceriden, Cholesterinestern und fettlöslichen Vitaminen. Die durch die pankreatische Lipase freigesetzten Fettsäuren werden dann durch spezifische Transporter im Jejunum in die Enterozyten transportiert. Beim Eintreten in den Mikrovillibereich der Enterozyten, dissoziieren die Gallensäuren von den Mizellen, um im Ileum resorbiert und zur Leber zurücktransportiert zu werden. Dieser Vorgang kennzeichnet den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren (Schwandt et Parhofer 2007).

In den Enterozyten werden die Monoglyceride zu Triglyceriden verestert und assoziieren mit Cholesterin, Phospholipiden und den Apolipoproteinen Apo A-I, A-II und B-48 zu Chylomikronen, um dann auf dem Lymphwege über den Ductus thoracicus (Hussain et al. 1996) weitertransportiert zu werden. Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften können Triglyceride nicht frei im Blutplasma transportiert werden, so dass deren weitere Verteilung im Körper mit Hilfe von spezifischen Transportvehikeln, den sogenannten Lipoproteinen, wie den Chylomikronen erfolgt.

Aus dem Fettgewebe freigesetzte freie Fettsäuren (FFS) zirkulieren an Albumin gebunden im Blut und werden insbesondere von der Leber aufgenommen und metabolisiert. Des Weiteren können sie durch aktiven Transport in die Zelle aufgenommen werden, um dort zu TG verestert zu werden (Abumrad et al. 1999; Schaffer 2002). Sowohl im Gewebe als auch im Blutplasma sind Fettsäuren nur zu einem sehr geringen Prozentsatz als freie Fettsäuren vorhanden. Zum größten Teil liegen sie in veresteter, gebundener Form vor.

1.1.2.1 Lipoproteine

Lipoproteine bestehen aus unterschiedlichen Lipiden. Das sind Triglycerid-, Phospholipid-, Cholesterin- und Cholesterinesteranteile. Apolipoproteine und Phospholipide bilden eine hydrophile Hülle und umschließen dadurch die im Inneren der Lipoproteine vorhandenen Triglyceride und andere hydrophobe Substanzen. Die einzelnen Lipoproteine sind mit jeweils spezifischen Apolipoproteinen verbunden.

Lipoproteine lassen sich anhand ihrer Dichte unterscheiden. Diese sind bedingt durch den unterschiedlichen Lipidgehalt einerseits und den unterschiedlichen Verhältnissen von Lipiden zu Proteinen andererseits (Vance and Vance 2008). Die geringste Dichte weisen die Chylomikronen (CM) auf. Mit zunehmender Dichte folgen die very low density lipoproteins (VLDL), die low density lipoproteins (LDL) und schließlich die high density lipoproteins (HDL).

Den höchsten Cholesteringehalt zeigt die LDL-Fraktion, den höchsten Phosphoglyceridgehalt die HDL-Fraktion (Schwandt et Parhofer 2007). CM und VLDL sind die besonders triglyceridreichen Lipoproteine.

Die CM werden von den Zellen der Darmmukosa gebildet und sind für den Transport der Triglyceride der Nahrung vom Darm zu den peripheren Organen verantwortlich. Die VLDL werden hingegen in der Leber synthetisiert und in die Blutbahn abgegeben, sodass Triglyceride, Cholesterin und Cholesterinester von der Leber zu den übrigen Geweben des Körpers transportiert werden können. Der Abbau der CM, welche mit Hilfe der Lipoproteinlipase (LPL) erfolgt, führt zu den sog. CM-remnants (CR). Diese sind deutlich kleiner und cholesterinreicher als die CM und werden schließlich in die Leber aufgenommen.

Durch intravaskuläre Modifikation entstehen aus VLDL intermediate density lipoproteine (IDL) und durch weitere Hydrolyse schließlich LDL.

Mittels des LDL-Rezeptors (Beisiegel et al. 1995) werden die LDL-Partikel praktisch in alle Zellen aufgenommen und können dort Cholesterin abgeben.

HDL sind die Partikel mit dem kleinsten Durchmesser und der höchsten Dichte. Sie sind für den reversen Cholesterintransport von der Peripherie (Arterienwände, Gewebe und Makrophagen) in die Leber verantwortlich (Lusis 2000). Hier kann das Cholesterin dann in Gallensäuren umgewandelt und über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden. HDL-Vorläufer werden von den Mukosazellen des Darms und von den Leberzellen gebildet, um schließlich durch Interaktionen mit anderen Lipoproteinen im Plasma zu HDL-Partikeln komplettiert zu werden. Diese enthalten bevorzugt Apolipoprotein A1 (Apo A1), Phospholipide und Cholesterinester. Apo-A1 kann die Bindung des Enzyms Lecithin- Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) an die HDL-Partikel vermitteln (Ishida et al. 1990). LCAT katalysiert die Veresterung freier Cholesterine.

1.1.3 Fettsäuren

1.1.3.1 Nomenklatur und Vorkommen

Fettsäuren bestehen aus einer Kohlenwasserstoffkette und einer endständigen Carboxylgruppe. Die Klassifikation der Fettsäuren erfolgt durch die Anzahl ihrer C-Atome (Kettenlänge) und, in der Standardabkürzung durch einen Doppelpunkt abgetrennt, die Zahl der Doppelbindungen. Die Lage der Doppelbindungen wird entweder dahinter in Klammern oder davor mit oder ohne den griechischen Buchstaben Δ ausgewiesen. So wird für Linolsäure zum Beispiel die Nomenklatur 18:2 (9,12) oder $\Delta^{9,12}$ -18:2 verwendet. Die Position der letzten Doppelbindung kann auch durch ω gekennzeichnet werden, wenn vom Kettenende der Fettsäure gezählt wird (18:2 ω -6).

Die Doppelbindungen liegen fast ausnahmslos in der cis-Konfiguration vor. Diese Konfiguration ist Voraussetzung für die biologische Wirksamkeit der Fettsäuren (Leitzmann et al. 2009).

Beim Hydrieren (Härten) von Ölen oder bei der bakteriellen Fermentation bei Wiederkäuern entstehen trans Isomere von Fettsäuren, so die Elaidinsäure (C18:1 trans 9) oder die Vaccinsäure (C18:1 trans 11) aus der Ölsäure (C18:1 cis 9). Diese trans-Fettsäuren können nicht im menschlichen Organismus synthetisiert werden. Da, laut Studien, diese Fettsäuren im Plasma die Konzentration von LDL-Cholesterin ansteigen und von HDL-Cholesterin absinken lassen, werden in der Nahrung nicht mehr als 2% der Energie als trans-Fettsäuren empfohlen (Trans-Fettsäuren-Verordnung; Bundesgesetzblatt für die Republik Österreich, Jahrgang 2009, Teil II, 267. Verordnung). Neben den ω 6-Fettsäuren begünstigen die trans-Fettsäuren eine Atherogenität (Baylin et al. 2002; Stachowska et al. 2004). In den letzten Jahren sind diverse Studien erfolgt, in denen aufgezeigt werden konnte, dass ein erhöhter Gehalt dieser Fettsäuren in der Nahrung in Zusammenhang mit Koronaren Herzkrankheiten und akuten Myokardinfarkten steht (Baylin et al. 2003; Dlouhý et al. 2003). Dlouhý et al. untersuchten den Gehalt an Vaccinsäure in subkutanem Fettgewebe von tschechischen Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen. Sie konnten eine höhere Konzentration dieser Fettsäure bei den jeweiligen Patienten mit kardialen Herzerkrankungen aufzeigen. Stachowska et al. (2004) konnten erhöhte Konzentrationen an trans-Fettsäuren in atheromatösen Plaques nachweisen.

Nach der Kettenlänge der Fettsäuren werden kurzkettige (bis zu 4 C-Atome), mittelkettige (6-10 C-Atome) und langkettige Fettsäuren (über 10 C-Atome) unterschieden (Biesalski et al. 2010).

Des Weiteren werden die Fettsäuren nach dem Sättigungsgrad in gesättigte Fettsäuren (keine Doppelbindung) (engl.: SAFA= saturated fatty acids), einfach ungesättigte Fettsäuren (eine Doppelbindung) (engl: MUFA= mono unsaturated fatty acids) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (mehrere Doppelbindungen) (engl.: PUFA= poly unsaturated fatty acids) unterschieden. Je mehr Doppelbindungen (bei gleicher Anzahl von C-Atomen) eine ungesättigte Fettsäure enthält, desto niedriger ist ihr Schmelzpunkt.

Die gesättigten Fettsäuren sind in vielen Nahrungsmitteln wie Wurst, Käse, Backwaren und Süßigkeiten enthalten. Die einfach ungesättigten und die mehrfach ungesättigten Fettsäuren kann der Mensch selbst synthetisieren. Die wichtigsten MUFA sind die Palmitölsäure (16:1 ω -7) und die Ölsäure (18:1 ω -9). Hohe Konzentrationen an Ölsäure sind z.B. in Olivenöl und Rapsöl zu finden. (Kris-Etherton et al. 2003). Studien weisen kardioprotektive Wirksamkeit dieser Fettsäure nach (Nurses`Health Studie).

Zu den wichtigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren gehören die zweifach ungesättigte Linolsäure (C18:2), eine ω 6-Fettsäure, welche vor allem in Sonnenblumen- und Distelöl vorkommt, und die dreifach ungesättigte Linolensäure (C18:3), eine ω 3-Fettsäure, welche besonders reichlich in Leinöl zu finden ist. Beide Fettsäuren sind essentiell. Diese können nicht vom menschlichen Organismus synthetisiert werden und müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Bei den essentiellen Fettsäuren handelt es sich um cis-Isomere. Sie sind strukturelle und funktionelle Bestandteile von Zellmembranen und Vorstufen der hormonell und immunologisch aktiven Eicosanoide.

Die Linolsäure wird in größeren Konzentrationen im menschlichen Organismus gespeichert, um dann weiter in die für die Zellmembran wichtige Arachidonsäure umgewandelt zu werden.

Weitere wichtige ω 3-Fettsäuren sind die Eicosapentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA), welche in fettreichen Fischen wie in Lachs und Hering vertreten sind.

Die vierfach ungesättigte ω 6-Fettsäure, die Arachidonsäure (C20:4) wird in der Leber durch Kettenverlängerung und Desaturierung der Linolsäure synthetisiert, um dann in andere Zellen via Albumin und Lipoproteine transportiert zu werden (Simopoulos 1999). Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass genügend Linolsäure als Ausgangssubstanz zur Verfügung steht, daher ist die Arachidonsäure semi-essentiell. Es kommt in der Nahrung in Fleisch, Eiern und Fisch in hohen Konzentrationen vor. In humanem Organismus ist die Arachidonsäure in die Phospholipide der Plasmamembran integriert und ist somit ein essentieller Bestandteil jeder Zellmembran. Es macht mehr als 25% aller Phospholipid-Fettsäuren aus (Zhou et Nilsson 2001). Als Vorstufe der Eicosanoide, dient es der Synthese von autokrinen und parakrinen Hormonen, wie den Prostaglandinen, Prostacyclinen, Thromboxanen und Leukotrienen, welche für entzündliche und immunologische Prozesse verantwortlich sind (Habenicht et al. 1990).

Fettsäuren besitzen somit als Bestandteil von Cholesterinestern, Triacylglyceriden und Phospholipiden im Organismus unterschiedliche physiologische Funktionen. Sie sind für die Synthese von Hormonen verantwortlich; in den Phospholipiden verestert bilden sie den Hauptbestandteil von Zellmembranen und beeinflussen ganz entscheidend die Fluidität dieser. Je kürzer die Kohlenstoffketten der veresterten Fettsäuren sind und je mehr Doppelbindungen diese enthalten, desto höher ist die Fluidität (Vance and Vance 2008). Durch Modifikation der Expression von Membranrezeptoren und intrazellulärer Signaltransduktionsmechanismen können bestimmte Fettsäuren die Genexpression in vielen Zellen verändern (Diaz Encarnacion et al. 2011).

Tabelle 2: Wichtige Fettsäuren (nach Adolf et Gunstone 2000)

Fettsäuren	chemische Kurzbezeichnung	Trivialbezeichnung	chemische Bezeichnung
gesättigt=SAFA (saturated fatty acid)	C14:0	Myristinsäure	Tetradecansäure
	C16:0	Palmitinsäure	Hexadecansäure
	C18:0	Stearinsäure	Octadecansäure
	C20:0	Arachinsäure	Eicosansäure
	C22:0	Behensäure	Docosansäure
	C24:0	Lignocerinsäure	Tetradocosansäure
einfach ungesättigt= MUFA (monounsaturated fatty acid)	C14:1	Myristölsäure	9:10Tetradecensäure
	C16:1	Palmitölsäure	9:10 Hexadecensäure
	C18:1	Ölsäure	9:10 Octadecensäure
	C18:1	Vaccinsäure	11:12 Octadecensäure
	C20:1	Gadoleinsäure	11:12 Eicosaensäure
	C22:1	Erucasäure	13:14 Docosaensäure
	C24:1	Nervonsäure	15:16 Tetracosensäure
mehrfach ungesättigt= PUFA (polyunsaturated fatty acid)	ω3-Fettsäuren		
	C18:3	α-Linolensäure	9,12,15-Octadecatriensäure
	C20:3	Eicosatriensäure	11,14,17-Eicosatriensäure
	C20:5	Timnodonsäure	5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA)
	C22:5	Clupanodonsäure	4,8,12,15,19-Docosapentaensäure
	C22:6	Cervonsäure	4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA)
	ω6-Fettsäuren		
	C18:2	Linolsäure	9,12-Octadecadiensäure
	C18:3	γ-Linolensäure	6,9,12-Octadecatriensäure
	C20:2	Dihomolinolsäure	11,14 Eicosadiensäure
	C20:4	Arachidonsäure	5,8,11,14-Eicosatetraensäure

1.1.3.2 Fettsäuremetabolismus

Die Synthese der Fettsäuren erfolgt im Cytosol der Körperzellen aus Acetyl-CoA. Fettsäuren bis zu einer Länge von 16 C-Atomen werden durch den dimeren Multienzymkomplex der Fettsäuresynthese katalysiert.

Durch ein mikrosomales Fettsäure-Elongase-(=Verlängerung)-System erfolgt die Kettenverlängerung (Wang et al. 2006). In der Leber der Säugetiere existieren 2 Elongations-Systeme, eins im endoplasmatischen Retikulum (ER) und ein anderes in den Mitochondrien. Das Elongations-System im ER ist dominierend (Cook 1996). In Mäusen sind sieben verschiedene Elongase-Untergruppen gefunden worden (Wang et al. 2006). Zur Kettenverlängerung dienen sog. C2-Donatoren (Leonard et al. 2004). Diese werden in Form von Malonyl-CoA zur Verfügung gestellt (Leonard et al. 2004; Wang et al. 2006). Als Beispiel kann hier die Verlängerung des C18-Stearyl-CoA zu C-22 (Behensäure) und C-24 (Lignocerinsäure)-Fettsäuren angebracht werden. Diese spielen bei der Myelinisierung im ZNS eine Rolle. Die Ölsäure wird mit Hilfe des Elongase- Systems über die Eicosaensäure und Erucasäure in die ebenfalls für das Nervensystem wichtige Nervensäure umgewandelt.

Desaturasen sind für den Einbau von Doppelbindungen verantwortlich. Die Delta 9-Desaturase tierischer Zellen zeichnet sich dadurch aus, dass sie Doppelbindungen nur zwischen den Carboxylgruppen und dem C-Atom 9 der Fettsäuren erzeugen kann (Cook 1996). Weiter entfernt gelegene Doppelbindungen können hingegen nur von pflanzlichen Organismen synthetisiert werden, so dass ungesättigte Fettsäuren wie Linolsäure (18:2 cis- Δ 9,12) und Linolensäure (18:3 cis- Δ 9,12,15) deshalb als essentiell gelten. Aus ihnen können dann andere ungesättigte Fettsäuren wie die Arachidonsäure synthetisiert werden.

Zur Energiegewinnung werden Fettsäuren in der β -Oxidation unter Verkürzung der Kette um jeweils 2 C-Atome zu Acetyl-CoA abgebaut, welches dann im Citratzyklus und in der Atmungskette verwertet wird (Hu et al. 2005). Die β -Oxidation läuft in den Peroxisomen und den Mitochondrien ab. Wird im Organismus sehr viel Acetyl-CoA gebildet, können in der Leber Ketonkörper synthetisiert werden und in der Peripherie als alternative Energieträger zu Glucose verstoffwechselt werden.

1.1.3.2.1 Synthese der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Im Folgenden wird die Synthese der wichtigsten essentiellen Fettsäuren, der ω 3-Fettsäuren und der ω 6-Fettsäuren, aufgezeigt (Abbildung 1). Diese Synthesewege sind hauptsächlich in Mäusen erforscht worden.

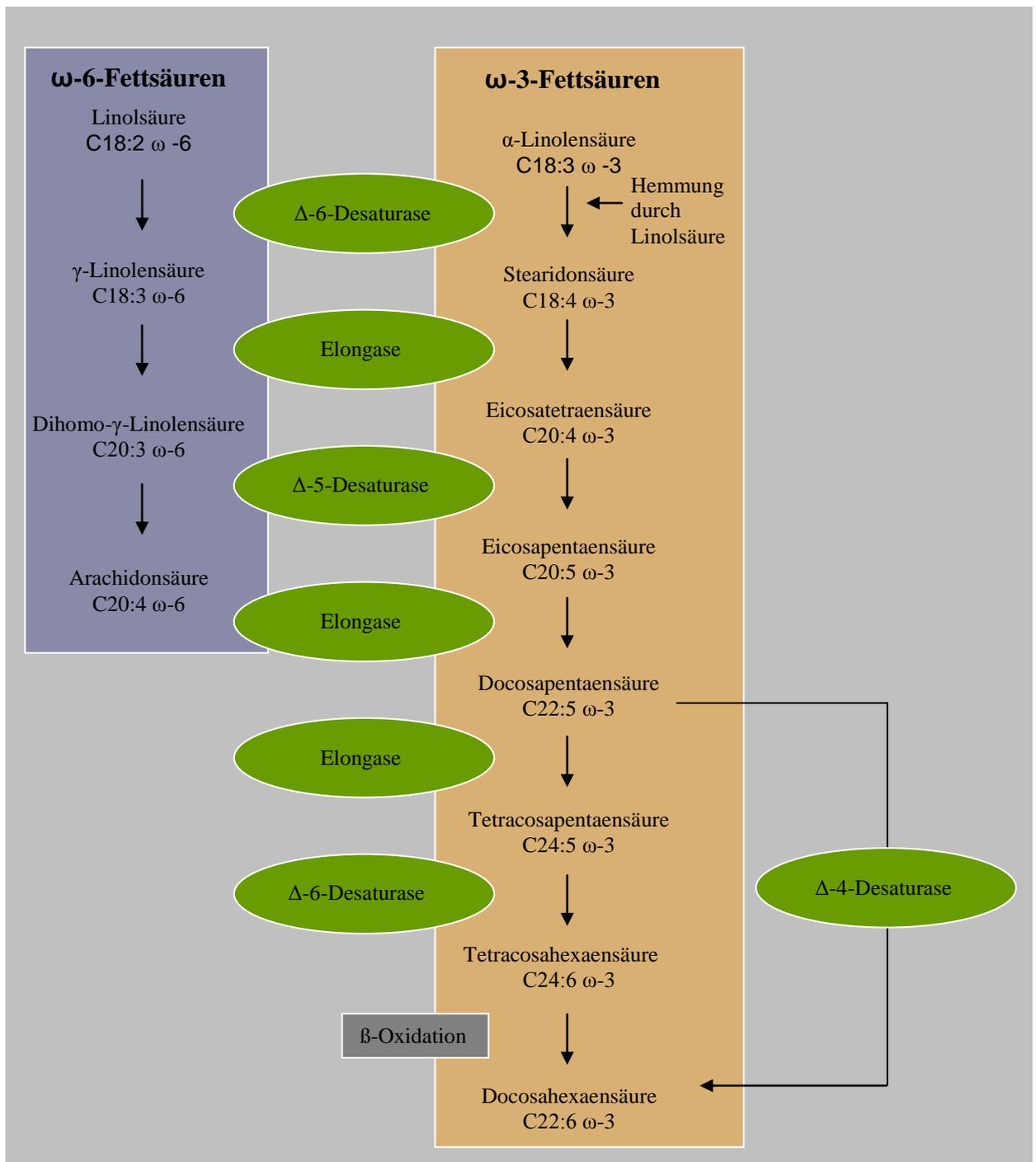
Die α -Linolensäure bildet die Vorstufe der langkettigen ω 3-Fettsäuren (Sprecher et al. 1995). Durch Einführung einer Doppelbindung durch die Δ -6-Desaturase entsteht aus der α -Linolensäure die Stearidonsäure. Diese kann durch eine Elongase in die cis-8,11,14,17- Eicosatetraensäure umgewandelt werden (Leonard et al. 2002), aus der durch die Δ -5-Desaturase die Eicosapentaensäure resultiert. Durch Elongation entsteht hieraus die Docosapentaensäure. Diese wird durch eine weitere Elongase in die Tetracosapentaensäure umgewandelt, woraus durch die Δ -6-Desaturase die Nisinylsäure (= Tetracosahexaensäure) gebildet wird. Schließlich erfolgt durch β -Oxidation hieraus die Synthese der wichtigen Docosahexaensäure (Nakamura et Nara 2004) (sog. Sprecher Weg). Diese Fettsäure kann wieder in die Eicosapentaensäure umgewandelt werden.

Über einen zweiten Weg kann Docosapentaensäure durch die Δ -4-Desaturase in Docosahexaensäure umgewandelt werden (Adam 2001).

Die Ausgangssubstanz der langkettigen ω 6-Fettsäuren ist die Linolsäure (Sprecher et al. 1995). Durch die Δ -6-Desaturase wird diese Fettsäure zunächst in die γ -Linolensäure umgewandelt, aus der dann durch Elongation die Dihomo- γ -Linolensäure synthetisiert wird. Die Δ -5-Desaturase wandelt diese schließlich in die Arachidonsäure um.

Von Bedeutung bei der Synthese der ω 3- und der ω 6-Fettsäuren ist, dass Linolsäure und α -Linolensäure dabei um die Δ 5- und Δ 6-Desaturasen konkurrieren, wobei bevorzugt α -Linolensäure desaturiert wird.

Abb.: 1 Metabolismus von ω 6- und ω 3-Fettsäuren
(abgewandelt von Leitzmann et al. 2009)



1.2 Fettgewebe

1.2.1 Aufbau und Aufgaben

Das Fettgewebe besteht im erwachsenen Organismus hauptsächlich aus adulten Fettzellen (Adipozyten) (Rehner et Daniel 2010).

Es ist das größte Energiereservoir des menschlichen Körpers, wobei bei einer 70 kg schweren Person 15 kg auf das Fettgewebe entfallen, bestehend aus 12 kg Lipidanteil. Unter den Lipiden überwiegen die Triglyceride bei weitem. Diese 12 kg Triglyceride entsprechen einem Energievorrat von 112800 kcal (473760 kJ). Entsprechend höhere Energiereserven haben übergewichtige und adipöse Menschen. Die Fettverbrennung ergibt somit, verglichen mit anderen Nahrungsstoffen, die höchste Energieausbeute. Während bei der Oxidation von 1 g Protein oder 1 g Kohlenhydrate lediglich 18,6 kJ bzw. 17,5 kJ frei werden, liefern 1 g Fett 39,6 kJ (Kather et Simon 1982).

Es ist weißes und braunes Fettgewebe zu unterscheiden.

Weißer Adipozyten sind mit 40-150 µm Durchmesser vergleichsweise sehr groß und haben eine große Lipidvakuole (univakuoläres Fett) (Verspohl et Weiland 2006). Sie sind für die eigentliche Speicherung von Energie in Form von Triglyceriden (Colemann et al. 2000) verantwortlich und wirken, je nach Dicke der Fettschicht, als „thermischer Isolator“. Ihre Lokalisation ist vor allem subkutan. Die Verteilung dieser Art des Fettgewebes ist geschlechts- und altersspezifisch.

Für die Wärmeproduktion ist das braune Fettgewebe verantwortlich, welches seine dunkle Farbe durch die vielen Mitochondrien erhält. Diese Adipozyten sind wesentlich kleiner als die weißen Fettzellen und enthalten viele kleine Lipidvakuolen (multivakuoläres Fett) (Verspohl et Weiland 2006). Sie sind überwiegend in der Fetal- und Säuglingsperiode in größeren Mengen im Organismus vertreten und besitzen die Aufgabe der Adaptation an die Umgebungstemperatur. Das braune Fettgewebe involutioniert im Laufe des Erwachsenenalters bis auf geringfügige Reste und kommt überwiegend im Säuglings- und Kleinkindalter vor (Wirth 2008).

Die Hauptaufgaben des Fettgewebes in anabolen und katabolen Stoffwechselfvorgängen des Lipidstoffwechsels (Lipogenese und Lipolyse) oder der Thermogenese zu sehen, ist jedoch längst überholt. Heute wird das Fettgewebe als das größte endokrine Organ des Körpers angesehen, welches metabolische, sekretorische, hormonelle und regulatorische Funktionen besitzt (Kershaw et Flier. 2004).

Um diesen Aufgaben gerecht zu werden ist eine weitere Einteilung des Fettgewebes notwendig: Die Unterscheidung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe.

1.2.1.1 Subkutanes und viszerales Fettgewebe

Heute ist bekannt, dass bei Adipositas das Fettverteilungsmuster eine entscheidende Rolle spielt. Bereits 1947 beschrieb Jean Vague, dass eine oberkörperbetonte Adipositas (androide Adipositas), heute als viszerale Adipositas bezeichnet, häufiger mit Diabetes, Gicht und Arteriosklerose assoziiert ist als die Adipositas des Unterkörpers (gynoid Adipositas) (Vague 1947 und 1996).

Der Zusammenhang zwischen viszeraler Adipositas und dem Risiko für metabolische Folgeerkrankungen wurde zunächst in epidemiologischen Studien durch die Bestimmung des WHR (Waist-to Hip-Ratio) gefunden (Donahue et al. 1987; Larsson et al. 1984) und bestätigte sich in Studien, in denen die abdominale Fettmasse mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt wurde (Despres et al. 1989; Smith et al. 2001).

Während zuviel viszerales Fettgewebe ein kardiovaskuläres Gefahrenpotential (Yusuf S. et al 2005) und das Risiko an Stoffwechselkrankheiten (Ohlson et al. 1985) zu erkranken birgt, besitzt das subkutane Fett vorwiegend Reservefunktion. Diese Risiken sind durch die biologischen Eigenschaften des viszeralen Fettgewebes zu erklären, die es grundsätzlich vom subkutanen Fettgewebe unterscheiden (Klötting et al. 2007).

Das viszerale Fettgewebe umfasst das Fettgewebe innerhalb der Körperhöhlen als Umgebungsfettgewebe der Organe, des Mesenteriums sowie des großen und kleinen Netzes. Es ist direkt über das Portal-Venöse-System mit der Leber verbunden (Kissebah 1997) und ist gegenüber dem subkutanen Fettgewebe besser vaskularisiert und innerviert (Ibrahim 2009). Neben genetischen Faktoren wird die viszerale Fettmasse und Fettverteilung vom Alter, Geschlecht und von der Gesamtkörperfettmasse, sowie der Energiebilanz bestimmt (Blüher et Paschke 2003; Wajchenberg 2000). Bei Männern beträgt der Anteil des viszeralen Fettgewebes am Gesamtkörpergewicht ungefähr 20%, bei Frauen 6% (Ross et al. 1992).

Das subkutane Fettgewebe liegt zwischen den Bindegewebssepten der Subkutis und dient als Wärmeisolator und Energiespeicher (Colemann et al. 2000). Dessen Verteilung und Ausdehnung ist geschlechts- und ernährungsabhängig. Es kommt als „Baufett“ im Bereich der Fußsohle vor. Beim Menschen wird die Masse und Form der Gesäßbacken vor allem von der Menge des subkutanen Fettes bestimmt (Ibrahim 2009). Zum Nachweis der Qualität der Ernährung wurde in zahlreichen Studien die Fettsäurezusammensetzung des subkutanen Fettgewebes herangezogen, da dies einen hervorragenden Marker für die Qualität der Ernährung darstellt; vor allem für die Konsumierung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren und der trans-Fettsäuren (Field et Clandinin 1984; Plakké et al. 1983).

Die viszerale Adipositas kann durch bildgebende Verfahren wie CT- oder MRT-Querschnitte speziell auf der Ebene von L4-L5 dargestellt werden (Sjöstrom et al. 1986). Hier wird das Verhältnis von abdominal-viszeraler (Vis) zu-subkutaner (SC) Fettfläche berechnet. Es wurde gezeigt, dass eine Vis/SC-Ratio $>0,4$ mit einem signifikant höheren metabolischen Risiko assoziiert ist als eine subkutan betonte Fettverteilung mit Vis/SC-Ratio $<0,4$ (Flier et al. 1987). Zur Identifikation von adipositasassoziierten Begleiterkrankungen jedoch ist, für klinisch-praktische Zwecke, die Messung des Taillenumfangs in Kombination mit der Messung der subkutanen Hautfaltendicke ausreichend.

Beide Fettgewebstypen unterscheiden sich in ihren Stoffwechselaktivitäten. Während die Lipolyserate in subkutanen Adipozyten niedrig ist, ist sie besonders hoch im viszeralen Fettgewebe (Blüher et Paschke 2003, Wajchenberg 2000) und führt somit zur verstärkten Freisetzung freier Fettsäuren (Ibrahim 2009). Die erhöhte Lipolyseaktivität könnte eine Begründung dafür sein, warum bei Gewichtsverlust die viszerale Fettmasse überproportional stark abnimmt (Smith et Zachwieja 1999). Diese resultiert einerseits aus der erhöhten Empfindlichkeit der viszeralen gegenüber der subkutanen Adipozyten für Katecholamin induzierte Lipolyse (Hellmer et al. 1992), andererseits aus der geringeren Insulinsensitivität der Adipozyten des viszeralen Fettgewebes (Zierath et al.1998; Arner et al. 1990; Montague et O'Rahilly 2000) gegenüber der Adipozyten des subkutanen Fettgewebes. Ursache der erhöhten Katecholaminsensitivität ist die vermehrte Dichte von $\beta 1$ - und $\beta 2$ -Rezeptoren und die exklusive funktionelle Aktivität des $\beta 3$ -Adrenorezeptors im viszeralen Fettgewebe (Arner et al. 1990). Die geringere Insulinsensitivität des viszeralen Fettgewebes betrifft vor allem die antilipolytischen Effekte von Insulin (Zierath et al. 1998). Die LPL- (Lipoproteinlipase) Aktivität ist im viszeralen verglichen mit dem subkutanen Fettgewebe bei adipösen Patienten ebenfalls signifikant erhöht (Ruge et al. 2006).

Ferner existieren Unterschiede bezüglich der Expression einiger immunologischer Substanzen. Aus viszeralem Fettgewebe werden besonders viel IL-6 (Interleukin-6) und PAI-1 (Plasminogen-Aktivator- Inhibitor-1) freigesetzt, während die Adiponektinkonzentration negativ mit der viszeralen Fettmasse korreliert (Blüher et Paschke 2003, Fain et al. 2004; Kadowaki et al 2006; Wajchenberg 2000).

1.2.2 Adipogenese

Adipozyten sind mesodermalen Ursprungs. Die terminale Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten wird von einer vermehrten Lipideinlagerung begleitet (Verspohl et Weiland 2006). Induzierende Stimuli für die Neubildung von Adipozyten sind Insulin, Glucocorticoide, unspezifische Erhöhung der cAMP-Konzentration und ungesättigte Fettsäuren.

Bereits im 4. Fetalmonat ist das Fettgewebe beim Menschen nachweisbar. Zur Zeit der Geburt ist der Fettanteil bezogen auf das Körpergewicht etwa 12% und steigt bis zum Ende der Säuglingsperiode auf bis zu 30% an, um mit Eintritt der Geschlechtsreife erneut zuzunehmen, wobei ein deutlich größerer Fettgewebsanteil im weiblichen Organismus nachzuweisen ist. Bei Frauen ist dieser, aufgrund der vorwiegend peripheren (femorale) Fettgewebsverteilung, sowohl bezüglich Zellzahl als auch in der Fettzellgröße deutlich größer (Arner 1984).

1.2.3 Produktion und Sekretion von Signalmolekülen

Das Fettgewebe besitzt neben der Energiespeicherung die Fähigkeit unterschiedliche biologisch aktive Substanzen zu bilden (Kershaw et Flier 2004).

Ein Hormon, welches ausschließlich im weißen Fettgewebe, vor allem im subkutanem adipösem Fettgewebe (Faloia et al. 2000) produziert wird, das Leptin (griechisch: leptos= dünn), wurde 1973 von Coleman bei genetisch fettleibigen Mäusen (ob/ob und db/db-Mäuse) erstmals beschrieben und 1994 von JM Friedmann kloniert (Zhang et al. 1994).

Das Peptidhormon, bestehend aus 167 Aminosäuren, ist das Produkt des sogenannten Ob-Gens (ob="obese"=fettleibig). Leptin besitzt mannigfaltige Funktionen. Eine zentrale Rolle spielt das Protein bei der Regulation von Hunger und Sättigung und wird besonders während der Phase aktiver Lipogenese gebildet. Es beeinflusst die Thermogenese und greift in den Körperstoffwechsel ein, indem es die Insulin- und Cortisolsekretion hemmt (Considine et al. 1996; Weck 1998, Kelesidis et al. 2010). Es stimuliert die Knochenbildung und hat essenzielle Bedeutung für die Fertilität.

Das Hormon gelangt auf dem Blutweg zum in den Hypothalamus lokalisierten Leptinrezeptor (Tartaglia et al. 1995) und beeinflusst hier die Ausschüttung der Neuropeptide Neuropeptid Y (NPY) und α -MSH (α - Melanozyten-stimulierendes Hormon). NPY erhöht, α -MSH bremst den Appetit. Es hat sich gezeigt, dass die Konzentration von Leptin im Serum positiv mit der Körperfettmasse korreliert, Adipöse also eher erhöhte Leptinspiegel aufweisen (Considine et al. 1996, Spitzweg et al. 1996).

Zu den seit einigen Jahren bekannten Substanzen, die v.a. im weißen Fettgewebe sezerniert werden, gehört das Adiponektin (Synonym: GBP-28, apM1, AdipoQ und Acrp30) (Berg et al. 2002), ein aus 247 Aminosäuren bestehendes Protein, welches strukturell homolog dem Komplementfaktor C1q und den Kollagenen VIII und X (Scherer et al. 1995) ist. Adiponectin wird vom Fettgewebe in großen Mengen an das Serum abgegeben. Das Protein besitzt anti-atherosklerotische und anti-inflammatorische Eigenschaften (Diez et Iglesias 2003; Beltowski 2003; Tilg et Wolf 2005; Ziemke et Mantzoros 2010).

Die anti-atherogenen Effekte werden durch Verhinderung der Monozyten-Adhäsion an das Gefäßendothel erklärt. Bei Adipösen sind die Adiponectin-Plasmaspiegel erniedrigt (Miner 2004; Ziemke et Mantzoros 2010).

Das Fettgewebe ist der wichtigste extraovarielle bzw. extraplazentäre Bildungsort für Östrogene (Simpson et al. 1997). Die hierfür verantwortlichen Stromazellen des Fettgewebes besitzen eine hohe Aktivität der für die Östrogenbiosynthese aus androgenen benötigten Cytochrom-P450-abhängigen Aromatase. Das Fettgewebe ist bei postmenopausalen Frauen die Hauptquelle der Östrogenbildung. So ist belegt worden, dass bei übergewichtigen postmenopausalen Frauen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung östrogenabhängiger Neoplasien wie Mamma- oder Endometrium Carcinom besteht (Key et al. 2003). Es ist ebenfalls aufgezeigt worden, dass Östradiol die Lipolyse in subkutanen Fettdepots erniedrigt, indem es die Zahl der antilipolytischen α -2A-adrenergen Rezeptoren steigert. Dieser Effekt hat sich jedoch im viszeralen Fettdepot nicht gezeigt, so dass dies eine Erklärung für die Aufrechterhaltung der subkutanen (femoro-glutealen) Fettverteilung bei postmenopausalen Frauen sein könnte (Pedersen et al. 2004).

In Abhängigkeit vom BMI wird das Angiotensinogen in größeren Mengen, vor allem im viszeralen Fettgewebe (Faloia et al. 2000), synthetisiert. Aufgrund dieses Erkenntnisses nimmt man an, dass es einen Zusammenhang zwischen dem RAS (Renin-Angiotensin-System) und der Adipositas-vermittelten Hypertension gibt (Weiland 2005).

Die Expressionsstudien bei mRNA zeigen, dass Adipozyten unterschiedliche Zytokine synthetisieren können. Diese sind unter anderem das TNF- α (tumor necrosis factor alpha) und die Interleukine IL-1 beta und IL-6. TNF- α und IL-6 kommen als Entzündungsmarker in vielen Geweben vor. Es ist bewiesen, dass die Konzentration dieser Zytokine bei Übergewichtigen erhöht ist (Hotamisligil et al. 1995; Kern et al. 1995).

Das Hormon Resistin gehört zu den neuesten Entdeckungen der Forschung (Steppan et al. 2001). Dessen Bildung wird während der Adipogenese induziert und vom Fettgewebe ins Serum sezerniert. Erhöhte Resistin-Serumspiegel wurden in ob/ob- und db/db-Mäusen nachgewiesen, die ja bekanntlich als Modelle für die genetisch determinierte Adipositas sowie Diabetes angesehen werden (Verspohl et Weiland 2006).

1.2.4 Hormonelle Regulation der Adipozyten

Im Fettgewebe finden anabole und katabole Prozesse des Lipidstoffwechsels statt. Je nach Stoffwechselsituation laufen kontinuierlich Vorgänge der Lipogenese (Triacylglycerid-Biosynthese) oder der Lipolyse (Triacylglycerid-Hydrolyse) ab.

Sowohl die Lipogenese als auch die Lipolyse unterstehen hormonellen Regulationsmechanismen, wobei beide Vorgänge jeweils im Cytosol stattfinden.

Das wichtigste regulierende Hormon der Lipogenese ist das Insulin. Postprandial bewirkt es die Aufnahme von Fettsäuren aus CM, v.a. im Fettgewebe und hemmt gleichzeitig die Hormonsensitive Lipase (HSL), welche für die Hydrolyse von Triglyceriden und Cholesterinestern zu freien Fettsäuren zuständig ist. Das Insulin ist hier ein wichtiger Induktor zur Bildung der Lipoproteinlipase (LPL), welche an der Außenseite der Plasmamembran der Adipozyten lokalisiert ist und als Enzym für die Lipogenese bedeutsam ist. Da die Halbwertszeit der Lipoproteinlipase nur eine Stunde beträgt, ist es verständlich, dass deren Menge akut durch Änderungen der Insulinkonzentration im Plasma beeinflusst werden kann (Heinrich et al. 2014). Neben dieser Aufgabe stimuliert Insulin die Glut-4-vermittelte Aufnahme der Glucose in die Fettzelle und dessen glykolytischen Abbau. Aus dem Glucoseabbau resultiert sowohl das α -Glycerophosphat als auch das Acetyl-CoA, welche als Substrate für die Synthese der Fettsäuren und Triacylglyceride dienen.

Das Insulin katalysiert ebenfalls direkt die Acetyl-CoA-Carboxylase, welche für die Gewinnung von Malonyl-CoA und dies wiederum für die Fettsäuresynthese erforderlich ist (Rehner et Daniel 2010). Weitere lipogene Wirkungen des Insulins sind die Überführung der inaktiven phosphorylierten Pyruvatdehydrogenase in die aktive, dephosphorylierte Form und die Senkung des 3',5',-cAMP-Gehaltes der Fettzelle durch Aktivierung einer cAMP-abhängigen Phosphodiesterase, wobei durch hydrolytischem Abbau AMP resultiert. Verantwortlich für alle im Fettgewebe nachzuweisenden Insulineffekte ist die hier starke Expressierung des Insulinrezeptors.

Lipogen wirken, neben dem Insulin, der Wachstumsfaktor IGF-1 (insulin like growth factor-1), der insulinähnlich ist und in hohen Konzentrationen am Insulinrezeptor bindet, das Prostaglandin E1, welches die Lipolyse durch Hemmung der Adenylatcyclase und Senkung des cAMP-Spiegels hemmt und schließlich das Adenosin, welches ebenfalls die Adenylatcyclase hemmt (Heinrich et al. 2014).

Für die Lipolyse verantwortlich und damit als Insulingegenspieler wirken vor allem die Katecholamine. Sie mobilisieren Lipide über eine Stimulation der Lipolyse im weißen Fettgewebe und der Thermogenese im braunen Fettgewebe.

Die Katecholamin stimulierte Thermogenese im braunen Fettgewebe wird über den β 3-adrenergen Rezeptor vermittelt. Dieser besitzt gegenüber den β 1- und den β 2- Rezeptoren eine niedrigere Affinität zu Katecholaminen sowie eine Resistenz gegenüber Down-Regulation. Diese Eigenschaften führen dazu, dass bei Freisetzung von kleineren Mengen Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark, wie es bei geringfügigem Stress vorkommt, Lipolyse und Fettoxidation in braunem Fettgewebe nicht ansteigen.

Weißes Fettgewebe enthält dagegen im Wesentlichen β 2-adrenerge Rezeptoren, wird also bereits mit relativ geringen Mengen an Katecholaminen zur Lipolyse angeregt. Eine Ausnahme bilden die gynoiden Fettzellen, also Adipozyten der typischen weiblichen Prädilektionsstellen (Hüfte und Oberschenkel) welche neben den β 2-Rezeptoren auch vermehrt α 2-Rezeptoren

enthalten. Über diese Rezeptoren wiederum wird die Lipolyse gebremst (Heinrich et al. 2014).

Die Aktivierung der Adenylatcyclase und somit die Erhöhung des cAMP-Spiegels ist der wichtigste Grundbaustein der Lipolyse (Davies et Souness 1981). Diese Aktivierung erfolgt über G-Proteine, indem die Katecholamine an β 2-Rezeptoren binden. Damit kommt es zur intrazellulären Stimulation der Proteinkinase, welches wiederum die HSL des Fettgewebes phosphoryliert und somit aktiviert.

Ebenfalls beschleunigend auf die Lipolyse des Fettgewebes wirken die Schilddrüsenhormone und die Glucocortikoide.

1.2.5 Enzyme der Lipolyse

Nahrungsfette und Fettreserven müssen, um dem Organismus zur Verfügung gestellt werden zu können, abgebaut werden. Der erste Schritt dazu ist die Spaltung der Triglyceride in Glycerin und Fettsäuren unter Wirkung der Lipasen. Dabei erfolgt die enzymatische Spaltung, hier die Hydrolyse, stufenweise. Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Lipolyse ist die Adipozyten-Triglycerid-Lipase (ATGL). Diese spaltet zunächst vom Triglycerid eine Fettsäure ab (Zimmermann et al. 2004). Das dabei gebildete Diacylglycerid wird im zweiten Schritt von der Hormonsensitiven-Lipase (HSL) gespalten, wodurch, unter Freisetzung einer weiteren Fettsäure, ein Monoglycerid gebildet wird. Im letzten Schritt spaltet die Monoglyceridlipase (MGL) dieses Glycerid und setzt schließlich die letzte Fettsäure und Glycerin frei.

Die HSL untersteht einer hormonellen Kontrolle. Hormone wie Adrenalin und Glucagon stimulieren die Adenylat-Cyclase, so dass es zu einer Erhöhung des 3',5'-cAMP (cyclo-Adenosinmonophosphat)-Spiegels kommt. Wie schon beschrieben (Kapitel 1.2.4), aktiviert cAMP eine Proteinkinase, welche die HSL zur aktiven Form phosphoryliert.

Zwei weitere Lipasen sind für den Fettsäurestoffwechsel von größter Bedeutung. Diese sind die Lipoproteinlipase (LPL) und die Pankreas-Lipase.

An den Kapillarendothelzellen des Fettgewebes, des Herzens, der Lunge und der Skelettmuskulatur existiert die LPL. Dieses Enzym katalysiert die extrazelluläre Spaltung der Triglyceride in den Chylomikronen und den VLDL. Die Pankreas-Lipase wird in den exokrinen Drüsenzellen der Bauchspeicheldrüse synthetisiert und ist für die Spaltung der Nahrungsfette im Duodenum verantwortlich.

1.3 Adipositas

1.3.1 Allgemeines

Die Fettsucht (Adipositas; Obesitas) ist heute als eine chronische Erkrankung anzusehen, welche einer lebenslangen Betreuung bedarf (WHO 2000). Jedoch wird die Diagnose Adipositas meist im Kontext mit ihren Komplikationen genannt.

Die Zahl adipöser Menschen in Deutschland nimmt stetig zu. Neueste Zahlen zur Prävalenz des Übergewichts und der Adipositas in Europa veröffentlichte das statistische Amt der europäischen Kommission in seiner Pressemitteilung vom 20. Februar 2007. Demnach belegt Deutschland mit 70% der Männer einen Spitzenplatz unter den übergewichtigen Europäern, davon sind 20% adipös. Bei den Frauen ist der Anteil 53% bzw. knapp 22%. Bei Kindern und Jugendlichen wird in den vergangenen Jahren ebenfalls ein Anstieg der Adipositasprävalenz beobachtet.

Adipositas ist die wichtigste Ursache für häufige Krankheiten wie Typ-2-Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Gicht, Hyperlipidämie und Arteriosklerose (Wirth 1997). Laut Berichten vom GSF-Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen (IGM) werden die volkswirtschaftlichen Kosten der Adipositas auf 530 Millionen Euro pro Jahr geschätzt. Berücksichtigt man die Begleiterkrankungen, summieren sie sich auf über 5 Milliarden Euro. Allein für die Behandlung des Typ 2-Diabetes werden in der Code-2 Studie (Massi-Benedetti 2002) die direkten Behandlungskosten mit mindestens 5% der Gesamtausgaben des Gesundheitssystems europäischer Länder angegeben. Somit ist die Adipositas aufgrund ihrer Häufigkeit, ihrer hohen Begleiterkrankungen und ihrer ökonomischen Konsequenzen zu einem der wichtigsten Gesundheitsprobleme unserer Zeit geworden.

1.3.2 Begriffsbestimmung

Der Begriff Adipositas ist definiert als eine Zunahme des Körpergewichtes durch eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettanteiles (WHO 2000), welches mit einer Gesundheitsgefährdung einhergeht und präventive bzw. therapeutische Maßnahmen erfordert.

Allgemein wird zwischen einer peripheren und einer abdominalen Adipositas unterschieden, welche bezugnehmend auf die Körperfettverteilung sind (Vague 1947).

Periphere (gynoid, gluteal-femorale) Adipositas, welche aus subkutanem Fettgewebe besteht, bezeichnet eine Fettvermehrung vorwiegend im Bereich von Hüften und Oberschenkel, daher wird sie auch Birnenform („pear type“) genannt. „Gynoid“ drückt aus, dass sie häufig bei adipösen Frauen (ca.85%) vorkommt, wenngleich sie auch bei Männern (ca.20%) vertreten ist.

Bei der abdominalen (androiden, zentralen, viszeralen) Adipositas handelt es sich um die sogenannte typische „Stammfettsucht“, wobei es zur Fettvermehrung überwiegend im Intraabdominalbereich kommt. Es wird auch als Apfelform („apple type“) bezeichnet. Da diese Adipositas-Form zu 80% bei Männern vorkommt, wird der Begriff „android verwendet“.

1.3.3 Körpergewichtsmaße und Klassifikation

Eine graduierte Klassifizierung der Adipositas ist sinnvoll, um Personen, die ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko besitzen, frühzeitig zu identifizieren und um adäquate Therapiestrategien zu entwickeln. So werden zur Erfassung des Ausmaßes der Adipositas sog. Gewichts-Größen-Indices verwendet.

Zur Definition und Klassifizierung ist heute der „Body Mass Index,“ (BMI) der gebräuchlichste Index. Es wurde bereits im 19. Jahrhundert von Quetelet definiert. Der BMI oder Körpermasse-Index ist der Quotient aus Körpergewicht in kg und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2).

Es werden 4 „Übergewichtsklassen“ unterschieden (Tabelle 1), wobei eine Trennung nach Geschlecht oder Alter nicht erfolgt.

Tabelle 3: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen nach BMI (nach WHO 1998)

Einteilung	BMI(kg/m^2)
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	$\geq 25,0$
-Präadipositas	25,0-29,9
-Adipositas Grad I	30,0-34,9
-Adipositas.Grad II	35,0-39,9
-Adipositas Grad III	$\geq 40,0$

Der Body Maß Index ist größenunabhängig und korreliert gut mit der eigentlichen Körperfettmasse (Korrelationskoeffizient: $r= 0,6-0,8$) (Laessle et al. 2001). Deshalb hat sich der BMI international als Messgröße zur Erfassung des Körpergewichtes durchgesetzt. Eine schnelle Bestimmung des BMI ist mit Hilfe von BMI-Tabellen, Nomogrammen oder Messscheiben möglich. Eine ältere Maßzahl ist die Broca-Formel. Das Broca-Normal-Gewicht in kg wurde 1869 von dem französischen Chirurgen Broca definiert als Körperlänge in cm minus 100 beim Mann, bei der Frau werden davon zusätzlich 5-10% abgezogen. Die Broca-Formel ist anschaulicher als der BMI, jedoch führt es bei Anwendung bei sehr großen und kleinen Menschen zu größeren Verzerrungen, indem kleine Personen zu oft, große dagegen zu selten als übergewichtig eingestuft werden.

Nicht nur das Ausmaß des Übergewichts, sondern auch die Verteilung des überschüssigen Fettdepots im Körper bestimmen das Gesundheitsrisiko. Dieses lässt sich durch Körperumfangmessungen ermitteln. Als häufigstes Maß für die Fettverteilung wird der Quotient aus Taillen- und Hüftumfang oder „waist/hip ratio“ (WHR) bestimmt. Es ermöglicht eine Einteilung nach dem Fettverteilungstyp. Ein androides oder viszerales Fettverteilungsmuster liegt bei einer WHR $>0,85$ bei Frauen bzw. von $>1,0$ bei Männern vor. Diese Form steht in engem Zusammenhang mit Krankheiten, die allgemein unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ zusammengefasst werden. Von einem gynoiden oder gluteal-femorale Fettverteilungstyp spricht man bei einem niedrigen Quotienten. Altersabhängig steigt die WHR an, da es mit dem Älterwerden zu einer Umverteilung des Fettdepots zugunsten des Körperstammes kommt (Deutsche Adipositas-Gesellschaft 1998). Neueren Studien zufolge besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen WHR und dem Herzinfarktrisiko, wobei dieser Zusammenhang beim Gebrauch des BMI nicht eindeutig ermittelt werden konnte (Yusuf et al. 2005; Kragelund et Omland 2005).

Immer häufiger wird der Taillenumfang bestimmt, da dieser besser mit dem viszeralen Fettdepot korreliert als die WHR, so dass es ebenfalls als ein Maß für die Fettverteilung angesehen werden kann. Als normal gilt ein Taillenumfang von ≤ 80 cm (bei der Frau) bzw. ≤ 94 cm (beim Mann). Das Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische Störungen ist deutlich erhöht bei Werten ≥ 88 cm bei Frauen bzw. ≥ 102 cm bei Männern (Deutsche Adipositas-Gesellschaft 1998). Der Taillenumfang stellt ein klinisch einfach anwendbares Maß zur Risikoabschätzung und Verlaufskontrolle unter Therapie dar (Pouliot 1994).

Neben den bereits beschriebenen Messmethoden existieren verschiedene Messprinzipien um die Körperzusammensetzung und damit den Fettanteil genauer beschreiben zu können.

Diese Methoden dienen vor allem dazu, um die unterschiedlichen biophysikalischen Eigenschaften, welche in den verschiedenen Körperkompartimenten (Muskel, Fett, Knochen etc.) vorzufinden sind, grob zu erfassen. Zu diesen Methoden zählen die anthropometrischen Methoden, wie die Hautfaltendickemessung, welche insbesondere bei Kindern angewendet wird, die Duale X-Ray-Absorptiometrie (DEXA), die Duale Photonenabsorptiometrie (DPA), die Bioimpedanzanalyse (BIA), die Dichtemessungen (Densitometrie), sowie die Computertomographie und die Kernspintomographie. Eine gewisse praktische Bedeutung hat die BIA, aufgrund ihrer einfachen und schnellen Anwendung erlangt. Dabei wird ein schwacher Wechselstrom (meist 50 kHz, Stromstärke 800 μ A) durch den Körper des Patienten geleitet und der Widerstand gemessen. Indirekt wird hiermit das Körperwasser erfasst und daraus mit Hilfe von Regressionsgleichungen die fettfreie Körpermasse und die Fettmasse errechnet. Die Messgenauigkeit für diese Methode ist jedoch begrenzt. Technisch aufwendige und damit teure Verfahren sind die Unterwasserwägung (Hydrodensitometrie) und die Isotopenverdünnungs-Methode (z.B. Deuteriumverdünnung) (Biesalski et al. 2010).

1.3.4 Adipositas assoziierte Erkrankungen

Es ist erwiesen, dass es beim androgenen, viszeralen (abdominellen) Fettverteilungsmuster zu einem komplexen Krankheitsbild kommt, welches als metabolisches Syndrom zusammengefasst wird (Blüher 2003). Dieses begünstigt die Entstehung von Herz-Kreislauferkrankungen und/oder Diabetes mellitus Typ 2 (Isomaa et al. 2001, Lakka et al. 2002, Laaksonen et al. 2002). Neben der viszeralen Adipositas ist für dieses Syndrom bezeichnend ein erhöhter Nüchtern-Glucose (Blutzucker) Wert, eine Dyslipidämie mit niedrigen HDL-Cholesterin- und erhöhten Triglyceridspiegeln und ein erhöhter Blutdruck (Alberti et al. 2009).

Das Konzept für das metabolische Syndrom wurde erstmals 1923 durch den schwedischen Arzt Kylin beschrieben (Kylin 1923). Es wurde als eine Kombination von Hypertonus, Hyperglykämie und Hyperurikämie zusammengefasst. Im Jahre 1947 erkannte Jean Vogue, dass eine oberkörperbetonte Adipositas (androide Adipositas) häufiger mit Diabetes mellitus, Gicht und Arteriosklerose assoziiert ist als die gynoidale Adipositas (Vogue 1947). Der Begriff des „metabolischen Syndroms“ wurde 1981 von Hanefeld und Leonhard in Deutschland eingeführt (Hanefeld et Leonhard 1981). Das metabolische Syndrom wurde auch als „Syndrom X“ oder „deadly quartet“ bezeichnet (Kaplan 1989).

Eine einheitliche Definition für das metabolische Syndrom existiert bis heute nicht. Um diese zu erarbeiten, wurden von unterschiedlichen Organisationen, unter anderem die Internationale Diabetes Federation (IDF), die American Heart Association (AHA), das National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), sowie das National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) Grenzwerte vorgeschlagen. Die Kriterien des NCEP/ATP III finden am häufigsten Anwendung. Als Maß für eine viszerale Adipositas wird der Taillenumfang (waist circumference, WC) verwendet. Für Männer gilt ein WC ≥ 102 cm und für Frauen ein WC ≥ 88 cm, wobei populations- und länderspezifische Grenzwerte existieren. Für die Triglyceride werden geschlechtsübergreifend Werte von ≥ 150 mg/dl, für HDL-C bei Männern die Werte < 40 mg/dl und für Frauen < 50 mg/dl angegeben. Der Blutdruck wird systolisch mit ≥ 130 mmHg und diastolisch mit ≥ 85 mmHg festgelegt. Der Grenzwert für den Nüchtern-Glucose Wert liegt bei ≥ 100 mg/dl. Eine medikamentöse Behandlung der Blutlipide, des Blutzuckers und des Blutdruckes wird als Überschreitung des Grenzwertes gedeutet, auch wenn der Wert im Normbereich liegt. Ein metabolisches Syndrom kann diagnostiziert werden, wenn 3 der 5 angegebenen Werte überschritten werden (Alberti et al. 2009).

Laut Angaben des IDF sind weltweit 25% der Erwachsenen vom metabolischen Syndrom betroffen, wobei dessen Prävalenz mit dem Alter ansteigt (Cameron et al. 2004). Demnach bildet das metabolische Syndrom die ätiologische Voraussetzung für die Entstehung von Atherosklerose und den damit assoziierten kardiovaskulären Krankheiten (Wirth et Noelle 1992). In der PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster)-Studie wurde gezeigt, dass sich die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (erhöhte Gesamt-Cholesterin- und LDL-Cholesterinspiegel, erhöhte Triglyceridwerte und erniedrigter HDL-Cholesterinspiegel) und Schlaganfälle mit steigendem BMI signifikant erhöhen (Assmann et Schulte 1992). Bei einem BMI ≥ 30 kg/m² ist das KHK-Risiko um das Dreifache erhöht. Personen mit einem metabolischem Syndrom haben ein zweifach erhöhtes Risiko kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden und ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln (Lorenzo et al. 2007).

Eine zentrale Komponente des Adipositas assoziierten metabolischen Syndroms bildet die Insulinresistenz (Modan 1985; Reaven 1988 und 1994; Ferrannini et al. 1991). Es ist definiert als ein vermindertes Ansprechen der Zellen auf das Hormon Insulin. Dies führt zu einem Stoffwechsellzustand mit hohen Insulinwerten bei normaler oder erhöhter Blutzuckerkonzentration. 1939 beschrieben Himsworth und Kerr erstmals den Begriff der Insulinresistenz bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus (Himsworth et Kerr 1939). Zur Kompensation der verminderten Insulinempfindlichkeit der Zielorgane, wird von den Inselzellen des Pankreas vermehrt Insulin ausgeschüttet. Dies führt zunächst zur Stabilisierung des Blutzuckerspiegels.

Im Laufe der Jahre kann bei manchen Menschen jedoch diese Insulinausschüttung nicht weiter gesteigert oder gehalten werden. Dies bildet die Basis eines Diabetes mellitus Typ 2. Bereits ein mässiges Übergewicht fördert die Manifestation eines Typ 2 Diabetes mellitus, so dass auch hier eine Assoziation mit einer vermehrten viszeralen Fettmasse vorliegt. Laut der DIS-Studie (Diabetesinterventionsstudie) von 1996 ist bei viszeraler Adipositas die Prävalenz des Typ-2-Diabetes 2-3 fach erhöht (Hanefeld et al. 1996).

Daneben geht die Adipositas mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher. Die Karzinomhäufigkeit ist um 50-100% erhöht. Bei der Frau kommt es vor allem zu estrogenabhängigen Tumoren wie Endometrium- und Mammakarzinom (Key et al. 2003). Bei Männern dominieren Prostatakarzinome. Die Häufigkeit kolorektaler Karzinome ist bei beiden Geschlechtern erhöht, wobei derzeit keine Klarheit über die Ursachen der Assoziation zwischen Übergewicht und Darmkrebs besteht.

Weitere, häufig im Zusammenhang mit einer pathologischen Fettgewebsvermehrung stehende Erkrankungen, sind das Schlaf-Apnoe-Syndrom, Gallensteinleiden, Fettleber und degenerative Gelenkerkrankungen.

1.3.5 Metabolisches Syndrom und Ernährung

Studien haben gezeigt, dass eine vorwiegende Ernährung mit bestimmten Nahrungsfettsäuren einen wichtigen Grundbaustein für die Entstehung des Metabolischen Syndroms bildet. So wird ein erhöhter Anteil an SAFA, vor allem der Palmitinsäure, und ein erniedrigter Anteil von Linolensäure im Plasma dieser Menschen beobachtet (Vessby et al. 2002). Im Vergleich zu den SAFA kann ein positiver Effekt von ω 3-PUFA und MUFA verzeichnet werden. Des Weiteren sind in Patienten mit Fettstoffwechselkrankheiten erhöhte de novo Lipogenese-assoziierte FS, wie Palmitin- Palmitöl- und Myristinsäure, eine erniedrigte Konzentration von Linolsäure und eine erhöhte Konzentration von ω 6-PUFA (Dihomo- γ -Linolensäure und γ -Linolensäure) beobachtet worden.

1.4 Fragestellung

Viele Studien legen nahe, dass das Risiko für KHK nicht nur durch den BMI bestimmt wird, sondern auch durch viele andere Faktoren, wie das Fettverteilungs- und Fettsäuremuster im menschlichen Körper. Hier nimmt das viszerale Fettgewebe eine besondere Rolle ein. Gleiches gilt auch für die Opulenz bestimmter - zum Beispiel gesättigter - Fettsäuren.

In dieser Dissertation soll untersucht werden, ob die Fettsäuremuster in viszeralem und subkutanem Fettgewebe sich bei adipösen Personen unterscheiden und ob es Zusammenhänge zu klinischen Parametern gibt, wie dem Alter, Geschlecht, BMI, WHR und den Lipidparametern. Zu diesem Zweck wurde Fettgewebe im Rahmen von bariatrischen Operationen bei 12 adipösen Patienten entnommen und deren Fettsäuremuster gaschromatographisch bestimmt. Schließlich wurden die Fettsäuremuster der beiden Fettgewebstypen miteinander und mit den Fettsäuren im Plasma dieser Personen verglichen.

Die Ergebnisse dieser Studie könnten Aufschluss darüber geben, ob Unterschiede in den Fettsäuremustern der untersuchten Fettgewebstypen mit bestimmten Erkrankungen assoziiert sind.

2. Material und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 Patientenkollektiv und Proben

Im Rahmen von gastric banding Operationen wurden im Zeitraum von Januar 2003 bis August 2004 in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Ulm in der Abteilung für viszerale Chirurgie unter der Leitung von Frau Dr. Anna Maria Wolf bei 12 adipösen Patienten mit $\text{BMI} > 41 \text{ kg/m}^2$ jeweils viszerales (Omentum) Fettgewebe und abdominales subkutanes Fettgewebe entnommen. Alle Patienten wurden über den wissenschaftlichen Charakter dieser Probenentnahmen im Rahmen einer Studie aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Die Ethikkommission der Universität Ulm bewilligte die Studie unter der Nummer 112/2003.

Die Gewebeproben wurden unverzüglich auf Eis gelegt und anschließend in flüssigem Stickstoff oder bei -80°C gelegt. Teile dieser Proben wurden ins Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf versandt.

2.1.2 Anthropometrische Daten und klinische Parameter

Die Dokumentation der Daten der Adipositaspatienten erfolgt in einer Excel-Datenbank. Für die Auswertung wurden folgende anthropometrische Daten und klinische Parameter verwendet:

- das Körpergewicht in Kilogramm [kg], die Körperlänge in Meter [m]
- der Body Mass Index (BMI) [kg/m^2]

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm}}{\text{Körperlänge in Meter zum Quadrat}} \quad [\text{kg/m}^2]$$

- das Taillenmaß (waist circumference (WC)) [cm]
- das Taille-Hüft- Verhältnis (Waist to Hip Ratio (WHR))
- das Alter der Patienten [Jahre]
- das Geschlecht mit den Symbolen (w) für weibliche und (m) für männliche Patienten
- der Blutzucker (BZ) =Glucose [mg/dl], das Insulin [mU/ml], der Blutdruck (RR) [mm Hg]
- die Triglyceride (TG) [mg/dl], das Cholesterin, das HDL-Cholesterin (HDL) [mg/dl], das LDL-Cholesterin (LDL/-C), [mg/dl], das Apolipoprotein A₁ (Apo A₁) [mg/dl], das Apolipoprotein B₁₀₀ (Apo B₁₀₀) [mg/dl]

2.1.3 Plasmafettsäuren

Die Fettsäure-Plasma-Werte wurden aus dem Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zur Verfügung gestellt.

2.1.4 Geräte und Instrumente

2.1.4.1 Gaschromatographische Bedingungen

- Gerät:

- HP 5890 Series II Gaschromatograph (Agilent Technologies)
- mit HP 3356 ChemStation
- Auto-Sampler 7673 B (Agilent Technologies)

- Injektor:

250°C, splitless 90s, dann split 1:20, septum purge: 1 ml/min.,
Injektionsvolumen 1 µl

- Säule:

DB-225, Länge: 30 m, Innendurchmesser: 0,25 mm, Filmdicke: 25 µm;
(Agilent Technologies)

- Trägergas:

Helium, 40 m/s bei 70°C, konstanter Fluss

- Temperaturprogramm:

T0: 70°C 1 min.
20°C/min bis 180°C
3°C/min bis 238°C
22,57 min halten, Gesamtzeit: 54 min.

- Detektor:

FID, 300°C

- Trockenschrank:

Memmert

Die Temperatur wurde für alle Proben für 100°C festgelegt.

2.1.4.2 Reagenzien und Verbrauchsmaterialien

Zentrifugenröhrchen mit Deckel, gespült mit Hexan, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Schott)

Mikroinsatz G 301 s/6 mm (CS-Chromatographie Service GmbH)

Flasche R 1, braun/6.2 mmBF (CS-Chromatographie Service GmbH)

Bördelkappe R 11-1.0/HP (CS-Chromatographie Service GmbH)

Heptadecansäure (17:0, 200 mg/l in Ethanol), als interner Standard,

Fluka BHT(Butyl-Hydroxy-Toluol)-Lösung (0,1 M in Ethanol) = 2,6-Di-tert-butyl-p-cresol von Fluka Chemika als Antioxidationsmittel

Methanol/Toluol Gemisch 4:1 p.A. oder HPLC-Qualität

Acetylchlorid, Fluka

6% ige Natriumcarbonatlösung, 30 g Na₂CO₃ wasserfrei p.A. Merck ad 500 ml H₂O

Hexan, SuperSolv, Merck

Reaktionslösung aus: 2 mg/ml Heptadecansäure, 0,0125 mmol/ml

BHT Lösungsmittel MeOH/Toluol 4:1

2.2 Methoden

2.2.1 Bestimmung der Fettsäuremuster im Fettgewebe

Für die Messungen standen viszerales und subkutanes Fettgewebe zur Verfügung.

Die Bestimmung der Fettsäuren im Fettgewebe erfolgte gaschromatographisch mit Flammenionisationsdetektion (GC-FID). Hierfür mussten die Fettsäuren, welche in diversen Lipidklassen enthalten sind, zunächst in Fettsäuremethylester überführt (derivatisiert) werden. Gegebenfalls war es notwendig, die Lipide vorher zu extrahieren.

2.2.1.1 Extraktion und Derivatisierung

Die Fettsäurebestimmung in dieser Arbeit, erfolgte in einem Schritt, nach der Methode Lepage und Roy (Lepage et Roy 1986).

Zur Bestimmung der Fettsäuren im Fettgewebe wurden zunächst jeweils 25-35 mg Fettgewebe in gefrorenem Zustand mit Hilfe des Skalpells und der Pinzette abgetrennt und in ein Reagenzglas abgewogen. Das genaue Gewicht der Probe wurde durch Differenzwägung bestimmt. Von jeder Probe erfolgte eine Fünffachbestimmung. Zu den Proben wurde aus einem Dispenser 2 ml Reaktionslösung (entsprechend 4 mg/ml Heptadecansäure) gegeben.

In jeder Probe dient die Heptadecansäure (100 µl) als interner Standard, um eine quantitative Auswertung der Messergebnisse zu gewährleisten. Das BHT wird als Antioxidans für die ungesättigten Fettsäuren und deren Verbindungen eingesetzt. Methanol und Toluol dienen einerseits zur Extraktion der Fettsäuren und andererseits als Lösungsmittel der Umesterungsreaktion. Das Methanol liefert die Methylgruppen für die Methylester.

Um ein für die Umesterungsreaktion notwendiges saures Milieu zu schaffen, wurden anschließend, unter vorsichtigem Vortexen der Proben, 200 µl Acetylchlorid zupipettiert. Dabei ist eine Schutzbrille zu tragen, da es sich um eine stark exotherme Reaktion handelt und das Reaktionsgemisch verspritzen könnte.

Die Derivatisierung der Fettsäureproben erfolgte im Trockenschrank für 60 min bei 100°Celsius in fest verschlossenen Pyrexgläsern. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 6 ml einer 6%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung zur Neutralisation des Acetylchlorids vorsichtig hinzugegeben. Anschließend wurden die jeweiligen Proben mit Toluol in 2 Verdünnungsstufen von jeweils 1:10 verdünnt. Hierfür wurden zu der im Reagenzglas vorliegenden 400 µl Toluol weitere 3600 µl Toluol hinzugefügt. Nach dem Zentrifugieren für 5 min bei 3000 U/min wurden jeweils 1600 µl aus dem resultierenden Überstand der oberen klaren Toluolphase in die bereits beschrifteten Eppendorf Gefäße (Vials) pipettiert (DA bzw. DX). Um die zweite Verdünnung zu erreichen, wurden 150 µl aus der Rest-Toluolphase der Pyrexgläser in Vials pipettiert und mit 1350 µl Toluol verdünnt (DAV bzw. DXV).

Schließlich wurden jeweils 1 µl der derivatisierten Proben in die GC-FID-Anlage eingespritzt, wobei, wie bereits dokumentiert, jede Messung zweifach erfolgte.

Folgende gaschromatographische Methoden wurden angewendet:

2.2.1.2 Gaschromatographie

Mit dieser Methode wird die Konzentration der Plasmafettsäuren bestimmt, dabei werden alle freien und chemisch gebundenen Fettsäuren erfasst und als Fettsäuremethylester gemessen. Daher müssen vor der GC-Messung die Fettsäuren in die entsprechenden Methylester überführt werden.

Die Gaschromatographie ist eine empfindliche Methode, mit der sich Gase und flüchtige Substanzen bestimmen lassen. Das Prinzip beruht darauf, dass ein inertes Trägergas durch eine Säule strömt und die zu analysierenden Substanzen nach Siedepunkt und/oder Polarität aufgetrennt und diese dann im Gasstrom detektiert werden. Als Trägergas wird Helium verwendet. Die Detektion erfolgt durch Flammenionisation. Aufgrund der Auftrennung in der Säule verlassen die Fettsäuren der Probe die Säule zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Sie verbrennen über der Flamme und setzen dabei Ionen frei. Diese bilden in einem durch die Flamme gehenden elektrischen Feld einen Strom.

Dieser wird verstärkt und der Datenverarbeitung zugeführt. Es werden Zeitpunkt und Stärke der Ionisation in der Flamme festgehalten (über die Stärke des Stromflusses) und darüber die spezifische Fettsäure und ihre Konzentration bestimmt. Die gemessene Stromstärke ist der Konzentration der zu bestimmenden Stoffe proportional. Das erzeugte elektrische Signal wird dann vom Auswertungsprogramm in Form eines Peaks dargestellt, seine Fläche ist proportional zur Substanzkonzentration.

Die Auswertung erfolgte mit der HP-ChemStation.

Die Quantifizierung erfolgte nach der internen Standardmethode.

Die HP-ChemStation gibt für jedes Chromatogramm einen Report aus, auf dem die Konzentration der Fettsäuren in $\mu\text{g/ml}$ bezogen auf die eingesetzte Fettgewebsprobe angegeben ist.

Die für die quantitativen Analysen notwendigen Kalibrierungen wurden von dem Gerätebetreuer der Abteilung für molekulare Zellbiologie, Dr. Klaus Tödter, vorgenommen.

In dieser Arbeit wurden mehr als 20 Substanzen als Methylester registriert und je nach Kohlenstoffanzahl aus der Säule eluiert. Für die Auswertungen wurden 21 Fettsäuren verwendet:

Myristinsäure (C14:0), Myristölsäure (C14:1), Palmitinsäure (C16:0), Palmitölsäure (C16:1), Stearinsäure (C18:0), Ölsäure (C18:1), Vaccinsäure (C18:1), Linolsäure (C18:2), α -Linolensäure (C18:3), Arachinsäure (C20:0), Eicosaensäure (C20:1), 11,14-Eicosadiensäure (C20:2), 11,14,17-Eicosatriensäure (C20:3), Arachidonsäure (C20:4), Eicosapentaensäure (C20:5), Behensäure (C22:0), Erucasäure (C22:1), 4,8,12,15,19-Docosapentaensäure (22:5), Docosahexaensäure (C22:6), Lignocerinsäure (C24:0), Nervensäure (C24:1)

2.2.1.3 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe von Excel und des Programmes Statistica der Firma Statsoft. Klinische Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert und Standardabweichung) beschrieben. Gruppenvergleiche wurden mit dem t-Test durchgeführt. Zusammenhänge zwischen Variablen wurden mit Pearson- oder Spearman-Korrelationen berechnet. Eine signifikante positive oder negative Korrelation zwischen den Merkmalen liegt dann vor, wenn $p \leq 0,05$ ist.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten der untersuchten Adipositaspatienten

In den folgenden Tabellen werden die klinischen Daten der untersuchten Adipositaspatienten aufgeführt. Diese Parameter sind in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik in Ulm ermittelt und für diese Arbeit zur Verfügung gestellt worden.

Für die Auswertungen wurden Fettgewebeproben von 12 Adipositaspatienten, im Alter von 25 bis 59 Jahren verwendet (Tabelle 4), wobei in der untersuchten Gruppe 25% (n=3) männliche und 75% (n=9) weibliche Patienten vertreten waren. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 44 Jahre und der durchschnittliche BMI-Wert lag bei 54 kg/m². Der höchste BMI lag bei 78 kg/m², der niedrigste Wert bei 41 kg/m². In Tabelle 4 sind die anthropometrischen Parameter der Patienten dargestellt. Die Daten sind nach Geschlecht und nach steigendem BMI sortiert. Die den ID-Nummern entsprechenden Patienten sind im Anhang (Tabelle 10) aufgeschlüsselt.

Tabelle 4: Anthropometrische Parameter der Adipositaspatienten

ID	Alter [J]	Sex	BMI [kg/m ²]	WC [cm]	WHR
1	59	m	41,2	126	0,98
2	34	m	56,0	150	0,90
3	46	m	63,0	174	1,09
4	48	w	41,8	99	0,74
5	25	w	44,7	116	0,89
6	41	w	50,0	132	0,90
7	56	w	51,0	142	0,90
8	50	w	52,0	130	0,83
9	32	w	54,0	121	0,85
10	53	w	55,4	125	0,87
11	44	w	58,0	142	0,84
12	37	w	78,0	146	0,76
MW (n=12)	44		53,8	133,5	0,88
SD	±10		±10,0	±19,2	±0,09

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung; n= Anzahl der Patienten, ID= Patientenidentitätsnummern, Alter [J], Geschlecht: m= männlich, w= weiblich, BMI= Body Mass Index [kg/m²], WC= waist circumference (Taillenumfang) [cm], WHR= Waist-to-Hip ratio

Nach NCEP/ATP III Kriterien gilt der Taillenumfang (WC) als ein Maß für die viszerale Adipositas (s. Kapitel 1.3.4). Werden die dort genannten WC Grenzwerte hier zugrunde gelegt, so sind nach Tabelle 4 alle untersuchten Patienten einer viszeralen Adipositas zuzuordnen.

Tabelle 5: Lipid- und Zuckerstoffwechsel assoziierte Parameter

ID	Sex	TG [mg/dl]	Chol [mg/dl]	HDL [mg/dl]	LDL [mg/dl]	Apo A ₁ [mg/dl]	Apo B ₁₀₀ [mg/dl]	Glucose [mg/dl]	Insulin [mU/l]
1	m	223	187	40	102	118	103	198	26,7
2	m	193	149	34	76	97	80	102	40,0
3	m	82	161	61	84	-	-	-	43,0
4	w	157	172	50	91	134	78	76	31,4
5	w	210	213	42	129	122	97	94	-
6	w	138	176	46	102	119	88	172	-
7	w	308	198	33	103	113	108	-	-
8	w	179	181	44	101	124	93	131	-
9	w	94	192	67	106	150	91	94	17,8
10	w	120	142	39	79	112	73	165	19,6
11	w	171	217	45	138	126	100	88	47,0
12	w	92	170	38	114	113	92	112	14,3
MW		164	180	45	102	121	91	123	30,0
SD		±65	±23	±10	±19	±14	±11	±42	±12,4
Normwerte		<150	<200	w> 50 m> 40	<130	104-225	60-133	<100	2,6- 24,9

ID= Patientenidentitätsnummern, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung
 TG= Serum Konzentrationen der Triglyceride [mg/dl], des Chol= Gesamtcholesterin [mg/dl], des HDL= HDL-Cholesterin [mg/dl], des LDL= LDL-Cholesterin [mg/dl], des Apo A₁= Apolipoprotein A₁ [mg/dl], des Apo B₁₀₀= Apolipoprotein B₁₀₀ [mg/dl], der Glucose= nüchtern BZ [mg/dl] und des Insulins [mU/ml]

Tabelle 5 stellt die entsprechenden Lipidparameter, Insulin- und Glucose (nüchtern BZ)- Werte im Serum der untersuchten Patienten dar. Bei einigen Patienten sind nicht alle Werte ermittelt worden.

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die maßgeblichen Lipidwerte, die TG und die HDL, welche nach NCEP/ATP III Kriterien das Vorliegen eines metabolischen Syndroms definieren, bei den meisten Patienten außerhalb des Normwertes liegen. Nur 2 der Patienten (Patienten 3 und 9) weisen weder ein zu hohes TG noch ein zu niedriges HDL auf.

In der Tabelle nicht aufgeführt sind Angaben über das Vorliegen eines Diabetes mellitus (DM) und Angaben über den Blutdruck. Bei 5 Patienten liegt ein DM Typ 2 vor. Es sind die Patienten 1,3,6,8, und 10. Kein DM lag bei den Patienten 2,4,5,7,9,11 und 12 vor.

Nach NCEP/ATP III Definition, liegen pathologische Blutdruck-Werte für die Patienten 1,4,9,10,11 und 12 vor.

Tabelle 6 macht eine Aussage über das Vorliegen pathologischer Parameter, welche nach NCEP/ATP III Definition die Kriterien eines metabolischen Syndroms erfüllen (s. Kapitel 1.3.4).

Demnach liegt bei allen Patienten, bis auf Patient 3 und 9, ein metabolisches Syndrom vor, wobei Patient 3 bereits ein DM Typ 2 aufweist. Somit liegt bei diesem Patienten eine Voraussetzung für das metabolische Syndrom vor.

Tabelle 6: Pathologische Parameter nach NCEP/ATP III Kriterien

ID	TG [mg/dl]	HDL-C [mg/dl]	DM/Nü- BZ \geq 100 [mg/dl]	RR [mmHg]	WC [cm]
1	ja	nein	ja	ja	ja
2	ja	ja	ja	nein	ja
3	nein	nein	ja	nein	ja
4	ja	nein	nein	ja	ja
5	ja	ja	nein	nein	ja
6	nein	ja	ja	nein	ja
7	ja	ja	nein	nein	ja
8	ja	ja	ja	nein	ja
9	nein	nein	nein	ja	ja
10	nein	ja	ja	ja	ja
11	ja	ja	nein	ja	ja
12	nein	ja	ja	ja	ja

ID= Patientenidentitätsnummern, ja= pathologisch nach NCEP:ATP III Definition, nein= nicht pathologisch nach NCEP:ATP III Definition, HDL-C= HDL-Cholesterin [mg/dl], DM= Diabetes mellitus Typ 2/Nü-BZ= Nüchtern-Blutzucker [mg/dl], RR= Blutdruck [mmHg], WC= waist circumference [cm]

3.2 Ergebnisse der Fettsäuremessungen

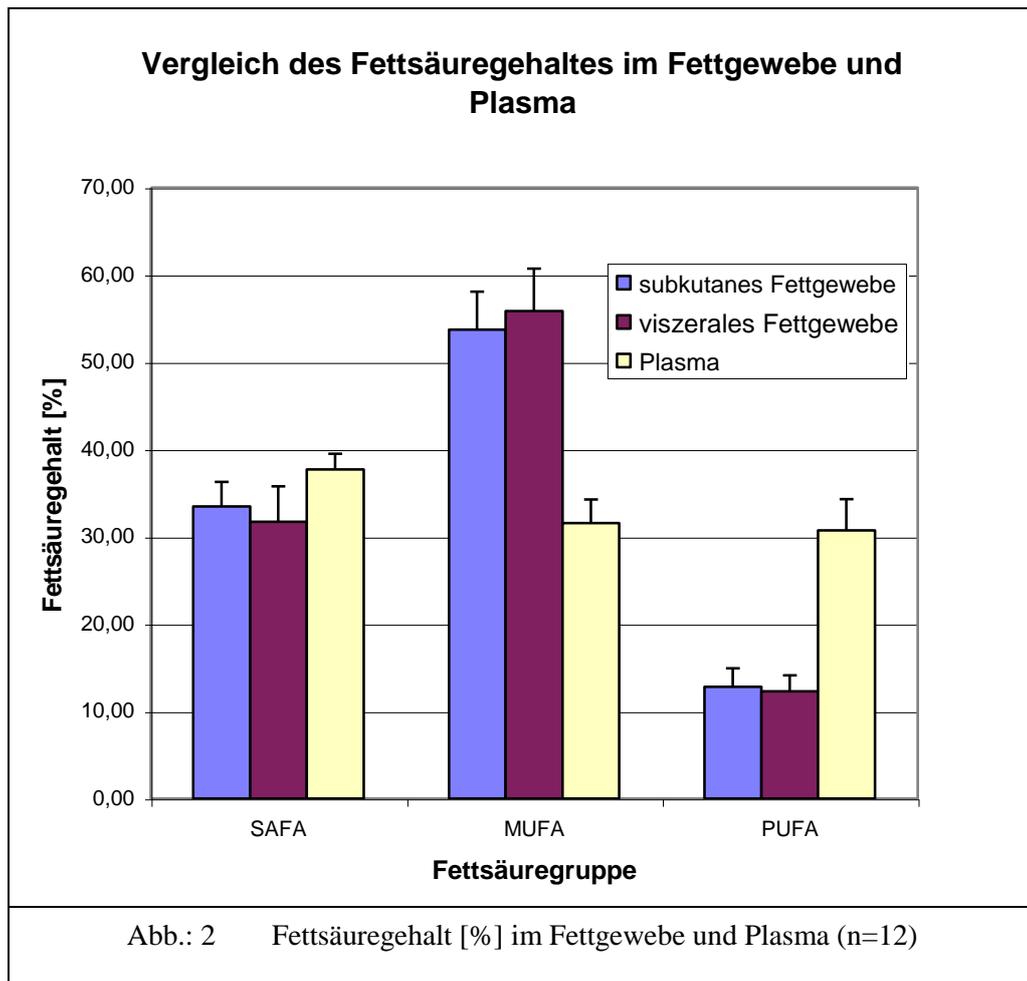
Gaschromatographisch wurden die Fettsäuremuster mit insgesamt 21 Fettsäuren (FS) ausgewertet.

Im Anhang zeigen die Tabellen 12 bis 23 für jeden einzelnen Patienten des untersuchten Kollektivs die individuellen Fettsäuremuster in viszeralem (visz.) und subkutanem (subk.) Fettgewebe. Hier sind die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SD) der Fettsäureanteile (=Gehalt in %) der jeweils eingesetzten Fettgewebsmengen für viszerales sowie subkutanes Fettgewebe und deren Verhältnis aufgezeigt. Die signifikanten Unterschiede der beiden Fettgewebstypen sind mittels t-Test ($p < 0,05$; grün gekennzeichnet) als Einstichproben-test für verbundene Stichproben (gepaart, zweiseitig) berechnet worden.

Aus diesen Tabellen geht hervor, dass die Anteile der Fettsäuren in allen untersuchten Patienten eine interindividuelle Schwankungsbreite aufzeigt, wie es schon in der Studie von Schoen et al. (1996) beschrieben wurde.

3.2.1 Fettsäureverteilung im Fettgewebe und Plasma des gesamten Patientenkollektivs

Zunächst soll eine Übersicht über die Fettsäureverteilung (=Gehalt in %) in subkutanem und viszeralem Fettgewebe im Vergleich zu Plasma gegeben werden. In Abbildung 2 ist der Fettsäuregehalt der gesättigten (SAFA), der einfach ungesättigten (MUFA) und der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) dargestellt. Es kann aufgezeigt werden, dass die MUFA den höchsten Anteil unter den gesamten Fettsäuren einnehmen, mit dem höchsten Anteil in viszeralem Fettgewebe, gefolgt von subkutanem Fettgewebe. Den zweithöchsten Anteil nehmen die SAFA ein, mit dem höchsten Gehalt im Plasma, gefolgt von subkutanem Fettgewebe. Mit dem geringsten Gehalt an Fettsäuren sind die PUFA vertreten, wobei der höchste Anteil hier, wie die SAFA, im Plasma vorkommt.



Den Gehalt [%] einzelner Fettsäuren in subkutanem sowie viszeralem Fettgewebe und im Plasma des gesamten untersuchten Patientenkollektivs zeigt Tabelle 7. Die FS-Plasma-Werte für diese Arbeit sind aus Untersuchungen im Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zur Verfügung gestellt worden. Die signifikanten Unterschiede der beiden Fettgewebstypen wurden hier ebenfalls mittels t-Test berechnet ($p < 0,05$).

Werden die FS-Anteile des Fettgewebes untereinander und mit dem Plasma verglichen, so geht aus diesen Ergebnissen (Abbildung 2 und Tabelle 7) hervor, dass innerhalb der beiden Fettgewebstypen ein geringerer prozentualer Gehaltsunterschied in den Fettsäuren besteht, mit einer leichten Verschiebung der SAFA zu MUFA. Demgegenüber weist das Plasma einen deutlichen Unterschied in der Fettsäurezusammensetzung auf. Wie aus der Abbildung 2 hervorgeht, so zeigt Tabelle 7 ebenfalls, dass der Anteil der PUFA im Plasma deutlich höher und der Anteil der MUFA geringer ist als im Fettgewebe.

Tabelle 7: Fettsäurezusammensetzung im Fettgewebe des untersuchten Patientenkollektivs (n=12) und im Plasma

	subk. [%]		visz. [%]		t-Test, p	Plasma [%]	
	MW	± SD	MW	± SD	subk.vs. visz	MW	± SD
SAFA	33,5	2,82	31,7	4,06	0,012	37,7	1,79
Myristinsäure	3,35	0,42	3,31	0,66	ns	1,27	0,33
Palmitinsäure	26,5	1,77	24,9	2,85	0,002	26,6	2,20
Stearinsäure	3,53	1,09	3,34	0,97	ns	8,23	0,74
Arachinsäure	0,08	0,02	0,14	0,04	<0,001	0,31	0,07
Behensäure	0,01	0,00	0,02	0,01	<0,001	0,70	0,15
Lignocerinsäure	0,01	0,00	0,01	0,00	<0,001	0,63	0,13
MUFA	53,7	4,33	55,9	4,88	0,012	31,6	2,70
Myristölsäure	0,43	0,15	0,51	0,22	ns	0,13	0,04
Palmitölsäure	5,89	1,68	6,78	2,11	ns	3,54	0,58
Ölsäure	43,2	2,61	44,4	3,16	0,005	24,2	2,31
Vaccinsäure	3,30	0,60	3,13	0,53	0,018	2,42	0,33
Eicosaensäure	0,85	0,13	0,99	0,24	0,016	0,28	0,11
Erucasäure	0,03	0,01	0,04	0,01	0,002	0,03	0,01
Nervonsäure	0,02	0,00	0,02	0,00	ns	0,90	0,27
PUFA	12,6	2,12	12,3	1,83	ns	30,7	3,56
PUFA-ω3	0,76	0,19	0,68	0,15	0,011	1,99	0,62
α -Linolensäure	0,57	0,14	0,54	0,12	ns	0,47	0,12
11-14-17-Eicosatriensäure	0,07	0,01	0,07	0,02	ns	0,09	0,01
Eicosapentaensäure	0,07	0,03	0,05	0,02	<0,001	0,55	0,26
Docosapentaensäure	0,19	0,05	0,17	0,06	ns	-	-
Docosahexaensäure	0,13	0,05	0,09	0,03	0,002	0,97	0,49
PUFA-ω6	11,8	2,07	11,6	1,77	ns	28,8	3,49
Linolsäure	11,1	2,03	11,0	1,73	ns	22,9	3,23
11-14-Eicosadiensäure	0,30	0,06	0,29	0,08	ns	0,17	0,04
Arachidonsäure	0,41	0,08	0,28	0,08	<0,001	5,56	1,95

Fettsäuregehalte (=Konzentrationen) in %, im Fettgewebe und im Plasma der Patienten mit Angabe der Signifikanzunterschiede im subk. und visz. Fettgewebe anhand der p-Werte:

subk.= subkutanes Fettgewebe, visz.= viszerales Fettgewebe, ns= nicht signifikant
 SAFA= saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren), MUFA= monounsaturated fatty acids (einfach gesättigte Fettsäuren), PUFA= polyunsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Eine genauere Analyse einzelner Fettsäuren ergibt (Tabelle 7), dass in beiden Fettgewebstypen die Ölsäure in höchster Konzentration vorkommt. In absteigender Konzentration folgen die Palmitinsäure, die Linolsäure, die Palmitölsäure, die Stearinsäure, die Myristinsäure und die Vaccinsäure. Unter den PUFA nehmen die ω -6-Fettsäuren die deutlich höhere Konzentration ein.

Wird die Signifikanz der wichtigsten Vertreter der o.g. Fettsäureklassen in den beiden Fettgewebstypen betrachtet, so zeigt sich, dass die Palmitinsäure in subkutanem Fettgewebe signifikant höher vertreten ist, die Ölsäure in viszeralem Fettgewebe und dass für die Linolsäure kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden kann.

In Unterschied zum Fettgewebe nimmt die Palmitinsäure im Plasma den höchsten Gehalt ein, hier folgt dann die Ölsäure mit insgesamt einer deutlich niedrigeren Konzentration als im Fettgewebe. Die dritthöchste Konzentration nimmt hier ebenfalls die Linolsäure ein. Einen deutlich höheren Gehalt an Arachidonsäure und Linolsäure weist das Plasma gegenüber dem Fettgewebe auf.

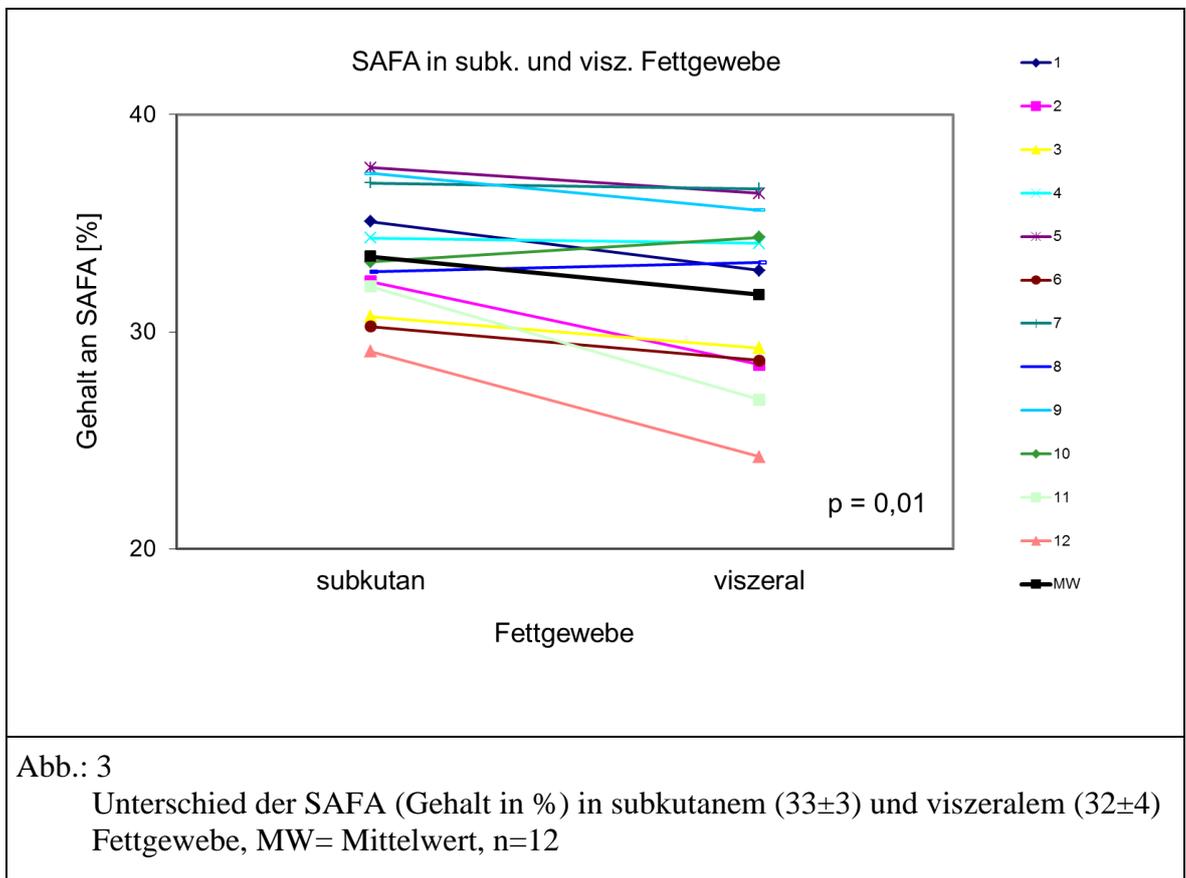
Bis auf Myristinsäure, Stearinsäure, Myristölsäure, Palmitölsäure, Nervensäure, α -Linolensäure, 11-14-17-Eicosatriensäure, Docosapentaensäure, die PUFA mit Linolsäure und 11-14-Eicosadiensäure zeigen sich bei allen anderen Fettsäuren signifikante Unterschiede zwischen dem subkutanem und viszeralem Fettgewebe.

Insgesamt betrachtet, sind sowohl interindividuell als auch innerhalb des gesamten Patientenkollektives signifikante Unterschiede in den Fettsäuremustern zu finden.

3.2.2 Individuelle Verteilungsmuster signifikant unterschiedlicher Fettsäuren in subkutanem und viszeralem Fettgewebe der Patienten

Zur genauen Analyse wird im Folgenden die Verteilung der Fettsäuren (prozentuale Konzentration) in subkutanem und viszeralem Fettgewebe einzelner Patienten (n=12) für einen detaillierten Vergleich dargestellt. Die aufgeführten Fettsäuren weisen einen signifikanten Unterschied in den beiden Fettgewebstypen auf (s. Tabelle 7).

Die jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte wurden hier zur besseren Übersicht auf- bzw. abgerundet. Die x-Achse wurde zur besseren Verdeutlichung der Werte (Gehalt der FS in %) nicht auf Null skaliert. Rechts sind die jeweiligen Identitätsnummern der Patienten aufgeführt.



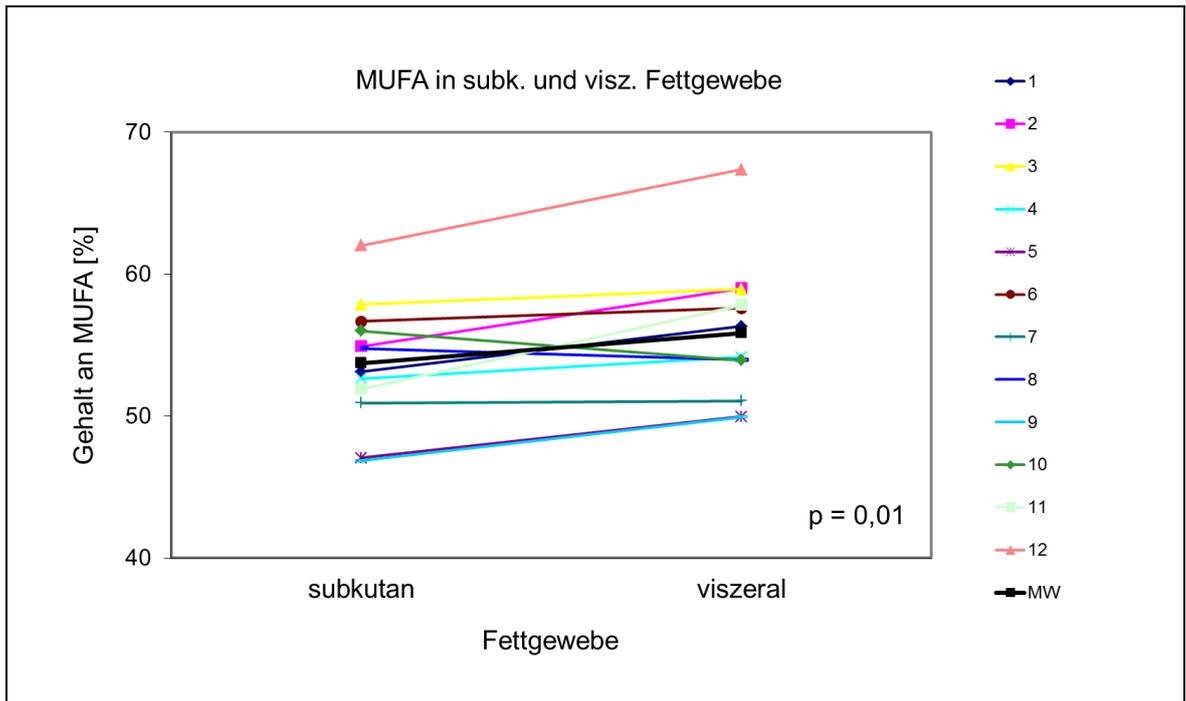


Abb.: 4

Unterschied der MUFA (Gehalt in %) in subkutanem (54 ± 4) und viszeralem (56 ± 5) Fettgewebe, MW= Mittelwert, n=12

Wird die Verteilung der SAFA, MUFA und der ω 3-Fettsäuren (Abbildungen 3, 4 und 5) betrachtet, so zeigt sich, wie bereits aus Tabelle 7 und Abbildung 2 hervorgeht, dass der prozentuale Anteil der SAFA und der ω 3-Fettsäuren in subkutanem Fettgewebe und die der MUFA in viszeralem Fettgewebe am höchsten ist.

Betreffend der SAFA und MUFA Konzentration weisen die Patienten 11 und 12 den größten signifikanten Konzentrationsunterschied in den Fettgewebstypen auf; betreffend der ω 3-Fettsäuren sind es die Patienten 4 und 7.

Insgesamt geht aus diesen Abbildungen hervor, dass jeder untersuchte Patient in allen Fettgewebstypen signifikante Unterschiede der FS-Anteile in subkutanem und viszeralem Fettgewebe aufzeigt.

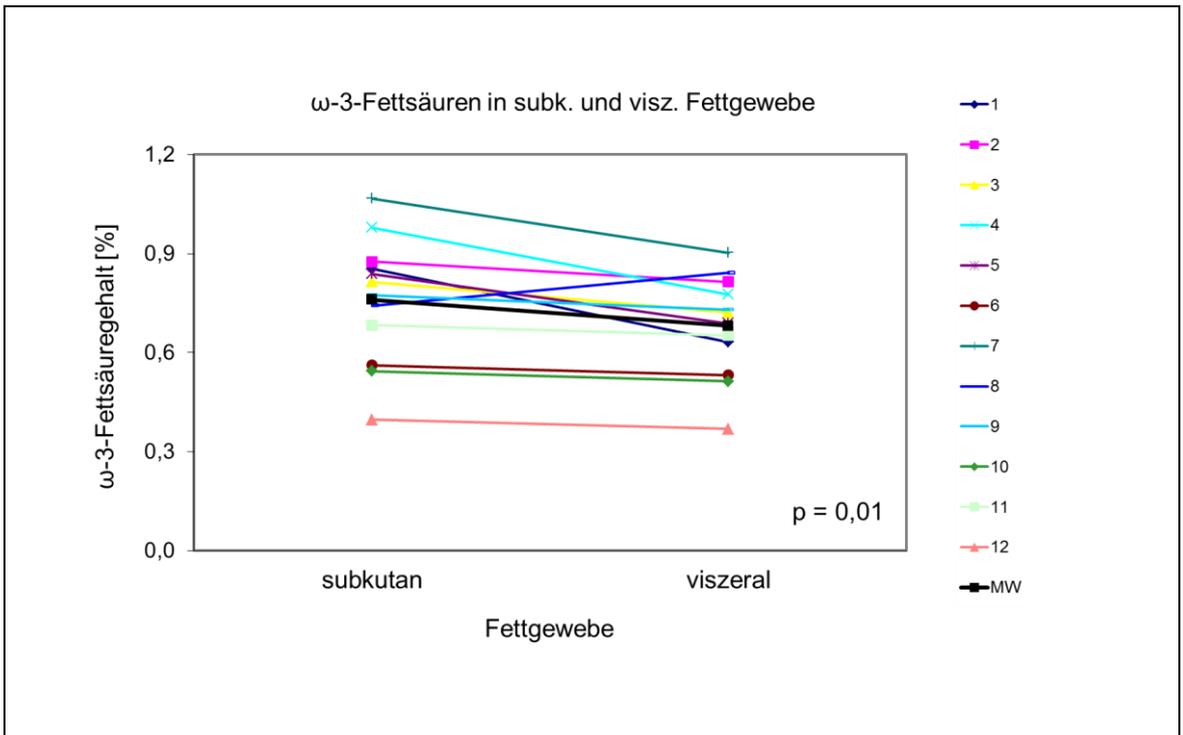


Abb.: 5

Unterschied der ω 3-Fettsäuren (Gehalt in %) in subkutanem ($0,8 \pm 0,2$) und viszeralem ($0,7 \pm 0,2$) Fettgewebe, MW= Mittelwert, n=12

3.2.3 Korrelationen im Fettgewebe

Die folgenden Korrelationsanalysen sollen Aufschluß über eventuelle Zusammenhänge der Fettsäuremuster mit den anthropometrischen Parametern der Patienten oder den Plasmalipidparametern im Fettgewebe geben.

3.2.3.1 Korrelationen der Fettsäuren mit anthropometrischen Parametern

Im Folgenden werden signifikante Korrelationen einzelner Fettsäuren ($p \leq 0,05$) in viszeralem und subkutanem Fettgewebe mit Patientenparametern untersucht. Angegeben sind die jeweiligen dazugehörigen Wahrscheinlichkeiten (p-Wert) und Korrelationskoeffizienten (r-Wert).

Tabelle 8: Korrelationen des Alters der Patienten mit Fettsäuren

Fettsäuren	p-Wert	r-Wert
viszeral		
Erucasäure	0,02	0,66
Docosapentaensäure	0,02	0,68

Tabelle 9: Korrelationen des BMI der Patienten mit Fettsäuren

Fettsäuren	p-Wert	r-Wert
subkutan		
subk.-SAFA	0,021	-0,65
Palmitinsäure	0,033	-0,62
Lignocerinsäure	0,013	-0,69
subk.-MUFA	0,021	0,65
Ölsäure	0,035	0,61
Vaccinsäure	0,034	0,61
subk.-ω3	0,027	-0,63
α -Linolensäure	0,020	-0,66
viszeral		
visz.-SAFA	0,011	-0,70
Palmitinsäure	0,007	-0,73
Arachinsäure	0,007	-0,73
Behensäure	0,005	-0,75
Lignocerinsäure	0,010	-0,71
visz.-MUFA	0,006	0,74
Palmitölsäure	0,020	0,66
Ölsäure	0,050	0,58
Vaccinsäure	0,021	0,65

subk.: subkutan, visz.: viszeral

Tabelle 10: Korrelationen des WHR der Patienten mit Fettsäuren

Fettsäuren	p-Wert	r-Wert
viszeral		
Myristölsäure	0,033	-0,62
Eicosaensäure	0,031	0,62
11-14-Eicosadiensäure	0,039	0,60
11-14-17-Eicosatriensäure	0,004	0,76

Eine positive Korrelation des Alters ergibt sich mit Erucasäure und Docosapentaensäure im viszeralen Fettgewebe (Tabelle 8). Werden die Fettsäuren mit dem BMI korreliert, so ergibt sich eine negative Korrelation mit den SAFA sowohl in subkutanem als auch in viszeralem Fettgewebe, eine positive Korrelation hingegen mit den MUFA in den beiden Fettgewebstypen (Tabelle 9). Von den PUFA korreliert die α -Linolensäure, als Vertreter der ω -3-Fettsäuren, negativ mit dem BMI in subkutanem Fettgewebe. Die α -Linolensäure nimmt die höchste Konzentration dieser FS-Klasse in subkutanem Fettgewebe ein (s. Tabelle 7). Eine positive Korrelation zeigen überwiegend die PUFA mit dem WHR (Tabelle 10).

Insgesamt betrachtet korreliert die höchste Anzahl der Fettsäuren mit dem BMI und betrifft die Fettsäuren in viszeralem Fettgewebe.

3.2.3.2 Korrelationen einzelner Fettsäuren mit Lipoproteinparametern

In den Abbildungen 6-13 sind signifikante Korrelationen ($p \leq 0,05$) der gemessenen Fettsäuren in subkutanem (subk) und viszeralem (visz) Fettgewebe mit Plasma-Lipidparametern aufgeführt. Zur besseren Verdeutlichung der Werte wurden x- und y-Achse nicht auf Null skaliert. Die Fettsäureklassen sind als Vertreter einzelner Fettsäuren dargestellt.

3.2.3.2.1 Korrelationen in subkutanem Fettgewebe

Zunächst werden die Korrelationen in subkutanem Fettgewebe betrachtet. Wie in Abbildung 6 zu sehen, korreliert Plasma-Cholesterin (Chol) negativ mit den MUFA, wobei sowohl eine negative Korrelation mit der Ölsäure ($p = 0,006$) als Hauptvertreter dieser Fettsäuren als auch der Vaccinsäure ($p = 0,018$), aufgezeigt werden konnte.

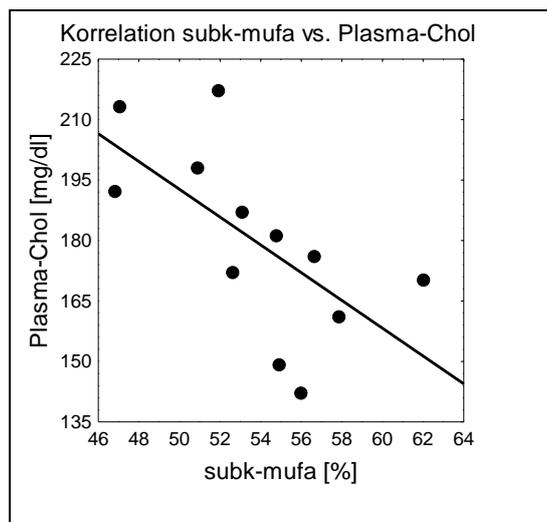
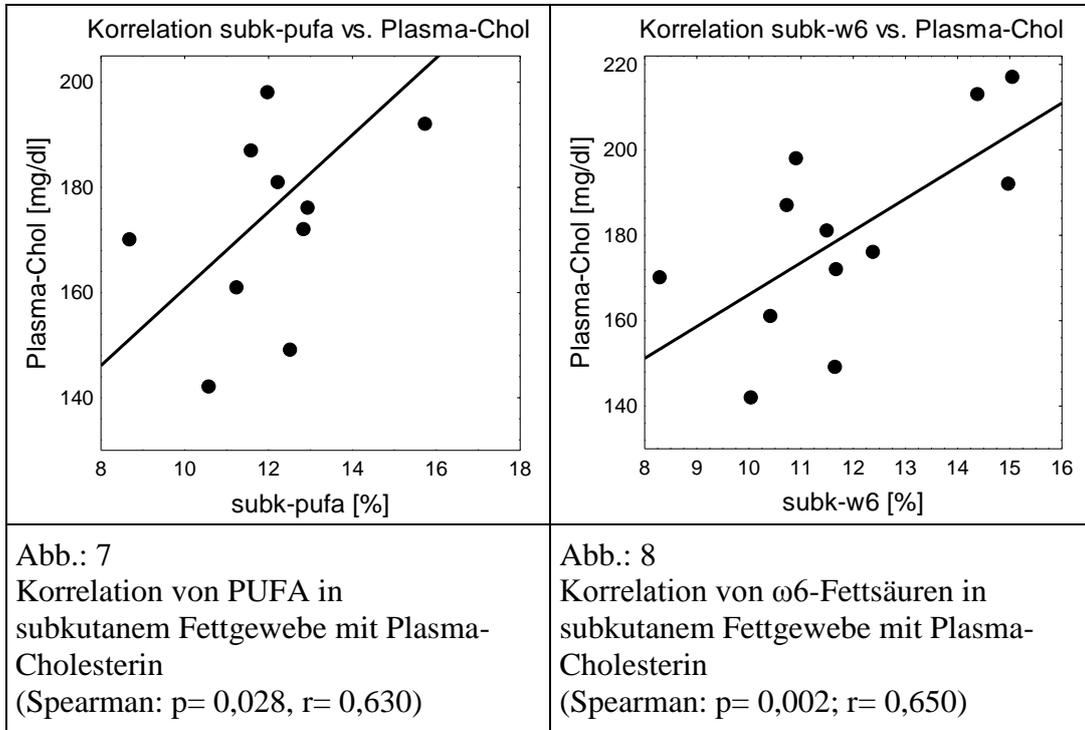


Abb.: 6
Korrelation von MUFA in subkutanem Fettgewebe mit Plasma-Cholesterin (Spearman: $p = 0,003$, $r = -0,770$)

Eine positive Korrelation des Plasma-Cholesterins hingegen, mit den PUFA bzw. den ω 6-Fettsäuren des subkutanen Fettgewebes, ist in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt. Ebenfalls wurde eine positive Korrelation mit der Linolsäure ($p=0,028$) gefunden.



Plasma-Triglyceride (TG) (Abbildung 9) zeigen eine signifikante positive Korrelation mit den ω 3-Fettsäuren. Diese Korrelation ist vor allem mit α -Linolensäure ($p=0,045$) und Eicosatriensäure ($p=0,042$) gegeben, jedoch nicht mit MUFA.

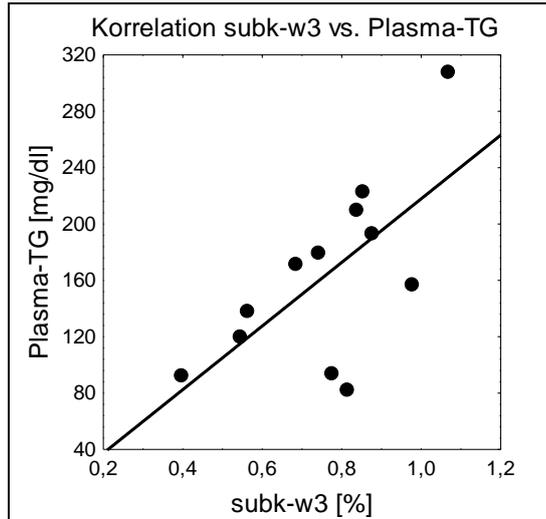


Abb.: 9
 Korrelation von ω 3-Fettsäuren in subkutanem Fettgewebe mit Plasma-Triglyceride
 Spearman: $p= 0,028$, $r= 0,629$

Das Apolipoprotein Apo-A1, welches vor allem in HDL vorkommt, korreliert negativ mit Eicosaensäure und Ölsäure als Vertreter der MUFA (Abbildungen 10 und 11). Eine positive Korrelation konnte mit den PUFA (Abbildung 12) aufgezeigt werden, zu finden für die ω 6-Fettsäuren ($p= 0,017$) insbesondere die Linolsäure ($p= 0,013$).

<p>Korrelation Eicosaensäure(s) vs. APO-A 1</p>	<p>Korrelation Ölsäure(s) vs. APO-A 1</p>
<p>Abb.: 10 Korrelation von Eicosaensäure in subkutanem Fettgewebe (s) mit Apolipoprotein Apo-A1 (Spearman: $p= 0,038$, $r= -0,629$)</p>	<p>Abb.: 11 Korrelation von Ölsäure in subkutanem Fettgewebe (s) mit Apolipoprotein Apo-A1 (Spearman: $p= 0,018$; $r= -0,692$)</p>

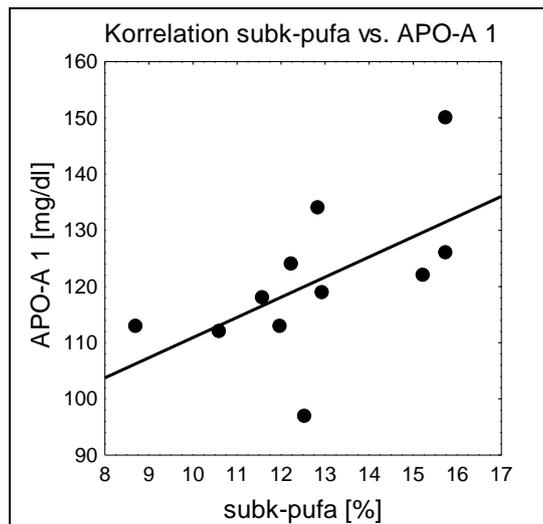
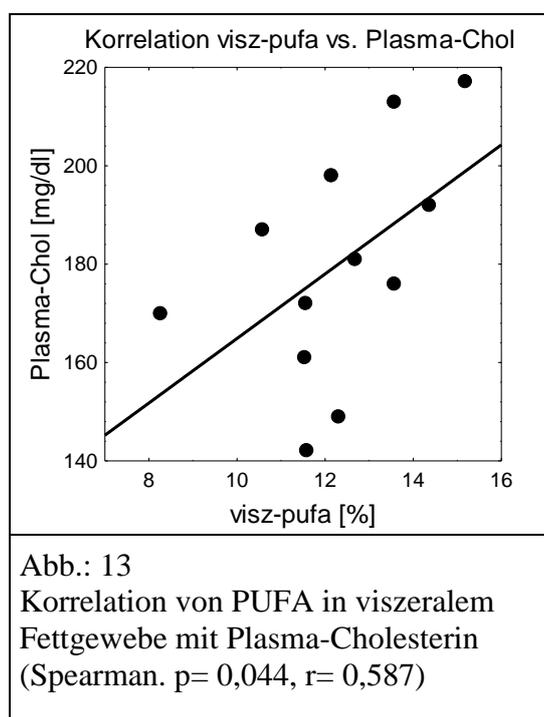


Abb.: 12
Korrelation von PUFA in subkutanem Fettgewebe mit Apolipoprotein Apo-A1 (Spearman: $p=0,013$; $r=0,715$)

3.2.3.2.2 Korrelationen in viszeralem Fettgewebe

In viszeralem Fettgewebe fanden sich lediglich signifikante Korrelationen des Plasma-Cholesterins mit den PUFA (Abbildung 13) mit einer positiven Korrelation.



Insgesamt konnten Korrelationen von bestimmten Fettsäuren mit Cholesterin, den Triglyceriden, VLDL und Apo-A1 aufgezeigt werden, wobei die meisten Korrelationen Fettsäuren in subkutanem Fettgewebe betreffen. Eine durchgehend positive Korrelation der PUFA liegt mit allen o.g. Lipidparametern sowohl in subkutanem als auch in viszeralem Fettgewebe vor, die MUFA korrelieren hingegen negativ.

4. Diskussion

4.1 Interpretation der klinischen Daten des Patientenkollektivs

Aus Tabelle 4 geht hervor, dass der BMI des ausgewählten Patientenkollektivs definitionsgemäß über 40 kg/m^2 (durchschnittlicher BMI: $53,8 \text{ kg/m}^2$) liegt und somit der Adipositas Grad III ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) zuzuordnen (WHO Einteilung 1998) ist. Im Vergleich zu anderen Studien (Schoen et al. 1996, Garaulet et al. 2001), handelt es sich in der vorliegenden Arbeit um ein Patientenkollektiv, welches sich zur Therapie der Adipositas einer bariatrischen Operation unterzogen hat und, im Vergleich zu den o.g. Studien, einen höheren BMI aufweist. Bei Schoen und Garaulet wurden Patienten untersucht, welche nach der WHO Einteilung der Präadipositas ($\text{BMI} 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) zugeordnet werden. In beiden Studien wurde subkutanes und viszerales Fettgewebe von Patienten untersucht, welche sich nicht einer operativen Adipositas therapie unterzogen haben. Dies könnte den niedrigeren BMI der Patienten erklären. Schoen et al. analysierten das Fettgewebe aus Patienten mit der Diagnose eines Colorektalen Carcinomes (durchschnittlicher BMI: $27,5 \pm 7,2 \text{ kg/m}^2$), Garaulet et al. untersuchten Patienten mit Gallenblasenerkrankungen (durchschnittlicher BMI: $28,9 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$).

Neben dem hohen BMI liegt das Durchschnittsalter ($43, \pm 10 \text{ J}$) der untersuchten Patienten niedriger als in den Studien von Schoen ($64 \pm 10 \text{ J}$) und Garaulet ($56 \pm 14 \text{ J}$). Damit sind der BMI und das Alter der Patienten Alleinstellungsmerkmale dieser Studie.

Ein Zusammenhang zwischen Alter und WHR der Patienten, wie es die Deutsche Adipositas Gesellschaft beschreibt, geht aus Tabelle 4 nicht hervor.

Wird der Gesundheitsstatus des Patientenkollektivs betrachtet, so besteht nach NCEP/ATP III Kriterien bei fast allen Patienten (11 von 12) ein erhöhtes Risikopotential für die Entwicklung kardiovaskulärer und peripherer vaskulärer Erkrankungen. Alle Patienten sind einer viszeralen Adipositas zuzuordnen. Diese begünstigt bekanntlich das metabolische Syndrom. Definitionsgemäß liegt bei 10 Patienten ein metabolisches Syndrom vor (Alberti et al. 2009). Dieses Ergebnis stützt die Aussage von Blüher und Paschke (2003), dass die „viszerale Adipositas“ mit dem metabolischen Syndrom assoziiert ist.

Der durchschnittlich erhöhte Insulinspiegel (Tabelle 5) aller Patienten stellt eine Tendenz zu einer erniedrigten Insulinwirksamkeit und somit einer Insulinresistenz dar. Diese bildet ebenfalls eine zentrale Komponente des metabolischen Syndroms.

4.2 Interpretation der Fettsäuremessungen

4.2.1 Fettsäuremuster im Plasma

Das Plasma ist ein notwendiges Transportmedium für Fettsäuren. Diese können so zum Beispiel von der Leber gebunden in VLDL ins Fettgewebe transportiert werden.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit geht hervor, dass das Plasma gegenüber dem Fettgewebe einen deutlichen Unterschied in der Fettsäurezusammensetzung aufweist (Kapitel 3.2.1, Abbildung 2 und Tabelle 7). Dieser Unterschied wurde in verschiedenen Studien ebenfalls nachgewiesen (Vessby 2003; Kunesova et al. 2002; Phinney et al. 1991).

Im Plasma wird der größte Anteil von gesättigten Fettsäuren, vor allem der Palmitinsäure eingenommen. Dieser große Unterschied zum Fettgewebe ist darauf zurückzuführen, dass diese Fettsäure, wie andere langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren (C₂₀-C₂₂), stark in Phospholipiden (PL) angereichert ist (Zhou et Nilsson 2001). Ebenso ist die hohe Konzentration der Arachidonsäure im Plasma gegenüber der des Fettgewebes (Tabelle 7) zu erklären (Kotronen et al. 2009). Das Plasma, als Medium für den Transport der Lipoproteine, ist reicher an PL als das Fettgewebe. Naturgemäß ist der Anteil an TG im Fettgewebe größer. In Plasma gemessene relativ hohe Konzentrationen der Myristinsäure und der Palmitölsäure könnten daraus resultieren, dass diese Fettsäuren endogen synthetisiert werden können (Garaulet et al. 2001), d.h. aus der de novo Synthese in der Leber hervorgehen. Dieses Ergebnis legt nahe, dass bei Adipositas die de novo Synthese vermehrt stattfindet.

4.2.2 Fettsäuremuster im Fettgewebe

Die Fettsäuremuster der Fettgewebe des untersuchten Patientenkollektivs stimmen weitestgehend mit den Ergebnissen anderer Studien (Garaulet et al. 2001, Schoen et al. 1996) überein.

In allen Studien nehmen die MUFA den größten Anteil im Fettgewebe ein, gefolgt von den SAFA und schließlich den PUFA. Dementsprechend sind in absteigenden Anteilen die Ölsäure, die Palmitinsäure und die Linolsäure gemessen worden.

Die hohen Konzentrationen an Palmitin- und Ölsäure können folgendermaßen erklärt werden:

Ölsäure ist in Triglyzeriden angereichert, aus welchen Fettgewebe im Wesentlichen besteht (Kotronen et al. 2009).

Beide Fettsäuren können exogen, als Bestandteil aller natürlicher tierischer und pflanzlicher Fette, aufgenommen als auch endogen synthetisiert werden. Dies geschieht einerseits durch Elongation der Palmitinsäure aus Myristinsäure und Desaturierung der Ölsäure aus Staerinsäure und andererseits durch die de novo Synthese. Des Weiteren ist Palmitinsäure, als eine C16-Fettsäure, das weitaus überwiegende Produkt der Fettsäuresynthese beim Menschen (Moon et al. 2001). Dies liegt darin begründet, dass die Fettsäure-Synthase als das wichtigste Enzym der Lipogenese vor allem C16-Fettsäuren synthetisiert.

Werden die Konzentrationen der Fettsäureklassen mit den von Garaulet et al. gemessenen Werten verglichen, so ist die Konzentration der SAFA in der vorliegenden Studie höher (MW: 35,6 % vs. 26,6 %), die der PUFA (MW: 12,4 % vs. 18,2 %) und der MUFA (MW: 54,8 % vs. 55,2 %) niedriger als in der Studie von Garaulet et al.. Des Weiteren ist der Gehalt an Vaccinsäure (MW: 3,21 %) im Vergleich zu Dlouhý et al. (MW: 2,31%) und anderen Studien, welche in Großbritannien, Amerika und den Niederlanden erfolgten, deutlich höher. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass im Vergleich zu anderen Studien eine vermehrte de novo Synthese im Stoffwechsel des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektives stattgefunden hat. Dies könnte auf das Vorliegen eines höheren Adipositas Grades und der damit verbundenen Adipozytenhypertrophie zurückgeführt werden.

Im Vergleich zu Garaulet et al. liegen die Ölsäurewerte in dieser Studie niedriger. Dies kann damit begründet werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv bei Garaulet et al. mediterranen Ursprungs ist. In seiner Studie weist er nach, dass Ernährungsgewohnheiten in der Fettsäureanalyse berücksichtigt werden müssen. Der Konsum hoher Konzentrationen an Olivenöl in der mediterranen Population korreliert positiv mit den nachgewiesenen hohen Ölsäurekonzentrationen im untersuchten Fettgewebe dieser Personengruppen (Garaulet et al. 2001). Somit wird auch im Fettgewebe eine Abhängigkeit der Fettsäurezusammensetzung von der Art der konsumierten Fettsäuren deutlich.

Unter den PUFA nimmt die Linolsäure, als eine funktionelle Fettsäure, erwartungsgemäß den höchsten Anteil ein.

Die in dieser Studie ermittelten Konzentrationen für die Arachidonsäure stimmen ebenfalls weitestgehend mit den Ergebnissen in den Studien von Garaulet et al. und Schoen et al. überein.

Für die Fettsäuren EPA und DHA hingegen konnten in der vorliegenden Studie, verglichen mit der Studie von Garaulet et al., geringere Konzentrationen aufgezeigt werden. Diese niedrigere Konzentration könnte folgendermaßen erklärt werden: Es ist bekannt, dass ein höherer Adipositas Grad mit einer Adipozytenhypertrophie, d.h. einer Vergrößerung der Fettzellen, verbunden ist (Biesalski et al. 2010).

Diese Hypertrophie würde in Vergleich zu einer niedrigergradigen Adipositas, wie es bei Garaulet et. al.'s Patientenkollektiv der Fall ist, eine insgesamt geringere Oberfläche der Adipozyten bedeuten und damit den Membranflächen aus Phospholipiden. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie Arachidonsäure und EPA, dienen dem Aufbau der Membranphospholipide der Zellen. Eine geringere Oberfläche der Zellen würde somit eine geringere Konzentration an Arachidonsäure, EPA und DHA ausmachen.

Im Folgenden soll detaillierter auf die Unterschiede der Fettsäuremuster in subkutanem und viszeralem Fettgewebe eingegangen werden.

4.2.2.1 Vergleich der Fettsäuremuster in subkutanem und viszeralem Fettgewebe

Insgesamt betrachtet sind zwischen dem subkutanen und viszeralen Fettgewebe nur geringe Unterschiede der Fettsäuremuster zu verzeichnen. Dies bestätigen Schoen et al. in ihrer Studie von 1996. Sie konnten eine positive Korrelation zwischen allen Fettsäuren in den beiden Fettgewebstypen nachweisen.

Im Gegensatz zum Plasma nehmen im Fettgewebe die MUFA den höchsten Anteil ein. Der Anteil ist in viszeralem Fettgewebe geringfügig höher als in subkutanem Fettgewebe. Diese Fettsäuren entstehen bei Säugetieren aus SAFA mit Hilfe der Δ -9-Desaturase durch direkte oxidative Desaturierung. Die Aktivität dieses Enzyms ist im Fettgewebe hoch und erklärt somit den hohen Anteil der MUFA (Cook 1996). Der geringfügig höhere Anteil in viszeralem Fettgewebe könnte durch den ständigen Stoffwchelsaustausch dieses Gewebes mit der Leber, über das Portal-Venöse-System, erklärt werden (Kissebah 1997). In der Leber liegt ebenfalls eine erhöhte Aktivität der Δ -9-Desaturase vor. Die Aktivität dieses Enzyms ist zum einen von der Nahrung abhängig, zum anderen findet auch eine hormonelle Steuerung statt. Ist die Nahrung mehr kohlenhydrat- als fettreich, so ist die Syntheserate der Ölsäure sehr hoch (Cook 1996).

In diversen Studien wurde beschrieben, dass ein erhöhter Insulinspiegel die hepatische Lipogenese fördert (Reaven 1998 und 2005). Bei dem untersuchten Patientenkollektiv liegt ein erhöhter Insulinspiegel vor. Dies begünstigt die Aktivität der Δ -9-Desaturase und führt schließlich über eine erhöhte Lipogenese zu einer hohen Konzentration der Ölsäure im Fettgewebe und in der Leber (Cook 1996).

Werden die mehrfach ungesättigten Fettsäuren betrachtet, so konnte die α -Linolensäure im Vergleich zu Linolsäure, wie erwartet, im Fettgewebe nur in geringen Konzentrationen aufgezeigt werden. Ein signifikanter Unterschied in den verschiedenen Fettgewebstypen konnte hier nicht nachgewiesen werden.

Für die geringe Konzentration der α -Linolensäure gibt es diverse Erklärungsmöglichkeiten.

Zum einen spielt diese Fettsäure im Stoffwechsel eine geringere metabolische Rolle als ihre Metaboliten. Sie fungiert vielmehr als Vorstufe anderer Fettsäuren aus der ω 3-Familie, wird schnell in EPA und DHA umgewandelt und daher nicht in nennenswerten Mengen im Fettgewebe gespeichert (Crawford et al. 1989). Zum anderen könnte die niedrigere Konzentration der α -Linolensäure durch die Konkurrenz dieser Fettsäure mit der Linolsäure um das Enzym Δ -6- Desaturase erklärt werden. Dieses Enzym desaturiert bevorzugt die α -Linolensäure, so dass diese dann in einem geringen Anteil im Fettgewebe nachgewiesen werden kann (Zhou et Nilsson 2001). Des Weiteren könnte die besonders hohe Oxidationsrate der α -Linolensäure im menschlichen Organismus für die niedrigere Konzentration verantwortlich sein (Goyens et al. 2006).

Die ω 3- Fettsäuren EPA und DHA üben vasoprotektive und antiinflammatorische Wirkungen aus. Sie werden im Wesentlichen exogen mit der Nahrung aufgenommen, können aber auch endogen durch Desaturierung und Elongation aus der α -Linolensäure synthetisiert werden. Die hier nachgewiesenen Konzentrationen im Fettgewebe sind, mit einem signifikant höheren Anteil in subkutanem Fettgewebe, insgesamt gering. Eine Erklärung für dieses Ergebnis wäre, dass beide Fettsäuren, aufgrund ihrer metabolischen Wichtigkeit und der molekularen Struktur (langkettige ungesättigte Kohlenwasserstoffe), schnell und einfach aus dem Fettgewebe auswandern können (Raclot et al. 1995), um dann in anderen Geweben ihren eigentlichen Aufgaben nachzukommen.

Werden die Konzentrationen dieser Fettsäuren verglichen, so lässt sich für die DHA eine gering höhere Konzentration nachweisen. Diverse Studien konnten die kardioprotektiven Wirkungen der langkettigen ω 3- Fettsäuren, vor allem der DHA, bestätigen (Harris et al. 2007; Mori et Woodmann 2006). Niedrige DHA Konzentrationen konnten kontinuierlich und signifikant in Patienten mit KHK nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse ließen annehmen, dass DHA sogar kardioprotektiver sei als EPA (Mori et Woodmann 2006).

Für die Arachidonsäure kann ein signifikanter Unterschied in subkutanem und viszeralem Fettgewebe aufgezeigt werden. Diese Fettsäure ist in einem höheren Anteil in subkutanem Fettgewebe vertreten. Als Substrat für die Synthese von Eicosanoiden kann die Arachidonsäure vom Menschen in nahezu jedem Gewebe des Körpers aus Linolsäure gebildet werden (Wolfe et Horrocks 1994). Der Transport erfolgt über die Blutbahn in die Phospholipidmembran der Endothel- und Gewebszellen, um dann für die Eicosanoidsynthese zur Verfügung zu stehen. Williams et al. (2007) konnten signifikante Zusammenhänge der Arachidonsäure mit einem steigenden Risiko für das metabolische Syndrom nachweisen. Erhöhte Gewebekonzentrationen zeigten sich in Patienten mit KHK (Baylin et Campos 2004), Adipositas (Garaulet et al. 2001) und Diabetes mellitus (Pelikanova et al. 2001). Für diese Erkenntnisse spricht die proinflammatorische Wirkung dieser Fettsäure über die Synthese der jeweiligen Eicosanoide (Henderson 1994).

Hervorzuheben ist, dass die Arachidonsäure in einer höheren Konzentration in subkutanem Fettgewebe vorzufinden ist und nicht, wie angenommen, in viszeralem Fettgewebe, welches mit dem metabolischen Syndrom assoziiert ist. Dies könnte durch die hohe Lipolyseaktivität des viszeralen Fettgewebes oder durch die hohe Speicherfähigkeit des subkutanen Fettgewebes bedingt sein. In einer Studie mit adipösen Kindern aus Zypern und Kreta zeigte sich, dass der BMI mit der Arachidonsäure stärker assoziiert als mit irgendeiner anderen PUFA des adipösen Fettgewebes (Savva et al. 2004).

EPA und Arachidonsäure konkurrieren um dieselben Enzymsysteme (Cyclooxygenase und Lipoxygenase). Sie werden beide in Eicosanoide umgewandelt, wobei bekanntlich im Allgemeinen die aus EPA gebildeten Eicosanoide eine günstige Wirkung auf den Organismus ausüben. Wird die in dieser Studie aufgezeigte Konzentration dieser Fettsäuren verglichen, so ist die Arachidonsäure in ungefähr einer fünffach höheren Konzentration gegenüber der EPA im Fettgewebe vertreten. Studien haben ergeben, dass die Menge der im Organismus synthetisierten Eicosanoide abhängig ist vom Angebot der jeweiligen Vorstufen in der Nahrung (Leaf et al. 1995, Nelson et al. 1997). Linolsäure und α -Linolensäure konkurrieren nicht nur um das Enzym Δ -6-Desaturase, sondern ebenfalls um das Enzym Δ -5-Desaturase. Somit wird, aufgrund der in dieser Studie vorliegenden hohen Konzentration der Linolsäure, diese kompetitiv bevorzugt desaturiert und in Arachidonsäure umgewandelt. Dies bedingt dann die höhere Konzentration gegenüber der EPA. Demzufolge wäre es denkbar, dass die aus der Arachidonsäure metabolisierten proinflammatorischen Eicosanoide im Organismus der untersuchten Patienten überwiegen müssten.

4.2.2.2 Interpretation der Individuellen Verteilungsmuster in subkutanem und viszeralem Fettgewebe

In Kapitel 3.2.2 sind individuelle Verteilungsmuster jener Fettsäuren der untersuchten Patienten aufgeführt, in denen ein signifikanter Unterschied in den beiden Fettgewebstypen aufgezeigt werden konnte. Die folgende Analyse soll untersuchen, ob individuelle Zusammenhänge zwischen diesen Fettsäuren und den anthropometrischen Parametern (Kapitel 3.1) der untersuchten Patienten bestehen, um somit eventuelle Rückschlüsse auf deren Risikoprofil zu schließen und aufzeigen zu können, ob die Qualität der Ernährung sich in diesen Parametern widerspiegelt.

Aus Tabelle 4 geht hervor, dass Patient 12 den höchsten BMI (78kg/m²) besitzt und gleichzeitig die höchste MUFA und die niedrigste SAFA Konzentration (Abbildungen 4 und 5; Tabelle 19) in subkutanem und viszeralem Fettgewebe aufzeigt. Einen ähnlichen Trend zeigen die beiden nächstschweren Patienten (Patient 11 in Tabelle 20 und Patient 3 in Tabelle 14). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass diese Patienten eine hohe Δ -9-Desaturase Aktivität und außerdem vermutlich eine ausgeprägte Adipozyten-Hypertrophie aufweisen. Des Weiteren könnte eine besonders aktive de novo Synthese mit der hohen Konzentration der MUFA assoziiert sein.

Patient 11 weist mit 47 mU/l die höchste Insulinkonzentration aller Patienten auf, Patient 12 zeigt einen grenzwertig erhöhten Blutzucker-Wert (112 mg/dl) (Tabelle 5). Fukuchi et al. (2004) haben in einer tierexperimentellen Studie an Ratten zeigen können, dass die Zunahme des Blutzucker- und Insulinspiegels mit einem Anstieg an MUFA und einer Abnahme an PUFA im Plasma und allen Geweben assoziiert. Dies wird auf die erhöhte Aktivität der Δ -9-Desaturase, bei einem Anstieg des Insulinspiegels, zurückgeführt (Cook 1996; Fukuchi et al. 2004).

Wird die Verteilung der ω 3-Fettsäuren betrachtet (Abbildung 5), so zeigen die Patienten 4 und 7 den größten signifikanten Konzentrationsunterschied in den beiden Fettgewebstypen, mit einem höheren Anteil in subkutanem Fettgewebe. Beide Patienten weisen die höchste Konzentration an EPA und DHA auf (Tabelle 22 und 21).

Patient 4 besitzt mit 41,8 kg/m² den zweitniedrigsten BMI des untersuchten Patientenkollektivs, mit dem niedrigsten WHR (0,74), dem niedrigsten Taillenmaß (99 cm) und einem normwertigen LDL (90,6 mg/dl). Patient 7 zeigt mit einem BMI von 51 kg/m² gute Lipidparameter.

Die erhöhte ω 3-Fettsäure- Konzentration in subkutanem Fettgewebe lässt annehmen, dass beide Patienten viel von diesen Fettsäuren konsumiert haben. Diese Art der Ernährung könnte bewusst im Rahmen eingehaltener diätetischer Maßnahmen geführt worden sein und folglich zu den relativ niedrigen o.g. LDL-Werten geführt haben. Bekanntlich senken ω 3-Fettsäuren den LDL-Cholesterinspiegel (Wijendran et Hayes 2004), sodass letztendlich beide Patienten gute Lipidparameter erzielt haben.

4.2.3 Interpretation der Korrelationen der Fettsäuren im Fettgewebe mit anthropometrischen Parametern der Patienten

Tabelle 8 zeigt eine positive Korrelation des Alters mit Docosapentaensäure in viszeralem Fettgewebe. Eine Korrelation ergab sich in subkutanem Fettgewebe nicht. Bolton-Smith et al. (1997) untersuchten altersabhängige Veränderungen in der Fettsäure-Zusammensetzung in adipösem Fettgewebe. Hier konnte mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Δ 6-Desaturase-Aktivität verzeichnet werden. Diese mehr bei Frauen als bei Männern. Da dieses Enzym für den Syntheseweg der Docosapentaensäure mitverantwortlich ist, würde dieses Ergebnis für die vorliegende Studie eine altersabhängige Abnahme der Docosapentaensäure- Konzentration bedeuten. Tabelle 8 zeigt hingegen eine Zunahme der Konzentration mit steigendem Alter, welche für eine Aktivitätszunahme der Δ 6-Desaturase sprechen würde. Zu berücksichtigen ist, dass ein vermehrter Konsum an α -Linolensäure, welche als Ausgangssubstanz für die Synthese der Docosapentaensäure dient, eine Konzentrationszunahme dieser Fettsäure begünstigen könnte. Daten über Ernährungsgewohnheiten der untersuchten Patienten liegen jedoch nicht vor.

Wie bekannt, üben die ω 3-PUFA einen positiven Effekt auf das metabolische Syndrom aus. Mit steigendem BMI steigt das Risiko für dieses Syndrom (Assmann et Schulte 1992). Diese Aussage wird durch Tabelle 9 gestützt. Hier ist eine negative Korrelation der ω 3-Fettsäuren in subkutanem Fettgewebe, vor allem der α -Linolensäure, mit dem BMI zu verzeichnen. Dies würde bei den untersuchten Patienten zu einem niedrigeren Risikoprofil für das metabolische Syndrom führen. Garaulet et al. (2001) konnten diese Korrelation hingegen in viszeralem Fettgewebe nachweisen.

Wie in Kapitel 4.2.2.1 beschrieben, konnten Savva et al. (2004) einen hohen Zusammenhang des BMI mit Arachidonsäure aufzeigen. Eine Korrelation des BMI mit Arachidonsäure konnte in dieser Dissertationsarbeit jedoch nicht gefunden werden, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass hier ausschließlich Adipositas Typ III-Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

SAFA korrelieren negativ mit dem BMI, MUFA positiv. Dieses Ergebnis ist möglicherweise mit einer hohen Δ -9-Desaturase- Aktivität, der Adipozyten-Hypertrophie und dem damit einhergehenden höheren TG-Gehalt zu erklären.

4.2.4 Interpretation der Korrelationen der Fettsäuren im Fettgewebe mit Lipoproteinparametern

Betrachtet man die Plasmalipid-Parameter, so zeigen sich Korrelationen von Gesamtcholesterin, den Triglyceriden und Apo-A1 mit Fettsäuren (Kapitel 3.2.3.2). Diese Korrelationen treten vor allem in subkutanem Fettgewebe auf.

Das Gesamtcholesterin zeigte sehr ähnliche Korrelationen mit ω 6-Fettsäuren und der Linolsäure wie Apo-A1 (Abbildungen 8 und 13), dem Apolipoprotein des HDL. Dagegen wurden keine signifikanten Korrelationen dieser Fettsäuren mit LDL-Cholesterin gefunden.

Eine negative Korrelation des Apo-A1-Proteins mit den MUFA, insbesondere mit der Eicosaensäure und der Ölsäure zeigte sich in subkutanem Fettgewebe (Abbildungen 11 und 12). Da die Eicosaensäure durch Elongation aus der Ölsäure hervorgeht, spiegelt die negative Korrelation dieser Fettsäure mit Apo-A1 vermutlich den Ölsäureanteil wieder.

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnten individuelle Unterschiede in der LPL- Aktivität sein. Linolsäure kann nur über LPL in Fettzellen gelangen, während MUFA zum Teil von der Fettzelle selber hergestellt werden. Ein hoher Anteil von Linolsäure bedeutet also eine hohe LPL- Aktivität. Dies fördert die vermehrte Synthese von surface remnants, die wiederum zur vermehrten Bildung des HDL beitragen und somit die positive Korrelation mit der Linolsäure ausmachen. Da Linolsäure die quantitativ bedeutendste PUFA ist, verringert ein hoher prozentualer Anteil automatisch denjenigen von MUFAs, was die gegenläufige Korrelation mit Apo-A1 erklären könnte. Außerdem ist gezeigt worden, dass PUFAs die de novo Synthese von MUFAs hemmen können (Moon et al. 2009), welches ebenfalls die gegenläufige Korrelation erklären könnte.

Eine Erklärung für die ähnlichen Korrelationen des Gesamtcholesterins und des Apo-A1-Proteins mit den ω 6-Fettsäuren kann nicht erbracht werden.

Die Plasma-Triglyzeride korrelieren positiv mit den Gesamt- ω 3-Fettsäuren in subkutanem Fettgewebe (Abbildung 9), hier vor allem mit der α -Linolensäure. Diese Korrelation zeigt sich auch für VLDL. Kotronen et al. (2009) analysierten den Anteil unterschiedlicher Fettsäuren in verschiedenen Lipoprotein-Fraktionen und fanden heraus, dass der höchste relative prozentuale Anteil der α -Linolensäure in der VLDL-Fraktion vertreten ist. Da VLDL neben den Chylomikronen die größte Quelle der TG (Schaffer 2002) bilden, könnte dies die gleiche positive Korrelation beider Lipoproteine mit den Gesamt- ω 3-Fettsäuren erklären.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang von Fettsäuren in Fettgeweben mit Stoffwechselfparametern untersucht. Die Frage, wie die Fettsäuremuster in Lipidklassen und Lipoproteinfraktionen mit Stoffwechselfparametern korrelieren, wurde hier nicht untersucht und sollte Gegenstand weiterführender Studien sein.

5. Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurden an 12 Patienten mit Adipositas Grad III die Fettsäuremuster in subkutanem und viszeralem Fettgewebe mit einer gaschromatographischen Methode verglichen. Der überwiegende Anteil der untersuchten Patienten wies bereits ein metabolisches Syndrom auf.

Es konnte gezeigt werden, dass das Fettsäuremuster in subkutanem Fettgewebe der Adipositaspatienten sehr ähnlich dem in viszeralem Fettgewebe ist und alle Fettsäuren in beiden Fettdepots vertreten sind. Es fanden sich geringe, jedoch signifikante Unterschiede für Fettsäureklassen und einzelne Fettsäurefraktionen zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe. MUFA Anteile sind höher in viszeralem, während die meisten anderen Fettsäuren höher in subkutanem Fettgewebe sind. Eine höhere Δ -9-Desaturase-Aktivität in viszeralem Fettgewebe könnte den hohen MUFA Anteil erklären. Der beobachtete höhere Anteil an PUFA in subkutanem Fettgewebe, insbesondere der Arachidonsäure und der Docosahexaensäure, könnte auf einen höheren Anteil an Membranlipiden zurückzuführen sein.

Eine Korrelationsanalyse zeigt, dass in beiden Fettgeweben der MUFA-Gehalt positiv, der SAFA-Gehalt negativ mit BMI korreliert. Dies könnte ebenfalls mit einem höheren Triglyzeridgehalt aufgrund von Fettzellhypertrophie und/oder einer erhöhten Δ -9-Desaturase-Aktivität bei den besonders adipösen Patienten erklärt werden.

Des Weiteren können signifikante Korrelationen von bestimmten subkutanen Fettsäuren mit Plasma-Lipoproteinen aufgezeigt werden. Eine negative Korrelation der MUFA, besonders der Ölsäure, wurde mit Gesamtcholesterin und mit Apo-A1 gefunden. Dagegen korrelieren PUFA, insbesondere die Linolsäure positiv.

Plasma-TG korrelieren positiv mit ω 3-PUFA, besonders der α -Linolensäure und der Eicosatriensäure. Diese Korrelationen mit Lipoproteinen sind, bis auf die Korrelation von PUFA mit Gesamtcholesterin, nur in subkutanem Fettgewebe zu finden.

Insgesamt zeigt sich in dieser Pilotstudie, dass zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe ein geringerer Unterschied der Fettsäurezusammensetzung besteht, als zwischen Fettgewebe und Plasma. Entgegen der Annahme waren in subkutanem Fettgewebe deutlichere Korrelationen der Fettsäurefraktionen mit Serumlipoproteinkonzentrationen zu finden. Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass subkutanes Fettgewebe eine wichtigere Rolle als das viszerale Fettgewebe bei der Regulation des Lipoproteinstoffwechsels spielt. Denkbar wäre, dass bestimmte Fettsäuremuster auf unterschiedliche LPL-Aktivität zurückzuführen sind, was die HDL Entstehung durch LPL beeinflussen würde. Für genauere Aussagen wären höhere Probandenzahlen notwendig.

6. Literatur

1. **Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR** (1997), *Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding*. Am J Clin Nutr: 1774-1782
2. **Abernathy RP, Black DR** (1996), *Healthy body weights: an alternative perspective*. Am J Clin Nutr 63:448S-451S
3. **Abumrad N, Coburn C, Ibrahimi A** (1999), *Membrane proteins implicated in long-chain fatty acid uptake by mammalian cells: CD36, FATP, and FABPm*. Biochem Biophys Acta 1441:4-13
4. **Acheson KJ, Schutz Y, Bessard T, Anantharaman K, Flatt JP, Jéquier E** (1998), *Glucogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man*. Am J Clin Nutr 48:240-247
5. **Adam O** (2001), *Ernährung und Diät*. Zeidler H, *Lebensmittel (je 100 g verzehrbarer Anteil) Arachidonsäure (mg) Eicosapentaensäure (mg), Nahrungsmittel tierischer Provenienz Kuhmilch (3,5% Fett), 4 (0)*, 421-432
6. **Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, Philip W, James T, Loria CM, Smith Jr SC** (2009) *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: 1640-1645
7. **Arner P** (1984), *Site differences in human subcutaneous adipose tissue metabolism in obesity*. Aesthetic Plast Surg. 8(1):13-7
8. **Arner P, Hellstrom L, Wahrenberg H, Bronnengrad M** (1990), *Beta- adrenoreceptor expression in human fat cells from different regions*. J Clin Invest 86:1595-1600
9. **Arner P** (1995), *Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues*. Ann Med. 27(4):435-8
10. **Arteburn DE, Crane PK, Veenstra DI** (2004), *The efficacy and safety of sibutramine for weight loss. A systematic review*. Arch Intern Med. 164:994-1003

11. **Assman G, Schulte H** (1992), *Obesity and hyperlipidemia: results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study.* p. 502-511. In Björntorp P, Brodoff BN (eds.). *Obesity.* Lippincott, Philadelphia
12. **Baylin A, Campos H** (2004), *Arachidonic acid in adipose tissue is associated with nonfatal acute myocardial infarction in the central valley of Costa Rica.* J Nutr 134:3095-3099
13. **Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H** (2003), *High 18:2 Trans-Fatty Acids in adipose tissue are associated with increased risk of Nonfatal Acute Myocardial Infarction in Costa Rican Adults.* American Society for Nutritional Sciences 022-3166/03
14. **Beisiegel U** (2005), *Receptors for triglyceride-rich lipoproteins and their role in lipoprotein metabolism.* Curr Opin Lipidol 6:117-122
15. **Beltowski J** (2003), *Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue.* Med Sci Monit. 9(2):RA55-61
16. **Bender R, Trautner C, Spraul M, Berger M** (1998), *Assesment of excess mortality in obesity.* Am J Epidemiol 147:42-48
17. **Berg AH, Combs TP, Scherer PE** (2002), *ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism.* Trends Endocrinol Metab 13:84-89
18. **Bergmann KE, Mentel R, Bergmann E, Tietze K, Stolzenberg H, Hoffmeister H** (1989), *Verbreitung von Übergewicht in der erwachsenen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland.* Akt. Ernährungsmed. 14:205-208
19. **Biesalski H.-K, SC Bischoff, Puchstein C** (2010), *Ernährungsmedizin, 4. Auflage,* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
20. **Blüher M, Paschke R** (2003), *Visceral adipose tissue and metabolic syndrome.* Dtsch Med Wochenschr 128:2319-2323, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, ISSN 0012-0472
21. **Bolton-Smith C, Woodward M, Tavendale R** (1997), *Evidence for age-related differences in the fatty acid composition of human adipose tissue, independent of diet.* Eur J Clin Nutr 51:619-24
22. **Bouchard C, Tremblay A, Depres JP, et al.** (1990), *The response to long-term overfeeding in identical twins.* N Engl J Med 322:1477-1482
23. **Bray GA, Bouchard C** (2004), *Handbook of obesity: Etiology and Pathophysiology, 2. Auflage*
24. **Bray GA, Connor WE, Falcon WW, Kral JG, Manson EE, Stunkard AJ** (1985), *Guidelines for Surgery Morbid Obesity.* Am J Clin Nutr 42:904-95

25. **Calder PC, Harvey DJ, Pond CM, Newsholme Ea** (1992), *Site-specific differences in the fatty acid composition of human adipose tissue*. *Lipids* 27:716-20
26. **Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ** (2004), *The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations*. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 33(2): 351-75
27. **Cardell RR Jr, Badenhausen S, Porter KR** (1967), *Intestinal Triglyceride absorption in the rat. An electron microscopical study*. *J Cell Biol.* 34(1):123-55
28. **Colemann DL** (1973), *Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice*. *Diabetologica* 9:294-298
29. **Colemann RA, Lewin TM, Muoio DM** (2000), *Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis*. *Annu Rev Nutr* 20:77-103
30. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF** (1996), *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. *N Engl J Med* 334:292-295
31. **Cook HW** (1996), *Fatty acid desaturation and chain elongation in eukaryotes*. In: *Vance DE und Vance JE : Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Elsevier Science, Amsterdam 129-152
32. **Coppack SW** (2001), *Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue*. *Proc Nutr Soc.* 60(3):349-56
33. **Crawford MA, Doyle W, Williams G, Drucy PJ** (1989), *The role of fats and EFAs for energy and cell structure in growth of the fetus and neonate*. In: *Vergroesen AJ, Crawford MA, eds. The role of fat in human nutrition*. London: Academic Press 82-115
34. **Danesh J, Collins R, Peto R** (2000), *Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies*. *Circulation* 102 (10):1082-5
35. **Davies JJ, Souness JE** (1981), *The mechanism of hormone and drug action on fatty acid release from adipose tissue*. *Rev Pure Appl Pharmacol* 2:1-112
36. **Després JP, Nadeau A, Tremblay A , Ferland M, Moorjani S, Lupien PJ, Thériault G, Pinault S, Bouchard** (1989), *Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women*. *Diabetes* 38(3):304-309

37. **Deutsche Adipositas-Gesellschaft** (1998), *Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft-Therapie der Adipositas*. Mitteilungen der DAG, Demeter Verlag, Balingen 16:6
38. **Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wirth A, Wolfram G** (2006), *Prävention und Therapie der Adipositas; Evidenzbasierte Leitlinie*. Mitteilungen der DAG, DDG, DGE, DGEM
39. **Diaz Encarnacion MM, Warner GM, Cheng J, Gray CE, Nath KA, Grande JP** (2011); *N-3 Fatty acids block TNF-alpha-stimulated MCP-1 Expression in rat mesangial cell*. Am J Physiol Renal Physiol
40. **Diez JJ, Iglesias P** (2003), *The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease*. Eur J Endocrinol 148(3):293-300
41. **Dlouhý P, Tvrzická E, Staňková B, Vecka M, Žák A, Straka Z, Fanta J, Pachl J, Kubisová D, Rambousková J, Bílková D, Anděl M** (2003), *Higher content of 18:1 Trans Fatty Acids in subcutaneous fat of persons with coronarographically documented arteriosclerosis of the coronary arterie*. Ann Nutr Metab; 47:302-305
42. **Donahue RP, Abott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K** (1987), *Central obesity and coronary heart disease in men*. Lancet 1:821-824
43. **Dulloo AG, Jacquet J** (2001), *An adipose specific-control of thermogenesis in body weight regulation*. Int J Obes Relat Metab Disord 25 (Suppl 5) 22-29
44. **Duplus E, Glorian M, Forest C** (2000), *Fatty acid regulation of gene transcription*. J Biol Chem 275:30749-30752
45. **Engfeldt P, Arner P** (1988), *Lipolysis in human adipocytes, effects of cell size, age and of regional differences*. Horm Metab Res 19:26-29
46. **Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW** (2004), *Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans*. Endocrinology 145:2273-2282
47. **Faloia E, Camilloni MA, Giacchetti G, Mantero F** (2000), *Adipose tissue as an endocrine organ? A review of some recent data*. Eat Weight Disord. 5(3):116-23

48. **Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP** (1991), *Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*. *Diabetologia*. 34:416-422
49. **Field CJ, Clandinin MT** (1984), *Modulation of adipose tissue fat composition by diet: a review*. *Nutr Res* 4:743-755
50. **Flaten H, Høstmark AT, Kierulf P, Lystad E, Trygg K, Bjerkedal T, Ostland A** (1990), *Fish oil concentrate: effects on variables related to cardiovascular disease*. *Am J Clin Nutr* 52:300-6
51. **Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, Bouillaud F, Seldin MF, Surwit RS, Ricquier D, Warden CH** (1997), *Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia*. *Nat Genet* 15, 269
52. **Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelmann BM** (1987), *Severely impaired adipin expression in genetic and acquired obesity*. *Science* 237:405-408
53. **Fobi MAL, Lee H, Holness R, Cabinda D** (1998), *Gastric Bypass Operation for Obesity*. *World J Surg* 22:925-935
54. **Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ** (1993), *Body fat distribution and 5-yr risk of death in older women*. *JAMA* 29:483-7
55. **Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Wesfall AO, Allison DB** (2003), *Years of life due to obesity*. *JAMA* 289:183-193
56. **Forsell P, Sjöstedt S, Hallberg S, Nilsell D** (1994), *Vertical Banded Gastroplasty with Adjustable Silicone Band: Preliminary Experiences*. *Obes Surg* 4:153-156
57. **Fukuchi S., Hamaguchi K, Seike M, Himeno K, Sakata T, Yoshimatsu** (2004), *Role of Fatty Acid composition in the Development of Metabolic Disorders in Sucrose-Induced obese Rats*, *Experimental Biology and Medicine* 229 (6):486-493
58. **Garaulet M, Hernandez-Morante JJ, Lujan J, Tebar FJ, Zamora S** (2006), *Relationship between fat cell size and number and fatty acid composition in adipose tissue from different fat depots in overweight/obese humans*. *International journal of Obesity* 30:899-905
59. **Garaulet M, Pérez-Llamas F, Pérez-Ayala M, Pedro M, Sánchez de Medina F, Tebar FJ, Zamora S** (2001), *Site specific differences in fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area: relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesit*. *M J Clin Nutr*, 74:585-91

60. **Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz (1995),** *Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood.* N. Engl. J. Med. 14, 1008-1012
61. **Goyens PLL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP (2006),** *Conversion of α -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of α -linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio.* Am J Clin Nutr 84:44-53
62. **Habenicht AJ, Salbach P, Goerig M, Zeh W, Janssen-Timmen U, Blattner C, King WC, Glomset JA (1990),** *The LDL receptor pathway delivers arachidonic acid for eicosanoid formation in cells stimulated by platelet-derived growth factor.* Nature, 345:634-6
63. **Hanefeld M, Leonhard W (1981),** *Das metabolische Syndrom.* Deut. Gesundheitswes., 36: S. 545-551
64. **Hanefeld M, Julius U, Schmechel H, Schwanebeck U, Lindner J, Schulze J, Fischer S, Dude H, Rothe G (1996),** *Die DIS-Gruppe .Die Diabetesinterventionsstudie (DIS): Diabetesverlauf und Mortalität, eine Bilanz 11 Jahre nach Diagnosestellung.* Diabetes und Stoffwechsel 5, 39-45
65. **Harris WS, Poston WC, Haddock CK (2007),** *Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease event.* Atherosclerosis 193:1-10
66. **Hauner H, Hamann A, Husemann R, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wiegand-Globinski D, Wirth A, Wolfram G (2003),** *Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie.* Diab Stoff, 12 Supp. 2:35-46
67. **Hegsted DM, Jack CW, State FJ (1964),** *The composition of human adipose tissue from several parts of the world.* Am J Clin Nutr 280-290
68. **Heinrich PC, Müller M, Graeve L (2014),** *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* 9. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
69. **Hellmer J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P (1992),** *Mechanisms for differences in lipolysis between human fat cells from different regions.* J Clin Endocrinol Metab, 75:15-20
70. **Henderson WR (1994),** *The role of Leukotrienes in inflammation.* Ann intern Med 121 (9):684-697
71. **Hernandez-Morante JJ, Milagro FI, Larque E, Lujan J, Martinez JA, Zamora S, Garaulet M (2007),** *Relationship among Adiponectin, Adiponectin Gene Expression and fatty acids composition in morbidly obese patients.* Obesity surgery ,17:516-524

72. **Himsworth H, Kerr R** (1939), *Insulin sensitive and Insulin-insensitive types of diabetes mellitus*. Clin. Sci., (4): p.119
73. **Hoffmeister H, Mensink G, Stolzenberg H** (1994), *National trends in risk factors for cardiovascular disease in Germany*. Prev Med 23:197-205
74. **Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, Weiss SR, Crockett SE, Keplan RA, Comstock J, Lucas CP, Lodewick PA, Canovatchel W, Chung J, Hauptmann J** (1998), *Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-Year randomized double-blind study*. Diabetes Care; 21:1288-94
75. **Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN** (2003), *Novel docosatrienes and 17S- resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation*. J Biol Chem, 278-14677-87
76. **Horrobin DF** (2000), *Commentary on the workshop statement: are we really sure that arachidonic acid and linoleic acid are bad things?*, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 63:145-7
77. **Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelmann BM** (1995), *Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance*. J Clin Invest 95, 2405-2415
78. **Hu T, Foxworthy P, Siesky A, Ficorilli JV, Gao H, Li S, Christe M, Ryan T, Cao G, Eacho P, Michael MD & Michael LF** (2005), *Hepatic peroxisomal fatty acid β -oxidation is regulated by liver X receptor α* . Endocrinology, 146, 5280-5387
79. **Hussain MM, Kancha RX, Zhou Z, Luchoom oun J, ZU H, Bakillah A** (1996), *Chylomicron assembly and catabolism: role of apolipoproteins and receptors*. Biochem Biophys Acta 1300:151-170
80. **Hutton B, Fergusson D** (2004), *Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systemic review of randomised clinical trials*. Am J Clin Nutr; 80:1461-8
81. **Ibrahim MM** (2009), *Subcutaneous and visceral adipose tissue : structural and functional differences*. Obesity reviews 11, 11-18
82. **Ishida By, Albee D, Paigen B** (1990), *Interconversion of pre-beta migrating lipoproteins containing Apolipoprotein A-I and HDL*. J Lipid Res 31:227-236

83. **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lathi K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L** (2001), *Cardiovaskular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care. 24(4):683-9.
84. **Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K** (2006), *Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome*. J Clin Invest 116:1784-1792
85. **Kaplan NM** (1989), *The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension*. Arch Intern Med 149 1514-1520
86. **Karlson P, Doenecke D, Koolmann J, Fuchs G, Gerok W** (2005), *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 15. Auflage
87. **Kather H, Simon B** (1982), *Energiebilanz und Fettsucht*, 18-22
88. **Kelesidis T, Kelesidis I, Sharon C, Mantzoros CS** (2010), *Narrative review: The role of leptin in human physiology: Emerging clinical applications*. Ann Intern Med. 19; 152(2):93-100
89. **Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deern R, Somsolo RB** (1995), *The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue*. J Clin Invest 95:2111-2119
90. **Kershaw EE, Flier Js** (2004), *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab 89:2548-2556
91. **Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al** (2003), *Body mass index, serum hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women*. J Natl Cancer inst., 95(16):1218-26
92. **Keys A** (1980), *Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart diseases*. Cambridge, MA: Harvard University Press
93. **Keys A, Anderson JT, Grande F** (1965), *Serum cholesterol responses to changes in the diet.IV. Particularly saturated fatty acids in the diet*. Metabolism, 14:776-87
94. **Kissebah AH** (1997), *Central obesity: measurement and metabolic effects*. Diabetes Rev 5:8-20
95. **Klaiber CH, Metzger A, Forsell P** (2000), *Laparoskopisches Gastric Banding*. Chirurg 71:146-151
96. **Klötting N, Stumvoll M, Blüher M** (2007), *Biologie des viszeralen Fetts*. Internist 48:126-133
97. **Knapp HR** (1990), *Polyunsaturates, endogenous eicosanoids and cardiovascular disease*. J Am Coll Nutr 9:344-51

98. **Kokatnur MG, Oalman MC, Johnson WD, Malcon GT, Strong JP** (1979), *Fatty acid composition of human adipose tissue from two anatomical sites in a biracial community*. *AM J Clin Nutr*, 32:2198-205
99. **Kotronen A, Velagapudi VR, Yetukuri L, Westerbacka J, Bergholm R, Ekroos K, Makkonen J, Taskinen M-R, Orešič 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
100. **Koutsari C, Jensen MD** (2006), *Free fatty acid metabolism in human obesity*. *J Lipid Res*, 47(8):1643-50
101. **Kragelund C, Omland T** (2005), *A farewell to body-mass-index?* *Lancet* 366:1589-1591
102. **Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ** (2003), *Fish Consumption, fish oil, Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease*. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:20-31
103. **Kunesova M, Hainer V, Tvrzicka E, Phinney SD, Stich V, Parizkova J, Zak A & Stunkard AJ** (2002), *Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins*. *Lipids* 37, 27-32
104. **Kylin E** (1923), *Studien über das Hypertonie-, Hyperglykämie-, Hyperurikämiesyndrom*. *Zentralblatt für Innere Medizin* 44: S. 105-27.
105. **Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA** (2002) *Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study*. *Am J Epidemiol*. 156(11): 1070-77.
106. **Laessle RG, Lehrke S, Wurmser H, Pirke KM** (2001), *Adipositas im Kindes- und Jugendalter- Basiswissen und Therapie*. Berlin: Springer
107. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT** (2002), *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men*. *Jama* 288:2709-2716
108. **Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L** (1984), *Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden*. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289:1257-61

109. **Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G** (1984), *Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913*. Br Med J 288:1401-1404
110. **Leaf DA, Connor WE, Barstad L, Sexton G** (1995), *Incorporation of dietary n-3 fatty acids into the fatty acids of human adipose tissue and plasma lipid classes*. Am J Clin Nutr 62:68-73
111. **Lean MEJ, Han TS, Morrison CE** (1995), *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*. Br. Med. J. 311:158-161
112. **Lefebvre A-M, Laville M, Vega N, Riou JP, van Gaal L, Auwerx J, Vidal H** (1998), *Depot Specific Differences in Adipose Tissue Gene Expression in Lean and Obese Subjects*, Diabetes, Vol. 47
113. **Leichsenring M, Hardenack M, Laryea M.D.** (1992), *The fatty acid composition of subcutaneous fat in German adults*. Z Ernährungswiss 31:130-137
114. **Leitzmann C, Müller C, Michel P, Brehme U, Hahn A, Laube H** (2009), *Ernährung in Prävention und Therapie*. 3. Auflage, Hippokrates Verlag, Stuttgart
115. **Leonard AE, Kelder B, Bobik EG, Chuang LT, Lewis CJ, Kopchick JJ, Mukerji P, Huang YS** (2002), *Identification and expression of mammalian long-chain PUFA elongation enzymes*. Lipids 37:733-740
116. **Leonard AE, Pereira SL, Sprecher H, Huang YS** (2004), *Elongation of long-chain fatty acids*. Progress in Lipid Research 43:36-54
117. **Lepage G, Roy CC** (1986), *Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction*. J Lipid Res 27:114-120
118. **Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM** (2007), *The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organisation definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes*. Diabetes Care. 30(1): 8-13
119. **Ludwig DS, Petersen KE, Gortmaker SL** (2001), *Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity : a prospective, observational study*. Lancet 357:505-508

120. **Luostarinen R, Boberg M, Saldeen T** (1993); *Fatty acid composition in total phospholipids of human coronary arteries in sudden cardiac death*. *Atherosclerosis* 99:187-93
121. **Lusis AJ** (2000), *Insight review articles*. *Atherosclerosis*. *Nature*, 407
122. **Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH** (1995), *Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults*. *Am J Clin Nutr*; 62:264-271
123. **Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, Holm G, Sjöström I, Björntorp P** (1992), *Morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men*. *Metabolism* 41:1242-1248
124. **Marino F, Toppino M, Fronda G, Tapparo A, Avagnina S** (1992), *Weight loss and complications after Vertical Bands Gastroplasty*. *Obes Surg* 2:69-73
125. **Martinez-González MA, Martinez JA, HU FB, Gibney MJ, J. Kearney J** (1999), *Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union*. *Int J Obes* 23:1192-1201
126. **Massi-Benedetti M. CODE-2 Advisory Board** (2002), *The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study*; *Diabetologia* 45:S1-4
127. **Miner JL** (2004), *The adipocyte as an endocrine cell*. *Anim J Sci* 82, 935-941
128. **Modan M** , (1985), *Hyperinsulinaemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance*. *J Clin Invest* 75:809-817
129. **Montague CT, O'Rahilly S** (2000), *The perils of portliness causes and consequences of visceral adiposity*. *Diabetes* 49:883-888
130. **Moon YA, Hammer RE, Horton JD** (2009), *Deletion of ELOVL5 leads to fatty liver through activation of SREBP-1c in mice*. *J Lipid Res* 50(3):412-23
131. **Moon YA, Shah NA, Mohapatra S, Warrington JA, Horton JD** (2001), *Identification of a mammalian long chain fatty acyl elongase regulated by sterol regulatory element-binding proteins*. *The Journal of Biological Chemistry* 276:45358-45366
132. **Mori TA, Woodmann RJ** (2006), *The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 9:95-104
133. **Nakamura MT, Nara TY** (2004), *Structure, function, and dietary regulation of delta 6, delta 5 and delta 9 desaturases*. *Annu Rev Nutr*, 24:345-376

134. **Naslund E, Backmann L, Gramstrom L, Stockeld D**, (1997), *Seven year results of vertical bandes gastroplasty for morbid obesity*, Eur J Surg 163:281-286
135. **Nelson GJ, Schmidt PC, Bartolini GL, Kelley DS, Kyle D** (1997), *The effect of dietary docosahexaenoic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans*. Lipids 32:1137-46
136. **Nestel PJ** (2000), *Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function..* Am J Clin Nutr 60:725-9
137. **Niviele E, Vankeirsbilck J, Dams A, Anne Th** (1998), *Laparoscopic adjustable esophagogastric banding: a preliminary experience*. Obes Surg 8:39-43
138. **Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J** (2005), *Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1
139. **Oestman J, Arner P, Engfeldt P, Kager L** (1979), *Regional difference in the control of lipolysis in human adipose tissue*. Metabolism 28:1198-1205
140. **Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G** (1985), *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913*. Diabetes 34:1055-1058
141. **Opty H** (2001), *Adipositas eine Krankheit?* Primary Care 1:646-647
142. **Padwal R, Li SK, Lau DCW** (2003), *Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight*. The Cochrane Database of Systemic Reviews, Issue 4
143. **Pagano R, La Vecchia C** (1994), *Overweight and obesity in Italy, 1990-91*. Int.J.Obes. 18:665-669
144. **Pappas TN** (1992), *Physiological satiety implications of gastrointestinal antiobesity surgery*. Am J Clin Nutr 55:571-572
145. **Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA, Katzenellenbogen JA, Richelsen B** (2004), *Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha 2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for the female fat distribution*. J Clin Endocrinol Metab. 89(4):1869-78
146. **Pelikanova T, Kazdova L, Chvojkova S, Base J** (2001), *Serum phospholipid fatty acid composition and insulin action in type 2 diabetic patients*. Metabolism,; 50:1472-1478

147. **Perusse L, Depres JP, Lemieux SL et al.** (1996) *Familial aggregation of abdominal visceral fat: results from the Quebec family study.* Metabolism 45:378:382
148. **Phinney SD, Davis PG, Johnson SB & Holeman RT** (1991), *Obesity and weight loss alter serum polyunsaturated lipids in humans.* Am J Clin Nutr 53, 831-838
149. **Phinney SD, Stern JS, Burke KE, Tang AB, Miller G, Holman RT** (1994), *Human subcutaneous adipose tissue shows site-specific differences in fatty acid composition.* Am J Clin Nutr, **60:725-9**
150. **Pi-Sunyer** (1999), F. Obesity. p. 1395-1418. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds.). Modern nutrition in health and disease . Williams and Wilkins. Baltimore, 9th ed.
151. **Plakké T, Berkel J, Beynen AC, Hermus R, Katan MB** (1983), *Relationship between the fatty acid composition of the diet and that of the subcutaneous adipose tissue in individual human subjects.* Hum Nutr 37A:365-372
152. **Popkin BM, Paeratakul S, Zhai F, Ge K** (1995), *Dietary and Environmental Correlates of Obesity in a Population Study in China.* Obes. Res. 3:135-143
153. **Pouliot M, Despres JP, Lemieux SL, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A** (1994), *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women.* Am J cardiol 73:460
154. **Raclot T, Mikowski E, Bach AC, Groscolas R** (1995), *Selectivity of fatty acid mobilization: a general metabolic feature of adipose tissue.* Am J Physiol, 296:1060-7
155. **Reaven G** (1988), *The role of insulin resistance in human disease.* Diabetes 37:1595-1607
156. **Reaven GM, Laws A** (1994), *Insulin resistance, compensatory hyperinsulinaemia, and coronary heart disease.* Diabetologia 37 (1994) 948-952
157. **Reaven GM** (1998), *Role of insulin resistance in human disease.* Diabetes 37, 1595-1607
158. **Reaven GM** (2005), *Why syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome.* Cell Metab1, 9-13
159. **Rehner G, Daniel H** (2010), Biochemie der Ernährung, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg
160. **Rice T, Despres JP, Daw EW** (1997), *Familial resemblance for abdominal visceral fat: the Heritage Family Study.* Int J Obes 21:1024-1031

161. **Ricquier D, Bouillaud F** (2000), *Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance*. J Physiol 529 (Pt-1), 3-10
162. **Robinson JG, Stone NJ** (2006), *Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids*. Am J Cardiol, 98:39i-49i
163. **Ross R, Leger L, Morris D, de Guisse J, Guardo R** (1992), *Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables*. J Appl Physiol, 72:787-795
164. **Ruge T, Sukonina V, Myrnäs T, Lundgren M, Eriksson JW, Olivecrona G** (2006), *Lipoprotein lipase activity/mass ratio is higher in omental than in subcutaneous adipose tissue*. Eur J Clin Invest 36:16-21
165. **Savva SC, Chadjigeorgiou C, Hatzis C, Kyriakakis M, Tsimbinos G, Tornaritis M, Kafatos A** (2004). *Association of adipose tissue arachidonic acid content with BMI and overweight status in children from Cyprus and Cret*. Br J Nutr 91:643-9
166. **Schaffer JE** (2002), *Fatty acid transport: the roads taken*. Am J Physiol Endocrinol Metab 282: E 239-246
167. **Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group** (2006), *Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study*. Lancet 368, 1660-1672
168. **Scherer P, Williams S, Fogliano M, Lodish HF** (1995), *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes*. In: J Biol Chem 270, Nr. 10, 26746-26749
169. **Schoen RE, Evans RW, Sankey SS, Weissfeld JL, Kuller L** (1996), *Does visceral adipose tissue differ from subcutaneous adipose tissue in fatty acid content?* International Journal of Obesity 20, 346-352
170. **Schwandt P, Parhofer KG** (2007), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer. Stuttgart, New York, 3. Auflage
171. **Seidell JC, Verschuren WMM, Kromhout D** (1995), *Prevalence and trends of obesity in The Netherlands 1987-1991*. Int. J. Obes. 19 :924-927
172. **Simopoulos AP** (1999), *Essential fatty acids in health and chronic disease*. Am J Clin Nutr 70:560S-9S
173. **Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Sun T, Fisher CR, Mendelson CR** (1997), *Aromatase expression in health and disease*. Recent Progr Horm Res 52:185-213

174. **Sjöström L, Kvist H, Cederblad A, Tylén U** (1986), *Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40 K, and tritium*. Am J Physiol 250:E736-745
175. **Sjöström L, Larsson B, Backman L, Bengtsson C, Bouchard C, Dahlgren C, Hallgren P, Jonsson E, Karlsson J, Lapidus L, Lindroos AK, Lindstedt S, Lissner L, Narbro K, Näslund I, Olbe I, Marianne S, Sylvan A, Wedel H** (1992), *Swedish obese subjects (SOS), Recruitment for an intervention study and selected description of obese state*. Int. J. Obes.16:465-479
176. **Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, Volafava J, Bray GA** (2001), *Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity*. Metabolism 50:425-435
177. **Smith SR, Zachwieja JJ** (1999), *Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies*. Int J Obes 23:329-335
178. **Smolders B, Lemmens R, Thijs V** (2007), *Lipoprotein(a) and stroke: a meta-analysis of observational studies*. Stroke 38 (6):1959-66
179. **Spitzweg C, Hofbauer LC, Landgraf R, Heufelder AE** (1996), *Molekulare Pathogenese der Adipositas*. Dtsch Med Wschr 121:1134-1138
180. **Sprecher H, Luthria DL, Mohammed BS, Baykousheva SP** (1995), *Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids*. Journal of Lipid Research 36:2471-2477
181. **Stachowska E., Dożęgowska B, Chulbek D, Wesołowska T, Ciechanowski K, Gutowski P, Szumiłowicz H, Turowski R** (2004), *Dietary trans fatty acids and composition of human atheromatous plaques*. Eur J Nutr, Steinkopff Verlag
182. **Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA** (2001), *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature 409:307-312
183. **Schiebler TH** (2005), *Anatomie*. Springer Verlag , 9. Auflage
184. **Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, TEW KD** (2002), *Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies*. Biomed Pharmacother, 56:215-22

185. **Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wolf EA, Monroe CA, Tepper RI** (1995), *Identification and expression cloning of a leptin receptor*. *Ob-R Cell* 83:1263-1271
186. **Thang S, van Leer E, Seidell J, Lean M** (1996), *Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: evaluation of receiver operating characteristics (ROC)*, *Obes Res* 4:533-47
187. **Tilg H, Wolf AM** (2005), *Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation*. *Expert Opin Ther Targets* 9 (2):245-251
188. **Vague J** (1947), *Les obésités: études biométriques*. *Biol Med (Paris)* 36:1-7
189. **Vague J** (1947), *La différenciation sexuelle facteur déterminant des formes de l'obésité*. *Presse Méd* 55 :339-340
190. **Vague J** (1996), *The degree of masculine differentiation of obesity: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease*. *Obes Res* 4:204-212
191. **Vance DE and Vance JE** (2008), *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, 5 th edition. Elsevier
192. **Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; Rio-Europe Study Group** (2005); *Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients:1-year experience from the RIO-Europe study*. *Lancet* 365:1389-1397
193. **Van Rollins M** (1995), *Epoxygenase metabolites of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit platelet aggregation at concentrations below those affecting thromboxane synthesis*. *J Pharmacol Exp Ther* 274:798-804
194. **Verspohl EJ, Wieland F** (2006), *Fettgewebe größtes endokrines Organ des Körpers*. *Pharm. Ztg.*, 151. Jahrgang, 2710-2719
195. **Verspohl EJ, Wieland F** (2006), *Variety of angiotensin receptors in 3T3-L1 preadipose cells and diggerentiated adipocytes*. *Horm Metab Res*. 40(11):760-766
196. **Vessby B, Gustafsson I-B, Tengblad S** (2002), *Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action*. *ANN NY Acad Sci*; 967:183-195
197. **Vessby B** (2003), *Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome*. *Curr Opion Lipidol* 14, 15-19

198. **Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G** (2005) *Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies*. Diabetes Care 28:942-9
199. **Wajchenberg BL** (2000), *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocr Rev 21:697-738
200. **Wang Y, Botolin D, Xu J, Christian B, Mitchell E, Jayaprakasam B, Nair M, Peters JM, Busik J, Olson LK, Jump DB** (2006), *Regulation of hepatic fatty acid elongase and desaturase expression in diabetes and obesity*. Journal of Lipid Research 47:2028-2041
201. **Walsh KM, Leen ME** (1999), *The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females*. Int J Obes Relat Metab Disord 23:1009-1015
202. **Wechsler JG** (2003), *Adipositas Ursachen und Therapien*, Blackwell Verlag GmbH, Berlin, Wien
203. **Wechsler JG, Schusdziarra V, Hauner H, Gries FA** (1996), *Therapie der Adipositas*. Dtsch Ärztebl 93:B1751-B1753
204. **Weck M** (1998), *Ätiologie der Adipositas*. Akt Ern Med 23:166-171
205. **Weiland F** (2005), *Angiotensin-Rezeptoren und Peptide als Bestandteil eines parakrinen Angiotensin-Systems im Fettgewebe*. Dissertation Münster 2005
206. **Werning C, Frechen/Köln** (1997), *Medizin für Apotheker*. 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 194-196
207. **Weyer CT, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA** (2001), *Hypoadiponectinaemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinaemia..* J Clin Endocrinol Metab 86:1930-1935
208. **Wijendran V, Hayes KC** (2004), *Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health*. Annu Rev Nutr 24:597-615
209. **Williams ES, Baylin A, Campos H** (2007), *Adipose tissue arachidonic acid and the metabolic syndrome in Costa Rican adults*. Clin Nutr doi:10.1016/j.clnu.2007.03.004
210. **Wirth A.** (1997), *Adipositas: Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten. Therapie*. 340 S. Springer Verlag, Berlin
211. **Wirth A** (2000), *Adipositas*. Springer Verlag, Berlin, 2. Aufl., S. 338

212. **Wirth A** (2008), *Adipositas: Folgekrankheiten, Diagnose, Therapie*. Springer Verlag, Berlin, 3. Aufl.
213. **Wirth A, Noelle G** (1992), *Ursachen und Folgen der androgenen Adipositas*. Z Allg Med 68:941-946
214. **Wolfe LS, Horrocks LA** (1994), *Eicosanoids*. Basis Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects, 5: S. 475-490
215. **Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S et al** (2005), *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case control stud*. Lancet 366:1640-1649
216. **Zhang Y, Proenca R., Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedmann JM** (1994), *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 372:425-431
217. **Zhou L, Nilsson A** (2001), *Sources of eicosanoid precursor fatty acid pools in tissues*. J Lipid Res 42:1521-42
218. **Zierath JR, Livingston JN, Thörne A, Bolinder J, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Arner P** (1998), *Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway*. Diabetologia 41:1343-1354
219. **Ziemke F, Mantzoros CS** (2010), *Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research*. Am J Clin Nutr; 91 (suppl):258S-61S
220. **Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M, Lass A, Neuberger G, Eisenhaber F, Hermetter A, Zechner R** (2004), *Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase*. Science; 306(5700):1383-6

7. Anhang / Tabellen

Tabelle 11: Patientenidentitätsnummern und entsprechende Code

ID	Code
1	2161 MKO1
2	3621 RKL1
3	0951 LZU1
4	3512 GBE1
5	1022 HRA1
6	0822 FCE1
7	2772 EMO1
8	0342 BHE1
9	1542 HBA1
10	1782 MSC1
11	2402 DMU1
12	2372 MKA1

Patientenidentitätsnummern (ID) mit den entsprechenden, aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik in Ulm stammenden, Patienten-Code

In den Tabellen 12-23 sind die individuellen Fettsäuremuster in viszeralem und subkutanem Fettgewebe der untersuchten Patienten dargestellt. Die Code wurden hier beibehalten und nach steigenden Nummern sortiert. Die mit grün markierten p-Werte sind signifikant ($p=0,05$).

Individuelle Fettsäuremuster in viszeralem und subkutanem Fettgewebe

Tabelle 12:						
Code: 0342BHE1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	3,93	0,07	3,60	0,09	1,09	0,000256171
Myristölsäure	0,64	0,04	0,69	0,07	0,93	0,191763014
Palmitinsäure	25,7	0,39	26,4	0,32	0,97	0,008737516
Palmitölsäure	7,84	0,49	8,10	0,63	0,97	0,478556363
Stearinsäure	3,47	0,12	2,64	0,25	1,31	0,000168219
Ölsäure	41,7	0,30	42,0	0,37	0,99	0,221292731
Vaccinsäure	3,00	0,04	3,28	0,14	0,91	0,001474582
Linolsäure	11,2	0,11	10,7	0,24	1,05	0,002213199
Linolensäure	0,67	0,08	0,51	0,11	1,32	0,027993189
Arachinsäure	0,11	0,004	0,06	0,01	1,94	0,000000177
Eicosaensäure	0,78	0,02	0,68	0,03	1,14	0,000321112
11-14-Eicosadiensäure	0,24	0,01	0,27	0,003	0,90	0,000010594
11-14-17-Eicosatriens.	0,06	0,002	0,07	0,002	0,89	0,000143428
Arachidonsäure	0,34	0,01	0,49	0,01	0,69	0,000000001
Eicosapentaensäure	0,08	0,003	0,09	0,003	0,81	0,000007921
Behensäure	0,02	0,001	0,01	0,001	1,80	0,000000198
Erucasäure	0,03	0,002	0,02	0,002	1,52	0,000005866
Docosapentaensäure	0,17	0,01	0,24	0,01	0,71	0,000021874
Docosahexaensäure	0,09	0,004	0,14	0,01	0,66	0,000000861
Lignocerinsäure	0,01	0,001	0,01	0,001	1,15	0,040110116
Nervonsäure	0,01	0,00	0,01	0,002	1,02	0,702620620

Tabelle 13:						
Code: 0822FCE1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	3,10	0,10	3,24	0,06	0,96	0,020770899
Myristölsäure	0,62	0,02	0,55	0,03	1,13	0,001139290
Palmitinsäure	23,4	0,40	24,91	0,24	0,94	0,000078667
Palmitölsäure	7,81	0,13	7,95	0,26	0,98	0,302344566
Stearinsäure	2,08	0,07	2,01	0,10	1,04	0,196478679
Ölsäure	44,6	0,41	43,5	0,27	1,03	0,001087291
Vaccinsäure	3,51	0,04	3,81	0,10	0,92	0,000269375
Linolsäure	12,4	0,08	11,6	0,20	1,06	0,000068650
Linolensäure	0,42	0,02	0,42	0,01	0,99	0,637360448
Arachinsäure	0,11	0,01	0,05	0,003	1,99	0,000000608
Eicosaensäure	1,01	0,03	0,80	0,01	1,27	0,000000454
11-14-Eicosadiensäure	0,33	0,01	0,35	0,01	0,95	0,008614989
11-14-17-Eicosatriens.	0,06	0,001	0,06	0,003	0,98	0,484795277
Arachidonsäure	0,27	0,01	0,33	0,01	0,81	0,000012880
Eicosapentaensäure	0,04	0,001	0,04	0,001	0,91	0,000331534
Behensäure	0,01	0,003	0,01	0,001	1,51	0,015075734
Erucasäure	0,03	0,002	0,02	0,00	1,47	0,000013466
Docosapentaensäure	0,13	0,01	0,16	0,01	0,85	0,001310983
Docosahexaensäure	0,08	0,004	0,10	0,004	0,79	0,000029718
Lignocerinsäure	0,01	0,002	0,01	0,001	1,60	0,001875437
Nervonsäure	0,01	0,002	0,01	0,001	1,33	0,004651995

Tabelle 14:						
Code: 0951LZU1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	2,59	0,09	3,13	0,08	0,83	0,000006888
Myristölsäure	0,41	0,01	0,53	0,10	0,77	0,029781555
Palmitinsäure	23,8	0,40	24,8	1,16	0,96	0,089243681
Palmitölsäure	6,39	0,12	7,80	1,14	0,82	0,025175446
Stearinsäure	2,69	0,04	2,65	0,37	1,01	0,839065751
Ölsäure	47,6	0,32	44,9	0,29	1,06	0,000000746
Vaccinsäure	3,42	0,03	3,78	0,10	0,90	0,000044618
Linolsäure	10,0	0,14	9,62	0,11	1,04	0,000909013
Linolensäure	0,54	0,08	0,62	0,01	0,87	0,056438029
Arachinsäure	0,15	0,01	0,06	0,004	2,35	0,000000009
Eicosaensäure	1,11	0,02	0,80	0,05	1,38	0,000000842
11-14-Eicosadiensäure	0,31	0,01	0,25	0,03	1,27	0,001533591
11-14-17-Eicosatriens.	0,09	0,001	0,06	0,01	1,33	0,000116362
Arachidonsäure	0,39	0,03	0,49	0,02	0,80	0,000307920
Eicosapentaensäure	0,07	0,002	0,08	0,01	0,81	0,003187869
Behensäure	0,02	0,001	0,01	0,00	2,56	0,000000001
Erucasäure	0,05	0,001	0,02	0,001	2,00	0,000000003
Docosapentaensäure	0,27	0,02	0,20	0,01	1,32	0,000093348
Docosahexaensäure	0,11	0,01	0,11	0,01	1,02	0,540149299
Lignocerinsäure	0,01	0,001	0,01	0,001	2,27	0,000009492
Nervonsäure	0,02	0,001	0,01	0,001	1,31	0,000676490

Tabelle 15:						
Code: 1022HRA1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	4,14	0,10	3,83	0,08	1,08	0,001541699
Myristölsäure	0,46	0,01	0,27	0,004	1,74	0,000000007
Palmitinsäure	27,8	0,45	28,1	0,28	0,99	0,241074252
Palmitölsäure	5,71	0,09	3,74	0,04	1,53	0,000000001
Stearinsäure	4,25	0,08	5,46	0,16	0,78	0,000001575
Ölsäure	40,4	0,46	39,7	0,28	1,02	0,023942351
Vaccinsäure	2,46	0,02	2,58	0,03	0,96	0,000086711
Linolsäure	12,4	0,20	13,6	0,16	0,91	0,000024705
Linolensäure	0,56	0,01	0,60	0,01	0,92	0,000172246
Arachinsäure	0,14	0,01	0,11	0,003	1,29	0,000010836
Eicosaensäure	0,87	0,02	0,80	0,01	1,10	0,000125695
11-14-Eicosadiensäure	0,26	0,001	0,34	0,01	0,75	0,000000084
11-14-17-Eicosatriens.	0,07	0,002	0,08	0,001	0,88	0,000024836
Arachidonsäure	0,15	0,01	0,38	0,02	0,42	0,000000012
Eicosapentaensäure	0,04	0,002	0,07	0,002	0,59	0,000000106
Behensäure	0,03	0,002	0,02	0,001	1,31	0,000190521
Erucasäure	0,03	0,002	0,02	0,001	1,31	0,000064170
Docosapentaensäure	0,10	0,01	0,16	0,01	0,60	0,000002718
Docosahexaensäure	0,09	0,004	0,16	0,01	0,55	0,000000519
Lignocerinsäure	0,02	0,002	0,02	0,002	1,23	0,023022272
Nervonsäure	0,02	0,002	0,01	0,001	1,38	0,002730496

Tabelle 16:						
Code: 1542HBA1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	3,44	0,07	3,24	0,10	1,06	0,005954161
Myristölsäure	0,47	0,01	0,34	0,03	1,39	0,000003178
Palmitinsäure	27,1	0,34	29,0	0,41	0,94	0,000059350
Palmitölsäure	7,04	0,18	4,69	0,21	1,50	0,000000065
Stearinsäure	4,80	0,13	4,94	0,16	0,97	0,145531175
Ölsäure	39,2	0,27	38,7	0,34	1,01	0,032294532
Vaccinsäure	2,50	0,03	2,49	0,04	1,00	0,805652570
Linolsäure	13,1	0,14	14,3	0,32	0,92	0,000068956
Linolensäure	0,63	0,02	0,65	0,01	0,97	0,044555674
Arachinsäure	0,16	0,01	0,11	0,003	1,57	0,000000055
Eicosaensäure	0,71	0,01	0,61	0,02	1,16	0,000005803
11-14-Eicosadiensäure	0,26	0,01	0,29	0,01	0,90	0,000534732
11-14-17-Eicosatriens.	0,06	0,003	0,07	0,01	0,84	0,003065385
Arachidonsäure	0,22	0,02	0,33	0,01	0,68	0,000002281
Eicosapentaensäure	0,03	0,001	0,05	0,002	0,70	0,000000275
Behensäure	0,03	0,001	0,02	0,001	1,83	0,000000038
Erucasäure	0,03	0,001	0,02	0,001	1,52	0,000000012
Docosapentaensäure	0,08	0,002	0,10	0,01	0,83	0,006630514
Docosahexaensäure	0,07	0,001	0,07	0,01	0,91	0,063268781
Lignocerinsäure	0,02	0,001	0,01	0,001	1,78	0,000000628
Nervonsäure	0,02	0,001	0,02	0,01	0,61	0,059158018

Tabelle 17:						
Code: 1782MSC1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	2,69	0,06	2,81	0,04	0,96	0,00583340
Myristölsäure	0,21	0,01	0,36	0,04	0,59	0,00008717
Palmitinsäure	27,6	0,23	27,6	0,20	1,00	0,85454902
Palmitölsäure	4,44	0,30	5,59	0,58	0,80	0,00430504
Stearinsäure	3,90	0,18	2,73	0,44	1,43	0,00060753
Ölsäure	44,6	0,22	44,8	0,15	1,00	0,11790244
Vaccinsäure	3,43	0,01	4,10	0,18	0,84	0,00003713
Linolsäure	10,3	0,08	9,30	0,37	1,11	0,00024475
Linolensäure	0,44	0,01	0,43	0,03	1,02	0,60902009
Arachinsäure	0,15	0,01	0,06	0,01	2,41	0,00000140
Eicosaensäure	1,20	0,10	1,12	0,06	1,07	0,16159641
11-14-Eicosadiensäure	0,32	0,02	0,37	0,01	0,87	0,00469006
11-14-17-Eicosatriens.	0,07	0,004	0,09	0,004	0,85	0,00110594
Arachidonsäure	0,32	0,03	0,29	0,01	1,11	0,08245380
Eicosapentaensäure	0,02	0,001	0,03	0,002	0,84	0,00169144
Behensäure	0,03	0,002	0,01	0,001	3,02	0,00000046
Erucasäure	0,04	0,002	0,04	0,003	1,05	0,29415143
Docosapentaensäure	0,14	0,02	0,17	0,01	0,83	0,01318933
Docosahexaensäure	0,05	0,010	0,09	0,01	0,62	0,00000509
Lignocerinsäure	0,02	0,002	0,01	0,001	1,79	0,00013075
Nervonsäure	0,02	0,001	0,02	0,003	0,95	0,44522341

Tabelle 18:						
Code: 2161MKO1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	3,14	0,11	3,50	0,11	0,90	0,00235906
Myristölsäure	0,33	0,01	0,31	0,01	1,06	0,05001216
Palmitinsäure	26,7	0,47	27,7	0,37	0,97	0,01176594
Palmitölsäure	5,12	0,11	4,60	0,18	1,12	0,00090828
Stearinsäure	2,72	0,08	3,77	0,09	0,72	0,00000030
Ölsäure	45,7	0,35	43,8	0,48	1,04	0,00020997
Vaccinsäure	3,52	0,02	3,43	0,04	1,03	0,00475561
Linolsäure	9,10	0,13	9,89	0,14	0,92	0,00004735
Linolensäure	0,53	0,08	0,73	0,11	0,72	0,01369230
Arachinsäure	0,20	0,01	0,09	0,003	2,19	0,00000019
Eicosaensäure	1,56	0,05	0,96	0,06	1,63	0,00000061
11-14-Eicosadiensäure	0,44	0,02	0,34	0,01	1,29	0,00002907
11-14-17-Eicosatriens.	0,11	0,004	0,09	0,003	1,22	0,00009534
Arachidonsäure	0,30	0,02	0,42	0,02	0,72	0,00006531
Eicosapentaensäure	0,04	0,003	0,05	0,002	0,80	0,00029508
Behensäure	0,03	0,003	0,01	0,00	2,83	0,00000059
Erucasäure	0,06	0,002	0,03	0,002	1,81	0,00000019
Docosapentaensäure	0,27	0,03	0,21	0,01	1,30	0,00707671
Docosahexaensäure	0,06	0,01	0,07	0,003	0,94	0,30506587
Lignocerinsäure	0,02	0,001	0,01	0,00	1,57	0,00002610
Nervonsäure	0,02	0,002	0,02	0,001	1,35	0,00072700

Tabelle 19:						
Code: 2372MKA1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	3,18	0,07	3,33	0,04	0,96	0,00678682
Myristölsäure	1,03	0,08	0,64	0,02	1,62	0,00002943
Palmitinsäure	19,1	0,42	23,5	0,19	0,81	0,00000024
Palmitölsäure	12,5	0,76	8,24	0,17	1,52	0,00001240
Stearinsäure	1,91	0,16	2,21	0,05	0,87	0,00911288
Ölsäure	48,9	0,16	48,0	0,18	1,02	0,00019346
Vaccinsäure	4,19	0,05	4,27	0,06	0,98	0,06015019
Linolsäure	7,51	0,12	7,65	0,08	0,98	0,07953651
Linolensäure	0,29	0,05	0,28	0,002	1,04	0,68031149
Arachinsäure	0,07	0,002	0,06	0,002	1,31	0,00000589
Eicosaensäure	0,75	0,02	0,81	0,03	0,93	0,00651862
11-14-Eicosadiensäure	0,16	0,01	0,22	0,01	0,73	0,00003875
11-14-17-Eicosatriens.	0,04	0,002	0,05	0,002	0,71	0,00001094
Arachidonsäure	0,20	0,01	0,38	0,01	0,53	0,00000007
Eicosapentaensäure	0,03	0,002	0,04	0,002	0,73	0,00004069
Behensäure	0,01	0,001	0,01	0,00	1,02	0,72222890
Erucasäure	0,02	0,002	0,02	0,001	0,76	0,00068308
Docosapentaensäure	0,11	0,01	0,20	0,003	0,56	0,00000013
Docosahexaensäure	0,05	0,003	0,14	0,003	0,37	0,00000102
Lignocerinsäure	0,01	0,001	0,01	0,00	1,09	0,00343950
Nervonsäure	0,02	0,002	0,01	0,001	1,24	0,06729718

Tabelle 20:						
Code: 2402DMU1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	2,61	0,05	2,88	0,04	0,90	0,00001456
Myristölsäure	0,51	0,05	0,29	0,01	1,76	0,00001158
Palmitinsäure	21,4	0,17	25,3	0,34	0,84	0,00000001
Palmitölsäure	6,40	0,61	4,14	0,17	1,55	0,00004311
Stearinsäure	2,76	0,33	3,77	0,11	0,73	0,00018272
Ölsäure	46,6	0,16	43,5	0,30	1,07	0,00000003
Vaccinsäure	3,15	0,11	3,05	0,03	1,03	0,10556942
Linolsäure	13,7	0,16	14,1	0,04	0,97	0,00045900
Linolensäure	0,46	0,01	0,47	0,01	0,97	0,07476673
Arachinsäure	0,12	0,02	0,10	0,003	1,23	0,02400029
Eicosaensäure	1,13	0,10	0,94	0,03	1,21	0,00331099
11-14-Eicosadiensäure	0,38	0,04	0,39	0,01	0,96	0,31169377
11-14-17-Eicosatriens.	0,06	0,01	0,08	0,001	0,78	0,00003673
Arachidonsäure	0,43	0,03	0,50	0,01	0,87	0,00192132
Eicosapentaensäure	0,05	0,004	0,06	0,002	0,89	0,01526401
Behensäure	0,02	0,002	0,01	0,002	1,17	0,09205975
Erucasäure	0,04	0,004	0,03	0,002	1,34	0,00103765
Docosapentaensäure	0,21	0,03	0,26	0,01	0,83	0,00672888
Docosahexaensäure	0,14	0,01	0,15	0,004	0,92	0,08916919
Lignocerinsäure	0,01	0,002	0,01	0,001	1,26	0,01090019
Nervonsäure	0,02	0,002	0,01	0,001	1,34	0,00656466

Tabelle 21:						
Code: 2772EMO1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	3,71	0,01	3,62	0,03	1,02	0,00019620
Myristölsäure	0,32	0,01	0,33	0,01	0,96	0,06896474
Palmitinsäure	27,8	0,27	28,9	0,18	0,96	0,00008763
Palmitölsäure	4,96	0,23	5,59	0,12	0,89	0,00057095
Stearinsäure	4,85	0,03	4,29	0,07	1,13	0,00000017
Ölsäure	42,0	0,16	41,1	0,15	1,02	0,00001496
Vaccinsäure	2,74	0,04	2,99	0,03	0,92	0,00000379
Linolsäure	10,7	0,04	10,2	0,04	1,05	0,00000005
Linolensäure	0,65	0,10	0,71	0,01	0,92	0,20943910
Arachinsäure	0,17	0,01	0,08	0,001	2,25	0,00000000
Eicosaensäure	0,98	0,07	0,86	0,04	1,14	0,00925911
11-14-Eicosadiensäure	0,23	0,01	0,24	0,01	0,98	0,36793083
11-14-17-Eicosatriens.	0,07	0,003	0,07	0,01	0,94	0,17340751
Arachidonsäure	0,23	0,01	0,37	0,01	0,62	0,00000000
Eicosapentaensäure	0,09	0,004	0,13	0,002	0,69	0,00000002
Behensäure	0,03	0,001	0,01	0,001	2,81	0,00000000
Erucasäure	0,05	0,001	0,02	0,00	2,02	0,00000000
Docosapentaensäure	0,19	0,01	0,24	0,01	0,78	0,00004666
Docosahexaensäure	0,16	0,01	0,23	0,01	0,71	0,00000020
Lignocerinsäure	0,02	0,002	0,01	0,00	2,06	0,00001784
Nervonsäure	0,02	0,002	0,01	0,001	1,55	0,00028159

Tabelle 22:						
Code: 3512GBE1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	4,56	0,08	4,19	0,06	1,09	0,00003064
Myristölsäure	0,72	0,04	0,54	0,02	1,34	0,00008891
Palmitinsäure	25,7	0,13	26,2	0,20	0,98	0,00091852
Palmitölsäure	7,17	0,43	5,68	0,13	1,26	0,00031838
Stearinsäure	3,61	0,17	3,79	0,03	0,95	0,07564730
Ölsäure	43,0	0,16	43,0	0,25	1,00	0,40370787
Vaccinsäure	2,42	0,07	2,59	0,01	0,94	0,00152176
Linolsäure	10,3	0,11	10,9	0,11	0,95	0,00017753
Linolensäure	0,62	0,07	0,67	0,01	0,92	0,16834823
Arachinsäure	0,21	0,01	0,12	0,004	1,71	0,00000363
Eicosaensäure	0,76	0,06	0,83	0,01	0,91	0,04971140
11-14-Eicosadiensäure	0,20	0,01	0,23	0,01	0,86	0,00138244
11-14-17-Eicosatriens.	0,06	0,001	0,06	0,001	1,04	0,00245843
Arachidonsäure	0,21	0,004	0,48	0,01	0,43	0,00000000
Eicosapentaensäure	0,06	0,002	0,11	0,001	0,55	0,00000000
Behensäure	0,04	0,004	0,02	0,001	1,91	0,00013904
Erucasäure	0,04	0,001	0,03	0,001	1,18	0,00007167
Docosapentaensäure	0,20	0,01	0,37	0,01	0,55	0,00000006
Docosahexaensäure	0,10	0,01	0,20	0,01	0,49	0,00000090
Lignocerinsäure	0,02	0,002	0,01	0,001	1,42	0,00129567
Nervonsäure	0,02	0,001	0,02	0,001	1,16	0,00280876

Tabelle 23:						
Code: 3621RKL1	visz. [%]		sub. [%]		visz./sub.	t-Test, p
Fettsäuren	MW	± SD	MW	± SD		
Myristinsäure	2,63	0,04	2,84	0,05	0,93	0,00009906
Myristölsäure	0,37	0,02	0,28	0,02	1,35	0,00011320
Palmitinsäure	22,6	0,05	25,2	0,20	0,90	0,00000001
Palmitölsäure	5,99	0,36	4,58	0,19	1,31	0,00021111
Stearinsäure	3,10	0,07	4,14	0,16	0,75	0,00000720
Ölsäure	48,3	0,29	45,8	0,19	1,06	0,00000162
Vaccinsäure	3,23	0,05	3,28	0,09	0,99	0,53517333
Linolsäure	10,8	0,11	10,7	0,13	1,01	0,25152086
Linolensäure	0,69	0,08	0,69	0,01	1,01	0,93409128
Arachinsäure	0,14	0,01	0,10	0,01	1,35	0,00005866
Eicosaensäure	1,04	0,02	0,95	0,02	1,10	0,00005027
11-14-Eicosadiensäure	0,32	0,01	0,34	0,01	0,93	0,00263673
11-14-17-Eicosatriens.	0,08	0,004	0,09	0,003	0,88	0,00636334
Arachidonsäure	0,30	0,02	0,48	0,04	0,61	0,00006274
Eicosapentaensäure	0,05	0,002	0,07	0,002	0,70	0,00000041
Behensäure	0,02	0,002	0,02	0,002	1,31	0,00548671
Erucasäure	0,04	0,001	0,03	0,002	1,23	0,00009789
Docosapentaensäure	0,17	0,01	0,23	0,01	0,75	0,00020641
Docosahexaensäure	0,07	0,01	0,11	0,003	0,62	0,00000097
Lignocerinsäure	0,01	0,001	0,01	0,001	1,19	0,07392537
Nervonsäure	0,014	0,002	0,02	0,01	0,89	0,63208262

8. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

9. Danksagung

An erster Stelle sei Frau Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel für die Bereitstellung des Themas gedankt. Zu tiefstem und aufrichtigem Dank bin ich Herrn PD Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Nielsen verpflichtet, welcher nach dem Wechsel von Frau Prof. Beisiegel an die Universität Göttingen bereit war meine Arbeit weiter zu betreuen und insbesondere während meiner experimentellen Zeit im Labor stets aufmunternde und ermutigende Worte für mich fand. Für die Bereitstellung der zu untersuchenden Fettgewebe aus Ulm möchte ich Frau PD Dr. med. Anna Maria Wolf danken.

Unendlichen Dank möchte ich an meinen hauptverantwortlichen Betreuer Dr. rer. nat. Klaus Tödter richten, der mir unermüdlich Beistand leistete und den ich persönlich sehr schätze. Ich habe von ihm viel gelernt. Ebenfalls herzlich danken möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Ludger Scheja und Frau Dr. med. Christiane Altenburg, die mir insbesondere in den letzten Zügen meiner Dissertation zur Seite standen.

Danken möchte ich auch Frau Christine Runge, die stets ein offenes Ohr für mich hatte, für ihre immerwährende Hilfsbereitschaft.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen dafür, dass sie mich jederzeit und in jeder Lebenslage unterstützt haben. Sie haben mir stets aufmunternd zur Seite gestanden und mir Kraft gegeben.

Allen denen sei ein herzliches Dankeschön ausgesprochen, die nicht namentlich Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

10. Eidesstattliche Versicherung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift :