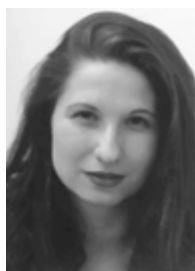


Die Insulinresistenz ist das pathogenetische Bindeglied verschiedener Stoffwechselstörungen, die in ihrer Summe das metabolische Syndrom ergeben. In drei Experimenten an Wistar-Ratten wurde untersucht, inwieweit unterschiedliche Anteile von Fetten verschiedener Qualität sowie Kohlenhydraten in einer standardisierten Diät die Insulinsensitivität, Fettspeicher in Leber und Muskulatur und bestimmte Stoffwechselfparameter beeinflussen.

Wie beeinflussen Nahrungsfette und -kohlenhydrate die Wirkung von Insulin?



Dr. Silvia Wein¹
E-Mail: wein
@aninut.uni-kiel.de

¹Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel

²Institut für Experimentelle Endokrinologie, Slowakische Akademie der Wissenschaften, Bratislava, Slowakei

³Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung, Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe

⁴derzeit: Schwartauer Werke GmbH & Co.KG&A, Bad Schwartau

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

In der Pathogenese der Insulinresistenz sind solche Störungen von besonderer Relevanz, die die intrazelluläre Signalkaskade betreffen, welche durch die Bindung von Insulin an den Insulinrezeptor ausgelöst wird [1]. Ist beispielsweise der über den so genannten Phosphatidylinositol-3'-kinase (PI3K)-Weg gesteuerte Einbau des Glukosetransporters Typ 4 (GLUT4) in die Zellmembran gestört, kann Insulin seine blutglukosesenkende Wirkung aufgrund der nicht gesteigerten Aufnahmekapazität für Glukose im weißen Fettgewebe und Skelettmuskel nicht vollständig entfalten [2]. Dies bedingt wiederum einen Anstieg der Blutglukosekonzentration. Besteht die Störung über einen längeren Zeitraum, kann es zu erheblichen Gewebeschädigungen, insbesondere der Nerven und Blutgefäße kommen. Häufig wird aufgrund des Fehlens klarer Symptome das frühe Stadium der Erkrankung nicht erkannt, was zur Folge hat, dass fast die Hälfte aller Betroffenen nicht wissen, dass sie an einer lebensbedrohlichen Krankheit leiden [3]. Derzeit sind weltweit schätzungsweise 130 Millionen Menschen betroffen und man geht davon aus, dass im Jahr 2030 weltweit 366 Millionen Menschen an Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) erkrankt sein werden [4].

Eng verbunden mit der Entstehung einer Insulinresistenz ist die Adipositas. Aus vielen Studien zum DMT2 geht her-

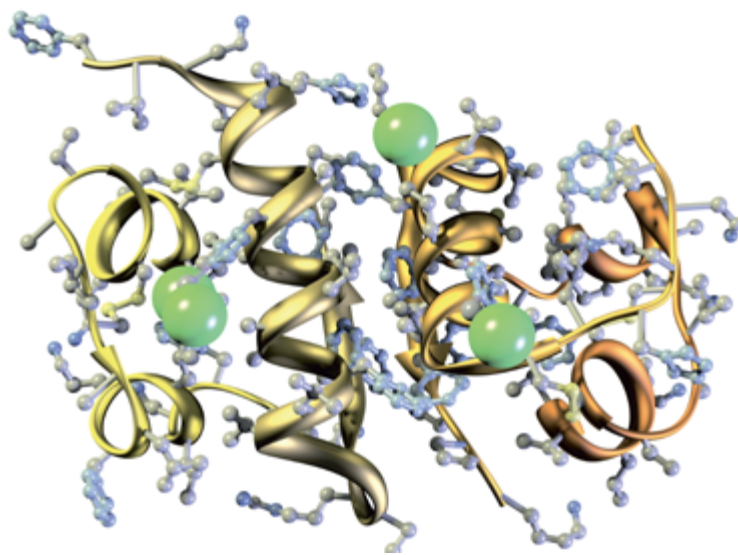
vor, dass die Veränderung von Lebensgewohnheiten (diätetische Maßnahmen und Bewegung), die mit der Reduktion von Übergewicht einhergehen, einen erheblichen Beitrag zur Prävention der Erkrankung leisten und darüber hinaus effektiver als eine medikamentöse Behandlung sind [5].

Im Rahmen von diätetischen Maßnahmen wird insbesondere eine verringerte Aufnahme von langkettigen gesättigten Fettsäuren (FS) als vorteilhaft angesehen, da diese die Entstehung einer Insulinresistenz zu fördern scheinen. Mehrfach ungesättigte sowie mittellangkettige gesättigte Fettsäuren (C:8–C:10) scheinen dagegen diesbezüglich unkritisch zu sein bzw. der Entwicklung dieser Erkrankungen entgegenzuwirken.

Um einerseits den Einfluss von Fettsäurenkettenlänge und -sättigungsgrad, andererseits aber auch den Einfluss der Hauptenergiequelle (Kohlenhydrate vs. Fett) auf die Entwicklung der Insulinresistenz am Modelltier Wistar-Ratte zu untersuchen, wurden drei Experimente durchgeführt. Die Wistar-Ratte ist ein genetisch nicht modifizierter Auszuchtstamm, der im Rahmen einer diätetischen Intervention eine Insulinresistenz entwickelt [6] und sich daher besonders gut eignet, um den Einfluss der Ernährung vor einem unbekanntem genetischen Hintergrund zu prüfen.

Weitere Autoren:

Prof. Dr. Elena Šeböková²,
Dr. Daniela Gasperiková²,
Dr. Berit Adolphi^{1,3,4},
Prof. Dr. Iwar Klimes²,
Dr. Maria Pfeuffer³,
Prof. Dr. Jürgen Schrenmeier³ und Prof. Dr. Siegfried Wolfram¹



Bei vorliegender Insulinresistenz ist das körpereigene Insulin (Strukturmodell eines Insulin-Heterodimers mit gebundenen Zink-Atomen) nicht ausreichend wirksam, der Blutzuckerspiegel überschreitet den Normbereich von 80–120 mg/dl

Studiendesign und Methoden

Experiment 1

In einer ersten Versuchsreihe wurde geprüft, ob der Zusatz mehrfach ungesättigter Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA: n3, Fischöl bzw. n6, Borretschöl) zu einer Hochfett-diät nach einer Fütterungsdauer von 4 Wochen die Insulinsensitivität beeinflusste [7]. Dazu erhielten jeweils 15 männliche Wistar-Ratten eine der folgenden Diäten für 4 Wochen zur *ad libitum*-Aufnahme:

- Kontrolldiät (fettarme kommerzielle Haltungsdiät) = Gruppe K
- Hochfett-diät (44 g Fett/kg Frischmasse; FS: 50 % gesättigte, 40 % einfach ungesättigte, 10 % mehrfach ungesättigte) = Gruppe HF
- n3-PUFA-supplementierte Hochfett-diät (10 Gewichtsprozent der gesättigten FS ersetzt durch Fischöl (EPAX TG, Pronova Biocare, Sandefjord, Norwegen) = Gruppe HFFÖ
- n6-PUFA-supplementierte Hochfett-diät (18,5 Gewichtsprozent der gesättigten FS ersetzt durch Borretschöl (FS: 23,9 % C18:3 γ ; Flavako s. r. o., Pardubice, Tschechische Republik.) = Gruppe HFBÖ

Futter wurde täglich frisch vorgelegt, der Futterverbrauch durch tägliche Rückwaage der Futterreste ermittelt. Das Körpergewicht wurde wöchentlich bestimmt. Am Ende der Fütterungsperiode wurde bei allen Tieren ein euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp (EHC) durchgeführt, der als Goldstandard zur Erfas-

sung der Insulinsensitivität *in vivo* gilt [8]. Die dabei ermittelte Glukoseinfusionsrate (GIR) spiegelt vor allem die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur wieder und ist somit ein Maß für die Insulinsensitivität dieses Gewebes. Des Weiteren wurden Nüchtern-Blutparameter (Triacyglyzerine [TG], Glukose [GLU] und Insulin) sowie der TG-Gehalt in verschiedenen Geweben (Skelettmuskel, Leber) bestimmt.

Experiment 2

Die zweite Versuchsreihe entsprach vom Versuchsdesign der ersten Fütterungsstudie und zielte darauf ab, den Einfluss a) der Kettenlänge gesättigter FS und b) der Energiequelle auf die Insulinsensitivität zu erfassen. Jeweils 12 Ratten erhielten für die Dauer von vier Wochen entweder eine Hochfett-diät (20 g Fett/kg Frischmasse), die TG aus langkettigen (LCT_{sat} = *long chain saturated tri-*

glyceride, FS der Kettenlänge 44 % C16:0 und 56 % C18:0, Unilever) oder mittellangkettigen (MCT_{sat} = *medium chain saturated triglyceride*, FS der Kettenlänge 70 % C8:0 und 30 % C10:0, Unilever) gesättigten FS enthielt bzw. eine fettarme (5 g Fett/kg Frischmasse) kohlenhydratreiche (Maisstärke) Diät (HCH). Alle in diesem Versuch eingesetzten Diäten waren isokalorisch (13 KJ/kg) und isonitrogen (17 g/kg) und enthielten die gleiche Menge essenzieller Fettsäuren (Zugabe von Sojaöl). Neben der Bestimmung der Insulinsensitivität mittels EHC wurde zusätzlich der HOMA (homoeostasis model assessment)-Index (Produkt der Nüchternkonzentrationen von Insulin und Glukose) berechnet [9]. Dieser aus der Humanmedizin stammende Index lässt auch bei Ratten eine hinreichend genaue Einschätzung der Insulinsensitivität mit geringem Aufwand zu [10]. Zusätzlich wurden die Nüchtern-Konzentrationen von Tri-

Glossar:

EHC = Euglykämischer Hyperinsulinämischer Clamp, „Goldstandard-Methode“ zur Ermittlung der Insulinsensitivität *in vivo*. Aus der Glukoseinfusionsrate während definierter Insulinkonzentrationen im Rahmen einer kombinierten Insulin-Glukose-Infusionstechnik wird die Insulinsensitivität der Gewebe berechnet.

| Parameter | K | HF | HF+FÖ | HF+BÖ |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gewichtszunahme ¹ (g) | 78 ± 5 ^a | 89 ± 9 ^a | 64 ± 8 ^a | 81 ± 5 ^a |
| Futtermittelverbrauch (g/kg/d) | 82 ± 2 ^a | 59 ± 3 ^b | 49 ± 5 ^b | 52 ± 3 ^b |
| Serum-Glukose (mmol/l) | 5,1 ± 0,4 ^a | 5,5 ± 0,3 ^a | 5,2 ± 0,2 ^a | 6,1 ± 0,2 ^a |
| Serum-Insulin (μU/ml) | 8,7 ± 1,6 ^a | 23,4 ± 5,0 ^b | 11,2 ± 2,2 ^a | 18,6 ± 4 ^b |
| Serum-TG (mmol/l) | 2,3 ± 0,3 ^a | 4,2 ± 0,1 ^b | 1,2 ± 0,3 ^c | 3,2 ± 0,4 ^{ab} |
| Serum-FFA (mmol/l) | 0,5 ± 0,01 ^a | 1,2 ± 0,1 ^b | 0,7 ± 0,2 ^a | 1,0 ± 0,1 ^b |

¹kumulativ über den gesamten Versuchszeitraum
Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM (n=15); Werte mit unterschiedlichen Buchstaben in einer Reihe unterscheiden sich signifikant (ANOVA, p < 0,05); FFA = freie Fettsäuren; HF = Hochfett-diät; HF+FÖ = Fischöl-supplementierte Hochfett-diät; HF+BÖ = Borretschöl-supplementierte Hochfett-diät; K = Kontrolle, fettarme Haltungsdiät; TG = Triacyglyzerine

Tab. 1: Tiercharakteristika und Serumparameter (12 Stunden gefastet) nach vierwöchiger Fütterung mit Hochfett-diäten mit und ohne Supplementierung von Fisch- bzw. Borretschöl

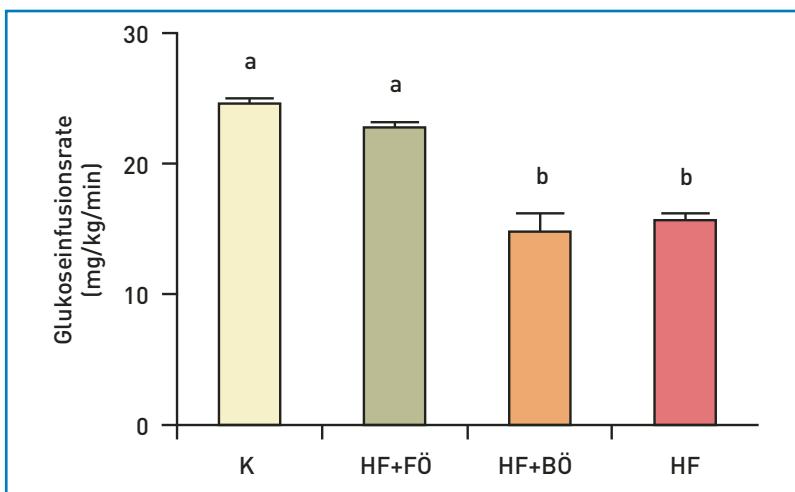


Abb. 1: Einfluss von Fisch- und Borretschöl auf die Insulinsensitivität. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM (n = 10); Balken mit unterschiedlichen Buchstaben unterscheiden sich signifikant (ANOVA, p < 0,05); HF = Hochfettdiät; HF+FÖ = Fischöl-supplementierte Hochfettdiät; HF+BÖ = Borretschöl-supplementierte Hochfettdiät; K = Kontrolle, fettarme Haltungsdiät

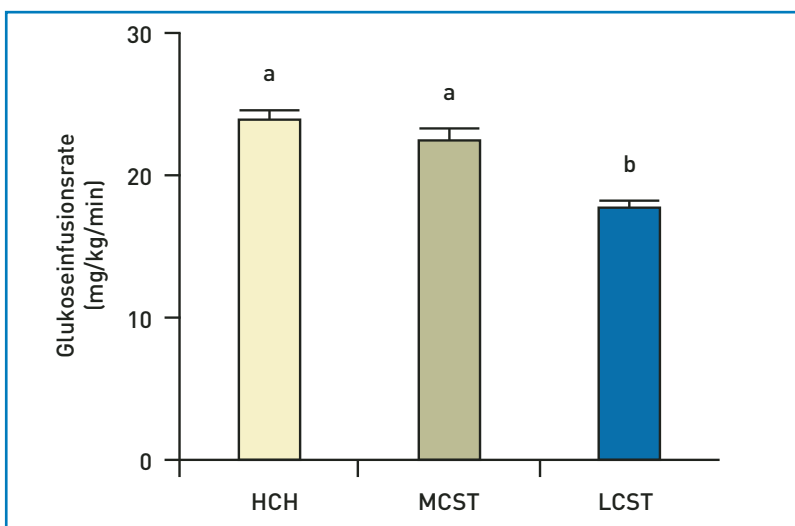


Abb. 2: Einfluss von Fettsäurenkettenlänge (LCT_{sat} vs. MCT_{sat}) und Energiequelle (Fett vs. Stärke) auf die Insulinsensitivität. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM (n = 12); Balken mit unterschiedlichen Buchstaben unterscheiden sich signifikant (ANOVA, p < 0,05) HCH = fettarme, kohlenhydratreiche Diät; LCT_{sat} = Hochfettdiät, C16:0 und C18:0; MCT_{sat} = Hochfettdiät, C8:0 und C10:0

| Parameter | K | HF | HF+FÖ | HF+BÖ |
|----------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Leber, TG (mmol/g) | 5 \pm 0,5 ^a | 20 \pm 4,2 ^b | 11 \pm 2,4 ^c | 20 \pm 2 ^b |
| Leber, FFA (mmol/g) | 0,72 \pm 0,08 ^a | 1,03 \pm 0,06 ^b | 0,83 \pm 0,09 ^a | 1,49 \pm 0,12 ^c |
| Muskel, TG (mmol/g) | 1,6 \pm 0,2 ^a | 2,8 \pm 0,3 ^b | 1,9 \pm 0,3 ^a | 2,7 \pm 0,3 ^{ab} |
| Muskel, FFA (mmol/g) | 0,53 \pm 0,04 ^{ab} | 0,38 \pm 0,03 ^a | 0,42 \pm 0,06 ^{ab} | 0,65 \pm 0,04 ^b |

Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM (n=15); Werte mit unterschiedlichen Buchstaben in einer Reihe unterscheiden sich signifikant (ANOVA, p < 0,05); FFA = freie Fettsäuren; HF = Hochfettdiät; HF+FÖ = Fischöl-supplementierte Hochfettdiät; HF+BÖ = Borretschöl-supplementierte Hochfettdiät; K = Kontrolle, fettarme Haltungsdiät; TG = Triacylglycerine

Tab. 2: Effekte der n3- und n6-PUFA in Hochfettdiäten auf den Gehalt von Triacylglycerin und freien Fettsäuren in Leber und Skelettmuskel nach vierwöchiger Fütterungsdauer

acylglycerinen, Glukose, Insulin, Adiponektin und Leptin im Blut sowie der TG-Gehalt in Skelettmuskulatur und Leber bestimmt.

Experiment 3

In einer dritten Versuchsreihe wurde der Einfluss der drei Diäten LCT_{sat}, MCT_{sat} und HCH auf die Entwicklung der Insulinresistenz und ausgewählte Serumparameter nach Langzeitapplikation geprüft. Das Versuchsdesign entsprach dem der zweiten Versuchsreihe, jedoch erhielten die Tiere die Diäten für jeweils 16 Wochen zur *ad libitum*-Aufnahme.

Statistisches Verfahren: Die einfaktorielle Varianzanalyse mit Einzelvergleichen nach Tukey (Tukey HSD = Tukey's honest significant difference) erfolgte mittels GraphPad Prism version 4.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com).

Ergebnisse und Diskussion

Experiment 1

Zwischen den Fütterungsgruppen der ersten Versuchsreihe ergaben sich bei *ad libitum*-Futteraufnahme keine Unterschiede in Bezug auf die Entwicklung der Körpermasse. Entsprechend dem höheren Energiegehalt der Hochfettdiäten im Vergleich zur fettarmen Diät (K) war der Futteraufwand (eingesetzte Futtermenge) dort erwartungsgemäß geringer (♦ Tabelle 1). Bei den Tieren der HF- sowie der HFBÖ-Gruppe waren die Nüchtern-Serumkonzentrationen von Insulin, bei unveränderten Glukosekonzentrationen, im Vergleich zu den beiden anderen Fütterungsgruppen (K und HFFÖ) erhöht, was als kompensatorische Reaktion des Organismus auf eine eingeschränkte Insulinwirkung gewertet werden kann (♦ Tabelle 1) [11]. Dieser Befund weist auf eine Steigerung der Insulinsensitivität durch die Aufnahme von Fischöl hin, welche zu einer Normalisierung der Serum-Insulinkonzentration führt. Dies konnte auch in anderen Studien gezeigt werden [12]. Neben der gesteigerten In-

sulinausschüttung führte die Hochfett-diät auch zu einem Anstieg der Konzentrationen von TG und FFA im Serum (◆ Tabelle 1) sowie einer gesteigerten Akkumulation von TG und FFA in Skelettmuskulatur und Leber (◆ Tabelle 2). Nur der Zusatz von Fischöl (n3-PUFA) zur Hochfett-diät, nicht aber der von Borretschöl (n6-PUFA), bewirkte eine Angleichung der Serumlipide (TG und FFA) an die fettarm gefütterte Kontrollgruppe. Die Supplementierung mit Fischöl konnte als einzige Diätvariante den durch die Hochfett-diät bedingten Anstieg von TG und FFA in beiden Geweben verhindern (◆ Tabelle 2). Die Borretschöl-Supplementierung wirkte sich auf die Konzentration freier Fettsäuren in den Geweben noch schlechter aus als die Hochfett-diät ohne Zusatz. Die Aufnahme der Hochfett-diät führte, verglichen mit der Kontrollgruppe, zu einer deutlichen Abnahme der Insulinsensitivität, was sich in einer um 60 % reduzierten Glukosinfusionsrate manifestierte (◆ Abbildung 1). Während Borretschöl keinen Effekt auf diesen Parameter hatte, konnte die Supplementierung mit Fischöl die Abnahme der Insulinsensitivität verhindern (◆ Abbildung 1).

Experiment 2

Auch in der zweiten Versuchsreihe ergaben sich nach vierwöchiger Fütterungsperiode zwischen den Diätgruppen keine Unterschiede bezüglich der Körpermassezunahme (◆ Tabelle 3). Da sich auch die Serum-Leptinkonzentrationen innerhalb der Fütterungsgruppen nicht unterscheiden und die Plasmakonzentration von Leptin durch die Fettmasse bestimmt wird [13], lässt auch dieser Befund auf ähnlich große Fettdepots bei den Tieren aller Fütterungsgruppen schließen (◆ Tabelle 3). Der Futterverzehr war dagegen in der MCT_{sat} Gruppe geringer als in den beiden anderen Fütterungsgruppen (LCT_{sat} und HCH, ◆ Tabelle 3), was auf eine höhere Verdaulichkeit der MCT_{sat}-Diät schließen lässt. Verglichen mit der stärkereichen Diät (HCH) führ-

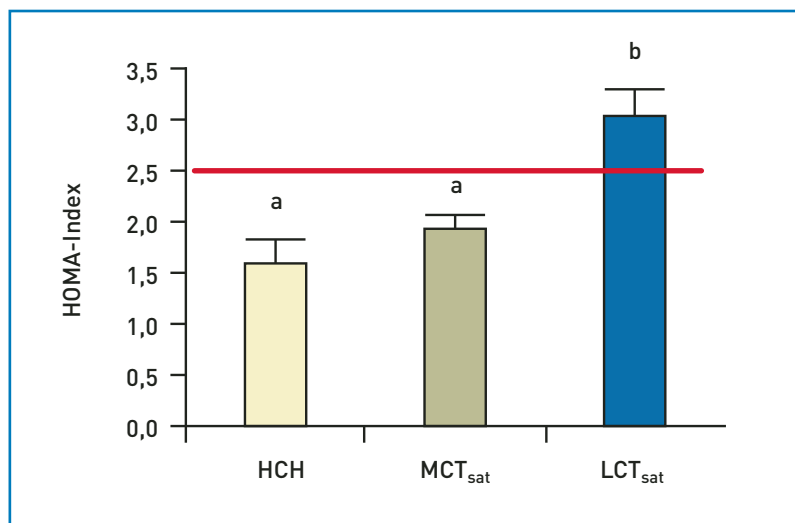


Abb. 3: Einfluss von Fettsäurenkettenlänge (LCT_{sat} vs. MCT_{sat}) und Energiequelle (Fett vs. Stärke) auf den HOMA-Index nach vierwöchiger Fütterung. Werte über 2,5 weisen auf eine eingeschränkte Insulinsensitivität hin (rote Linie). Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM (n=12); Balken mit unterschiedlichen Buchstaben unterscheiden sich signifikant (ANOVA, p < 0,05). HCH = fettarme, kohlenhydratreiche Diät; LCT_{sat} = Hochfett-diät, C16:0 und C18:0; MCT_{sat} = Hochfett-diät, C8:0 und C10:0

ten beide Hochfett-diäten jedoch zu einem Anstieg der hepatischen TG-Konzentration, während in der Skelettmuskulatur keine Unterschiede zwischen den Fütterungsgruppen auftraten (◆ Tabelle 3). Die LCT_{sat}-Diät führte im Vergleich zur MCT_{sat}- und HCH-Diät auch zu einem Anstieg der

Nüchtern-Serumkonzentrationen von Insulin und TG bei unverändert physiologischen Glukosekonzentrationen, was als Hinweis auf eine eingeschränkte Insulinwirkung gewertet werden kann (◆ Tabelle 3). Einen weiteren Hinweis hierfür liefern die in der LCT_{sat}-Gruppe im Vergleich zu

| Parameter | HCH | MCT _{sat} | LCT _{sat} |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Körpergewicht initial (g) | 280 ± 10 | 276 ± 18 | 272 ± 19 |
| Körpergewicht nach 4 Wochen (g) | 409 ± 14 | 411 ± 16 | 399 ± 14 |
| Körpermassezunahme (g) | 129 ± 6 | 135 ± 8 | 127 ± 5 |
| Futtermittelverbrauch (g/Tier/Tag) | 37,9 ± 0,8 ^a | 29,8 ± 0,8 ^b | 38,7 ± 1,0 ^a |
| Serum-Glukose (mmol/l) | 4,8 ± 0,1 | 5,0 ± 0,1 | 5,2 ± 0,2 |
| Serum-Insulin (µU/ml) | 8,4 ± 1,2 ^a | 12,0 ± 1,8 ^{ab} | 19,1 ± 3,6 ^b |
| Serum-TG (mmol/l) | 1,2 ± 0,1 ^a | 1,4 ± 0,1 ^a | 2,1 ± 0,3 ^b |
| Serum-Adiponektin (ng/ml) | 3,3 ± 0,5 ^a | 2,9 ± 0,4 ^a | 1,4 ± 0,1 ^b |
| Serum-Leptin (ng/ml) | 3,4 ± 0,8 | 3,8 ± 0,5 | 3,3 ± 0,3 |
| Leber, TG (µmol/g) | 16 ± 2 ^a | 20 ± 3 ^b | 20 ± 2 ^b |
| Muskel, TG (µmol/g) | 18 ± 1 ^a | 21 ± 1 ^b | 21 ± 1 ^b |

Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM (n=12). Werte in einer Reihe mit unterschiedlichen Buchstaben sind signifikant verschieden (ANOVA, p < 0,05); HCH = fettarme, kohlenhydratreiche Diät; LCT_{sat} = Hochfett-diät, C16:0 und C18:0; MCT_{sat} = Hochfett-diät, C8:0 und C10:0; TG = Triacylglycerine

Tab. 3: Tiercharakteristika und Serumparameter (12 Stunden gefastet) nach vierwöchiger Fütterung mit Hochfett-diäten aus gesättigten mittel- lang- bzw. langkettigen Fettsäuren oder einer stärkereichen Diät

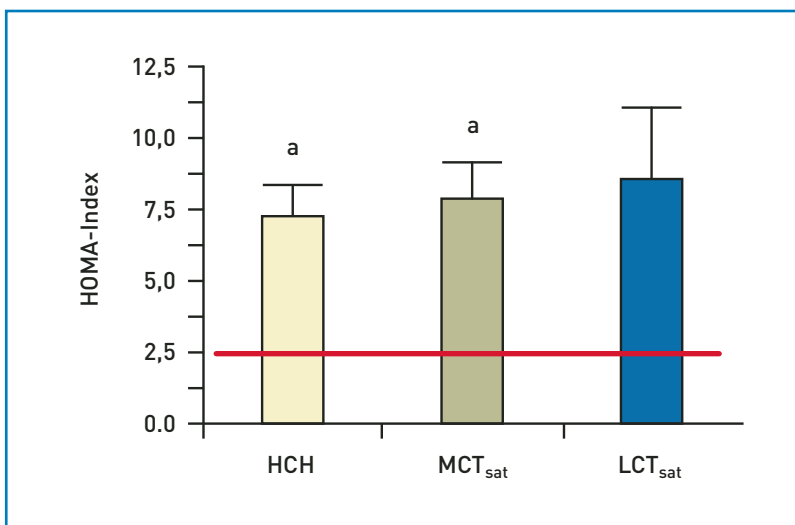


Abb. 4: Einfluss von Fettsäurenkettenlänge (LCT_{sat} vs. MCT_{sat}) und Energiequelle (Fett vs. Stärke) auf den HOMA-Index nach 16-wöchiger Fütterung. Werte über 2,5 weisen auf eine eingeschränkte Insulinsensitivität hin (rote Linie). Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM (n=6). LCT_{sat} = Hochfettdiät, C16:0 und C18:0; MCT_{sat} = Hochfettdiät, C8:0 und C10:0; HCH = fettarme, kohlenhydratreiche Diät

den beiden anderen Gruppen reduzierten Serum-Adiponektin-Konzentrationen. Sowohl in Human- als auch in Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Serum-Adiponektin-Konzentrationen im Rahmen metabolischer Dysfunktionen, Adipositas oder Insulinresistenz absanken und mit Insulinsensitivität korrelierten [14]. Dabei scheint Adiponektin seine in-

sulinsensitivierende Wirkung über eine Hemmung von Rheb zu vermitteln, was eine Reduktion der mTOR/S6K-vermittelten Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrates (IRS) am Serinrest zur Folge hat¹. Stattdessen erfolgt eine verstärkte Phosphorylierung am Tyrosinrest des IRS und von Akt² [15]. In Übereinstimmung mit den Nüchtern-Serumkonzentra-

tionen von Insulin und Adiponektin resultierte die Aufnahme der LCT_{sat}-Diät in einer deutlichen Abnahme der Insulinsensitivität im EHC um 26 bzw. 20 % im Vergleich zu den beiden anderen Fütterungsgruppen HCH bzw. MCT_{sat} (◆ Abbildung 2). In einer vorangegangenen Studie betrug die Reduktion der Insulinsensitivität nach vierwöchigem *Ad-libitum*-Verzehr einer ähnlichen Hochfettdiät (reich an C16:0 und C18:0) verglichen zu einer üblichen Haltungsdiät 30 % [16]. Eine Einschätzung der Insulinsensitivität durch Berechnung des HOMA-Index ergab den gleichen Einfluss der Diäten auf die Insulinsensitivität, wie im EHC nachvollzogen wurde (◆ Abbildung 3).

Experiment 3

Aus der Literatur geht hervor, dass für viele Studien eine relativ kurze Fütterungsperiode von vier Wochen gewählt wurde, wie auch in den Experimenten 1 und 2. Daher sollte in einer weiteren Versuchsreihe, die unter ansonsten gleichen Bedingungen wie Experiment 2 durchgeführt wurde, der Einfluss der Diäten nach einer Fütterungsdauer von 16 Wochen untersucht werden. Es konnten keine Unterschiede in der Körpergewichtsentwicklung festgestellt werden (◆ Tabelle 4), allerdings zeigten sich, abweichend von der vierwöchigen Fütterungsdauer, bezüglich der Nüchtern-Serumkonzentrationen von Insulin, Glukose, TG sowie Adiponektin und Leptin ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Fütterungsgruppen (◆ Tabelle 4). Die Akkumulation von Triacylglycerinen in Muskulatur und Leber sind in den beiden fettreichen Diätengruppen (MCT_{sat}, LCT_{sat}) stärker ausgeprägt als in der HCH-Gruppe (◆ Tabelle 4). Interessant ist aber, dass die längere Fütterungsdauer dazu führte, dass die Leber-TG-Konzentration in allen

| Parameter | HCH | MCT _{sat} | LCT _{sat} |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Körpergewicht initial (g) | 270 ± 16 | 270 ± 13 | 273 ± 14 |
| Körpergewicht nach 16 Wochen (g) | 457 ± 20 | 458 ± 38 | 436 ± 16 |
| Körpermassezunahme (g) | 187 ± 6 | 188 ± 6 | 163 ± 5 |
| Futtermittelverbrauch (g/Tier/Tag) | 38,7 ± 0,8 ^a | 30,6 ± 0,6 ^b | 39,7 ± 1,0 ^a |
| Serum-Glukose (mmol/l) | 6,2 ± 1,0 | 6,5 ± 1,1 | 8,3 ± 1,6 |
| Serum-Insulin (µU/ml) | 24 ± 5,4 | 25 ± 4,2 | 26 ± 4,9 |
| Serum-TG (mmol/l) | 1,6 ± 0,4 | 1,5 ± 0,3 | 1,4 ± 0,3 |
| Serum-Adiponektin (ng/ml) | 1,4 ± 0,1 | 1,2 ± 0,2 | 1,4 ± 0,3 |
| Serum-Leptin (ng/ml) | 9,2 ± 2,0 | 9,8 ± 1,6 | 5,7 ± 0,8 |
| Leber, TG (µmol/g) | 21 ± 1 ^a | 26 ± 1 ^b | 27 ± 1 ^b |
| Muskel, TG (µmol/g) | 19 ± 1 ^a | 27 ± 1 ^b | 24 ± 1 ^{ab} |

Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM (n=6), Werte mit unterschiedlichen Buchstaben in einer Reihe sind signifikant verschieden (ANOVA, p < 0,05); HCH = fettarme, kohlenhydratreiche Diät; LCT_{sat} = Hochfettdiät, C16:0 und C18:0; MCT_{sat} = Hochfettdiät, C8:0 und C10:0; TG = Triacylglycerine

Tab. 4: Tiercharakteristika und Serumparameter (12 Stunden gefastet) nach 16-wöchiger Fütterung mit Hochfettdiäten aus gesättigten mittel- lang- bzw. langkettigen Fettsäuren oder einer stärkereichen Diät

¹Rheb: Ras homolog enriched in brain (Adapterprotein); mTOR: mammalian target of rapamycin (FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 1); S6K: ribosomal S6 kinase (Serin/Threonin Kinase Familie); ²Akt: v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 (Serin/Threonin Kinase)

Gruppen verglichen mit den Leber-TG-Konzentrationen nach der vierwöchigen Fütterungsdauer signifikant anstieg. Eine Leberverfettung, wie sie beim Menschen häufig im Rahmen von Adipositas festgestellt wird, ist eng mit dem Insulinresistenzsyndrom assoziiert [17] und dient zusammen mit den erhöhten Nüchtern-Serum-Glukose- und Insulinkonzentrationen als Hinweis für eine eingeschränkte Insulinsensitivität. Der HOMA-Index bestätigt dies, da die mittleren HOMA-Werte aller drei Fütterungsgruppen über dem Wert von 2,5 lagen. Allerdings war zwischen den Gruppen noch eine Abstufung des Insulinsensitivitätsverlustes erkennbar, der eine Steigerung von HCH über MCT_{sat} und LCT_{sat}-Diät andeutete (◆ Abbildung 4).

Schlussfolgerungen

Aus den Experimenten geht klar hervor, dass sowohl die Kettenlänge als auch der Sättigungsgrad von Fettsäuren einen Einfluss auf die Insulinsensitivität haben. Langkettige gesättigte Fettsäuren wirken sich besonders ungünstig auf die Insulinsensitivität aus, während PUFA einen insulin-sensitivierenden Einfluss hatten. Darüber hinaus ist es notwendig, zwischen n3- und n6-PUFA zu differenzieren, wobei die beschriebenen positiven Effekte auf den Fettstoffwechsel und die Insulinsensitivität auf n3-PUFA zurückzuführen sind. Betrachtet man den Zeitraum von vier Wochen, so sind auch die gesättigten mittellangkettigen Fettsäuren als günstig in Bezug auf die Insulinsensitivität einzustufen. Jedoch muss man festhalten, dass sowohl die Nahrungszusammensetzung als auch die Dauer der entsprechenden Ernährung die Entwicklung einer Insulinresistenz beeinflussen. So führt die Aufnahme energiereicher Nahrung bei positiver Energiebilanz zwar zu einer schnelleren Entwicklung der Insulinresistenz, wenn die Diät langkettig gesättigte Fettsäuren enthält, allerdings schwächen sich Unterschiede zwischen den Diäten mit der Dauer der Aufnahme ab. Letztendlich scheint eine positive Energiebilanz unabhängig von der Energiequelle zur Entwicklung einer Fettakkumulation in der Leber und in Folge dessen zu einer reduzierten Insulinsensitivität zu führen.

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie im Internet unter www.ernaehrungs-umschau.de/service/literaturverzeichnis/

Zusammenfassung

Wie beeinflussen Nahrungsfette und -kohlenhydrate die Wirkung von Insulin?

Silvia Wein, Elena Šeböková, Daniela Gasperiková, Berit Adolphi, Iwar Klimes, Maria Pfeuffer, Jürgen Schrezenmeir und Siegfried Wolffram, Kiel/Bratislava/Karlsruhe/Bad Schwartau

Der Einfluss verschiedener Energiequellen auf die Entwicklung der Insulinsensitivität wurde in drei Fütterungsexperimenten an Ratten untersucht. In Experiment 1 (vier Wochen) wurde der Einfluss mehrfach ungesättigter FS unterschiedlicher Herkunft (n3 FS und n6 FS) in Hochfett-diäten untersucht. In den Experimenten 2 (vier Wochen) und 3 (16 Wochen) wurden Hochfett-diäten aus langkettig gesättigten (LCT_{sat}) und mittellangkettig (MCT_{sat}) gesättigten FS mit einer isokalorischen kohlenhydratreichen Diät (HCH) verglichen. Diäten mit LCT_{sat} und n6 FS führten zu einer reduzierten Insulinsensitivität im Vergleich zur fettarmen Kontroll-diät, die mit n3 FS bzw. MCT_{sat} angereicherten Diäten sowie die HCH-Diät wirkten einer Insulinresistenz entgegen. Nach 16 Wochen war die Insulinsensitivität in den Gruppen MCT_{sat} und HCH zwar besser als in der LCT_{sat} Gruppe, allerdings war sie verglichen mit der Insulinsensitivität nach vier Wochen in allen Gruppen signifikant vermindert. Eine positive Energiebilanz scheint unabhängig von der Energiequelle zu einer Fettakkumulation in der Leber und in Folge dessen zu einer reduzierten Insulinsensitivität zu führen.

Schlüsselwörter: Insulin, Insulinsensitivität, Fettsäuren, omega-3-Fettsäuren, MCT, Kohlenhydrate

Summary

How do nutritional fats and carbohydrates affect the action of insulin?

Silvia Wein, Elena Šeböková, Daniela Gasperiková, Berit Adolphi, Iwar Klimes, Maria Pfeuffer, Jürgen Schrezenmeir, Siegfried Wolffram, Kiel/Bratislava/Karlsruhe/Bad Schwartau

Major factors known to promote insulin resistance include obesity and the dietary intake of long chain saturated fatty acids (FA), while medium chain FA and polyunsaturated FA counteract the development of insulin resistance. Three different feeding experiments were performed in rats in order to study the effects of various sources of energy on insulin sensitivity (IS). In experiment 1 (4 weeks), high fat diets supplemented with polyunsaturated FA (n3 and n6) were compared. In experiments 2 (4 weeks) and 3 (16 weeks), high fat diets with saturated long chain (LCT_{sat}) and medium chain (MCT_{sat}) FA were compared with an isocaloric high carbohydrate diet. While diets containing LCT_{sat} or n6 FA reduced IS compared to a low fat control diet, the n3 FA and MCT_{sat} enriched high fat diets prevented the development of insulin resistance. Nevertheless, after 16 weeks on the diets, IS was higher in the MCT_{sat} and HCH groups than in the LCT_{sat}, but was significantly lower than the 4 weeks data in all groups. A positive energy balance, irrespective of the energy source, seems to cause fat accumulation in liver tissue and thereby a reduction in insulin sensitivity.

Keywords: insulin, insulin sensitivity, fatty acids, n3 fatty acids, medium chain triglycerides, carbohydrates

Ernährungs Umschau 57 (2010) S. 416–421