

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

der Julius-Maximilian-Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

**Einfluss einer niedrig-glykämischen Ernährungsmodulation auf kardiovaskuläre
Risikoparameter in Typ 2 Diabetikern**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Stefan Heßdörfer

aus Würzburg

Würzburg, August 2011

Referent: Prof. Dr. med. W. Scheppach

Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

07.12.2011

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis:

Abbildungsverzeichnis:	IV
Tabellenverzeichnis:	V
1 Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Diabetes mellitus	1
1.2 Zuckeraustauschstoff Isomalt	4
1.3 Zielsetzung und Fragestellung	6
2 Methodik	7
2.1 Patientenkollektiv	7
2.2 Design und Ablauf der Studie	7
2.3 Probengewinnung und Analytik	10
2.4 Statistik	10
3 Ergebnisse	11
3.1 Allgemeine Parameter	11
3.2 Mannit als Parameter der Compliance	12
3.3 Körpergewicht und BMI	13
3.4 Stuhlverhalten und subjektive intestinale Parameter	14
3.5 Blutparameter	15
3.5.1 Blutlipide	15
3.5.2 Arteriosklerose relevante Parameter	19
3.5.3 Adipositas relevante Parameter	22
4 Diskussion	25
5 Zusammenfassung	35
6 Literatur	40
7 Anhang	56
7.1 Abkürzungsverzeichnis	56
7.2 Tabellen	58

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Entwicklung der Diabetesprävalenz in Deutschland. Krankenkassendaten der AOK Hessen 1998-2007.	2
Abbildung 2: Isomalt Herstellung aus Saccharose.....	5
Abbildung 3: Studienablauf.....	8
Abbildung 4: Testlebensmittel.....	9
Abbildung 5: Mannitausscheidung im 24 h Urin vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr	12
Abbildung 6: Änderung des Körpergewichts [kg] im Verlauf der Studie.....	13
Abbildung 7: Stuhlkonsistenz.....	14
Abbildung 8: Triglyceridkonzentrationen vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr	15
Abbildung 9: Verlauf ausgewählter Blutlipide des Gesamtkollektivs während 12-wöchiger Isomaltintervention.....	16
Abbildung 10: NEFA Spiegel vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr.....	19
Abbildung 11: oxLDL Spiegel vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr	20
Abbildung 12: tPA-Konzentration vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr.....	21
Abbildung 13: Adiponektinspiegel vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr.....	22
Abbildung 14: Leptinspiegel vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr	23

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Isomaltgehalt der Testlebensmittel.....	9
Tabelle 2: Mannitausscheidung (24 h Urin) mittels Analysenmethode HPLC	12
Tabelle 3: Blutlipide vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention (nach Friedman Test).....	16
Tabelle 4: Ausgewählte Blutlipide (nach Wilcoxon Test)	17
Tabelle 5: Apolipoproteine vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention (nach Friedman Test).....	18
Tabelle 6: NEFA Konzentrationen vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention (nach Friedman Test).....	19
Tabelle 7: oxLDL Konzentrationen vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention.	20
Tabelle 8: Gerinnungsparameter und CRP vor und nach 12-wöchiger Isomalt- Intervention (nach Friedman Test)	22
Tabelle 9: Adiponektinspiegel vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention.....	23
Tabelle 10: Leptinspiegel vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention	24
Tabelle 11: Menüplan Adaptationswoche (Woche 1)	58
Tabelle 12: Menüplan Woche 2 bis Woche 12	58
Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien.....	59
Tabelle 14: Analysenmethodik der Blutparameter.....	60
Tabelle 15: Fragebogen SIP, Stuhlfrequenz und –konsistenz	61
Tabelle 16: Körpergewichtsverlauf und BMI.....	62
Tabelle 17: Stuhlfrequenz, -konsistenz und subjektive intestinale Parameter	63

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) ist eine Stoffwechselerkrankung, bestehend aus einem absoluten oder relativen Insulinmangel. Die beiden Haupttypen sind der Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM), dem 5 – 10 % der Menschen mit Diabetes in Deutschland zuzuordnen sind, und der Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), an dem etwa 90 % der Menschen mit Diabetes mellitus leiden. Zahlenmäßig unbedeutend gibt es daneben viele seltene Diabetesformen deren Diagnose und Therapie häufig problematisch sind. Zum T1DM führt eine Zerstörung der β -Zellen des Pankreas, was autoimmunologisch oder nichtimmunologisch-idiopathisch getriggert sein kann. In Folge dessen kommt es zu einem absoluten Insulinmangel im Organismus. Der T2DM ist charakterisiert durch einen relativen Insulinmangel. Grund dafür kann eine Störung der Insulinsekretion aus den β -Zellen der Langerhans Inseln, eine abgeschwächte Insulinwirkung in den Zielgeweben oder beides gleichzeitig sein [Scheen 2003]. Je nach Ausprägungsgrad der Insulinresistenz und der Insulinsekretion spricht man von gestörter Glukosetoleranz (IGT) oder T2DM [Alberti et al. 1998; Kuzuya et al. 2002].

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist eine weit verbreitete und weiter zunehmende Erkrankung. Nahezu 1 % der weißen, europäischen Bevölkerung zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr erkrankt jährlich an T2DM [Bonora et al. 2004]. Laut dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2011 zeigen neueste Zahlen der Internationalen Diabetes Föderation (IDF), dass Deutschland das Land mit der höchsten Diabetesprävalenz in Europa ist und 12 % der 20- bis 79-jährigen davon betroffen sind, was insgesamt 7,5 Millionen Menschen ausmacht [Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011]. Auf der Grundlage von Krankenkassendaten konnte Hauner 2010 berechnen, dass im Jahr 1998 die Behandlungsprävalenz des Diabetes mellitus bei 5,9 % der deutschen Bevölkerung lag und seitdem kontinuierlich auf 8,9 % im Jahr 2007 angestiegen ist [Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011] (Abbildung 1). Ausgehend von dieser Berechnung wurden in Deutschland im Jahr 2007 mehr als 7 Millionen Menschen wegen Diabetes mellitus behandelt, was sich mit den Zahlen der IDF deckt. Dieser Anstieg ist

vor allem auf eine Zunahme des T2DM zurückzuführen, wobei auch immer mehr Kinder und Jugendliche an T2DM erkranken, was ebenfalls aus der Deutschen Gesundheitsberichterstattung 2011 hervorgeht. Innerhalb der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands wird sogar eine Prävalenz von 40 % für eine gestörte Glukosetoleranz oder einen T2DM angenommen [Regitz-Zagrosek et al. 2006].

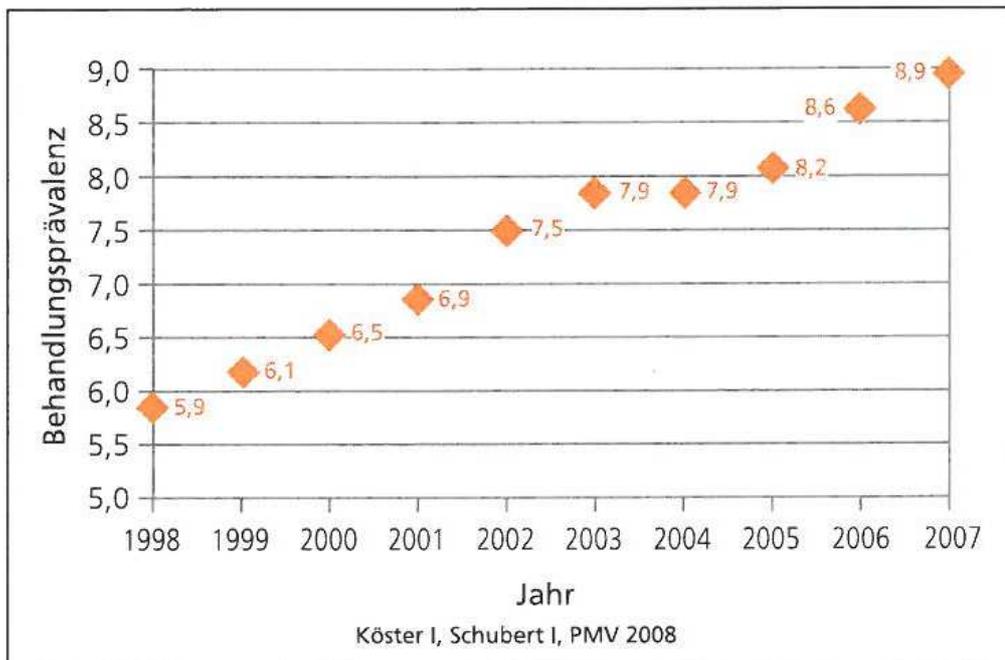


Abbildung 1: Entwicklung der Diabetesprävalenz in Deutschland. Krankenkassendaten der AOK Hessen 1998-2007.

Quelle: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011

Der T2DM zählt nicht nur zu einem der häufigsten, sondern auch zu den kostenintensivsten Krankheitsbildern. Nach Datenlage des Robert-Koch-Institutes belaufen sich die der Diagnose Diabetes mellitus direkt zugeordneten Kosten im Jahr 2002 auf 5,12 Milliarden Euro und machen damit 2,3 % der krankheitsbezogenen Kosten in Deutschland aus. Die Gesamtkosten für DM belaufen sich nach der CoDiM-Studie in Deutschland auf etwa 60 Milliarden Euro und machen damit 14,2 % der gesamten Gesundheitsausgaben in Deutschland aus [Koster et al. 2006 a]. Dabei setzen sich die Gesamtkosten aus den vorherig genannten direkten Kosten und den indirekten Kosten zusammen. Letztere entstehen aus der Behandlung von diabetesassoziierten Komplikationen und deren Folgen. Der Kostenhauptanteil, der jährlich für die Diabetestherapie anfällt, wird dabei nicht für die medikamentöse Therapie, sondern für die Behandlung der diabetesassoziierten Folgeerkrankungen aufgewendet [Koster et al.

2006 b]. Dazu zählen sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Schlaganfall und Herzinfarkt als auch mikrovaskuläre Komplikationen wie Nephro-, Neuro- und Retinopathie.

Menschen mit Typ 2 Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche entscheidend für die eingeschränkte Prognose der Diabetiker verantwortlich sind. Oftmals tritt der T2DM mit anderen Risikofaktoren zusammen auf, wie beispielsweise Fettstoffwechselstörungen oder Hypertonie, die Herz und Gefäße zusätzlich schädigen und zum Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen. Heute sterben bereits mehr als 75 % aller Diabetiker an akuten Gefäßverschlüssen, insbesondere am Herzinfarkt [**Tschöpe 2010**].

Diese Komplikationen und epidemiologische Daten verdeutlichen sowohl die hohe Belastung für den einzelnen Betroffenen als auch für das gesamte Gesundheitssystem und unterstreichen die Wichtigkeit einer frühen Behandlung oder Prävention des T2DM.

Unter anderem kann dabei eine diätetische Lebensweise nicht nur präventiv, sondern auch therapeutisch wirksam sein. Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte zeigen zunehmend, dass eine Ernährungsweise, die auf dem Verzehr niedrig-glykämischer Lebensmittel basiert, hilfreich für das Management von Diabetes ist und das Risiko für Diabetes, Adipositas, aber auch kardiovaskuläre Erkrankungen reduziert [**Dickinson et al. 2005, Augustin et al. 2002**]. Die Bedeutung einer niedrig-glykämischen und niedrig-insulinämischen Ernährung zur Entlastung der Blutglukoseregulation und dem Einsparen von Insulin wird nicht nur für Diabetiker, sondern auch für Gesunde im Hinblick auf die Prävention verschiedener ernährungsmitbedingter chronischer Erkrankungen, insbesondere dem Typ 2 Diabetes, zunehmend diskutiert.

Um einen Vergleich zwischen kohlenhydrathaltigen Lebensmittel zu ermöglichen, wurde der Glykämische Index von Jenkins et al. eingeführt [**Jenkins et al. 1981**]. Dieser beschreibt das Ausmaß des Anstieges (d.h. die Fläche unter der Kurve) der Glukosekonzentration im Blut für die Aufnahme einer Standardmenge (meist 50 g) von Kohlenhydraten eines Lebensmittels im Vergleich zur gleichen Kohlenhydratmenge eines Referenzlebensmittels (meist Glukose oder Weißbrot) [**Willet et al. 2002**]. Der Glykämische Load berücksichtigt im Vergleich zum Glykämischen Index zusätzlich die

Menge der Kohlenhydrate der verzehrten Portionen [Willet et al. 2002, Salmeron et al. 1997].

1.2 Zuckeraustauschstoff Isomalt

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung des niedrig-glykämischen Kohlenhydrates Isomalt (Palatinit®) in Patienten mit T2DM untersucht. Isomalt ist ein äquimolares Gemisch aus 6-O- α -D-Glucopyranosyl-D-Sorbit und 1-O- α -D-Glucopyranosyl-D-Mannit, welches als Zuckeraustauschstoff breite Anwendung findet. Es wird aus Saccharose in zwei Schritten hergestellt. Der erste Schritt ist die enzymatische Umlagerung von Saccharose zu Palatinose. Anschließend erfolgt durch katalytische Hydrierung die Umwandlung von Palatinose zu Isomalt (Abbildung 2).

Isomalt entgeht zu einem erheblichen Teil der Resorption im Dünndarm, da es nur langsam von Dünndarmsaccharidasen gespalten wird. Die relative Geschwindigkeit der Isomaltaufspaltung in ihre Monomere beträgt 2:25 im Vergleich zu Saccharose. Das Maximum der Resorption der Monomere aus Isomalt ist nach 2-3 Stunden erreicht. Im Gegensatz dazu liegt das Resorptionsmaximum von Saccharose bereits nach 45 Minuten vor [Livesey 2003]. Resorbierte Glukose und Sorbit werden metabolisiert, der geringe Anteil resorbierten Mannits im Harn ausgeschieden. Die langsame und partielle Spaltung und Resorption im Dünndarm bewirkt eine geringe postprandiale Blutglukoseerhöhung, wobei für Isomalt ein Glykämischer Index von 2 ermittelt wurde (www.glycemicindex.com). Ferner zeichnet sich Isomalt durch fehlende Kariogenität und einen geringen Energiegehalt (etwa 35-47 % der Energie von Saccharose) aus.

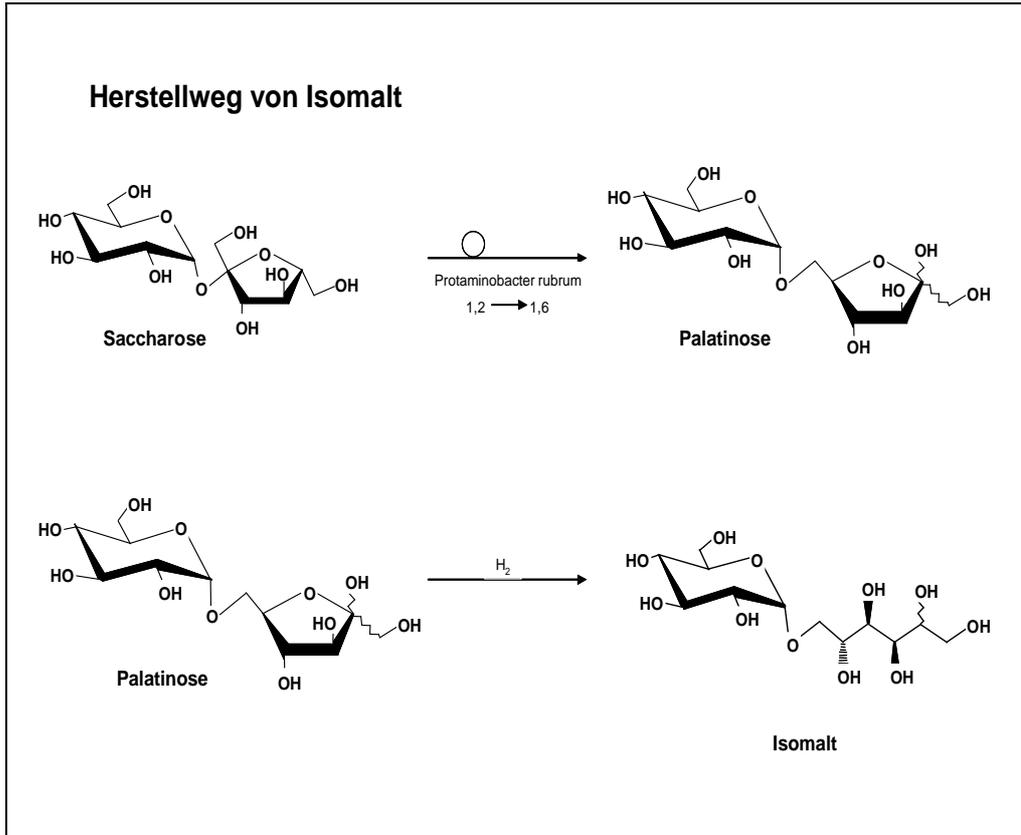


Abbildung 2: Isomaltherstellung aus Saccharose

[[http://www.beneo-palatinit.com/de/Food Ingredients/ISOMALT/Manufacture](http://www.beneo-palatinit.com/de/Food%20Ingredients/ISOMALT/Manufacture)]

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel der Studie war die Untersuchung ob und wie sich ein Austausch glykämischer Zutaten wie Glukose-/Stärkesirup und Saccharose durch die nahezu nicht-glykämische Zutat Isomalt auf Kontroll- und Risikoparameter bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auswirkt. Hierfür wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

Welchen Einfluss hat eine 12-wöchige Isomaltzufuhr bei Typ 2 Diabetikern

- a) auf HbA1c und Fruktosamin als Langzeitparameter des Diabetes mellitus und auf Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels (Blutglukose, Insulin, Proinsulin, C-Peptid und Insulinresistenz)
- b) auf kardiovaskuläre Risikoparameter und Adipositas assoziierte Parameter
 - Blutlipide
 - Freie Fettsäuren (NEFA)
 - Fibrinogen, t-Plasminogenaktivator (t-PA), Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)
 - Oxidiertes LDL (oxLDL)
 - Adipozytokine wie Adiponektin und Leptin

Des Weiteren wurden allgemeine Kontrollparameter als Nebenkriterien erfasst.

Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung der Studie hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoparameter und Adipositas assoziierter Parameter.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In die Studie aufgenommen wurden 33 Patienten mit T2DM, welche über Zeitungsinserate und Aushänge rekrutiert wurden und alle Einschlusskriterien erfüllten. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 13 im Anhang aufgeführt. Der Zeitraum der Untersuchung betrug 2 Jahre (Mai 2004 – Mai 2006).

2.2 Design und Ablauf der Studie

Die offene und einarmige Interventionsstudie wurde monozentrisch an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg durchgeführt.

Die Patienten verzehrten über 12 Wochen täglich 30 g Isomalt in Form süßer Lebensmittel (Konfitüre, Kekse, Schokolade, Bonbons und Komprimat). Zur besseren Adaptation wurde die Tagesdosis von 5 g an Tag 1 innerhalb der ersten 7 Tage sukzessive auf 30 g/d erhöht (Abbildung 3). Die Studienteilnehmer nahmen davon abgesehen während der Testphase ihre gewohnte Kost zu sich und sollten nach Möglichkeit auf weitere zusätzliche süße Speisen und Getränke verzichten. Die Ernährungskonstanz wurde mittels regelmäßig geführter Ernährungsprotokolle überprüft.

Im Rahmen der 14-tägigen Vorstellungstermine wurden den Teilnehmern die Testlebensmittel ausgehändigt. Zudem wurden hierbei Körpergewicht, subjektive gastrointestinale Parameter und Stuhlparameter (-frequenz/-konsistenz) mittels Fragebogen, wie in Tabelle 15 dargestellt, ermittelt.

Vor Studienbeginn, nach 6 Wochen und nach Abschluss der Studie, fand eine Blutentnahme nach vorausgegangener 12-stündiger Nüchternphase zur Bestimmung von Kontroll- und Risikoparametern statt (Abbildung 3).

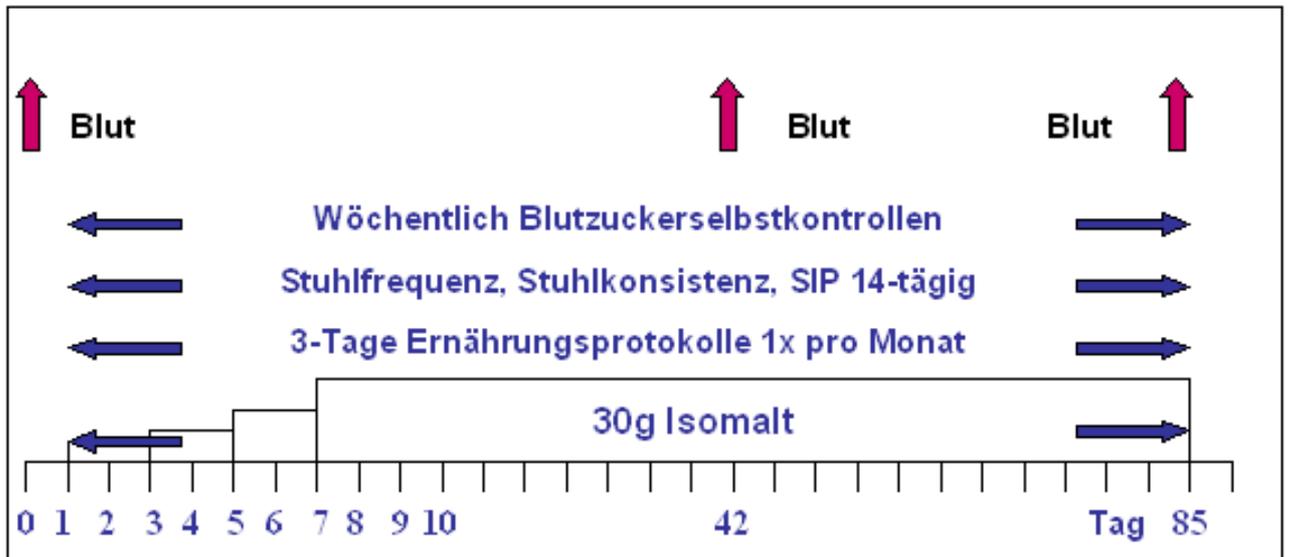


Abbildung 3: Studienablauf

Testlebensmittel

Von der Südzucker AG wurden Menükomponenten (Konfitüre, Kekse, Schokolade, Bonbons und Komprimete) mit entsprechendem Isomaltgehalt zur Verfügung gestellt (Tabelle 1, Abbildung 4). Die einzelnen Produkte wurden nach Tagen portioniert und den Teilnehmern zum täglichen Verzehr nach Hause mitgegeben.

Tabelle 1: Isomaltgehalt der Testlebensmittel

Menükomponenten	Isomaltgehalt
25g Konfitüre (Erdbeere, Johannisbeere, Brombeere, Aprikose)	10,4g
25g Konfitüre in Joghurt/Quark	10,4g
40g Mürbekekse (Schoko, Vanille, Zitrone, ohne Aroma)	10,4g
31,4g Schokolade (7 Stück)	11,0g
4 Hartkaramellen (fruchtig-herb) (Zitronenmelisse, Orangenminze)	9,8g
5 Hartkaramellen (fruchtig) (Lemon, Cherry)	10,2g
3 Hartkaramellen (fruchtig-herb) und 7 Komprimat	10,4g
4 Hartkaramellen (fruchtig) und 5 Komprimat	10,4g



Abbildung 4: Testlebensmittel

2.3 Probengewinnung und Analytik

Vor Studienbeginn, nach 6 Wochen und nach Abschluss der Studie, wurde den Patienten nach vorausgegangener Nüchternphase von 12 Stunden venöses Blut entnommen. Dabei wurden Messparameter wie HbA1c, Fruktosamin, Glukose, Insulin, Proinsulin, C-Peptid, Triglyceride, nicht veresterte freie Fettsäuren (NEFA), Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B₁₀₀, Adiponektin, Leptin, oxLDL, Fibrinogen, t-PA, PAI-1, CRP und allgemeine Kontrollparameter analysiert. Zusätzlich erfolgte zu diesen Zeitpunkten die Abgabe von 24-Stunden-Sammelurin mit Erfassung der Mannit-Ausscheidung.

Die Analysen der Proben erfolgten direkt im Anschluss im Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg bzw. wurden für spezielle Bestimmungen Serum und Plasma bei -80°C eingefroren und anschließend im Gastroenterologischen Labor der Universitätsklinik Würzburg analysiert. Die Analysemethoden der in vorliegender Arbeit beschriebenen Parameter sind im Anhang in Tabelle 14 aufgeführt.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Programmpakets SPSS Version 14.0.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Parameter wurden deskriptiv beschrieben. Die statistischen Kennwerte enthalten Mittelwerte und Standardabweichung. Die Unterschiede der Daten zwischen den Zeitpunkten wurden intraindividuell mit Hilfe des nichtparametrischen Friedman Tests für verbundene Stichproben auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Beim Auftreten statistisch signifikanter Unterschiede erfolgte ergänzend ein Vergleich mittels Wilcoxon Test. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Parameter

Die 12-wöchige Studie wurde von 31 Studienteilnehmern (13 Frauen und 18 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren (Spanne: 42 – 72 Jahre) beendet. Der durchschnittliche BMI lag bei 33,6 kg/m² mit einer Spannweite von 25,6 – 42,3 kg/m². Der Zeitpunkt der Diagnosestellung des DM Typ 2 lag zwischen 0,5 und 17 Jahren, im Mittel 6,4 Jahre, zurück. Das Studienkollektiv bestand aus 21 Patienten mit Metformintherapie, 5 Patienten mit Kombinationstherapie aus Metformin und Thiazolidindionen sowie fünf Studienteilnehmern die noch keiner medikamentösen Therapie unterlagen. Die Medikation blieb 3 Monate vor Studienbeginn und während der Studie konstant.

Insgesamt wurden 33 Patienten in die Studie aufgenommen. 2 Patienten mussten unabhängig voneinander die Teilnahme in Woche 4 bzw. Woche 5 wegen Pneumonie und der damit verbundenen Einnahme von Antibiotika abbrechen.

3.2 Mannit als Parameter der Compliance

Als Compliance-Marker zur Kontrolle der regelmäßigen Einnahme Isomalt-haltiger Speisen wurde die Bestimmung der Mannitausscheidung im Sammelurin eingesetzt. Die Isomalt-Komponente GPM wird in gewissem Umfang im Dünndarm zu Glukose und Mannit hydrolysiert. Freies Mannit wird anschließend partiell resorbiert und ohne weitere Metabolisierung renal eliminiert. Für die Ausscheidung von Mannit im Urin waren eindeutige Unterschiede der Zeitpunkte Wo 6 und Wo 12 im Vergleich zu Wo 0 (vor Studienbeginn) zu erkennen. Die durchschnittliche Ausscheidung von Mannit betrug vor Studienbeginn 0,4 g/d und im Verlauf bzw. am Ende der Studie 1,1 g/d bzw. 1,3 g/d (Friedman Test, $< 0,001$) (Abbildung 5, Tabelle 2).

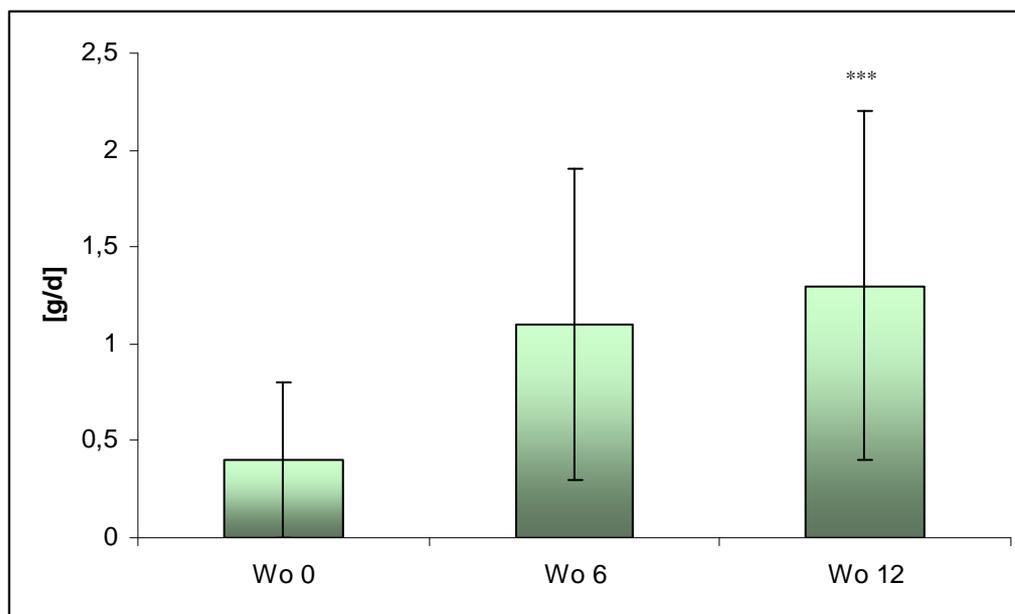


Abbildung 5: Mannitausscheidung im 24 h Urin vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr
*** $p < 0,001$ im Friedman Test

Tabelle 2: Mannitausscheidung (24 h Urin) mittels Analyseverfahren HPLC

Urinparameter (24 h Urin)	Wo 0	Wo 6	Wo 12	p-Wert (Friedman)
Mannit	0,4 ± 0,4 (0,22; 0,12 - 1,67)	1,1 ± 0,8 (1,0; 0,16 - 4,68)	1,3 ± 0,9 (1,0; 0,2 - 4,66)	$< 0,001$ ***

MW ± SD; (Median; Min. – Max.); *** $p < 0,001$ im Friedman Test.

3.3 Körpergewicht und BMI

Für Körpergewicht und BMI konnte im Verlauf der 12-wöchigen Studie eine signifikante Abnahme beobachtet werden. Im Durchschnitt verminderte sich das Gewicht um 1,3 kg (von $97,7 \pm 17,6$ auf $96,4 \pm 18,5$) und der BMI wurde um $0,5 \text{ kg/m}^2$ reduziert (von $33,7 \pm 4,6$ auf $33,2 \pm 4,8$) (Abbildung 6). Eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Änderung des Körpergewichts zeigte deutliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Während der 12-wöchigen Studienphase verloren die weiblichen Studienteilnehmer im Mittel $2,4 \text{ kg}$ ($\pm 1,9$) ($p < 0,001$). Die Gewichtsreduktion der Männer hingegen wies keine statistisch signifikanten Änderungen auf und betrug durchschnittlich $0,5 \text{ kg}$ ($\pm 1,9$) (Abbildung 6). Die detaillierten Gewichtsverläufe sind im Anhang in Tabelle 16 dargestellt.

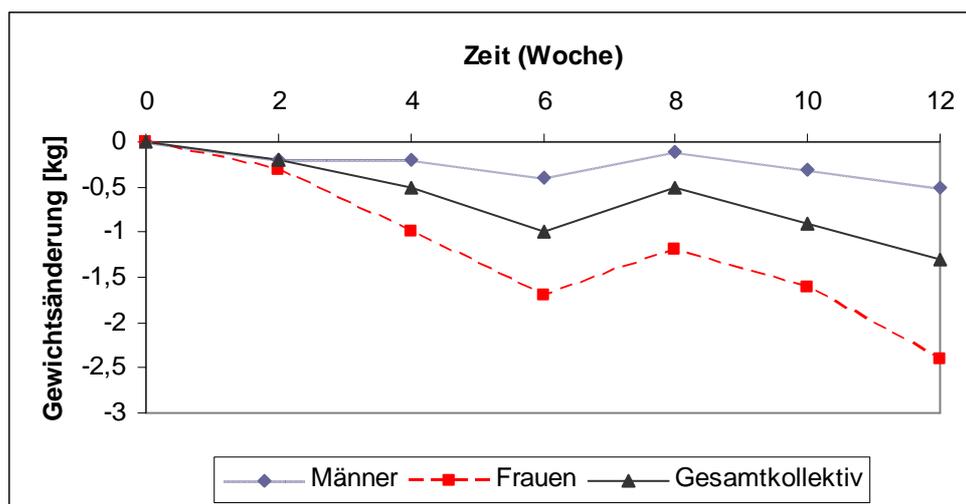


Abbildung 6: Änderung des Körpergewichts [kg] im Verlauf der Studie

3.4 Stuhlverhalten und subjektive intestinale Parameter

Stuhlkonsistenz und -frequenz

Die Stuhlkonsistenz zeigte während des 12-wöchigen Isomaltkonsums im Mittel nur geringe Schwankungen. In den Studienwochen 4 bis 8 wurde ein Anstieg hin zu einem „geformten, weicheren Stuhl“ verzeichnet, während zu Studienbeginn und nach 12 Wochen identische Werte vorlagen. In Bezug auf die Stuhlfrequenz/24 h wurden innerhalb der 12-wöchigen Studie keine signifikanten Änderungen beobachtet (Wo 0: $1,3 \pm 0,6$; Wo 12: $1,4 \pm 0,6$) (Abbildung 7, Tabelle 17).

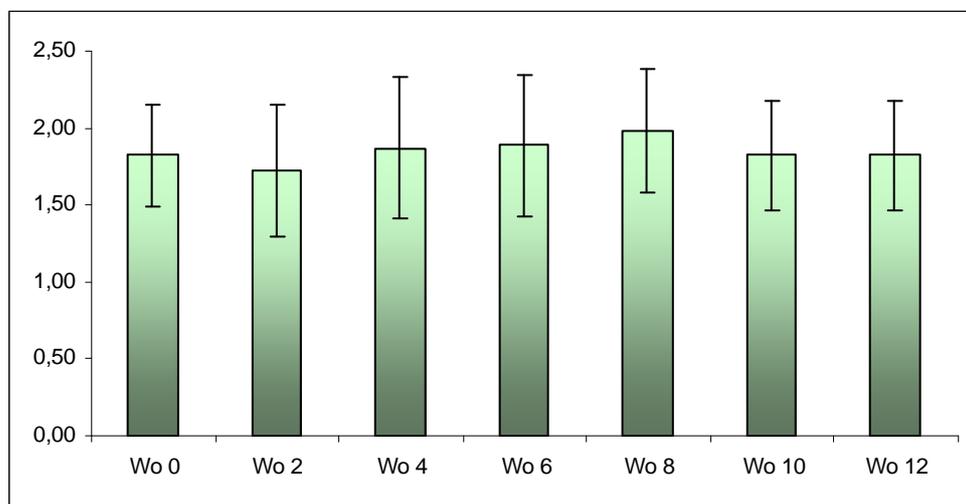


Abbildung 7: Stuhlkonsistenz

Skalierung: 1=harter Stuhl; 2=geformter, weicher Stuhl; 3=breiiger Stuhl; 4=flüssiger Stuhl)

Subjektive intestinale Parameter

Auf einer Skala von 0 – 3 (0 = keine, 3 = viel) wurde das durchschnittliche Ausmaß der Darmwinde / Blähungen während der Studie mit 1,7 erfasst. Dies kann als wenig bis moderat auftretende Blähungen innerhalb der Testphase gedeutet werden. Der durchschnittliche Basiswert zu Studienbeginn lag bei 0,8 (keine bis wenige Blähungen)(Tabelle 17). Zu keiner Zeit wurde dies als unangenehm oder das Wohlbefinden beeinträchtigend eingestuft.

3.5 Blutparameter

3.5.1 Blutlipide

Triglyceride

Die Triglyceridspiegel der Studienteilnehmer waren im Mittel zu allen Zeitpunkten erhöht und wiesen große intraindividuelle Abweichungen auf. Während der 12-wöchigen niedrig-glykämischen Isomalt Intervention verbesserten sich die Triglyceridkonzentrationen signifikant (Friedman Test, $p = 0,014$) und sanken von 211 ± 123 mg/dl in Woche 0 auf 181 ± 102 mg/dl in Woche 6, wonach sie leicht anstiegen auf 196 ± 122 mg/dl in Woche 12 (Abbildung 8, Tabelle 4).

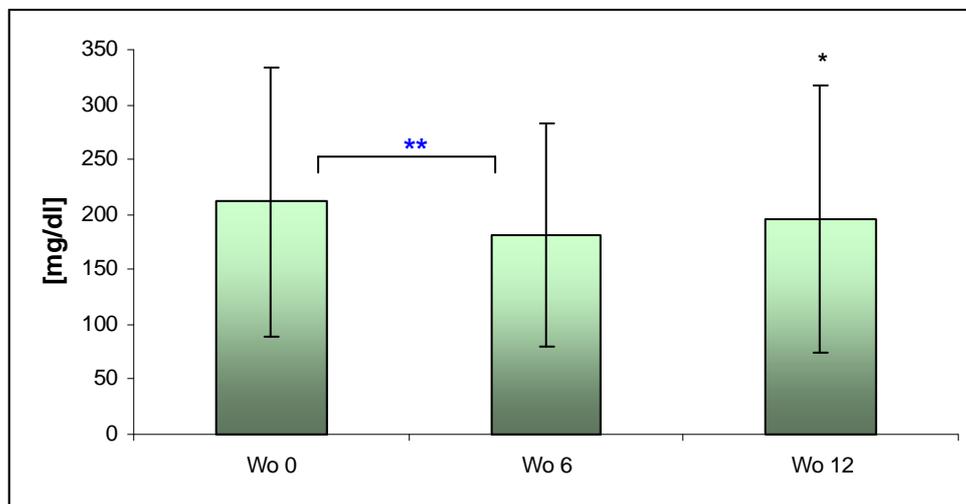


Abbildung 8: Triglyceridkonzentrationen vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr

* $p < 0,05$ im Friedman Test

** $p < 0,01$ im Wilcoxon Test

Gesamtcholesterin, LDL, HDL

Im Durchschnitt lagen die Werte für Gesamtcholesterin, LDL und HDL vor Studienbeginn im physiologischen Referenzbereich. Die Gesamtcholesterin- und LDL-Spiegel zeigten nach 12-wöchigem Verzehr Isomalt-haltiger Speisen eine leichte, nicht signifikante Reduktion und verbesserten sich von 199 ± 38 (Wo 0) auf 190 ± 31 mg/dl (Wo 12) bzw. 111 ± 34 (Wo 0) auf 104 ± 30 mg/dl. Die HDL-Konzentrationen blieben mit 51 ± 12 (Wo 0), 50 ± 13 (Wo 6) und 48 ± 12 mg/dl (Wo 12) nahezu unverändert (Abbildung 9, Tabelle 4).

Das Verhältnis LDL/HDL zeigte während der Isomalt Intervention keine Veränderung und wies zu Beginn sowie am Ende der Studie einen Wert von $2,2 \pm 0,7$ auf (Abbildung 9, Tabelle 4).

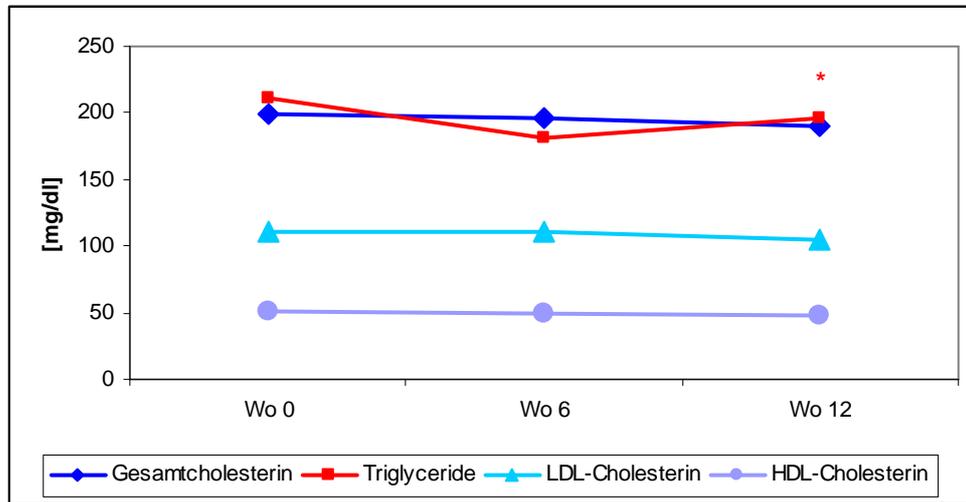


Abbildung 9: Verlauf ausgewählter Blutlipide des Gesamtkollektivs während 12-wöchiger Isomaltintervention

* $p < 0,05$ nach Friedman Test

Vereinzelte Patienten wiesen zu Studienbeginn pathologische Werte von Gesamtcholesterin (> 220 mg/dl; $n = 7$), LDL-Cholesterin (≥ 150 mg/dl; $n = 4$) und HDL-Cholesterin (< 35 mg/dl; $n = 2$) auf. In der Subgruppe mit erhöhten Gesamtcholesterinspiegeln zeigte sich eine signifikante Reduktion von 251 ± 29 auf 228 ± 33 mg/dl (Friedman Test, $p = 0,012$) nach Isomalt-haltiger Ernährung (Abbildung 9, Tabelle 3). Für die Subgruppen mit abnormen LDL- und HDL-Cholesterin Konzentrationen wurden keine Veränderungen sichtbar.

Tabelle 3: Blutlipide vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention (nach Friedman Test)

Parameter	Wo 0	Wo 6	Wo 12	p-Wert	Referenzwert
Gesamtkollektiv					
Cholesterin [mg/dl]	199,4 ± 37,6 (193; 148 - 310)	196,7 ± 40,6 (184; 135 - 291)	190,3 ± 31,4 (187; 133 - 281)	n.s.	130 – 220
Triglyceride [mg/dl]	211,4 ± 122,8 (164; 72 - 634)	181,1 ± 102,0 (166; 58 - 561)	195,8 ± 121,9 (164; 73 - 628)	0,014*	74 – 172

LDL-Cholesterin [mg/dl]	110,9 ± 34,3 (111; 57 - 213)	111,4 ± 32,9 (107; 58 - 183)	104,5 ± 30,0 (108; 53 - 171)	n.s.	0 – 150
HDL-Cholesterin [mg/dl]	50,8 ± 12,3 (49; 29 - 82)	50,1 ± 13,3 (48; 29 - 82)	48,3 ± 11,6 (47; 25 - 76)	n.s.	> 35
LDL/HDL- Cholesterin	2,2 ± 0,7 (2,2; 1,3 – 4,0)	2,3 ± 0,7 (2,4; 1,0 – 3,8)	2,2 ± 0,7 (2,1; 1,0 – 4,0)	n.s.	< 4
Subgruppe Hypercholesterinämie (n = 7)					
Cholesterin [mg/dl]	251,3 ± 29,0 (239; 225 - 310)	257,1 ± 23,6 (261; 219 - 291)	228,1 ± 32,6 (233; 187 - 281)	0,012*	130 – 220

MW ± SD (Median; Min. – Max.); *p < 0,05, **p < 0,01 im Friedman Test.

Tabelle 4: Ausgewählte Blutlipide (nach Wilcoxon Test)

Parameter	p-Wert (Wo 0 vs. Wo 6)	p-Wert (Wo 6 vs. Wo 12)	p-Wert (Wo 0 vs. Wo 12)
Gesamtkollektiv			
Triglyceride [mg/dl]	0,005**	n.s.	n.s.
Subgruppe Hypercholesterinämie (n = 7)			
Cholesterin [mg/dl]	n.s.	0,018*	0,043*

*p < 0,05 und **p < 0,01 im Wilcoxon Test.

Apolipoproteine

Aufgrund geschlechtsspezifischer Referenzwerte für Apolipoproteine erfolgte eine nach weiblichen und männlichen Teilnehmern getrennte Auswertung. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion für Apo A1 bei Frauen und Männern (Friedman Test, $p = 0,006$ bzw. $p = 0,02$). Apo B₁₀₀ war ebenfalls nach 12-wöchiger Ernährungsmodulation mit Isomalt reduziert. Diese Reduktion erreichte bei den männlichen Teilnehmern Signifikanz (Friedman Test, $p = 0,02$).

Der Quotient Apo B₁₀₀/Apo A1 blieb mit 0,6 bei Frauen und Männern unbeeinflusst und im empfohlenen Referenzbereich (Tabelle 5).

Tabelle 5: Apolipoproteine vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention (nach Friedman Test)

Parameter	Wo 0	Wo 6	Wo 12	p-Wert	Referenzwert
Frauen					
Apolipoprotein A1 [mg/dl]	161,8 ± 26,0 (165; 131 - 221)	156,5 ± 28,7 (151; 127 - 214)	147,8 ± 21,6 (144; 120 - 195)	0,006**	120 - 220
Apolipoprotein B ₁₀₀ [mg/dl]	99,3 ± 28,5 (98; 53 - 171)	91,1 ± 29,1 (84; 47 - 158)	94,4 ± 23,9 (90; 65 - 157)	n.s.	55 - 125
Apo B ₁₀₀ /Apo A1	0,6 ± 0,2 (0,6; 0,3 - 1,0)	0,6 ± 0,2 (0,6; 0,2 - 0,9)	0,6 ± 0,1 (0,6; 0,4 - 1,0)	n.s.	0,35 - 1,25
Männer					
Apolipoprotein A1 [mg/dl]	142,8 ± 18,8 (141; 110 - 176)	143,1 ± 17,8 (140; 114 - 191)	137,0 ± 17,9 (135; 102 - 182)	0,02*	110 - 200
Apolipoprotein B ₁₀₀ [mg/dl]	93,8 ± 18,1 (88; 64 - 132)	91,3 ± 16,0 (93; 63 - 117)	83,4 ± 12,1 (85; 58 - 104)	0,02*	55 - 135
Apo B ₁₀₀ /Apo A1	0,7 ± 0,1 (0,7; 0,4 - 0,9)	0,6 ± 0,1 (0,6; 0,5 - 0,9)	0,6 ± 0,1 (0,6; 0,4 - 0,9)	n.s.	0,35 - 1,25

MW ± SD (Median; Min. – Max.); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ im Friedman Test

3.5.2 Arteriosklerose relevante Parameter

Nicht-veresterte freie Fettsäuren (NEFA)

Mit regelmäßigem Verzehr Isomalt-haltiger Produkte sank die durchschnittliche Konzentration der freien Fettsäuren im Gesamtkollektiv von $0,7 \pm 0,2$ mmol/l in Woche 0 auf $0,5 \pm 0,2$ mmol/l in Woche 12. Die Reduktion war mit $p < 0,05$ (Friedman Test) signifikant. Die geschlechtsspezifische Analyse zeigte für die weiblichen Studienteilnehmer eine signifikante Abnahme der NEFA-Spiegel von $0,8 \pm 0,2$ auf $0,6 \pm 0,2$ mmol/l (Friedman Test, $p = 0,032$). Eine geringgradige, nicht signifikante Reduktion der freien Fettsäuren wurde bei den Männern sichtbar, wobei die Konzentrationen zu allen Zeitpunkten im physiologischen Referenzbereich lagen (Abbildung 10, Tabelle 6).

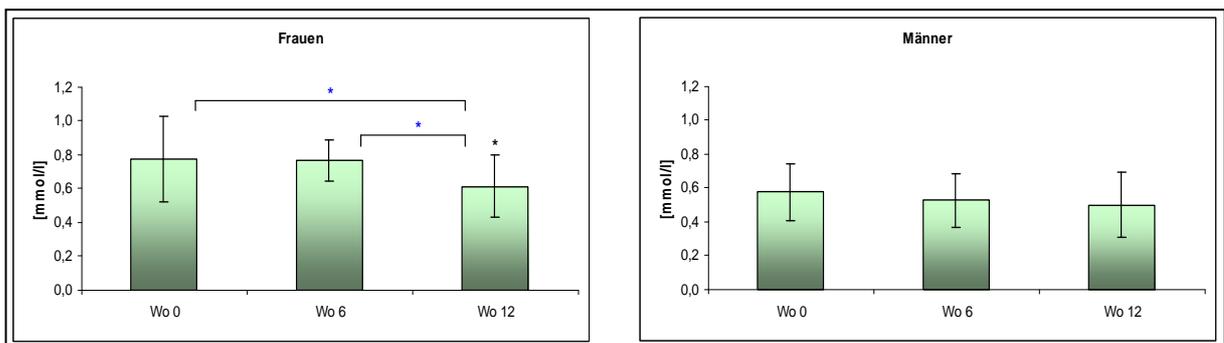


Abbildung 10: NEFA Spiegel vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr

* $p < 0,05$ im Friedman Test

* $p < 0,05$ im Wilcoxon Test

Tabelle 6: NEFA Konzentrationen vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention (nach Friedman Test)

Parameter	Wo 0	Wo 6	Wo 12	p-Wert	Referenzwert
Frauen					
NEFA [mmol/l]	$0,8 \pm 0,2$ (0,7; 0,4 – 1,4)	$0,8 \pm 0,1$ (0,7; 0,6 – 1,0)	$0,6 \pm 0,2$ (0,6; 0,4 – 1,0)	0,032*	0,1 – 0,45
Männer					
NEFA [mmol/l]	$0,6 \pm 0,2$ (0,5; 0,3 – 0,9)	$0,5 \pm 0,1$ (0,5; 0,3 – 0,8)	$0,5 \pm 0,2$ (0,5; 0,2 – 0,9)	n.s.	0,1 – 0,60

MW \pm SD (Median; Min. – Max.); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ im Friedman Test

Fibrinogen, PAI-1 und t-PA

Die Fibrinogenspiegel änderten sich mit dem 12-wöchigen Verzehr von Isomalt-haltigen Lebensmitteln nicht. Im Durchschnitt lagen die Fibrinogenkonzentrationen des Studienkollektives im oberen Bereich der Referenzwerte (3,4 g/l in Wo 0 und Wo 6; 3,3 g/l in Wo 12; Tabelle 8).

Im Hinblick auf PAI-1 wies das Patientenkollektiv zu allen Zeitpunkten erhöhte Konzentrationen auf. Während der Studie sanken die Werte von 68 ± 46 ng/ml in Woche 0 auf 58 ± 44 ng/ml in Woche 6 bzw. 60 ± 44 ng/ml in Woche 12, was eine tendenziell leichte Reduktion (n.s.) widerspiegelt (Tabelle 8). Eine signifikante Abnahme der Konzentrationen zeigte sich für t-PA, wobei die Spiegel zu jedem Zeitpunkt im physiologischen Referenzbereich lagen. Die Basiswerte von $6,4 \pm 2,9$ ng/ml sanken in den ersten 6 Wochen der Studie auf $6,0 \pm 3,2$ ng/ml und blieben anschließend unverändert (Wo 12: $6,0 \pm 3,3$ ng/ml; Friedman Test, $p = 0,03$; Tabelle 8, Abbildung 12).

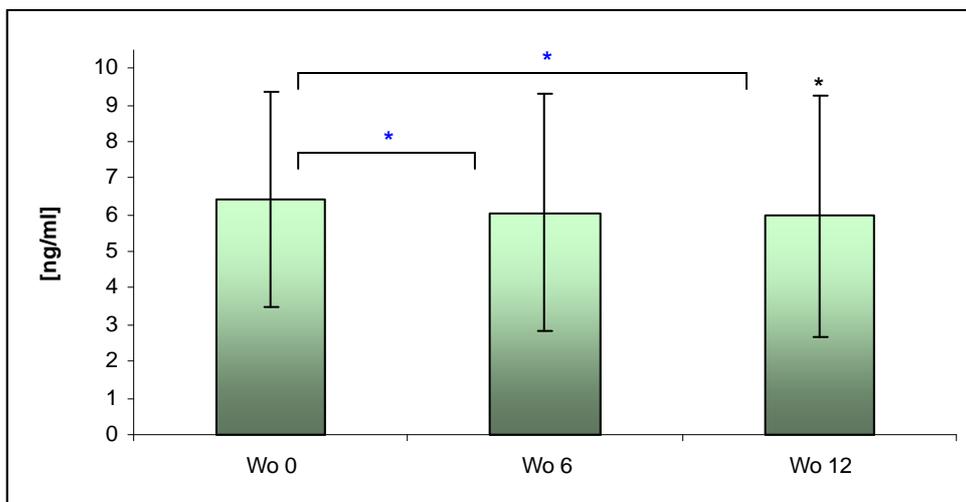


Abbildung 12: tPA-Konzentration vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr

* $p < 0,05$ im Friedman Test

* $p < 0,05$ im Wilcoxon Test

CRP

Die durchschnittlichen CRP-Konzentrationen des Studienkollektives lagen von Beginn an im oberen Bereich der physiologischen Referenzwerte. Die Änderungen der CRP-Spiegel zeigten zwischen Woche 0 ($0,47 \pm 0,39$ mg/dl) und Woche 6 ($0,39 \pm 0,36$

mg/dl) eine leichte Verbesserung, während sich die Konzentrationen danach wieder den Ausgangswerten annäherten (Woche 12: $0,45 \pm 0,42$ mg/dl). Signifikante Änderungen der CRP-Konzentrationen traten während der 12-wöchigen Studienphase mit regelmäßigem Isomaltverzehr nicht auf (Tabelle 8).

Tabelle 8: Gerinnungsparameter und CRP vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention (nach Friedman Test)

Blutparameter	Wo 0	Wo 6	Wo 12	p-Wert (Friedman)	Referenzwert
Fibrinogen [g/l]	$3,39 \pm 0,96$ (3,1; 2,2 – 5,3)	$3,38 \pm 0,94$ (3,4; 1,9 – 5,7)	$3,28 \pm 0,87$ (3,1; 1,9 – 5,6)	n.s.	1,8 – 3,5
PAI-1 [ng/ml]	$67,8 \pm 46,3$ (47,1; 11,2 – 190)	$58,5 \pm 43,9$ (46,0; 14,0 – 190)	$60,4 \pm 44,0$ (48,5; 11,5 – 190)	n.s.	4 – 43
t-PA [ng/ml]	$6,4 \pm 2,9$ (5,9; 2,3 – 18,3)	$6,0 \pm 3,2$ (5,2; 1,8 – 18,3)	$6,0 \pm 3,3$ (5,4; 2,3 – 20,0)	0,031*	1 – 12
CRP [mg/dl]	$0,47 \pm 0,39$ (0,36; 0,06 – 1,49)	$0,39 \pm 0,36$ (0,28; 0,04 – 1,50)	$0,45 \pm 0,42$ (0,34; 0,04 – 1,60)	n.s.	0 – 0,5

MW \pm SD; (Median; Min. – Max.) *p < 0,05 im Friedman Test

3.5.3 Adipositas relevante Parameter

Adiponektin

Die Adiponektinspiegel wurden geschlechtsspezifisch ausgewertet. Generell wiesen die weiblichen Studienteilnehmer höhere Adiponektinwerte auf als die männlichen Studienteilnehmer.

Die mittleren Adiponektinspiegel der Männer und Frauen wiesen im Verlauf der Studie keine signifikanten Unterschiede auf, tendenziell wurde jedoch eine leichte Abnahme der Adiponektin-Konzentrationen über die Zeit sichtbar (Abbildung 13, Tabelle 9).

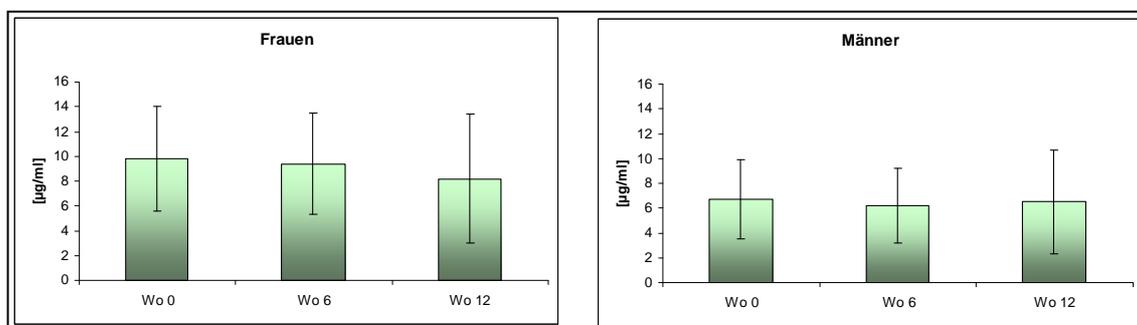


Abbildung 13: Adiponektinspiegel vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr

Tabelle 9: Adiponektinspiegel vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention

Gesamt	Wo 0	Wo 6	Wo 12	p-Wert (Friedman)
Adiponektin [µg/ml]	8,0 ± 3,9 (7,4; 2,1 – 16,3)	7,6 ± 3,8 (6,9; 1,4 – 15,9)	7,3 ± 4,6 (6,4; 1,1 – 16,6)	n.s.
Frauen				
Adiponektin [µg/ml]	9,8 ± 4,2 (9,6; 4,1 – 16,4)	9,4 ± 4,1 (8,4; 2,5 – 15,9)	8,2 ± 5,2 (7,3; 1,7 – 16,1)	n.s.
Männer				
Adiponektin [µg/ml]	6,7 ± 3,2 (5,6; 2,1 – 14,3)	6,2 ± 3,0 (5,4; 1,4 – 11,2)	6,5 ± 4,2 (5,1; 1,1 – 16,6)	n.s.

MW ± SD; (Median; Min. – Max.)

Leptin

Die Leptinspiegel der Frauen und Männer unterschieden sich signifikant, wobei die Frauen deutlich höhere Leptinkonzentrationen aufwiesen. Tendenziell (n.s.) wurde bei beiden Geschlechtern eine vergleichbare, leichte Reduktion der Leptinspiegel im Studienverlauf gefunden (Abbildung 14, Tabelle 10).

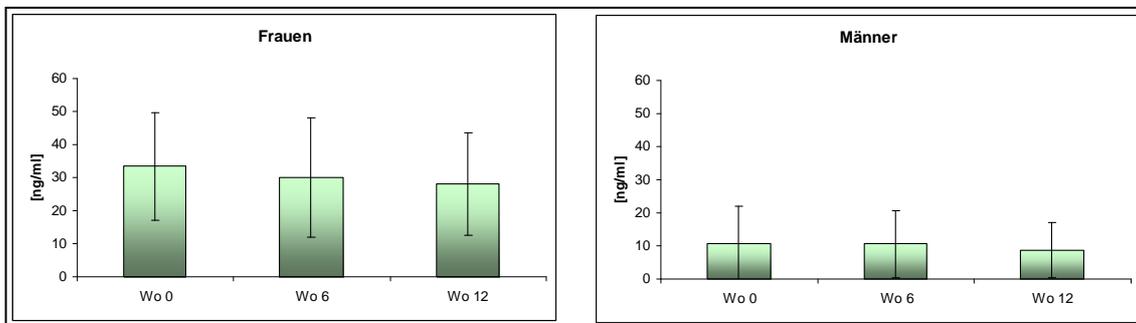


Abbildung 14: Leptinspiegel vor und nach 12-wöchigem Isomaltverzehr

Tabelle 10: Leptinspiegel vor und nach 12-wöchiger Isomalt-Intervention

Gesamt	Wo 0	Wo 6	Wo 12	p-Wert (Friedman)
Leptin [ng/ml]	20,4 ± 17,5 (16,7; 2,0 – 61,4)	18,7 ± 16,9 (13,2; 1,9 – 68,5)	16,9 ± 15,2 (12,4; 2,2 – 66,5)	n.s.
Frauen				
Leptin [ng/ml]	33,5 ± 16,3 (27,5; 8,4 - 61,4)	30,1 ± 18,1 (20,7; 10,2 – 68,5)	28,2 ± 15,5 (22,1; 8,8 – 66,5)	n.s.
Männer				
Leptin [ng/ml]	10,8 ± 11,2 (6,2; 2,0 - 46,6)	10,5 ± 10,1 (6,6; 1,9 – 37,5)	8,7 ± 8,5 (6,8; 2,2 – 36,4)	n.s.

MW ± SD; (Median; Min. – Max.)

4 Diskussion

Isomalt ist ein Zuckeraustauschstoff, der auf Grund seiner nur partiellen Aufspaltung und Resorption im Dünndarm eine geringe Wirkung auf Blutglukose- und Insulinspiegel zeigt, d.h. Isomalt ist niedrig-glykämisch und niedrig-insulinämisch. Neben ausgewogener Ernährung ist die Reduktion von Hyperglykämien ein Therapieziel in der diätetischen Behandlung des DM Typ 2, weswegen Diabetiker schnell resorbierbare Kohlenhydrate in der täglichen Ernährung meiden sollen [Herold 2005 S.612]. Da jedoch für viele Menschen Süßigkeiten ein Stück Lebensqualität darstellen, ist die Verwendung von einem Zuckeraustauschstoff, wie Isomalt, statt Zucker in der Ernährung des Diabetikers ein Kompromiss zwischen dem bestehenden Diabetes mellitus und einem gewissem Maß an Lebensqualität.

Im Rahmen einer 12-wöchigen Studie wurde die Auswirkung eines regelmäßigen Verzehrs Isomalt-haltiger Lebensmittel auf Kontroll- und/oder Risikoparameter bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, indem ein Austausch glykämischer Zutaten wie Glukose-, Stärkesirup und Saccharose durch Isomalt stattgefunden hat. Die Untersuchung wurde als offene und einarmige Studie durchgeführt. Bestandteil der vorliegenden Arbeit war die Auswertung der Studie hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoparameter und adipositasassoziierter Parameter. Das Patientenkollektiv, bestehend aus Typ 2 Diabetikern, nahm 30 g/d Isomalt in Form süßer Lebensmittel integriert in die übliche Ernährung auf. Die zu untersuchenden Blutparameter wurden zu Studienbeginn, nach 6 und 12 Wochen bestimmt. Der Austausch glykämischer Zutaten durch 30 g/d des niedrig-glykämischen Zuckeraustauschstoffes Isomalt führte zu einer Reduktion der Glykämischen Last (GL) um 13 %. Dabei war die Intervention nicht einschneidend, sondern ließ sich gut in die übliche Ernährung integrieren. Insgesamt wurden die Isomaltprodukte von den Studienteilnehmern gut akzeptiert und vertragen.

Die Mannitausscheidung im Urin diente als Compliance-Marker zur Kontrolle der regelmäßigen Einnahme Isomalt-haltiger Speisen. Nach der partiellen Hydrolyse von Isomalt im Dünndarm wird ein Teil des entstehenden Mannits resorbiert und renal eliminiert. Die renale Mannit-Konzentration wurde somit als qualitativer Marker der Compliance herangezogen. Die deutlich höheren Konzentrationen von Mannit im

Sammelurin während der Studie bestätigten den regelmäßigen Verzehr der Isomalt-haltigen Testlebensmittel und die prinzipielle Compliance der Teilnehmer. Die bei Studienbeginn gefundenen geringen Mannitmengen im Urin sind auf natürliche Mannitgehalte wie z.B. in Oliven, Sellerie, Rüben, Pflaumen oder Polyol-haltige Speisen zurückzuführen [**Laker et al. 1982**].

Die ermittelte Gewichtsreduktion von durchschnittlich 1,3 kg im Verlauf der Intervention wird durch verschiedene Studien mit Diabetikern und gesunden Personen bestätigt, welche ebenfalls eine Gewichtsabnahme unter Kost mit niedrigen glykämischen Kohlenhydraten fanden [**Brynes et al. 2003, Luscombe et al. 1999, Rizkalla et al. 2004, Bouche et al. 2002, Jimenez-Cruz et al. 2003, Mc Millan-Price et al. 2006, Slabber et al. 1994, Spieth et al. 2000, Ebbeling et al. 2003**]. Dabei betrug die pauschale Gewichtsreduktion der Mehrheit der Studien nicht mehr als 2 kg und stimmt gut mit den hier gezeigten Ergebnissen überein.

Sowohl Stuhlfrequenz als auch Stuhlkonsistenz zeigten keine signifikante Veränderung durch eine regelmäßige Isomaltaufnahme. Im Gegensatz dazu fanden Gostner et al. bei gesunden Probanden eine geringfügig höhere Stuhlfrequenz nach 4-wöchiger Isomaltintervention im Vergleich zu Saccharose [**Gostner et al. 2005**]. Die leicht gesteigerte Häufigkeit der Blähungen wurde zu keiner Zeit als das Wohlbefinden beeinträchtigend beschrieben und ist mit den Ergebnissen von Gostner et al. vergleichbar [**Gostner et al. 2005**]. Blähungen kommen üblicherweise physiologisch beim Verzehr von ballaststoffhaltigen Lebensmitteln bzw. gering-verdaulichen Kohlenhydraten vor [**Livesey 2001**]. Insgesamt erwies sich der regelmäßige Verzehr von Isomalt-haltigen Lebensmitteln über den Zeitraum von 12 Wochen als gut verträglich.

Die Erkrankung T2DM ist durch ihren epidemiehaften Anstieg zum Treiber der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung geworden [**Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011**]. Dabei steht T2DM in engem Zusammenhang mit Dyslipidämie, einem der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, wobei die Hypertriglyceridämie gemeinsam mit niedrigen HDL-Cholesterin und erhöhtem Gesamtcholesterin eine typische Konstellation bei Diabetes sind [**Save et al. 2006, Mathura et al. 2005**]. Laut Assmann et al. liegt bei 40 % aller Diabetiker eine

sekundäre Fettstoffwechselstörung vor [Assmann et al. 1996]. Die Triglyceride stellen für sich eine wichtige Komponente des metabolischen Syndroms dar, da sie das kardiovaskuläre Risikoprofil steigern [Georg et al. 2000, Phillips et al. 2005, Pirro et al. 2002, Manninen et al. 1992]. Obwohl sie als unabhängige Risikofaktoren umstritten sind, stellen jüngere Studien deutliche Parallelen zwischen erhöhter Triglyceridkonzentration und IGT her [Mathura et al. 2005, Moro et al. 2003, Love-Osborne et al. 2006]. Nach 12-wöchigem Isomaltkonsum wurde in vorliegender Untersuchung eine signifikante Abnahme der erhöhten Triglyceridkonzentration im gesamten Patientenkollektiv beobachtet, was als positiv zu werten ist. In der Literatur finden sich widersprüchliche Beweise hinsichtlich des Effekts einer niedrig-glykämischen Ernährung auf die Triglyceridkonzentration in T2DM. Prospektive Observationsstudien zeigten, dass die Triglyceridspiegel zum Ansteigen tendieren, wenn sich GI oder GL der üblichen Ernährungsweise erhöhen [Liu et al. 2001, Amano et al. 2004]. Im Gegensatz dazu fanden Meta-Analysen nur sehr schwache oder keine Effekte einer niedrig-glykämischen Kost auf die Triglyceridspiegel von Typ 2 Diabetikern oder Personen mit erhöhtem Risiko für Koronare Herzkrankheiten (KHK), wenn gleich die Spiegel reduziert waren in den Personen mit den höchsten Konzentrationen [Livesey 2008, Opperman 2004].

Erhöhte LDL-Cholesterinspiegel sind bei der Arteriosklerose-Entstehung von kausaler Bedeutung und gelten in der Klinik als wichtige Risikodeterminante zur Erkennung von Personen mit erhöhtem Koronarrisiko. Als weitere Risikoparameter wurden Apolipoproteine herangezogen. Das Apolipoprotein A1 ist Hauptträgerprotein des HDL-Cholesterins und korreliert invers mit dem Arterioskleroserisiko. Apo B₁₀₀ ist das Hauptträgerprotein der LDL-Fraktion. Dabei konnte in Studien gezeigt werden, dass das Verhältnis von Apolipoprotein A1 zu B₁₀₀ besser mit kardiovaskulären Erkrankungen korreliert als die Lipoproteine selbst und auch signifikante Assoziationen zum Metabolischen Syndrom und Insulinresistenz bestehen [Sierra-Johnson et al. 2006, Kim et al. 2005, Rahmani et al. 2002]. In der vorliegenden Studie zeigten sich keine Veränderungen durch die niedrig-glykämische Ernährungsintervention auf die im Mittel physiologischen Konzentrationen von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin. Ein positiver Einfluss der niedrig-glykämischen Ernährungsmodulation mit Isomalt zeigte sich jedoch in einer Subgruppe von 7 Patienten mit erhöhten

Gesamtcholesterinkonzentrationen, welche nach 12 Wochen signifikant verringert waren. Für Apo B₁₀₀ und Apo A1 wurde eine signifikante Reduktion im Studienverlauf gefunden. Die Quotienten Apo B₁₀₀/Apo A1 und LDL/HDL-Cholesterin, denen eine größere Bedeutung in Bezug auf das arteriosklerotische Risiko beigemessen wird [Kim et al. 2005, Rahmani et al. 2002], blieben jedoch ihrerseits unbeeinflusst. Mit Ausnahme der positiven Effekte auf die Triglyceride erwies sich die niedrigglykämische Ernährungsintervention mit Isomalt als weitestgehend neutral im Hinblick auf die Blutfette. Diese Ergebnisse stimmen mit aktuellen Meta-Analysen zu niedrigglykämischer Kost in Typ 2 Diabetikern überein, welche keine bzw. sehr schwache Effekte zeigten [Livesey 2008, Opperman 2004].

Nicht-veresterte freie Fettsäuren (NEFA) können vom peripheren Fettgewebe abgegeben und nach Aufnahme ins Muskelgewebe der β -Oxidation zur Energiegewinnung zugeführt werden. Beim Diabetiker kommt es auf Grund der Insulinresistenz zu vermehrter Lipolyse und daraus resultierend zu pathologisch erhöhten NEFA-Spiegeln. Pathologisch erhöhte Konzentration hemmen wiederum die hepatische und periphere Insulinwirksamkeit und tragen somit zur Hyperglykämie des Diabetikers bei [Hawkins et al. 2003]. Des Weiteren induzieren erhöhte Spiegel freier Fettsäuren eine Sekretionsstörung der β -Zellen des Pankreas [Opreacu et al. 2007] und führen von einer Schädigung der pankreatischen β -Zellen bis hin zur Organschädigung durch Apoptose [Girard 2005]. Daneben sind pathologisch erhöhte NEFA-Spiegel ein bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und plötzlichen Tod in Patienten mit Insulinresistenz sowie in Personen mit normaler Glukosetoleranz [Pilz et al. 2006]. Im Studienkollektiv sank die Konzentration der freien Fettsäuren signifikant. Vor allem die weiblichen Teilnehmer, welche im Mittel erhöhte NEFA-Spiegel aufwiesen, profitierten unter Isomalt von einer Reduktion der freien Fettsäuren im Blutplasma. Die gewonnenen Daten weisen auch hier auf eine Verbesserung der Stoffwechselsituation der teilnehmenden Diabetiker unter dem regelmäßigen Konsum von Isomalt hin. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen zeigte eine Studie von Rizkalla et al. [2004] eine signifikante Senkung erhöhter NEFA-Konzentrationen in Typ 2 Diabetikern nach 4-wöchiger niedrig-glykämischer Ernährung.

Die Atherogenität von LDL-Cholesterin wird durch chemische Modifikationen wie Oxidation gesteigert. In-vivo wird die LDL-Oxidation durch oxidativen Stress, Lipoxygenasen und Myeloperoxidasen ausgelöst. In Diabetikern und Übergewichtigen konnte festgestellt werden, dass das LDL-Cholesterin vermehrt in Form von kleinen LDL-Molekülen vorliegt, welches anfälliger für Oxidation ist [Garvey et al. 2003, Couillard et al. 2005, Gokulakrishnan et al. 2007]. Diese scheinen auf Grund ausgeprägter postprandialer Hyperglykämien und vermehrter Bildung freier Radikale durch Glykosilierung und Oxidation der LDL-Partikel zu entstehen [Ceriello et al. 1999, Ceriello 2003, Diwadkar et al. 1999]. Oxidiertes LDL-Cholesterin als Indikator von oxidativem Stress [Tushuizen et al. 2005] wird durch Makrophagen aufgenommen, die sich zu lipidreichen Schaumzellen umwandeln. Diese Schaumzellen sind charakteristisch für frühe arteriosklerotische Läsionen [Steinberg 1997, Heinecke 1998]. Darüber hinaus besitzt oxidiertes LDL-Cholesterin zusätzlich atherogene Eigenschaften. Es wirkt zytotoxisch und stimuliert thrombotische und inflammatorische Prozesse. Dabei sind bei Patienten mit KHK im Vergleich zu Kontrollpersonen erhöhte Serumspiegel für oxLDL nachgewiesen [Meisinger et al. 2005]. Ebenfalls scheint bei der Entwicklung der diabetischen Nephropathie das oxLDL eine Rolle zu spielen [Ujihara et al. 2002]. Da niedrigere Werte von oxidiertem LDL-Cholesterin generell als günstiger gelten, ist die signifikante Senkung nach 12-wöchiger isomalthaltiger Ernährung als vorteilhaft zu bewerten. Die gefundene Reduktion der oxidierten LDL-Cholesterin-Spiegel bei gleichbleibenden Gesamtcholesterinwerten deutet dabei auf eine Verminderung des oxidativen Stresses hin.

In Personen mit T2DM oder gestörter Glukosetoleranz wurden verminderte Fibrinolyseaktivität und erhöhte thrombotische Tendenzen gefunden [Ren et al. 2002], wobei diese Personen zu erhöhten Fibrinogen- und PAI-1 Spiegeln und zu erniedrigtem t-PA tendieren [Tan et al. 2005, Eliasson et al. 1994]. Diese Faktoren drücken sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern durch ihre Konzentrationshöhe das Ausmaß der endothelialen Dysfunktion aus [Poredos 2002, Leurs et al. 2002]. Bei einer Gefäßwandschädigung kommt es bei verstärkter Gerinnungsneigung zur erleichterten Thrombenbildung und so zu kardiovaskulären Komplikationen und der

daraus resultierenden erhöhten Mortalität [**Jespersen et al. 1993**].

Fibrinogen, auch als Faktor I der Gerinnungsfaktoren bezeichnet, stellt die Endstrecke der Gerinnungskaskade dar. Dieser wird in der Leber synthetisiert und als akutes Phase Protein im Rahmen des Entzündungsprozesses vermehrt freigesetzt. Fibrinogen ist in der Gesamtbevölkerung ein bedeutsamer, unabhängiger Parameter für ein erhöhtes Arterioskleroserisiko [**Danesh et al. 2005, Javorsky et al. 2005, Bruno et al. 2005**], wobei Personen mit T2DM erhöhte Fibrinogenspiegel aufweisen [**Dunn 2004**]. In der zugrunde liegenden Studie waren die Fibrinogenwerte während der gesamten Untersuchungsdauer im oberen Normbereich und wurden durch den regelmäßigen Verzehr isomalthaltiger Lebensmittel nicht beeinflusst.

PAI-1 wird vom abdominalen Fettgewebe produziert und ist Hauptinhibitor des fibrinolytischen Systems [**Mavri et al. 2001**]. Es existieren verschiedene genetische Varianten mit unterschiedlicher Aktivität [**Panahloo et al. 1995**]. Seine physiologische Funktion besteht in der Inaktivierung von t-PA und Urokinase durch Komplexbildung, welche zur verminderten fibrinolytischen Aktivität führt. Bei dem Metabolischen Syndrom und Typ-2-Diabetes wird die PAI-1 Konzentration in der Regel erhöht vorgefunden, was zur verstärkten Gerinnungstendenz führt [**Juhan-Vague et al. 1997**]. Die erhöhten PAI-1 Spiegel stammen teilweise aus geschädigtem Epithel und Adipozyten, vorwiegend jedoch aus einer gesteigerten hepatischen Biosynthese und korrelieren eng mit der Höhe des Insulins, der Triglyceride, des Blutdruckes, des Körpergewichts und der intraabdominellen Fettmasse [**Potter van Loon et al. 1992, Vague et al. 1995, Mavri et al. 2001, Mertens et al. 2006 b, Festa et al. 2006, Panahloo et al. 1995**]. Erhöhte PAI-1 Spiegel bewirken über verminderte Aktivierung von Plasminogen eine Hyperkoagulabilität mit vermehrter Thrombenbildung. So ist PAI-1 als wichtigster Regulator des endogenen fibrinolytischen Systems maßgeblich an der Verknüpfung von Diabetes und KHK beteiligt. Neuere Studien nehmen eine Verschiebung des Koagulationsgleichgewichtes für Diabetes mellitus Typ-2 über eine Stimulation von PAI-1 durch Proinsulin an [**Pfützner et al. 2004**]. Mit der Erhöhung des PAI-1 Spiegels steigt auch das Risiko der koronaren Herzkrankheit [**Juhan-Vague et al. 2000**].

Der Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) wird vom Endothel gebildet und vermittelt über die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin eine Thrombolyse [**Clausen et al.**

1999]. Die endogene Fibrinolyse ist im Rahmen der Entstehung, Organisation und Auflösung von Thromben, die vermehrt bei Arteriosklerose entstehen, von entscheidender Bedeutung [**Oliver et al. 2005**]. Obwohl t-PA eine kardioprotektive Wirkung hat, induzieren erhöhte t-PA-Plasmakonzentrationen in erster Linie ein verstärktes Auftreten von t-PA/PAI-1 Komplexen, was wiederum zur verminderten fibrinolytischen Aktivität führt [**Jespersen et al. 1993, Delyani et al. 1996**]. Somit ist t-PA ebenfalls mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [**Clausen et al. 1999, Leurs et al. 2002**]. In Studien konnte gezeigt werden, dass bei bestehender Hyperglykämie mit konsekutiver Hyperinsulinämie die thrombolytische Aktivität bei erhöhtem PAI-1- und t-PA-Spiegel zu Gunsten der Thrombogenese verschoben ist [**Meigs et al. 2000, Poredos 2002**].

Das Teilnehmerkollektiv der vorliegenden Studie wies zu allen Zeitpunkten erhöhte PAI-1 Konzentrationen auf, wobei die niedrig-glykämische Intervention mit Isomalt zu einer tendenziell leichten, nicht signifikanten Senkung führte. Eine signifikante Abnahme der Konzentrationen zeigte sich für t-PA, wobei die Spiegel zu jedem Zeitpunkt im physiologischen Referenzbereich lagen. Somit wurden die Plasmaspiegel von PAI-1 und t-PA als Ausdruck des endogenen Fibrinolysepotentials positiv durch die 12-wöchige Ernährungsintervention mit isomalthaltigen niedrig-glykämischen Lebensmitteln beeinflusst. Dies bestätigt sich auch in früheren Studien, welche mit niedrig-glykämischer Kost reduzierte PAI-1 Konzentrationen und somit eine verbesserte Fibrinolysekapazität fanden [**Rizkalla et al. 2004**].

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den akute Phase Proteinen und dient der Opsonisierung. Wenige Stunden nach einer Gewebeschädigung ist dieses in erhöhter Konzentration nachweisbar [**Pfützner et al. 2006 a**]. In verschiedenen Studien konnten bei bestehendem Diabetes mellitus und Adipositas erhöhte CRP-Spiegel nachgewiesen werden, nicht aber in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer eines DM [**Streja et al. 2003, Duncan 2006, Couillard et al. 2005, Pfützner et al. 2006, Yudkin et al. 1999**]. Inzwischen konnte zudem belegt werden, dass die Höhe des CRP unabhängig von der glykämischen Kontrolle ausgeprägt ist und damit einen unabhängigen Risikoparameter für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt [**Oberbach et al. 2006, Pfützner et al. 2006 a, Schulze et al. 2004 a**]. Die durchschnittliche CRP-Konzentration lag während der

gesamten Studiendauer im oberen Normbereich der physiologischen Referenzwerte und wurde durch die 12-wöchige Ernährungsintervention nicht beeinflusst. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen Studien, die zwischen der CRP-Konzentration und der glykämischen Kontrolle keinen Zusammenhang belegten [**Oberbach et al. 2006, Pfützner et al. 2006 a, Schulze et al. 2004 a**].

Eine zentrale Rolle in der Entwicklung der Insulinresistenz wird dem viszeralen Fettgewebe zugeschrieben. Das viszerale Fettgewebe ist ein äußerst stoffwechselaktives Organ, welches neben der Funktion der Energiespeicherung zahlreiche Cytokine produziert und in die Blutbahn abgibt. Die Cytokine wirken unter anderem als Substanzen der Blutdruckregulation, der Inflammation und der metabolischen Regulation. Eine viszerale Adipositas steht im engen Zusammenhang mit dem Risiko für Typ 2 Diabetes sowie anderen Aspekten des Metabolischen Syndroms, wobei die bestehende Insulinresistenz von besonderer Bedeutung ist [**Lee et al. 2006**]. So wird dem viszeralen Fettgewebe eine Rolle als Bindeglied zwischen Insulinresistenz und kardiovaskulärem Risiko zugeschrieben [**Daousi et al. 2006**].

Adiponektin ist ein 30 kDA-Protein, das im weißen Fettgewebe und im Bindegewebe produziert wird. Es zirkuliert im Plasma in verschiedenen Formen (Monomere, Trimere, Multimere), wobei diskutiert wird, dass die biologische Aktivität von der Multimerisierung und nicht nur vom Adiponektinspiegel abhängig ist [**Oh et al. 2007**]. Adiponektin hat einen insulinsensitivierenden Effekt durch Stimulation der Fettsäureoxidation und Verminderung zirkulierender freier Fettsäuren im Serum. Es hemmt die Triglyceridsynthese und vermindert die Glukosekonzentration im Serum durch Hemmung der Glukoneogenese [**Kadowaki et al. 2006, Diez et al. 2003**]. Aufgrund dessen wird Adiponektin als physiologischer Insulinsensitizer diskutiert, der zur Senkung des endogenen Insulinbedarfs und einer Reduktion der β -Zellen Belastung beiträgt [**Yamauchi et al. 2001**]. Neben metabolischen Effekten werden auch zahlreiche antiarteriosklerotische Eigenschaften von Adiponektin diskutiert [**Pickup 2004, Rothenbacher et al. 2005**]. Typ 2 Diabetiker mit Insulinresistenz weisen verminderte Adiponektinspiegel auf [**Hotta et al. 2000, Weyer et al. 2001, Schondorf et al. 2005**]. Die Studie von Qi et al. [2006] zeigte eine negative Assoziation zwischen dem glykämischen Index (GI) sowie der glykämischen Last (GL) der Ernährung und den

Adiponektinkonzentrationen im Plasma von Frauen mit T2DM. In der vorliegenden Studie wurden keine signifikanten Änderungen der Adiponektinspiegel durch den regelmäßigen Verzehr des niedrig-glykämischen Kohlenhydrats Isomalt hervorgerufen. Dies ist im Einklang mit anderen Studien, die ungeachtet einer Gewichtsabnahme und verbesserter Insulinsensitivität nach Ernährungsintervention ebenfalls keine Änderung der Adiponektinspiegel fanden, was insbesondere auf die Heterogenität des im Plasma zirkulierenden Adiponektins zurückgeführt wurde [**Anderlova et al. 2006**].

Leptin ist ein 16 kDa-Proteohormon das vom „obese“-Gen kodiert und aus Adipozyten durch die Stimulation von Insulin freigesetzt wird. In den β -Zellen des Pankreas drosselt Leptin die Syntheserate von Präproinsulin und vermindert die Freisetzung von Insulin [**Kieffer et al. 2000, Laubner et al. 2005**]. Leptin bindet an spezifische Rezeptoren im Hypothalamus und hemmt über neuroendokrine Mechanismen die Nahrungsaufnahme und stimuliert die Thermogenese und Energieumsetzung. Leptin spielt somit eine wichtige Rolle bei der Regulation des Körperfettspeichers. Störungen der Leptinfreisetzung oder eine Leptinresistenz führen zu Adipositas [**Weck 1998, Auwerx 1998, Fried et al. 2000**]. Des Weiteren korreliert eine Hyperleptinämie mit daraus resultierender Leptinresistenz und chronischer Hyperinsulinämie mit einer Insulinresistenz [**Franks et al. 2007**]. Die Leptinplasmakonzentration ist abhängig von BMI und Geschlecht, da eine positive Korrelation zur subkutanen Körperfettmasse vorliegt. [**Cnop et al. 2002, Park et al. 2004**].

Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass tendenziell bei beiden Geschlechtern eine vergleichbare, leichte Reduktion der Leptinkonzentrationen im Studienverlauf gefunden wurde. Dies entspricht einer parallelen Entwicklung zum Körpergewicht mit einem durchschnittlich ermittelten Gewichtsverlust von 1,3 %. In der Studie von Havel et al. konnte eine signifikante Reduktion der Leptinkonzentration erst ab einer Gewichtsreduktion von mehr als 7 % des Ausgangsgewichtes konstatiert werden, wodurch die gezeigten Ergebnisse unterstützt werden [**Havel et al. 1996**]. Da Leptin mit der Menge des subkutanen Fettgewebes vergesellschaftet ist, erklären sich die deutlich höheren Werte der weiblichen Studienteilnehmer. Änderungen der subkutanen Fettzellmasse wurden nicht erhoben und wären, in Anbetracht der Ergebnisse, auch nur in geringer Ausprägung zu erwarten.

Bei Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Untersuchung keine Kontrollgruppe im Sinne einer kontrollierten, randomisierten Studie mitführte. Trotz Fehlen der Kontrollgruppe erscheint es jedoch eher unwahrscheinlich, dass allein die Studienteilnahme und die damit verbundene Beobachtung der Teilnehmer als ursächlich für das Ausmaß der Verbesserungen der Stoffwechsellage in der präsentierten Studie anzusehen ist. Zusätzlich zu den hier beschriebenen Ergebnissen wurden positive Effekte auf Kohlenhydratstoffwechsel und Langzeitparameter der Diabetes mellitus gefunden, welche jedoch kein Bestandteil der vorliegenden Arbeit waren.

Wie die präsentierten Ergebnisse zeigen, führte der Austausch höher-glykämischer Zutaten durch den nahezu nicht-glykämischen Zuckeraustauschstoff Isomalt in Lebensmittel teilweise zur deutlichen Verbesserung von Parametern des kardiovaskulären Risikos (Triglyceride, oxidiertes LDL-Cholesterin, NEFA, t-PA). Andere erhobene Risikoparameter blieben tendenziell unverändert bzw. mit Tendenz zur Verbesserung.

5 Zusammenfassung

Menschen mit Typ 2 Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche für die eingeschränkte Prognose der Diabetiker entscheidend verantwortlich sind.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich ein Austausch hoch-glykämischer Kohlenhydrate durch den niedrig-glykämischen Zuckeraustauschstoff Isomalt auf Stoffwechsellage und Risikoparameter bei Typ 2 Diabetikern auswirkt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Auswertung möglicher Effekte einer Ernährungsmodulation mit Isomalt auf Blutlipide, kardiovaskuläre Risikoparameter und adipositasassoziierte Parameter. Dabei wurde die prinzipielle Compliance der Studienteilnehmer zur Einnahme der Testsubstanz durch Mannitbestimmungen im Sammelurin erfasst und bestätigt.

Der 12-wöchige Verzehr der Isomaltprodukte wurde von den 31 Studienabsolventen allgemein gut akzeptiert und vertragen und führte zu keiner signifikanten Veränderung von Stuhlfrequenz oder Stuhlkonsistenz. Eine leicht gesteigerte Häufigkeit von Blähungen wurde von den Teilnehmern beschrieben, welche jedoch nicht das allgemeine Wohlbefinden beeinträchtigte. Diese Auswirkung war zu erwarten, da Blähungen physiologisch beim Verzehr ballaststoffhaltiger Lebensmittel bzw. gering-verdaulicher Kohlenhydrate vorkommen [Livesey 2001] und bereits bei anderen Studien mit Isomalt beschrieben wurden [Gostner et al. 2005]. Eine geringfügige Gewichtsreduktion von durchschnittlich 1,3 kg wurde im Verlauf der Studie verzeichnet. Dies ist in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Studien, welche unter der Verwendung von niedrig-glykämischen Kohlenhydraten ebenfalls eine Körpergewichtsabnahme beobachteten [Brynes et al. 2003, Luscombe et al. 1999, Rizkalla et al. 2004, Bouche et al. 2002, Jimenez-Cruz et al. 2003, Mc Millan-Price et al. 2006, Slabber et al. 1994, Spieth et al. 2000, Ebbeling et al. 2003].

Die Triglyceridspiegel als wichtige Komponente des metabolischen Syndroms und Bestandteil eines gesteigerten kardiovaskulären Risikoprofils [Georg et al. 2000, Phillips et al. 2005, Pirro et al. 2002, Manninen et al. 1992] waren bei den Teilnehmern nach 12-wöchiger Studie signifikant reduziert, was als positiv gewertet

werden kann.

Das Gesamtcholesterin als auch die Untergruppen LDL und HDL waren vor und während der regelmäßigen Einnahme von Isomalt durchweg im physiologischen Referenzbereich nachweisbar. Ein in der Literatur vermuteter Zusammenhang zwischen einer niedrig-glykämischen Ernährung und einer Senkung von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin [Oppermann et al. 2004, Rizkalla et al. 2004] konnte in dem hier zugrunde liegenden Probandenkollektiv mit durchschnittlich physiologischen Cholesterinwerten nicht bestätigt werden. Einzig in einer Subgruppe mit anfänglich erhöhtem Gesamtcholesterin konnte im 12-wöchigen Verlauf eine signifikante Cholesterinsenkung verzeichnet werden, während pathologische LDL- und HDL-Cholesterinwerte einzelner Probanden keiner Veränderung durch Isomaltverzehr unterlagen. Diese Beobachtung deckt sich mit der Metaanalyse von Opperman et al. [2004], bei der die HDL-Spiegel von Typ 2 Diabetikern sowohl von einer niedrig-glykämischen Diät als auch durch eine Ernährung mit hohem glykämischen Index unbeeinflusst blieben. Obwohl signifikante Reduktionen für Apo B₁₀₀ und Apo A1 gefunden wurden, waren die Quotienten Apo B₁₀₀/Apo A1 und LDL/HDL-Cholesterin, denen als arteriosklerotische Risikoparameter mehr Bedeutung beigemessen wird [Kim et al. 2005, Rahmani et al. 2002] unverändert und im empfohlenen Referenzbereich.

Die Konzentration der NEFA im Blut als ein wichtiger Parameter der Insulinresistenz [Hawkins et al. 2003] und des Arterioskleroserisikos [Pilz et al. 2006], sank im Verlauf der Studie im Gesamtkollektiv signifikant ab. Dabei konnte vor allem bei den Studienteilnehmerinnen, welche im Mittel erhöhte NEFA-Ausgangskonzentrationen aufwiesen, eine signifikante Reduktion verzeichnet werden. Bei den männlichen Studienteilnehmern war ebenfalls ein Absinken der NEFA-Spiegel, jedoch nicht im signifikanten Bereich, zu beobachten. Damit konnte der positive Einfluss einer niedrig-glykämischen Ernährung auf die NEFA bei Typ 2 Diabetikern, welcher von Rizkalla et al. [2004] beschrieben wurde, auch in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden. Für das atheromatöse oxLDL konnten ebenfalls signifikant reduzierte Konzentrationen im untersuchten Probandenkollektiv gezeigt werden. In Verbindung mit den im Studienverlauf gleich gebliebenen Cholesterin- und LDL-Werten, deutet diese Beobachtung vor allem auf einen verminderten oxidativen Stress im Probandenkollektiv hin. Bei den untersuchten Gerinnungsfaktoren blieb Fibrinogen im oberen Normbereich.

Für PAI-1 konnte eine geringe, aber nicht signifikante, für t-PA eine signifikante Reduktion dokumentiert werden. Da bei bestehender Hyperglykämie mit konsekutiver Hyperinsulinämie die thrombolytische Aktivität bei erhöhten PAI-1- und t-PA-Plasmaspiegeln zu Gunsten der Thrombogenese verschoben ist [Meigs et al. 2000, Poredos 2002], deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf einen positiven Einfluss der Isomalt-haltigen, niedrig-glykämischen Ernährung auf die Thrombogeneseaktivität bei Typ 2 Diabetikern hin. Somit ist diese Arbeit im Einklang mit früheren Studien, welche bei niedrig-glykämischer Kost reduzierte PAI-1 Konzentrationen und somit eine verbesserte Fibrinolysekapazität nachweisen konnten [Rizkalla et al. 2004]. Das im Studienverlauf unverändert gebliebene CRP bestätigt andere Veröffentlichungen, die zwischen der CRP-Konzentration und der glykämischen Kontrolle keine Korrelation feststellen konnten [Oberbach et al. 2006, Pfützner et al. 2006 a, Schulze et al. 2004 a], obwohl bei bestehendem Diabetes mellitus und Adipositas insgesamt erhöhte CRP-Spiegel nachgewiesen werden können [Streja et al. 2003, Duncan 2006, Couillard et al. 2005, Pfützner et al. 2006, Yudkin et al. 1999].

Bezüglich adipositasrelevanter Parameter wurde im Rahmen der Studie unter anderem das Adiponektin, das bei Diabetiker in verminderter Konzentration vorliegt [Hotta et al. 2000, Weyer et al. 2001, Schondorf et al. 2005] und als körpereigener Insulinsensitizer angesehen wird [Yamauchi et al. 2001], untersucht. Obwohl eine negative Assoziation zwischen GI und GL der Ernährung und den Adiponektinkonzentrationen im Plasma von Diabetikerinnen von Qi et al [2006] beobachtet wurde, konnte in dieser Studie keine signifikante Änderung des Adiponektinspiegels durch den regelmäßigen Verzehr des niedrig-glykämischen Kohlenhydrats Isomalt festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, die ungeachtet einer Gewichtsabnahme und verbesserter Insulinsensitivität nach Ernährungsintervention ebenfalls keine Änderung der Adiponektinspiegel fanden, was vor allem der Heterogenität des im Plasma zirkulierenden Adiponektins zugeschrieben wurde [Anderlova et al. 2006].

Leptin, das zur Regulation des Körperfettspeichers und der Produktion und Freisetzung des Insulins beiträgt [Kieffer et al. 2000, Laubner et al. 2005], führt bei einer Störung der Freisetzung oder einer Leptinresistenz durch verminderte Thermogenese und gedrosselten Energieumsatz zu Adipositas [Weck 1998, Auwerx 1998, Fried et al.

2000]. Tendenziell war bei beiden Geschlechtern eine vergleichbare, leichte Reduktion der Leptinkonzentrationen im Studienverlauf zu sehen. Da in einer anderen Studie eine signifikante Reduktion der Leptinkonzentration erst ab einer Gewichtsreduktion von mehr als 7 % des Ausgangsgewichtes konstatiert wurde [**Havel et al. 1996**], ist die geringfügige nicht signifikante Reduktion eine Bestätigung von diesem Ergebnis. Da Leptin mit der Menge des subkutanen Fettgewebes vergesellschaftet ist, erklären sich die deutlich höheren Werte der weiblichen Studienteilnehmer. Änderungen der subkutanen Fettzellmasse wurden nicht erhoben und wären, in Anbetracht der Ergebnisse, auch nur in geringer Ausprägung zu erwarten.

Im Rahmen der 12-wöchigen unkontrollierten Studie wurden durch den regelmäßigen Verzehr isomalthaltiger Produkte positive Effekte auf kardiovaskuläre Risikoparameter von Typ 2 Diabetikern gezeigt. Dabei waren Triglyceride, oxLDL und NEFA nach 12 Wochen signifikant reduziert. Weitere Parameter wie Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin sowie das Verhältnis Apo B /Apo A1 waren unverändert und blieben im physiologischen Normbereich. Zur Bestätigung dieser Ergebnisse ist die Durchführung kontrollierter Studien wünschenswert. Für adipositasassoziierte Parameter konnte kein Effekt durch die Verwendung von Isomalt abgeleitet werden.

Zuckeraustauschstoffe wie zum Beispiel Isomalt werden auf Grund des Energiegehaltes im Gegensatz zu kalorienfreien Süßstoffen in den „Ernährungsempfehlungen für Diabetiker 2001“ von der Deutschen Diabetes Gesellschaft nicht empfohlen. Gleichwohl zeigten die in vorliegender Arbeit beschriebenen Ergebnisse, dass der regelmäßige Verzehr des Zuckeraustauschstoffes Isomalt im Austausch zu glykämischen Zutaten (wie Saccharose) zu einer Verbesserung von kardiovaskulären Risikoparametern führt. Da zuckerersatzhaltige Nahrungsmittel häufig hohe Fett- und Energiemengen besitzen, werden sie auf Grund der notwendigen Gewichtsabnahme vor allem bei übergewichtigen Diabetikern von der Deutschen Diabetes Gesellschaft in der „Ernährungsempfehlungen für Diabetiker“ von 2001 als ungeeignet deklariert. In der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie konnte jedoch kein negativer Effekt auf das Körpergewicht der teilnehmenden Diabetiker nachgewiesen werden.

Insgesamt bestätigt diese Studie, dass ein regelmäßiger Verzehr von 30 g Isomalt auch über einen längeren Zeitraum gut verträglich ist. Die wesentliche Erkenntnis der hier beschriebenen Ergebnisse dieser Untersuchung an Typ 2 Diabetikern ist die teilweise

deutliche Verbesserung von Parametern des kardivaskulären Risikos durch den Verzehr von niedrig-glykämischen Isomalt anstelle höher-glykämischer Zutaten wie z.B. die signifikante Abnahme der Triglyceride, oxLDL- und NEFA-Konzentration.

6 Literatur

- [Abdul-Ghani et al. 2006 a] Abdul-Ghani, M.A.; Williams, K.; DeFronzo, R.; Stern, M. (2006): Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. In: Diabetes Care. 2006 Jul;29(7):1613-8.
- [Alberti et al. 1998] Alberti, K.G.; Zimmet, P.Z. (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. In: Diabet Med. 1998 Jul;15(7):539-53.
- [Alsema et al. 2005] Alsema, M.; Dekker, J.M.; Nijpels, G.; Stehouwer, C.D.; Bouter, L.M.; Heine, R.J.; Hoorn Study. (2005): Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an 11-year follow-up of the Hoorn Study. In: Diabetes Care. 2005 Apr;28(4):860-5.
- [Amano et al. 2004] Amano, Y.; Kawakubo, K.; Lee, J.S. et al. (2004): Correlation between dietary glycemic index and cardiovascular disease risk factors among Japanese women. In: Eur J Clin Nutr 2004, 58: 1472-78.
- [Anderlova et al. 2006] Anderlova, K.; Kremen, J.; Dolezalova, R.; Housova, J.; Haluzikova, D.; Kunesova, M.; Haluzik, M. (2006): The influence of very-low-calorie diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. In: Physiol Res 2006, 55:277-283.
- [Assmann et al. 1996] Assmann, G.; Cullen, P.(1996): Nationale Cardiovasculäre Initiative: Erkennung und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen: aktuelle Empfehlungen für die Betreuung von Patienten in der Praxis. In: Dtsch. Ärztebl. Suppl .5 1996 1-12
- [Augustin et al. 2002] Augustin, L.S.; Franceschi, S.; Jenkins, D.J.; Kendall, C.W.; La Vecchia, C. (2002): Glycemic index in chronic disease: a review. In: Eur J Clin Nutr. 2002 Nov;56(11):1049-71.
- [Auwerx et al. 1998] Auwerx, J.; Steals, B. (1998): Leptin. In: Lancet 1998, 351:737-742.
- [Blonk et al. 1994] Blonk, M.C.; Jacobs, M.A.; Biesheuvel, E.H.; Weeda-Mannak, W.L.; Heine, R.J. (1994): Influences on weight loss in type 2 diabetic patients: little long-term benefit from group behaviour therapy and exercise training. In: Diabet Med 1994, 11(5):449-57.
- [Bonora et al. 2004] Bonora, E.; Kiechl, S.; Willeit, J.; Oberhollenzer, F.; Egger, G.; Meigs, J.B.;

- Bonadonna, R.C.; Muggeo, M.; Bruneck study. (2004): Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. In: *Diabetes*. 2004 Jul;53(7):1782-9.
- [Bouche et al. 2002]** Bouche, C.; Rizkalla, S.W.; Luo, J.; Vidal, H.; Veronese, A.; Pacher, N.; Fouquet, C.; Lang, V.; Slama, G. (2002): Five-week, low-glycemic index diet decreases total fat mass and improves plasma lipid profile in moderately overweight nondiabetic men. In: *Diabetes Care* 2002, 25(5):822-8.
- [Bruno et al. 2005]** Bruno, G.; Merletti, F.; Biggeri, A.; Bargerò, G.; Ferrero, S.; Pagano, G.; Cavallo-Perin, P.; Casale Monferrato Study. (2005): Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. In: *Diabetologia*. 2005 Mar;48(3):427-34. Epub 2005 Feb 5.
- [Brynes et al. 2003]** Brynes, A.E.; Mark, Edwards, C.; Ghatei, M.A.; Dornhorst, A.; Morgan, L.M.; Bloom, S.R.; Frost, G.S. (2003): A randomised four-intervention crossover study investigating the effect of carbohydrate on daytime profiles of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerols in middle-aged men. In: *Br J Nutr* 2003, 89(2):207-18.
- [Bunn et al. 1978]** Bunn, H.F.; Gabbay, K.H.; Gallop, P.M. (1978): The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. In: *Science*. 1978 Apr 7;200(4337):21-7.
- [Ceriello 2003]** Ceriello, A. (2003): The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. In: *Diabetologia*. 2003 Mar;46 Suppl 1:M9-16. Epub 2002 Nov 7.
- [Ceriello et al. 1999]** Ceriello, A.; Bortolotti, N.; Motz, E.; Pieri, C.; Marra, M.; Tonutti, L.; Lizzio, S.; Feletto, F.; Catone, B.; Taboga, C. (1999): Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. In: *Metabolism*. 1999 Dec;48(12):1503-8.
- [Chien et al. 2005]** Chien, K.L.; Hsu, H.C.; Sung, F.C.; Su, T.C.; Chen, M.F.; Lee, Y.T. (2005): Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. In: *Atherosclerosis* 2005, 183(1):147-55.
- [Choi et al. 2007]** Choi, H.K.; Ford, E.S. (2007): Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. In: *Am J Med* 2007, 120(5):442-7.
- [Clausen et al. 1999]** Clausen, P.; Feldt-Rasmussen, B.; Jensen, G.; Jensen, J.S. (1999): Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin

excretion in clinically healthy subjects: a 4-year prospective study. In: *Clin Sci (Lond)*. 1999 Jul;97(1):37-43.

[Cnop et al. 2002]

Cnop, M.; Landchild, M.J.; Vidal, J.; Havel, P.J.; Knowles, N.G.; Carr, D.R.; Wang, F.; Hull, R.L.; Boyko, E.J.; Retzlaff, B.M.; Walden, C.E.; Knopp, R.H.; Kahn, S.E. (2002): The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. In: *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):1005-15.

[Considine et al. 1996]

Considine, R.V.; Sinha, M.K.; Heiman, M.L.; Kriauciunas, A.; Stephens, T.W.; Nyce, M.R.; Ohannesian, J.P.; Marco, C.C.; McKee, L.J.; Bauer, T.L. et al. (1996): Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. In: *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):292-5.

[Couillard et al. 2005]

Couillard, C.; Ruel, G.; Archer, W.R.; Pomerleau, S.; Bergeron, J.; Couture, P.; Lamarche, B.; Bergeron, N. (2005): Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6454-9. Epub 2005 Sep 27.

[Danesh et al. 2005]

Danesh, J.; Lewington, S.; Thompson, S.G.; Lowe, G.D. ; Collins, R.; Kostis, J.B. et al. (2005): Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. In: *JAMA* 2005, 294(14):1799-809.

[Daousi et al. 2006]

Daousi, C.; Casson, I.F.; Gill, G.V.; MacFarlane, I.A.; Wilding, J.P.; Pinkney, J.H. (2006): Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. In: *Postgrad Med J*. 2006 Apr;82(966):280-4.

[Del Prato 1999]

Del Prato, S. (1999): Metabolic control in type 2-diabetes: the impact of prandial glucose. In: *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 6(Suppl 1):S1-S6.

[Delyani et al. 1996]

Delyani, J.A.; Nossuli, T.O.; Scalia, R.; Thomas, G.; Garvey, D.S.; Lefer, A.M. (1996): S-nitrosylated tissue-type plasminogen activator protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in cats: role of the endothelium. In: *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Dec;279(3):1174-80.

[Despres et al. 1996]

Despres, J.P.; Lamarche, B.; Mauriege, P.; Cantin, B.; Dagenais, G.R.; Moorjani, S.; Lupien, P.J. (1996): Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. In: *N Engl J Med*. 1996 Apr 11;334(15):952-7.

[Deutscher

Redaktion Günter Nuber (2011): *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes* 2011.

- Gesundheitsbericht Diabetes 2011** In: Verlag Kirchheim + Co GmbH, Kaiserstr. 41, 55116 Mainz 2011.
- [Dickinson et al. 2005]** Dickinson, S.; Brand-Miller, J. (2005): Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. In: *Curr Opin Lipidol* 2005, 16:69-75.
- [Diez et al. 2003]** Diez, J.J.; Iglesias, P. (2003): The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. In: *Eur J Endocrinol.* 2003 Mar;148(3):293-300.
- [Diwadkar et al. 1999]** Diwadkar, V.A.; Anderson, J.W.; Bridges, S.R.; Gowri, M.S.; Oelgten, P.R. (2006): Postprandial low-density lipoproteins in type 2 diabetes are oxidized more extensively than fasting diabetes and control samples. In: *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999 Nov;222(2):178-84.
- [Dogru et al. 2006]** Dogru, T.; Tasci, I.; Sonmez, A.; Genc, H.; Gok, M.; Yilmaz, M.I.; Ural, A.U.; Olgun, A.; Kilic, S.; Bozoglu, E.; Erdem, G.; Erbil, K. (2006): The plasma levels of soluble P-selectin in subjects with prediabetes. In: *Int J Clin Pract.* 2006 Sep;60(9):1048-52.
- [Dörner 1998]** Dörner, K. (1998): *Klinische Chemie und Hämatologie*, 4. Auflage. In: Thieme Verlag Stuttgart, New York. 1998
- [Duncan et al. 2006]** Duncan, B.B.; Schmidt, M.I. (2006): The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes. In: *Diabetes Technol Ther.* 2006 Feb;8(1):7-17.
- [Dunn et al. 2004]** Dunn, E.J.; Ariens, R.A. (2004): Fibrinogen and fibrin clot structure in diabetes. In: *Herz* 2004, 29(5):470-9.
- [Ebbeling et al. 2003]** Ebbeling, C.B.; Leidig, M.M.; Sinclair, K.B.; Hangen, J.P.; Ludwig, D.S. (2003): A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003, 157(8):773-9.
- [Eliasson et al. 1994]** Eliasson, M.; Asplund, K.; Evrin, P.E.; Lindahl, B.; Lundblad, D. (1994): Hyperinsulinemia predicts low tissue plasminogen activator activity in a healthy population: the Northern Sweden MONICA Study. In: *Metabolism.* 1994 Dec;43(12):1579-86.
- [Festa et al. 2006]** Festa, A.; Williams, K.; Tracy, R.P.; Wagenknecht, L.E.; Haffner, S.M. (2006): Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. In: *Circulation.* 2006 Apr 11;113(14):1753-9. Epub 2006 Apr 3.
- [Finer et al. 2000]** Finer, N.; Bloom, S.R.; Frost, G.S.; Banks, L.M.; Griffiths, J. (2000): Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *Diabetes*

Obes Metab 2000, 2(2):105-12.

- [Forst et al. 2005]** Forst, T.; Hohberg, C.; Fuellert, S.D.; Lubben, G.; Konrad, T.; Lobig, M.; Weber, M.M.; Sachara, C.; Gottschall, V.; Pfutzner, A. (2005): Pharmacological PPARgamma stimulation in contrast to beta cell stimulation results in an improvement in adiponectin and proinsulin intact levels and reduces intima media thickness in patients with type 2 diabetes. In: Horm Metab Res. 2005 Aug;37(8):521-7.
- [Franks et al. 2007]** Franks, P.W.; Loos, R.J.F.; Brage, S.; O'Rahilly, S.; Wareham, N.J.; Ekelund, U. (2007): Physical activity energy expenditure may mediate the relationship between plasma leptin levels and worsening insulin resistance independently of adiposity. In: J Appl Physiol 2007, 102(5):1921-6.
- [Fried et al. 2000]** Fried, S.K.; Ricci, M.R.; Russel, C.D.; Laferrere, B. (2000): Regulation of Leptin Production in Humans. In: J Nutr 2000, 130:3127S-3131S.
- [Garvey et al. 2003]** Garvey, W.T.; Kwon, S.; Zheng, D.; Shaughnessy, S.; Wallace, P.; Hutto, A.; Pugh, K.; Jenkins, A.J.; Klein, R.L.; Liao, Y. (2003): Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. In: Diabetes. 2003 Feb;52(2):453-62.
- [Georg et al. 2000]** Georg, P.; Ludovik, B. (2000): Lipide und Diabetes. In: Journal für Kardiologie 2000;7 (12), 519-522.
- [Gerich 2006]** Gerich, J.E. (2006): Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease. In: Endocr Pract. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:47-51.
- [Gerok et al. 2000]** Gerok, W.; Huber, Chr.; Meinertz, Th.; Zeidler, H. (2000): Die Innere Medizin, 10. Auflage: Schattauer Stuttgart, NewYork
- [Girard 2005]** Girard, J. (2005): [Contribution of free fatty acids to impairment of insulin secretion and action. mechanism of beta-cell lipotoxicity] In: Med Sci (Paris). 2005 Dec;21 Spec No:19-25.
- [Gokulakrishnan et al. 2007]** Gokulakrishnan, K.; Deepa, R.; Vulmurugan, K.; Ravikumar, R.; Karkuzhali, K.; Mohan, V. (2007): Oxidised low-density lipoprotein and intimal thickness in subjects with glucose intolerance: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study-25. In: Metabolism 2007, 56:245-250.
- [Gostner et al. 2005]** Gostner, A.; Schaffer, V.; Theis, S.; Menzel, T.; Luhrs, H.; Melcher, R.; Schaubert, J.; Kudlich, T.; Dusel, G.; Dorbath, D.; Kozianowski, G.; Scheppach, W. (2005): Effects of isomalt consumption on gastrointestinal and metabolic

parameters in healthy volunteers. In: *Br J Nutr* 2005, 94(4):575-81.

- [Haffner et al. 1997]** Haffner, S.M.; Miettinen, H.; Stern, M.P. (1997): The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. In: *Diabetes Care*. 1997 Jul;20(7):1087-92.
- [Havel et al. 1996]** Havel, P.J.; Kasim-Karakas, S.; Mueller, W.; Johnson, P.R.; Gingerich, R.L.; Stern, J.S. (1996): Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Dec;81(12):4406-13.
- [Hawkins et al. 2003]** Hawkins, M.; Tonelli, J.; Kishore, P.; Stein, D.; Ragucci, E.; Gitig, A.; Reddy, K. (2003): Contribution of Elevated Free Fatty Acid Levels to the Lack of Glucose Effectiveness in Type 2 Diabetes. In *Diabetes* 52 (2003):2748-2758.
- [Heinecke 1998]** Heinecke, J.W. (1998): Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low-density lipoprotein hypothesis. In: *Atherosclerosis* 1998, 141:1-15.
- [Herold 2005]** Herold, G. (2005): *Innere Medizin; Eine vorlesungsorientierte Darstellung*.
- [Ho et al. 2002]** Ho, R.C.; Davy, K.; Davy, B.; Melby, C.L. (2002): Whole-body insulin sensitivity, low-density lipoprotein (LDL) particle size, and oxidized LDL in overweight, nondiabetic men. In: *Metabolism*. 2002 Nov;51(11):1478-83.
- [Horwitz et al. 1978]** Horwitz, D.L.; Rubenstein, A.H.; Mako, M.E.; Cruz, A.; Blix, P.M. (1978): C-peptide in conditions other than diabetes mellitus. In: *Diabetes*. 1978;27 Suppl 1:267-71.
- [Hotta et al. 2000]** Hotta, K.; Funahashi, T.; Arita, Y.; Takahashi, M.; Matsuda, M.; Okamoto, Y.; Jwahashi, H.; Kuriyama, H.; Ouchi, N.; Maeda, K.; Nishida, M.; Kihara, S.; Sakai, N.; Nakajima, T.; Hasegawa, K.; Muraguchi, M.; Ohmoto, Y.; Nakamura, T.; Yamashita, S.; Hanafusa, T.; Matsuzawa, Y. (2000): Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20(6):1595-9.
- [Hsieh et al. 1988]** Hsieh, S.D.; Iwamoto, Y.; Matsuda, A.; Kuzuya, T. (1988): Reduction in urine C-peptide clearance rate after metabolic control in NIDDM patients. In: *Endocrinol Jpn*. 1988 Aug;35(4):601-6.
- [Icks et al. 2005]** Icks, A.; Rathmann W.; Rosenbauer, J.; Giani, G. (2005): Diabetes mellitus. In: *Robert-Koch Institut. 2005; Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Heft 24*.
- [Iwasaki et al. 2006]** Iwasaki, T.; Nakajima, A.; Yoneda, M.; Terauchi, Y. (2006): Relationship between the Serum Concentrations of C-reactive Protein and Parameters of Adiposity and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. In:

Endocr J. 2006 May 20; [Epub ahead of print]

- [Javorsky et al. 2005]** Javorsky, M.; Kozarova, M.; Salagovic, J.; Tkac, I. (2005): Relationship among urinary albumin excretion rate, lipoprotein lipase PvuII polymorphism and plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients. In: *Physiol Res.* 2005 Apr 26; [Epub ahead of print]
- [Jenkins et al. 1981]** Jenkins, D.J.; Wolever, T.M.; Taylor, R.H.; Barker, H.; Fielden, H.; Baldwin, J.M.; Bowling, A.C.; Newman, H.C.; Jenkins, A.L.; Goff, D.V. (1981): Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. In: *J Clin Nutr* 1981, 34(3):362-6.
- [Jespersen et al. 1993]** Jespersen, J.; Munkvad, S.; Gram, J.B. (1993): The fibrinolysis and coagulation systems in ischaemic heart disease. Risk markers and their relation to metabolic dysfunction of the arterial intima. In: *Dan Med Bull.* 1993 Sep;40(4):495-502.
- [Jia et al. 2006]** Jia, S.D.; Wang, Y.G.; Li, J. (2006): [An analysis of islet beta-cell function in hyperuricemia]In: *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2006 Jun;45(6):456-8.
- [Jimenez-Cruz et al. 2003]** Jimenez-Cruz, A.; Bacardi-Gascon, M.; Turnbull, W.H.; Rosales-Garay, P.; Severino-Lugo, I. (2003): A flexible, low-glycemic index Mexican-style diet in overweight and obese subjects with type 2 diabetes improves metabolic parameters during 6-week treatment period. In: *Diabetes Care* 2003, 26(7):1967-70.
- [Juhan-Vague et al. 1997]** Juhan-Vague, I.; Alessi, M.C. (1997): PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. In: *Thrombosis and haemostasis* 1997, 78(1):656-60.
- [Juhan-Vague et al. 2000]** Juhan-Vague, I.; Alessi, M.C.; Morange, P.E. (2000): Hypofibrinolysis and increases PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. In: *Ann Med* 2000, 32(Suppl1):78-84.
- [Kadowaki et al. 2006]** Kadowaki ,T.; Yamauchi, T.; Kubota, N.; Hara, K.; Ueki, K.; Tobe, K. (2006): Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. In: *J Clin Invest* 2006, 116 (7):1784-92
- [Kanaya et al. 2006]** Kanaya, A.M.; Wassel Fyr, C.; Vittinghoff, E.; Harris, T.B.; Park, S.W.; Goodpaster, B.H.; Tylavsky, F.; Cummings, S.R. (2006): Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. In: *Arch Intern Med.* 2006 Feb 13;166(3):350-6.
- [Katsuki et al. 2001]** Katsuki, A.; Sumida, Y.; Gabazza, E.C.; Murashima, S.; Furuta, M.; Araki-Sasaki, R.; Hori, Y.; Yano, Y.; Adachi, Y. (2001): Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of

patients with type 2 diabetes. In: *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):362-5.

- [Kawano et al. 1999]** Kawano, H.; Motoyama, T.; Hirashima, O.; Hirai, N.; Miyao, Y.; Sakamoto, T.; Kugiyama, K.; Ogawa, H.; Yasue, H. (1999): Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. In: *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jul;34(1):146-54.
- [Kieffer et al. 2000]** Kieffer, T.J.; Habener, J.F. (2000): The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 Jan;278(1):E1-E14.
- [Kim et al. 2005]** Kim, H.K.; Chang, S.A.; Choi, E.K.; Kim, Y.J.; Kim, H.S.; Sohn, D.W.; Oh, B.H.; Lee, M.M.; Park, Y.B.; Choi, Y.S. (2005): Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population. In: *Int J Cardiol*. 2005 Jun 8;101(3):435-40.
- [Korhonen et al. 1987]** Korhonen, T.; Uusitupa, M.; Aro, A.; Kumpulainen, T.; Siitonen, O.; Voutilainen, E.; Pyorala, K. (1987): Efficacy of dietary instructions in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetic patients. Comparison of two different patient education regimes. In: *Acta Med Scand* 1987, 222(4):323-31.
- [Koster et al. 2006 a]** Koster, I.; Ferber, L. von; Ihle, P.; Schubert, I.; Hauner, H. (2006): The cost burden of diabetes mellitus: The evidence from Germany – the CoDiM study. In: *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1498-1504.
- [Koster et al. 2006 b]** Koster, I.; Hauner, H.; Ferber, L. (2006): [Heterogeneity of costs of diabetic patients: the cost of diabetes mellitus study]. In: *Dtsch Med Wochenschrift* 131: 804-810.
- [Kuliczowska-Plaksej et al. 2006]** Kuliczowska-Plaksej, J.; Bednarek-Tupikowska, G.; Plaksej, R.; Filus, A. (2006): [The influence of diabetes mellitus and insulin resistance on receptor CD36 expression. Part II. The role of receptor CD36 in the pathomechanism of diabetes complications]. In: *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2006;60:152-62.
- [Kuzuya et al. 2002]** Kuzuya, T.; Nakagawa, S.; Satoh, J.; Kanazawa, Y.; Iwamoto, Y.; Kobayashi, M.; Nanjo, K.; Sasaki, A.; Seino, Y. et al. (2002): Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus: Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. In: *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 Jan;55(1):65-85.
- [Laker et al. 1982]** Laker, M.F.; Bull, H.J.; Menzeies, I.S. (1982): Evaluation of mannitol for use as a probe marker of gastrointestinal permeability in man. In: *Eur J Clin Invest* 1982, 12:485-491.
- [Laubner et al. 2005]** Laubner, K.; Kieffer, T.J.; Lam, N.T.; Niu, X.; Jakob, F.; Seufert, J. (2005):

Inhibition of preproinsulin gene expression by leptin induction of suppressor of cytokine signaling 3 in pancreatic beta-cells. In: *Diabetes*. 2005 Dec;54(12):3410-3417.

- [Lee et al. 2006]** Lee, J.M.; Okumura, M.J.; Davis, M.M.; Herman, W.H.; Gurney, J.G. (2006): Prevalence and Determinants of Insulin Resistance Among U.S. Adolescents: A population-based study. In: *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2427-32.
- [Leurs et al. 2002]** Leurs, P.B.; Stolk, R.P.; Hamulyak, K.; Van Oerle, R.; Grobbee, D.E.; Wolffenbuttel, B.H. (2002): Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. In: *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1340-5.
- [Lien et al. 2007]** Lin, J.D.; Chiou, W.K.; Chang, H.Y.; Liu, F.H.; Wenig, H.F. (2007): Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: a quandary over the role of uric acid. In: *Metabolism*. 2007, 56(6):751-6.
- [Liu et al. 2001]** Liu, S.; Manson, J.E.; Stampfer, M.J. et al. (2001): Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. In: *Am J Clin Nutr* 2001, 73:560-66.
- [Livesey 2001]** Livesey, G. (2001): Tolerance of low-digestible carbohydrates: a general view. In: *Br J Nutr* 2001, 85(Suppl 1):S7-S16.
- [Livesey 2006]** Livesey, G. (2006): A systematic review of the glycaemic response to foods and health. Draft document I. In: Dietary carbohydrate task force of the European branch of the international life sciences institute (ILSI Europe). 6 – 8 december 2006, Nice, France
- [Livesey et al. 2008]** Livesey, G.; Taylor, R.; Hulshof, T.; Howlett, J. (2008): Glycemic response and health – a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. In: *Am J Clin Nutr* 2008, 87(Suppl): 258S-268S.
- [Love-Osborne et al. 2006]** Love-Osborne, K.; Butler, N.; Gao, D.; Zeitler, P. (2006): Elevated fasting triglycerides predict impaired glucose tolerance in adolescents at risk for type 2 diabetes. In: *Pediatr Diabetes*. 2006 Aug;7(4):205-10.
- [Luscombe et al. 1999]** Luscombe, N.D.; Noakes, M.; Clifton, P.M. (1999): Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets: effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53(6):473-8.

- [Lyon et al. 2003] Lyon, C.J.; Hsueh, W.A. (2003): Effect of plasminogen activator inhibitor-1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease. In: *Am J Med.* 2003 Dec 8;115 Suppl 8A:62S-68S.
- [Manninen et al. 1992] Manninen, V.; Tenkanen, L.; Koskinen, P.; Huttunen, J.K.; Mänttari, M.; Heinonen, O.P.; Frick, M.H. (1992): Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. In: *Circulation.* 1992 Jan;85(1):37-45.
- [Mathura et al. 2005] Mathura, K.C.; Vaidya, B.; Gurbacharya, D.L. (2005): Study of serum lipid profile in type 2 diabetic patients attending KMCTH. In: *Nepal Med Coll J.* 2005 Dec;7(2):97-100.
- [Matthews et al. 1985] Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.A.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. In: *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9.
- [Mavri et al. 2001] Mavri, A.; Alessi, M.C.; Bastelica, D.; Geel-Georgelin, O.; Fina, F.; Sentocnik, J.T.; Stegnar, M.; Juhan-Vague, I. (2001): Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. In: *Diabetologia.* 2001 Nov;44(11):2025-31.
- [McKeown et al. 2004] McKeown, N.M.; Meigs, J.B.; Liu, S.; Saltzman, E.; Wilson, P.W.; Jacques, P.F. (2004): Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. In: *Diabetes Care.* 2004 Feb;27(2):538-46.
- [Mc Millan-Price et al. 2006] McMillan-Price, J.; Petocz, P.; Atkinson, F.; O'Neill, K.; Samman, S.; Steinbeck, K.; Caterson, I.; Brand-Miller, J. (2006): Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial. In: *Arch Intern Med* 2006, 166(14):1466-75.
- [Meigs et al. 2000] Meigs, J.B.; Mittleman, M.A.; Nathan, D.M.; Tofler, G.H.; Singer, D.E.; Murphy-Sheehy, P.M.; Lipinska, I.; D'Agostino, R.B.; Wilson, P.W. (2000): Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. In: *JAMA.* 2000 Jan 12;283(2):221-8.
- [Meisinger et al. 2005] Meisinger, C.; Baumert, J.; Khuseynova, N.; Loewel, H.; Koenig, W. (2005): Plasma oxidized low-Density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-age men from the general

population. In: *Circulation* 2005, 112(5):651-7.

- [Mertens et al. 2006 b]** Mertens, I.; Verrijken, A.; Michiels, J.J.; Van der Planken, M.; Ruige, J.B.; Van Gaal, L.F. (2006): Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. In: *Int J Obes (Lond)*. 2006 Aug;30(8):1308-14. Epub 2006 Jan 3.
- [Molero-Conejo et al. 2006]** Molero-Conejo, E.; Morales, L.M.; Fernandez, V.; Raleigh, X.; Casanova, A.; Connell, L.; Gomez, M.E.; Ryder, E.; Campos, G. (2006): [Serum insulin, leptin and growth hormone levels are associated with body mass index and obesity index in adolescents]. In: *Arch Latinoam Nutr*. 2006 Mar;56(1):29-35.
- [Monnier et al. 2006]** Monnier, L.; Colette, C.; Monnier, L.; Colette, C. (2006): Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. In: *Endocr Pract*. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:42-6.
- [Moro et al. 2003]** Moro, E.; Gallina, P.; Pais, M.; Cazzolato, G.; Alessandrini, P.; Bittolo-Bon, G. (2003): Hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance: evaluation in a large cohort of subjects assessed with the 1999 World Health Organization criteria for the classification of diabetes. In: *Metabolism*. 2003 May;52(5):616-9.
- [Oberbach et al. 2006]** Oberbach, A.; Tonjes, A.; Kloting, N.; Fasshauer, M.; Kratzsch, J.; Busse, M.W.; Paschke, R.; Stumvoll, M.; Bluher, M. (2006): Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. In: *Eur J Endocrinol*. 2006 Apr;154(4):577-85.
- [Oh et al. 2007]** Oh, D.K., Ciaraldi, T., Henry, R.R. (2007): Adiponectin in health and disease. In: *Diabetes Obes Metab* 2007, 9(3):282-9.
- [Oliver et al. 2005]** Oliver, J.J.; Webb, D.J.; Newby, D.E. (2005): Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Dec;25(12):2470-9. Epub 2005 Oct 6.
- [Opperman et al. 2004]** Opperman, A.M.; Venter, C.S.; Oosthuizen, W.; Thompson, R.L.; Vortser, H.H. (2004): Meta-analysis of the health effects of using the glycemic index in meal-planning. In: *Br J Nutr* 2004, 92:367-81.
- [Oprescu et al. 2007]** Oprescu, A.I.; Bikopoulos, G.; Naassan, A.; Allister, E.M.; Tang, C.; Park, E.; Uchino, H.; Lewis, G.F.; Fantus, I.G.; Rozakis-Adcock, M.; Wheeler, M.B.; Giacca, A.(2007): Free fatty acid-induced reduction in glucose-stimulated insulin secretion: evidence for a role of oxidative stress in vitro and in vivo. In: *Diabetes*. 2007 Dec;56(12):2927-37. Epub 2007 Aug 23.

- [Panahloo et al. 1995]** Panahloo, A.; Mohamed-Ali, V.; Lane, A.; Green, F.; Humphries, S.E.; Yudkin, J.S. (1995): Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene. In: *Diabetes*. 1995 Jan;44(1):37-42.
- [Park et al. 2004]** Park, K.G.; Park, K.S.; Kim, M.J.; Kim, H.S.; Suh, Y.S.; Ahn, J.D.; Park, K.K.; Chang, Y.C.; Lee, I.K. (2004): Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. In: *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Feb;63(2):135-42.
- [Persegol et al. 2006]** Persegol, L.; Verges, B.; Foissac, M.; Gambert, P.; Duvillard, L. (2006): Inability of HDL from type 2 diabetic patients to counteract the inhibitory effect of oxidised LDL on endothelium-dependent vasorelaxation. In: *Diabetologia*. 2006 Jun;49(6):1380-6. Epub 2006 Apr 5.
- [Pfützner et al. 2004]** Pfützner, A.; Kunt, T.; Hohberg, C.; Mondok, A.; Pahler, S.; Konrad, T.; Lubben, G.; Forst, T. (2004): Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. In: *Diabetes Care* 2004, 27(3):682-7.
- [Pfützner et al. 2006 a]** Pfützner, A.; Forst, T. (2006): High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. In: *Diabetes Technol Ther*. 2006 Feb;8(1):28-36.
- [Pfützner et al. 2006]** Pfützner, A.; Standl, E.; Strotmann, H.-J.; Schulze, J.; Hohberg, C.; Lübben, G.; Pahler, S.; Schöndorf, G.; Forst, T. (2006): Association of high-sensitive C-reactive protein with advanced stage β -cell dysfunction and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. In: *deGruyter* 2006 May,44(5):556-560
- [Phillips et al. 2005]** Phillips, C.; Owens, D.; Collins, P.; Tomkin, G.H. (2005): Low density lipoprotein non-esterified fatty acids and lipoprotein lipase in diabetes. In: *Atherosclerosis*. 2005 Jul;181(1):109-14.
- [Pickup 2004]** Pickup, J.C. (2004): Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. In: *Diabetes Care* 2004, 27(3):813-23.
- [Pilz et al. 2006]** Pilz, S.; Scharnagl, H.; Tiran, B.; Seelhorst, U.; Wellnitz, B.; Boehm, B.O.; Schaefer, J.R.; Marz, W. (2006): Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease. In: *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(7):2542-7.
- [Pirro et al. 2002]** Pirro, M.; Mauriege, P.; Tchernof, A.; Cantin, B.; Dagenais, G.R.; Despres, J.P.; Lamarche, B. (2002): Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular

Study. In: *Atherosclerosis*. 2002 Feb;160(2):377-84.

- [Poredos 2002]** Poredos, P. (2002): Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. In: *Int Angiol*. 2002 Jun;21(2):109-16.
- [Potter van Loon et al. 1992]** Potter van Loon, B.J.; Kluft, C.; Radder, J.K.; Blankenstein, M.A.; Meinders, A.E. (1992): The cardiovascular risk factor of plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity. In: *Thromb Haemost* 1992, 68:396-9.
- [Qi et al. 2006]** Qi, L.; Meigs, J.B.; Liu, S.; Manson, J.E.; Mantzoros, C.; Hu F.B. (2006): Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. In: *Diabetes Care* 2006; 29: 1501-1505.
- [Rahmani et al. 2002]** Rahmani, M.; Raiszadeh, F.; Allahverdian, S.; Kiaii, S.; Navab, M.; Azizi, F. (2002): Coronary artery disease is associated with the ratio of apolipoprotein A-I/B and serum concentration of apolipoprotein B, but not with paraoxonase enzyme activity in Iranian subjects. In: *Atherosclerosis*. 2002 Jun;162(2):381-9.
- [Rathmann et al. 2007]** Rathmann, W.; Haastert, B.; Icks, A.; Giani, G.; Roseman, J.M. (2007): Ten-year change in serum uric acid and its relation to changes in other metabolic risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. In: *Eur J Epidemiol* 2007, May 5; [Epub ahead of print].
- [Ravipati et al. 2006]** Ravipati, G.; Aronow, W.S.; Ahn, C.; Sujata, K.; Saulle, L.N.; Weiss, M.B. (2006): Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. In: *Am J Cardiol*. 2006 Apr 1;97(7):968-9. Epub 2006 Feb 13.
- [Regitz-Zagrosek et al. 2006]** Regitz-Zagrosek, V.; Lehmkuhl, E.; Weickert, M.O. (2006): Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. In: *Clin Res Cardiol*. 2006 Mar;95(3):136-47. Epub 2006 Jan 30.
- [Ren et al. 2002]** Ren, S.; Lee, H.; Hu, L.; Lu, L.; Shen, G.X. (2002): Impact of diabetes-associated lipoproteins on generation of fibrinolytic regulators from vascular endothelial cells. In: *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:286-91.
- [Rizkalla et al. 2004]** Rizkalla, S.W.; Taghrid, L.; Laromiguiere, M.; Huet, D.; Boillot, J.; Rigoir, A.; Elgrably, F.; Slama, G. (2004): Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men: a randomized controlled trial. In: *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1866-72.
- [Salmeron et al. 1997]** Salmeron, J.; Manson, J.E.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.A.; Wing, A.L.; Willett, W.C. (1997): Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent

diabetes mellitus in woman. In: JAMA 1997, 277(6):472-7.

- [Sarafidis et al. 2006]** Sarafidis, P.A.; Ruilope, L.M. (2006): Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Renal Injury: Mechanisms and Implications. In: Am J Nephrol. 2006 May 29;26(3):232-244 [Epub ahead of print]
- [Sari et al. 2005]** Sari, R.; Balci, M.K. (2005): Relationship between C peptide and chronic complications in type-2 diabetes mellitus. In: J Natl Med Assoc. 2005 Aug;97(8):1113-8.
- [Sartori et al. 2006]** Sartori, M.S.; Aragon, F.F.; Padovani, C.R.; Pimenta, Wde P. (2006): [Contribution of post-breakfast plasma glucose to the glycemic control of type 2 diabetic patients] In: Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Feb;50(1):53-9. Epub 2006 Apr 17.
- [Save et al. 2006]** Save, V.; Patil, N.; Moulik, N.; Rajadhyaksha, G. (2006): Effects of atorvastatin on type 2 diabetic dyslipemia. In: J Cardiovasc Pharmacol Ther 2006, 11(4):262-70.
- [Scheen 2003]** Scheen, A.J. (2003): Pathophysiology of type 2 diabetes. In: Acta Clin Belg. 2003 Nov-Dec;58(6):335-41.
- [Schondorf et al. 2005]** Schondorf, T.; Maiworm, A.; Emmison, N.; Forst, T.; Pflutzner, A. (2005): Biological background and role of adiponectin as marker for insulin resistance and cardiovascular risk. In: Clin Lab 2005, 51(9-10):489-494.
- [Schulze et al. 2004 a]** Schulze, M.B.; Rimm, E.B.; Li, T.; Rifai, N.; Stampfer, M.J.; Hu, F.B. (2004): C-Reactive Protein and Incident Cardiovascular Events Among Men With Diabetes. In: Diabetes Care 27:889-894, 2004
- [Seufert et al. 1999]** Seufert, J.; Kieffer, T.J.; Leech, C.A.; Holz, G.G.; Moritz, W.; Ricordi, C.; Habener, J.F. (1999): Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. In: J Clin Endocrinol Metab. 1999 Feb;84(2):670-6.
- [Shim et al. 2006]** Shim, W.S.; Kim, S.K.; Kim, H.J.; Kang, E.S.; Ahn, C.W.; Lim, S.K.; Lee, H.C.; Cha, B.S. (2006): Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. In: Eur J Endocrinol. 2006 Oct;155(4):615-22.
- [Sierra-Johnson et al. 2006]** Sierra-Johnson, J.; Somers, V.K.; Kuniyoshi, F.H.; Garza, C.A.; Isley, W.L.; Gami, A.S.; Lopez-Jimenez, F. (2006): Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome.

In: *Am J Cardiol* 2006, 98(10):1369-73.

- [Slabber et al. 1994]** Slabber, M.; Barnard, H.C.; Kuyl, J.M.; Dannhauser, A.; Schall, R. (1994): Effects of a low-insulin-response, energy-restricted diet on weight loss and plasma insulin concentrations in hyperinsulinemic obese females. In: *Am J Clin Nutr* 1994, 60(1):48-53.
- [Spieth et al. 2000]** Spieth, L.E.; Harnish, J.D.; Lenders, C.M.; Raezer, L.B.; Pereira, M.A.; Hangen, S.J.; Ludwig, D.S. (2000): A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, 154(9):947-51.
- [Steinberg 1997]** Steinberg, D. (1997): Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. In: *J Biol Chem* 1997, 272:20963-6.
- [Steinberg et al. 2004]** Steinberg, G.R.; Smith, A.C.; Wormald, S.; Malenfant, P.; Collier, C.; Dyck, D.J. (2004): Endurance training partially reverses dietary-induced leptin resistance in rodent skeletal muscle. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Jan;286(1):E57-63.
- [Streja et al. 2003]** Streja, D.; Cressey, P.; Rabkin, S.W. (2003): Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. In: *J Diabetes Complications*. 2003 May-Jun;17(3):120-7.
- [Tan et al. 2005]** Tan, K.T.; Tayebjee, M.H.; Lim, H.S.; Lip, G.Y. (2005): Clinically apparent atherosclerotic disease in diabetes is associated with an increase in platelet microparticle levels. In: *Diabet Med*. 2005 Dec;22(12):1657-62.
- [Tschöpe 2010]** Tschöpe, D. (2010): Diabetes mellitus und Herzkrankheiten. In: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011*, 48-58.
- [Tushuizen et al. 2005]** Tushuizen, M.E.; Diamant, M.; Heine, R.J. (2005): Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. In: *Postgrad Med J* 2005, 81:1-6.
- [Ujihara et al. 2002]** Ujihara, N.; Sakka, Y.; Takeda, M.; Hirayama, M.; Ishii, A.; Tomonaga, O.; Babazono, T.; Takahashi, C.; Yamashita, K.; Iwamoto, Y. (2002): Association between plasma oxidized low-density lipoprotein and diabetic nephropathy. In: *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 Nov;58(2):109-14.
- [Vague et al. 1995]** Vague, P.; Raccach, D.; Scelles, V. (1995): Hypofibrinolysis and the insulin resistance syndrome. In: *Int J Obes* 1995, 19(Suppl1):S11-S15.
- [Vermes et al. 1989]** Vermes, I.; Zeyen, L.J.; van Roon, E.; Brandts, H. (1989): The role of serum fructosamine as a screening test for gestational diabetes mellitus. In: *Horm Metab Res*. 1989 Feb;21(2):73-6.

- [Wallace et al. 2004] Wallace, T.M.; Levy, J.C.; Matthews, D.R. (2004): Use and abuse of HOMA modeling. In: *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1487-95.
- [Watts et al. 1990] Watts, N.B.; Spanheimer, R.G.; DiGirolamo, M.; Gebhart, S.S.; Musey, V.C.; Siddig, Y.K.; Phillips, L.S. (1990): Prediction of glucose response to weight loss in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *Arch Intern Med* 1990, 150(4):803-6.
- [Weck 1998] Weck, M. (1998): Ätiologie der Adipositas. In: *Akt Ernähr-Med* 1998, 23:166-171.
- [Weyer et al. 2001] Weyer, C.; Funahashi, T.; Tanaka, S.; Hotta, K.; Matsuzawa, Y.; Pratley, R.E.; Tataranni, P.A. (2001): Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May;86(5):1930-5.
- [Willet et al. 2002] Willett, W.; Manson, J.; Liu, S. (2002): Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. In: *Am J Clin Nutr* 2002, 76(1):274S-80S.
- [Williams et al. 2000] Williams, K.V.; Kelley, D.E. (2000): Metabolic consequences of weight loss on glucose metabolism and insulin action in type 2 diabetes. In: *Diabetes Obes Metab* 2000, 2(2):121-9.
- [Wing et al. 1987] Wing, R.R.; Koeske, R.; Epstein, L.H.; Nowalk, M.P.; Gooding, W.; Becker, D. (1987): Long-term effects of modest weight loss in type II diabetes patients. In: *Arch Intern Med* 1987, 147:1749-53.
- [Yamauchi et al. 2001] Yamauchi, T.; Kamon, J.; Waki, H.; Terauchi, Y.; Kubota, N.; Hara, K.; Mori, Y.; Ide, T.; Murakami, K.; Tsuboyama-Kasaoka, N.; Ezaki, O. et al. (2001): The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. In: *Nat Med* 2001, 7(8):941-6.
- [Yudkin et al. 1999] Yudkin, J.S.; Stehouwer, C.D.; Emeis, J.J.; Coppel, S.W. (1999): C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):972-8.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ca.	circa
°C	Grad Celsius
ADA	American Diabetes Association
Alk. Phosphatase	Alkalische Phosphatase
BCS-Gerät	Behring-Coagulation-Systems-Gerät
BMI	Body mass Index
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
dl	Deziliter
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EU	Europäische Union
fl	Femtoliter
g	Gramm
GCMS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLUT	Bezeichnung der Glukose-Transporter-Isoformen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GPM	Glucopyranosyl-D-Mannit
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin A1
HDL	high-density-Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment - Index
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
IDDM	Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
IDF	Internationale Diabetes Förderung
IFG	impaired fasting glucose
IgG	Immunglobulin G
IGT	impaired glucose tolerance
ISI	International Sensitivity Index
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herkrankheit
l	Liter
LADA	Latent Autoimmundiabetes in Adults
LDL	low-density-Lipoprotein
MCH	mittlerer Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
Min.	Minuten

MW	Mittelwert
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MODY	Maturity onset diabetes in young people
NaCl	Natriumchlorid
NEFA	Nicht veresterte Fettsäuren
ng	Nanogramm
NIDDM	nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
oxLDL	Oxidiertes low-density-Lipoprotein
p	Asymptotische Signifikanz
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor-1
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pg	Pikogramm
PTT	Partiale Thromboplastinzeit
Radioimmuno-Assay (IRMA)	Immunradiometrischer Assay
s	Sekunden
SIP	subjektive intestinale Parameter
SEM	Standard error of mean (mittlerer Standardfehler)
t-PA	tissue-Plasminogenaktivator
T	Zeitpunkt
TM	Testmahlzeit
U	Unit
u.a.	und andere
VLDL	very-low-density-Lipoprotein
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
α	alpha
β	beta
μ E	Mikroeinheiten

7.2 Tabellen

Tabelle 11: Menüplan Adaptationswoche (Woche 1)

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Frühstück				25g Konfitüre	25g Konfitüre	25g Konfitüre	25g Konfitüre
1. Snack			25g Konfitüre		40g Kekse	1 Bonbon und 3 Pfefferminz	40g Kekse
Mittag							
2. Snack	3 Bonbons	3 Bonbons	1 Bonbon und 3 Pfefferminz	1 Bonbon und 3 Pfefferminz	1 Bonbon und 3 Pfefferminz	30g Schokolade	25g Konfitüre z.B. in Joghurt/Quark

Tabelle 12: Menüplan Woche 2 bis Woche 12

	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14
Frühstück	25g Konfitüre	25g Konfitüre	25g Konfitüre	25g Konfitüre	25g Konfitüre	25g Konfitüre	25g Konfitüre
1. ZM	4 Bonbons	3 Bonbons und 7 Pfefferminz	40g Kekse	5 Bonbons	40g Kekse	30g Schokolade	40g Kekse
Mittag							
2. ZM	25g Konfitüre z.B. in Joghurt/Quark	30g Schokolade	25g Konfitüre z.B. in Joghurt/Quark	30g Schokolade	4 Bonbons und 5 Pfefferminz	25g Konfitüre z.B. in Joghurt/Quark	3 Bonbons und 7 Pfefferminz

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Volljährigkeit • Geschlecht: männlich oder weiblich • Diabetes mellitus Typ 2, diätetisch eingestellt oder orale antidiabetische Monotherapie mit Metformin oder kombinierte Therapie mit Metformin und Thiazolidindione • HbA1c zwischen 7,0 und 9,0 % • BMI zwischen 25,0 und 40,0 kg/m² • tägliche Aufnahme von Saccharose, Fruktosezucker oder sonstige Süßäquivalente 30 – 60 g aus süßen Lebensmitteln (vor Studienbeginn Ausfüllen des Ernährungsprotokolls) • Akzeptanz zur täglichen Einnahme der Testsubstanz • Präferenz für süße Lebensmittel in der gewohnten Kost • Bereitschaft zur Restriktion weiterer Lebensmittel (insbesondere Süßwaren, süße Getränke und Diabetikersüßwaren) • 3 oder mehr Mahlzeiten pro Tag in der üblichen Ernährung • Bereitschaft die Studie abzuschließen 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter unter 18 Jahre • Patient steht unter Vormundschaft • Begründeter Zweifel an der Kooperation bzw. Compliance der Person • bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit • entgleister Diabetes mellitus in den letzten vier Wochen mit Blutzuckerwerten > 300 mg/dl • Insulintherapie • orale Medikation <ul style="list-style-type: none"> - orale Antidiabetika (außer Metformin und Thiazolidindione) - Diuretika (Verdünnungseffekt bzw. forcierte Diurese in Verbindung mit Mannit - Antibiotikatherapie innerhalb der letzten sechs Wochen - Prokinetika - chronischer Laxantienabusus - Glukokortikoidtherapie • übliche Stuhlfrequenz weniger als jeden 2. Tag oder mehr als zweimal pro Tag • Malabsorptionssyndrom • bekannte Allergie auf potentielle Test-Lebensmittel oder deren Inhaltsstoffe • Außenseiterkostformen in der üblichen Ernährung, insbesondere solche, die mit einer hohen Ballaststoffaufnahme verbunden sind • weniger als drei Mahlzeiten in der üblichen Ernährung • Abneigung gegen süße Lebensmittel oder potentielle Test-Lebensmittel • schwere chronische Erkrankung (gastrointestinal, pulmonal, renal, kardial, neurologisch oder psychiatrisch) • Myokardinfarkt innerhalb der letzten zwei Monate • Lebererkrankung oder Pankreatitis • Hämoglobin <10 g/dl • Teilnahme an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage vor oder während dieser Studie

Tabelle 14: Analysenmethodik der Blutparameter

Messparameter	Methode	Gerät	Reagenzien	Referenzwert
CRP (Serum)	Immuno- Turbidimetrie	Modulargerät	Roche Diagnostics	0 – 0,5 mg/dl
Cholesterin (Serum)	Enzymatischer Farbtest	Modulargerät	Roche Diagnostics	130 – 220 mg/dl
Triglyceride (Serum)	Enzymatischer Farbtest	Modulargerät	Roche Diagnostics	74 – 172 mg/dl
LDL-Cholest. (Serum)	Enzymatischer Farbtest	Modulargerät	Roche Diagnostics	0 - 150 mg/dl
HDL-Cholest. (Serum)	Enzymatischer Farbtest	Modulargerät	Roche Diagnostics	> 35 mg/dl
Apo A1 (Serum)	Immuno- turbidimetrie	-	Roche Diagnostics	♂ 110 – 200 mg/dl ♀ 120 – 220 mg/dl
Apo B ₁₀₀ (Serum)	Immuno- turbidimetrie	-	Roche Diagnostics	♂ 55 – 135 mg/dl ♀ 55 - 125 mg/dl
Fibrinogen (Citratblut)	Clotting	BCS	Multifibren U Dade Behring	1,8 – 3,5 g/l
t-PA (Citratblut)	ELISA	ELISA- Reader	Haemochrom Diagnostics	1 – 12 ng/ml
PAI-1 (Citratblut)	ELISA	ELISA- Reader	Asserachrom	4 – 43 ng/ml
NEFA (Serum)	Enzymatischer Farbtest (ACS- ACOD-MEHA)	Photometer	-	♂ 0,1 – 0,60 mmol/l ♀ 0,1 – 0,45 mmol/l
Oxidiertes LDL (Plasma)	ELISA	ELISA- Reader	ox. LDL-ELISA Mercodia	-
Leptin (Serum)	Radioimmuno- Assay	-	Human-Leptin- RIA Mediagnost	-
Adiponectin (Serum)	Radioimmuno- Assay	-	Human- Adiponectin RIA, Linco Research	-

Tabelle 15: Fragebogen SIP, Stuhlfrequenz und –konsistenz

Datum	Wind/Darmgase (Flatulenz)	Stuhlfrequenz (Anzahl in 24h)	Stuhlkonsistenz	Erleichterung des Stuhlganges	Allgemeinbefinden	Übelkeit	Schmerzen	Andere Beschwerden

Ausmaßskalierung: 0 = keine; 1 = wenig; 2 = mittel; 3 = viel

Skalierung der Stuhlkonsistenz: 1 = harter Stuhl; 2 = geformter, weicher Stuhl; 3 = breiiger Stuhl; 4 = flüssiger Stuhl

Skalierung Erleichterung des Stuhlganges und Allgemeinbefindens: 1 = besser; 2 = gleich geblieben; 3 = schlechter

Tabelle 16: Körpergewichtsverlauf und BMI

Gesamt	Wo 0	Wo 2	Wo 4	Wo 6	Wo 8	Wo 10	Wo 12	p-Wert
KG [kg]	97,7 ± 17,6 (96,0; 68,0-137,6)	97,5 ± 18,2 (95,0; 68,0-137,1)	97,2 ± 18,3 (94,1; 66,3-136,0)	96,7 ± 18,7 (92,7; 67,5-138)	97,1 ± 18,6 (92,9; 67,9-136,7)	96,8 ± 18,6 (93,5; 67,2-137,9)	96,4 ± 18,5 (92,6; 66,4-136,7)	0,004**
BMI [kg/m²]	33,7 ± 4,6 (33,8; 25,6-42,3)	33,6 ± 4,8 (33,4; 25,6-42,7)	33,5 ± 4,8 (33,3; 25,0-43,0)	33,3 ± 4,9 (33,3; 25,4-43,6)	33,5 ± 4,9 (33,5; 25,4-43,1)	33,4 ± 4,9 (33,5; 25,3-43,4)	33,2 ± 4,8 (33,0; 25,0-42,8)	0,005**
Frauen								
KG [kg]	94,0 ± 17,7 (93,4; 68,0-137,6)	93,7 ± 18,1 (92,9; 68,0-137,1)	92,9 ± 18,1 (91,8; 66,3-136,0)	92,2 ± 18,5 (92,2; 67,5-138)	92,8 ± 18,4 (92,0; 67,9-136,7)	92,4 ± 18,6 (92,1; 67,2-137,9)	91,6 ± 18,4 (90,3; 66,4-136,7)	< 0,001****
BMI [kg/m²]	34,5 ± 4,3 (34,4; 25,6-41,1)	34,4 ± 4,5 (34,6; 25,6-40,9)	34,1 ± 4,5 (34,3; 25,0-40,6)	33,8 ± 4,5 (33,8; 25,4-41,2)	34,0 ± 4,6 (33,8; 25,6-40,8)	33,9 ± 4,6 (33,6; 25,3-41,2)	33,6 ± 4,5 (33,6; 25,0-40,8)	< 0,001****
Männer								
KG [kg]	100,4 ± 17,6 (101,0; 75,6-132,8)	100,2 ± 18,3 (99,3; 76,4-132,7)	100,2 ± 18,4 (100,3; 76,0-132,8)	99,9 ± 18,7 (99,3; 76,6-133,1)	100,3 ± 18,7 (98,5; 78,0-132,9)	100,0 ± 18,5 (97,7; 75,8-133,3)	99,9 ± 18,4 (97,9; 77,4-132,8)	n.s.
BMI [kg/m²]	33,1 ± 4,9 (33,5; 26,7-42,3)	33,0 ± 5,1 (32,9; 26,4-42,7)	33,0 ± 5,1 (33,1; 26,2-43,0)	32,9 ± 5,3 (32,8; 26,1-43,6)	33,0 ± 5,3 (33,0; 25,4-43,1)	33,0 ± 5,2 (32,8; 25,7-43,4)	32,9 ± 5,2 (33,0; 25,6-42,8)	n.s.

MW ± SD (Median; Min. – Max.); **p < 0,01, ***p < 0,001 im Friedman Test.

Tabelle 17: Stuhlfrequenz, -konsistenz und subjektive intestinale Parameter

Parameter	Wo 0	Wo 2	Wo 4	Wo 6	Wo 8	Wo 10	Wo 12
Stuhlfrequenz in 24 h	1,3 ± 0,6 (1; 1 – 3,5)	1,3 ± 0,8 (1; 0,5 – 4,5)	1,4 ± 0,8 (1; 0,5 – 4,5)	1,4 ± 0,7 (1; 1 – 4)	1,4 ± 0,6 (1; 0,5 – 3)	1,3 ± 0,6 (1; 0,5 – 3)	1,4 ± 0,6 (1; 0,5 – 3)
Stuhlkonsistenz [†]	1,8 ± 0,3 (2; 1 – 2,5)	1,7 ± 0,4 (2; 1 – 2,5)	1,9 ± 0,5 (2; 1 – 3,5)	1,9 ± 0,5 (2; 1 – 3)	2,0 ± 0,4 (2; 1 – 3)	1,8 ± 0,3 (2; 1 – 2,5)	1,8 ± 0,3 (2; 1 – 2,5)
Darmwinde [#]	0,8 ± 0,7 (1; 0 – 2)	1,7 ± 1,0 (2; 0 – 3)	1,8 ± 0,8 (2; 0 – 3)	1,7 ± 0,9 (2; 0 – 3)	1,7 ± 0,9 (2; 0 – 3)	1,6 ± 1,0 (1; 0 – 3)	1,6 ± 0,9 (2; 0 – 3)
Erleichterung des Stuhlgangs [§]	-	1,9 ± 0,3 (2; 1 – 3)	2,0 ± 0,3 (2; 1 – 3)	1,9 ± 0,3 (2; 1 – 2)	2,0 ± 0,4 (2; 1 – 3)	2,0 ± 0,2 (2; 1 – 3)	1,9 ± 0,2 (2; 1 – 2)
Allgemeinbefinden [§]	-	2,0 ± 0,2 (2; 1 – 2)	2,0 ± 0,0 (2; 2 – 2)	2,0 ± 0,0 (2; 2 – 2)	2,0 ± 0,0 (2; 2 – 2)	2,0 ± 0,2 (2; 2 – 3)	2,0 ± 0,0 (2; 2 – 2)
Übelkeit [#]	-	0,0 ± 0,0 (0; 0 – 0)	0,0 ± 0,2 (0; 0 – 1)	0,0 ± 0,2 (0; 0 – 1)	0,0 ± 0,0 (0; 0 – 0)	0,0 ± 0,0 (0; 0 – 0)	0,0 ± 0,0 (0; 0 – 0)
Schmerzen [#]	-	0,1 ± 0,3 (0; 0 – 2)	0,0 ± 0,0 (0; 0 – 0)	0,0 ± 0,0 (0; 0 – 0)	0,0 ± 0,0 (0; 0 – 0)	0,1 ± 0,3 (0; 0 – 2)	0,0 ± 0,0 (0; 0 – 0)

MW ± SD (Median; Min. – Max.)

[†] Skalierung: 1 = harter Stuhl; 2 = geformter, weicher Stuhl; 3 = breiiger Stuhl; 4 = flüssiger Stuhl

[#] Ausmaßskalierung: 0 = keine; 1 = wenig; 2 = mittel; 3 = viel

[§] Skalierung: 1 = besser; 2 = gleich geblieben; 3 = schlechter

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. W. Scheppach für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates sowie die Möglichkeit die hier vorgestellte Arbeit in seinem Gastroenterologischen Labor durchzuführen, bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Faller danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dipl. troph. Ines Holub, der Betreuerin meiner Promotion. Ich danke für die ausgezeichnete und geduldige Betreuung, konstruktive Anregungen und tatkräftige Unterstützung sowohl im praktischen als auch schriftlichen Teil dieser Dissertation.

Dem Team des Gastroenterologischen Labors der Medizinischen Klinik und Poliklinik II danke ich vielmals für die Durchführung der analytischen Labortechniken und Erklärung der Methodik.

Herzlichen Dank auch an meine Frau Eva für die moralische Unterstützung und Geduld.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und Geschwistern für die uneingeschränkte Unterstützung.

Lebenslauf

Name und Adresse: Stefan Heßdörfer, Sartoriusstraße 6, 97072 Würzburg

Geburtsdatum und –ort: 17.06.1978 in Würzburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

Schulischer Werdegang: 1984-1988 Grundschule Retzbach
1988/89 Hauptschule Zellingen
1989-1998 Gymnasium Münsterschwarzach
1998 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst: 1998-2000 Laufbahn als Reserveoffizieranwärter
als Leutnant der Reserve am 10.03.2006 ausgeplant

Studium: Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

- 2000-2002 vorklinischer Studienabschnitt
Ärztliche Vorprüfung September 2002
- ab 2002 klinischer Studienabschnitt
 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung August 2003
 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung September 2005
 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 17. Okt. 2006

Famulaturen: 01.-30.09.2003: Stiftung Juliusspital Würzburg, Unfallchirurgie
01.03.-04.04.2004: Allgemeinarztpraxis, Andreas Hickmann, Schneeberg i.Odw.
09.08.-19.09.2004: Universitätsklinik Würzburg, Innere Medizin
06.03.-21.03.2005: Gemeinschaftspraxis PD Dr. med Schramm, Dr. med Zimmermann, PD Dr. med Netzer, Würzburg

Praktisches Jahr: 17.10.2005 - 05.02.2006 Universitätsklinik Würzburg, Chirurgie
06.02.2006 - 28.05.2006 Missionsärztliche Klinik Würzburg,
Innere Medizin
29.05.2006 - 17.09.2006 Universitätsklinik Würzburg,
Neurologie

Tätigkeiten: 01.01.2007 - 31.05.2008: Gastroenterologische Abteilung
Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt
01.06.2008 – 31.01.2010: Kardiologische Abteilung
Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt
01.02.1010 – 31.05.2010: Gastroenterologische Abteilung
Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt
01.06.2011 – 30.06.2010: Neurologische Abteilung
Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt
01.07.2010 – 31.12.2010: Allgemein Chirurgische Abteilung
Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt
Seit 01.01.2011: Allgemeinarztpraxis Dr. Schauber/ Dr. Hirtl
Veitshöchheim

Würzburg, den 07.12.2011