

Aus der Klinik für Innere Medizin I
(Direktor: Prof. Dr. S. Schreiber)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

HAPLOTYPENABHÄNGIGER EINFLUSS VON MCT- VERSUS LCT-FETTEN GLEICHEN SÄTTIGUNGSGRADES AUF DEN STOFFWECHSEL

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

DENNIS MATUSCH

aus Hannover

Kiel 2009

1. Berichtstatter: PD Dr. med. D. Rubin
2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Schrezenmeir

Tag der mündlichen Prüfung: 18.08.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 21.04.2010

gez.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
1.1 Metabolisches Syndrom	1
1.2 Postprandiale Stoffwechselfparameter	5
1.3 LCT- und MCT – Fette.....	5
1.4 Zielsetzung dieser Studie	7
2 Material und Methoden	8
2.1 Probanden	8
2.2 Der orale metabolische Toleranztest	10
2.3 Versuchsdurchführung.....	10
2.4 Material.....	13
2.5 Geräte.....	14
2.6 Methoden.....	15
2.7 Statistische Analysen.....	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Ausgangswerte der Probanden	18
3.2 Vergleich der Stoffwechselfparameter vor und nach Intervention.....	20
3.2.1 Triglyzeride.....	20
3.2.2 Glukose	24
3.2.3 Insulin.....	28
3.2.4 Gesamtcholesterin, HDL und LDL.....	31
3.3 Vergleich der vier Probandengruppen	33
3.4 Subgruppenanalyse der Probanden mit einem BMI > 25 kg/m ²	36
4 Diskussion	40
4.1 Einfluss von MCT und LCT auf Stoffwechselfparameter	40
4.1.1 Triglyzeride.....	40
4.1.2 Glukose	43

4.1.3 Insulin.....	44
4.1.4 Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin	45
4.2 Subgruppenanalyse der Probanden mit einem BMI > 25 kg/m ²	47
4.3 Assoziation zwischen dem FABP2-Promotor Polymorphismus und postprandialen Stoffwechselfparametern	47
5 Zusammenfassung.....	50
6 Literaturverzeichnis	52
Abbildungsverzeichnis	62
Tabellenverzeichnis	64
Abkürzungsverzeichnis	66

1 Einleitung

1.1 Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom ist durch das Auftreten der folgenden Symptome definiert:

- Erhöhte Nüchternserumtriglyzeride ($\geq 150\text{mg/dl}$)
- Gestörte Glukosetoleranz (Nüchternglukose $\geq 110\text{ mg/dl}$)
- Dyslipoproteinämie (Mann: HDL $< 40\text{mg/dl}$; Frau: HDL $< 50\text{ mg/dl}$)
- Hypertonus ($\geq 130 / 85\text{ mm Hg}$)
- Stammbetonte Adipositas

(Mann: Taillenumfang $\geq 102\text{cm}$; Frau: Taillenumfang $\geq 88\text{cm}$)

Wenn drei der genannten Symptome erfüllt sind, liegt ein Metabolisches Syndrom vor (Adult Treatment Panel III 2002). Jedes einzelne Kriterium, aber besonders deren Kombination, führt zu einer früh auftretenden Atherosklerose mit den Folgeerkrankungen koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder apoplektischer Insult (Kaplan, 1989; De Fronzo et Ferranini, 1991).

In den Industrienationen spielt das Metabolische Syndrom eine zunehmende Rolle. Nach der Definition des AT III leiden allein in Mitteleuropa 17,8% der erwachsenen Bevölkerung an einem Metabolischen Syndrom (Bonora et al., 2003). Bei den 60-69 jährigen sind es sogar 44% (Ford et al., 2002).

Pathophysiologisch steht bei der ATP III-Klassifikation die Adipositas im Mittelpunkt. Nach Riccardi et Rivellese (2000) fördert Adipositas die Insulinresistenz. Wie dieses im Einzelnen zustande kommt ist noch weitestgehend unklar. Auf der einen Seite gibt es die Lipotoxizitätstheorie: Freie Fettsäuren hemmen den Glukosetransport (Shulman, 2000) in die Zelle über eine Beeinflussung der Glykolyse-Enzyme (Randle et al., 1965) oder über eine Interaktion mit dem Insulinrezeptor (Shulman, 2000), so dass es zu einer Hyperinsulinämie kommt. Kommt es bei weiter bestehender Hyperinsulinämie zu einem Diabetes mellitus Typ 2, so speichern die pankreatischen Beta-Zellen Triglyzeride, die zu einer Minderung der Insulinsekretion führen (Shulman, 2000).

In neueren Studien werden die sog. Adipozytokine (primär im Fettgewebe synthetisierte Zytokine) für das Metabolische Syndrom (mit-)verantwortlich gemacht. Einer dieser Faktoren ist z.B. TNF- α . Dies interagiert direkt mit dem Insulinrezeptor (Eine TNF- α abhängige Serin-Kinase phosphoryliert IRS-1, so dass dieses nicht mehr mit der PI3-Kinase interagieren kann. Folge ist eine verminderte Insulinwirkung) (Hotamisligil, 1996). Desweiteren spielen noch Adiponectin (Yamauchi et al., 2001) und Leptin (Szanto et Kahn, 2000) als Gegenspieler (Erhöhung der Insulinsensitivität) eine Rolle.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine Dyslipoproteinämie signifikant mit einer Insulinresistenz korreliert (Haffner et al., 1995). Diese Ergebnisse legen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Fettgewebe und Insulinresistenz nahe.

Dieses und die Tatsache, dass Adipozyten IL-6 sezernieren, welches wahrscheinlich mit der inflammatorischen Komponente der Atherosklerose verbunden ist (Rader, 2000), erklärt das gehäufte Auftreten einer Atherosklerose im Rahmen des Metabolischen Syndroms. Zudem sezernieren Adipozyten Plasminaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), welches ebenfalls die Atherosklerose begünstigt (Juhan-Vague et al., 1999).

Neben den äußeren Einflüssen der Hyperalimentation und des Bewegungsmangels beeinflussen auch genetische Komponenten die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms. Die genetische Komponente des Metabolischen Syndroms wurde in Zwillingsstudien nachgewiesen (Poulsen et al., 2001; Groop, 1998). Man geht davon aus, dass eine genetische Disposition für das Metabolische Syndrom vorliegt, die aber erst bei entsprechender Lebensweise zum Tragen kommt. Man fand mehrere Kandidatengene, die im Sinne einer polygenen Erkrankung an der Entstehung des Metabolischen Syndroms beteiligt sind (Groop, 2000).

Es gibt verschiedene Ansätze um eine Assoziation von Polymorphismen mit in der Bevölkerung häufigen Erkrankungen zu untersuchen. Ein Ansatz ist dabei der Kandidatengenansatz (candidate gene approach) in dem Gene, die im Rahmen der Erkrankung von pathophysiologischer Bedeutung sind, untersucht werden. Da die Fettassimilation in der Entwicklung des Metabolischen Syndroms pathogenetisch bedeutsam ist, könnten Mutationen in Genen der Fettassimilation zu der Entwicklung der Erkrankung beitragen. Ein Kandidatengen ist das intestinale Fatty-acid-binding-protein (FABP2). Fettsäurebindungsproteine (FABP) sind Proteine, die in verschiedenen Organen exprimiert werden. Sie sind u.a. an der Kontrolle von

Fettstoffwechsellenzymen und dem intrazellulären Fettgehalt beteiligt (Sweetser et al., 1987). Im Intestinaltrakt wird das FABP2 oder intestinale FABP (IFABP) exprimiert. FABP2 transportiert Fettsäuren intrazellulär zum endoplasmatischen Retikulum, damit diese dort mit Proteinen zu Lipoproteinen verarbeitet werden können (Besnard et al., 2002). Weiterhin wird angenommen, dass FABPs als eine Art intrazellulärer Fettspeicher dienen, die eine zu schnelle postprandiale Hypertriglyzeridämie verhindern sollen (Besnard et al., 2002). Eine andere Funktion ist möglicherweise die indirekte Regulation der Gen-Expression: Durch den kontrollierten Transport von Fettsäuren zum Zellkern können diese dort mit dem nucleären Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) reagieren (Bernlohr et al., 1997). PPAR sind eine Gruppe von nucleären Rezeptoren, die die Expression von Genen des Fettstoffwechsels, der Insulinresistenz und der Entzündungsreaktion regulieren (Kersten et al., 2000; Desvergne et Wahli, 1999; Kubota et al., 1999).

Es sind mehrere Polymorphismen des FABP2-Gens beschrieben worden. So z.B. der Polymorphismus im Exon 54 (Aminosäureaustausch Alanin => Threonin), der mit einer Insulinresistenz, höheren Triglyzeridplasmaspiegeln und einem Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist (Baier et al., 1995; Agren et al., 2001; Hegele et al., 1996, Chiu et al., 2001). Als Ursache wird angenommen, dass die Variante 54 Thr eine doppelt so große Affinität zu Fettsäuren hat, im Vergleich zur Ala54-Variante (Baier et al., 1995). Diese Ergebnisse scheinen allerdings populations- und geschlechtsabhängig zu sein, da es auch Studien mit anderen Populationen gibt, die diese Assoziationen nicht zeigen konnten (Pihlajamaki et al., 1997; Hayakawa et al., 1999).

Vor Kurzem wurden mehrere Polymorphismen im Promotorbereich des FABP2 gefunden. In der 5' Region des Promotors sind drei SNP (Single nucleotide polymorphisms) und drei Insertions/Deletions-Polymorphismen beschrieben:

- G→T Substitution in -778 bp,
- G→A Substitution in -471 bp,
- G→A Substitution in -260 bp,
- eine T-Deletion in -19 bp,
- eine AGAGT Insertion in – 78 bp und
- eine AAG Insertion in -108 bp

(Geschonke et al., 2002; Damcott et al., 2003)

Die drei SNPs befinden sich in einem kompletten linkage disequilibrium mit den drei Insertions/Deletions-Polymorphismen. So dass zwei Haplotypen, die mit A und B benannt wurden, existieren. Typ A wird durch die T-Deletion in -19bp, Typ B durch die AAG-Deletion in -108bp bestimmt (Abb. 1).

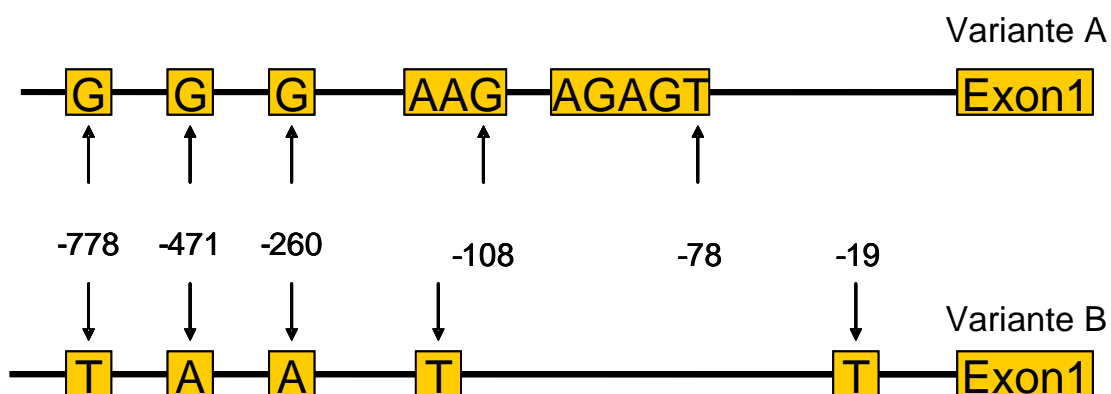


Abb. 1: FABP2-Promotorpolymorphismus, dargestellt sind die beiden Haplotypen A und B

Auch diese Promotor-Polymorphismen sind mit erhöhten postprandialen Triglyzeridspiegeln verbunden (Bei Typ A/A fluten die Triglyzeride schneller an als bei Typ B/B) (Geschonke, 2002). Typ A/A hat in Kombination mit dem Exonpolymorphismus Ala54Thr eine geringere Insulinresistenz und HDL-Plasmaspiegel (Helwig et al., 2007).

1.2 Postprandiale Stoffwechselfparameter

Schrezenmeir et al. zeigten in mehreren Studien, dass ein erhöhter postprandialer Triglyzeridspiegel mit dem Metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde von jungen, gesunden, männlichen Probanden ein standardisierter oraler Lipidtoleranztest (oMTT) eingenommen. Nach diesem Test wurden die postprandialen Triglyzeridkonzentrationen gemessen und festgestellt, dass Probanden mit einem Triglyzerid-Maximum > 260 mg/dl (sog. „High Responder“) Zeichen des Metabolischen Syndroms zeigten. Es zeigte sich bei diesen High Respondern eine reduzierte Insulinsensitivität, eine höhere viszerale Fettmasse, ein höherer postprandialer Energieverbrauch und ein erhöhtes Proinsulin–Insulin-Verhältnis (Schrezenmeir et al., 1993 & 1997). Damit ist möglicherweise eine Früherkennung des Metabolischen Syndroms – vor dem Auftreten einer Insulinresistenz – anhand von postprandialen Triglyzeridkonzentrationen als Biomarker möglich.

Es konnte gezeigt werden, dass die erhöhten Triglyzeridspiegel bei Personen mit Komponenten des Metabolischen Syndroms durch eine schnellere Assimilation der Fette bedingt ist (Schrezenmeir et al., 1996). Dabei spielen Proteine der Fettverdauung, des Fetttransports und der Triglyzeridverteilung eine Rolle (Pratley et al., 2000; Weiss et al., 2002; Agren et al., 2001).

1.3 LCT- und MCT – Fette

LCT-Fette

Triacylglyceride (Fette) sind organische Moleküle, bei denen ein Glycerinmolekül mit drei organischen Fettsäuren verestert ist. Die Verdauung der Long chain triacylglycerol (LCT)-Fette beginnt im Dünndarm. Hier lagert sich die aus dem Pankreas sezernierte Lipase an die Fette. Die Fette werden in Fettsäuren und Glycerin hydrolysiert. An die gespalteten Fette lagern sich Gallensäuren an, so dass sog. Micellen entstehen. Die Lipase wird dadurch von den Fetten verdrängt. Erst die Co-Lipase ermöglicht ein erneutes Binden der Lipase. Diese Co-Lipase fungiert damit als eine Art Regulator für die Lipase (Charles et al., 1975; Borgstrom, 1975). Es entstehen sog. gemischte Micellen, die in den Enterozyten aufgenommen werden. Die genauen Mechanismen für diese Aufnahme sind dabei noch weitestgehend unbekannt. Auf der einen Seite wird davon ausgegangen, dass die Fettsäuren durch einfache Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten in die

Enterozyten gelangen (Hamilton et al., 2001; Zakim, 1996), auf der anderen Seite wurden mehrere Proteine gefunden, deren Aufgabe offenbar darin besteht, Fettsäuren durch die Zellmembran zu transportieren (fatty acid transport protein [FATP], Ho et Storch, 2001; plasmalemmal fatty acid-binding protein [FABPpm], Stremmel, 1985, oder fatty acid translocase [FAT/CD36], van der Vusse et al., 2002). Neuere Untersuchungen scheinen auf einen sättigbaren Transporter in der Zellmembran hinzuweisen (Chaves et al., 2003). Intrazellulär werden die Fettsäuren über FABP`s weiter transportiert (Sweetser et al., 1987). Anschließend werden in den Enterozyten die Fettsäuren und das Glycerinmolekül wieder reverestert. Da die entstandenen Fette nicht wasserlöslich und damit im Blut transportierbar sind, werden sie in Chylomikronen verpackt und über das Lymphsystem des Darms in das Blutsystem eingeschleust (Abb. 2).

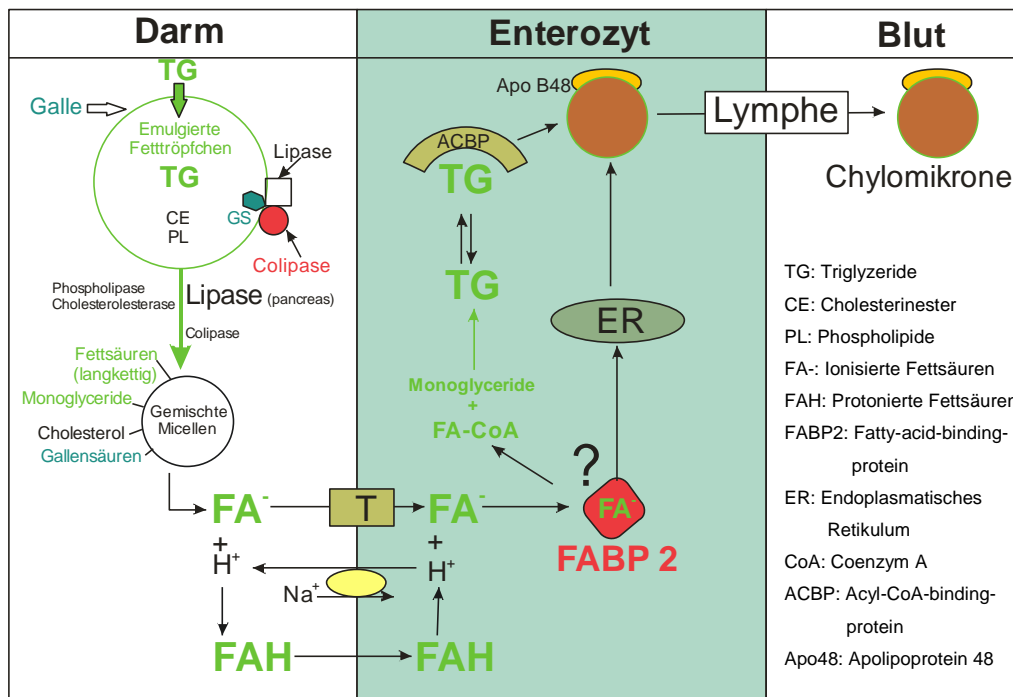


Abb. 2: Resorption von LCT im Intestinaltrakt

MCT-Fette

Unter dem Begriff medium chain triacylglycerols (MCT) werden Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C8-C12 subsummiert. Der Energiegehalt liegt bei 8,3 kcal pro Gramm (damit 10% unter dem der LCT von 9,2 kcal). Seit den 1950er Jahren werden MCT-Fette für die Ernährung bei Malassimilation (Z.n. Gastrektomie, Dünndarmteilresektion), Steatorrhoe, Blind-loop-Syndrom, partielle/totale

Pankreatektomie, chronische Pankreatitis, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) und Hyperchylomikronämie (HLP Typ 1) eingesetzt. MCT-Fette unterscheiden sich in ihrer Verstoffwechslung deutlich von den LCT-Fetten. Für die Resorption von MCT-Fetten werden weder Gallensäuren noch Pankreassekret benötigt. In der Darmepithelzelle werden sie nicht wieder zu Triglyzeriden resynthetisiert, sondern direkt als Fettsäuren ins Blut abgegeben. Desweiteren gelangen sie direkt über die Pfortader in die Leber (Bach et Babayan, 1982). Dort werden sie dann größtenteils zur direkten Energiegewinnung verwendet. Der Anteil, der in Chylomikronen eingebaut wird und dann in der Lymphbahn transportiert wird, hängt von der Kettenlänge und der Verabreichungszeit der MCT-Fette ab (Carvajal et al., 2000). Nur ein geringer Teil des aufgenommenen MCT-Fettes gelangt in die Muskulatur oder ins Fettgewebe. Dies liegt an einer schnelleren und effektiveren Verstoffwechslung der MCT-Fette im Vergleich zu den LCT-Fetten: MCT-Fette benötigen kein intrazelluläres FABP, können die innere Mitochondrienmembran Carnitin-unabhängig durchdringen und werden in der β -Oxidation schneller und in höherem Maße umgesetzt (Bach et al., 1996).

1.4 Zielsetzung dieser Studie

Das Metabolische Syndrom erlangt weltweit eine zunehmende Bedeutung. Als mögliche Prävention bietet sich eine Beeinflussung der intestinalen Fettbindung oder des Fettransportes an.

In dieser Studie soll die Beeinflussung von Parametern des Metabolischen Syndroms und des postprandialen Stoffwechsels durch MCT vs. LCT-Fette untersucht werden. Dabei wird dieser Effekt in Abhängigkeit des FAPB2-Promotor-Haplotyp untersucht, um eine hypothetisierte Gen-Diät-Interaktion zu überprüfen.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Die Probanden für die Studie wurden aus der MICK-Kohorte (Metabolic Intervention Cohort Kiel) rekrutiert. Für diese Kohorte wurden in den Jahren 2002-2004 750 Männer zwischen 45 und 65 Jahren (Einschlusskriterium) über das Melderegister der Stadt Kiel rekrutiert. Ausschlusskriterien waren

- Krankheiten des Gastrointestinaltrakts, die Resorption, Verdauung und Verstoffwechslung von Nährstoffen beeinflussen,
- Operation des Gastrointestinaltrakts oder
- Kortisonbehandlung in den letzten 3 Monaten,
- Einnahme von Medikamenten, die Einfluß auf den Fettstoffwechsel nehmen (Statine, o.ä),
- Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch,
- bekannter Diabetes mellitus Typ 2 (nach WHO Kriterien, Alberti 1998).

Die 750 Probanden wurden mit einem oralen Glukose-Toleranztest (oGTT) nach WHO (Alberti 1998) und an einem anderen Versuchstag mit einem oralen metabolischen Toleranztest (oMTT) untersucht (s. 2.2). Zudem wurde bei allen Probanden Größe, Gewicht, Blutdruck, Puls, Taillen- und Hüftumfang gemessen.

Genotypisierung:

Mit Hilfe des Gigakit DNA Extraktion Kits (Invitec, Berlin, Deutschland) wurde DNA aus den Blutzellen gewonnen. Die Genotypisierung des Promotorhaplotyps des FABP2 wurde mit dem TaqMan System (ABI, Foster City, CA, USA) durchgeführt.

Es wurden folgende Proben und Primer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) verwendet:

PCR forward Primer: GGCAATGCTAAACACAATGCAAAA

PCR reverse Primer: TCACAACAGCAATTATCTTGTAAGTAAGACT

Taqman Probe Allel 1: AATCTTATTAACCTTTAACTTTTC

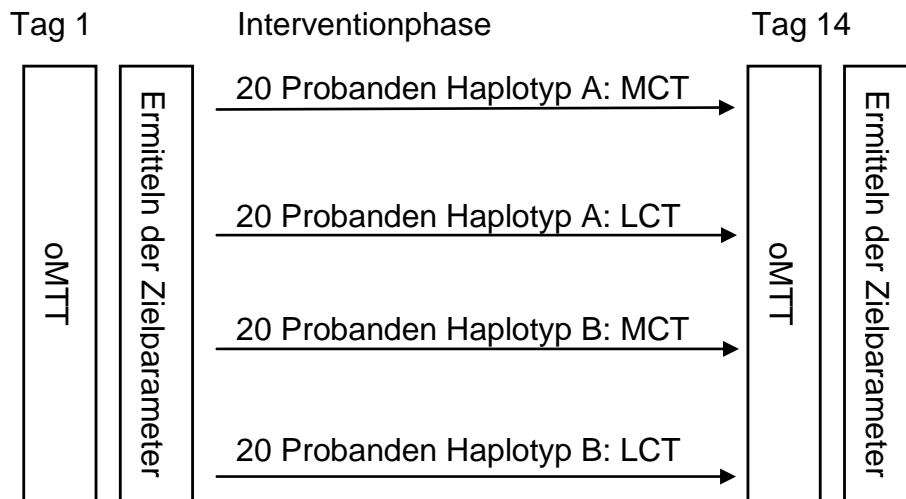
Tagman Probe Allel 2: TCTTATTAACCTTTAGCTTTTC

Für die PCR Untersuchung wurde ein Pipetierroboter der Firma Tecan (Tecan, Männedorf, Schweiz) und die ABI 9700 PCR Maschine (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) verwendet. Die Fluoreszenzmessungen der Sequenzen wurden mit dem ABI Prism 7900 HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) durchgeführt, wobei sich folgende Verteilung ergab:

Haplotyp A, homozygot (Wildtyp)	24,1%
Heterozygot A/B	54,7%
Haplotyp B homozygot (Deletionshaplotyp)	21,2%

Für die vorliegende Studie wurden 80 Probanden aus der MICK nach ihrem Genotyp des FABP2-Promotor-Haplotyp für die Diätenintervention mit MCT/LCT ausgewählt. So bilden die Probanden, die homozygot für den Haplotyp A sind; den hier so genannten Haplotyp A oder Wildtyp. Probanden, die homozygot für den Haplotyp B sind, bilden dementsprechend den Haplotyp B oder Deletions-Haplotyp (da Haplotyp B durch die AAG-Deletion in -108 bp gekennzeichnet ist).

Die Probanden wurden nach folgendem Schema in vier Gruppen aufgeteilt:



Vor und nach der Intervention wurde ein oraler metabolischer Toleranztest (oMTT), entsprechend einer gemischten, fettreichen Mahlzeit durchgeführt.

Die Zuteilung der MCT- bzw. LCT-Fette in den Gruppen geschah nach einem Zufallsverfahren.

2.2 Der orale metabolische Toleranztest

Das Testgetränk hatte ein Volumen von 500ml und enthielt 1017 kcal (4255kJ). Im Einzelnen bestand der Test aus folgenden Komponenten:

30 g Protein (11,9 kcal%)
75 g Kohlenhydrate (29,6 kcal%) (davon 93% Saccharose und 7% Lactose)
10 g Alkohol (6,9 kcal%)
58 g Fett (51,6 kcal%) (davon 65% aus gesättigten und zu 35% aus ungesättigten Fettsäuren)
600 mg Cholesterin

2.3 Versuchsdurchführung

Die Probanden wurden schriftlich und mündlich über die Studie und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Kiel als ethisch unbedenklich erklärt. Es lag von jedem Teilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Alle 80 Probanden erhielten einen oralen metabolischen Toleranz Test (oMTT). Der Test wurde in der Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Kiel (Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung), unter ambulanten Bedingungen verabreicht.

Nach 12 stündiger Nahrungskarenz erhielten die Probanden um 7.00 Uhr morgens nach einer Nüchternblutabnahme den standardisierten oralen metabolischen Toleranz Test. Die Probanden nahmen das Getränk innerhalb von 10 Minuten zu sich. Sie blieben über die gesamte Versuchsdauer von 9 Stunden nüchtern, Mineralwasser stand ad libitum zur Verfügung. Die Studienteilnehmer hielten sich während der ganzen Zeit in der näheren Umgebung des Institutes auf, um eine stärkere körperliche Anstrengung auszuschließen. Die Blutentnahme fand über einen peripher venösen Venenzugang, der in einer Cubital- oder Unterarmvene platziert wurde, statt. Den Probanden wurde nüchtern (0h), 1/2h, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h und 9h nach Ingestion Blut abgenommen.

Im einzelnen erfolgte die Blutentnahme nach folgendem Schema:

Tab. 1: Blutentnahmeschema oMTT

Zeit pp	Gesamtbedarf Blut 220ml				
	Fluorid-Plasma	Serum	EDTA + Aprotinin	Serum Chylos	Lithiumheparin (Sicherheitsp.) EDTA (BB) EDTA (DNA) EDTA (RNA)
0	1 x 2,6 ml	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	1 x 2,6 ml 1 x 2,6 ml 1 x 9 ml 1 x 9 ml
0,5	1 x 2,6 ml	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml		
1	1 x 2,6 ml	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	
2	1 x 2,6 ml	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	
3	1 x 2,6 ml	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	
4	1 x 2,6 ml	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	
5	1 x 2,6 ml	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	
6	-	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	
7	-	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	
8	-	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml	1 x 9 ml	
9	-	1 x 4,5 ml	1 x 4,5 ml		

pp – postprandial, EDTA - Ethylendiamintetraacetat, Chylos – Chylomikronen, BB – Blutbild

Für die Bestimmung von Glukose wurden Fluorid-Plasma Monovetten und für die Bestimmung von Triglyzeriden und Insulin Serum-Monovetten verwendet. Die Gewinnung von EDTA + Aprotinin und von Serum Chylomikronen erfolgte für die Analyse von Adipokinen und Fettsäuren in Chylomikronen, welche in dieser Arbeit nicht ausgewertet wurden.

Das Blutplasma wurde durch Zentrifugation des Blutes bei 3000 U/min. für 10 min. und 4°C gewonnen. Anschließend erfolgte die Aliquotierung in Microtubes, pro Stunde: 2x Glukose, 6x Serum, 7x EDTA+Aprotinin.

Die Proben wurden bei -20°C eingefroren. Die Triglyzerid- und Glukosekonzentration, sowie die Insulinkonzentrationen wurden aus tiefgefrorenem Plasma (-20°C) bestimmt.

Aus dem Lithiumheparin-Blut der Nüchternabnahme wurden Cholesterin, LDL, HDL, γGT , GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Cholesterinesterase, Kreatinin, C-reaktives Protein, Kalium- und Natriumplasmaspiegel aus dem EDTA-Blut wurde die Leukozyten-, Erythrozyten- sowie Thrombozytenanzahl bestimmt.

Die Probanden erhielten nach Beendigung des ersten Testtages 13 Portionen des ihnen zugeteilten Fettes (MCT oder LCT). Es handelte sich um isokalorische Portionen, was 44g MCT (Anteil an reinen MCT 18g) und 40g LCT (100% LCT) entsprach (siehe 2.3).

Täglich sollte eine Portion vollständig vom Probanden verbraucht werden. Dabei sollte das sonst zur Nahrungszubereitung verwendete Fett (Öl, Butter, Margarine) weitestgehend durch das Testfett ersetzt werden. Die sonstigen Ess- und Lebensgewohnheiten sollten möglichst beibehalten werden (keine Diät, sportliche Aktivitäten wie zuvor). Desweiteren wurden die Probanden gebeten an drei Tagen (zwei Tage in der Woche, ein Tag am Wochenende) ein 24h-Ernährungsprotokoll zu führen (Ausner, 2006 Zitat der Masterarbeit).

Am 14. Tag (nach der MCT/LCT Intervention) kamen die Probanden erneut in das Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung. Es wurde erneut ein oraler metabolischer Toleranztest durchgeführt, dessen Ablauf genau dem an Tag 1 entsprach.

An beiden Testtagen wurden die Probanden phänomologisch erfaßt (Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Puls, Blutdruck).

2.4 Material

1.) Fluorid-Plasma: [Sarstedt S-Monovette®, Art.Nr./REF 04.1903]

In der Spritze mit 2,6 ml Gesamtvolumen befinden sich 1,2mg EDTA pro ml Blut und 1,0mg Fluorid pro ml Blut. Die Monovette wird 10 Minuten lang bei 3000 U/min. zentrifugiert. Das überstehende Plasma wird für die Untersuchungen verwendet.

2.) Serum: [Sarstedt S-Monovette® Z-Gel, Art.Nr./REF 03.15241]

In einer Spritze mit 4,7 ml Gesamtvolumen befinden sich Gel/Präparierungsträger und Gerinnungsaktivator. Weiteres Verfahren siehe unter 1.).

3.) EDTA-Blut: [Sarstedt S-Monovette® K3E, Art.Nr./REF 04.1931]

In einer Spritze mit 4,9 ml Gesamtvolumen werden 1,6 mg/ml Blut Kalium-EDTA mit dem entsprechenden Volumen des Venenblutes vermischt. Zusätzlich wurden die Spritzen mit Aprotinin (Kalikrein-Inhibitor) versetzt.

Weiteres Verfahren siehe unter 1.).

4.) Venenverweilkanülen [Braunüle®, 18G / 1,3 x 45 mm, Art.Nr. 4268130B], Mandrins [18G x 45mm, Art.Nr.04219120] [Firma Braun, Melsungen]

5.) Multi-Adapter [Art.-Nr/REF 14.1205, Firma Sarstedt],

Tupfer, Sterilium zur Desinfektion

6.) Pipettenspitzen 1000µl (blau), 100µl (gelb) [Firma Sarsted]

7.) MCT und LCT-Fette: [Firma cognis – Nutrition and health, Düsseldorf und Firma Gustav Heess]

Die beiden Fette waren in ihrem Sättigungsgrad angeglichen. Dieses erfolgte durch Zumischung von Sonnenblumenöl zu den MCT-Fetten.

Sie setzen sich im einzelnen wie folgt zusammen:

Tab. 2: Zusammensetzung der MCT- und LCT-Fette

Fettsäure	LCT- Palmöl ungehärtet Lot.-Nr.: 312041	Ölmischung Delios S MCT mit Sonnenblumenöl
C6		0,1%
C8		28,7%
C10		12,5%
C12	0,2%	< 0,1%
C14	1,1%	0,1%
C16	44,5%	2,4%
C16	0,2%	< 0,1%
C18	4,4%	1,9%
C18	38,7%	40,8%
C18	9,9%	10,7%
C18	0,3%	< 0,1%
C20	0,4%	0,2%
C20	0,1%	0,1%
C22	0,1%	0,5%
C24		0,2%

2.5 Geräte

- 1.) Kolbenhubpipetten 10 -100µl, 10µl, 20µl, 50µl, 100-1000µl, 100µl, 200µl, 500µl, 1000µl [Eppendorf, Typen Eppendorf, Hamburg, Deutschland]
- 2.) Multipipette plus [200µl; Eppendorf]
- 3.) Research pro [1000 µl, Eppendorf]
- 4.) Megafuge 1.0 R [Kendro Laboratory, Asheville, NC. USA]
- 5.) Konelab 20i [Thermo Clinical Labsystems, Vantaa, Finnland]
- 6.) Varifuge 3.0R [Heraeus, Kendro Laboratory, Asheville, NC. USA]
- 7.) Multi-Kristall Gammazähler LB 12104 [Berthold Technologies, Bad Wildbad, Deutschland]
- 8.) Schüttler [Eydam KL 2, Kronshagen, Deutschland]

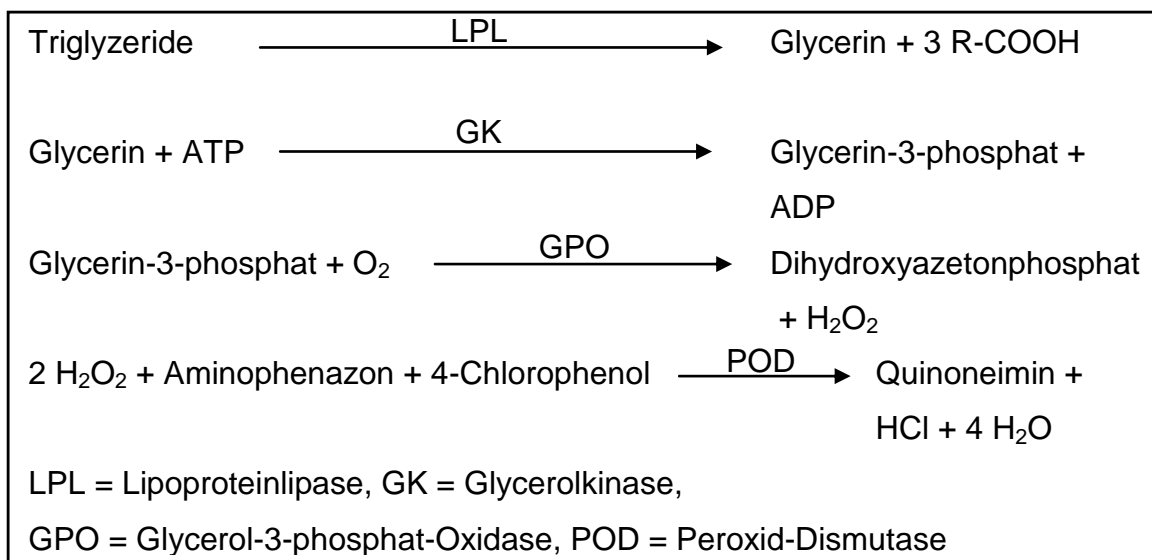
2.6 Methoden

Im Folgenden werden die einzelnen Methoden zur Bestimmung der Stoffwechselparameter dargestellt.

I. Triglyzeride

Serumtriglyzeride (TG) wurden vollautomatisch bestimmt. Testprinzip war eine enzymatische Hydrolyse von TG zu Fettsäuren und Glycerin mittels Lipasen. Glycerin wird unter ATP-Verbrauch zu Glycerin-3-phosphat phosphoryliert. Katalysiert wird dieser Schritt durch die Glycerokinase. Anschließend wird Glycerin-3-phosphat zu Dihydroxyazetonphosphat und Wasserstoffperoxid oxidiert. Wasserstoffperoxid reagiert mit 4-Aminophenazon und 4-Chlorophenol, wobei es zur Bildung des Farbstoffes Quinoneimin kommt. Die Extinktion dieses Farbstoffes ist der Triglyzeridkonzentration im Serum proportional und wird bei 510nm gemessen (Tab. 3).

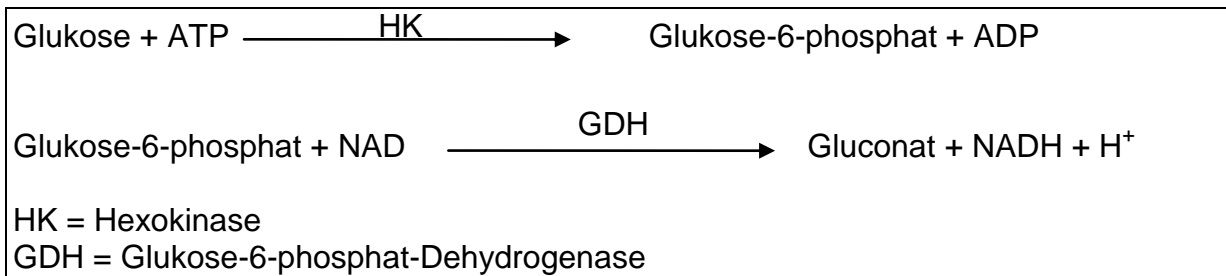
Tab. 3: Testprinzip der enzymatischen Analyse der Triglyzeride



II. Glukose

Die Glukosekonzentration im Serum wurde ebenfalls vollautomatisch bestimmt. Dabei wird Glukose durch das Enzym Hexokinase (HK) mit ATP phosphoryliert. Mit Hilfe des Enzyms Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (GDH) wird Glukose-6-phosphat zu Gluconat-6-phosphat oxidiert. In der gleichen Reaktion wird eine äquimolare Menge an NAD zu NADH reduziert, wodurch eine Erhöhung der Extinktion bei 340nm resultiert (Tab. 4).

Tab. 4: Testprinzip der enzymatische Bestimmung der Glukosekonzentration



III. Insulin

Serum-Insulin wurde mittels eines Radioimmunassays (RIA) (Biochem Immunosystems, Freiburg) mit dem Test-Kit der Firma Adaltis Dt. GmbH, Freiburg bestimmt. Es wurden je 100µl bzw. 50µl (+ 50µl Diluentlösung für die Stunden 0,5 – 1- 2, da zu erwartende Insulinwerte über 200µl/ml liegen) des Probandenserums (gelagert bei –20°C) mit ¹²⁵I radioaktiv markiertem Antigen und einem spezifischen Antikörper gemischt. Das Gemisch wurde für 24h bei Zimmertemperatur inkubiert.

Während dieser Inkubationszeit konkurrieren die radioaktiv markierten Antigene mit dem Insulin aus dem Proben Serum um die Bindungsstellen des zugesetzten Antikörpers. Je weniger Insulin vorhanden ist, umso mehr radioaktive Antigene können gebunden werden und die Radioaktivität der Probe steigt.

Nach der Inkubationszeit werden ungebundene Antigene mittels Polyethylenglykol entfernt. Das Immunpräzipitat (Antigen-Antikörper-Komplexe) wird abzentrifugiert (Heraeus / Sepatech – Varifuge 3.0R, 25min. bei 3300 U / min. und 4°C). Der Überstand wird verworfen. Anschließend wird die Radioaktivität des Präzipitates gemessen (Berthold- Multi-Kristall Gammazähler LB 12104). Aus den mitlaufenden Standards wird eine Eichkurve erstellt, mit deren Hilfe die Insulinkonzentration in der Serumprobe bestimmt werden kann.

2.7 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der Arbeit wurde mit dem Programm SPSS für Windows (Version 11.0.0) der Firma Lead Technologies und mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel XP 2002 (Microsoft) durchgeführt. Die graphischen Darstellungen wurden mit dem Programm Sigma Plot Scientific Graphic Software 2002 für Windows, Version 8.0 (Jandel Cooperation) erstellt.

Die Daten wurden mit dem Kolmogorof-Smirnov-Lilliefors-Test auf Normalverteilung evaluiert. Normalverteilte Parameter wurden mittels student's T-Test auf Signifikanz geprüft. Bei nicht normal verteilten Daten wurde zum Vergleich der Gruppen der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Der Vergleich von verbundenen Stichproben wurde mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Eine mögliche Haplotyp-Diät Interaktion wurde mit der Two-way analysis of variance (ANOVA) untersucht.

Das statistische Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgesetzt. Bei Mehrfachtestungen wurde das Niveau mit Hilfe der Bonferroni-Holm Formel korrigiert.

Das Homeostasis Model Assessment (HOMA) ist ein Maß für die Insulinresistenz. Es wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Nüchterninsulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Nüchternglukose } (\text{mg/dl}) / 405$$

Die „Area under the curve“ (AUC) ist ein Parameter zur Beurteilung von Reihenmessungen, deren Verlauf als Summe der Einzelbruttoflächen zusammengefaßt wird.

Die AUC wird nach folgender Formel berechnet (Trapezoid-Methode):

$$\text{AUC} = [x_i + x_{i+1}] / 2 \times [t_{i+1} - t_i]$$

AUC	=	Bruttofläche des untersuchten Parameters jedes Probanden
x_i	=	Einzelwert
x_{i+1}	=	auf x_i folgender Einzelwert
t_i	=	Entnahmezeitpunkt
t_{i+1}	=	auf t_i folgender Entnahmezeitpunkt

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangswerte der Probanden

Alle Probanden haben die Studie abgeschlossen. Es resultieren daraus je 20 Probanden in den LCT-Gruppen und 20 Probanden in der MCT/B-Gruppen, sowie 20 Probanden in der MCT/A-Gruppe.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung der einzelnen Parameter ergab eine Abweichung von der Normalverteilung bei den Nüchterntriglyceriden, der Nüchterninsulinkonzentration und der HOMA (Tab. 5).

Tab. 5: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung

Parameter	K-S-Test
Alter [Jahre]	n.s.
BMI [kg/m ²]	n.s.
WHR	n.s.
Gesamtcholesterin [mg/dl]	n.s.
HDL [mg/dl]	n.s.
LDL [mg/dl]	n.s.
Triglyzeride nüchtern [mg/dl]	p = 0,02
Glukose nüchtern [mg/dl]	n.s.
Insulin nüchtern [μ U/m]	p = 0,006
HOMA-IR	p = 0,02

Damit sind die Parameter Alter, BMI, WHR, Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Nüchternglukose als normalverteilt anzusehen.

Die Probanden waren im Mittel $59,29 \pm 0,6$ Jahre alt, hatten einen Body mass index (BMI) von $26,9 \pm 0,4$ kg/m² und eine Waist-to-hip-Ratio von $0,99 \pm 0,1$. Die Probanden der LCT-Gruppe waren $59,37 \pm 0,85$ Jahre alt, ihr BMI betrug $27,56 \pm 0,57$ kg/m², die WHR $0,99 \pm 0,09$ ($x \pm SD$), die MCT-Probanden waren $59,21 \pm 0,75$ Jahre alt, hatten einen BMI von $26,27 \pm 0,54$ kg/m² und eine WHR von $0,99 \pm 0,08$. Diese anthropometrischen und metabolischen Daten waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 6).

Tab. 6: Vergleich der Ausgangswerte der LCT- und MCT-Gruppe

Parameter	LCT (n=40)	MCT (n=40)	p*
Alter (Jahre)	59,37 ± 0,85	59,21 ± 0,75	n.s.
BMI [kg/m ²]	27,56 ± 0,57	26,27 ± 0,54	n.s.
WHR	0,99 ± 0,09	0,99 ± 0,08	n.s.
Gesamtcholesterin [mg/dl]	211 ± 4,85	217,29 ± 6,19	n.s.
HDL [mg/dl]	53,41 ± 2,17	56,83 ± 2,81	n.s.
LDL [mg/dl]	139,15 ± 4,35	143,49 ± 5,87	n.s.
Triglyzerid nüchtern [mg/dl]	130,73 ± 10,59	119,99 ± 9,91	n.s.
Glukose nüchtern [mg/dl]	102,36 ± 1,66	101,12 ± 1,5	n.s.
Insulinspiegel nüchtern [µU/ml]	15,72 ± 1,2	15,82 ± 1,5	n.s.
HOMA-IR	4,05 ± 0,35	4,12 ± 0,44	n.s.

* t-test für normalverteilte Parameter, Man-Whitney-U Test für nicht normalverteilte Parameter

Eine Analyse der Subgruppen, sortiert nach dem Haplotyp, ergab die folgenden Werte:

Tab. 7: Vergleich der Ausgangswerte der beiden LCT-Gruppen

Parameter	LCT Var. A (n=20)	LCT Var. B (n=20)	p
Alter (Jahre)	58,35 ± 1,22	60,4 ± 1,18	n.s.
BMI [kg/m ²]	27,81 ± 0,66	27,31 ± 0,95	n.s.
WHR	1,0 ± 0,13	0,97 ± 0,1	n.s.
Gesamtcholesterin [mg/dl]	203,73 ± 5,53	220,89 ± 7,44	n.s.
HDL [mg/dl]	54,42 ± 3,75	52,36 ± 2,05	n.s.
LDL [mg/dl]	132,47 ± 5,38	146,04 ± 6,33	n.s.
Triglyzerid nüchtern [mg/dl]	121,77 ± 13,66	139,70 ± 16,28	n.s.
Glukose nüchtern [mg/dl]	104,27 ± 1,93	100,45 ± 2,67	n.s.
Insulinspiegel nüchtern [µU/ml]	15,17 ± 1,42	16,27 ± 1,98	n.s.
HOMA-IR	3,96 ± 0,42	4,14 ± 0,57	n.s.

Tab. 8: Vergleich der Ausgangswerte der beiden MCT-Gruppen

Parameter	MCT Var. A (n=20)	MCT Var. B (n=20)	p
Alter (Jahre)	59,24 ± 0,97	59,0 ± 1,29	n.s.
BMI [kg/m ²]	26,06 ± 0,69	26,5 ± 0,92	n.s.
WHR	0,98 ± 0,01	0,99 ± 0,01	n.s.
Gesamtcholesterin [mg/dl]	219,15 ± 9,48	215,38 ± 7,45	n.s.
HDL [mg/dl]	54,93 ± 3,72	57,81 ± 4,29	n.s.
LDL [mg/dl]	144,77 ± 8,54	142,53 ± 7,74	n.s.
Triglyzerid nüchtern [mg/dl]	130,17 ± 6,91	108,76 ± 9,15	n.s.
Glukose nüchtern [mg/dl]	101,85 ± 2,17	101,04 ± 2,28	n.s.
Insulinspiegel nüchtern [µU/ml]	14,60 ± 1,56	17,72 ± 2,81	n.s.
HOMA-IR	3,68 ± 0,40	4,58 ± 0,81	n.s.

3.2 Vergleich der Stoffwechselfparameter vor und nach Intervention

Im folgenden werden die Triglyzerid-, Glukose- und Insulinkonzentrationen in ihrem zeitlichen Verlauf dargestellt. Dabei werden die vier Gruppen getrennt voneinander betrachtet.

3.2.1 Triglyzeride

LCT-Gruppe

Aus Tabelle 9 wird ersichtlich, dass sich in der LCT-Gruppe in Abhängigkeit vom Haplotyp kein signifikanter Unterschied der Triglyzeridkonzentrationen vor und nach oMTT-Belastung ergab.

Die Gruppe LCT, Haplotyp A wies im Vergleich zu Haplotyp B nach Intervention (Tag 14) in der Anstiegsphase (0,5h bis 4h pp) niedrigere Werte für Triglyzeride auf, jedoch war das Ausgangsniveau insgesamt auch niedriger. Das Signifikanzniveau wurde jedoch zu keinem Zeitpunkt erreicht (Δ Tag14 p-Wert). Die beiden LCT-Gruppen unterschieden sich also nach der Intervention nicht.

Tab. 9: Triglyzeridkonzentrationen [mg/dl] ($x \pm SEM$) nüchtern und bis zu 9 Stunden postprandial bei Probanden der LCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach oMTT- Belastung

TG	LCT Var. A, Tag 0 (n=20)	LCT Var. A, Tag 14 (n=20)	p	LCT Var. B, Tag 0 (n=20)	LCT Var. B, Tag 14 (n=20)	p	Δ Tag14 p
0h	131,9 \pm 75,5	123,9 \pm 70,1	0,49	139,7 \pm 72,8	123,1 \pm 56,8	0,26	0,83
0,5h pp	124,46 \pm 13,40	128,80 \pm 14,23	0,97	149,95 \pm 17,48	136,27 \pm 11,41	0,58	0,63
1h pp	148,80 \pm 14,22	152,17 \pm 16,13	0,91	178,31 \pm 17,65	164,06 \pm 14,25	0,39	0,94
2h pp	190,27 \pm 16,66	187,07 \pm 18,36	1,0	233,41 \pm 22,66	213,74 \pm 14,67	0,39	0,65
3h pp	198,68 \pm 18,91	183,68 \pm 20,88	0,55	258,74 \pm 29,09	235,11 \pm 17,31	0,65	0,4
4h pp	199,47 \pm 22,44	180,64 \pm 24,46	0,43	244,57 \pm 29,43	218,79 \pm 18,03	0,53	0,53
5h pp	184,47 \pm 22,87	168,06 \pm 23,22	0,37	210,49 \pm 27,13	186,47 \pm 16,45	0,48	0,85
6h pp	167,35 \pm 22,24	155,76 \pm 23,29	0,65	174,10 \pm 20,28	153,46 \pm 12,08	0,28	0,94
7h pp	144,58 \pm 20,30	129,54 \pm 21,67	0,26	144,71 \pm 14,37	128,26 \pm 9,52	0,11	0,52
8h pp	125,24 \pm 18,94	111,59 \pm 17,25	0,05	126,44 \pm 13,06	105,72 \pm 7,65	0,06	0,77
9h pp	105,87 \pm 15,90	132,70 \pm 35,51	0,68	109,77 \pm 11,42	97,50 \pm 7,29	0,1	0,71
Max	234,05 \pm 20,40	256,42 \pm 34,03	0,74	275,36 \pm 30,38	251,83 \pm 17,78	0,71	0,75
AUC	1559,2 \pm 799,6	1503,5 \pm 922,2	0,55	1691,0 \pm 783,9	1512,3 \pm 471,8	0,21	0,85

Abbildung 3 zeigt die Verläufe der Triglyzeridkonzentration.

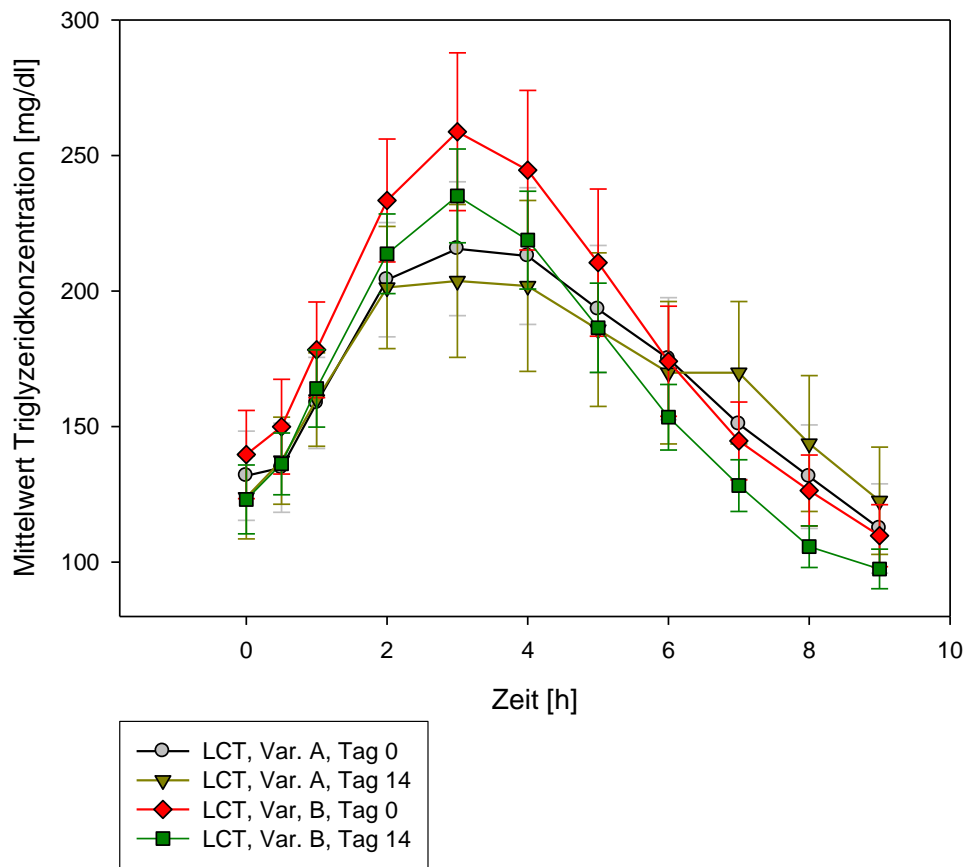


Abb. 3: Verlauf der Triglyzeridkonzentrationen vor und nach Intervention in den LCT-Gruppen

MCT-Gruppe:

In der MCT-Gruppe zeigte sich, dass sich die beiden Haplotypen im zeitlichen Verlauf unterschieden. Vor Intervention zeigten beide Gruppen annähernd gleiche Werte im Zeitverlauf.

Bei Haplotyp B kam es zu allen Zeitpunkten nach Intervention an Tag 14 zu niedrigeren Triglyzeridwerten im Vergleich zu Haplotyp A. Signifikant war in diesem Zusammenhang jedoch nur der Wert 0,5h pp. (Δ Tag14 p)

Tab.10: Triglyzeridkonzentrationen [mg/dl] ($\bar{x} \pm$ SEM) nüchtern und bis zu 9 Stunden postprandial bei Probanden der MCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach oMTT- Belastung

TG	MCT Var. A, Tag 0 (n=20)	MCT Var. A, Tag 14 (n=20)	p	MCT Var. B, Tag 0 (n=20)	MCT Var. B, Tag 14 (n=20)	p	Δ Tag14 p
0h	117,0 \pm 63,3	102,6 \pm 47,1	0,14	107,5 \pm 39,2	109,7 \pm 60,9	0,79	0,13
0,5h pp	138,78 \pm 18,07	129,90 \pm 14,97	0,48	113,1 \pm 8,81	121,09 \pm 15,37	0,66	0,04
1h pp	161,78 \pm 18,02	158,75 \pm 13,78	0,90	138,61 \pm 12,37	148,45 \pm 17,83	0,42	0,09
2h pp	194,59 \pm 20,15	198,95 \pm 19,08	0,90	185,05 \pm 15,01	174,49 \pm 17,65	0,30	0,05
3h pp	206,39 \pm 22,60	205,94 \pm 23,15	0,90	205,79 \pm 17,86	187,53 \pm 19,35	0,21	0,22
4h pp	200,55 \pm 21,75	201,87 \pm 25,30	0,77	200,99 \pm 17,48	179,42 \pm 18,10	0,15	0,17
5h pp	180,60 \pm 20,06	176,12 \pm 21,85	0,91	176,03 \pm 16,61	161,43 \pm 16,40	0,42	0,32
6h pp	160,74 \pm 20,05	153,37 \pm 19,9	0,99	159,87 \pm 14,74	151,66 \pm 15,04	0,66	0,84
7h pp	135,08 \pm 17,76	124,75 \pm 18,87	0,31	132,95 \pm 13,77	128,69 \pm 13,45	0,75	0,72
8h pp	113,53 \pm 15,23	104,12 \pm 14,95	0,31	109,29 \pm 10,99	107,92 \pm 11,75	0,97	0,84
9h pp	101,46 \pm 13,68	94,5 \pm 13,22	0,64	99,08 \pm 8,55	94,51 \pm 9,54	0,33	0,91
Max	229,27 \pm 24,15	228,09 \pm 23,74	0,69	218,42 \pm 17,34	215,23 \pm 19,63	0,87	0,18
AUC	1333,8 \pm 598,4	1221,0 \pm 396,4	0,24	1404,6 \pm 490,7	1355,5 \pm 536,5	0,55	0,21

In Abbildung 4 sind die Verläufe der pp-Triglyzeridkonzentrationen über die Zeit zu sehen.

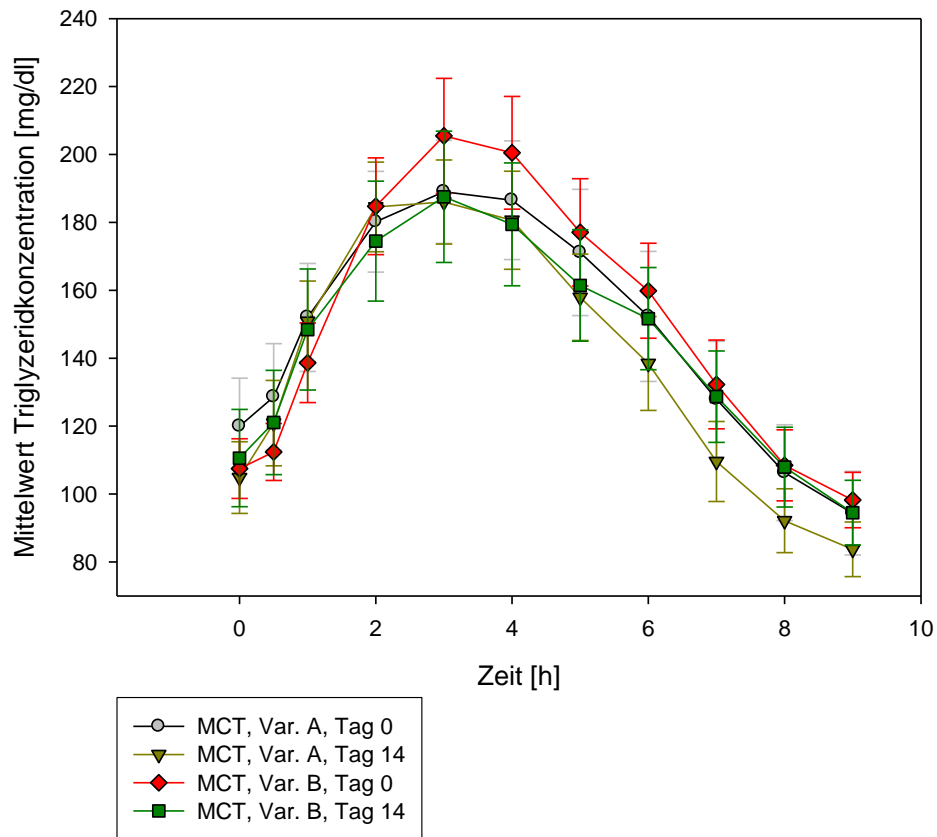


Abb. 4: Verlauf der Triglyzeridkonzentrationen vor und nach Intervention in den MCT-Gruppen

3.2.2 Glukose

LCT-Gruppe:

Nach 14 Tagen Intervention war sowohl die Nüchtern-Glukosekonzentration, als auch die postprandiale Glukosekonzentration zu den Zeitpunkten 2h und 3h in der LCT-Gruppe, Haplotyp A signifikant abgefallen. Nach Bonferroni-Holm-Korrektur waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant. Im Vergleich zeigte die Haplotyp B - Gruppe keine signifikanten Änderungen der Glukosewerte nach Intervention.

(Tab. 11).

Tab. 11: Glukosekonzentrationen [mg/dl] ($x \pm SEM$) nüchtern und bis zu 5 Stunden postprandial bei Probanden der LCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach OGTT- Belastung

Glucose	LCT Var. A, Tag 0 (n=20)	LCT Var. A, Tag 14 (n=20)	p	LCT Var. B, Tag 0 (n=20)	LCT Var. B, Tag 14 (n=20)	p	Δ Tag14 p
0h	103,8 \pm 8,6	97,1 \pm 11,9	0,01	100,4 \pm 12,0	101,5 \pm 8,2	0,30	0,23
0,5h pp	116,24 \pm 4,96	116,58 \pm 3,33	0,71	115,36 \pm 5,48	116,79 \pm 3,19	0,35	0,26
1h pp	112,89 \pm 5,44	108,56 \pm 3,76	0,31	106,84 \pm 4,8	110,29 \pm 5,29	0,43	0,57
2h pp	112,61 \pm 5,64	100,21 \pm 3,28	0,04	103,56 \pm 4,37	101,61 \pm 4,02	0,82	0,79
3h pp	103,79 \pm 6,35	90,92 \pm 2,17	0,01	94,24 \pm 3,34	92,86 \pm 2,62	0,58	0,87
4h pp	94,40 \pm 2,64	91,03 \pm 1,66	0,43	91,60 \pm 1,25	90,68 \pm 1,54	0,41	0,71
5h pp	93,24 \pm 2,31	91,23 \pm 1,27	0,79	90,30 \pm 1,22	89,72 \pm 1,29	0,65	0,87
Max	128,21 \pm 5,4	121,22 \pm 3,09	0,28	120,65 \pm 5,15	121,6 \pm 3,41	0,46	0,52
AUC	524,3 \pm 78,9	490,3 \pm 38,9	0,04	497,5 \pm 58,6	496,5 \pm 54,7	0,88	0,77

Der Glukoseanstieg (bis 0,5h pp) verlief in beiden LCT-Gruppen vor und nach Intervention gleich. Der Abfall zeigte in der Haplotyp A-Gruppe vor Intervention (Tag 0) einen verzögerten Verlauf, fiel aber am Ende (5h pp) auf nahezu den gleichen Wert wie die anderen Gruppen ab. Nach Intervention (Tag 14) war dagegen der Abfall der Glukosekonzentration in der Haplotyp A-Gruppe beschleunigt (Abb. 5).

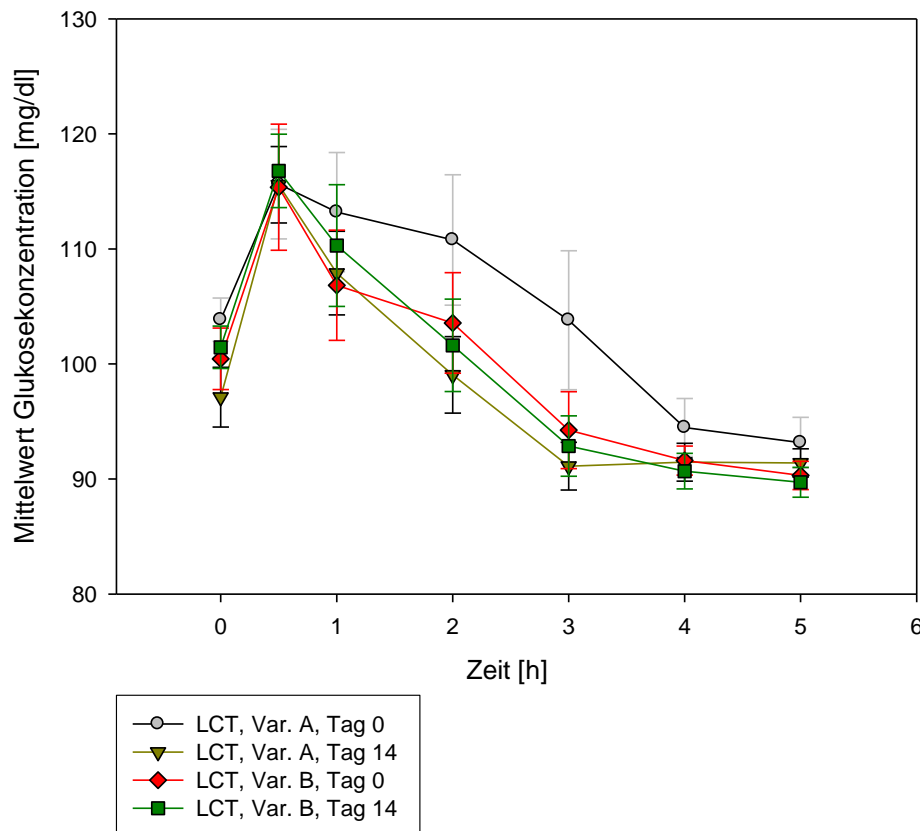


Abb. 5: Verlauf der Glukosekonzentrationen vor und nach Intervention in den LCT-Gruppen

MCT-Gruppe:

In den beiden MCT-Gruppen ergab sich ein ähnliches Bild. Insgesamt fielen die AUC-Werte in beiden Gruppen nach Intervention ab. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ im Vergleich zu Tag 0 wurde allerdings hier von keiner Gruppe erreicht.

Tab. 12: Glukosekonzentrationen [mg/dl] ($x \pm SEM$) nüchtern und bis zu 5 Stunden postprandial bei Probanden der MCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach OGTT- Belastung

Glucose	MCT Var. A, Tag 0 (n=20)	MCT Var. A, Tag 14 (n=20)	p	MCT Var. B, Tag 0 (n=20)	MCT Var. B, Tag 14 (n=20)	p	Δ Tag14 p
0h	101,7 \pm 10,0	103,6 \pm 12,6	0,92	100,8 \pm 9,7	101,3 \pm 6,9	0,30	0,66
0,5h pp	117,84 \pm 5,92	118,85 \pm 5,88	0,79	113,12 \pm 4,51	119,99 \pm 3,34	0,10	0,62
1h pp	108,98 \pm 4,29	105,04 \pm 6,79	0,26	112,56 \pm 5,19	114,23 \pm 5,55	0,75	0,82
2h pp	103,62 \pm 5,99	93,24 \pm 4,23	0,11	108,63 \pm 7,20	111,53 \pm 5,92	0,42	0,04
3h pp	93,40 \pm 2,64	93,0 \pm 3,26	0,27	100,50 \pm 5,39	95,81 \pm 3,03	0,55	0,16
4h pp	91,73 \pm 2,09	90,16 \pm 1,68	0,48	97,84 \pm 4,98	89,84 \pm 1,51	0,11	0,36
5h pp	91,73 \pm 1,48	90,42 \pm 1,15	0,32	94,17 \pm 2,73	92,95 \pm 1,75	0,52	0,03
Max	124,74 \pm 6,05	123,04 \pm 5,59	0,57	130,68 \pm 6,8	128,94 \pm 4,67	0,94	0,76
AUC	501,6 \pm 60,2	488,7 \pm 62,6	0,27	516,2 \pm 71,9	511,5 \pm 51,4	0,78	0,36

Die pp-Glucose war in der Haplotyp B-Gruppe zu den Zeitpunkten 2h und 5h postprandial nach der Intervention signifikant höher als vor der Intervention.

In der 1h und 2h pp zeigte sich in der Haplotyp A - Gruppe nach der Intervention (Tag 14) ein schnellerer Abfall der Glukosespiegel im Vergleich zu vor der Intervention (Tag 0), das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

Nach Intervention war der Abfall der Glukosewerte in der Haplotyp A-Gruppe in der 2h und 5h pp signifikant größer als der Abfall in der Haplotyp B-Gruppe (Δ Tag14 2hpp).

Nach Bonferroni-Holm-Korrektur waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant (Abb. 6).

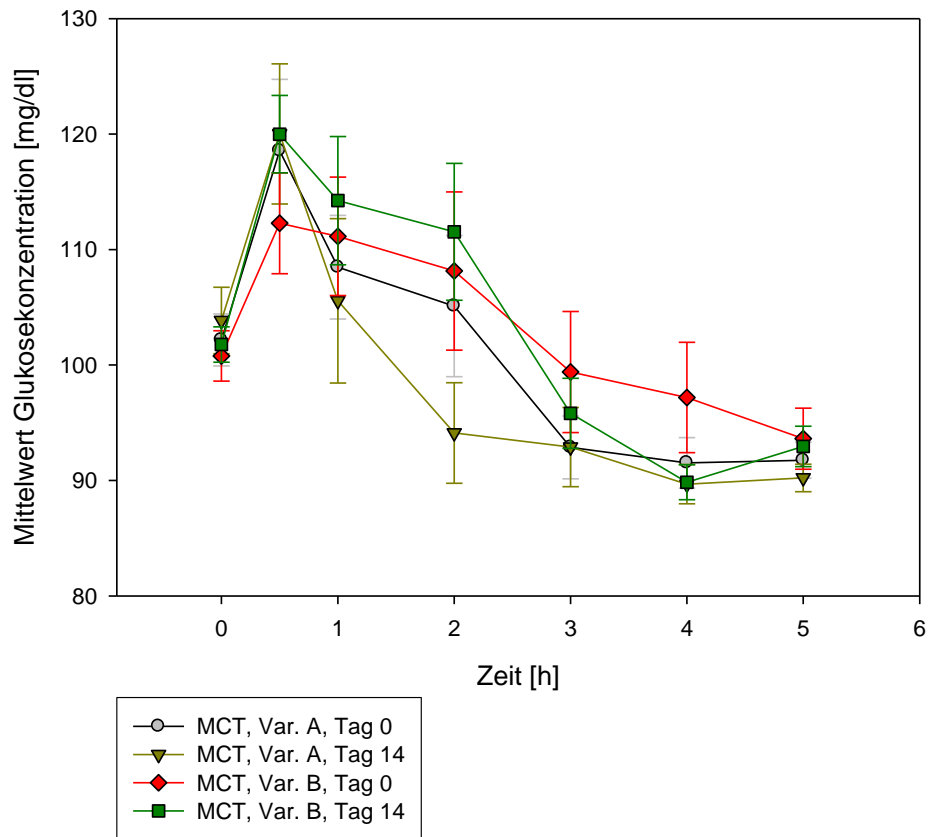


Abb. 6: Verlauf der Glukosekonzentrationen vor und nach Intervention in den MCT-Gruppen

3.2.3 Insulin

LCT-Gruppe:

Passend zu den erniedrigten postinterventionellen Glukosewerten der LCT, Haplotyp A-Gruppe, wies diese Gruppe an Tag 14 eine signifikant erniedrigte Insulinresistenz (HOMA-IR) auf. Die Probanden dieser Gruppe hatten nach Intervention tendenziell höhere Insulinspiegel von 0,5h bis 2h pp, dieses erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Da in den Folgestunden und im Nüchternzustand niedrigere Insulinspiegel nach Intervention vorlagen, ergab sich insgesamt (AUC) kein Unterschied vor und nach der Intervention.

Die andere LCT-Gruppe (Haplotyp B) verhielt sich ähnlich, auch hier sank die HOMA-IR tendenziell, jedoch nicht signifikant. Die Insulinwerte waren hier nach Intervention außer im Nüchternzustand zu allen Zeitpunkten höher, das Insulinmaximum war nach Intervention in dieser Gruppe B signifikant erhöht. Insgesamt (AUC) waren die Insulinwerte tendenziell erhöht, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen.

Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach der Intervention (Δ Tag 14 p) war nicht festzustellen (Abb. 7).

Tab. 13: Insulinkonzentrationen [μ U/ml] ($\bar{x} \pm$ SEM) nüchtern und bis zu 5 Stunden postprandial bei Probanden der LCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach OGTT- Belastung

Insulin	LCT Var. A,	LCT Var. A,	p	LCT Var. B,	LCT Var. B,	p	Δ Tag14 p
	Tag 0 (n=20)	Tag 14 (n=20)		Tag 0 (n=20)	Tag 14 (n=20)		
0h	16,3 \pm 8,1	13,4 \pm 5,5	0,10	16,3 \pm 8,8	15,6 \pm 6,9	0,75	0,91
0,5h pp	40,03 \pm 4,65	49,87 \pm 7,73	0,48	57,9 \pm 12,71	67,17 \pm 14,07	0,20	0,07
1h pp	55,79 \pm 8,56	61,85 \pm 8,79	0,07	66,1 \pm 7,47	68,29 \pm 12,31	0,91	0,37
2h pp	45,19 \pm 6,31	48,08 \pm 6,06	0,97	52,62 \pm 5,28	65,2 \pm 6,65	0,04	0,48
3h pp	33,64 \pm 5,76	27,98 \pm 3,22	0,18	37,42 \pm 5,29	40,88 \pm 7,4	0,73	0,57
4h pp	18,05 \pm 1,97	18,45 \pm 2,11	0,97	18,32 \pm 1,5	20,87 \pm 1,74	0,06	0,75
5h pp	14,11 \pm 1,34	13,87 \pm 1,23	0,88	14,75 \pm 1,49	15,44 \pm 1,43	0,30	0,83
Max	67,8 \pm 7,78	75,04 \pm 8,94	0,28	83,89 \pm 11,91	100,03 \pm 14,37	0,01	0,52
AUC	171,7 \pm 81,4	176,2 \pm 75,53	0,70	198,4 \pm 80,7	223,4 \pm 112,0	0,14	0,67
HOMA-IR	4,1 \pm 2,1	3,1 \pm 1,23	0,04	4,1 \pm 2,52	3,9 \pm 1,92	0,78	0,79

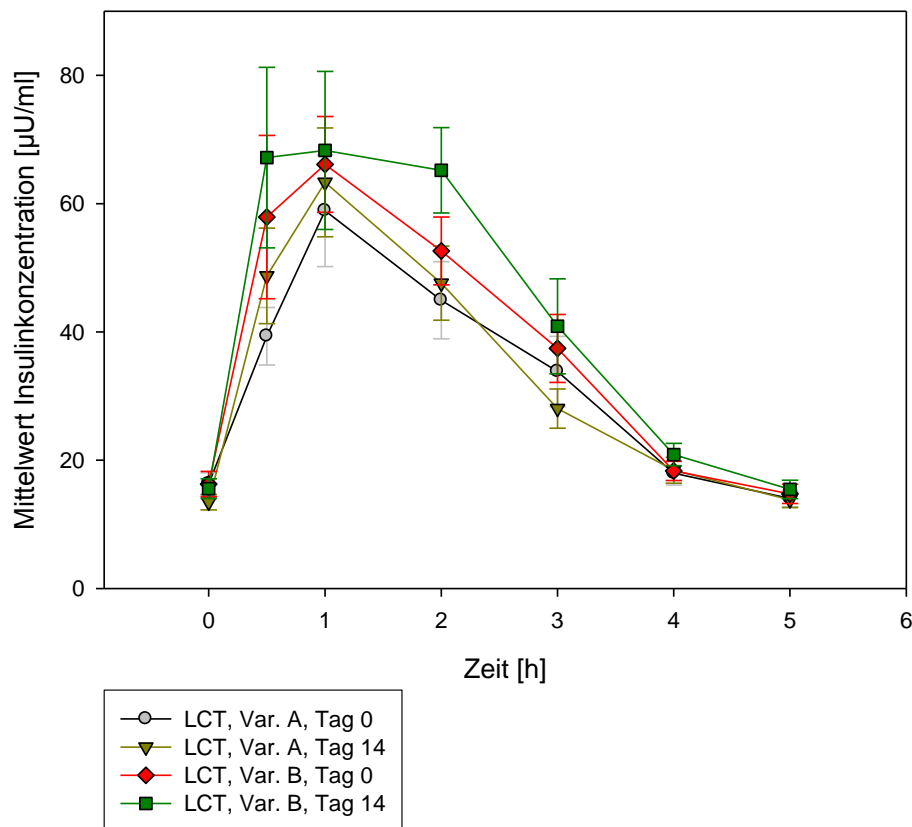


Abb. 7: Verlauf der Insulinkonzentrationen vor und nach Intervention in den LCT-Gruppen

MCT-Gruppe:

Die MCT-Gruppen zeigten an beiden Tagen unterschiedlich stark ausgeprägte Schwankungen der Insulinkonzentrationen.

In der Gruppe mit Haplotyp A zeigte sich ein deutlicher Anstieg in der ersten postprandialen Stunde (0,5h pp, 1h pp), aufgrund der hohen Standardabweichung war dieser Anstieg jedoch nicht signifikant. Die Insulinsensitivität war nicht signifikant erniedrigt. In der Gruppe mit Haplotyp B verliefen die Insulinwerte über die Zeit an beiden Tagen nahezu identisch. Die Werte lagen zwar nach der Intervention ebenfalls tendenziell höher als vor der Intervention, dieses war jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant (Tab. 14 und Abb. 8).

Tab. 14: Insulinkonzentrationen [$\mu\text{U/ml}$] ($x \pm \text{SEM}$) nüchtern und bis zu 5 Stunden postprandial bei Probanden der MCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach OGTT- Belastung

Insulin	MCT Var. A, Tag 0 (n=20)	MCT Var. A, Tag 14 (n=20)	p	MCT Var. B, Tag 0 (n=20)	MCT Var. B, Tag 14 (n=20)	p	Δ Tag14 p
0h	13,4 \pm 4,6	13,9 \pm 8,52	0,67	17,7 \pm 12,2	16,3 \pm 12,0	0,16	0,2
0,5h pp	53,41 \pm 10,56	69,52 \pm 21,87	0,34	46,9 \pm 8,25	49,36 \pm 9,12	0,30	0,6
1h pp	62,59 \pm 8,8	81,67 \pm 21,78	0,48	61,49 \pm 10,51	65,31 \pm 12,36	0,97	0,22
2h pp	49,43 \pm 9,2	42,57 \pm 7,48	0,29	57,59 \pm 11,12	68,68 \pm 15,35	0,24	0,62
3h pp	34,35 \pm 4,8	30,76 \pm 7,3	0,09	48,34 \pm 13,81	52,8 \pm 20,34	0,78	0,17
4h pp	19,28 \pm 2,22	18,72 \pm 2,63	0,74	27,93 \pm 5,93	21,75 \pm 4,27	0,04	0,36
5h pp	13,5 \pm 1,5	12,95 \pm 1,43	0,57	16,12 \pm 2,27	16,73 \pm 2,51	0,97	0,19
Max	79,93 \pm 10,94	108,21 \pm 26,19	0,54	78,51 \pm 14,33	87,25 \pm 20,11	0,94	0,29
AUC	185,8 \pm 101,3	194,8 \pm 170,86	0,55	215,9 \pm 177,9	222,5 \pm 222,1	0,46	0,92
HOMA-IR	3,3 \pm 1,29	3,6 \pm 2,81	0,47	4,5 \pm 3,5	4,1 \pm 3,14	0,14	0,22

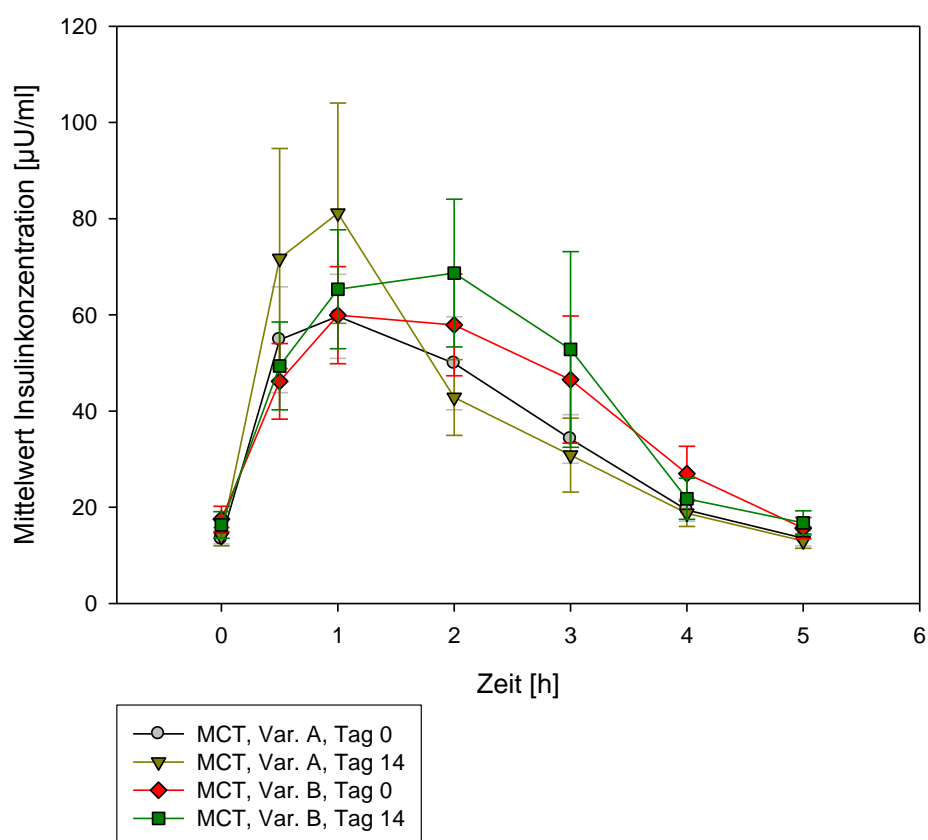


Abb. 8: Verlauf der Insulinkonzentrationen vor und nach Intervention in den MCT-Gruppen

3.2.4 Gesamtcholesterin, HDL und LDL

Die Tabellen 15 und 16 enthalten die Nüchternwerte von Gesamtcholesterin, HDL und LDL vor und nach Intervention.

Dabei zeigte sich in allen vier Gruppen ein Anstieg des HDL nach Intervention, der in der LCT-Haplotyp B- und der MCT-Haplotyp A-Gruppe signifikant war. Nach Bonferroni-Holm-Korrektur ($p_{\text{Korr}} < 0,01$) zeigte nur noch die MCT/A-Gruppe einen signifikanten Anstieg. Desweiteren waren in den Gruppen LCT/B und MCT/A die Gesamtcholesterinwerte abgefallen. Nach Korrektur zeigte sich bei den Gesamtcholesterinkonzentration und der LDL-Konzentration keine signifikante Änderung.

In der LCT-Haplotyp A Gruppe stiegen dagegen die Gesamtcholesterin- und LDL-Konzentration an Tag 14 leicht an. Das Gesamtcholesterin und das LDL änderte sich bei den Probanden mit der MCT Diät und dem Haplotyp B nicht.

Tab. 15: Gesamtcholesterin, HDL und LDL nüchtern bei Probanden der LCT - Gruppe, an Tag 0 und 14

Wert	LCT Var. A, Tag 0 (n=20)	LCT Var. A, Tag 14 (n=20)	p	LCT Var. B, Tag 0 (n=20)	LCT Var. B, Tag 14 (n=20)	p	ΔTag 14 p
Gesamt- cholesterin	208,73±24,7	214,58±31,12	0,12	220,89±33,27	217,57±31,3	0,21	0,87
HDL	53,42±16,79	57,32±20,07	0,03	52,36±9,17	55,19±10,41	0,02	0,47
LDL	137,47±24,0	139,32±24,03	0,33	146,04±28,3	142,46±28,4	0,31	0,83

Tab. 16: Gesamtcholesterin, HDL und LDL nüchtern bei Probanden der MCT - Gruppe, an Tag 0 und 14

Wert	MCT Var. A, Tag 0 (n=20)	MCT Var. A, Tag 14 (n=20)	p	MCT Var. B, Tag 0 (n=20)	MCT Var. B, Tag 14 (n=20)	p	ΔTag 14 p
Gesamt- cholesterin	212,15±43,4	205,5±42,26	0,79	213,38±32,47	216,28±30,2	0,78	0,43
HDL	55,93±17,06	61,36±17,58	0,01	57,81±18,67	59,33±20,25	0,16	0,39
LDL	138,77±39,1	131,42±39,85	0,61	142,53±33,72	141,61±29,9	0,62	0,93

Abbildung 9 verdeutlicht in Boxplots die Abweichung des HDL vor und nach Intervention in den vier Gruppen.

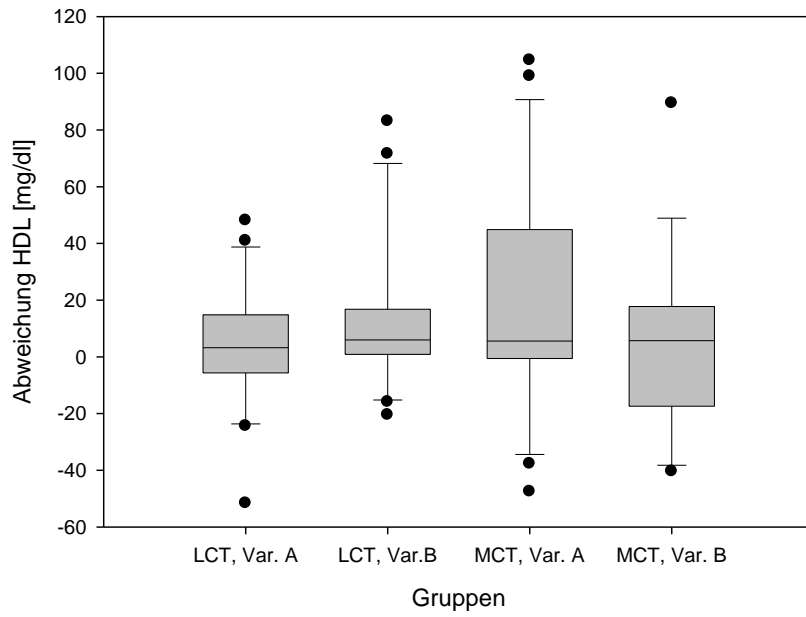


Abb. 9: Boxplots der Abweichung der HDL-Mittelwerte in den vier Gruppen

3.3 Vergleich der vier Probandengruppen

Um die vier Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Dabei wurde die prozentuale Veränderung der Stoffwechselfparameter von Tag 0 zu Tag 14 als abhängige Variable und die beiden Parameter Diätform (LCT und MCT) und Genotyp (Haplotyp A und B) als die beiden Einflußfaktoren definiert. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluß der Diät und der Kombination Genotyp und Diät auf die Nüchtern-Glukose, sowie eine Wirkung der Kombination beider Einflußfaktoren auf das Gesamtcholesterin (siehe Tab. 17).

Tab. 17: Einfluß der Diätform und des Genotyps auf die Änderung der Stoffwechselfparameter, Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse

Prozentuale Abweichung	Abhängig von Haplotyp p-Wert	Anhängig von Diät p-wert	Abhängig von Diät und Genotyp p-wert
TG 0h	0,771	0,668	0,260
TG max	0,530	0,287	0,926
TG AUC	0,721	0,824	0,428
Gesamtcholesterin	0,723	0,155	0,027
HDL	0,170	0,473	0,322
LDL	0,932	0,151	0,123
Glukose 0h	0,080	0,041	0,031
Glukose max	0,897	0,296	0,282
Glukose AUC	0,090	0,543	0,318
Insulin 0h	0,934	0,435	0,213
Insulin max	0,658	0,526	0,590
Insulin AUC	0,532	0,936	0,543
HOMA-IR	0,890	0,252	0,120

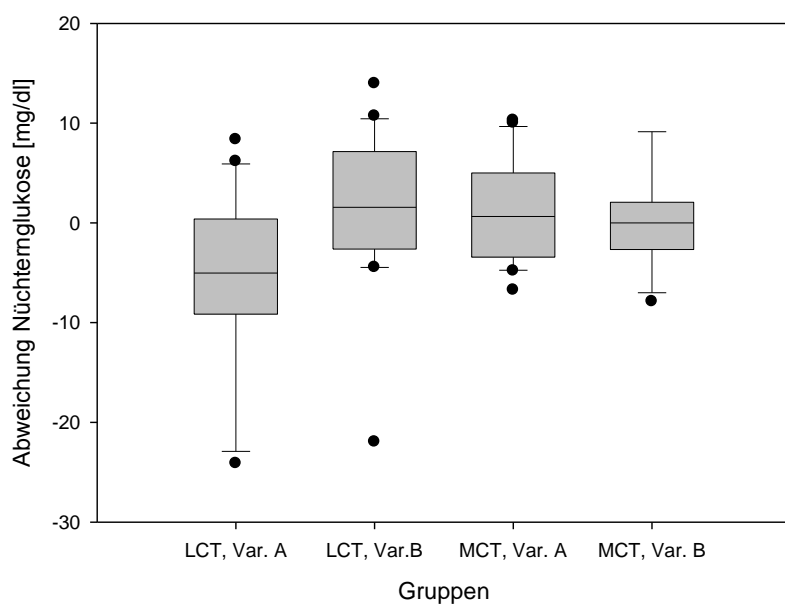


Abb. 10: Boxplots der Abweichung der Nüchtern-Glukosespiegel in den vier Gruppen

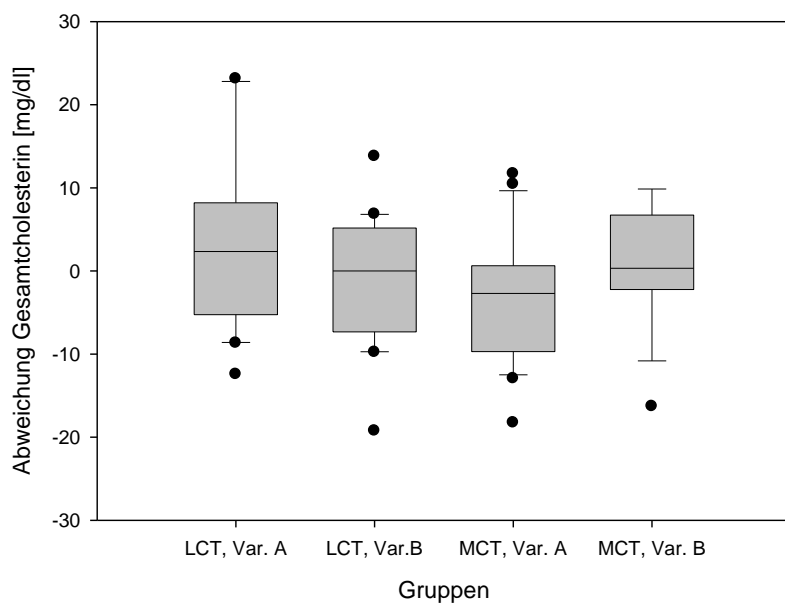


Abb. 11: Boxplots der Abweichung der Gesamtcholesterinwerte in den vier Gruppen

Es wurde der Scheffe-Post-hoc-Test mit den signifikanten Parametern durchgeführt, um eine Aussage darüber machen zu können, welche Gruppe im Vergleich zu den drei anderen Gruppen einen signifikanten Einfluß hat.

Es zeigte sich, dass es einen signifikanten Einfluss der Gen-Diät Interaktion in der LCT/A-Gruppe für die Nüchternglukose gab. Diese Signifikanz ging nach Korrektur

für multiple Tests verloren. Alle anderen Werte ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tab. 18: Einfluß des Genotyps auf die Änderung der signifikanten Stoffwechselfparameter, Ergebnisse des Scheffe-Tests

Gruppenvergleich		Differenz Glukose-Nüchtern p-Wert	Differenz Gesamt-Cholesterin p-Wert
LCT-Var. A	LCT-Var. B	0,039	0,297
	MCT-Var. A	0,048	0,063
	MCT-Var. B	0,062	0,576
LCT-Var. B	LCT-Var. A	0,039	0,297
	MCT-Var. A	0,999	0,887
	MCT-Var. B	1,000	0,973
MCT-Var. A	LCT-Var. A	0,048	0,063
	LCT-Var. B	0,999	0,887
	MCT-Var. B	1,000	0,665
MCT-Var. B	LCT-Var. A	0,062	0,576
	LCT-Var. B	1,000	0,973
	MCT-Var. A	1,000	0,665

3.4 Subgruppenanalyse der Probanden mit einem BMI > 25 kg/m²

Es wurde in mehreren Studien (Tsuji et al., 2001; Kasai et al., 2003) nachgewiesen, dass der Einfluß der beiden Fette (MCT vs. LCT) zunimmt, wenn die Probanden einen BMI von 25 kg/m² überschreiten. Aus diesem Grund wurde auch in dieser Arbeit eine Subgruppenanalyse mit den Probanden durchgeführt, die einen BMI > 25 kg/m² hatten. Die deskriptive Statistik dieser Probanden findet sich in Tab. 19.

Tab. 19: Deskriptive Statistik der Probanden mit einem BMI > 25 kg /m² (n=59)

Parameter	Mittelwert ± SEM
Alter [J]	59±0,67
WHR	0,99±0,01
Gesamtcholesterin [mg/dl]	213,01±4,82
HDL [mg/dl]	53,35±2,01
LDL [mg/dl]	139,89±4,32
Nüchtern-Triglyzerid [mg/dl]	126,57±8,1
Triglyzerid-Maximum [mg/dl]	237,14±13,57
Triglyzerid AUC	1592,15±90,59
Nüchtern-Glukose [mg/dl]	101,87±1,23
Glukose-Maximum [mg/dl]	126,07±3,37
Glukose AUC	515,47±8,91
Nüchtern-Insulin [µU/ml]	16,49±1,19
Insulin-Maximum [µU/ml]	81,39±6,44
Insulin AUC	204,73±16,64
HOMA-IR	4,23±0,33

Bei dieser Subgruppe wurde analog zu allen Probanden eine zweifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied in den vier Gruppen bei den Parametern Nüchternglukose, Glukosemaximum und Glukose AUC in Abhängigkeit von Genotyp bzw. Diät und Genotyp gemeinsam.

Tab. 20: Einfluß der Diätform und des Genotyps auf die Änderung der Stoffwechselfparameter, Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse bei Probanden mit BMI > 25 kg/m²

Prozentuale Abweichung	Abhängig von Diät, p-Wert	Abh. von Genotyp, p-wert	Abh. von Diät und Genotyp, p-wert
Gesamtcholesterin	0,08	0,74	0,16
HDL	0,22	0,41	0,93
LDL	0,07	0,43	0,27
TG 0h	0,41	0,97	0,56
TG max	0,69	0,48	0,68
TG AUC	0,91	0,63	0,89
Glukose 0h	0,08	0,02	0,05
Glukose max	0,39	0,11	0,03
Glukose AUC	0,85	0,04	0,05
Insulin 0h	0,51	0,38	0,18
Insulin max	0,45	0,23	0,37
Insulin AUC	0,13	0,95	0,37
HOMA	0,8	0,24	0,13

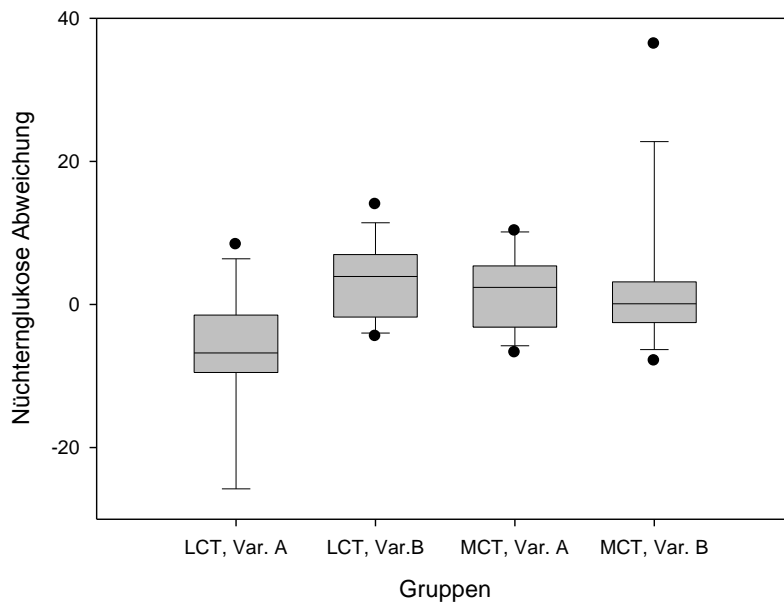


Abb. 12: Boxplots der Abweichung der Nüchtern-glukose in den vier Gruppen, Subgruppe BMI > 25 kg/m²

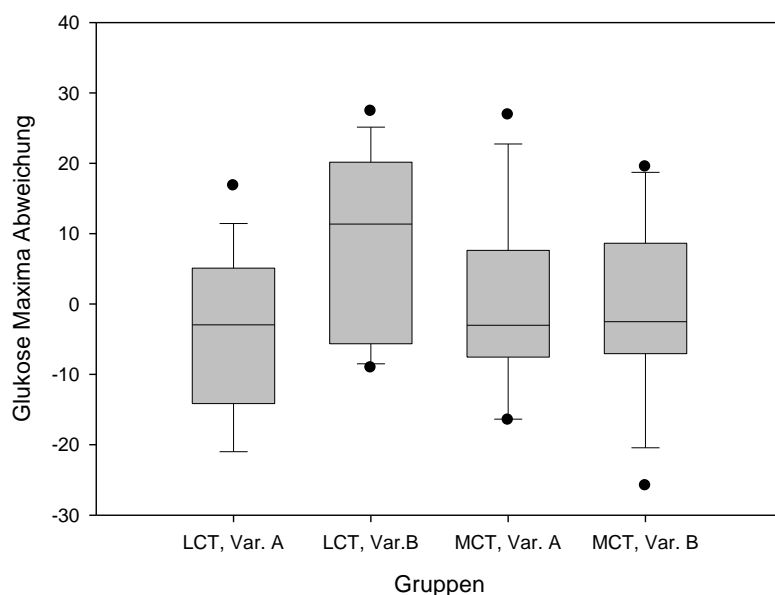


Abb. 13: Boxplots der Abweichung der Glukose-Maxima in den vier Gruppen, Subgruppe BMI > 25 kg/m²

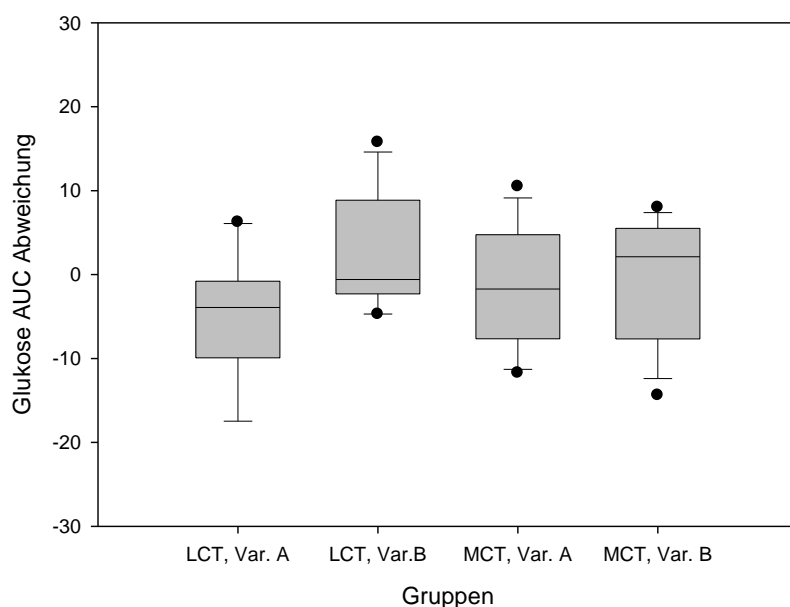


Abb. 14: Boxplots der Abweichung der Glukose AUC in den vier Gruppen, Subgruppe BMI > 25 kg/m²

Für die Nüchternglukose ergab der Scheffe Post-hoc-Test bei dieser Subgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen LCT-Haplotyp A und LCT-Haplotyp B, sowie für die Gruppen LCT A und MCT B. Das bedeutet, dass bei den Probanden der LCT-Haplotyp A Gruppe die Änderung der Nüchternglukose von Tag 0 zu Tag 14 im Vergleich zu den LCT-Haplotyp B und MCT Haplotyp B Gruppen

signifikant war. Es zeigte sich, dass die LCT Diät in der Gruppe mit dem Haplotyp A die Nüchtern glukose signifikant gesenkt hatte.

Die Änderung der Glukosemaxima zeigte im Scheffe Post-hoc-Test keinen signifikanten Unterschied in den vier Gruppen.

Für die Glukose AUC ergab sich ein signigikanter Unterschied zwischen den beiden LCT Gruppen. Die LCT A Gruppe zeigte im Vergleich zur LCT B Gruppe einen signifikant stärkeren Abfall der Glukose AUC (Tab. 21).

Tab. 21: Einfluß von Genotyp und Diät auf die Änderung der signifikanten Stoffwechselfparameter, Ergebnisse des Scheffe-Tests bei den Probanden mit BMI > 25 kg/m²

Gruppenvergleich		Glukose-Nüchtern p-Wert	Glukose-Max. p-Wert	Glukose-AUC p-Wert
LCT-Var. A	LCT-Var. B	0,03	0,06	0,04
	MCT-Var. A	0,06	0,79	0,43
	MCT-Var. B	0,03	0,86	0,36
LCT-Var. B	LCT-Var. A	0,03	0,06	0,04
	MCT-Var. A	0,99	0,41	0,65
	MCT-Var. B	0,99	0,34	0,71
MCT-Var. A	LCT-Var. A	0,06	0,79	0,43
	LCT-Var. B	0,99	0,41	0,65
	MCT-Var. B	0,99	0,99	0,99
MCT-Var. B	LCT-Var. A	0,03	0,86	0,36
	LCT-Var. B	0,99	0,34	0,71
	MCT-Var. A	0,99	0,99	0,99

4 Diskussion

4.1 Einfluss von MCT und LCT auf Stoffwechselfparameter

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die sich mit der Frage des Einflusses von MCT und LCT auf den Stoffwechsel und das Körpergewicht befasst haben. Im Folgenden werden aufgrund einer besseren Übersichtlichkeit die Stoffwechselfparameter einzeln behandelt und die eigenen Ergebnisse vor dem Hintergrund der jeweils wichtigsten Studien diskutiert.

4.1.1 Triglyzeride

Bei einer Reihe von Human-Studien war die postprandiale Triglyzeridantwort nach MCT-Verzehr geringer im Vergleich zu LCT (Asakura et al., 2000; Calabrese et al., 1999; Kasai et al., 2003; Sanders et al., 2000; Swift et al., 1990 & 1992). Dabei ist zu beachten, dass in allen genannten Studien die Interventionsdauer eher kurz war; sie reichte von einer einmaligen Gabe bis zu sechs Tagen. Die Verzehrsmengen des MCT-Fettes lagen dagegen weit über denen der vorliegenden Studie: Die MCT-Gruppe erhielt in unserer Untersuchung jeden Tag 44g MCT-Öl, welches auf Grund des dem LCT-Fett angepassten Sättigungsgrades, nur ca. 41% mittelkettige Fettsäuren enthielt.

In vorherigen Studien zu akuten Effekten einer einmaligen Gabe einer MCT- Mahlzeit wurden 70g reine MCT verzehrt (Calabrese et al., 1999), bei längerer Interventionsdauer erhielten die Probanden zum Teil 40% der Gesamtenergie in Form von MCT (Swift et al., 1990 & 1992). Unter diesen Bedingungen konnte die postprandiale Triglyzeridantwort im Vergleich zum LCT- Verzehr um bis zu 25% gesenkt werden.

Andere Arbeitsgruppen fanden nach einer Interventionsdauer von 14 bis 21 Tagen steigende postprandiale Triglyzeridwerte (Uzawa et al., 1964; Cater et al., 1997; Tholstrup et al., 2004). In diesen Arbeiten wurden ebenfalls hohe MCT-Mengen von bis zu 70g verarbeitet. Somit ist die Interventionsdauer mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, die Verzehrsmengen der MCT- und LCT-Fette dagegen nicht.

Die Wirkung von MCT-Fetten auf die Triglyzeridspiegel im Blut scheint also von der Interventionsdauer abhängig zu sein und eine Dosis-Wirkungs-Beziehung aufzuweisen (Swift et al., 1990 & 1992).

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, werden MCT- und LCT-Fette auf unterschiedliche Art und Weise resorbiert und im Stoffwechsel weiter verarbeitet. MCT-Fette werden durch die Lipasen im Gastrointestinaltrakt schneller gespalten (Bach et al., 1982; Lutz et al., 1989; Deckelbaum et al., 1990) und unterliegen einer schnelleren und effektiveren β -Oxidation (Metges und Wolfram, 1991; Papamandjaris et al., 2000). Diese physiologischen Unterschiede erklären eine schnellere Clearance des Blutes von Triglyzeriden und damit niedrigere Triglyzeridspiegel im Plasma nach MCT-Ingestion.

Der Gruppe um Swift et al. (1990) zufolge, ist davon auszugehen, dass bei einer Interventionsdauer von mindestens sechs Tagen, eine Inkorporation von mittelkettigen Fettsäuren in Chylomikronen stattfindet. Es findet somit eine Adaptation an die Verstoffwechslung von LCT statt. Des weiteren erklären Swift et al. einen Anstieg der Triglyzeridwerte mit einer gesteigerten Insulinsekretion. Andere Arbeiten sehen in einer durch MCT-Fette angeregten de novo Synthese von Triglyzeriden in der Leber (Cater et al., 1997) eine Ursache für den Anstieg nach einer längerfristigen Intervention.

In drei Studien stieg der Nüchternwert für Triglyzeride unter MCT an (Cater et al., 1997; Swift et al., 1990 & 1992). Erklären lässt sich dieses Phänomen durch eine gesteigerte Lipogenese in der Leber und einer niedrigeren Aktivität der Lipoproteinlipase für MCT im Fettgewebe. Damit stehen die Fettsäuren nicht dem Fettgewebe sondern vielmehr dem Muskel und der Leber zur Verfügung (Turkenkopf et al., 1982; Levy et al., 1991; Roth et al., 1998).

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Einfluss des Promotorhaplotyps des FABP-2-Gens unter MCT vs. LCT-Intervention untersucht. Es ließen sich bisher keine Studien finden, die eine solche Gen-Diät-Interaktion untersucht haben. Es zeigte sich, dass die postprandiale Triglyzeridantwort nicht signifikant von dem Promotorhaplotyp des FABP-2-Gens abhängig war.

Die zweifaktorielle Varianzanalyse zur Untersuchung einer Gen-Diät-Interaktion ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Eine neue Studie von Helwig et al. (2007) kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es keinen vom Exonpolymorphismus unabhängigen Einfluss der Promotor-Haplotypen auf die Triglyzerid-Spiegel gibt.

Die mangelnde Signifikanz der Ergebnisse lässt sich auf verschiedene Gründe zurückführen. Zum einen war die Gruppengröße relativ klein, so dass geringe Unterschiede möglicherweise nicht signifikant wurden. Zum anderen waren die Standardabweichungen relativ groß. Ein weiterer entscheidender Unterschied der vorliegenden Studie zu den bisher durchgeführten Studien mit MCT-Fetten ist die postinterventionelle Verabreichung einer Testmahlzeit (oMTT). Diese enthielt Milchfett mit MCT-Anteilen, so dass dadurch eventuell die chronische Gabe des Versuchsfettes während der Interventionsphase beeinflusst wurde.

Helwig et al. (2007) zeigte in seiner Arbeit, dass der Haplotyp A eine höhere basale Promotoraktivität aufweist, jedoch schwächer auf den Transkriptionsfaktor PPAR γ /RXR anspricht, als der Haplotyp B. Die Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit der Diät, führte über PPAR γ /RXR vermittelt zu einer Expressionssteigerung des FABP2 bei Haplotyp B (Helwig et al., 2007). Dieses könnte eine Erklärung für den fehlenden Effekt der Diäten in unserer Studie sein.

Zudem konnte anhand des 24h-Ernährungsprotokolls nachvollzogen werden, dass in den MCT-Gruppen die Fettzufuhr während der Intervention signifikant höher war, als vor der Intervention. Dies könnte einen eventuell positiven MCT-Effekt mindern.

In der vorliegenden Studie wurde an Tag 14 beiden Gruppen eine standardisierte gemischte fettreiche Mahlzeit verabreicht. Dieses geschah unter der Vorstellung, dass eine längerfristige MCT-Intervention durch Beeinflussung des Mucosapools zu einer nachhaltigen Veränderung von TG, Insulin- und Glukosespiegeln führt (Borel et al., 1998). Wir postulierten, dass unter MCT die langkettigen Fette aus der Testmahlzeit im Mucosapool zurückgehalten wurden und daraus geringere postprandiale Triglyzeridanstiege resultieren könnten.

Auch wenn die Ergebnisse nicht signifikant ausfielen, konnte dennoch gezeigt werden, dass die Triglyzeridanstiege in der MCT-Gruppe nicht so stark ausgeprägt waren im Vergleich zur LCT-Gruppe (siehe Abb. 3 und 4). Es konnte also gezeigt werden, dass diese Vermutung zutreffen könnte. Die großen Standardabweichungen

und der kleine Gruppenumfang sind wahrscheinlich für die mangelnde Signifikanz verantwortlich. Es ist also denkbar, dass die beiden Haplotypen mit den daraus resultierenden verschiedenen Promotoren unterschiedliche Bindungsstellen für fettsäureabhängige Transkriptionsfaktoren aufweisen und eine unterschiedliche Affinität zu den verabreichten MCT-Fetten haben. Dieser Frage müsste in weiteren Studien nachgegangen werden.

4.1.2 Glukose

Es ist bekannt, dass eine Ernährung, die viele gesättigte, langkettige Fettsäuren enthält, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines metabolischen Syndroms erhöht (Riccardi et Rivellesse, 2000). Aus diesem Grund untersuchten viele Studien den Einfluss von MCT-Fetten auf den insulinabhängigen Glukose-Stoffwechsel.

An gesunden Probanden wurde bisher keine signifikante Verbesserung der postprandialen Insulin- und Glukosewerte durch MCT- Verzehr festgestellt (Asakura et al., 2000; Hill et al., 1990; Kasai et al., 2003; Swift et al., 1992; Yost et al., 1994).

Der Vergleich einer Low-fat- und zweier High-fat- Diäten (MCT und LCT) über 44 Tage ergab zwar eine Gewichtsreduktion in der MCT-Gruppe, Plasmaglukose, freie Fettsäuren, Glycerol und die Insulin/Glukagon-ratio blieben in den drei Gruppen aber gleich (Crozier et al., 1987).

Tholstrup et al. (2004) zeigten in einer drei Wochen dauernden Interventionsphase mit 17 gesunden Probanden, die MCT-Fette (70g) zu sich nahmen, dass neben der Triglyzerid- und der LDL-Konzentration auch die Nüchternglukosekonzentration anstieg im Vergleich zu Probanden, die LCT in Form von Sonnenblumenöl (70g) zu sich nahmen. Der Sättigungsgrad des LCT-Fettes war hier somit wesentlich geringer, im Vergleich zum MCT-Fett und im Vergleich zu den LCT-Fetten in unserer Intervention. Dieses könnte die negativen Effekte des MCT-Fettes erklären.

Einen gegenläufigen Effekt zeigte eine Studie mit adipösen Probandinnen (BMI > 30 kg/m²). Diese nahmen entweder 10g MCT-Fette oder 9g LCT-Fette für vier Wochen zu sich: Hier fielen die Nüchternglukosespiegel der MCT-Gruppe im Vergleich zur LCT-Gruppe stärker aber nicht signifikant ab. Diese Arbeit ist nur bedingt mit den anderen Studien zu vergleichen, da die Probandinnen eine Very low calorie diet (VLCD) erhielten (Krotkiewski, 2001). In dieser Studie wurde zwar auf isokalorische

Fette geachtet, jedoch wiesen auch die Testfette einen unterschiedlichen Sättigungsgrad auf.

In der vorliegenden Studie zeigte sich in der Haplotyp A-Subgruppe, die LCT-Fette erhielten, ein postprandialer Abfall der Glukosespiegel (AUC). Die Haplotyp B-Gruppe zeigte diesen Effekt dagegen nicht.

Einen ähnlichen Effekt beobachtete eine Studie, bei der Typ-2 Diabetiker untersucht wurden. Auch hier zeigte sich keine Veränderung der Nüchternglukosewerte, jedoch sanken die postprandialen Glukosewerte in der MCT-Gruppe (Yost et al., 1994).

Im Vergleich aller vier Interventionsgruppen zeigte sich in der LCT/A-Gruppe ein signifikanter Einfluss der Gen-Diät-Interaktion und der Diätform auf die Nüchternglukosespiegel. Das heißt, die Probanden mit dem Haplotyp B zeigten nach Intervention höhere Glukosekonzentrationen als Probanden mit dem Haplotyp A.

Da in den erwähnten Studien zum einen die Modalitäten, wie Menge an MCT, Dauer der Intervention, Anzahl und Auswahl der Probanden differieren, zum anderen der FABP-2-Promotor-Polymorphismus in keiner dieser Studien berücksichtigt wurde, ist es schwer, die Ergebnisse dieser Studie abschließend zu diskutieren.

4.1.3 Insulin

In Tierversuchen mit Ratten zeigte sich eine verbesserte Insulinsensitivität bei den Ratten, die mit MCT gefüttert wurden, im Vergleich zu solchen, die LCT-Futter bekamen (Han et al., 2003).

Auch an Menschen konnte ein hyperinsulinämischer Clamping- Versuch mit 10 Typ-2-Diabetikern nach MCT-Intervention, über einen Zeitraum von fünf Tagen, durch Eckel et al. (1992), eine höhere Insulinsensitivität nachweisen.

In der vorliegenden Arbeit konnten in beiden MCT-Gruppen keine signifikanten Veränderungen in der Insulinresistenz (HOMA-IR) festgestellt werden. Tendenziell nahm diese jedoch eher ab.

Die AUC der pp Insulinkurve stieg in beiden Gruppen von Tag 0 zu Tag 14 an, diese Veränderung war jedoch weder innerhalb der Gruppen, noch zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte ein euglykämischer Clamp-Versuch mit Typ-2-Diabetikern, die für 30 Tage eine MCT-Diät bekamen. Auch hier zeigte sich kein Effekt auf die Insulinsensitivität (Yost et al., 1994).

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien, ist zum einen der Anteil an reinem MCT-Fett, der verwendet wurde. Sowohl in dieser Studie, als auch in der Arbeit von Yost et al. war der Anteil niedriger als in der oben genannten Studie von Eckel (40,1% bzw 43% reines MCT im Vergleich zu 80%). Des weiteren könnte eine längere Interventionsdauer zu einer Verminderung des MCT-Effektes führen, da sich die Verstoffwechslung der MCT bei chronischer Aufnahme der der LCT anpasst.

In den LCT-Gruppen konnte ein positiver Effekt auf die Insulinsensitivität beobachtet werden. Die HOMA-IR, als Maß für die Insulinresistenz nahm in der LCT/A Gruppe von Tag 0 zu Tag 14 signifikant ab.

4.1.4 Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin

In tierexperimentellen Studien fanden sich Hinweise darauf, dass MCT-Fette einen hypocholesterinämischen Effekt haben (Kritchevsky et Tepper, 1965). Humanstudien ergaben keinen einheitlichen Effekt auf den Cholesterinspiegel. So zeigten zwei Arbeiten einen signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterins unter MCT-Diät (Asakura et al., 2000; Tholstrup et al., 2004). In beiden Fällen wurde die MCT-Zufuhr relativ hoch angesetzt. Bei Tholstrup erhielten die Probanden 70g MCT für 21 Tage, bei Asakura waren es 40g für 12 Wochen. Ähnliches ergaben die Studie von Kern et al. (2000) mit 30g MCT und die Arbeit von Cater et al. (1997), bei der 43% der Tagesenergiemenge als MCT-Fett zugeführt wurde. Auch hier stieg das Gesamtcholesterin signifikant an.

Das LDL-Cholesterin verhielt sich in allen Studien parallel zum Gesamtcholesterin – es stieg bei allen Studien unter MCT-Diät an.

Das HDL-Cholesterin zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den MCT und LCT-Gruppen (Tholstrup, Kern, Cater) oder fiel leicht ab (Asakura).

Bei all diesen Studien wurde das LCT-Fett als Vergleichsfett in Form von Maiskeimöl oder Sonnenblumenöl zugeführt. Diese Öle enthalten mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die per se hypocholesterinämisch wirken (Mensink et al. 2003).

Es wurde also bei den genannten Arbeiten eine relativ große MCT-Menge verabreicht und der Sättigungsgrad der MCT- und LCT-Fette unterschied sich z.T. erheblich.

Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie ein signifikanter Abfall der Gesamtcholesterinkonzentration gefunden werden. Hier wurden 5g MCT-Fette für 12 Wochen eingenommen (Nosaka et al., 2003). Ähnliches konnten Swift et al. (1992) nachweisen. Hier war der Abfall des Cholesterinspiegels nach einer sechstägigen MCT-Diät allerdings nicht signifikant ausgeprägt.

Das LDL-Cholesterin fiel in beiden Arbeiten leicht ab. Das HDL zeigte, ebenfalls in beiden Studien, einen signifikanten Abfall in der MCT-Gruppe.

In der vorliegenden Studie wurden MCT- und LCT- Fette verglichen, die im Sättigungsgrad angepasst waren, so dass der Einfluss der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den anderen Studien ausgeschaltet werden konnte. Im Vergleich zu den zitierten Studien zeigte sich ein abweichendes Ergebnis. Sowohl in der LCT- als auch in der MCT-Gruppe war der Effekt auf das Gesamtcholesterin in den beiden Haplotyp-Subgruppen unterschiedlich. Tendenziell zeigte sich in der LCT-Gruppe nach Intervention ein Anstieg in der Haplotyp A-Gruppe im Vergleich zur Haplotyp B-Gruppe, bei der sich ein Abfall zeigte. In der MCT-Gruppe fiel der Gesamtcholesterinspiegel dagegen in der Haplotyp A-Gruppe ab, während er in der Haplotyp B-Gruppe anstieg. Nach der Korrektur für Mehrfachtestung war in diesem Zusammenhang jedoch kein Ergebnis signifikant. In der zweifaktoriellen Varianzanalyse ergab sich kein Hinweis für einen Einfluss der Diät oder des Haplotyps auf die Cholesterinwerte.

Das HDL-Cholesterin dagegen stieg in allen Gruppen außer der MCT- Haplotyp B Gruppe signifikant an.

Einen ähnlichen Effekt konnte eine Studie nachweisen, bei der MCT-Fette mit LCT-Fetten (C12) gleichen Sättigungsgrades verglichen wurden. Auch hier stieg das Gesamtcholesterin und das LDL unter LCT-Diät stärker an (Tsai et al., 1999).

Das Resorptionsverhalten von Cholesterin wird durch MCT- und LCT-Fette nicht beeinflusst, so dass der Effekt auf einer endogenen Regulation des Cholesterinstoffwechsel beruhen muss (Lutton et al., 1983).

Zudem spielt anscheinend der FABP2-Promotor-Haplotyp eine Rolle. Der Haplotyp A weist eine höhere Promotoraktivität auf, was zu größeren Oxidationsraten der Fettsäuren führt, und damit die HDL-Konzentration ansteigen lässt (Helwig et al., 2007).

4.2 Subgruppenanalyse der Probanden mit einem BMI > 25 kg/m²

Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit einem BMI > 25 kg/m² unter MCT-Diät signifikant das Körpergewicht reduzieren konnten. In der Gruppe mit einem BMI < 25 kg/m² zeigte sich kein Unterschied zwischen der MCT- und der LCT-Gruppe (Tsuji et al., 2001).

Kasai et al. (2002) konnten nachweisen, dass sich die postprandiale Triglyzeridkonzentration bei Probanden mit einem BMI > 25 kg/m² von derjenigen unterscheidet, die Probanden mit einem BMI < 25 kg/m² aufwiesen. In der BMI > 25kg/m² Gruppe sank nach einer einwöchigen MCT-Intervention die AUC der Triglyzeride, die AUC des LDL-Cholesterins und die AUC der Chylomikronen-Konzentration signifikant ab, im Vergleich zu einer LCT-Intervention.

Es gibt zudem Hinweise, dass die postprandiale Triglyzeridantwort mit der abdominalen Fettmenge assoziiert ist und es eine Korrelation zum BMI gibt (Couillard et al., 1998; Mekki et al., 1999).

In der vorliegenden Studie konnte in der Subgruppenanalyse für Probanden mit einem BMI > 25kg/m² kein signifikanter Einfluss der Intervention auf den postprandialen Fettstoffwechsel festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Probanden, die der LCT-A Gruppe angehörten, nach Intervention eine geringere Nüchtern glukose sowie kleinere AUC-Werte für die postprandialen Glukosekonzentration aufwiesen. Aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfangs (n=59) und der z.T. großen Standardabweichung ist in weiteren Studien zu klären, inwiefern diese Ergebnisse validiert werden können.

4.3 Assoziation zwischen dem FABP2-Promotor Polymorphismus und postprandialen Stoffwechselfparametern

Über den Einfluss des FABP2-Promotor Polymorphismus auf einzelne Stoffwechselfparameter sind bisher nur wenige Arbeiten veröffentlicht worden. Aus diesem Grund ist es schwer, die hier beobachteten Effekte abschließend zu diskutieren.

Probanden, die homozygot für den Haplotyp A sind, zeigten eine schnellere postprandiale Triglyzeridanflutung im Blut, als Probanden mit dem Haplotyp B (Geschonke et al., 2002). In Kombination mit dem A54T Exonpolymorphismus

zeigten Probanden mit dem Haplotyp B jedoch höhere postprandiale Triglyzeridwerte (Helwig et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Sachverhalt nur teilweise nachgewiesen werden. So zeigten die Probanden, die MCT-Fett bekamen, vor und nach der Intervention ein ähnliches Verhalten. Die Probanden, die LCT-Fett bekamen, zeigten vor und nach Intervention einen entgegengesetzten Verlauf.

In vielen bisher veröffentlichten Studien konnte gezeigt werden, dass der Haplotyp B eine geringere Promotoraktivität als der Haplotyp A aufweist. Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf ein unterschiedliches Ansprechen auf Transkriptionsfaktoren. So wurden im Bereich des Promotors Bindungsstellen für Peroxisome Proliferator-Activated Rezeptor γ (PPAR- γ), Hepatocyte Nuclear Factor 4 α (HNF4 α) und für Orphan-Nuclear-Rezeptor α (ROR α) gefunden (Cohn et al., 1992; Green et al., 1992, Sweetser et al., 1987).

Die schnellere und höhere postprandiale Triglyzeridantwort bei Haplotyp B könnte also durch eine erhöhte FABP2-Transkription bedingt sein.

Eine Beeinflussung dieser Transkription und damit der postprandialen Triglyzeridkonzentration durch eine MCT-Intervention konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, stellt das FABP2-Gen ein Kandidaten-Gen für Insulinresistenz dar. Bei Pima-Indianern fand die Arbeitsgruppe von Prochazka und Mitarbeitern eine Verbindung von Genen, die den Nüchtern-Insulinspiegel und die Insulinwirkung beeinflussen, mit dem FABP2-Locus auf Chromosom 4q (Prochazka et al., 1993). In Studien mit europäischen Probanden konnte dagegen keine solche Verbindung gefunden werden (Humphreys et al., 1994).

In den bisher veröffentlichten Arbeiten zeigten sich verschiedene Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Promotorpolymorphismus auf den Glukosestoffwechsel und die Insulinresistenz. Eine Studie zeigte keinen Effekt (Geschonke et al., 2002), eine andere zeigte eine marginale HOMA-IR Abnahme bei Probanden, die heterozygot (A/B) im Promotorhaplotyp waren (Damcott et al., 2003). Li und Mitarbeiter konnten ebenfalls keinen Einfluss der Promotor-Varianten auf die Insulinresistenz oder den Glukosestoffwechsel zeigen. Sie fanden jedoch einen geschlechtsspezifischen Effekt. So zeigten die männlichen Probanden ein

niedrigeres Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2, wenn sie den Haplotyp B besaßen (Li et al., 2006).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen positiven Einfluss der LCT-Diät auf die Insulinsensitivität in der Haplotyp A-Gruppe (HOMA IR nahm unter LCT-Intervention ab, $p=0,04$). Auch die postprandiale Glukose konnte in dieser Gruppe durch die LCT-Intervention signifikant ($p=0,02$) gesenkt werden. Es lässt sich also vermuten, dass mit langkettigen Fettsäuren der Haplotyp A des FABP-2-Promotors in der Weise beeinflussbar ist, dass die Locusnahen Insulin/Glukose-Stoffwechsel regulierenden Gene ebenfalls beeinflusst werden.

Der Cholesterinstoffwechsel scheint dagegen eher durch kurz- bis mittellangkettige Fettsäuren beeinflussbar zu sein. So konnten wir eine tendenzielle Senkung des Cholesterinspiegels und des LDL-Cholesterins bei signifikant ansteigendem HDL-Cholesterin in der MCT Wildtyp-Gruppe beobachten.

In der vorliegenden Arbeit konnte für alle Probanden kein positiver Einfluss einer MCT-Diät auf das metabolische Syndrom oder damit assoziierter Stoffwechselfparameter gefunden werden. Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Anstieg des HDL-Cholesterins bei den MCT/A, LCT/A und LCT/B Probanden.

In der Subgruppenanalyse für übergewichtige Personen ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) konnte dagegen ein haplotypenabhängiger positiver Effekt auf den Glukosestoffwechsel unter LCT-Diät nachgewiesen werden.

5 Zusammenfassung

Das „Metabolische Syndrom“ ist ein wachsendes Problem in der westlichen Industrielwelt. Es umfasst erhöhte Nüchternserumtriglyzeridspiegel ($\geq 150\text{mg/dl}$), gestörte Glukosetoleranz (Nüchternglukose $\geq 110\text{ mg/dl}$), Dyslipoproteinämie (Mann: HDL $< 40\text{mg/dl}$; Frau: HDL $< 50\text{ mg/dl}$), Hypertonus ($\geq 130 / 85\text{ mm Hg}$) und eine stammbetonte Adipositas. Als gemeinsamer ätiologischer Faktor wird eine Insulinresistenz angenommen. Das Risiko an einem metabolischen Syndrom zu erkranken ist eng mit den postprandialen Triglyzeriden assoziiert.

Die Fettsäureaufnahme wird durch verschiedene Proteine gesteuert und beeinflusst. Eines dieser Proteine ist das Fatty Acid Binding Protein 2, welches primär im Dünndarm exprimiert wird. Im Promotorbereich dieses Gens sind mehrere Polymorphismen entdeckt worden, die zwei Haplotypen A und B definieren.

In der vorliegenden Studie sollte der Frage nachgegangen werden, ob durch eine Intervention mit Mittelkettigen Fettsäuren (MCT) im Vergleich zu Langkettigen Fettsäuren (LCT) gleichen Sättigungsgrades die postprandialen Stoffwechselfparameter in Abhängigkeit vom Promotor-Haplotyp beeinflussbar sind.

Zu diesem Zweck wurden 80 Probanden aus der MICK-Kohorte ausgewählt. Diese Probanden wurden nach FABP2-Promotor-Haplotyp und Diätform (LCT/MCT) in vier Gruppen eingeteilt. Die Teilnehmer nahmen jeweils vor und nach der Interventionsphase von 14 Tagen an einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) und einem metabolischen Toleranztest (oMTT) teil. Es wurde postuliert, dass der zuvor gezeigte positive Effekt einer MCT-Diät verstärkt nachweisbar sein würde, da das LCT-Kontrollfett, im Gegensatz zu Vorstudien, den gleichen Sättigungsgrad aufwies. Weiterhin wurde hypothetisiert, dass der seltene Haplotyp B vermehrt auf eine Diät ansprechen könnte.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten keinen positiven Einfluss von MCT-Fetten auf die postprandiale Triglyzeridkonzentration zeigen.

Der Glukosestoffwechsel und die Insulinresistenz wurden signifikant in der LCT Gruppe beeinflusst, die den Wildtyp des Promotors trug. Die Nüchternglukose, sowie die postprandiale Glukose konnten gesenkt werden, die Insulinresistenz nahm ab. Es ist aus in vitro Experimenten bekannt, dass der Wildtyppromotor nach Stimulation mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren weniger FABP-Expression induziert als der

seltene Haplotyp B (Geschonke et al., 2002; Helwig et al., 2007).

Ebenfalls beeinflussbar waren die Cholesterinkonzentrationen und die HDL und LDL Fraktionen. Hier zeigte sich jedoch ein positiver Einfluss der MCT-Diät bei Trägern des Haplotyps A. Es konnte die Gesamtcholesterinkonzentration und die LDL-Fraktion tendenziell gesenkt, und die HDL-Fraktion signifikant gesteigert werden.

Dieser Effekt konnte in unserer Studie erstmalig gezeigt werden und ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass im Vergleich zu anderen MCT-Interventionen in der Literatur der Sättigungsgrad der MCT-Fette dem der LCT-Fette mittels Hinzufügen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren angeglichen wurde.

Die postulierte Gen-Diät-Interaktion konnte somit bei FABP2-Promotorvariation und MCT/LCT-Diät nachgewiesen werden. Es sind weitere Studien notwendig, um diese Effekte auf zellulärer Ebene erklären zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Adult Treatment Panel III (2002): National Cholesterol Education Program, Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *Circulation* 106, 3143-
- Agren, J.J.; Vidgren, H.M.; Valve, R.S.; Laakso, M.; Uusitupa, M.I.(2001): Postprandial responses of individual fatty acids in subjects homozygous for the threonine- or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene. *Am J Clin Nutr.* 73, 31-35
- Alberti, K.G.; Zimmet, P.Z. (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab. Med.* 15, 539-553
- Asakura, L.; Lottenberg, A.; Neves, M.; Neves, V.; Nunes, S.; Rocha, J.C.; Passarelli, M.; Nakandakare, E.R.; Quintao, E. (2000): Dietary medium- chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hyperTriglyzeridemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 71, 701-705
- Bach, A.C.; Babayan, V.K. (1982): Medium-chain Triglyzerides: an update. *Am J Clin Nutr.* 36, 950-962
- Bach, A.C.; Ingenbleek, Y.; Frey, A. (1996): The usefulness of dietary medium-chain Triglyzerides in body weight control: fact or fancy? *J Lipid Res.* 37, 708-726
- Baier, L.J.; Sacchettini J.C.; Knowler, W.C.; Eads, J.; Paolisso, G.; Tataranni, P.A.; Mochizuki, H.; Bennett, P.H.; Bogardus, C.; Prochazka, M. (1995): An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest.* 95, 1281-1287
- Bernlohr, D.A.; Coe, N.R.; Simpson, M.A.; Hertzal, A.V. (1997): Regulation of gene expression in adipose cells by polyunsaturated fatty acids. *Adv Exp Med Biol.* 422, 145-156

- Besnard, P.; Niot, I.; Poirr, H.; Clement, L.; Bernard, A. (2002): New insights into the fatty acid-binding protein (FABP) family in the small intestine. *Mol Cell Biochem.* 239, 139-147
- Bonora, E.; Kiechl, S.; Willeit, J.; Oberhollenzer, F.; Egger, G.; Bonadonna, R.C.; Muggeo, M. (2003): Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 27, 1283-1289
- Borel, P.; Tyssandier, V.; Mekki, N.; Grolier, P.; Rochette, Y.; Alexandre-Gouabau, M.C.; Lairon, D.; Azaïs-Braesco, V. (1998): Chylomicron beta-carotene and retinyl palmitate responses are dramatically diminished when men ingest beta-carotene with medium-chain rather than long-chain Triglyzerides. *J Nutr.* 128, 1361-7
- Borgstrom, B. (1975): On the interactions between pancreatic lipase and colipase and the substrate, and the importance of bile salts. *J Lipid Res.* 16, 411-417
- Calabrese, C.; Meyer, S.; Munson, S.; Turet, P.; Birdsall, T.C. (1999): A cross- over study of the effect of a single oral feeding of medium chain Triglyzeride oil vs. canola oil on post- ingestion plasma Triglyzeride levels in healthy men. *Altern Med Rev* 4, 23-28.
- Cater, N.B.; Heller, H.J.; Denke, M.A. (1997): Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr.* 65, 41-5
- Carvajal, O.; Nakayama, M.; Kishi, T.; Sato, M.; Ikeda, I.; Sugano, M.; Imaizumi, K. (2000): Effect of medium-chain fatty acid positional distribution in dietary triacylglycerol on lymphatic lipid transport and chylomicron composition in rats. *Lipids* 35, 1345-1351
- Charles, M.; Sari, H.; Entressangles, B.; Desmuelle, P. (1975): Interaction of pancreatic colipase with a bile salt micelle. *Biochem Biophys Res Commun.* 65, 740-745
- Chaves, C.R.; Elias, P.R.; Cheng, W.; Zaltman, C.; Iglesias, A.C.; Braulio, V.B. (2003): Long chain fatty acid uptake by human intestinal mucosa in vitro: mechanisms of transport. *Digestion* 67, 32-36

- Chiu, K.C.; Chuang, L.M.; Yoon, C. (2001): Comparison of measured and estimated indices of insulin sensitivity and beta cell function: impact of ethnicity on insulin sensitivity and beta cell function in Glukose-tolerant and normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 86, 1620-1625
- Cohn, S.M.; Simon, T.C.; Roth, K.A.; Birkenmeier, E.H.; Gordon, J.I. (1992): Use of transgenic mice to map cis-acting elements in the intestinal fatty acid binding protein gene (Fabpi) that control its cell lineage-specific and regional patterns of expression along the duodenal-colonic and crypt-villus axes of the gut epithelium. *J Cell Biol.* 119, 27-44
- Couillard, C.; Bergeron, N.; Prud'homme, D.; Bergeron, J.; Tremblay, A.; Bouchard, C.; Mauriège, P.; Després, J.P. (1998): Postprandial Triglyzeride response in visceral obesity in men. *Diabetes.* 47, 953-60
- Crozier, G.; Bois-Joyeux, B.; Chanez, M.; Girard, J.; Peret, J. (1987): Metabolic effects induced by long-term feeding of medium- chain Triglyzerides in the rat. *Metabolism.* 36, 807-14.
- Damcott, C.M.; Feingold, E.; Moffett, S.P.; Barmada, M.M.; Marshall, J.A.; Hamman, R.F.; Ferrell, R.E. (2003): Variation in the FABP2 promotor alters transcriptional activity and is associated with body composition and plasma lipid levels. *Hum Genet.* 112, 610-616
- Deckelbaum, R.J.; Hamilton, J.A.; Moser, A.; Bengtsson-Olivecrona, G.; Butbul, E.; Carpentier, Y.A.; Gutman, A.; Olivecrona, T. (1990): Medium-chain versus long-chain triacylglycerol emulsion hydrolysis by lipoprotein lipase and hepatic lipase: implications for the mechanisms of lipase action. *Biochemistry.* 29, 1136-42
- De Fronzo, R.A.; Ferranini, E. (1991): Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14, 173 - 194
- Desvergne, B.; Wahli, W. (1999): Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev.* 20, 649-688.
- Eckel, R.H.; Hanson, A.S.; Chen, A.Y.; Berman, J.N.; Yost, T.J.; Brass, E.P. (1992): Dietary substitution of medium chain Triglyzerides improves insulin-mediated Glukose metabolism in NIDDM subjects. *Diabetes.* 41, 641-7

- Ford, E.S.; Giles, W.H.; Dietz, W.H. (2002): Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 287, 356-359
- Furuhashi, M.; Ura, N.; Higashiura, K.; Murakami, H.; Shimamoto, K. (2003): Circulating resistin levels in essential hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 59, 507-510
- Geschonke, K.; Klempt, M.; Lynch, N.; Schreiber, S.; Fenselau, S.; Schrezenmeir, J. (2002): Detection of a promotor polymorphism in the gene of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP). *Ann N Y Acad Sci*. 967, 548-553
- Green, R.P.; Cohn, S.M.; Sacchettini, J.C.; Jackson, K.E.; Gordon, J.I. (1992): The mouse intestinal fatty acid binding protein gene: nucleotide sequence, pattern of developmental and regional expression, and proposed structure of its protein product. *DNA Cell Biol*. 11, 31-41
- Groop, L. (1998): Genetics of visceral obesity and insulin resistance: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Growth Horm IGF Res. Suppl B*, 9-
- Groop, L. (2000): Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 83 Suppl 1, 39-48
- Haffner, S.M.; Mykkanen, L.; Robbins, D.; Valdez, R.; Miettinen, H.; Howard, B.V.; Stern, M.P.; Bowsher, R. (1995): A preponderance of small dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the components of the insulin resistance syndrome in non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 38, 1328-1336
- Hamilton, J.A.; Johnson, R.A.; Corkey, B.; Kamp, F. (2001): Fatty acid transport: the diffusion mechanism in model and biological membranes. *J Mol Neurosci*. 2-3, 99-108
- Han, J.; Hamilton, J.A.; Kirkland, J.L.; Corkey, B.E.; Guo, W. (2003): Medium-chain oil reduces fat mass and down-regulates expression of adipogenic genes in rats. *Obes Res*. 11, 734-44
- Hayakawa, T.; Nagai, Y.; Nohara, E.; Yamashita, H.; Takamura, T.; Abe, T.; Nomura, G.; Kobayashi, K. (1999): Variation of the fatty acid binding protein 2 gene is not associated with obesity and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism*. 48, 655-657
- Hegele, R.A.; Harris, S.B.; Hanley, A.J.; Sadikian, S.; Connelly, P.W.; Zinman, B. (1996): Genetic variation of intestinal fatty acid-binding protein associated with variation in body mass in aboriginal Canadians. *J Clin Endocrinol Metab*. 12, 4334-4337

- Helwig, U.; Rubin, D.; Klapper, M.; Li, Y.; Nothnagel, M.; Fölsch, U.R.; Döring, F.; Schreiber, S.; Schrezenmeir, J. (2007): The association of fatty acid-binding protein 2 A54T polymorphism with postprandial lipemia depends on promotor variability. *Metabolism*. 56, 723-31
- Hill, J.O.; Peters, J.C.; Swift, L.L.; Yang, D.; Sharp, T.; Abumrad, N.; Greene, H.L. (1990): Changes in blood lipids during six days of overfeeding with medium or long chain Triglyzerides. *J of Lipid Research*. Vol,31., 407-16.
- Ho, S.Y.; Storch, J. (2001): Common mechanisms of monoacylglycerol and fatty acid uptake by human intestinal Caco-2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 281, C1106-1117
- Hotamisligil, G.S.; Peraldi, P.; Budavari, A.; Ellis, R.; White, M.F.; Spiegelman, B.M. (1996): IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 271, 665-668
- Humphreys, P.; McCarthy, M.; Tuomilehto, J.; Tuomilehto-Wolf, E.; Stratton, I.; Morgan, R.; Rees, A.; Owens, D.; Stengård, J.; Nissinen, A.; et al. (1994): Chromosome 4q locus associated with insulin resistance in Pima Indians. Studies in three European NIDDM populations. *Diabetes*. 43, 800-4
- Janke, J.; Engeli, S.; Gorzelnjak, K.; Luft, F.C.; Sharma, A.M. (2002): Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*.10, 1-5
- Juhan-Vague, I.; Morange, P.; Renucci, J.F.; Alessi, M.C. (1999): Fibrinogen, obesity and insulin resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis*.10 Suppl 1, 25-28
- Kaplan, N.M. (1989): The deadly quartet. Upper-body obesity, Glukose intolerance, hyperTriglyzeridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 149, 1514 – 1520
- Kasai, M.; Maki, H.; Nosaka, N.; Aoyama, T.; Ooyama, K.; Uto, H.; Okazaki, M.; Igarashi, O.; Kondo, K. (2003): Effect of medium-chain triglycerides on the postprandial triglyceride concentration in healthy men. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67, 46-53.
- Kasai, M.; Nosaka, N.; Maki, H.; Suzuki, Y.; Takeuchi, H.; Aoyama, T.; Ohra, A.; Harada, Y.; Okazaki, M.; Kondo, K. (2002): Comparison of diet-induced thermogenesis of foods containing medium- versus long-chain triacylglycerols. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 48, 536-40

- Kern, M.; Lagomarcino, N.D.; Misell, L.M.; Schuster, V. (2000): The effect of medium-chain triacylglycerols on the blood lipid profile of male endurance runners. *J Nutr Biochem.* 11, 288-92
- Kersten, S.; Desvergne, B.; Wahli, W. (2000): Roles of PPARs in health and disease. *Nature.* 405, 421-424
- Kritchevsky, D.; Tepper, S.A. (1965): Influence of medium chain Triglyceride (MCT) on cholesterol metabolism in rats. *J Nutr.* 86, 67-72
- Krotkiewski, M. (2001): Value of VLCD supplementation with medium chain Triglycerides. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25, 1393-400
- Kubota, N.; Terauchi, Y.; Miki, H.; Tamemoto, H.; Yamauchi, T.; Komeda, K.; Satoh, S.; Nakano, R.; Ishii, C.; Sugiyama, T.; Eto, K.; Tsubamoto, Y.; Okuno, A.; Murakami, K.; Sekihara, H.; Hasegawa, G.; Naito, M.; Toyoshima, Y.; Tanaka, S.; Shiota, K.; Kitamura, T.; Fujita, T.; Ezaki, O.; Aizawa, S.; Kadowaki, T. (1999): PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell.* 4, 597-609
- Levy, E.; Roy, C.C.; Goldstein, R.; Bar-On, H.; Ziv, E. (1991): Metabolic fate of chylomicrons obtained from rats maintained on diets varying in fatty acid composition. *J Am Coll Nutr.* 10, 69-78
- Li, Y.; Fisher, E.; Klapper, M.; Boeing, H.; Pfeiffer, A.; Hampe, J.; Schreiber, S.; Burwinkel, B.; Schrezenmeir, J.; Döring, F. (2006): Association between functional FABP2 promoter haplotype and type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 38, 300-7
- Lutton, C.; Magot, T.; Mathé, D.; Sulpice, J.C.; Chevallier, F. (1983): Effect of short- or medium-chain fatty acids on cholesterol dynamics in the rat. *Ann Nutr Metab.* 27, 162-71
- Lutz, O.; Lave, T.; Frey, A.; Meraihi, Z.; Bach A.C. (1989): Activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase on long- and medium-chain Triglyceride emulsions used in parenteral nutrition. *Metabolism.* 38, 507-13
- Mekki, N.; Christofilis, M.A.; Charbonnier, M.; Atlan-Gepner, C.; Defoort, C.; Juhel, C.; Borel, P.; Portugal, H.; Pauli, A.M.; Vialettes, B.; Lairon, D. (1999): Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and Triglyceride-rich lipoproteins in adult women. *J Clin Endocrinol Metab.* 84, 184-91

- Mensink, R.P.; Zock, P.L.; Kester, A.D.; Katan, M.B. (2003): Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1146-55
- Metges, C.C.; Wolfram, G. (1991): Medium- and long-chain Triglycerides labeled with ¹³C: a comparison of oxidation after oral or parenteral administration in humans. *J Nutr.* 121, 31-6
- Nagaev, I.; Smith, U. (2001): Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 285, 561-564
- Nosaka, N.; Maki, H.; Suzuki, Y.; Haruna, H.; Ohara, A.; Kasai, M.; Tsuji, H.; Aoyama, T.; Okazaki, M.; Igarashi, O.; Kondo, K. (2003): Effects of margarine containing medium-chain triacylglycerols on body fat reduction in humans. *J Atheroscler Thromb.* 10, 290-8
- Papamandjaris, A.A.; White, M.D.; Raeini-Sarjaz, M.; Jones, P.J. (2000): Endogenous fat oxidation during medium chain versus long chain Triglyceride feeding in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24, 1158-66
- Pihlajamaki, J.; Rissanen, J.; Heikkinen, S.; Karjalainen, L.; Laakso, M. (1997): Codon 54 polymorphism of the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene is associated with dyslipidemias but not with insulin resistance in patients with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17, 1039-1044
- Poulsen, P.; Vaag, A.; Kyvik, K.; Beck-Nielsen, H. (2001): Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia.* 44, 537-543
- Pratley, R.E.; Baier, L.; Pan, D.A.; Salbe, A.D.; Storlien, L.; Ravussin, E.; Bogardus, C. (2000): Effects of an Ala54Thr polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein on responses to dietary fat in humans. *J Lipid Res.* 41, 2002-2008
- Prochazka, M.; Lillioja, S.; Tait, J.F.; Knowler, W.C.; Mott, D.M.; Spraul, M.; Bennett, P.H.; Bogardus, C. (1993): Linkage of chromosomal markers on 4q with a putative gene determining maximal insulin action in Pima Indians. *Diabetes.* 42, 514-9

- Rader, D.J. (2000): Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med.* 343, 1179-1182
- Randle, P.J.; Garland, P.B.; Newsholme, E.A.; Hales, C.N. (1965): The Glukose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 131, 324-333
- Riccardi, G.; Rivellese, A.A. (2000): Dietary treatment of the metabolic syndrome--the optimal diet. *Br J Nutr.* 83 Suppl 1, 143-148
- Roth, B.; Ekelund, M.; Fan, B.G.; Hägerstrand, I.; Salehi, A.; Lundquist, I.; Nilsson-Ehle, P. (1998): Biochemical and ultra-structural reactions to parenteral nutrition with two different fat emulsions in rats. *Intensive Care Med.* 24, 716-24
- Sanders, T.A.; de Grassi, T.; Miller, J.G.; Morissey, J.H. (2000): Influence of fatty acid chain length and cis/trans isomerization on postprandial lipemia and factor VII in healthy subjects (postprandial lipids and factor VII). *Atherosclerosis* 149, 413-420.
- Schrezenmeir, J. (1996): Hyperinsulinemia, hyperproinsulinemia and insulinresistance in the metabolic syndrome. *Experientia* 52, 426-432
- Schrezenmeir, J.; Fenselau, S.; Keppler, I.; Abel, J.; Orth, B.; Laue, C.; Sturmer, W.; Fauth, U.; Halmagyi, M.; Marz, W. (1997): Postprandial Triglyzeride high response and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 827, 353-368
- Schrezenmeir, J.; Keppler, I.; Fenselau, S.; Weber, P.; Biesalski, H.K.; Probst, R.; Laue, C.H.; Zuchhold, H.D.; Prellwitz, W.; Beyer, Y. (1993): The phenomenon of high Triglyzeride response to an oral lipid load in healthy subjects and its link to the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 683, 302-314
- Shulman, G.I. (2000): Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 106, 171-176
- Steppan, C.M.; Bailey, S.T.; Bhat, S.; Brown, E.J.; Banerjee, R.R.; Wright, C.M.; Patel, H.R.; Ahima, R.S.; Lazar, M.A. (2001): The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 409, 307-312
- Stremmel, W.; Lotz, G.; Strohmeyer, G.; Berk, P.D. (1985): Identification, isolation, and partial characterization of a fatty acid binding protein from rat jejunal microvillous membranes. *J Clin Invest.* 75, 1068-1076

- Sweetser, D.A.; Birkenmeier, E.H.; Klisak, I.J.; Zollman, S.; Sparkes, R.S.; Mohandas, T.; Lusic, A.J.; Gordon, J.I. (1987): The human and rodent intestinal fatty acid binding protein genes. A comparative analysis of their structure, expression, and linkage relationships. *J Biol Chem.* 262, 16060-16071
- Swift, L.L.; Hill, J.O.; Peters, J.C.; Greene, H.L. (1990): Medium-chain fatty acids: evidence for incorporation into chylomicron Triglyzerides in human. *Am J Clin Nutr.* 52, 834-836.
- Swift, L.L.; Hill, J.O.; Peters, J.C.; Greene, H.L. (1992): Plasma lipids and lipoproteins during 6 d of maintenance feeding with long- chain, medium- chain and mixed- chain Triglyzerides. *Am J Clin Nutr.* 56, 881-886.
- Szanto, I.; Kahn, C.R. (2000): Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. *Proc Natl Acad Sci USA.* 29 , 2355-2360
- Tholstrup, T.; Ehnholm, C.; Jauhiainen, M.; Petersen, M.; Hoy, C.E.; Lund, P.; Sandström, B. (2004): Effects of medium- chain fatty acids and oleic acid on blood lipids, lipoproteins, Glukose, insulin and lipid transfer protein activities. *Am J Clin Nutr;* 79, 564-9.
- Tsai, Y.H.; Park, S.; Kovacic, J.; Snook, J.T. (1999): Mechanisms mediating lipoprotein responses to diets with medium-chain Triglyzeride and lauric acid. *Lipids.* 34, 895-905
- Tsuji, H.; Kasai, M.; Takeuchi, H.; Nakamura, M.; Okazaki, M.; Kondo, K. (2001): Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women. *J Nutr.* 131, 2853-9
- Turkenkopf, I.J.; Maggio, C.A.; Greenwood, M.R. (1982): Effect of high fat weanling diets containing either medium-chain Triglyzerides or long-chain Triglyzerides on the development of obesity in the Zucker rat. *J Nutr.* 112, 1254-63
- Uzawa, H.; Schlierf, G.; Chirman, S.; Michaels, G.; Wood, P.; Kinsell, L.W. (1964): Hyperglyceridemia resulting from intake of medium chain Triglyzerides. *Am J Clin Nutr.* 15, 365-9

- van der Vusse, G.J.; van Bilsen, M.; Glatz, J.F.; Hasselbaink, D.M.; Luiken, J.J. (2002): Critical steps in cellular fatty acid uptake and utilization. *Mol Cell Biochem.* 239, 9-15
- Weiss, E.P.; Brown, M.D.; Shuldiner, A.R.; Hagberg, J.M. (2002): Fatty acid binding protein-2 gene variants and insulin resistance: gene and gene-environment interaction effects. *Physiol Genomics.* 10, 145-157
- Yamauchi, T.; Kamon, J.; Waki, H.; Terauchi, Y.; Kubota, N.; Hara, K.; Mori, Y.; Ide, T.; Murakami, K.; Tsuboyama-Kasaoka, N.; Ezaki, O.; Akanuma, Y.; Gavrilova, O.; Vinson, C.; Reitman, M.L.; Kagechika, H.; Shudo, K.; Yoda, M.; Nakano, Y.; Tobe, K.; Nagai, R.; Kimura, S.; Tomita, M.; Froguel, P.; Kadowaki, T. (2001): The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 7, 941-946
- Yost, T.J.; Erskine, J.M.; Gregg, T.S.; Podlecki, D.L.; Brass, E.P.; Eckel, R.H. (1994): Dietary substitution of medium chain Triglycerides in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus in an ambulatory setting: impact on glycemic control and insulin-mediated Glucose metabolism. *J Am Coll Nutr.* 13, 615-22
- Zakim, D. (1996): Fatty acids enter cells by simple diffusion. *Proc Soc Exp Biol Med.* 212, 5-14

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: FABP2-Promotorpolymorphismus, dargestellt sind die beiden Haplotypen A und B	4
Abb. 2: Resorption von LCT im Intestinaltrakt	6
Abb. 3: Verlauf der Triglyzeridkonzentrationen vor und nach Intervention in den LCT-Gruppen.....	21
Abb. 4: Verlauf der Triglyzeridkonzentrationen vor und nach Intervention in den MCT-Gruppen.....	23
Abb. 5: Verlauf der Glukosekonzentrationen vor und nach Intervention in den LCT-Gruppen.....	25
Abb. 6: Verlauf der Glukosekonzentrationen vor und nach Intervention in den MCT-Gruppen.....	27
Abb. 7: Verlauf der Insulinkonzentrationen vor und nach Intervention in den LCT-Gruppen.....	29
Abb. 8: Verlauf der Insulinkonzentrationen vor und nach Intervention in den MCT-Gruppen.....	30
Abb. 9: Boxplots der Abweichung der HDL-Mittelwerte in den vier Gruppen.....	32
Abb. 10: Boxplots der Abweichung der Nüchtern-Glukosespiegel in den vier Gruppen	34
Abb. 11: Boxplots der Abweichung der Gesamtcholesterinwerte in den vier Gruppen	34
Abb. 12: Boxplots der Abweichung der Nüchternglukose in den vier Gruppen, Subgruppe BMI > 25 kg/m ²	37
Abb. 13: Boxplots der Abweichung der Glukose-Maxima in den vier Gruppen, Subgruppe BMI > 25 kg/m ²	38

Abb. 14: Boxplots der Abweichung der Glukose AUC in den vier Gruppen,
Subgruppe BMI > 25 kg/m².....38

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Blutentnahmeschema oMTT	11
Tab. 2: Zusammensetzung der MCT- und LCT-Fette.....	14
Tab. 3: Testprinzip der enzymatischen Analyse der Triglyzeride.....	15
Tab. 4: Testprinzip der enzymatische Bestimmung der Glukosekonzentration	16
Tab. 5: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung.....	18
Tab. 6: Vergleich der Ausgangswerte der LCT- und MCT-Gruppe.....	18
Tab. 7: Vergleich der Ausgangswerte der beiden LCT-Gruppen.....	19
Tab. 8: Vergleich der Ausgangswerte der beiden MCT-Gruppen.....	19
Tab. 9: Triglyzeridkonzentrationen [mg/dl] ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) nüchtern und bis zu 9 Stunden postprandial bei Probanden der LCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach oMTT- Belastung.....	20
Tab.10: Triglyzeridkonzentrationen [mg/dl] ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) nüchtern und bis zu 9 Stunden postprandial bei Probanden der MCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach oMTT- Belastung.....	22
Tab. 11: Glukosekonzentrationen [mg/dl] ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) nüchtern und bis zu 5 Stunden postprandial bei Probanden der LCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach OGTT- Belastung.....	24
Tab. 12: Glukosekonzentrationen [mg/dl] ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) nüchtern und bis zu 5 Stunden postprandial bei Probanden der MCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach OGTT- Belastung.....	26
Tab. 13: Insulinkonzentrationen [$\mu\text{U/ml}$] ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) nüchtern und bis zu 5 Stunden postprandial bei Probanden der LCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach OGTT- Belastung.....	28

Tab. 14: Insulinkonzentrationen [$\mu\text{U/ml}$] ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) nüchtern und bis zu 5 Stunden postprandial bei Probanden der MCT - Gruppe, an Tag 0 und 14, nach OGTT- Belastung.....	30
Tab. 15: Gesamtcholesterin, HDL und LDL nüchtern bei Probanden der LCT - Gruppe, an Tag 0 und 14.....	31
Tab. 16: Gesamtcholesterin, HDL und LDL nüchtern bei Probanden der MCT - Gruppe, an Tag 0 und 14.....	31
Tab. 17: Einfluß der Diätform und des Genotyps auf die Änderung der Stoffwechselfparameter, Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse	33
Tab. 18: Einfluß des Genotyps auf die Änderung der signifikanten Stoffwechselfparameter, Ergebnisse des Scheffe-Tests	35
Tab. 19: Deskriptive Statistik der Probanden mit einem BMI > 25 kg /m ² (n=59)	36
Tab. 20: Einfluß der Diätform und des Genotyps auf die Änderung der Stoffwechselfparameter, Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse bei Probanden mit BMI > 25 kg/m ²	37
Tab. 21: Einfluß von Genotyp und Diät auf die Änderung der signifikanten Stoffwechselfparameter, Ergebnisse des Scheffe-Tests bei den Probanden mit BMI > 25 kg/m ²	39

Abkürzungsverzeichnis

ATIII	Adult Treatment Panel III
AUC	Area under the curve
BB	Blutbild
BMI	Body mass index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FABP	Fatty acid binding protein
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Insulinresistenz
LCT	Long chain triglyzerides
LDL	Low density lipoprotein
MCT	Medium chain triglyzerides
MICK	Metabolic intervention cohorte Kiel
oMTT	oraler metabolischer Toleranztest
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PCR	Polymerase chain reaction
Pp	postprandial
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
RNA	Ribonukleinsäure
TG	Triglyzeride
WHR	Waist to hip ratio

Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Diana Rubin für die Möglichkeit dieses Thema zu bearbeiten, für die wissenschaftlichen Diskussionen, ihre Anregungen, Ratschläge und nicht zuletzt ihrer Geduld.

Herrn Prof. Schrezenmeir danke ich für die guten Arbeitsbedingungen an der Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel (BfEL, Standort Kiel) und für die Übernahme des Koreferats.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern, Auszubildenden und Schülern der Physiologie und Biochemie der Ernährung an der BfEL, sowie allen Probanden für ihre gute Mitarbeit.

Danken möchte ich ebenfalls Wibke Bitter für die Kontaktaufnahme, die Unterstützung und das gemeinsame „Durchkämpfen“.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern und Christin Deege, die mich in all meinen Plänen und Entscheidungen bestärkt und unterstützt haben.

Dennis Matusch

Persönliche Angaben: Geburtsdatum: 17.09.1979
Geburtsort: Hannover
Familienstand: Ledig

Ausbildung:

Juli 1999	Allgemeine Hochschulreife am Hölty-Gymnasium Wunstorf
Oktober 2000 bis Oktober 2003	Studium der Medizin Georg August Universität Göttingen
Oktober 2003 bis Oktober 2005	Studium der Medizin Christian Albrechts Universität Kiel
Oktober 2005 bis Oktober 2006	Praktisches Jahr Pius Hospital Oldenburg
Oktober 2006	3. Staatsexamen Universität Göttingen
Oktober 2006	Vollapprobation als Arzt
Seit Januar 2007	Assistenzarzt Evangelischen Krankenhaus Oldenburg Klinik für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin

Promotion: April 2004 Promotionsarbeit, Max Rubner-Institut
Bundesforschungsinstitut für Ernährung
und Lebensmittel