



universität
wien

MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit

Prävention von Diabetes Mellitus Typ 2 durch
Ausdauertraining
bei genetisch prädisponierten Menschen

Verfasser

Christian Zauner

Magister der Naturwissenschaften (Mag. Nat.)

Wien, im Oktober 2008

Studienkennzahl: 481 295

Studienrichtung lt. Studienblatt: Sportwissenschaften Prävention/Rekreation

Betreuer: Prof. Dr. Gerhard Smekal

„Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit *selbstständig verfasst habe* und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde daher weder an einer anderen Stelle eingereicht (z.B. für andere Lehrveranstaltungen) noch von anderen Personen (z.B. Arbeiten von anderen Personen aus dem Internet) vorgelegt.“

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Hintergrund.....	6
2.1.	Epidemiologie	6
2.2.	Kosten für das Gesundheitssystem durch Diabetes mellitus 2	7
2.3.	Klassifikationen von Diabetes mellitus	7
3.	Der Kohlenhydratstoffwechsel	9
3.1.	Weg der Kohlenhydrate von der Nahrung bis zu den Zellen	9
3.1.1.	Die Glykolyse	10
3.1.2.	Die Glukoneogenese.....	11
3.1.3.	HbA _{1c} Werte	11
3.2.	Hormonelle Regulation der Glykolyse.....	11
3.2.1.	Insulin	12
3.2.2.	Glukagon	12
4.	Pathogenese Diabetes mellitus	12
4.1.	Typ 1-Diabetes mellitus (DM-1)	12
4.1.1.	Ätiologie und Pathogenese	13
4.2.	Typ-2- Diabetes mellitus (DM- 2).....	13
4.2.1.	Ätiologie	14
4.2.2.	Genetische Prädisposition	15
4.2.2.1.	Reduzierte Vo ₂ max bei Nachkommen von Typ 2 Diabetikern	15
4.2.2.2.	Muskelfaserzusammensetzung bei Typ 2-Diabetikern und ihren Nachkommen.....	16
4.2.2.3.	Genetische Vorbelastung durch Defekte am Mitochondrium	20
4.2.3.	Umwelteinflussfaktoren.....	21
4.2.4.	Sekretionsstörung	22
4.2.5.	Insulinresistenz	22
5.	Auslösefaktoren von Diabetes mellitus Typ 2.....	23
5.1.	Adipositas und Metabolisches Syndrom.....	23
5.1.1.	Definition und Begriffserklärung	24
Abbildung 5	Ursachen von Übergewicht und Adipositas (Berg A, 2005).....	25
5.1.2.	Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2.....	26
5.1.2.1.	Fettverteilung.....	26
5.1.2.2.	Studien	27
5.2.	Lipidstoffwechsel und Diabetes mellitus Typ 2	31
5.2.1.	Lipide.....	31
5.2.2.	Lipidstoffwechsel	32
5.2.3.	Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch Defekte am Mitochondrium. 35	
5.2.4.	Mechanismen für die Entwicklung einer Insulinresistenz durch die Anhäufung von Fettsäuren in der Muskulatur und der Leber	41
6.	Ausdauertraining	46
6.1.	Begriffsbestimmungen.....	46
6.1.1.	Arten der Ausdauer	46
6.2.	Ausdauertraining.....	49
6.3.	Anpassungen der verschiedenen Organsysteme an regelmäßiges Ausdauertraining	52
6.3.1.	Anpassungen des Herzkreislaufsystems.....	52
6.3.2.	Anpassungen der Peripherie	53
6.4.	Ausdauertraining und Diabetes mellitus Typ 2	61
6.4.1.	Empfehlungen für Ausdauertraining bei manifesten Typ 2-Diabetikern	61

6.5.	Ausdauertraining und Insulinsensitivität	62
6.6.	Ausdauertraining und Lipidstoffwechsel	68
6.7.	Ausdauertraining bei genetisch prädisponierten Menschen	78
7.	Prävention durch Bewegung und Ernährungsumstellung	82
7.1.	Primärprävention	82
7.2.	Sekundärprävention	84
8.	Anhang	86

1. Einleitung

Leben ist Bewegung und ohne Bewegung ist menschliches Leben nicht möglich. Der Wunsch nach Gesundheit und Vitalität steht bei den meisten Menschen an erster Stelle. Leider bleibt es nur allzu oft beim Wunsch, denn der Mensch ist trotz höherer Lebenserwartung mit einer Vielzahl von Erkrankungen konfrontiert, die in den letzten Jahrzehnten rasant an Bedeutung gewonnen haben.

Durch die Veränderung unserer Lebensgewohnheiten vom aktiven, durch Bewegung und körperliche Arbeit geprägten Menschen, hin zum sitzenden, durch die Technisierung entlasteten Menschen, der immer mehr an körperlichen Eigenschaften einbüßt, hat der Mensch zunehmend mit Erkrankungen zu rechnen, die unmittelbar mit dem passiven Lebensstil zu tun haben.

Die Rede ist von sogenannten Bewegungsmangelerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Lipidstoffwechselstörungen, Adipositas und dem metabolischen Syndrom, die in den letzten vier Jahrzehnten sehr stark angestiegen sind und einen nicht unwesentlichen volkswirtschaftlichen Schaden verursachen. Durch die Entschlüsselung des menschlichen Erbguts ist es in den letzten Jahren gelungen, vielen Krankheiten und ihrem Ursprung auf die Spur zu kommen. Die Interaktion zwischen genetischer Vorbelastung, Umweltfaktoren und Lebensstil ist ein sehr häufig beobachteter Zusammenhang bei der Entwicklung von Krankheiten wie Diabetes Typ 2, dem metabolischen Syndrom und Fettstoffwechselstörungen. Die sogenannten Lebensstilinterventionen sollen einerseits helfen, den drastischen Anstieg an Bewegungsmangelerkrankungen zu reduzieren und so das Gesundheitssystem zu entlasten, und andererseits Menschen mit einer genetischen Vorbelastung dazu verhelfen ihr Risiko für eine Erkrankung zu minimieren.

Die frühe Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 wird in den letzten Jahren sehr stark mit einer genetischen Vorbelastung, passiver Lebensweise und falschen Ernährungsgewohnheiten in Verbindung gebracht und wäre somit bestens geeignet um mit gezielten Lebensstiländerungen der Erkrankung entgegen zu wirken.

Es wurden in den letzten Jahren viele Studien in Auftrag gegeben, die mit verschiedensten Trainingsinterventionen untersuchten, ob es möglich ist, mit Bewegungsinterventionen die Krankheitsentwicklung und den Krankheitsverlauf von Diabetes mellitus Typ 2 zu verändern oder positiv zu beeinflussen.

Ausdauertraining und Krafttraining bildeten die Grundlage vieler Studien, wobei anfänglich das Interesse eher dem Ausdauertraining galt und zu einem späteren Zeitpunkt viele Studien im Krafttrainingsbereich folgten.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Ausdauertraining und den daraus resultierenden Auswirkungen auf die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2. Es soll anhand der Studienlage untersucht werden, ob Ausdauertraining für die Primärprävention geeignet ist und wie diese Maßnahmen gesetzt werden müssen um eine Prävention möglich zu machen. Weiters soll erläutert werden, welcher Zusammenhang zwischen Fettstoffwechselstörungen, genetischer Vorbelastung und der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 besteht und wie sich diese Faktoren durch Ausdauertraining beeinflussen lassen.

2. Hintergrund

2.1. Epidemiologie

Die Zahl der Menschen, die an einem Diabetes mellitus erkranken, ist in den vergangenen Jahren dramatisch angestiegen. Der Anstieg der Erkrankungen war so stark, dass die Erkrankung schon vielfach als Epidemie bezeichnet wird. So lag die weltweite Prävalenz von Diabetes mellitus für alle Altersgruppen im Jahr 2000 bei 2,8% und wird bis zum Jahr 2030 auf 4,4% steigen. In absoluten Zahlen gesehen wird es einen Anstieg von 171 Millionen an Diabetes erkrankten Personen im Jahr 2000 auf 366 Millionen im Jahr 2030 geben (Wild et al. 2004).

Derzeit liegt die Prävalenz in den Industrieländern noch höher als in den Entwicklungsländern. Dies wird sich aber in den nächsten Jahren stark verändern, denn es ist hier mit einem Anstieg von 170% zu rechnen. Das heißt in Zahlen, die Diabeteserkrankungen in den Dritte-Welt-Ländern würden von derzeit 84 auf 228 Millionen ansteigen. 1995 lebten 62% der an Diabetes erkrankten Personen in der Dritten Welt; im Jahr 2025 werden es voraussichtlich schon 75% sein. 97% der an Diabetes mellitus erkrankten Personen litten an Diabetes mellitus Typ 2 (Amos et al. 1997).

2.2. Kosten für das Gesundheitssystem durch Diabetes mellitus 2

Die Spätfolgen des Diabetes mellitus Typ 2 werden in der Regel sehr stark unterschätzt und nehmen bereits ganz enorme Ausmaße an. So muss in der Bundesrepublik Deutschland davon ausgegangen werden, dass der Typ 2-Diabetes jährlich circa 6.000 Erblindungen, 8.000 dialysepflichtige Nierenversagen, 28.000 Amputationen von Gliedmaßen, 27.000 Herzinfarkte und 44000 Schlaganfälle verursacht.

Die Cost of Diabetes in Europe – Type 2 Study (CODE-2) ermittelte im Jahre 1999 in den acht europäischen Ländern Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden und Großbritannien eine Gesamtsumme von 29 Milliarden Euro pro Jahr an medizinischen Kosten, die durch Diabetes mellitus 2 verursacht wurden. Die jährlichen Kosten pro Patient lagen bei 2.834 Euro, wobei nur 7% auf Behandlungskosten durch Medikamente entfielen (Jönsson 2002).

2.3. Klassifikationen von Diabetes mellitus

Die erste Klassifikation von Diabetes mellitus wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1980 publiziert und fand breite Akzeptanz. Das Expertenkomitee der WHO benannte damals die beiden Haupttypen von Diabetes mellitus

- Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) „Typ 1“
- Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) „Typ 2“

Fünf Jahre nach der ersten Klassifikation folgte die WHO 1985 einer Studiengruppe und ließ die Bezeichnungen Typ 1 und Typ 2 fallen. Die Klassifikationen IDDM und NIDDM wurden beibehalten. Weiters wurde der Begriff „Malnutrition-related Diabetes Mellitus“ eingeführt (World Health Organisation, 1999).

Im letzten Bericht der WHO über die Klassifizierung von Diabetes wurde empfohlen, die Bezeichnungen IDDM und NIDDM nicht mehr zu verwenden. Als Begründung dafür wurde angeführt, dass die genannten Terminologien einerseits verwirrend seien und andererseits häufig zur Einstufung von Patienten auf Basis ihrer Behandlung statt ihrer Pathogenese geführt haben.

Klassifikation seit 1997

Nach den Empfehlungen des Expert Committee (1997) wurde die Klassifikation insofern neu gestaltet, als dass man sich bei dieser Klassifikation nicht mehr an insulinabhängig oder nicht insulinabhängig, sondern an der Ätiologie der Krankheit orientiert. Seit diesem Datum teilt einerseits die Weltgesundheitsorganisation und andererseits ab dem Jahr 2000 die Deutsche Diabetes-Gesellschaft die Erkrankung je nach Ursache in folgende Krankheitstypen auf:

- **Typ-1-Diabetes mellitus:** (engl.: juvenile Diabetes mellitus) absoluter Insulinmangel aufgrund meist autoimmunologisch bedingter Zerstörung der Inselzellen des Pankreas (früher „Jugenddiabetes“ oder „juveniler Diabetes mellitus“ genannt).
 - Typ 1a: immunologisch vermittelte Form
 - Typ 1b: idiopathische Form

- **Typ-2-Diabetes mellitus:** (engl.: Adult-Onset Diabetes mellitus) Insulinresistenz (Hyperinsulinismus), dadurch relativer Insulinmangel. In der Folge nachlassende (versagende) Insulinproduktion. Oft im Zusammenhang mit Übergewicht und Metabolischem Syndrom (früher „Altersdiabetes“ oder „Erwachsenendiabetes“ genannt).

- **Andere spezifische Typen oder Typ-3-Diabetes mellitus**
 - Typ 3A: genetische Defekte der Betazelle
 - Typ 3B: genetische Defekte der Insulinsekretion
 - Typ 3C: Bauchspeicheldrüse (Pankreas) erkrankt oder zerstört
 - Typ 3D: Diabetes durch hormonelle Störungen (Endokrinopathien)
 - Typ 3E: Diabetes durch Medikamente oder Chemikalien
 - Typ 3F: Infektionen
 - Typ 3G: ungewöhnliche Formen des immunvermittelten Diabetes
 - Typ 3H: andere genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sind

- **Gestationsdiabetes oder Typ-4-Diabetes mellitus**

Zum Diabetes mellitus Typ 1a gehört auch der LADA (Late onset Autoimmunity Diabetes in Adult) es handelt sich hier um einen in höherem Lebensalter auftretenden Typ 1-Diabetes, der häufig durch extreme Insulinempfindlichkeit mit stark schwankenden Blutzuckerwerten auffällt.

Der sog. MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young) tritt bei Kindern und Jugendlichen auf. Es lassen sich mehrere genetische Defekte als Ursache der Blutzuckererhöhung feststellen und so eine Zugehörigkeit zum Diabetes mellitus Typ 3 (meist 3A) erkennen.

3. Der Kohlenhydratstoffwechsel

Für den Menschen sind Kohlenhydrate eine sehr wichtige und essentielle Energiequelle, ohne die der menschliche Organismus nicht existieren könnte. Bei einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels kommt es zu starken Veränderungen im Organismus, die zu verschiedenen Erkrankungen wie Diabetes mellitus führen können.

Es werden verschiedene Formen von Kohlenhydraten unterschieden:

- Monosaccharide
- Disaccharide
- Oligosaccharide
- Polysaccharide

Für den Energiestoffwechsel sind nur die Monosaccharide von Bedeutung, da die zusammengesetzten Zucker (Disaccharide, Oligosaccharide und Polysaccharide) aus Monosacchariden bestehen.

3.1. Weg der Kohlenhydrate von der Nahrung bis zu den Zellen

Die Kohlenhydrate werden über die Nahrung aufgenommen und gelangen über die Verdauung in die Blutbahn an ihre Zielzellen. An den Zielzellen müssen die Monosaccharide eine Zellmembran überwinden um in das Zytosol zu gelangen, wo die

meisten Reaktionen im Stoffwechsel ablaufen. Um den Transport in die Zelle zu erleichtern haben sich im Laufe der Evolution Glukosetransporter (GLUTs) entwickelt, die für die Diffusion in die Zelle verantwortlich sind. Die wichtigsten GLUTs und ihre Funktionen werden nachfolgend genannt und beschrieben.

- GLUT 1 und 3 sind für die Grundversorgung vieler Gewebe mit Glukose verantwortlich, sind insulinunabhängig und haben eine hohe Affinität für Glukose.
- GLUT 2 ist auf den Hepatozyten sowie auf den Beta-Zellen des Pankreas zu finden und ist für eine angemessene Reaktion auf wechselnden Blutzuckerspiegel verantwortlich. Dieser Transporter ist insulinunabhängig und hat eine geringe Affinität für Glukose, denn nur so können die Zellen auf schwankende Blutzuckerwerte reagieren.
- GLUT 4 ist insulinabhängig und kommt auf Fettzellen und Muskelzellen vor. Gespeichert wird er im Zytosol dieser Zellen und in der Membran von Vesikeln. Er dient hauptsächlich der Entfernung von Glukose aus dem Blut. Aus diesem Grund wird der GLUT 4 auch mit Diabetes mellitus in Verbindung gebracht, was in einem der folgenden Kapitel noch genauer angesprochen wird (Horn, Moc, Schneider, Grillhösl, Berghold, Lindenmeier, 2005, S. 77).

3.1.1. Die Glykolyse

Bei der Glykolyse wird aus Glukose Energie gewonnen. Es wird zunächst Glukose zu Pyruvat und ATP abgebaut. Dieser Prozess läuft sehr schnell ab und ist auch ohne Sauerstoff oder Mitochondrien möglich und wird bezeichnet als anaerobe Glykolyse. Sie findet in den Erythrozyten und schnellen Muskelfasern vom Typ IIb statt.

Sind Sauerstoff und Mitochondrien vorhanden, wird Pyruvat in das Mitochondrium transportiert und zu Acetyl CoA dekarboxyliert und dann in den Citratzyklus eingeschleust. Dort wird die enthaltene Energie unter Sauerstoffverbrauch zur Bildung von ATP verwendet.

3.1.2. Die Glukoneogenese

Die Glukoneogenese ist die Neusynthese von Glukose und findet vorwiegend im Zytosol statt. Es sind hauptsächlich drei Organe, bei denen die Glukoneogenese vollständig abläuft, die aber unterschiedliche Motivationen haben: die Nieren, die Leber und der Darm.

- Die Leber reguliert den Blutglukosespiegel.
- Die Nieren, die zur Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels während Hungerphasen zuständig sind.
- Der Darm hat die Fähigkeit zur Glukose- Biosynthese.

3.1.3. HbA_{1c} Werte

Blutzucker kann sich an Hämoglobin, den roten Blutfarbstoff, binden, wodurch HbA_{1c} entsteht. Je höher der Blutzuckerspiegel und je länger der hohe Blutzuckerspiegel andauert, desto mehr HbA_{1c} entsteht. Die Messung des HbA_{1c} im Blut dient daher der Langzeitkontrolle des Blutzuckerspiegels bei Zuckerkranken.

Bei normalen Blutzuckerspiegeln liegt der Anteil an HbA_{1c} am Gesamthämoglobin bei 4-6%. Bei Diabetespatienten kann dieser Wert auf 12% ansteigen. Durch die HbA_{1c}-Werte kann festgestellt werden, wie hoch die Blutzuckerkonzentration in den letzten vier Wochen war (Horn et al. 2005).

3.2. Hormonelle Regulation der Glykolyse

Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels erfolgt hauptsächlich durch die Hormone Insulin und Glukagon.

- Die Hauptaufgabe von Glukagon ist das Anheben des Blutglukosespiegels. Diese Anhebung kann nur von der Leber durchgeführt werden; deshalb wirkt Glukagon fast ausschließlich auf dieses Organ.
- Die Hauptaufgabe von Insulin besteht darin den Blutglukosespiegel zu senken. Es wirkt stark auf die Leber, Muskulatur und das Fettgewebe (Silbernagel, 2004, S. 552).

3.2.1. Insulin

Insulin gehört zur Gruppe der Peptidhormone und wird in den B-Zellen des Pankreas synthetisiert. Es besteht aus zwei Peptidketten, der Kette A mit 21 Aminosäuren und der Kette B mit 30 Aminosäuren. Die Insulinsekretion wird hauptsächlich durch die Glukosekonzentration im Blut bestimmt, daher wird die Sekretion auch sehr stark nach der Nahrungsaufnahme stimuliert. Bei allen Stoffwechselschritten, bei denen es um eine Verminderung von Glucose im Blut geht, ist Insulin beteiligt. Weiters wirkt es antilipolytisch und hemmt die Proteolyse. Es gehört also zu den anabolen Hormonen und ist ein wichtiger Faktor bei der Speicherung von Nährstoffen.

3.2.2. Glukagon

Glukagon ist der Gegenspieler von Insulin und wird in den A-Zellen der Langerhans-Inseln synthetisiert. Es besteht aus einer einzelnen Kette von 29 Aminosäuren. Glukagon wird beim Abfall von Glukose im Blut abgegeben und sichert so die Versorgung verschiedener Gewebe, insbesondere des Gehirns (Silbernagel, 2004, S.555).

4. Pathogenese Diabetes mellitus

4.1. Typ 1-Diabetes mellitus (DM-1)

Das Risiko für die europäische weiße Bevölkerung einen DM-1 zu bekommen liegt bei etwa 0,4%. Hat ein Verwandter ersten Grades einen DM-1, erhöht sich das Risiko auf 6% bei den Nachkommen, auf 5% für Geschwister und auf 30% für monozygote Zwillinge.

Weiters variiert das Risiko an DM-1 zu erkranken zwischen verschiedenen Ländern. In den skandinavischen Ländern sowie in Sardinien ist die Wahrscheinlichkeit am höchsten diese Krankheit zu bekommen; hingegen ist das Risiko im südlichen Italien bedeutend niedriger, sodass man von einem Nord-Süd-Gefälle mit der Ausnahme Sardinien sprechen kann (Schatz, 2006).

4.1.1. Ätiologie und Pathogenese

Der Diabetes mellitus Typ 1 entsteht durch eine chronische Entzündung der Langerhans-Inseln im Pankreas, in deren Folge die insulinproduzierenden Betazellen zerstört werden und dies zu einem absoluten Insulinmangel führt (Scherbaum, 2001).

Die Ursachen für diese Entzündung sind bisher nur teilweise bekannt. Eine genetische Prädisposition mit verschiedenen Umgebungsfaktoren als Auslöser der Krankheit gelten derzeit als wahrscheinlichste Ursache, die zum Ausbruch von DM-1 führt. Zu den Umgebungsfaktoren zählen sowohl Virusinfektionen als auch toxische Substanzen und Ernährungsfaktoren (Scherbaum et al. 2004).

Bei den Ernährungsfaktoren wurde ein hoher Kaffeekonsum mit dem Ausbruch von DM-1 in Verbindung gebracht. Als Ursache wurde eine intrauterine Schädigung der Betazellen durch das Koffein vermutet (Tuomilehto et al. 1990). Die Untersuchungen von Virtanen et al. (1994) ergaben, dass es ein erhöhtes Risiko für DM-1 gibt bei regelmäßigem Kaffee- oder Teekonsum in der Kindheit. Weiters wurde auch untersucht, ob sich das Risiko für DM-1 auch dann erhöht, wenn die Mutter während der Schwangerschaft regelmäßig Kaffee trinkt. In diesem Punkt konnte kein erhöhtes Risiko festgestellt werden.

Die Zerstörung der Betazellen entsteht durch eine Autoimmunreaktion. Diese Autoimmunreaktion entwickelt sich möglicherweise aufgrund enteroviraler Infektionen oder durch den Kontakt zu verschiedenen Nahrungsmitteln. Dadurch entsteht eine Infiltration der Langerhans-Inseln mit T-Lymphozyten und Makrophagen. Am Beginn der Krankheit kommt es noch nicht zu einer Zerstörung der Betazellen, da in der latenten Phase der Krankheit die Th2-Lymphozyten im Infiltrat überwiegen. Auslöser des DM-1 sind die Th1-Lymphozyten, die dann zur Zerstörung der Betazellen führen (Schatz, 2006).

4.2. Typ-2- Diabetes mellitus (DM- 2)

Beim DM-2 ist sowohl die Insulinsekretion als auch die Insulinresistenz der wesentlichen Zielgewebe wie Skelettmuskulatur, Leber und Fettgewebe gestört (Schatz, 2006).

Die pathologischen Charakteristika des DM-2 sind

- eine gestörte Regulation der hepatischen Glukoseproduktion
- eine periphere Insulinresistenz

- eine gestörte Betazellfunktion, die zu einer verminderten Insulinsekretion führt und im chronologischen Verlauf schließlich zum vollständigen Versagen der Betazellfunktion führen kann (Scherbaum, 2004).

4.2.1. Ätiologie

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist die bei Weitem häufigste Diabetesform. Ca. 90% aller Menschen mit Diabetes mellitus sind dem Typ 2 zuzuordnen. Die Krankheit beginnt üblicherweise im mittleren oder höheren Lebensalter. In den letzten Jahren wurde beobachtet, dass immer mehr junge Erwachsene und sogar Jugendliche von DM-2 betroffen sind.

Als Hauptursache für den ständigen Anstieg von DM-2 werden der Adipositas und Bewegungsmangel einerseits und andererseits eine gewisse genetische Veranlagung gesehen.

DM-2 ist sowohl mit einer Sekretionsstörung als auch einer Insulinresistenz stark verbunden. Laut Scherbaum (2004) sind beide Störungen notwendig damit es zu einer Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 kommt. Weiters verursachen die beiden Störungen eine Hyperglykämie, die wiederum sowohl die Sekretionsstörung als auch die Insulinresistenz verstärkt und so zur Glukosetoxizität führt, die dann einen Teufelskreis auslöst. Welche der beiden Störungen zuerst auftritt, konnte in den bisherigen Untersuchungen nicht abschließend geklärt werden.

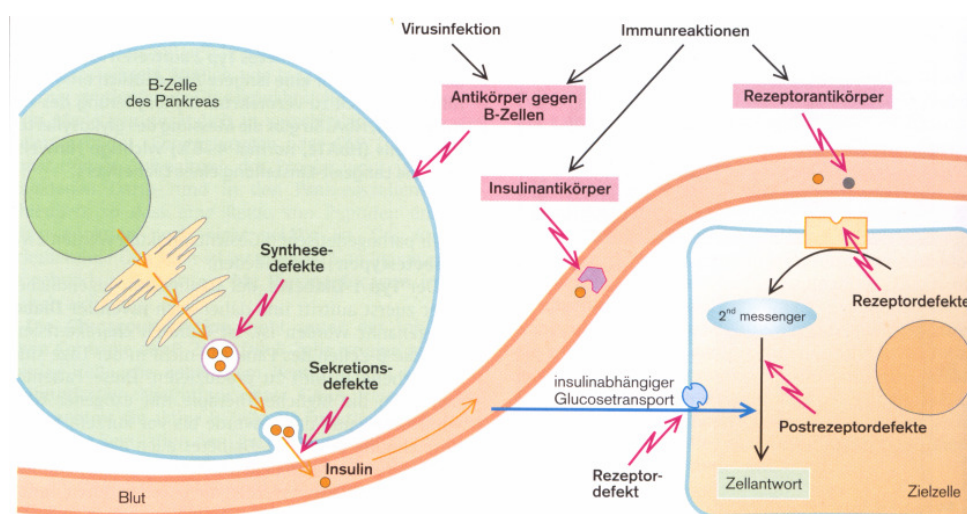


Abbildung 1 Pathogenetische Mechanismen zur Entstehung von Diabetes mellitus
(Klinke, Pape, Silbernagel, 2004)

4.2.2. Genetische Prädisposition

Wie erwähnt ist die genetische Prädisposition ein sehr wichtiger Faktor bei der Entwicklung von DM-2. Das Risiko eines DM-2 ist für Verwandte stark erhöht und wurde durch Zwillingsstudien mehrfach belegt. Die familiäre Häufung und die Häufung der Erkrankung bei einigen ethnischen Gruppen ist ein weiteres Indiz für die starke genetische Komponente bei der Entwicklung von DM-2. In einigen ethnischen Gruppen gibt es eine sehr hohe Prävalenz des DM-2. Die bekannteste Gruppe sind die Pima-Indianer in Arizona mit einer Prävalenz von 35% DM-2 nach dem 20. Lebensjahr, was im Vergleich zum weißen Europäer mit einer Inzidenz von 4-7% enorm hoch ist (Schatz, 2006).

Es werden mehrere Abnormitäten mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht:

- reduzierte maximale Sauerstoffaufnahmekapazität
- reduzierte Betazellfunktion
- Defekte am Mitochondrium
- Muskelfaserzusammensetzung

Manche sind, wie die folgenden Studien zeigen, in sehr frühen Stadien bei Nachkommen von DM-2-Patienten zu beobachten; andere entwickeln sich erst später, beziehungsweise interagieren mit anderen Faktoren und könnten ganz entscheidend dazu beitragen, dass der so genetisch Vorbelastete später auch tatsächlich an DM2 erkrankt.

4.2.2.1. Reduzierte VO_{2max} bei Nachkommen von Typ 2 Diabetikern

In der Studie von Thamer et. al (2003) wurde untersucht, ob und wie sich Menschen mit einer erblichen Vorbelastung durch einen Elternteil von Menschen unterscheiden, die keine erbliche Vorbelastung durch DM2 hatten. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der Untersuchung der maximalen Sauerstoffaufnahmefähigkeit VO_{2max} und der Beta-Cell-Funktion. Die Auswertung zeigte, dass Verwandte ersten Grades von Typ 2 Diabetikern eine signifikant niedrigere VO_{2max} hatten als die Kontrollgruppe: 40.5 ± 0.6 versus $45.2 \pm$

0.9 ml O₂/kg fettfreie Masse. Die Insulinsensitivität zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Weiters wurde festgestellt, dass die Beta-Cell-Funktion bei den Verwandten ersten Grades signifikant niedriger war als bei der Kontrollgruppe. Die gewonnenen Daten unterstützen die Hypothese, dass Nachkommen von Typ 2-Diabetikern eine verminderte Sauerstoffaufnahmekapazität haben, die genetisch bedingt ist.

Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte das Verteilungsmuster von Typ I- und Typ II-Muskelfasern sein. Typ I-Muskelfasern sind maßgeblich an der Sauerstoffverwertung im Organismus beteiligt. Dadurch könnte sich bei einer Verteilung zugunsten von Typ II-Fasern die VO_{2max} verringern und so einen Beitrag zu einer schlechteren Lipidverwertung leisten. Die niedrigere Beta-Cell-Funktion deutet darauf hin, dass die Insulinsekretion bei Nachkommen von Diabetikern schon sehr früh beeinträchtigt ist und so das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken deutlich erhöht ist.

4.2.2.2. Muskelfaserzusammensetzung bei Typ 2-Diabetikern und ihren Nachkommen

Wie bereits erwähnt wurde, ist eine einseitige Muskelfaserverteilung ein wichtiger genetischer Faktor, der sich negativ bei der Entwicklung von Diabetes Typ 2 auswirken kann und auch mit anderen genetischen Faktoren interagiert.

Grundsätzlich werden die Muskelfasertypen in zwei Gruppen unterteilt, und zwar in die sogenannten schnellen oder fast twitch fibers (FT- oder Typ II-Fasern) und die langsamen oder slow twitch fibers (ST- oder Typ I-Fasern).

Typ II-Fasern: Sie haben einen großen Durchmesser und sind kapillaren- und mitochondrienarm. Typ II-Fasern benötigen nur wenig Zeit um ihre maximale Spannung zu entwickeln, daher auch der Name schnell zuckende Fasern. Die Fähigkeit zur schnellen Kontraktion beruht hauptsächlich auf der hohen Myosin-ATPase-Aktivität (Hollman, 2000).

Die Typ II-Fasern sind reich an energiereichen Phosphaten und Glykogen und sind dementsprechend reich mit Enzymen der anaeroben Energiegewinnung ausgestattet.

Nach Weineck (2000) werden die Typ II-Fasern nochmals in folgende Subkategorien unterschieden:

- Typ IIa Fasern
- Typ IIb Fasern
- Typ IIc Fasern

Der Unterschied zwischen den verschiedenen Typ II-Fasern liegt vorwiegend in der unterschiedlichen Anzahl an schweren und leichten Myosinketten und in den sich daraus ergebenden funktionellen und morphologischen Unterschieden.

Typ I-Fasern: Sie sind kleinflächiger und haben einen kleineren Durchmesser als die Typ II-Fasern. Weiters sind sie sehr kapillaren- und mitochondrienreich und weisen einen hohen Gehalt an Myoglobin und aeroben Enzymen auf. Die Kontraktionsgeschwindigkeit ist deutlich niedriger als bei den Typ II-Fasern, dafür sind sie aber ermüdungsresistenter und haben einen schnelleren intrazellulären O₂-Transport. Sie besitzen eine hohe Triglyzerideinlagerung was zu einer schnellen Energiebereitstellung durch Fette führt.

Nyholm B. et al. (1997) untersuchten in ihrer Studie die Muskelfaserverteilung Verwandter ersten Grades von Typ 2-Diabetikern und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe, die keinen Elternteil hatten, der Typ 2 Diabetes hatte. Es nahmen 46 Personen an der Studie teil, davon waren 25 Personen Nachkommen von Typ 2-Diabetikern und 21 Personen dienten als Kontrollgruppe. Beide Gruppen wurden mittels Muskelbiopsie des M. Vastus lateralis auf Muskelfaserverteilung und Kapillardichte untersucht. Weiters wurde die durch Insulin stimulierte Glukosefreisetzung bestimmt und die VO_{2max} bestimmt. Die Untersuchungen zeigten, dass Nachkommen von Typ 2 Diabetikern zu einer erhöhten Typ IIb-Muskelfaserverteilung neigen. Die Verteilung der restlichen Muskelfasern und der Kapillardichte zeigte keine Veränderung im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die aus der Studie gewonnenen Erkenntnisse deuten einerseits auf einen genetischen Defekt hin, könnten aber andererseits auch nur die Folge von mangelnder körperlicher Aktivität sein.

Oberbach et al. (2006) untersuchten in ihrer Studie die veränderte Muskelfaserverteilung und die Verteilung von glykolytischen und oxydativen Muskelenzymen bei Typ 2-

Diabetikern. Es wurden 25 Personen untersucht; 10 davon hatten Diabetes mellitus Typ 2, 15 Personen, die im Hinblick auf Alter und BMI mit der anderen Gruppe vergleichbar waren, wurden als Kontrollgruppe untersucht. Es wurde eine Muskelbiopsie am M. Vastus lateralis durchgeführt und anschließend zytometrisch analysiert.

Es wurden drei Muskelfasertypen unterschieden:

- SO (type I, slow oxidative)
- FGO (type IIA, fast oxidative glycolytik)
- FG (type IIB, type IIX(C) , fast glycolytik)

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, gab es bei der Muskelfaserverteilung einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

Es stellte sich heraus, dass die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 um 16 Prozent weniger SO Fasern hatten und dass sie im Vergleich zur Kontrollgruppe um 49 Prozent mehr FG Fasern besaßen.

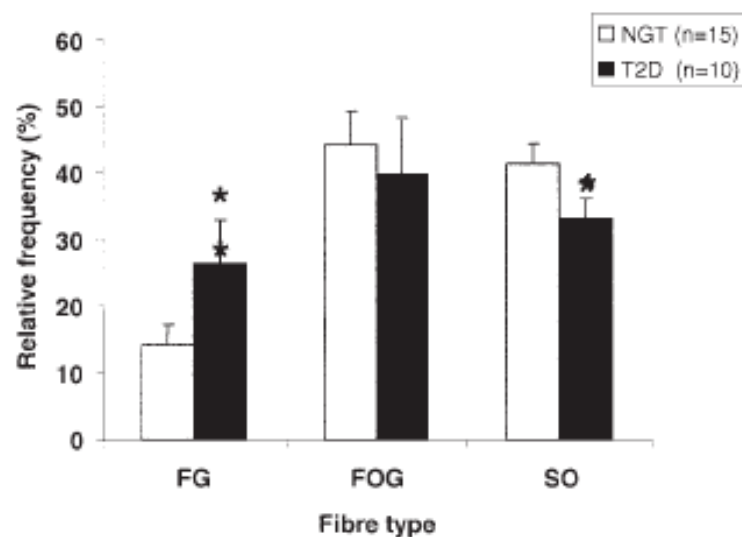


Abbildung 2 Unterschiedliche Muskelfaserverteilung zwischen Typ 2-Diabetikern und Nicht-Diabetikern (Oberbach A. et al. 2006)

Die Untersuchung der oxidativen und glykolytischen Muskelenzyme ergab, dass bei Typ 2 Diabetiker die ATPase bei den Typ I-Fasern um 18,4% und bei den Typ II-Fasern um

9,2% reduziert ist verglichen mit Nicht-Diabetikern. Eine erhöhte Aktivität der Glycerin-3-Phosphat Dehydrogenase (GPDH) in den FG- und FGO-Fasern bei den Typ 2-Diabetikern lässt eine vermehrte glykolytischen Aktivität bei diesem Typ Muskelfaser erkennen, wie Abbildung 3 zeigt.

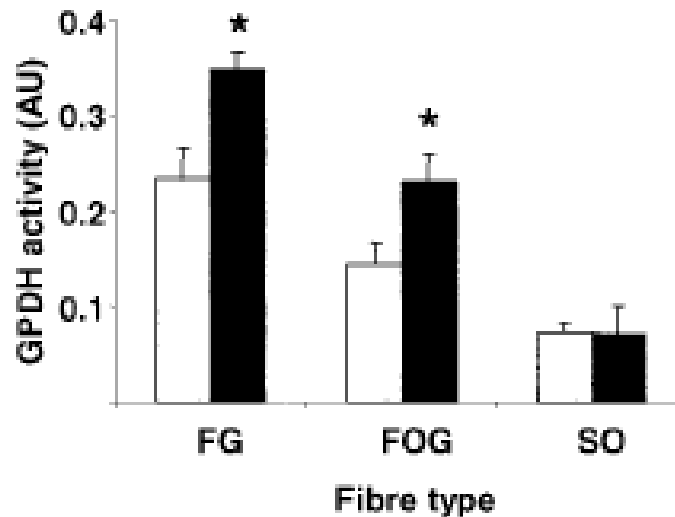


Abbildung 3 Vergleich von Muskelfasertypen mit der Aktivität von Glycerin-3-Phosphat Dehydrogenase (GPDH) bei Typ 2-Diabetikern und Nicht-Diabetikern (Oberbach A. et al. 2006)

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass Typ 2-Diabetiker eine höhere glykolytische, aber eine reduzierte oxidative Kapazität in ihren Muskelfasern besitzen. Die Ursachen dafür liegen einerseits in der unterschiedlichen Verteilung von Muskelfasertypen und andererseits in der unterschiedlichen Verteilung von oxidativen und glykolytischen Muskelenzymen.

Roden (2005) beschreibt in seiner Studie, dass bei genetisch vorbelasteten Menschen meistens auch Defekte am Mitochondrium und eine veränderte Muskelfaserzusammensetzung vorliegen, aus denen eine verminderte Oxydation von freien Fettsäuren hervorgeht. Durch die verminderte Oxydation kommt es wiederum zu einer intramyocellularen Anhäufung von Acetyl-CoA, die ihrerseits einige Änderungen im Muskelstoffwechsel bewirken:

- Hemmung des Insulinsignals
- Reduktion des insulinunabhängigen Glukosetransports

- Verminderte insulinstimulierte Glykogen Synthese
- Beeinträchtigung der durch Insulin stimulierten ATP-Synthese
- Anhäufung von intramyocellularen Fetten

Diese genetischen Veränderungen der Muskelfaserzusammensetzung und die beeinträchtigte Funktion der Mitochondrien können zu einer ineffizienten Fettsäureoxidation führen, was laut Roden einen Teufelskreis in Bewegung setzen kann, der mit anderen Umweltfaktoren zu Diabetes Typ 2 führen kann.

Gaster et al. (2001) untersuchten in ihrer Studie, wie sich Normalgewichtige, Adipöse und Typ 2-Diabetiker bezüglich Muskelfaserverteilung und Verteilung von GLUT4 unterscheiden.

Sie untersuchten 25 Personen, wovon 9 normalgewichtig, 8 adipös und 8 Typ 2-Diabetiker waren, mittels Muskelbiopsie und Morphometrie. Die Untersuchung ergab, dass die GLUT4 Dichte in den langsamen Typ 1-Fasern höher war als bei den schnellen Typ 2-Fasern, was aber nur auf die normalgewichtigen und die adipösen Probanden zutraf. Bei den Typ 2-Diabetikern war die GLUT4-Dichte in den langsamen Typ 1-Fasern um 9% reduziert im Vergleich mit den adipösen Probanden und um 18% im Vergleich mit den normalgewichtigen Probanden. Weiters fanden die Autoren heraus, dass die Anzahl der langsamen Typ 1-Fasern bei den Adipösen um 86% und bei den Typ 2-Diabetikern um 75% geringer ist als bei den Normalgewichtigen. Die Autoren machen beides, die reduzierte Anzahl an Typ 1-Fasern und die verminderte GLUT4-Expression, für die Entwicklung der muskulären Insulinresistenz verantwortlich.

4.2.2.3. Genetische Vorbelastung durch Defekte am Mitochondrium

Zusammenfassend betrachtet kann festgestellt werden, dass genetisch vorbelastete Menschen meistens unter mehreren Defekten leiden, die sich gegenseitig beeinflussen. Die Muskelfaserzusammensetzung, die unterschiedliche Aktivität von aeroben und anaeroben Enzymen, die niedrigere Dichte des Transportproteins GLUT4 und mitochondriale Defekte werden in Zusammenhang gebracht mit einem erhöhten Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken.

4.2.3. Umwelteinflussfaktoren

Die zwei Hauptursachen, warum es zur Entwicklung eines Diabetes Typ 2 kommt, sind die Insulinsekretionsstörung des Pankreas und die Insulinresistenz verschiedener Gewebe.

Diese beiden Störungen werden stark durch den Lebensstil, die Ernährung und Körperzusammensetzung jedes einzelnen beeinflusst, wobei die gestörte Betazellfunktion der entscheidende Faktor bei der Manifestation des Diabetes ist und die Insulinresistenz ein sehr stark durch die Umwelt beeinflussbarer Faktor ist. Wie Abbildung 4 zeigt, sind alle genannten Faktoren in Interaktion und jeder einzelne beeinflusst den anderen, sodass es schließlich zu einer Manifestation von Diabetes mellitus 2 kommen kann.

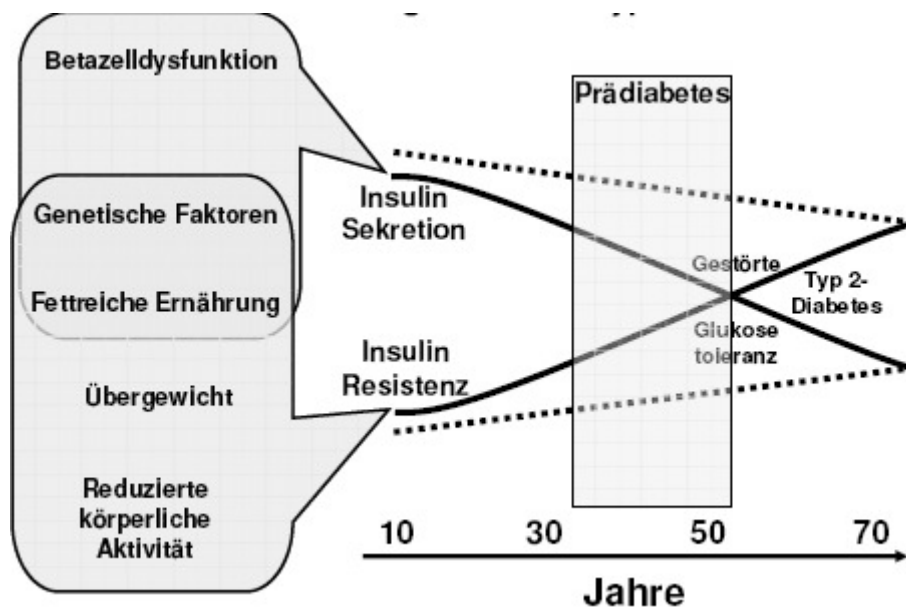


Abbildung 4 Pathogenese des Typ 2-Diabetikers (Schäfer, 2007)

Abbildung 4 zeigt aber auch sehr gut wie sich die Insulinsensitivität und die Insulinsekretion im Altersgang verändern und dass es nicht zwangswise zu Diabetes Typ 2 kommt, wenn eine genetische Veranlagung vorliegt (strichlierte Linie). Nur in der Kombination mit den Umwelteinflussfaktoren Ernährung, Bewegung und Körperzusammensetzung lässt sich die Erkrankung positiv aber auch negativ beeinflussen. Eine Lebensstilintervention mit der positiven Veränderung von Ernährung, Bewegung und Reduktion von Körpergewicht führt bei vielen Menschen zu einer positiven Beeinflussung ihrer Glukosetoleranz (Schäfer, 2007).

4.2.4. Sekretionsstörung

Die Ursachen, warum es beim Diabetiker zu einer Sekretionsstörung von Insulin kommt, sind noch nicht restlos geklärt. Die genetische Prädisposition scheint hier eine entscheidende Rolle zu spielen. So fand man heraus, dass es bei stoffwechselgesunden Verwandten von Typ 2-Diabetikern bereits zu einer erheblichen Störung der pulsatischen Insulinsekretion kommt (Scherbaum, 2001). Bei den genetischen Ursachen für eine Sekretionsstörung spielen Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umweltinteraktionen eine große Rolle. Es werden zwei Polymorphismen mit einer Insulinsekretionsstörung in Verbindung gebracht, und zwar der Glu23Lys Polymorphismus des KCNJ11 Gens und weitere Polymorphismen im TCF7L2-Gen. Weitere Polymorphismen, die die Insulinsekretion beeinflussen und so ein deutliches Diabetesrisiko darstellen, sind die sogenannten MODY Gene (Schäfer, 2007).

Auslöser für die verminderte Insulinsekretion ist die chronische Hyperinsulinämie, die sowohl die Insulinsekretion als auch die Insulinwirkung hemmt. Die Hyperinsulinämie ist ein permanent zu hoher Insulinspiegel im Blut, der durch eine verminderte Insulinsensitivität hervorgerufen wird. Bei gesunden Menschen kann der Organismus eine verminderte Insulinsensitivität durch eine vermehrte Insulinsekretion der Betazelle ausgleichen. Bei Diabetikern oder bei Menschen mit einer gestörten Glukosetoleranz ist das aber nicht möglich. Die Mechanismen, die in den unterschiedlichen Phasen der Erkrankung zur veränderten Insulinsekretion führen, sind jedoch noch nicht restlos identifiziert worden.

4.2.5. Insulinresistenz

Insulinresistenz bedeutet, dass die biologische Antwort auf endogenes oder exogen zugeführtes Insulin vermindert ist, sodass Insulin seine Wirkung an und in der Zielzelle nicht mehr vollständig entfalten kann. Dies betrifft die Insulin-Effekte sowohl auf den Glukose-, Lipid- und Proteinstoffwechsel als auch auf die Gefäße. Um das verminderte Ansprechen der Zielorgane zu kompensieren, schütten die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse vermehrt Insulin aus. Mit dieser Mehrsekretion gelingt es zunächst, den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten. Irgendwann jedoch – meist nach vielen Jahren unphysiologisch hoher Insulinproduktion – kann die

Insulinausschüttung durch die Bauchspeicheldrüse nicht weiter gesteigert werden. Damit beginnt für viele Patienten das Stadium der gestörten Glukosetoleranz.

Wie auch bei der Sekretionsstörung ist ein Teil der Insulinresistenz genetisch bedingt und kann auch bei einem sehr hohen Prozentsatz der Nachkommen von Typ 2-Diabetikern gemessen werden, ohne dass ein Diabetes vorliegt. So ergab sich in der Tübinger Familienstudie eine Prävalenz der Insulinresistenz von cirka 40% bei nichtdiabetischen Nachkommen von Typ 2-Diabetikern mittleren Alters von 35 Jahren (Volk et al., 1999). Diese hohe Prävalenz deutet darauf hin, dass Nachkommen von Typ 2-Diabetikern schon in einer sehr frühen Lebensphase eine Insulinresistenz entwickeln.

Zwei weitere Faktoren, die erheblich zur Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen oder dazu führen, sind der Bewegungsmangel und Adipositas. Beide Aspekte werden in den folgenden Kapiteln noch genauer erläutert und diskutiert.

5. Auslösefaktoren von Diabetes mellitus Typ 2

Der ständige Anstieg von Neuerkrankungen an Diabetes mellitus Typ 2 wirft die Diskussion auf, was die Ursachen für diesen dramatischen Anstieg sind und warum immer mehr Menschen schon in sehr frühem Lebensalter an Diabetes mellitus Typ 2 erkranken. Dieses Kapitel beschäftigt sich mit möglichen Ursachen, durch die die Krankheit ausgelöst wird, den sogenannten Auslösefaktoren. Für DM-2 werden drei wesentliche Auslösefaktoren verantwortlich gemacht:

- Adipositas und Metabolisches Syndrom
- Bewegungsarmut (sedentary lifestyle)
- Lipidstoffwechselstörungen

5.1. Adipositas und Metabolisches Syndrom

Wie im vorherigen Kapitel erwähnt wurde, zählen Adipositas und das Metabolische Syndrom zu den Hauptfaktoren, die einen negativen Einfluss auf die Insulinsensitivität haben, und die den Ausbruch von Typ 2-Diabetes begünstigen. In den folgenden Kapiteln

wird auf die Ursachen und den Zusammenhang von Adipositas und DM-2 eingegangen. Das vordergründige Interesse gilt der Interaktion von Adipositas und Insulinsensitivität.

5.1.1. Definition und Begriffserklärung

Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Als Berechnungsgrundlage für die Einstufung von Adipositas dient der BMI. Ist der BMI höher als 30 wird von Adipositas gesprochen.

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Tabelle 1 Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (WHO, 2000)

Neben dem Ausmaß des Übergewichts bestimmt das Fettverteilungsmuster das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko. Die viszerale Fettmasse korreliert besonders eng mit kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren und Komplikationen (Despres et al., 2001). Adipositas wird häufig auch als Bewegungsmangelerkrankung beschrieben und andere Faktoren, die ebenfalls mit der Entwicklung von Adipositas zu tun haben, werden außer Acht gelassen. Die folgende Übersicht von der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (2007) soll alle Einflussfaktoren und Auslösefaktoren von Übergewicht und Adipositas auflisten und in die Diskussion mit einbeziehen.

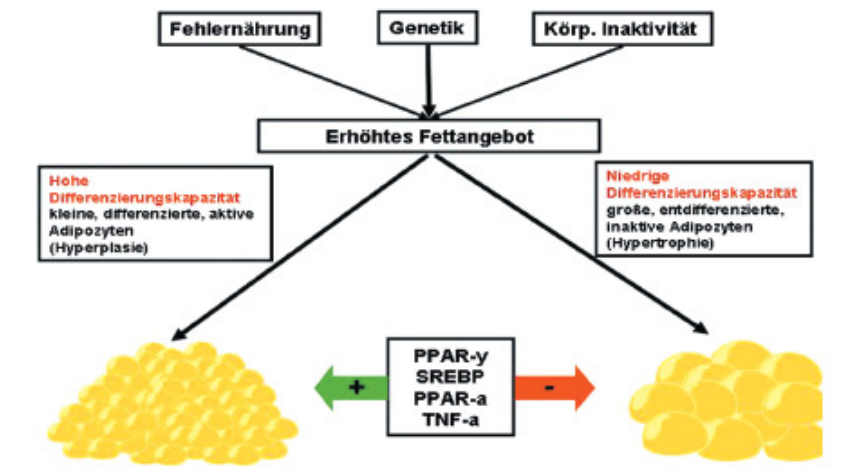


Abbildung 5 Ursachen von Übergewicht und Adipositas (Berg A, 2005)

- Familiäre Disposition, genetische Ursachen
- moderner Lebensstil (Bewegungsmangel, Fehlernährung z.B. häufiges Snacking, hoher Konsum energiedichter Lebensmittel, Fast Food, zuckerhaltige Softdrinks, alkoholische Getränke)
- Stress
- Essstörungen (z.B. Binge-Eating-Disorder, Bulimie, Night-Eating-Disorder)
- Endokrine Erkrankungen (z.B. Hypothyreose, Cushing-Syndrom)
- Medikamente (z.B. manche Antidepressiva, Neuroleptika, Antidiabetika, Glukokortikoide, Betablocker)
- Andere Ursachen (z.B. Immobilisierung, Schwangerschaft, Operationen in der Hypothalamusregion, Nikotinverzicht)

Wie aus dieser Auflistung ersichtlich ist, stehen die familiäre Disposition und genetischen Ursachen an erster Stelle, noch vor dem Bewegungsmangel und der Fehlernährung. Der Auslöser von Übergewicht und Adipositas ist aber meist nicht nur einer der oben genannten Punkte, sondern vielmehr eine Interaktion von mehreren Faktoren mit einem sozialen Hintergrund.

5.1.2. Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2

Wie erwähnt wurde, ist Adipositas einer der diskutierten Auslösefaktoren für eine Insulinresistenz und in Folge auch von Diabetes Typ 2.

Die Vergrößerung der Adipozyten bringt nicht nur eine Körpergewichtszunahme mit sich, sondern beeinflusst auch den Stoffwechsel, insbesondere den Fettstoffwechsel, nachhaltig.

Die Adipozyten verlieren durch das Überangebot an Fettsäuren zunehmend ihre metabolisch-regulatorische Kompetenz, was zur Folge hat, dass in den Adipozyten kein weiteres Fett mehr gespeichert werden kann. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Speicherung in extra-adipozytären Organen wie Muskel, Leber und Pankreas. Diese vermehrte Speicherung in den sogenannten extra-adipozytären Organen wird als eine der Hauptursachen für die Insulinresistenz diskutiert und könnte dadurch eine ganz wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 spielen (Ravussin et al. 2002).

Ein sehr wichtiger Faktor im Zusammenhang Adipositas und Diabetes scheint das Fettverteilungsmuster zu sein, da es in den unterschiedlichen Fettregionen auch zu unterschiedlichen Reaktionen im Hormonsystem kommt.

5.1.2.1. Fettverteilung

Es werden drei Fettregionen unterschieden:

- Subkutanfett: 80% des Körperfetts sind dieser Kategorie zuzuordnen.
- Visceralfett: Fett, das die Eingeweide umgibt und über die Pfortader direkten Zugang zur Leber hat.
- Andere Fettregionen: Retroperitonealfett, Perirenalfett, und Orbitalfett.

Die Fettverteilung zwischen Mann und Frau unterscheidet sich im Wesentlichen beim Subkutanfett, das sich bei nicht adipösen Frauen im Bereich der Hüften und der Beine befindet, beim Mann aber gleichmäßig über den ganzen Körper verteilt ist.

Bei adipösen Männern sammelt sich das Fett hauptsächlich im Bereich des Bauches, bei den Frauen aber in der Hüft- und Beinregion und im Unterbauch (Arner, 1997).

Den niedrigsten Einfluss auf das metabolische System hat das subkutane Glutealfemoral-Fett gefolgt vom subkuthnen Abdominal-Fett.

Eine besondere Bedeutung kommt dem Visceralfett zu, weil es, wie eingangs schon erwähnt wurde, einen direkten Zugang zur Leber hat und dadurch auch einen großen Einfluss auf das metabolische System hat. Erhöht sich die viscerale Fettmasse, kommt es zu einer erhöhten Bereitstellung von Fettsäuren über die Pfortader zur Leber, was einen direkten Einfluss auf die Hormone der Fettregulation hat. Die Folge ist eine verminderte Funktion der Insulin Rezeptoren, der Alpha₂-Adrenozeptoren und der Beta₃-Adrenozeptoren (Arner, 1997).

Aus Abbildung 5 ist gut ersichtlich, welche Auswirkungen ein dysfunktioneller Adipozyt auf den gesamten Stoffwechsel hat und welche Stoffwechselfparameter sich wie verändern.

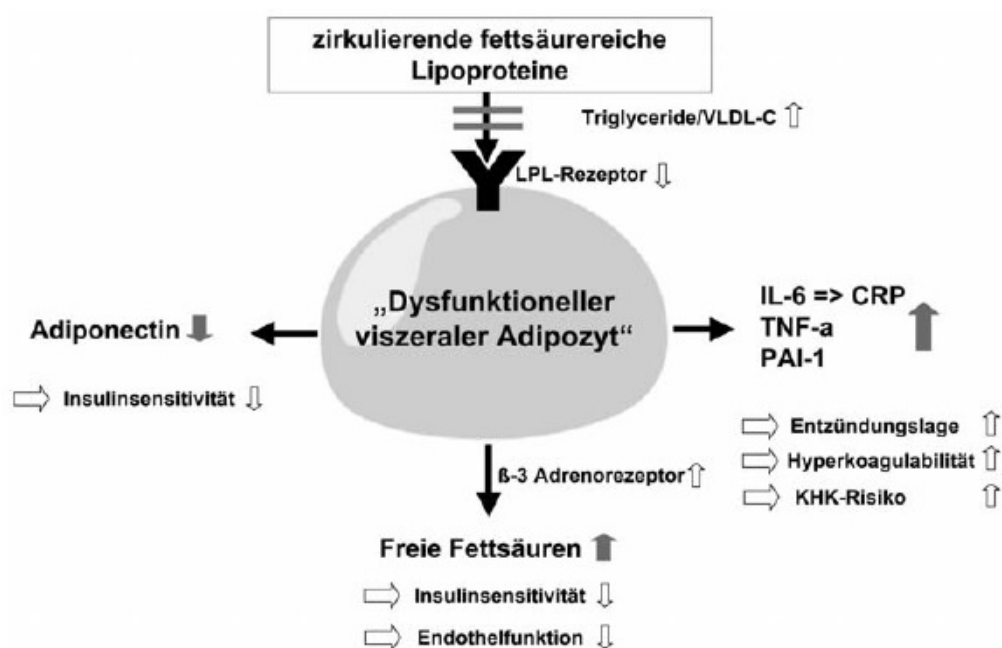


Abbildung 6 Dysfunktioneller viszeraler Adipozyt mit seinen Auswirkungen auf den Stoffwechsel (König et al. 2006)

5.1.2.2. Studien

Die folgenden Studien beschäftigen sich mit der Frage, wie stark sich das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken durch Adipositas erhöht und wie sich das bei der

Gruppe der Nachkommen von Typ 2-Diabetikern verhält. Weiters wird diskutiert, ob und wie sich das Fettverteilungsmuster auf die Entwicklung von Diabetes auswirkt.

Nyholm et al. (2004) untersuchten in ihrer Studie, ob und wie sich Nachkommen von Typ 2-Diabetikern bezüglich Fettverteilung, Insulinresistenz und aerober Leistungsfähigkeit unterscheiden. Weiters wurde untersucht, ob eine erhöhte viszerale Fettverteilung auch mit einem erhöhten Risiko der Insulinresistenz korreliert.

Es wurden 20 Nachkommen von Typ 2-Diabetikern und 14 Kontrollpersonen, die sich in Alter, Geschlecht und Body Mass Index nur geringfügig untereinander unterschieden, untersucht und miteinander verglichen.

Die Körperzusammensetzung und das Fettverteilungsmuster wurden durch eine Computertomographie ermittelt. Weiters wurde die Insulinsensitivität durch einen Clamptest bestimmt und die aerobe Leistungsfähigkeit (VO_{2max}) über einen Radergometertest bestimmt.

Wie in Abbildung 5 zu sehen ist, ergab die CT-Untersuchung, dass die Verwandten ersten Grades von Typ 2-Diabetikern eine signifikant höhere viszerale Fettmasse hatten als die Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren sowohl bei Frauen als auch bei Männern signifikant.

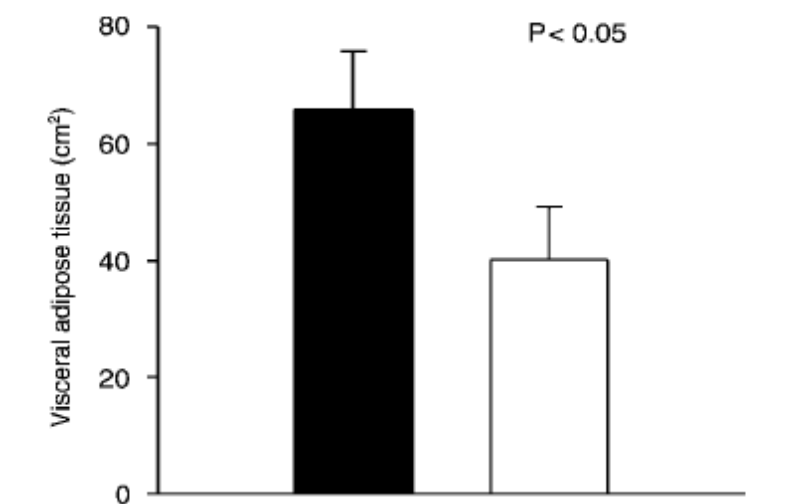


Abbildung 7 Vergleich der visceralen Fettmasse von Typ 2-Diabetikern mit der Kontrollgruppe (Nyholm et al. 2004)

Beim Body Mass Index und Gesamtkörperfett konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Weiters waren die Vo_{2max} und die Insulinsensitivität bei den genetisch Vorbelasteten niedriger als in der Kontrollgruppe. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich Nachkommen von Typ 2-Diabetikern mit einer Insulinresistenz nicht bezüglich BMI und Gesamtkörperfett von anderen Menschen unterscheiden, jedoch eine höhere viszerale Fettmasse und eine geringere Vo_{2max} aufweisen. Beide Merkmale werden direkt in Verbindung mit der Entwicklung von Diabetes gebracht.

Bacha et al. (2003) verglichen jugendliche adipöse Schwarzafrikaner mit jugendlichen adipösen Kaukasiern bezüglich Insulinsensitivität, Insulinsekretion und der visceralen Fettmasse. Es wurden vierundzwanzig Schwarzafrikaner und sechsundzwanzig Kaukasier untersucht. Alle Teilnehmer wurden mittels euglykämischer Clamptechnik auf ihre Insulinsensitivität und mittels Glukose-Clamp-Technik auf die Insulinsekretion untersucht. Die Körperzusammensetzung wurde mittels dual X-ray absorptiometry untersucht und die viszerale Fettmasse durch eine Computertomographie zwischen dem vierten und fünften Lendenwirbel festgestellt. Weiters wurden beide Gruppen nochmals unterteilt in eine Gruppe mit niedrigem Visceralfett und eine mit hohem Visceralfett.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich BMI, Gesamtkörperfett, Alter und des Gesamtfettanteils in der Bauchregion. Einzig der viszerale Fettanteil war bei den kaukasischen Jugendlichen signifikant höher als bei den schwarzafrikanischen Teilnehmern. Die Insulinsensitivität war bei beiden Gruppen, die eine erhöhte viszerale Fettmasse aufwiesen, verringert, was bei den kaukasischen Probanden durch eine vermehrte Insulinssekretion kompensiert wurde, jedoch nicht bei den schwarzafrikanischen Teilnehmern.

Die Veränderung der metabolischen Eigenschaften aufgrund des starken Übergewichts war bei den kaukasischen Jugendlichen größer als bei den Schwarzafrikanern. Es wurden signifikante Erhöhungen bezüglich hepatischer Glukoseproduktion, Cholesterin, Triglyceride und LDL-Levels festgestellt. Anders als erwartet wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Insulinsensitivität und Insulinsekretion zwischen den Gruppen festgestellt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die beiden untersuchten Rassen ganz wesentlich in Körperzusammensetzung und Metabolismus unterscheiden und dadurch auch verschiedene Risikoprofile aufweisen. So ist bei den kaukasischen Jugendlichen die viszerale Fettmasse deutlich erhöht, was das atherogene Risiko stark beeinflusst. Andererseits sind Insulinsensitivität und Sekretion trotz niedriger viszeraler Fettmasse bei den schwarzen Jugendlichen nicht wesentlich besser als bei den kaukasischen Jugendlichen, was auf ein erhöhtes Risiko für Diabetes hinweist.

Steven et al. (2000) untersuchten, wie sich Adipositas auf die Insulinsekretion bei Nachkommen von Typ 2-Diabetikern auswirkt und welche Rolle die Betazellfunktion in diesem Zusammenhang spielt. Es wurden 126 Nachkommen von Typ 2-Diabetikern auf Glukosetoleranz untersucht, wobei 100 eine normale Glukosetoleranz aufwiesen und 26 eine gestörte Glukosetoleranz hatten. Weiters wurden die Insulinsensitivität und die akute Insulinantwort auf Glukose getestet. Die Betazellfunktion wurde mittels disposition index ermittelt, der das Produkt von Insulinsensitivität und Insulinantwort auf Glukose darstellt. Zum Vergleich wurden 91 Kontrollpersonen untersucht, wovon 60 normalgewichtig und 31 übergewichtig waren. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität, Body Mass Index und Betazellfunktion gibt. Weiters wurde gezeigt, dass mit steigendem BMI die Insulinsensitivität sinkt und die Insulinantwort auf Glukose steigt.

Braxton et al. (2004) kommen in ihrem Review auf ähnliche Ergebnisse wie die zuvor genannten Studien mit dem Unterschied, dass sie aus ihren Untersuchungen ableiten, dass nicht die viszerale Fettmasse der Auslöser für die gestörte Insulinsensitivität ist, sondern umgekehrt die zunehmende Insulinresistenz zu einer vermehrten Ansammlung an visceralem Fett führt. Weiters kamen die Untersucher zur Ansicht, dass die beiden Defekte Insulinresistenz und die erhöhte viszerale Fettmasse von vorgeschalteten Defekten abstammen, beispielsweise von der Akkumulation von Fett in anderen Fettdepos wie dem subkutanen Abdominal-Fett.

Ein ganz aktuelle Studie zum Thema Fettverteilung, Insulinsensitivität, Adipokine (Leptin und Adiponectin) und Entzündungsmarker bei Kindern vor der Pubertät liefern die Autoren Maffei et al. (2008). Sie untersuchten, welche Zusammenhänge zwischen den

eingangs erwähnten Parametern bestehen und kamen ähnlich wie die Autoren Braxton et al. (2004) zum Schluss, dass nicht das viscerale intraabdominale Fett, sondern das subkutane abdominale Fett für die Veränderungen bei der Insulinsensitivität verantwortlich ist. Weiters stellten sie einen Zusammenhang zwischen visceraler Fettmasse und Fettgehalt der Leber fest, was sich indirekt auf die Insulinsensitivität auswirken könnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Adipositas mit Sicherheit ein sehr starker Einflussfaktor zur Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 ist. Die genauen Hintergründe wie und durch welche Mechanismen die Insulinsensitivität gestört und beeinträchtigt wird, werden von den verschiedenen Autoren noch kontrovers diskutiert und es bedarf noch genauerer Untersuchungen um diese Mechanismen aufzudecken, um dann auch noch bessere präventive Maßnahmen setzen zu können.

5.2. Lipidstoffwechsel und Diabetes mellitus Typ 2

Der Lipidstoffwechsel erfüllt zahlreiche wichtige Aufgaben im menschlichen Organismus und ist unter anderem zuständig für die Energiebereitstellung. Kommt es zu einer Störung im Lipidstoffwechsel, kann dies große Auswirkungen auf den gesamten Organismus haben. Defekte im Lipidstoffwechsel werden im Zusammenhang mit der Entwicklung von DM-2 gebracht und sollen in diesem Kapitel diskutiert werden.

5.2.1. Lipide

„Sammelbezeichnung für Fette und fettähnliche Substanzen ist: Lipide“ (Blankl & Blankl 2002, S. 59). Lipophile Stoffe sind apolar und lösen sich daher gut mit apolaren Lösungsmitteln wie Ether und Benzol, aber schlecht mit in polaren Lösungsmitteln wie Wasser. Weiters gehören auch die amphiphilen (amphipathischen) Substanzen zu den Lipiden. Dies sind Substanzen, bei denen die lipophilen und hydrophilen Eigenschaften in etwa gleich ausgeprägt sind und sich daher sowohl in apolaren als auch in polaren Lösungsmitteln zu einem gewissen Teil lösen. (Horn et. al. 2005, S. 29).

5.2.1.1. Einteilung der Lipide

Die folgende Tabelle soll veranschaulichen, unter welchen Gesichtspunkten Fette zu unterscheiden sind, welche Eigenschaften sie besitzen und wo die einzelnen Fette vorkommen.

Lipidtyp	Eigenschaften	Vorkommen
Fettsäuren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesättigte ▪ ungesättigte ▪ essentielle ▪ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne Esterbindung ▪ nicht verseifbar 	Ausgangssubstanz der <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prostaglandine ▪ Leukotriene ▪ Isoprenderivate
Einfache Lipide: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wachse ▪ Öle ▪ Glycerolipide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Esterbindung ▪ verseifbar 	Speicherfett: Triacylglycerine
Komplexe Lipide: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phospholipide ▪ Sphingolipide ▪ Glycolipide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diesterbindungen ▪ verseifbar ▪ amphiphil 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Membranbestandteile ▪ Signaltransduktion
Isoprenderivate: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terpene ▪ Steroide 	Nicht verseifbar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Membranbestandteile ▪ Hormone/Signalsubstanzen

Tabelle 2 Einteilung der Lipide (verändert nach Kreutzig 2000, S. 199)

5.2.2. Lipidstoffwechsel

Für die Energiegewinnung aus Lipiden sind vor allem die Fettsäuren essentiell. Der menschliche Organismus kann Fettsäuren auf- als auch abbauen sowie sie als

Triacylglycerin im Fettgewebe speichern. Bei Bedarf können die Fettdepots abgebaut und die Fettsäuren unter großem Energiegewinn oxidiert oder in der Leber zu Ketonkörpern umgewandelt werden. Der wichtigste Vorgang beim Lipidstoffwechsel ist die Beta-Oxidation.

5.2.2.1. Beta-Oxydation

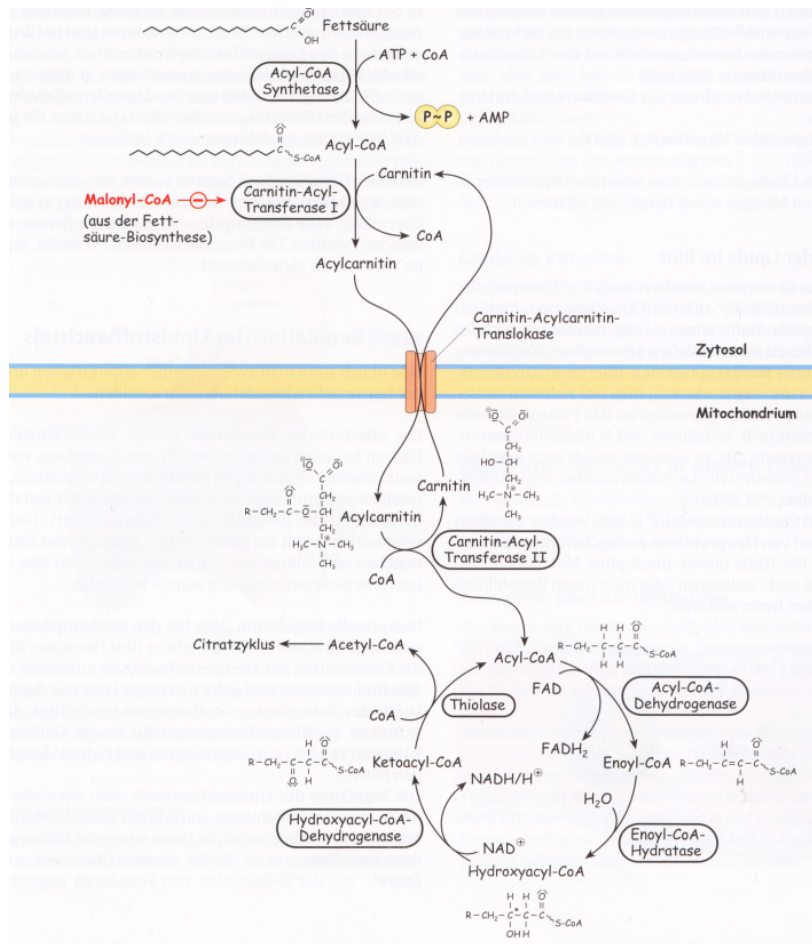


Abbildung 8 Wege der Fettsäuren aus dem Zytosol ins Mitochondrium (Horn et al. 2005)

Abbildung 8 zeigt die einzelnen Schritte der Fettsäureoxidation. Beginnend im Zytosol, wo es zu einer Aktivierung der Fettsäuren durch die Acyl-CoA-Synthetase und das Coenzym A kommt und Acyl-CoA entsteht. Diese Aktivierung ist notwendig, damit die Enzyme der Beta-Oxidation die Fettsäuren verwerten können. Die so im Zytosol aktivierte Fettsäure kann aber nicht mehr durch die Zellmembran diffundieren und benötigt deshalb einen Transporter; das Carnitin, das aus der Aminosäure Lysin gebildet wird, bindet die aktivierten Fettsäuren und schleust sie in Form von Acyl-Carnitin ins Mitochondrium ein.

Nun beginnt die eigentliche Beta-Oxidation, wo das Acyl-CoA um zwei C-Atome verkürzt und zu einer Acetyl-CoA Einheit aufgebaut wird. Je nach Länge der Kohlenstoffkette wird dieser Vorgang mehrmals durchlaufen, sodass geradzahlige Fettsäuren vollständig zerlegt werden können. Bei ungeraden Fettsäuren entsteht bei der letzten Spaltung Propionyl-CoA, das schlussendlich im Zitratzyklus umgesetzt werden kann (Nelson & Cox 2001, S. 652).

5.2.2.2. Citratzyklus

Die wichtigste Aufgabe des Citratzyklus besteht darin, Acetyl-CoA in einem Kreisprozess zu CO_2 , NADH/H^+ , FADH_2 und GTP abzubauen. Dieser Kreisprozess teilt sich in acht Reaktionen auf und es lassen sich zwei große Gruppen unterscheiden. In der ersten Gruppe erfolgt die Reaktion vom Citrat zum Succinat, was einem Abbau des Acetyl-Restes zu zwei Molekülen CO_2 entspricht. In der zweiten Gruppe wird das Succinat wieder zu Oxalacetat regeneriert, um den Kreisprozess erneut starten zu können. Beide Abschnitte liefern Energie sowohl in Form von GTP als auch von NADH/H^+ , FADH_2 .

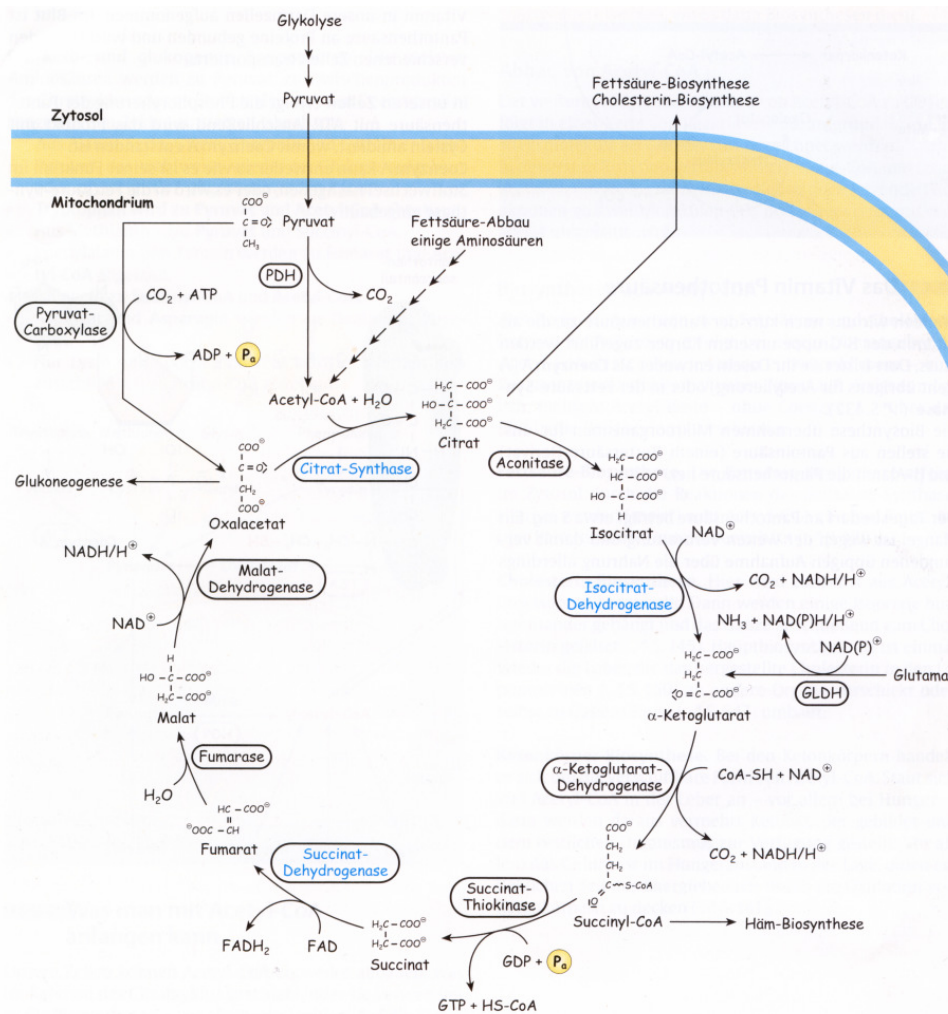


Abbildung 9 Kreisprozess des Zitratzyklus (Horn et al. 2005)

5.2.3. Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch Defekte am Mitochondrium

Laut neuesten Erkenntnissen legen Schäden in den Mitochondrien die Grundlage für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2. Durch diese Defekte kommt es zum Anstieg von Fettsäuren und ihren Stoffwechselprodukten in den Muskelzellen. Erworben werden diese Defekte sehr häufig durch falsche Ernährung, beziehungsweise zu hohen Fettkonsum. Weitere Einflussfaktoren können eine genetische Prädisposition und Altern sein. Auch Fettstoffwechselstörungen wie die Lipodystrophie, die den Fettgehalt in Leber und Muskel überdurchschnittlich erhöht, spielen eine Rolle bei der Entwicklung von Defekten am Mitochondrium. All die genannten Prozesse können die Arbeit der Mitochondrien beeinträchtigen und so zu einer gestörten Übertragung des Insulinsignals führen, was sich in weiterer Folge zur Insulinresistenz entwickeln kann.

Petersen et al. (2004) fanden heraus, dass es bei Schlanken, nicht sportlich aktiven insulinresistenten Nachkommen von Typ 2-Diabetikern zu einer sechzigprozentigen Verminderung der durch Insulin stimulierten Glukoseaufnahme kommt im Vergleich mit den Kontrollpersonen.

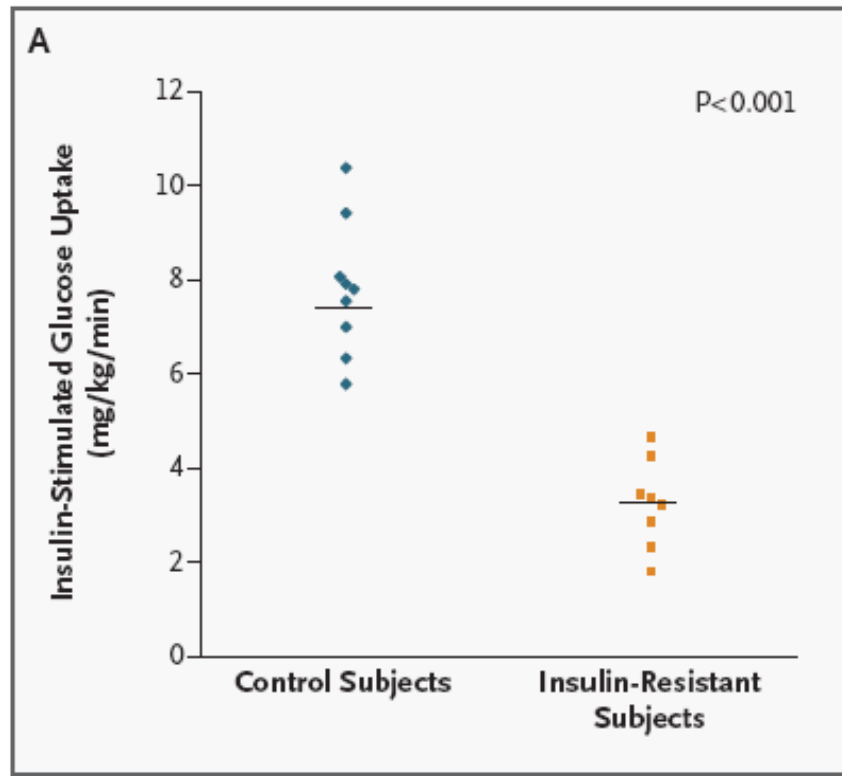


Abbildung 10 Insulinstimulierte Glukoseaufnahme der beiden Gruppen (Petersen et al. 2004)

Weiters stellten sie einen um achtzig Prozent höheren intramyozellularen Lipidgehalt und eine dreißigprozentige Reduktion der ATP-Synthese in der Muskulatur fest.

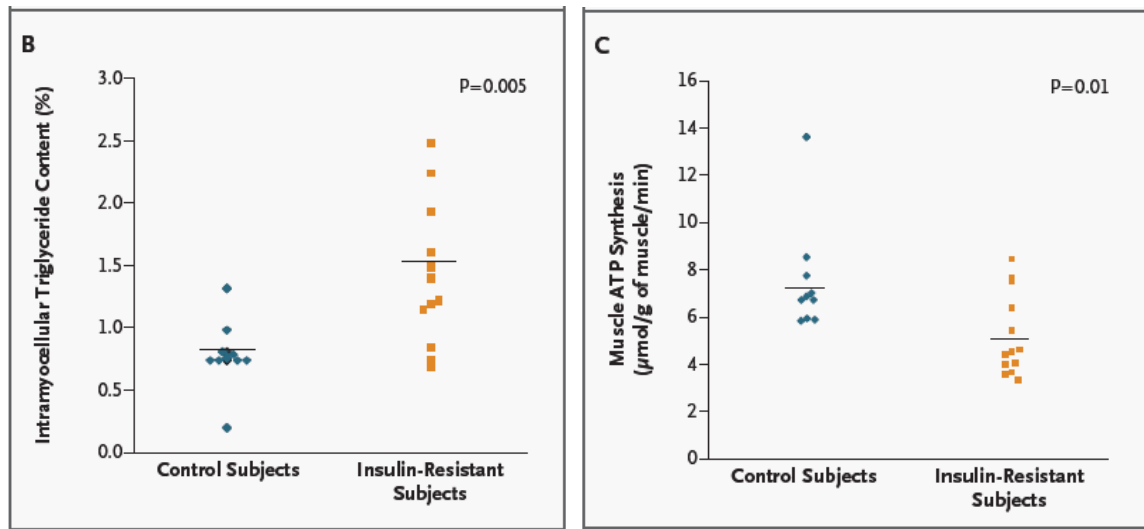


Abbildung 11 und 12 Intramyocellulärer Triglyceridgehalt und ATP-Synthese in den beiden Gruppen (Petersen et al. 2004)

Auch Morino et al. (2005) untersuchten schlanke Nachkommen von Typ 2-Diabetikern und fanden eine um 38% reduzierte mitochondriale Masse und eine um 60% niedrigere durch Insulin stimulierte Glukoseaufnahme bei dieser Gruppe.

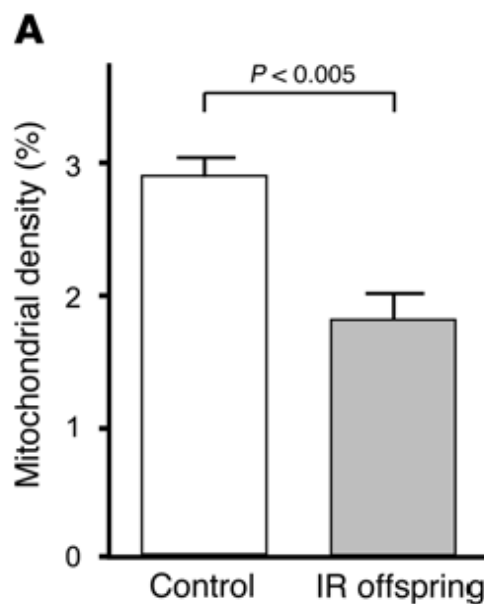


Abbildung 13 Vergleich der mitochondrialen Dichte von Nachkommen und Kontrollpersonen (Morino et al. 2005)

Zhang et al. (2007) untersuchten in diesem Zusammenhang, ob die Veränderungen an den Mitochondrien ein primärer oder ein erworbener Defekt sind. Um festzustellen ob ein primärer Defekt in der Beta-Oxidation eine Insulinresistenz hervorrufen kann, studierten

die Autoren Mäuse mit einem Defizit an Acyl-CoA-Dehydrogenase, welches eine große Rolle bei der Verwertung von Fettsäuren spielt und somit ein Schlüsselenzym im Fettstoffwechsel ist. Die Untersuchungen ergaben, dass Mäuse mit einem Defizit des Enzyms Acyl-CoA-Dehydrogenase zur Entwicklung einer Fettleber neigten, was unmittelbar in Verbindung gebracht wird mit der Insulinresistenz der Leber.

Weiters wurde festgestellt, dass es durch verminderte mitochondriale Fettoxidation zu einem erhöhten intrazellulären Diacylglycerolgehalt führen kann. In Folge dessen kommt es zu einem Anstieg von novel PKCs in der Leber und in der Skelettmuskulatur, was das Insulinsignal in diesen Geweben deutlich vermindert.

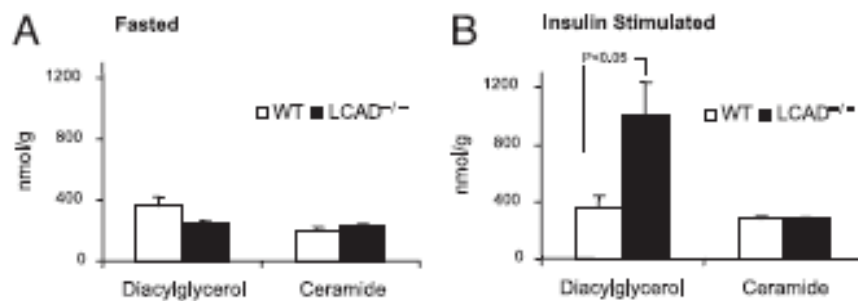


Abbildung 14 Vergleich von Mäusen mit Defizit an Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCAD) und ohne Defizit (WT) bezüglich Leberdiacylglycerolgehalt vor und nach einer Glukose Clamp-Untersuchung (Zhang D, 2007)

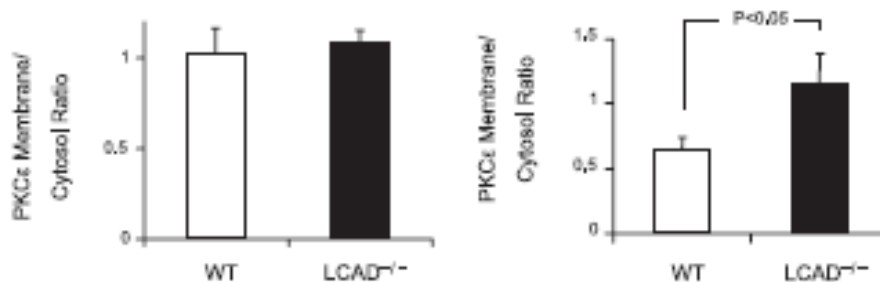


Abbildung 15 Anstieg des novel PKCs nach einer Glukos Clamp-Untersuchung (Zhang D, 2007)

Die Autoren schließen daraus, dass es primäre Defekte des Fettstoffwechsels im Mitochondrium sind, die für die Akkumulation von Diacylglycerol verantwortlich sind.

Die Folge ist eine Aktivierung von PKC Epsilon und eine Verminderung der Insulinresistenz der Leber.

Douglas et al. (2007) untersuchten Nachkommen von Typ 2-Diabetikern und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe um herauszufinden, ob es sich bei den Defekten im Mitochondrium um angeborene oder um erworbene Defekte handelt. Es wurden 21 Probanden untersucht, wovon 12 insulinresistente schlanke Nachkommen von Typ 2-Diabetikern waren und 7 Personen als Kontrollgruppe fungierten. Alle Probanden wurden mittels Magnetresonanz untersucht und miteinander verglichen. Die Untersuchungen ergaben, dass die schlanken Nachkommen von Typ 2-Diabetikern eine um 30% niedrigere Fettoxidationsrate aufwiesen als die Kontrollgruppe.

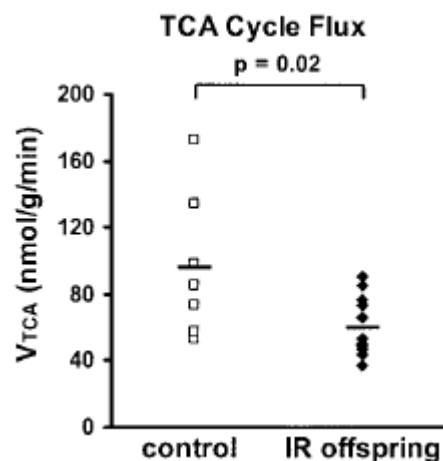


Abbildung 16 Fettoxidationsrate von Nachkommen und der Kontrollgruppe (Douglas et al. 2007)

Weiters wiesen die Nachkommen von Typ 2-Diabetikern eine erhöhte Fettakkumulation auf, die direkt mit einem gestörten Insulinsignal in der Leber und in der Muskulatur korrelierte.

Die Autoren schließen daraus, dass die Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur von Nachkommen von Typ 2-Diabetikern unmittelbar durch eine gestörte Regulation des intramyozellularen Fettstoffwechsels hervorgerufen wird. Die Untersuchungen unterstützen die These, dass es sich bei den Defekten am Mitochondrium um erbliche Vorbelastungen handelt, die zu einem erhöhten Risiko führen, an Diabetes Typ 2 zu erkranken.

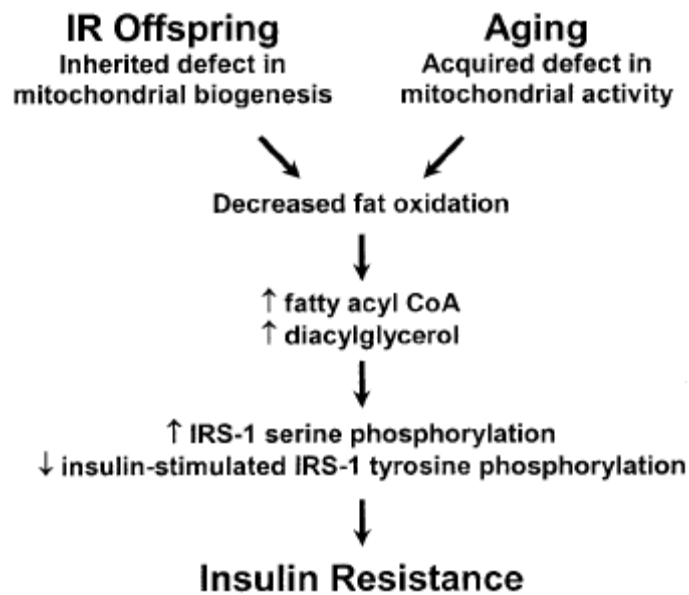


Abbildung 17 Schematische Darstellung der zentralen Rolle des Mitochondriums bei der Entwicklung einer Insulinresistenz bei Nachkommen von Typ 2-Diabetikern (Douglas et al. 2007)

Eine neue These und weiterer möglicher Faktor für die Entwicklung von Insulinresistenz durch einen gestörten Fettstoffwechsel ist die unterschiedliche Lokalisation der Mitochondrien durch die ein größerer Transportweg entsteht und so die Wahrscheinlichkeit steigert, dass die Fettsäuren nicht im Mitochondrium oxidiert werden können.

Die Mitochondrien im Sarkoklemm haben die Aufgabe ATP bereitzustellen für die energieliefernden Prozesse der Zellwand, wie den Substrattransport, Proteinsynthese und Zellsignale. Weiters werden die Mitochondrien des Subsarkoklemms und ihre Funktionen als sehr wichtig eingeschätzt für den Fettstoffwechsel, den Glukosetransport und für die Übertragung von Insulinsignalen.

Ritov et al. (2005) untersuchten, ob bei Typ 2-Diabetikern ein mitochondrialer Defekt im Sarkoklemm vorliegt und wie sich dieser auswirkt. In der Untersuchung wurden 11 Typ 2-Diabetiker mit 12 übergewichtigen und 8 schlanken Freiwilligen verglichen. Es wurden Muskelbiopsien vom M. Vastus lateralis von allen Teilnehmern entnommen und analysiert. Dabei wurden sowohl die intermyofibrillaren als auch die subsarcolemmalen Mitochondrien isoliert und untersucht. Es wurde herausgefunden, dass die Aktivität der subsarcolemmalen mitochondrialen Elektronentransportkette bei den Typ 2-Diabetikern reduziert ist gegenüber den Übergewichtigen und um sieben Mal geringer ist als es es bei

den schlanken Teilnehmern der Fall war. Die Aktivität der Elektronentransportkette in den intermyofibrillaren Mitochondrien war zwischen den Typ 2-Diabetikern und den Übergewichtigen gleich, verglichen mit den Schlanken allerdings reduziert. Weiters wurde mittels Elektronenmikroskop eine Reduktion der subsarcolemmalen Mitochondrien festgestellt. Diese Ergebnisse zeigen, dass Veränderungen an subsarcolemmalen Mitochondrien auf Grund deren Wichtigkeit für den Substrattransport und die Signalübertragung eine wichtige Rolle spielen könnten bei der Entwicklung von Fettstoffwechselstörungen und Insulinresistenz.

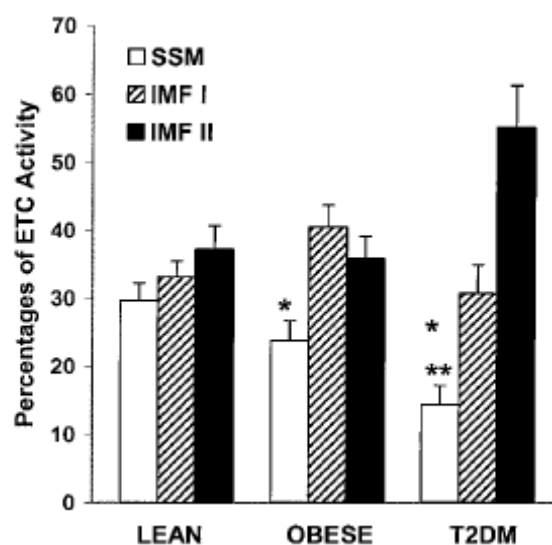


Abbildung 18 Vergleich der Mitochondrienverteilung des Subsarkoklemms und der Intermyofibrillaren bei Schlanken, Übergewichtigen und Typ 2-Diabetikern (Ritov et al. 2006)

5.2.4. Mechanismen für die Entwicklung einer Insulinresistenz durch die Anhäufung von Fettsäuren in der Muskulatur und der Leber

Durch die gestörte Funktion der Adipozyten kommt es zu einer vermehrten Bereitstellung von freien Fettsäuren für die Muskulatur und die Leber, was in Folge zur Insulinresistenz und zu einer gestörten Insulinsekretion führt. Eine große Rolle spielen in diesem Zusammenhang die Adipokine, die von den Adipozyten produziert werden, und bei Typ 2-Diabetikern in einem gestörten Verhältnis produziert werden.

5.2.4.1. Adipokine und Entkopplungsproteine und ihre Funktion

Adiponektin

Adiponektin wird ausschließlich von den Adipozyten gebildet und scheint maßgeblich die Insulinsensitivität zu beeinflussen. Bei Typ 2-Diabetikern und fettleibigen Menschen ist das Plasma-Adiponektin deutlich reduziert und korreliert stark mit dem Ausmaß der Insulinresistenz der peripheren Gewebe, Muskeln und Leber. Weiters hat man in Untersuchungen herausgefunden, dass die Adipozyten von Typ 2-Diabetikern resistent gegenüber Insulin sind, was bei gezüchteten Adipozyten nicht der Fall ist. Die Untersucher schließen aus dieser Tatsache, dass die reduzierten Plasma-Adiponektinspiegel eine Folge der verminderten Insulinsensitivität der Adipozyten sind (Bays et al. 2004).

Adiponectin besitzt auch eine anti-inflammatorische Wirkung, was größtenteils auf die Beeinflussung der Makrophagenfunktion zurückzuführen ist. Es wurden auch inverse Wechselbeziehungen zwischen diversen Stoffwechselkrankheiten (Adipositas, Insulinresistenz, koronare Herzerkrankung) und Adiponektin beschrieben und die Vermutung aufgestellt, dass dieses Adipozytokin ein protektives Potential für Stoffwechselstörungen besitzt (Mehnert et al. 2003).

Resistin

Resistin ist ein sogenanntes novel Protein und wurde in Preadipocyten entdeckt, die bei der Heranreifung zu Adipozyten eine Veränderung durchmachen. Der Name von Resistin wurde abgeleitet von „Resistance to Insulin“ und beschreibt schon welche Wirkungsweise dieses Adipozytokin hat. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass bei Typ 2-Diabetikern und fettleibigen Menschen die Zirkulation und die Expression von Resistin in den Fettzellen erhöht sind. Des Weiteren wurde festgestellt, dass die erhöhten Plasma-Resistin-Werte zwar positiv mit der Insulinresistenz der Leber, nicht aber mit der Muskulatur korrelieren (Bays et al. 2004). Die Untersuchungen fanden jedoch fast ausschließlich an Tieren statt und es ist umstritten, ob eine Expression von Resistin im menschlichen Organismus möglich ist.

Es gibt zum derzeitigen Zeitpunkt noch zu wenige Untersuchungen an Menschen die belegen, dass der Resistingehalt im Fettgewebe mit der Entstehung einer Insulinresistenz positiv korreliert (Mehnert et al. 2003).

Leptin

Auch Leptin wird ausschließlich in den Adipozyten gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben. Gemeinsam mit einem Typ 2 Cytokinase-Rezeptor im Hypothalamus wirkt Leptin als Appetithemmer auf den menschlichen Organismus. In Untersuchungen an Mäusen und Menschen wurde gezeigt, dass es bei einem Leptinmangel zur Entwicklung von Esssucht und deutlicher Fettleibigkeit kommt. Werden die fehlenden Cytokine ersetzt, kommt es zu einer Umkehr der Symptome (Bays et al. 2004).

Weiters konnte in Studien festgestellt werden, dass das Leptinsignal mit dem Insulinsignal kommuniziert und es wurden sowohl insulinähnliche Effekte als auch eine Inhibition der Insulinsignaltransduktion festgestellt. Dennoch konnte noch kein direkter Zusammenhang zwischen zirkulierenden Leptinspiegel und der Insulinresistenz bewiesen werden (Mehnert et al. 2003).

TNF-alpha

TNF-alpha ist ein Cytokine, das ebenfalls nur in den Adipozyten produziert und abgesondert wird. Es wirkt entzündungsfördernd und spielt eine vermittelnde Rolle bei der Immunreaktion. Des Weiteren spielt dieses Cytokine eine vermittelnde Rolle bei der Entwicklung von Insulinresistenz in Verbindung mit Fettleibigkeit. Untersuchungen zeigten, dass TNF-alpha-Langzeitbelastungen zu Insulinresistenz bei Mäusen führen, während die Neutralisation von TNF-alpha das Gegenteil bewirkt, nämlich einen Anstieg der Insulinsensitivität bei fettleibigen Raten (Dyck et al. 2006).

Die Effekte von TNF-alpha auf den Glukosestoffwechsel der Skelettmuskulatur werden derzeit noch kontrovers diskutiert. Es gibt jedoch Hinweise, dass TNF-alpha die insulinstimulierte Translokation vom Transportprotein GLUT 4 behindert, was mit einer Verminderung der Glukoseaufnahme einhergehen würde (Dyck et al. 2006). Diese Untersuchungen fanden jedoch an Muskelzellkulturen und einzelnen Muskelfasern statt und es wird von den Autoren vermutet, dass die Vaskularisierung und die Interaktion mit anderen Adipokinen eine entscheidende Rolle spielen bei der Wirkungsweise von TNF-alpha.

Entkopplungsproteine

Als weiterer Faktor werden die sogenannten Entkopplungsproteine diskutiert, die erst vor kurzer Zeit entdeckt wurden und einen unmittelbaren Einfluss auf die Fettverbrennung besitzen. Die Entkopplungsproteine und ihre Zusammenhänge mit dem Lipidstoffwechsel werden erst seit kurzer Zeit untersucht und scheinen einen weiteren Schritt zum besseren Verständnis für Lipidstoffwechselstörungen und Insulinresistenz zu liefern. Es existieren derzeit die Entkopplungsproteine (UCP) 1-5 und es werden unterschiedliche Wirkungen auf den Stoffwechsel diskutiert.

UCP1 tritt vorwiegend im braunen Fettgewebe auf und hat die Aufgabe bei Neugeborenen die Körpertemperatur aufrecht zu erhalten, indem es die Energie der Oxidation nicht im gebildeten ATP speichert sondern als Wärme abgibt (Nelson & Cox, 2001).

UCP2 ist weitreichend im gesamten Körper vorhanden und UCP3 hauptsächlich in der Skelettmuskulatur. UCP4 und UCP5 wurden im Gehirn lokalisiert und sind noch unerforscht.

Im Zusammenhang mit Diabetes und Fettstoffwechsel sind vor allem UCP1, UCP2 und UCP3 von Interesse. UCP2 wird hauptsächlich mit Übergewicht und Diabetes in Verbindung gebracht, da die Regionen der Chromosome, in denen es lokalisiert wurde, dies vermuten lassen (Fleury et al. 1997). UCP3 wurde beim Menschen 1997 als muskelspezifisches Entkopplerprotein entdeckt und die Aminosäuren sind zu 71% identisch mit denen von UCP2. Die Regulation von freien Fettsäuren durch UCP2 und UCP3 wird vermutet; es konnte aber noch nicht endgültig herausgefunden werden, welche Rolle die UCPs dabei spielen.

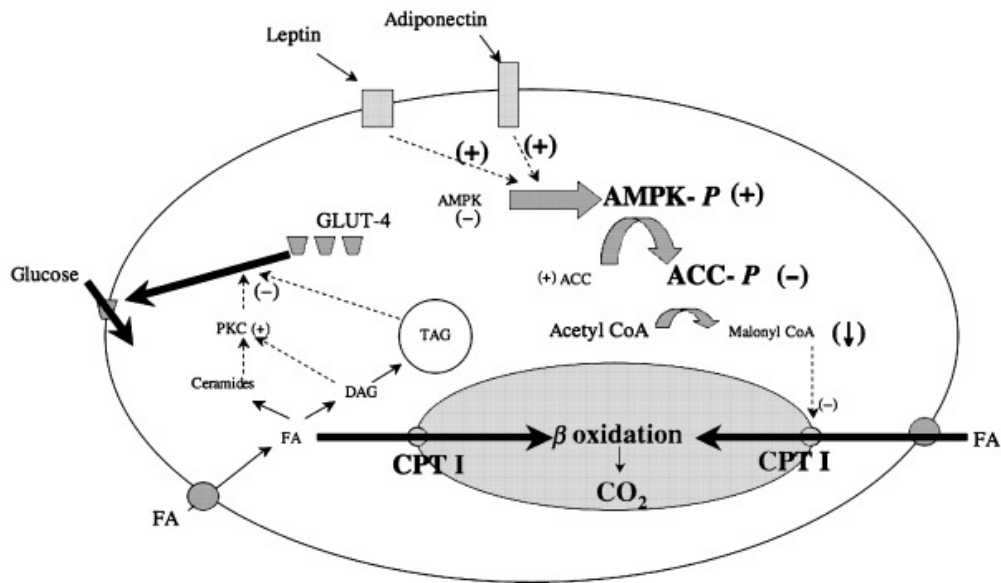


Abbildung 19 Mechanismen wie Leptin und Adiponektin, die Fettsäureoxidation stimulieren und die Lipidakkumulation reduzieren (Dyck et al. 2006)

Zusammenfassend kann man sagen, dass die derzeitige Studienlage noch keine gesicherten Erkenntnisse über den Zusammenhang von erhöhtem Körperfett und gestörter Insulinsensitivität besitzt. Auch die Rolle der Adipokine und ihre Interaktion und Wirkung auf den menschlichen Organismus sind noch nicht restlos geklärt. So wurde in Tierversuchen festgestellt, dass Resistin und TNF-alpha an der Entwicklung einer Insulinresistenz beteiligt sind, während Leptin und Adiponektin scheinbar zuständig sind die Insulinsensitivität zu erhöhen. Leptin und Adiponektin erhöhen beide die Oxidation von freien Fettsäuren und vermindern die Speicherung von Triglyzeriden in der Muskulatur. Die Akkumulation von intramuskulären Lipiden wird sehr stark in Verbindung gebracht mit der Entwicklung von Adipositas, der damit verbundenen Resistenz der beiden Adipokine Leptin und Adiponektin.

Die positive Beeinflussung der Leptinwerte durch Veränderung der Ernährung und der Bewegungsgewohnheiten ist bewiesen worden und wird in einem späteren Kapitel noch ausführlicher beschrieben. Die Entkopplungsproteine scheinen in Verbindung mit dem Fettstoffwechsel zu stehen und auch eine Art schützende Funktion zu übernehmen, dass es zu keiner übermäßigen Akkumulation von Fettsäuren in der Muskulatur kommt. Die derzeitige Studienlage ist jedoch sehr widersprüchlich und unklar sodass noch viele Untersuchungen am Menschen folgen müssen um die Bedeutung der UCPs endgültig zu klären.

6. Ausdauertraining

In den folgenden Kapiteln werden zu Beginn die Begriffe Ausdauer und Ausdauertraining näher erläutert und verschiedene Definition miteinander verglichen. Den Hauptteil dieses Abschnitts bilden die Kapitel Lipidstoffwechsel und Insulinsensitivität bei Ausdauertraining.

6.1. Begriffsbestimmungen

Die folgenden Definitionen sollen zeigen, aus welchen verschiedenen Perspektiven die Ausdauerleistungsfähigkeit beschrieben bzw. definiert werden kann.

„Ausdauer wird im Allgemeinen als Ermüdungswiderstandsfähigkeit definiert“ (Hohmann, Lames, Letzelter, 2003, S.51).

„Ausdauer ist die Fähigkeit, eine bestimmte Leistung über einen möglichst langen Zeitraum aufrecht zu erhalten“ (Martin, Carl, Lehnertz, 2001).

„Unter Ausdauer wird allgemein die psycho-physische Ermüdungswiderstandsfähigkeit des Sportlers verstanden“ (Weineck, 2000).

„Ausdauer ist die Fähigkeit, durch Muskeltätigkeit verbrauchtes ATP durch Steigerung der Produktion zu resynthetisieren, und damit eine neue Leistungshomöostase für ATP einzustellen“ (Haber, 2005).

6.1.1. Arten der Ausdauer

Anhand des Größenumfangs der eingesetzten Muskulatur werden zwei Arten von Ausdauer unterschieden:

- **lokale Muskelausdauer**

Darunter versteht man die Ausdauer einer Muskelmasse, die kleiner ist als $\frac{1}{7}$ bis $\frac{1}{6}$ der gesamten Skelettmuskulatur.

- **allgemeine Ausdauer**

Darunter versteht man die Ausdauer einer Muskelmasse, die mehr als $\frac{1}{7}$ bis $\frac{1}{6}$ der gesamten Skelettmuskulatur beansprucht.

Wie aus der folgenden Abbildung gut ersichtlich ist, teilen sich beide Ausdauerformen nochmals anhand der bereitgestellten Energie in anaerob/aerob und in die Beanspruchungsformen statisch/dynamisch.

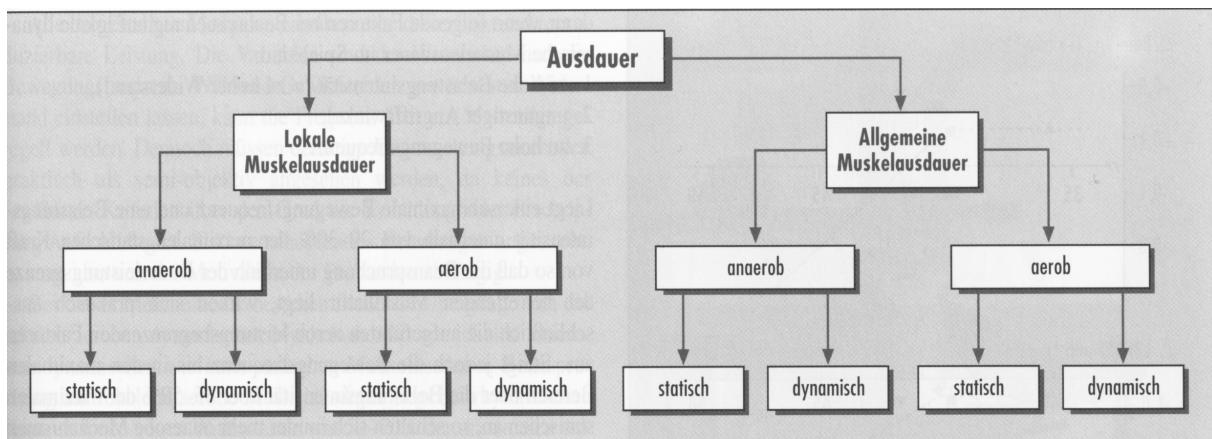


Abbildung 20 Schema der verschiedenen Formen von Ausdauerleistungsfähigkeit

(Hollmann/Hettinger 2000, S. 263)

6.1.1.1. Allgemeine aerobe dynamische Ausdauer

Unter dem Begriff allgemeine aerobe Ausdauer fallen alle Ausdauerleistungen, die in aerober Stoffwechsellage und dynamischer Arbeit zustande kommen und mindestens $\frac{1}{7}$ – $\frac{1}{6}$ der gesamten Skelettmuskulatur beanspruchen.

Allgemeine aerobe Ausdauer kann nach der zeitlichen Beanspruchung wiederum in drei Untergruppen geteilt werden:

Allgemeine aerobe Kurzzeitausdauer

Die Belastungsdauer liegt im Bereich von 3-10 min. Es wird bei dieser kurzen Belastungsdauer die höchste maximale Sauerstoffaufnahme erzielt. Leistungsbegrenzendes Kriterium ist die kardiopulmonale Kapazität. Die Energiebereitstellung erfolgt bei Belastungsintensitäten nahe der 100% der maximalen O₂-Aufnahme fast ausschließlich über Kreatinphosphatabbau und Muskelglykogen. Sportarten, für die die Kurzzeitausdauer einen wichtigen Leistungsfaktor darstellen, sind: Laufen, Schwimmen, Eisschnelllaufdisziplinen und Radsportdisziplinen.

Allgemeine aerobe Mittelzeitausdauer

Die Belastungsdauer liegt im Bereich von 10-30 min. Die anaeroben Stoffwechselanteile nehmen deutlich ab und sind wesentlich geringer als bei der Kurzzeitausdauer.

Durch die längere Belastungsdauer ist es jedoch kaum mehr möglich die maximale Sauerstoffaufnahme voll zu erreichen. Sportarten, die in die Mittelzeitausdauer fallen, wären der 5.000 m und der 10.000 m Lauf oder der 10.000 m Eisschnelllauf.

Allgemeine aerobe Langzeitausdauer

Die Belastungsdauer liegt über 30 min. Die aerobe Kapazität spielt bei dieser Intensität eine leistungsbegrenzende Rolle. Die Oxidation von freien Fettsäuren und der Abbau von Kohlenhydraten nimmt eine ganz bedeutende Rolle ein (Weineck, 2000).

Die entscheidenden Ermüdungsfaktoren entstehen laut Hollmann/Hettinger (2004) durch die Verminderung der intramuskulären Glykogendepots, Wasserverlust und Elektrolytstörungen, sowie durch Beeinträchtigungen der Neurotransmitterfunktionen.

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max})

Die maximale Sauerstoffaufnahme gilt als Bruttokriterium der kardiopulmonalen und metabolischen Leistungsfähigkeit und ist abhängig von Alter, Geschlecht und Trainingszustand. Sie ist die Standardmessgröße der aeroben Leistungsfähigkeit und misst, welche Menge an Sauerstoff vom Organismus aufgenommen und verwertet

werden kann. Es wird zwischen maximaler und relativer $VO_{2\max}$ unterschieden, wobei die relative $VO_{2\max}$ die maximale aerobe Leistungsfähigkeit bezogen auf das Körpergewicht darstellt.

Die Normwerte von untrainierten Personen in Ruhe liegen bei ca. 300 ml/min (4-5 ml/min/kg) und können bei Maximalbelastungen bis 3.000 ml/min (35-45 ml/min/kg) ansteigen. Bei ausdauertrainierten Personen kann sie die $VO_{2\max}$ bis auf 6.000 ml/min (70-90 ml/min/kg) steigern.

Als leistungsbegrenzende Faktoren wird laut Pokan et al. (2004) zwischen internen und externen Faktoren unterschieden:

Interne Faktoren: Ventilation, Distribution und Diffusion der Lunge, Herzzeitvolumen, Blutverteilung, periphere Utilisation, Blutvolumen, Total-Hämoglobin, dynamische Leistungsfähigkeit der beanspruchten Muskulatur, Ernährungszustand

Externe Faktoren: Belastungsmodus, Größe und Art der eingesetzten Muskulatur, Körperposition, O_2 -Partialdruck in der Einatemungsluft, Klima

6.2. Ausdauertraining

„Als Grundsatz des Ausdauertrainings ergibt sich die Forderung, die Belastungsnormative (Reizumfang, Reizintensität, Reizdichte (Pause), Reizhäufigkeit u.Ä.) so zu gestalten, dass der jeweils geforderte Energiebereitstellungsmechanismus, beziehungsweise dessen physiologische (z.B. $VO_{2\max}$) und anatomische Determinanten (z.B. Muskelfaserzusammensetzung) optimal angesprochen werden.“ (Hohmann, Lames & Letzelter, 2003, S. 63)

Es werden im Allgemeinen vier Ausdauertrainingsmethoden unterschieden:

➤ **Dauermethode**

- Extensive Dauermethode
- Intensive Dauermethode

➤ **Intervallmethode**

- Extensive Intervallmethode
- Intensive Intervallmethode

➤ **Wiederholungsmethode**

➤ **Wettkampfmethode**

Dauermethode

Wie der Name schon vermuten lässt, handelt es sich beim Dauertraining um eine Belastung, die ohne Unterbrechungen über längere Zeit durchgeführt wird. Das Training nach der Dauermethode hat hohe Belastungsumfänge mit relativ niedrigen Intensitäten. Primäres Ziel dieser Methode ist die Verbesserung der aeroben Kapazität, des Lipidstoffwechsel und der Kapilarisierung. Die Energieflussraten bei Dauerbelastungen sind relativ gering und die benötigte Energie wird hauptsächlich über den aeroben Stoffwechsel bereitgestellt. Es bildet sich nach einer Einschwingungsphase ein Laktat-Steady-State, was bedeutet, dass sich Produktion und Elimination von Laktat die Waage halten (Marees, 2003).

Extensive Dauermethode

Die Extensive Dauermethode ist gekennzeichnet durch hohe Umfänge und relativ geringe Intensitäten. Es entstehen durch diese Art des Trainings vorwiegend Anpassungen im Bereich des Fettstoffwechsels und eher weniger im Bereich des Kohlenhydratstoffwechsels. Weiters kommt es zu einer beachtlichen Aktivitätszunahme der Enzyme der Beta-Oxydation. Die Trainingsinhalte bei dieser Methode sind der kontinuierliche Dauerlauf und der Tempowechseldauerlauf (Weineck, 2000, S. 168).

Intensive Dauermethode

Die Intensive Dauermethode ist gekennzeichnet durch höhere Intensitäten und geringere Umfänge als bei der extensiven Dauermethode. Es wird im Bereich der anaeroben Schwelle und darüber trainiert, was den Zuckerstoffwechsel aktiviert und in der nachfolgenden Superkompensation auch verbessert.

Intervallmethode

Die Intervallmethode ist gekennzeichnet durch einen planmäßigen Wechsel zwischen Belastung und Entlastung. Charakteristisch für die Intervallmethode ist das Prinzip der lohnenden Pause. Die Intervallmethode dient hauptsächlich der Entwicklung der anaeroben Ausdauer kann aber auch als Trainingsmethode für die aerobe Ausdauer angewendet werden.

Die Pausengestaltung ist ein sehr wichtiger Bestandteil dieses Trainings und ihr kommt daher auch eine besondere Bedeutung zu. Martin, Carl und Lernerz (2001) beschreiben die lohnende Pause als Erholungsphase, die in der Regel 3 Minuten dauert und in der sich die Muskulatur aufgrund der schnell ablaufenden Kreatinphosphatresynthese und dem damit verbundenen Protonenabbau von vorangegangenen Belastungen erholen kann und nach dieser Zeit wieder nahezu voll leistungsfähig ist. Es kommt jedoch nicht zu einer vollständigen Erholung, da laut Weineck (2000) durch die vollständige Rückkehr der Herzkreislaufgrößen in die Ruhelage und der Stoffwechselfvorgänge wieder erneut verschiedene Regulationsmechanismen und Energiegewinnungsstadien durchlaufen werden müssten.

Die Trainingseffekte der Intervallmethode sind ausgeprägte Reize im Hinblick auf die Herzvergrößerung und die Verbesserung des Kohlenhydratstoffwechsels. Weiters wird das Stehvermögen, die Schnelligkeitsausdauer und die Grundlagenausdauer ausgebildet.

Wiederholungsmethode

Im Unterschied zur Intervallmethode ist die Wiederholungsmethode gekennzeichnet durch wiederholtes, intensives Belasten mit vollständiger Erholungspause. Alle Leistungsparameter aus dem Bereich des Atmungs-, Herz/Kreislauf- und Stoffwechselsystems kehren nach der Belastung in ihre Ausgangslage zurück. Es müssen bei jeder weiteren Belastung alle Regulationsmechanismen erneut durchlaufen werden, was laut Weineck (2000) das reibungslose Ineinandergreifen aller leistungsbestimmenden Regulationsmechanismen schult und trainiert. Durch die hohen Reizintensitäten können auch Anpassungen im Bereich der Muskulatur erreicht werden, so dass es zu einer Hypertrophie der FT-Fasern kommen kann. Weiters spielt die Wiederholungsmethode eine wichtige Rolle bei der Erweiterung der muskulären Energiespeicher. Je nach Belastungsdauer oder Streckenlänge werden unterschiedliche

Energiebereitstellungsmechanismen beansprucht und erweitert. Die Wahl einer kurzen Belastungsdauer oder Streckenlänge begünstigt die Anpassungen im Bereich der energiereichen Phosphate und der anaeroben Energiebereitstellung. Die Wahl einer längeren Belastung beansprucht vor allem die aerobe Energiegewinnung.

Wettkampfmethode

Die Wettkampfmethode findet ausschließlich im Leistungssport seine Anwendung und ist eine sehr komplexe Methode um eine vertiefte Ausschöpfung der Funktionspotenziale zu erreichen, um mit einer nachfolgenden verlängerten Erholungsphase die Leistung des Sportlers zu maximieren. Weiters kommt es laut Zintl (2004) zu einer Erhöhung der komplexen Leistungsfähigkeit in den Bereichen der konditionellen, koordinativen, bewegungstechnischen und psychischen Anforderungen.

6.3. Anpassungen der verschiedenen Organsysteme an regelmäßiges Ausdauertraining

Die Veränderungen, die durch ein regelmäßig durchgeführtes Ausdauertraining auf den menschlichen Organismus entstehen, sind sehr vielfältig und sollen in den folgenden Kapiteln erläutert und diskutiert werden. Die Anpassungserscheinungen lassen sich in zwei Gruppen teilen und zwar in Anpassungen des Herzkreislaufsystems und in die der Peripherie. Dem Bereich der veränderten Fettsäureoxidation ist ein eigenes Kapitel gewidmet, in dem näher auf die Anpassungen in diesem Bereich eingegangen wird.

6.3.1. Anpassungen des Herzkreislaufsystems

Durch regelmäßiges Ausdauertraining kommt es zu starken Anpassung des Herzkreislaufsystems. Laut Haber (2005) kommt es bei einer trainingsbedingten Größenzunahme des Herzens zu einer physiologischen Hypertrophie und einer regulativen Dilatation des Herzens, was umgangssprachlich auch als Sportherz bezeichnet wird. Das Herzvolumen von untrainierten Männern liegt in etwa bei 750 ml und bei untrainierten Frauen bei 500 ml. Infolge jahrelangen intensiven Ausdauertrainings und einer besonderen genetischen Veranlagung kann es bei Männern zu Werten bis zu 1.700 ml und bei Frauen von bis zu 1.100 ml kommen (Marees, 2003). Die Herzhypertrophie erstreckt sich

gleichmäßig auf alle Herzabschnitte und die Herzwanddicke steigert sich von 9-10 mm auf maximal 15 mm. Das Herzgewicht kann sich beim Ausdauersportler von 300 g auf bis zu 500 g erhöhen, was einem relativen Herzgewicht von 7,5 g/kg für Männer und 7,0 g/kg für Frauen entspricht (Marees, 2003). Das so stark vergrößerte Herz ist bei Belastung in der Lage, fast die doppelte Menge an Blut zu transportieren um so die Arbeitsmuskulatur optimal mit Sauerstoff zu versorgen, und beeinflusst maßgeblich die VO_{2max} .

Vorteile des Sportherzens:

- Größeres Schlagvolumen in Ruhe und bei körperlicher Belastung
- Durch die Vergrößerung des Querschnitts des Ventrikels wird ein bestimmtes Schlagvolumen mit einer geringeren Verkürzung der einzelnen Muskelfasern ausgeworfen, was einer Verminderung der Druckanstiegsgeschwindigkeit und des Sauerstoffbedarfs gleichkommt und so die Myokarddurchblutung erhöht.
- Niedrigere Ruheherzfrequenz, weil auch in Ruhe ein vergrößertes Schlagvolumen zur Verfügung steht. Die niedrigere Ruheherzfrequenz lässt das Sportherz energiesparender arbeiten. Auch bei submaximalen Belastungen schlägt das ausdauertrainierte Herz langsamer und energiesparender.

6.3.2. Anpassungen der Peripherie

Kapillarisierung der Muskelfasern

Marees (2003) beschreibt, dass es durch Ausdauertraining zu einer Zunahme der Zahl an Kapillaren pro cm^2 kommt und dass es zu einer größeren Anzahl an durchströmten Kapillaren kommt, die in Ruhe nicht geöffnet sind. Da sich jedoch die Muskelquerschnittsfläche nicht vergrößert, kommt es zu einer Vergrößerung der Austauschfläche zwischen Muskel und Kapillaren. Weiters verringert sich die Diffusionsstrecke zwischen Kapillarwand und Mitochondrium, was die Diffusion des Sauerstoffs verkürzt und eine höhere Durchsatzrate bedeutet.

Zoladz et al. (2005) untersuchten in diesem Zusammenhang die mittels Nadelbiopsie gewonnenen Muskelfasern des vastus lateralis von 25 männlichen Probanden auf Volumendichte, Anzahl der Kapillaren pro mm^2 Faserquerschnitt und das Verhältnis von

Kapillaren zur Muskelfaser. Es wurden drei verschiedene Versuchsgruppen gebildet, die miteinander verglichen wurden. Die Versuchsteilnehmer wurden je nach sportlichem Hintergrund in eine Ausdauergruppe, eine Schnellkraftgruppe und eine Gruppe mit untrainierten Versuchsteilnehmern eingeteilt.

Beim Vergleich wurden signifikante Unterschiede in allen drei Bereichen festgestellt, aber nur, wenn Sportler mit den Nichtsportlern verglichen wurden; jedoch wurde nicht wie erwartet ein Unterschied festgestellt zwischen Ausdauersportlern und Schnellkraftsportlern. Die Autoren erklärten sich diese Tatsache so, dass es auch bei Schnellkraftsportarten zu einem regelmäßigen Grundlagenausdauertraining kommt.

Saltin & Astrand (1993) erklären sich die Anpassungen in diesem Bereich mit der verlängerten Zeit, die das Blut braucht, um das Kapillarnetz während einer Ausdauerbelastung zu durchströmen um ein konstantes Volumen zu erzeugen.

Anpassungen des Muskelfasertyps

Eine Umwandlung von einem Muskelfasertyp in einen anderen Muskelfasertyp ist laut Zintl (1997) durch Training alleine nicht möglich. Es können jedoch die verschiedenen Fasertypen metabolisch unterschiedlich ausgeprägt werden, was in erster Linie die FTO und FTG-Fasern betrifft. Sie können je nach Beanspruchungsart entweder in Richtung oxydative oder in glykolytische Arbeitsweise verschoben werden.

Pruchnic et al. (2004) untersuchten in diesem Zusammenhang, wie sich die Muskelfasernzusammensetzung und der intramyozelluläre Fettgehalt nach einer 12-wöchigen Ausdauertrainingsintervention bei älteren Menschen verändern. Es kam bei der Untersuchung zu einer signifikanten Steigerung des Gehalts an Typ I-Fasern gemessen in Prozent der Gesamtmuskulatur.

Anpassungen der Mitochondrienzahl und deren Volumen

Die Anpassung der Mitochondrienmasse und des Volumens ist mit vielen Untersuchungen gut belegt und steht in direktem Zusammenhang mit der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{Vo}_{2\text{max}}$). Laut Mares (2003) kommt es bei ausdauertrainierten Läufern zu einer 50-prozentigen Steigerung des Anteils der Mitochondrien am Muskelvolumen im Vergleich zu untrainierten Personen. Weiters wurde eine um 40 Prozent größere

Mitochondrienoberfläche bei den ausdauertrainierten Läufern im Vergleich mit untrainierten Personen festgestellt.

In den letzten Jahren wurden viele Untersuchungen veröffentlicht, die sich mit den Regulationsmechanismen der Biogenese des Mitochondriums beschäftigten. Es wurden dabei mehrere Regulationsmechanismen entdeckt, die dafür verantwortlich sind, dass es zu einer Vermehrung und zu einer Vergrößerung der Mitochondrien durch Ausdauertraining kommt. Eine entscheidende Rolle in diesem Zusammenhang spielen eine Reihe von Proteinen, die nachfolgend aufgezählt und ihre Funktion kurz beschrieben wird.

- **AMP-activated protein kinase (AMPK)**

AMPK wurde als einer der Hauptregulatoren der mitochondrialen Biogenese bei chronischer Ausschöpfung der muskulären Energiereserven entdeckt.

Bergeron et al. (2001) untersuchten in diesem Zusammenhang, wie sich eine chronische Aktivierung der AMP-Kinase auf die mitochondriale Biogenese und die nuclear respiratory factor 1 (NRF1)-Aktivierung auswirkt. Die Untersuchung fand an Ratten statt, denen ein Medikament verabreicht wurde, das eine chronische Aktivierung von AMPK hervorruft und so dem Organismus eine permanente Ausschöpfung der Energiereserven vortäuscht. Die Ratten wurden acht Wochen mit dem Medikament behandelt und es kam zu einer deutlichen Erhöhung des nuclear respiratory factor 1 (NRF1), der δ -ALAS mRNA expression, der cytochrome *c* protein expression und zur Erhöhung der Anzahl an Mitochondrien, was ein deutlicher Beweis ist, dass eine AMPK-Aktivierung die mitochondriale Biogenese begünstigt.

Terada et al. (2002) untersuchten an Ratten, wie sich eine Schwimmeinheit von sechs Stunden im niedrigen Intensitätsbereich auf die Aktivierung von AMPK und die Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) mRNA-Expression auswirkt. Beide Werte waren nach der Einheit erhöht und scheinen so gemeinsam die mitochondriale Biogenese zu beschleunigen beziehungsweise zu unterstützen.

Atherton et al. (2005) untersuchten einzelne Muskelfasern von Ratten, die sich über eine längere Zeit mittels Elektrostimulation aktivierten um so eine Ausdauertrainingsaktivität zu simulieren und kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie andere Autoren. Auch bei ihrer Untersuchung kam es zu einer Aktivierung des AMPK und einem Anstieg der PGC-1 α Protein-Expression.

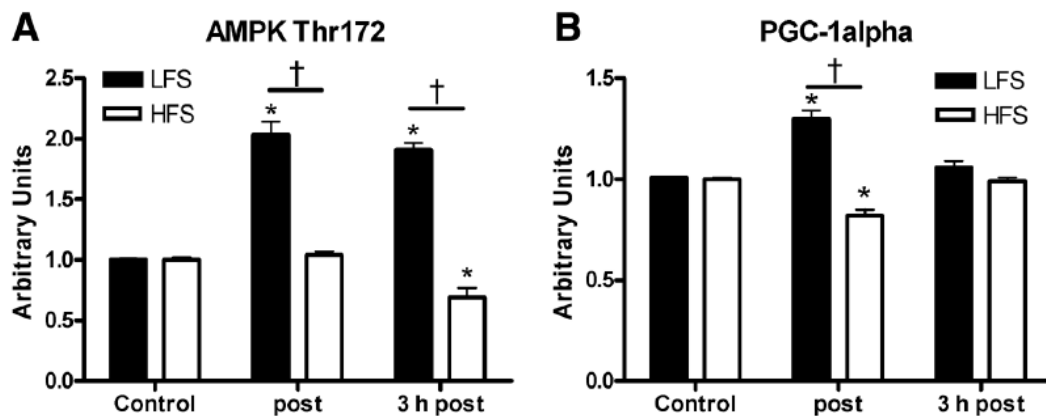


Abbildung 21 Aktivierung von AMPK und signifikanter Anstieg von PGC-1 α Protein Expression (Atherton et al. 2005)

- **Preoxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α)**

Irrcher et al. (2003) untersuchten den Zusammenhang zwischen PGC-1 α und Ausdaueraktivität mit Ratten, die sie einer lang andauernden muskulären Belastung mittels Elektrostimulation aussetzten. Sie fanden heraus, dass es während der Belastung zu einer erhöhten Expression von PGC-1 α kommt. Dem PGC-1 α kommt dabei die Rolle als Co-Transkriptionsfaktor zu, der eine ganze Gruppe von Transkriptionsfaktoren aktiviert, zu denen auch nuclear respiratory factor 1 (NRF1) und nuclear respiratory factor 2 (NRF2) zählen, welche einen unmittelbaren Einfluss auf den mitochondrialen transcription factor A (mtTFA) haben. MtTFA ist der Initiator für die Replikation und Transkription der mitochondrialen DNA.

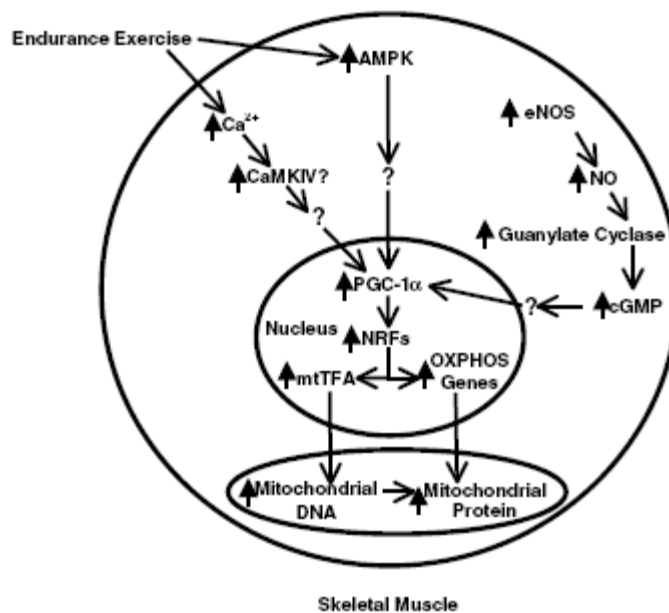


Abbildung 22 Beteiligte Faktoren bei der Biogenese des Mitochondriums (Reznick and Shulman, 2006)

Trotz der Ergebnisse in den erwähnten Studien bleiben einige Punkte im Dunkeln und es ist notwendig, die gewonnenen Erkenntnisse auch beim menschlichen Organismus zu erforschen. Weitere Untersuchungen, welche Wirkung Bewegung auf AMPK und PGC-1 α hat und wie sich das auf die menschliche Biogenese des Mitochondriums auswirkt, wären wichtige Punkte in diesem Zusammenhang.

Hormonelle Anpassungen

Die hormonellen Anpassungen durch Ausdauertraining sind sehr vielfältig und werden in vielen Studien beschrieben und diskutiert. Die für diese Arbeit wichtigsten hormonellen Anpassungen sind jene, die direkt durch Ausdauertraining passieren beziehungsweise jene, die mit dem Fettstoffwechsel zu tun haben. Es sind dies die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sowie die Peptidhormone Leptin und Resistin.

Durch die sympathische Aktivierung des Nervensystems werden beim Ausdauertraining Katecholamine freigesetzt, deren Hauptaufgabe es ist, gespeicherte Energie in gewissen Alarmsituationen freizugeben. Die Katecholamine sind also zuständig für die Mobilisierung von Fetten und Kohlenhydraten zur Energiegewinnung.

Es kommt laut Weineck (2000) durch regelmäßiges Ausdauertraining zu einer Organvergrößerung der Hormonproduzierenden Drüsen, was mit einer Kapazitätsverbesserung dieser einhergeht. Ausdauertrainierte Personen können demnach in einem höhern Maße Stresshormone freisetzen und damit auch höhere Leistungen vollbringen. Weiters entsteht durch ein regelmäßiges Ausdauertraining eine Ökonomisierung und es kommt bereits nach zwei bis vier Wochen zu einer deutlichen Reduktion des Sympathikotonus. Dadurch kommt es zu einer Senkung des Stresshormonspiegels (Adrenalin, Noradrenalin) bei gleicher Belastung. Das heißt, dass es mit zunehmender Ausdauerleistungsfähigkeit bei gleicher Leistung zu einer verringerten Ausschüttung von Stresshormonen kommt.

Hollman & Hettinger (2000) bestätigen, dass es zu einer Reduktion der Katecholaminausschüttung im submaximalen Bereich bei gleicher Belastung kommt.

Weiters kommt es zu einer erhöhten Produktion von Erythropoietin durch die Nieren, was die Produktion von Erythrozyten im Knochenmark anregt.

Bei der Untersuchung von Desgorces et al. (2004) an elf trainierten Ruderern, bei denen vor und nach einer 36-wöchigen Trainingsphase die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin gemessen wurden, zeigte sich ein signifikant höherer Gehalt aller Katecholamine direkt nach der Belastung, was auf eine höhere Ausschüttung während der Belastung schließen lässt. Die Untersuchung bestätigt somit die Aussage, dass es zu Anpassungen an den hormonproduzierenden Drüsen kommt, die mit einer Kapazitätsverbesserung einhergeht und so höhere Leistungen zulässt.

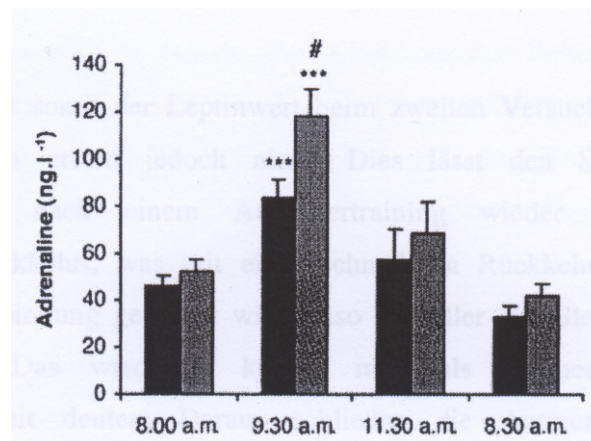
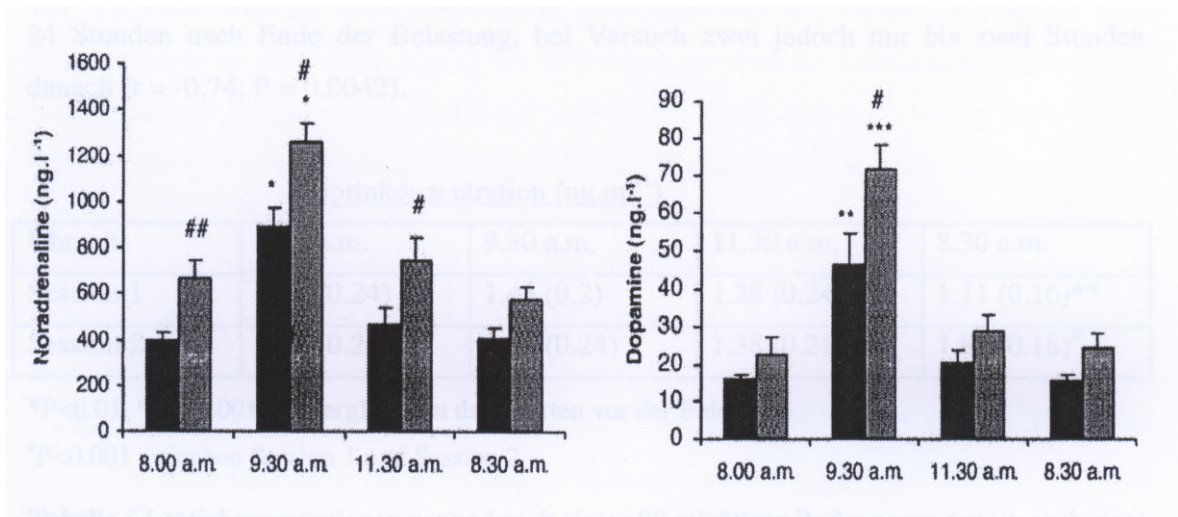


Abbildung 23 und 24 Konzentrationen von Noradrenalin, Dopamin und Adrenalin von und nach einem 90-minütigen Ruderergometertest, nach einer Pause von zwei Stunden (11:30 a.m.) und nach einer Pause von 24 Stunden (8:30 a.m.). Die erste Untersuchung wurde vor (schwarzer Balken) und die zweite nach (grauer Balken) einem 36-wöchigen Ausdauertraining durchgeführt. (Desgorces et al. 2004)

Pasman et al. (1998) untersuchten den Einfluss von Ausdauertraining auf die Leptinwerte von übergewichtigen Männern. Es nahmen 15 nicht trainierte, übergewichtige Männer im Rahmen eines Abnehmprogramms an der Studie teil. Die Studienteilnehmer trainierten 4 Monate 3-4 Mal pro Woche bei moderater Intensität und erhielten eine kalorienreduzierte Diät. Nach 4 Monaten wurden die Gruppen geteilt und nur sieben Teilnehmer führten das Ausdauerprogramm weiter fort; die andere Gruppe stoppte die Ausdaueraktivitäten, führte aber die Diät weiter fort. Die Ausdauergruppe trainierte 16 Monate 3-4 Mal die Woche.

Die Ergebnisse der Studie belegen Unabhängigkeit zwischen Training und Leptinkonzentration. Weiters wurden die Plasmaleptinlevels gesenkt, unabhängig von den Veränderungen des Plasma-Insulins und dem Körperfettgehalt.

	0 mo	2 mo	4 mo	10 mo	16 mo
Body wt (t), kg	93.1 ± 14.5 ^{a,b,c,d}	80.7 ± 11.2 ^{f,g}	82.0 ± 10.8 ^{h,i}	85.7 ± 11.9	87.3 ± 12.5
Body wt (c), kg	99.5 ± 12.9 ^{a,b,c,d}	84.7 ± 12.6 ^{f,g}	85.6 ± 13.8 ^{h,i}	91.2 ± 14.4 ^j	95.6 ± 12.7
BMI (t), kg/m ²	29.8 ± 3.0 ^{a,b,c,d}	25.9 ± 2.2 ^{f,g}	26.3 ± 2.2 ^{h,i}	27.5 ± 2.6	28.0 ± 2.9
BMI (c), kg/m ²	31.8 ± 2.3 ^{a,b,c,d}	27.0 ± 2.0 ^{f,g}	27.3 ± 2.2 ^{h,i}	29.1 ± 2.4 ^j	30.6 ± 2.4
Body fat (t), %	28.0 ± 3.4 ^{a,b,c,d}	21.8 ± 4.1 ^{f,g}	21.8 ± 3.8 ^{h,i}	25.0 ± 3.8 ^j	25.9 ± 3.8 ^k
Body fat (c), %	31.0 ± 3.0 ^{a,b}	25.6 ± 4.0 ^{f,g}	24.1 ± 4.2 ^{h,i}	29.1 ± 3.7	31.3 ± 2.2
WHR (t)	0.95 ± 0.04 ^{a,b,c,d}	0.89 ± 0.03 ^s	0.87 ± 0.04 ^t	0.90 ± 0.05 ^j	0.92 ± 0.04 ^k
WHR (c)	0.96 ± 0.04 ^{a,b,c}	0.91 ± 0.03 ^s	0.89 ± 0.03 ^t	0.93 ± 0.04 ^j	0.98 ± 0.04
D _{sup} (t), cm	22.7 ± 2.2 ^{a,b,c,d}	18.1 ± 1.4 ^s	18.1 ± 1.5 ^t	18.9 ± 1.5	19.4 ± 1.6 ^k
D _{sup} (c), cm	24.8 ± 2.2 ^{a,b,c,d}	18.9 ± 1.6 ^{f,g}	18.9 ± 1.9 ^{h,i}	20.4 ± 1.9 ^j	22.2 ± 2.0
Insulin (t), µU/ml	16.6 ± 15.1 ^a	9.0 ± 3.2	10.7 ± 7.1	13.5 ± 7.7	12.1 ± 5.6
Insulin (c), µU/ml	15.4 ± 5.1 ^{a,b}	6.9 ± 2.8 ^{f,g}	10.1 ± 3.8 ^h	16.0 ± 7.2	11.9 ± 5.3
Leptin (t), ng/ml	9.3 ± 4.5 ^{a,b,c,d}	2.8 ± 0.8 ^{e,f,g}	4.8 ± 1.8 ^t	5.6 ± 2.5 ^k	7.2 ± 2.2 ^k
Leptin (c), ng/ml	11.9 ± 5.5 ^{a,b,c}	3.4 ± 1.6 ^{f,g}	5.5 ± 3.2 ^{h,i}	8.9 ± 3.8	11.0 ± 3.4

Abbildung 25 Effekte der Trainingsintervention auf die physischen Parameter (Pasma et al. 1998)

Physiologische Systeme	Anpassungen durch Ausdauertraining	Studien
Kapillaren der Muskelfasern	Zunahme der Zahl und Vergrößerung des Querschnitts der Kapillaren „Verbesserte Kapilarisierung“	Marees (2003) Gerson et al. (2002) Zoladz et al. (2005)
Muskelfasertypen	Verschiebung der Muskelfaserverteilung in Richtung Typ I	Weineck (2000) Zintl (1997) Bruchnic (2004)
Mitochondrien	Anzahl und Größe der Mitochondrien erhöhen sich	De Marees (1994)
Transport von Fetten während Belastung	Gesteigerte Nutzung von Fettsäuren für die Energiegewinnung	Kiens (2006) Dyck et al. (2000) Pruchnic et al. (2004)
Hormonelle Anpassung	Erhöhte Ausschüttung von Katecholaminen während einer	Desgorces et al. (2004)

	Belastung	
Transportproteine	Gesteigerte Anzahl an Transportproteinen	van Loon (2004)
Enzymaktivität	Gesteigerte Enzymaktivität von Citrat-Synthase und Lipoproteinlipase	Kiens (1997)

Abbildung Auswirkungen von Ausdauertraining auf die verschiedenen Organsysteme

6.4. Ausdauertraining und Diabetes mellitus Typ 2

Die Bedeutung des Ausdauertrainings für die Prävention als auch für die aktive Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Die steigende Bedeutung ist hauptsächlich auf die relativ eindeutige Studienlage zurückzuführen, die die positiven Effekte von Bewegungstherapie sehr eindeutig belegt. Ausdauertraining dürfte sowohl im präventiven Bereich bezüglich Fettstoffwechselstörungen als auch in der aktiven Behandlung zur Verbesserung der Insulinsensitivität und der Blutzuckerregulation eine wichtige Rolle spielen.

6.4.1. Empfehlungen für Ausdauertraining bei manifesten Typ 2-Diabetikern

Es kommen beim Ausdauertraining mit Diabetikern hauptsächlich aerobe Ausdauerbelastungen zum Einsatz, die einerseits große Muskelgruppen ansprechen und andererseits schonend durchführbar sind. Geeignete Sportarten sind demnach alle Sportarten, die mehr als 1/6 der gesamten Muskelmasse beanspruchen und die auch für Sporteinsteiger durchführbar sind, wie zum Beispiel gehen, schwimmen, laufen, Rad fahren.

Bezüglich Intensität, Dauer, Häufigkeit und wöchentlicher Nettotrainingszeit gibt es verschiedene Angaben in der Literatur, die in diesem Kapitel näher erläutert werden sollen.

Die Empfehlungen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der Intensitätsangaben, sondern auch im Bereich der Dauer und der Häufigkeit. Die meisten großen Gesellschaften empfehlen die Intensität über die maximale Herzfrequenz, die VO_{2max} oder über die Borg-

Skala zu bestimmen. Die Empfehlungen sind aber wie erwähnt in sehr grobe Bereiche unterteilt um ein möglichst großes Patientenkollektiv zu erfassen. Die Empfehlungen bezüglich Belastung lauten von 40-80% der VO_{2max} bis 60-80% der Herzfrequenzreserve oder 75% der maximalen Herzfrequenz. Als optimale Belastungsdauer werden 10-60 min 3-7 Mal pro Woche empfohlen (Pokan et al. 2004).

Hollman & Hettinger empfehlen, sofern keine Kontraindikationen aus ärztlicher Sicht vorliegen, ein dreimalig wöchentliches Training mit der Dauer von 30-60 min bei 50 bis maximal 70% der individuellen Leistungsfähigkeit. Wird die Trainingsintensität über eine Laktatleistungsdiagnostik bestimmt, sollte darauf geachtet werden, dass die Ausdauerbelastungen im Bereich vom 2 mmol/l stattfinden.

Sigal et al. (2006) untersuchten in einer Meta-Analyse mehrere Studien und kamen zu folgenden Empfehlungen: Es sollten mindestens 150 min pro Woche bei 40-60% der individuellen VO_{2max} oder 90 min pro Woche bei mehr als 60% der individuellen VO_{2max} trainiert werden. Das Training sollte sich auf wenigstens 3 Tage die Woche verteilen und es sollte nicht mehr als an zwei Tagen pro Woche kein Ausdauertraining stattfinden.

Da die Trainingseffekte bezüglich der Insulinsensitivität schnell wieder abbauen, erscheint es als sehr sinnvoll, die Trainingsreize in kurzen Abständen von ein bis zwei Tagen zu setzen um den optimalen Effekt auf die Erhöhung der Insulinsensitivität zu erreichen.

6.5. Ausdauertraining und Insulinsensitivität

Die Insulinresistenz IR steigt mit zunehmendem Alter an. Dieser Trend ist jedoch durch eine Erhöhung der körperlichen Aktivität und der damit verbundenen Verbesserung der VO_{2max} sehr stark beeinflussbar. Die Verbesserung der VO_{2max} ist wiederum sehr stark durch Ausdauersport beeinflussbar. Die Verbesserung IR durch Ausdauertraining hängt weiters auch sehr stark mit der Steigerung des Glukosetransports durch die muskuläre Kontraktion beziehungsweise mit dem Verhältnis von AMP zu ATP zusammen (Jessen et al., 2005).

In der Metaanalyse von Boule et al. (2005) wurden 14 Studien zur Bedeutung von Ausdauertraining auf die glykämische Stoffwechsellage zusammengefasst und ausgewertet. Insgesamt wurden 300 Patienten vor und nach einem Sportprogramm

untersucht. Das durchschnittliche Alter betrug 55 Jahre und die durchschnittliche Trainingsdauer betrug 18 Wochen. Es wurde bei einer Intensität von 50-70% der VO_{2max} trainiert.

Die mittlere Ansenkung des HbA_{1c} Wertes nach den Trainingsinterventionen betrug -0,66% und lag somit im Bereich einer traditionellen oralen antidiabetischen Monotherapie. Die Verbesserung des HbA_{1c} -Wertes ging jedoch nicht mit einer Gewichtsreduktion einher. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass auch ohne eine Gewichtsreduktion eine deutliche Verbesserung der Glukosetoleranz durch regelmäßiges Ausdauertraining zu erreichen ist.

Den Grund, warum während der Trainingsphase kein Gewichtsverlust entstanden ist, sehen die Autoren im zu kurzen Durchführungszeitraum der Trainingsintervention.

6.5.1. Ursachen für die Verbesserung der Insulinsensitivität durch Ausdauertraining

Bei der Verbesserung der Insulinsensitivität durch Ausdauertraining müssen zwei Phasen unterschieden werden. Und zwar eine frühe Phase, die einen unmittelbaren Einfluss auf die Glukoseaufnahme nach Abbruch der Belastung hat und ungefähr zwei Stunden anhält, und eine späte Phase der verbesserten Insulinsensitivität, die erst zwei Stunden nach Abbruch der Ausdaueraktivität beginnt und etwa 48 Stunden anhält.

Frühe Phase: In dieser Phase kommt es zu einem relativ raschen Abklingen der erhöhten Glykolyse nach Beendigung der körperlichen Aktivität. Obwohl der Transport von Glukose durch die erhöhte Membran-Transportkapazität und den vermehrten Blutfluss weiterhin erhöht ist, ist diese Phase unabhängig von zusätzlichem Insulin. Der Effekt klingt nach etwa zwei Stunden ab.

Späte Phase: Sie beginnt wie erwähnt nach zwei Stunden und ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Insulinsensitivität. Für diesen Anstieg sind zwei Mechanismen verantwortlich und zwar einerseits die durch die Bewegung hervorgerufene Glykogenverarmung und andererseits durch die erhöhte Anregung der Glukose-Transportkapazität (Holloszy, 2005).

Glykogen-Synthase

Einer der limitierenden Faktoren bei der Umwandlung von Glukose zu Glykogen ist die Glykogen-Synthase die nach einer körperlichen Belastung eine Steigerung erfährt und möglicherweise den Anstieg der Insulinsensitivität auslöst. Weiters ist zu beachten, dass es nur zu einer erhöhten Glykogen-Synthase kommen kann, wenn genügend Glukose vorhanden ist. Untersuchungen haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass der Glukosetransport und nicht die Glykogen-Synthase der limitierende Faktor ist (Bloch et al. 1994).

Glukosetransport

Durch die Erschöpfung der Muskelglykogenreserven bei einer körperlichen Belastung kommt es zu einem deutlichen Anstieg der durch Insulin stimulierten Glykogensynthese in der trainierten Muskulatur (Holloszy et al. 2005). Es werden wieder zwei unterschiedliche Auswirkungen von Ausdauertraining auf die Insulinsensitivität unterschieden. Die Unterscheidung erfolgt hinsichtlich einer einmaligen akuten Belastung und einem regelmäßig durchgeführten Ausdauertraining über einen längeren Trainingszeitraum.

Anpassungen des Glukosetransports nach einer einmaligen Ausdauerbelastung

Bei einmaligen Akutbelastungen scheinen die Anzahl und die Ortsveränderung der Glukosetransportern (GLUT4) der entscheidende Faktor zu sein, warum es nach einer Trainingseinheit zu einem deutlichen Anstieg der Glukoseaufnahme in die Muskulatur kommt. Dieser Effekt geht jedoch nach etwa zwei Stunden verloren und kann dadurch auch nicht als Erklärung für eine länger anhaltende Insulinsensitivität gewertet werden.

Hansen et al. (1998) konnten mit ihrer Untersuchung an Ratten zeigen, dass es 3,5 Stunden nach einer 30 Minuten dauernden Ausdauerbelastung zu einer zweifachen Steigerung des Glukosetransports in die Muskulatur kommt. Hauptverantwortlich für diesen Effekt sind die Glukosetransporter GLUT4. Da sich der Gesamtgehalt an GLUT4 in der Muskulatur nicht geändert hatte, schließen die Autoren daraus, dass es bei Ausdauertraining zu einer Ortsveränderung kommt und mehr GLUT4 in die Zellwand eingelagert wird und so der Glukosetransport stimuliert und erleichtert wird. Es handelt sich bei der Translokation von GLUT4 um einen Akuteffekt, der 24 Stunden nach einer Belastung nicht mehr wirksam ist.

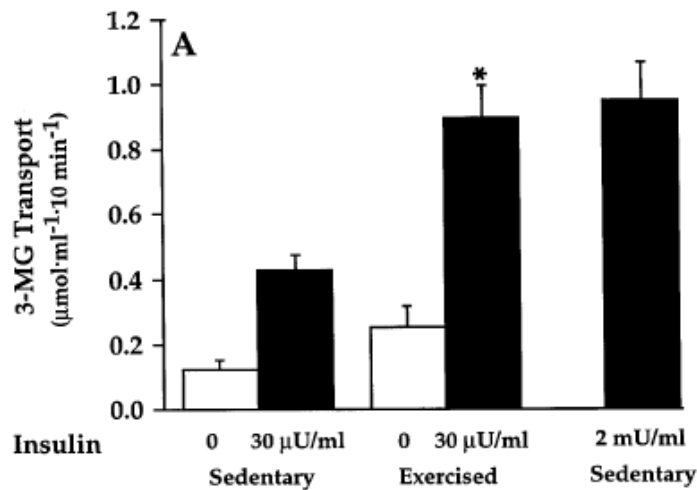


Abbildung 26 Effekte von Ausdauertraining auf die Insulinsensitivität und den Glukosetransport (Hansen et al. 1998)

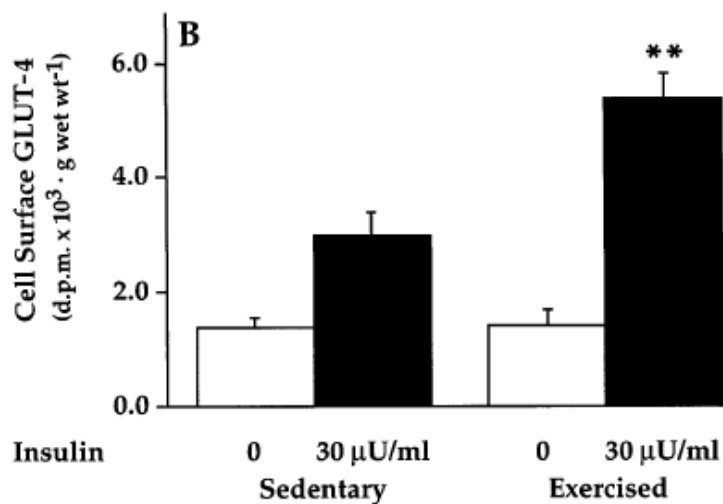


Abbildung 27 Effekte von Ausdauertraining auf die GLUT 4 Translokation (Hansen et al. 1998)

E. J. Henriksen (2002) untersuchte in diesem Zusammenhang mehrere Studien und fand ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer einmaligen Ausdauerbelastung und der Translokation von GLUT4.

In der Untersuchung von Kennedy et al. (1999) kam es bei einer einzelnen Trainingseinheit von Typ 2-Diabetikern bei einer Belastungsdauer von 45 Minuten und einer Intensität von 60-70% der VO_{2max} zu einer Steigerung des Plasma-Membran GLUT4-Proteins um $74 \pm 20\%$ des Vastus lateralis, was vergleichbar war mit Personen, die nicht Diabetiker waren.

Die Protein-Expression von GLUT4 veränderte sich nicht nach dieser einmaligen Ausdauerbelastung.

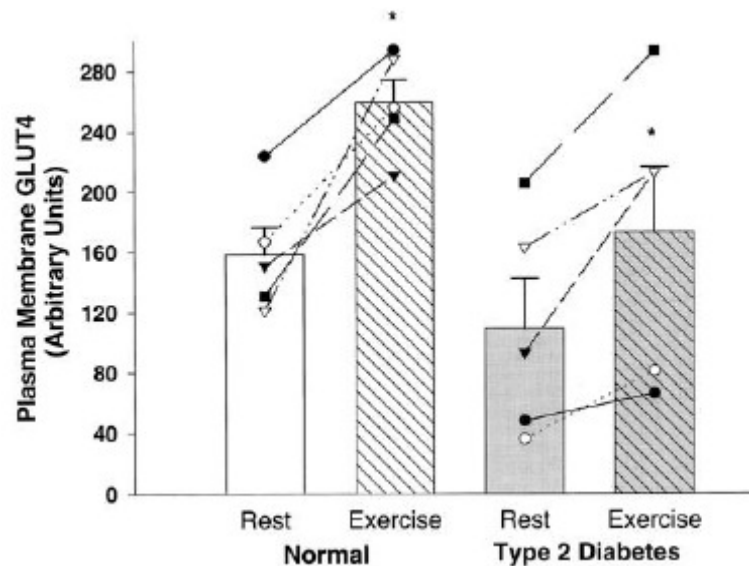


Abbildung 28 Vergleich von Typ 2-Diabetikern mit Normal-Personen bezüglich des Plasma Membran GLUT 4 vor und nach einer Ausdauerbelastung (Kennedy et al. 1999)

Die nachfolgende Tabelle soll die Studienlage etwas veranschaulichen und darstellen, welche metabolischen Veränderungen durch eine einmalige Ausdauertrainingseinheit bei Menschen mit und ohne Diabetes Typ 2 entstehen.

Physiologische Veränderungen	Response to Acute Exercise	Studien
Whole body glucose tolerance		
-Postexercise, OGTT	unverändert	Rogers et al. (1988)
-Postexercise, breakfast meal	angestiegen	Larsen et al. (1997)
Whole body glucose disposal	unverändert	Devlin et al. (1987) Hübingen et al. (1987) Minuk et al. (1981)
Insulin-stimulated skeletal muscle glucose transport	angestiegen	Devlin et al. (1987) Hübingen et al. (1987) Minuk et al. (1981)
GLUT-4 translocation	angestiegen	Kennedy et al. (1999)
GLUT-4 expression	unverändert	Kennedy et al. (1999)
Insulin-stimulated insulin receptor Tyrosin phosphorylation	angestiegen	Cusi et al. (2000)

Insulin-stimulated PI3-kinase Aktivität	unverändert	Cusi et al. (2000)
Insulin-stimulated IRS-1 Tyrosine phosphorylation	angestiegen	Cusi et al. (2000)

Anpassungen des Glukosetransports an ein regelmäßig durchgeführtes Ausdauertraining

Die Unterschiede zwischen einem einmaligen und einem regelmäßig durchgeführten Ausdauertraining liegen laut Henriksen et al. (2002) daran, dass es bei regelmäßig durchgeführtem Ausdauertraining zu einer Erhöhung der GLUT-4 Expression kommt, was bei einer einmaligen Belastung nicht der Fall ist. Weiters kommt es zu einem Anstieg der Ganzkörperglukosetoleranz, was bei einer einmaligen Belastung ebenfalls nicht nachweisbar war.

Nachfolgende Tabelle veranschaulicht wieder die existierende Studienlage zu diesem Thema.

Physiologische Veränderungen	Response to Acute Exercise	Studien
Whole body glucose tolerance -Postexercise, OGTT	angestiegen	Rogers et al. (1988) Hughes et al. (1993)
Whole body glucose disposal	angestiegen	Hughes et al. (1993) Dela et al. (1995) Eriksson et al (1998)
Insulin-stimulated skeletal muscle glucose transport	angestiegen	Perseghin et al. (1996)
GLUT-4 translocation	angestiegen	Holloszy J. (2005)
GLUT-4 expression	angestiegen	Dela et al. (1994) Houmard et al. (19991) Hughes et al. (1993)
Insulin-stimulated PI3-kinase Aktivität	unverändert	Tanner et al. (2002)
Insulin-stimulated Akt/PKB Serine phosphorylation	angestiegen	Tanner et al. (2002)

6.6. Ausdauertraining und Lipidstoffwechsel

Der Lipidstoffwechsel spielt eine sehr wichtige Rolle in der Diabetes-Prävention und kann durch gezieltes Ausdauertraining sehr gut beeinflusst beziehungsweise entwickelt werden. Durch Ausdauertraining kommt es zu sehr vielseitigen Anpassungen des menschlichen Organismus, die in diesem Kapitel näher erläutert und diskutiert werden sollen. Die Interaktion zwischen Ausdauertraining, Lipidstoffwechsel und Insulinsensitivität ist ein weiterer Punkt in diesem Kapitel.

Kiens (1993) konnte in seinen Untersuchungen zeigen, wie sich der ausdauertrainierte Muskel vom nicht ausdauertrainierten Muskel bezüglich der Oxidation von freien Fettsäuren unterscheidet. Er fand heraus, dass die Konzentration an freien Fettsäuren im Muskel während der Belastung zwar gleich war, die Nettoaufnahme in die Zelle beim trainierten Muskel aber deutlich erhöht war. Zusätzlich fand er eine vermehrte Oxydation von freien Fettsäuren in den Mitochondrien.

Die Untersuchungen von Dyck et al. (2000) zeigen sehr deutlich, wie sich ein achtwöchiges Ausdauertraining auf die Fettsäureoxidation bei Ratten auswirken kann. Der Verbrauch an intramuskulären Triglyceriden während Belastung war bei dieser Untersuchung erhöht.

Weitere Untersuchungen zum Thema Ausdauertraining und Lipidoxidation liefern die beiden Studien von Kiens et al. (1993) und Green et al. (1977). In beiden Untersuchungen wurde jeweils ein Bein über mehrere Wochen trainiert und mit dem anderen Bein verglichen. Es zeigte sich eine deutliche Veränderung in der Verteilung von freien Fettsäuren im Blut und eine Reduktion der Aufnahme von Kohlenhydraten während der Belastung, was auf eine vermehrte Verwertung von Lipiden schließen lässt.

Die Ursachen, warum sich durch Ausdauertraining der Lipidstoffwechsel erhöht und Kohlenhydrate während der Belastung geschont werden, liegen im Wesentlichen an den folgenden Faktoren:

- Erhöhte Dichte und Anzahl an Mitochondrien in der trainierten Muskulatur und dadurch eine erhöhte Kapazität für die Fettoxidation
- Vermehrte Aussprossung von Kapillaren und dadurch eine verbesserte Anlieferung von Fettsäuren an die Muskulatur
- Anstieg der Creatinin Transferase und dadurch ein besserer Transport zu inneren Mitochondrienmembrane.
- Anstieg der Transportproteine, die den Muskelfettstoffwechsel regulieren. (Horowitz & Klein, 2000)

6.6.1. Energiebereitstellung durch Lipide

Wie schon erwähnt können Lipide während körperlicher Betätigung und in Ruhe zur Energiegewinnung herangezogen werden. Es stehen zu diesem Zweck verschiedene Arten von Lipiden zur Verfügung, die auch auf unterschiedlichem Weg verstoffwechselt werden.

- Long-Chain fatty acids (LCFA)
- Very-Low-density lipoproteins-triacylglycerols (VLDL-TG)
- Fatty acids from triacylglycerol located in the muscle cell (IMGT)

Long-Chain fatty acids (LCFA)

Die langkettigen Fettsäuren zirkulieren im Blutplasma und ihre Verwertung als Energiespender ist stark abhängig von der Ernährung und der Intensität der Ausdauerbelastung. Zu Beginn einer Ausdauerbelastung kommt es zu einem starken Anstieg bei der Verstoffwechslung von (LCFA) in der Skelettmuskulatur. Wird die Belastung über längere Zeit konstant aufrechterhalten, kommt es zum Absinken des respiratorischen Quotienten was darauf hindeutet, dass sich der Lipidstoffwechsel auf Kosten des Kohlenhydrastoffwechsels erhöht hat. Wird die Belastungsintensität weiter

erhöht, verändert sich die Energiebereitstellung zugunsten der Kohlenhydrate. Wie eingangs erwähnt wird die Oxydation von LCFA stark beeinflusst durch Ernährung und Zeit der Nahrungsaufnahme vor und während der Ausdaueraktivität. Die arterielle Konzentration an LCFA ist umso höher je weniger Kohlenhydrate und umso mehr Fettgehalt die Ernährung vor dem Ausdauertraining hat und je länger die letzte Nahrungsaufnahme vor der Ausdauerbelastung her ist.

Bei moderater Intensität können 55-65% der Ganzkörperfettverbrennung über Plasmafettsäuren bereitgestellt werden (Roepstorff et al. 2004).

Um herauszufinden wie die regional trainierte Muskulatur die Gesamtkörperfettverbrennung beeinflusst und welchen Anteil die trainierte Muskulatur an der Gesamtkörperfettverbrennung hat, untersuchten Helge et al. (2001) und Burguera et al. (2000) gleichzeitig die Ganzkörperfett-Utilisation und die Utilisation der an der Belastung beteiligten Muskulatur bei einer Fahrradergometrie. Bei der Studie von Helge et al. (2001) wurde bei 60-68% der VO_{2max} trainiert und der Anteil an verwerteten LCFA in den Beinen betrug nur 32-45%. Die Studie von Burguera et al. (2000) ergab eine 60-prozentige Verwertung der LCFA in der Beinmuskulatur bei einer Intensität von 45% der VO_{2max} und unterstützt die Ergebnisse von Helge et al. (2001). Die Autoren vermuten, dass die relativ geringe Aufnahme von LCFA in der trainierten Muskulatur damit zusammenhängt, dass während einer Belastung die Hälfte der LCFA von Fettgewebe, Herz, Leber und den inaktiven Oberkörpermuskeln aufgenommen wird. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch Ausdauertraining im submaximalen Bereich eine Steigerung der Ganzkörperfettoxydation um das 2-3-fache gegenüber Ruhebedingungen möglich ist, und, dass es dabei zu einer Steigerung der Fettoxydation in der arbeitenden Muskulatur um das 5-15-fache kommt (Roepstorff et al. 2004).

Die Mechanismen, warum es zu dieser Steigerung der Fettoxydation von LCFA kommt, sind sehr kompliziert und noch nicht restlos geklärt. Die Anzahl an Transportproteinen spielt jedoch mit Sicherheit eine große Rolle. Es wird unterschieden zwischen dem Transport durch die Mitochondrienmembran und dem durch die Plasmamembran. Beim Transport durch die Plasmamembran werden zwei Transportproteine unterschieden, die unmittelbar mit dem Fettstoffwechsel im Skelettmuskel in Verbindung stehen:

- Fatty acid binding protein (FABP)
- Fatty acid translocase (FAT) (Juel C., 2006)

FABP und FAT könnten eine Erklärung sein, warum es zu einer Steigerung der Fettoxydation von LCFA kommt. Die höhere Aktivität und die Steigerung der Anzahl an FABP könnten zu einer vermehrten Aufnahme von LCFA in die Muskelzelle führen. Es wurden in den letzten Jahren mehrere verschiedene Formen von FABPs identifiziert und die wichtigsten Vertreter sind das FABP3, das am häufigsten in der Muskulatur vorkommt, das FABPpm, das in der Plasmamembran lokalisiert wurde, und das FABP4, welches im Muskelgewebe vorkommt (Fischer et al. 2006).

In einer Studie von Fischer et al. (2006) wurden Eliteradfahrer und Triathleten mit einer Kontrollgruppe verglichen, die nur wenig oder gar keinen Sport betrieben hat. Es wurde bei diesem Vergleich ein signifikanter Unterschied bei der mRNA-Expression sowohl von FABP3 (5,6-mal höher, $P > 0.001$) als auch FABP4 (3,8-mal höher, $P < 0.014$) zwischen Trainierten und Untrainierten festgestellt.

In Untersuchungen an Ratten wurde eine 50-75% Steigerung der Aufnahme von Palmitinsäure nach einer simulierten Ausdauerbelastung gefunden, was weiters auch mit der Expression von FAT/CD36 korrelierte (Bonen et al. 2000).

FAT/CD36 scheint eine Art Schlüsselprotein für den Transport von Fettsäuren durch die Plasmamembran von Herz und Muskel zu sein (Bonen et al. 2004). Man vermutet, dass eine erhöhte Anzahl dieser Transportproteine, wie sie während Ausdauerbelastungen entstehen, einen zusätzlichen Transport von Fettsäuren in die Muskelzelle auslösen, was mit einer höheren Oxydation einhergeht.

Very-Low-density lipoproteins-triacylycerols (VLDL-TG)

Very low density lipoprotein (VLDL) ist ein Bestandteil des Blutplasmas, und dient dem Transport von Triglyceriden, Cholesterin und Phospholipiden von der Leber zu den Geweben.

Die Synthese erfolgt in der Leber und es wird vermutet, dass VLDL-TG bis zu 10% der Energie während einer Ausdauerbelastung liefern (Kiens, 2006).

In der Studie von Helge et al. (2001) wurde in diesem Zusammenhang untersucht, ob und wie sich eine einstündige Ausdauerbelastung am Fahrradergometer bei submaximaler Belastung auf die Energiebereitstellung durch VLDL-TG auswirkt. Die Studiendauer betrug sieben Wochen und es wurden 13 männliche Freiwillige getestet. Sieben Teilnehmer mussten während der sieben Wochen eine fettreiche Diät einhalten, die aus 62% Fett und 21% Kohlenhydraten bestand. Die restlichen sechs Teilnehmer mussten eine kohlenhydratreiche Diät mit 20% Fett und 65% Kohlenhydraten einhalten. Wie erwähnt trainierten die Teilnehmer 60 min bei 68% ihrer VO_{2max} . Nach dreißig Minuten betrug in der Gruppe, die eine fettreiche Diät einhielten, die durchschnittliche femoral arterio-venöse Differenz von VLDL-TG rund $\sim 100\mu M$. Daraus wurde geschlossen, dass während dieser sechzigminütigen submaximalen Ausdauerbelastung die Gesamtenergiebereitstellung zu rund 25% von VLDL-TG stammt und rund 40% des Lipidstoffwechsels ausmacht. Im Gegensatz dazu betrug der Anteil an der Gesamtenergiebereitstellung in der Gruppe mit der kohlenhydratreichen Diät nur rund 5% und die des Lipidstoffwechsels 10%.

Die Lipoprotein-lipase spielt bei der Verstoffwechslung von VLDL-TG eine sehr wichtige Rolle, da die Triacyglycerine erst in die Zellen aufgenommen werden können wenn sie vorher zu Fettsäuren und Glycerin gespalten werden und diese Aufgabe übernimmt die Lipoprotein-lipase. Die Steigerung der Lipoprotein-lipase würde eine Steigerung der Verstoffwechslung von VLDL-TG bedeuten und wurde in mehreren Studien untersucht.

Kiens et al. (2004) untersuchte 46 Frauen und Männer mit unterschiedlichen Trainingserfahrung und die je nach Trainingszustand in unterschiedliche Leistungsgruppen eingeteilt wurden. Die Gruppen wurden in untrainiert, moderat trainiert und ausdauertrainiert eingeteilt. Alle Teilnehmer mussten sich einer 90-minütigen Fahrradergometrie unterziehen, die bei 60% der persönlichen VO_{2max} stattfand. Nach der Belastung wurden Muskelbiopsien am Musculus vastus lateralis durchgeführt und miteinander verglichen. Dabei war die mRNA der Lipoprotein-lipase von den Ausdauertrainierten vor der Belastung um 49% höher im Vergleich zu den Untrainierten. Die lipoprotein-lipase Aktivität in der Muskulatur war bei den moderat Trainierten und den Ausdauertrainierten um 48% höher als bei den Untrainierten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Studienlage darauf hindeutet, dass es während einer moderaten Ausdauerbelastung zur Energiebereitstellung in der menschlichen Muskulatur durch zirkulierendes VLDL-TG kommt. Wie viel Energie über VLDL-TG bereitgestellt wird, hängt stark mit der Ernährung, der Trainingsintensität und der Dauer des Trainings ab, und kann bei fettreicher Diät bis auf 25% der Gesamtenergie ansteigen. Die Steigerung der Lipoprotein-Lipase durch Ausdauertraining ist ein weiterer wichtiger Punkt, der zu einer erhöhten Bereitstellung von VLDL-TG während einer Ausdauerbelastung beiträgt.

Fatty acids from triacylglycerol located in the muscle cell (IMGT)

Triacylglycerol wird gespeichert in der quergestreiften Muskulatur und stellt eine gute und umfangreiche Energiequelle bei Ausdauerleistungen dar. Die Energiebereitstellung durch IMGT wird beeinflusst durch die Ernährung, die Muskelfaserverteilung, dem Geschlecht und durch Ausdauertraining. Die Muskelfaserverteilung scheint in diesem Zusammenhang eine sehr wichtige Rolle zu spielen, da festgestellt wurde, dass Typ I Muskelfasern einen wesentlich höheren Anteil an intramuskulärem Fett aufweisen als Typ II Muskelfasern. Die Analyse von einzelnen Muskelfasern zeigt eine drei Mal höhere Konzentration an Typ I Fasern verglichen mit Typ II Fasern (Howald et al. 1985). Weiters wurde nach einer zweistündigen Ausdauerbelastung eine 60-prozentige Reduktion des IMGT-Gehalts in den Typ I Fasern festgestellt (van Loon, 2004).

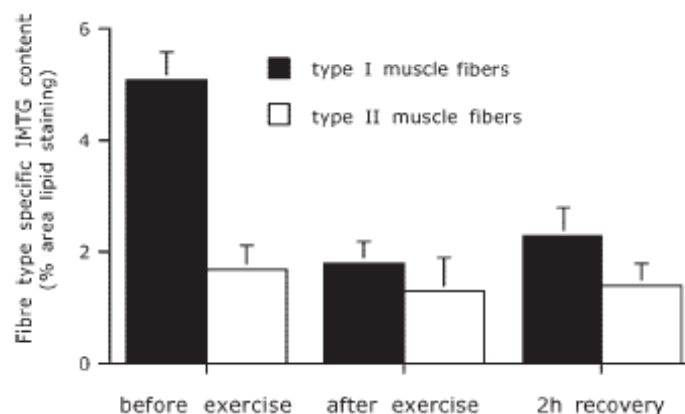


Abbildung 29 Intramuskulärer Lipid-Gehalt vor, nach und nach einer Ruhephase von 2 Stunden

(van Loon, 2004).

Es wurde in Längsschnittstudien festgestellt, dass es nach einem Ausdauertraining von nur 2 Wochen schon zu einer signifikanten Steigerung der IMGTs kommt (Schrauwen-Hinderling et al. 2003). Weitere Studien von anderen Autoren bestätigten, dass Ausdauertraining zu einer signifikanten Steigerung der IMGTs führt (Howald et al. 1985; Philips et al. 1996).

Kiens et al. (1993) untersuchten, wie sich Ausdauertraining auf den Stoffwechsel und die Energiebereitstellung auswirkt. Um herauszufinden wie sich eine isolierte Ausdauerbelastung auf den Fettstoffwechsel auswirkt, ließen sie 7 männliche Teilnehmer 8 Wochen auf einem umgebauten Fahrradergometer einbeinig die Knieextensoren trainieren. Das Training wurde bei gemischter Ernährung durchgeführt. Jede Trainingseinheit wurde betreut und es wurde systematisch die Herzfrequenz, die Sauerstoffaufnahme und der Blutdruck gemessen. Es wurde das trainierte Bein mit dem nicht trainierten Bein verglichen und ein höherer Gehalt an IMGT im trainierten Bein gegenüber dem untrainierten Bein festgestellt, was ein deutliches Zeichen dafür ist, dass Ausdauertraining den IMGT-Gehalt in der Muskulatur erhöht.

Wie viel des Gesamtenergiebedarfs während einer Ausdauerbelastung von IMGTs bereitgestellt wird, wird durch folgende Faktoren beeinflusst: Ausdauerintensität, Dauer, Ernährung, Trainingsstaus, Geschlecht, Alter, Übergewicht und Diabetes Typ 2. Weiters ist es sehr wahrscheinlich, dass die hormonsensitive Lipase (HSL) das Enzym ist, welches die IMGT-Verwertung limitiert (van Loon, 2004).

Ausdauerintensität: Bei Ausdaueraktivitäten im niedrigen Intensitätsbereich <30% der VO_{2max} erfolgt die Energiebereitstellung hauptsächlich durch Plasmafettsäuren und mit nur sehr wenig oder gar keinen IMGTs. Bei einer mittleren Intensität von 40-65% der VO_{2max} erreicht die Fettverbrennung ihr Maximum und stellt in etwa 40-60% der Gesamtenergie während der Belastung bereit. Etwa 50-70% der Gesamtfettoxydation stammen aus freien Fettsäuren der Muskulatur. Steigt die Intensität über 70-90% der VO_{2max} an, kommt es zu einem Absinken der Fettoxydation.

Dauer: Es wurde in mehreren Studie nachgewiesen, dass es mit zunehmender Dauer auch zu einer Steigerung der Fettoxydationsrate kommt (Van Loon, 2003). Diese Steigerung hängt direkt mit einer Reduktion an Plasmafettsäuren zusammen. Sind wenige oder keine Plasmafettsäuren verfügbar, steigt die Verwertung vom IMGT. Es wird vermutet, dass der

IMGT-Pool eine Art Pufferfunktion hat um die die Fettverbrennung aufrechtzuerhalten und eine erhöhte Akkumulation von Plasmafettsäuren zu vermeiden.

Ernährung: Wie schon erwähnt wurde, spielt die Ernährung eine wichtige Rolle bei der Speicherung und Verwertung von IMGTS. Vor allem besteht ein starker Zusammenhang zwischen Fettaufnahme durch die Nahrung und der Speicherung von IMGTS. Der IMGT-Gehalt kann durch eine Ernährung, bei der die Fettaufnahme bei 40-65% der Gesamtenergiemenge liegt, um 50-100% gesteigert werden. Im Gegensatz dazu bewirkt eine vermehrte Kohlenhydrataufnahme eine Abnahme der IMGT-Speicher (Van Loon et al. 2004).

Trainingsstatus: Eine wichtige Eigenschaft während Ausdauerbelastungen ist die Schonung der Kohlenhydratreserven bei gleichzeitiger optimaler Nutzung des Fettstoffwechsels.

In einer Studie von Schrauwen et al. (2002) wurde untersucht, wie sich ein 3-monatiges Ausdauertrainingsprogramm auf die IMGT und auf VLDL-Stoffwechsel auswirkt. Es wurden bei dieser Studie nicht wie bei vielen vorangegangenen Studien Ausdauerathleten getestet, sondern sechs schlanke nicht trainierten Probanden, die 3 Monate drei Mal in der Woche bei 40% ihrer VO_{2max} trainierten. Die Untersuchung ergab, dass es während der Belastung zu einer Steigerung der Gesamtfettoxydation von $1,241 \pm 93$ auf $1,591 \pm 130$ $\mu\text{mol}/\text{min}$ kam. Weiters kam es zu einer Steigerung von IMGT von 236 ± 84 auf 639 ± 172 $\mu\text{mol}/\text{min}$.

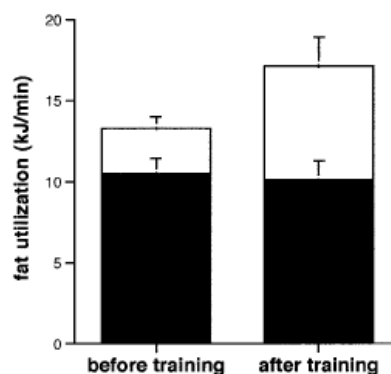


Abbildung 30 Relative Verteilung der Plasmafettsäuren und IMGT Oxydation an der Gesamtfettverteilung vor und nach dem Trainingsprogramm. ■ Plasmafettsäureoxydation; □ IMGT und VLDL Fettsäureoxydation (Schrauwen et al. 2002)

Verantwortlich für diese Steigerung scheinen der signifikante Abfall von Acetyl-CoA carboxylase-2 mRNA-Expression und die Steigerung der Lipoproteinlipase mRNA zu sein. Beides sind Schlüsselenzyme bei der Verwertung von Fettsäuren. Die Studie zeigt gut, dass auch eine sehr niedrige Ausdauerbelastung zu guten Steigerungen im Fettstoffwechsel führen kann.

Geschlecht: Der Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich IMGT-Gehalt und Verstoffwechslung wird in der derzeitigen Studienlage kontrovers diskutiert. Es scheint jedoch, dass Frauen auf Grund ihres höheren Gesamtkörperfetts und ihrer niedrigeren Fettoxydationsraten auch einen höheren Gehalt an IMGT aufweisen (Van Loon, 2004).

Übergewicht und Diabetes Typ 2: Wie schon in einem Kapitel vorher erwähnt wurde, gibt es einen Zusammenhang zwischen Übergewicht, Diabetes Typ 2 und dem IMGT-Gehalt in der Muskulatur. Beide Gruppen haben einen höheren IMGT-Gehalt in der Muskulatur, verglichen mit Schlanken und Nicht-Diabetikern, was daraufhin von einigen Autoren als Risikofaktor identifiziert wurde für die Entwicklung von Insulinresistenz und für Diabetes Typ 2 verantwortlich gemacht wurde. In Gegensatz dazu wurden auch bei Hochausdauertrainierten sehr hohe IMGT-Werte gefunden, was ein Widerspruch ist, denn die Gruppe der Hochausdauertrainierten hat auch eine hohe Insulinsensitivität.

Um diesen Widerspruch zu klären, wurde spekuliert, dass der Zusammenhang von IMGT-Gehalt und Insulinresistenz stark durch die oxidative Kapazität der Muskulatur beeinflusst wird (Thamer et al. 2003).

Van Loon et al. (2004) untersuchten, wie sich Typ 2-Diabetiker von nicht trainierten Übergewichtigen und Hochausdauertrainierten bezüglich IMGT-Gehalt und Verstoffwechslung unterscheiden. Sie untersuchten acht männliche hochausdauertrainierte Radfahrer, acht übergewichtige Typ 2-Diabetiker und acht nicht trainierte Männer.

Ergebnisse: Die Ausdauertrainierten besaßen mit $61,9 \pm 8,2\%$ einen signifikant höheren Anteil an Typ I-Fasern verglichen mit den Typ 2-Diabetikern mit $38,4 \pm 2,6\%$ und den nicht trainierten Männern mit $32,9 \pm 7,4\%$. Abbildung 14 zeigt auch sehr gut, dass sich die Muskelfaserzusammensetzung zwischen Typ 2 Diabetikern und den nicht Trainierten nicht signifikant voneinander unterscheiden. Weiters wurden keine Unterschiede bezüglich des Durchschnitts und der Oberfläche der Muskelfasern beobachtet.

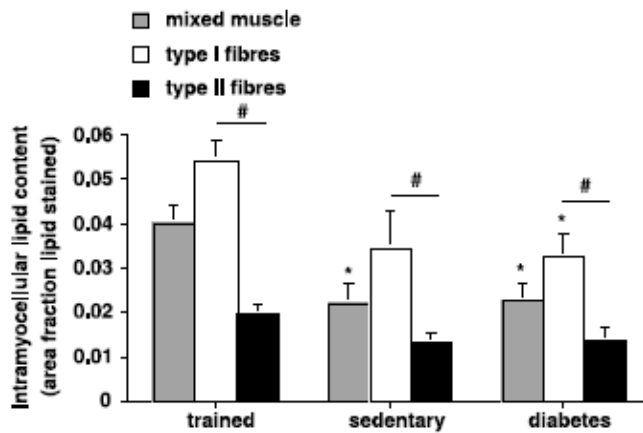


Abbildung 31 Vergleich vom Muskelfaserspezifischen IMGT Gehalt in den verschiedenen Muskelfasern zwischen Hochausdauertrainierten, Typ 2 Diabetikern und untrainierten männlichen Probanden

(van Loon, 2004)

Der IMTG-Gehalt in den spezifischen sowie in den gemischten Muskelfasern verteilte sich folgendermaßen: Die Ausdauerathleten hatten in den Typ I-Fasern mit $5,4 \pm 0,5\%$ einen signifikant höheren Anteil verglichen mit den Typ 2-Diabetikern mit $3,3 \pm 0,5\%$ und den Nichttrainierten mit $3,5 \pm 0,8\%$. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Typ II-Fasern festgestellt. Der IMGT-Gehalt in den Intermediärfasern war bei den Ausdauertrainierten mit $4,0 \pm 0,4\%$ signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen mit $2,3 \pm 0,4$ und $2,2 \pm 0,5\%$. Weiters war in allen Gruppen der IMGT-Gehalt in den Typ I-Fasern höher als in den Typ II-Fasern. Der IMGT-Gehalt war bei den Intermediärfasern bei den Ausdauerathleten um durchschnittlich 77,5% höher als bei den Typ 2-Diabetikern. Wie Abbildung 15 zeigt, konnte in Größe und Dichte der Fetttropfen kein Unterschied festgestellt werden zwischen den drei Gruppen.

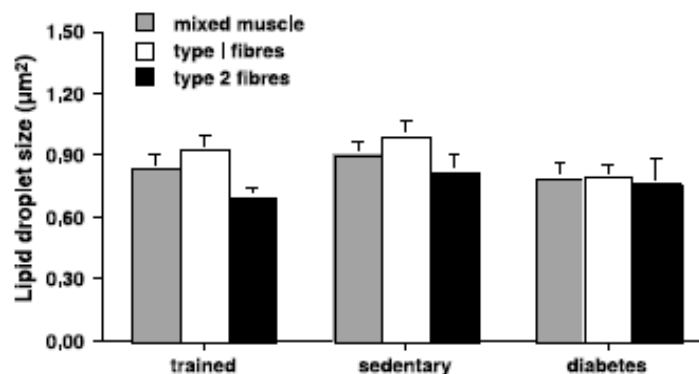


Abbildung 32 Vergleich der drei Gruppen bezüglich Fetttropfengröße (in μm^2) in den Typ I-, Typ II- und den Intermediärfasern (van Loon, 2004)

Zusammenfassend kann man sagen, dass junge, gesunde, ausdauertrainierte Athleten einen höheren Anteil an IMGTs aufweisen als Typ 2-Diabetiker und nicht ausdauertrainierte Personen. Der erhöhte Anteil an IMGTs in den intermediären Fasern weist auf einen höheren Gehalt an Typ I-Fasern hin und damit auch auf einen größeren Fettgehalt. Es konnten jedoch keine strukturellen Veränderungen zwischen den Gruppen in Größe und Dichte der Lipidtröpfchen festgestellt werden. Demnach ist unklar ob wirklich die intramyozelluläre Anhäufung an Lipiden ein direkter Risikofaktor ist, der zu Insulinsensitivitätsstörungen und zu Diabetes führt, oder ob es eher eine Folge von, wie schon in einem vorherigen Kapitel erwähnt wurde, einer genetischen Veranlagung ist, die eine einseitige Muskelfaserverteilung hervorruft und dadurch die VO_{2max} und die Fettoxydation maßgeblich beeinflusst.

6.6.2. Zusammenhang zwischen Lipiden und Insulinresistenz

Wie bereits erwähnt wurde, wird diskutiert, ob und wie der Gehalt an Lipiden in der Muskulatur in Verbindung steht mit der Entwicklung von Insulinsensitivität und Diabetes Typ 2. Die im vorherigen Kapitel angeführte Studie bezüglich des Zusammenhangs von IMGT-Gehalt und der Entwicklung von Insulinsensitivität zeigt, dass nicht der Fettgehalt der Muskulatur die Insulinsensitivität hervorruft, sondern es ziemlich wahrscheinlich ist, dass der erhöhte IMGT-Gehalt die Folge ist von einer Düsbalance zwischen Speicherung und Verwertung von Fettsäuren. Für die schlechte oder ungenügende Verwertung von Fettsäuren werden mehrere Mechanismen diskutiert, die auch schon im Kapitel Auslösefaktoren von Diabetes Typ 2 angesprochen wurden. Es sind dies die mitochondriale Dysfunktion, die maßgeblich zu einer schlechten Verwertung von Fettsäuren beiträgt, aber auch eine einseitige Muskelfaserverteilung in Richtung Typ II-Fasern.

6.7. Ausdauertraining bei genetisch prädisponierten Menschen

Wie erwähnt wurde, haben Nachkommen von Typ 2-Diabetikern ein erhöhtes Risiko an Diabetes zu erkranken und weisen schon in jungen Jahren eine niedrigere Vo_{2max} als auch eine verminderte Insulinsensitivität auf. Niedrige VO_{2max} -Werte stehen wiederum im Zusammenhang mit schlechter Fitness und Veränderungen an der Muskulatur, die zur Insulinresistenz führen können.

Perseghin et al. (1996) untersuchten in ihrer Studie, welche Mechanismen die Insulinsensitivität durch Ausdauertraining beeinflussen, und wie stark diese Effekte sind.

Es wurden 10 Nachkommen von Typ 2-Diabetikern und 8 nicht vorbelastete Personen untersucht. In der Eingangsuntersuchung wurden Insulinsensitivität und die maximale Sauerstoffaufnahme VO_{2max} festgestellt. Das Trainingsprogramm begann 1 Woche nach der Eingangsuntersuchung und wurde bei 65% der VO_{2max} auf einem sogenannten Stepper durchgeführt. Die Probanden trainierten 3 mal 15 min mit einer Pause von 5 Minuten zwischen den Belastungen. Das Training wurde 4 Mal pro Woche 6 Wochen lang unter medizinischer Aufsicht durchgeführt.

Ergebnisse der Studie

Die Vorstudie ergab, dass Nachkommen von Typ 2-Diabetikern eine um 63 ± 9 Prozent geringere Glykogensynthese hatten als die Kontrollgruppe. Nach der ersten Trainingseinheit betrug der Anstieg der Glykogensynthese durchschnittlich 69 ± 10 Prozent bei den Nachkommen und 62 ± 11 Prozent bei den nicht vorbelasteten Teilnehmern. Nach sechs Wochen Training stieg die Glykogensynthese weiter auf 102 ± 11 bei den Nachkommen von Diabetikern und auf 97 ± 9 bei der Kontrollgruppe an.

Aus den Studienergebnissen wurde die Erkenntnis gezogen, dass Nachkommen von Typ 2-Diabetikern dasselbe Ansprechverhalten auf Ausdauertraining haben wie die Kontrollgruppe mit keinerlei genetischer Vorbelastung bezüglich Diabetes Typ 2. Es wurde bei beiden Gruppe eine signifikante Steigerung der Glykogensynthese beobachtet, die sich aber untereinander nicht signifikant unterschieden.

Østergård et al. (2005) untersuchten 29 gesunde Verwandte ersten Grades von Typ 2-Diabetikern und verglichen sie mit 19 Teilnehmern, die als Kontrollgruppe fungierten und keinerlei genetische Prädisposition für Type 2 Diabetes aufwiesen. Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob und wie sich genetisch prädisponierte Menschen unterscheiden bezüglich der Anpassungserscheinungen durch Ausdauertraining.

Die Studienteilnehmer absolvierten ein Ausdauertrainingsprogramm auf einem Fahrradergometer, bei dem sie 3 Mal pro Woche 45 min bei 70% ihrer VO_{2max} trainierten. Die Studiendauer betrug 10 Wochen und es wurde in der fünften Woche ein VO_{2max} -Test

durchgeführt und die Intensitäten angepasst. Weiters wurde ein Glukosetoleranztest gemacht und eine Muskelbiopsie vom Quadrizeps genommen. 32 Teilnehmer der Nachkommen und 22 aus der Kontrollgruppe beendeten die Studie erfolgreich.

Ergebnisse der Studie

BMI und Taillen-Hüftverhältnis waren zu Beginn der Studie vergleichbar in beiden Gruppen und es zeigte sich in beiden Gruppen eine Tendenz in Richtung einer Reduktion des BMI und des Taillen-Hüftverhältnisses.

Alle Teilnehmer hatten eine normale Glukosetoleranz. Allerdings tendierten die Nachkommen zu höheren Nüchternglukose- und höheren Glukosewerten zwei Stunden nach dem Glukosetoleranztest. Weiters war die basale Konzentration an C-Peptiden bei den Nachkommen erhöht im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Serum Insulin und nonesterified fatty acid (NEFAs) waren vergleichbar.

Variable	Offspring (n = 29)	Controls (n = 19)
Gender (M/F)	19/10	14/5
Age, yrs	33±5	31±5
Body weight, kg	83.5±7.5	83.7±13.5
BMI, kg/m ²	26.3±1.6	25.8±3.0
Waist-to-hip ratio	0.90±0.05	0.89±0.06
Fasting glucose, mmol/l	5.3±0.5	5.1±0.3
2-Hour glucose, mmol/l	5.6±1.0	5.1±0.9
Fasting C-peptide, pmol/l	646±207	531±149*
Fasting insulin, pmol/l	54±29	55±30
Fasting NEFA, mmol/l	0.48±0.16	0.46±0.21
OGTT AUC glucose, mmol·l ⁻¹ ·2 h ⁻¹	823±126	748±130*
OGTT AUC insulin, mmol·l ⁻¹ ·2 h ⁻¹	30,414±11,854	24,941±11,315
OGTT AUC C-peptide, mmol·l ⁻¹ ·2 h ⁻¹	263,238±82,038	205,162±63,522*
OGTT AUC NEFA, mmol·l ⁻¹ ·2 h ⁻¹	22±8	22±9
Hb A _{1c} , %	5.2±0.4	5.1±0.3
ISGU, mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	5.5±1.9	7.2±2.6*
$\dot{V}O_{2max}$, ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	38±6.5	40.8±6.1

Values are means ± SD; n, no. of subjects. M, male; F, female; BMI, body mass index; NEFA, nonesterified fatty acid; OGTT, oral glucose tolerance test; AUC, area under the curve; Hb A_{1c}, hemoglobin A_{1c}; ISGU, insulin-stimulated glucose uptake; $\dot{V}O_{2max}$, maximal oxygen uptake. *P < 0.05 (Student's t-test).

Abbildung 33 Eingangswerte aller an der Untersuchung teilnehmenden Probanden

(Østergård et al. 2005)

Nüchtern-glukose, Nüchtern-Säruminsulin und C-Peptide veränderten sich nicht signifikant durch das Ausdauertraining. Bei den Nachkommen war eine Tendenz bezüglich einer Absenkung der Nüchtern-NEFAs nach dem Ausdauertraining erkennbar. Die Kontrollgruppe zeigte keine Veränderung bezüglich NEFAs. Wie Abbildungen 16 und 17 zeigen, verbesserte sich die Insulinsensitivität in beiden Gruppen signifikant.

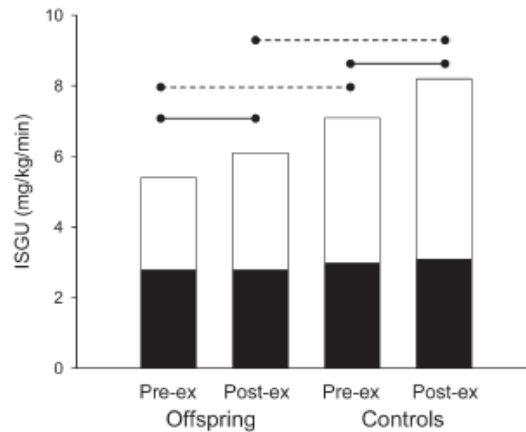


Fig. 1. Insulin-stimulated glucose uptake (ISGU) in offspring and control subjects before and after an exercise program during 10 wk. Total ISGU are divided in oxidative glucose disposal (filled bars) and nonoxidative glucose disposal (open bars) as estimated by the hyperinsulinemic-euglycemic clamp and indirect calorimetry. Solid lines: $P < 0.05$; broken lines: $P < 0.01$.

Abbildung 34 Insulinsensitivität beider Gruppen vor und nach dem Sportprogramm (Østergård et al. 2005)

Die VO_{2max} tendierte zu Beginn der Studie dazu, bei den Nachkommen etwas niedriger zu sein, es verbesserten sich jedoch beide Gruppen signifikant und zeigten eine gute Steigerung ihrer maximalen Sauerstoffaufnahme.

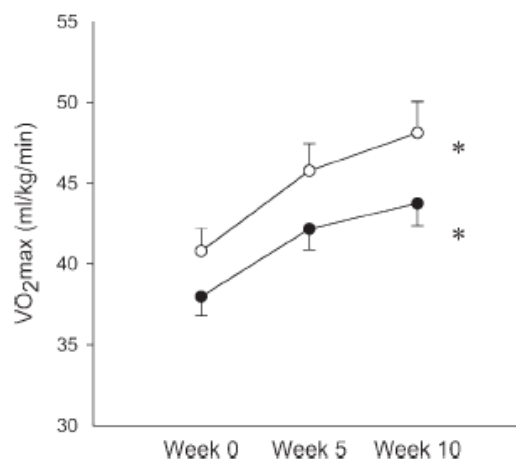


Fig. 2. Maximal oxygen uptake (VO_{2max}) in offspring (●) and controls (○) during a 10-wk endurance training program. VO_{2max} tended to be lower in the offspring group preexercise ($P = 0.14$) and postexercise ($P = 0.07$). Both groups showed a clear improvement in VO_{2max} with exercise (* $P < 0.001$).

Abbildung 35 Verlauf der VO_{2max} während der 10 Wochen Training (Østergård et al. 2005)

Die Muskelfaserverteilung war zu Beginn der Studie vergleichbar in beiden Gruppen und es konnten nach dem Training keine signifikanten Änderungen bezüglich Muskelfaserverteilung und Muskelfasergröße festgestellt werden. Einzig die Kapillardichte in den Typ II-Fasern steigerte sich bei den Nachkommen von $4,4 \pm 1,2$ auf $5,0 \pm 1,1$ signifikant. Die aeroben Enzyme hatten zu Beginn der Studie die Tendenz bei den Nachkommen niedriger zu sein als bei der Kontrollgruppe. Nach dem Training war der Unterschied zwischen den Gruppen geringer, aber der Unterschied war nicht signifikant.

Die Studie konnte gut zeigen, dass Nachkommen von Typ 2-Diabetikern ähnlich gut auf Ausdauertraining ansprechen wie genetisch nicht vorbelastete Menschen. $VO_{2\max}$ und Insulinsensitivität steigerten sich signifikant, was mit der zuvor vorgestellten Studie von Perseghin et al. (1996) gut übereinstimmt. Weiters konnten wichtige Korrelationen zwischen den einzelnen Untersuchungsparametern von den Forschern festgestellt werden. So fanden die Forscher eine eindeutige Korrelation zwischen Insulinsensitivität und der $VO_{2\max}$ bei der Kontrollgruppe, nicht aber bei den Nachkommen von Typ 2-Diabetikern. Diese Korrelation bestand sowohl vor als auch nach dem Ausdauertraining, was widersprüchlich zu anderen Studien ist, in denen zwischen beiden Gruppen eine positive Korrelation zwischen $VO_{2\max}$ und Insulinsensitivität festgestellt werden konnte.

7. Prävention durch Bewegung und Ernährungsumstellung

7.1. Primärprävention

Die Primärprävention beschäftigt sich vorwiegend mit Maßnahmen, die den Ausbruch von Diabetes mellitus Typ 2 verhindern sollen. Viele Studien untersuchten die Auswirkungen von Bewegung und Ernährung auf das Risiko an Diabetes Typ 2 zu erkranken.

Prospektive Studien haben zeigen können, dass regelmäßige, körperliche Aktivität das Risiko, an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, signifikant reduziert. So wurde beispielsweise in einer Studie mit 5.990 männlichen Absolventen der University of Pennsylvania gezeigt, dass die körperliche Aktivität in Form von Gehen, Treppen steigen und Sport umgekehrt korreliert zum Auftreten eines Diabetes mellitus. Jede Steigerung der körperlichen Aktivität um 500 Kcal verringerte das Risiko um jeweils 6%. Der protektive Effekt der körperlichen Aktivität war am stärksten ausgeprägt bei Personen mit dem

größten Risiko für das Auftreten eines Typ 2-Diabetes, also bei Menschen mit hohem Body Mass Index, Hypertonus-Anamnese und familiärer Diabetesbelastung (Helmrich et al. 1991).

Eine weitere prospektive Studie mit 897 finnischen Männern im mittleren Alter ergab, dass Freizeitaktivitäten von mindestens 40 Minuten pro Woche und mäßiger Intensität das relative Risiko des Auftretens eines Typ 2-Diabetes (diagnostiziert mittels oralem Glukosetoleranztest) innerhalb von vier Jahren um 50% reduzieren im Vergleich zu den Männern, die entweder nicht teilnahmen oder weniger als 40 Minuten aktiv waren. Auch in dieser Studie haben diejenigen besonders von der körperlichen Aktivität profitiert, die ein besonders hohes Risiko für die Manifestation eines Typ 2-Diabetes hatten (Lynch J et al. 1996).

In der Malmö-Studie (Eriksson et al. 1998) nahmen Männer mit gestörter Glukosetoleranz entweder an einem Präventionsprogramm mit Ernährungsumstellung und regelmäßigem Ausdauertraining teil oder sie wurden nach den in Schweden üblichen Gepflogenheiten ärztlich betreut. Die Beobachtungszeit erstreckte sich über zwölf Jahre. Verglichen wurden die Mortalitätsraten der beiden Gruppen, der Normalbevölkerung und von Patienten mit manifestem Diabetes. Es zeigte sich, dass durch die Teilnahme am Präventionsprogramm das deutlich erhöhte Sterblichkeitsrisiko der Männer mit gestörter Glukosetoleranz auf das Niveau der Normalbevölkerung reduziert werden konnte.

In der finnischen Diabetes-Präventionsstudie (Tuomilehto et al. 2001) wurden schließlich 522 Personen mit einem pathologischen Glukosetoleranztest randomisiert in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Personen in der Kontrollgruppe erhielten generelle Empfehlungen für gesunde Ernährung und körperliche Aktivität zu Beginn der Studie sowie anschließend in jährlichen Abständen. Die Interventionsgruppe wurde wesentlich intensiver betreut. Neben der Ernährungsberatung wurden die Teilnehmer durch häufige Gespräche motiviert, sich täglich mindestens 30 Minuten lang mittelstark körperlich zu belasten. Nach einem Jahr kam es in der Interventionsgruppe zu einer Gewichtsabnahme von 4,2 (\pm 5,1) kg, während das Gewicht in der Kontrollgruppe um 0,8 (\pm 3,7) kg zunahm ($p < 0,001$). Auch nach zwei Jahren bestanden signifikante Gewichtsunterschiede zwischen den beiden Gruppen. Darüber hinaus war das Ausmaß an sportlicher Aktivität bei den Gruppen unterschiedlich. Bei der ersten Zwischenanalyse aller neu entwickelten Diabetesfälle wurde die Studie aus ethischen Gründen abgebrochen, da es in der Interventionsgruppe mit 11% im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 23% zu einer

signifikanten Diabetesprävention mit einer relativen Risikoreduktion von 58% ($p < 0,001$) gekommen war.

Das amerikanische "Diabetes Preventing Program" mit 3.234 Teilnehmern im Stadium der gestörten Glukosetoleranz kam zu ganz ähnlichen Ergebnissen und wurde ebenfalls vorzeitig abgebrochen. In der "Lifestyle-Gruppe" mit Gewichtsabnahme mittels fettarmer Ernährung und einer Bewegungstherapie von 150 Minuten pro Woche entwickelten innerhalb von drei Jahren 14% der Teilnehmer in der Interventionsgruppe gegenüber 29% in der Kontrollgruppe einen Diabetes (Hagberg, 1990).

Die Studienlage bezüglich Prävention durch Lebensstilinterventionen ist zum heutigen Zeitpunkt so eindeutig, dass die Empfehlungen für die Primärprävention von Hochrisikogruppen vorwiegend aus einer Umstellung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten besteht, trotzdem wird das körperliche Training immer noch zu wenig in der Primär- und Sekundärprävention von Diabetes Typ 2 berücksichtigt.

7.2. Sekundärprävention

Bei der Sekundärprävention beim Typ 2-Diabetes wird vorwiegend versucht, den Folgeschäden einer bereits manifestierten Diabeteserkrankung vorzubeugen. Typ 2-Diabetiker haben häufig im weiteren Krankheitsverlauf mit einer Gefäßerkrankung (Mikro- und Makroangiopathie) oder einem Nervenleiden (Neuropathie) zu kämpfen. Auch Herzkreislauferkrankungen in sehr frühen Stadien der Erkrankung sind eine Begleiterscheinung des an Diabetes Typ 2 erkrankten Menschen. Daher ist im Bereich der Sekundärprävention vor allem eine möglichst genaue Einstellung der Blutglukosewerte von Bedeutung. Weitere wichtige Faktoren in der Sekundärprävention sind die Ernährung und die körperliche Aktivität, die wesentlich dazu beitragen, dass sich das Risiko an einer Begleiterkrankung von Diabetes Typ 2 zu sterben deutlich verringert.

Bewegungsprogramme, deren Inhalt sich mit gezieltem Ausdauertraining beschäftigen, sind bereits fester Bestandteil von Präventionsprogrammen, die darauf abzielen, das Risikoprofil von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) zu minimieren. Wie erwähnt wurde, sind Menschen mit Diabetes Typ 2 einem erhöhten Risiko ausgesetzt an KHK zu erkranken und es bedarf somit auch Maßnahmen, den Folgeschäden wie KHK entgegenzuwirken. Durch Ausdauertraining lassen sich viele positive Auswirkungen auf KHK Patienten beobachten, die dazu beitragen, dass körperliches Training als

kostengünstiges Therapeutikum in der Primär- als auch in der Sekundärprävention eingesetzt werden kann.

Tansescu et al. (2003) untersuchten den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Risiko an einer KHK zu erkranken bei Typ 2 Diabetikern. Es wurden 2.803 Personen untersucht, bei denen alle 2 Jahre von 1986 bis 1998 die körperliche Aktivität mittels eines Fragebogens erhoben wurde, bei dem die verschiedenen Aktivitäten in Kategorien eingeteilt waren. Die angegebenen Aktivitäten wurden in metabolische Einheiten (METS) umgerechnet um so die Gesamtkalorien zu erhalten. Wie auf Abbildung 19 zu sehen ist, haben die körperlich aktiven Männer auch die Tendenz zu einem niedrigeren BMI, niedrigeren Gesamtkörperfett, geringerer Aufnahme von gesättigten Fetten, höherer Aufnahme an Ballaststoffen und neigen dazu weniger zu rauchen und einen normalen Blutdruck zu haben.

	Quintiles of Physical Activity				
	1	2	3	4	5
Median physical activity, MET-hours/week	0.7	3.4	7.9	17.6	39.0
BMI, kg/m ²	27	27	27	26	25
Current smoker, %	19	10	12	11	4
Hypertension, %	50	51	45	43	40
High cholesterol, %	24	17	19	18	14
Family history of MI, %	9	9	11	13	19
Vitamin E supplement use, %	20	18	21	21	20
Total fat intake, % total kcal	35	34	33	33	32
Saturated fat intake, % total kcal	12	12	11	11	11
Dietary fiber, g/d	20	22	22	23	25
Alcohol, g/d	8	10	9	9	9
Insulin medication, %*	34	27	40	38	39

*Among definite cases according to NDDG criteria.

Abbildung 36 Verteilung der körperlichen Eigenschaften nach den verschiedenen Aktivitätsgraden von Männern mit Diabetes Typ 2 (Tansescu et al. 2003)

Weiters konnte das Risiko an KHK zu erkranken um 33% deutlich reduziert werden und die Todesrate um 40% gesenkt werden. Der optimale zusätzliche Energieverbrauch durch Ausdauertraining bezüglich Prävention von KHK Erkrankungen kann mit 1.000 bis 2.000 kcal pro Woche angegeben werden, was in etwa 3-5 Stunden submaximalen Ausdauertrainings entspricht (Niebauer, 2005).

8. Anhang

Zusammenfassung

Es wurde in dieser Arbeit gezeigt, wie essentiell Bewegung für den menschlichen Organismus ist und wie durch gezielte Bewegung dem Krankheitsbild Diabetes mellitus 2 entgegengewirkt werden kann. Ausdauertraining nimmt in dieser Hinsicht eine ganz besonders wichtige Rolle ein, da diese Art der körperlichen Betätigung vielerlei positive Wirkungen auf den Organismus hat, die auf unterschiedlichste Weise die Krankheit und den Krankheitsverlauf von Diabetes mellitus Typ 2 positiv beeinflussen können.

Auf Grund der Tatsache, dass es eine starke erbliche Komponente beim Typ 2 Diabetes gibt, ist es von großer Bedeutung, die Entstehungsmechanismen in frühen Stadien der Erkrankung zu verstehen um aktiv gezielte Maßnahmen setzen zu können zur Vermeidung oder Verzögerung der Krankheit.

Die aktuelle Studienlage zu den Entstehungsmechanismen des Typ 2 Diabetes ist sehr umfangreich und teilweise widersprüchlich. Es deutet aber viel auf eine Interaktion zwischen den erblichen Vorbelastungen und falscher Lebensführung bei der Entwicklung der Krankheit hin. Als erbliche Vorbelastungen werden aktuell viele verschiedene Einflussfaktoren diskutiert und studiert. Konkret handelt es sich dabei um die Muskelfaserverteilung, die Verteilung von aeroben Enzymen, mitochondriale Defekte, die mitochondriale Verteilung, die Fettverteilung und die Glukosetransporter (GLUT 4). Jeder einzelne der genannten Parameter wird in Zusammenhang mit der Entwicklung von Diabetes mellitus 2 gebracht und steht in direkter Interaktion mit allen anderen Parametern inklusive der Lebensstilführung. Die Erforschung der Interaktion der einzelnen genetischen Vorbelastungen untereinander, aber auch der Interaktion mit der Lebensstilführung und sozialen Aspekten von Typ 2-Diabetiker-Nachkommen stellt somit die zentrale Aufgabe dar um frühpräventive Schritte setzen zu können.

Die Erforschung der Interaktion zwischen Ausdauertraining und genetischer Vorbelastung bei Typ 2-Diabetikern ist somit nur ein Teilbereich für bessere Präventionsprogramme und soll helfen das Ausdauertraining in die gesamte Therapie bei Typ 2-Diabetikern besser und sinnvoller integrieren zu können.

Die Wirkungen von Ausdauertraining auf die Gruppe der genetisch vorbelasteten Menschen aber auch auf manifeste Typ 2-Diabetiker sind vielfältig und sind Gegenstand

dieser Arbeit. Wie schon eingangs erwähnt wurde gibt es bei Nachkommen von Typ 2-Diabetikern eine genetische Vorbelastung, die das Risiko dieser Gruppe erhöht, an Diabetes Typ 2 zu erkranken. Aktuelle Untersuchungen belegen den Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Diabetes Typ 2 und der Akkumulation von Fettsäuren im Mitochondrium, was die Forschung auch dazu veranlasste den Zusammenhang von Ausdauertraining und Fettstoffwechsel genauer zu untersuchen. Die Ergebnisse der Studien sind vielversprechend und reichen von einer positiven Beeinflussung der Muskelfaserverteilung bis hin zu Veränderungen der aeroben Enzyme und der Transportproteine. Weiters trägt Ausdauertraining maßgeblich dazu bei, die medikamentöse Therapie zu unterstützen und Begleiterkrankungen positiv zu beeinflussen. Auch die Akzeptanz bei den Betroffenen und den Ärzten wird durch die eindeutige Studienlage immer besser und hilft so mit, dem epidemiologischen Ausmaß dieser Erkrankung positiv entgegenzuwirken.

Abstract

This paper presents the decisive role of exercise to the human organism and how targeted exercise can counteract the clinical picture of diabetes mellitus 2. Endurance training assumes a central role in this regard, since this kind of physical exercise has a variety of positive effects on the organism that may have an impact on the disease and the course of the disease diabetes mellitus type 2 in various ways.

Because of the fact that there is a strong hereditary component with type 2 diabetes, it is essential to understand the mechanisms of the development at an early stage of the disease in order to be able to take targeted measures to prevent and delay it.

Current research about the mechanisms of the development of type 2 diabetes is extensive and partly contradictory. But there is much that points to an interaction between hereditary predisposition and wrong lifestyle involved in the development of the disease. At the moment, many factors that may have an impact as hereditary predisposition are being discussed and studied. In particular, the muscle fiber distribution, the distribution of aerobic enzymes, mitochondrial defects, the mitochondrial distribution, the distribution of fat and the glucose transporter (GLUT 4) are taken into account. Each of these parameters is associated with the development of diabetes mellitus 2 and interacts directly with all other parameters, including lifestyle. Therefore, the investigation of the interaction of the

individual genetic predispositions with each other but also their interaction with lifestyle and social aspects of type 2 diabetics' offspring represents the central task in order to be able to take early preventive steps.

The investigation of the interaction between endurance training and genetic predisposition with type 2 diabetics is thus only a subarea for better preventive programs and is supposed to help integrate endurance training into general therapy of type 2 diabetics in an improved and more meaningful way.

The effects of endurance training on the group of genetically predisposed people, but also on manifest type 2 diabetics are manifold and are the subject of this paper. As mentioned in the beginning, there is a genetic predisposition with offspring of type 2 diabetics that increase the risk of this group to fall ill with diabetes type 2. Current research supports the assumption of a correlation between the development of diabetes type 2 and the accumulation of fatty acid in the mitochondrium, which prompted research to inspect the connection between endurance training and fat metabolism more closely. The results of the studies are promising and range from a positive manipulation of muscle fiber distribution to changes of aerobic enzymes and transport protein.

The acceptance among people concerned and doctors is being improved through the unambiguous state of studies and thus adds to positively counteract the epidemiological dimension of the disease.

Lebenslauf

Christian Zauner

Familienstand: ledig

Nationalität: Österreich

Geburtsdatum: 30.12.1972

Geburtsort: Wels, OÖ

1979 – 1983	Volksschule Wels
1983 - 1987	Hauptschule Wels
1987 - 1988	Polytechnischer Lehrgang
1988 - 1992	Lehrling bei den ÖBB Linz
1994 - 1996	Werkmeisterprüfung Maschinenbau und Betriebstechnik
1998 - 2000	Berufsreifeprüfung
2003	Ausbildung zum Staatlich geprüften Fitness Lehrwart an der Bafg Linz
2000-2008	Studium: Sportwissenschaften – Prävention & Rekreation

Literaturverzeichnis

- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P.(1997). The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.*, 14, 1-85.
- Arner P (1997). Regional adiposity in man. *J Endocrinol.*155(2):191-2.
- Atherton PJ, Babraj J, Smith K, Singh J, Rennie MJ,Wackerhage H (2005). Selective adaptation of AMPK-PGC-1 α or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. *FASEB J* 19, 786–788.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA (2004). Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(2):463-78.
- Bloch G, Chase JR, Meyer DB, Avison MJ, Shulman GI, Shulman RG (1994). In vivo regulation of rat muscle glycogen resynthesis after intense exercise. *Am J Physiol* 266: E85-E91
- Bonen A, Joost J. F. P. Luiken ,Arumugam Y,Glatz J, Tandon N, (2000). Acute Regulation of Fatty Acid Uptake Involves the Cellular Redistribution of Fatty Acid Translocase. *The Journal of Biological Chemistry* 275(19):14501-8
- Bonen A, Campbell SE, Benton CR, Chabowski A, Coort SL, Han XX, Koonen DP, Glatz JF, Luiken JJ (2004). Regulation of fatty acid transport by fatty acid translocase/CD36. *Proc Nutr Soc.* 63(2):245-9
- Boulé NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, Tremblay A, Bergman RN, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C; HERITAGE Family Study(2005). Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. *Diabetes Care.*28(1):108-14.
- Burguera B, Proctor D, Dietz N, Guo Z, Joyner M, and Jensen MD(2000). Leg free fatty acid kinetics during exercise in men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E113–E117
- Befroy DE, Petersen KF, Dufour S, Mason G, Graaf R, Rothman D, Shulman (2007). Impaired Mitochondrial Substrate Oxidation in Muscle of Insulin-Resistant Offspring of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, Vol. 56, May
- Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ(2000). Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase-and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 105: 311–320
- Desgorces FD, Chennaoui M, Gomez-Merino D, Drogou C, Bonneau D, Guezennec CY (2004). Leptin, catecholamines and free fatty acids related to reduced recovery delays after training. *Eur J Appl Physiol.*93(1-2):153-8
- Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D.(2001). Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 322: 716-720
- Douglas EB,Petersen KF,Dufour S, Mason G,Graaf R,Rothman D,Shulman G (2007). Impaired Mitochondrial Substrate Oxidation in Muscle of Insulin-Resistant Offspring of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, VOL. 56, 1376-1381
- Devlin JT, Hirshman M, Horton ED, Horton ES (1987). Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM men after single bout of exercise. *Diabetes* 36: 434–439

- Dyck DJ, Heigenhauser GJF, Bruce CR (2006). The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol*, 186, 5–16
- Eriksson KF, Lindgärde F(1998). Malmö Preventiv Trial. *Diabetologia* 41 1010-1016.
- Fell RD et al. Effects of muscle glycogen content on glucose uptake by muscle following exercise. *J Appl Physiol* 52: 434-437, 1982
- Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA (2003). Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(6):2534-40.
- Fischer,H., Gustafsson, T., Sudberg CJ, Norrbom J, Ekman m,Johansson O, Jansson E, (2006). Fatty acid binding protein 4 in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.*, 346(1) 125-130
- Flury,C.; Neverova, M.; Collins, S; Raimbault, S.; Champigny,O.; Levi-Meyrueis, C.; Bouillaud, F.; Seldin, M.F.; Surwit, R.S.; Ricquir, D.; Warden, C.H. (1997). Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet.*, 15(3); 269-272
- Gaster M, Staehr P, Beck-Nielsen H, Schröder HD, Handberg A. (2001). GLUT4 is reduced in slow muscle fibers of type 2 diabetic patients: is insulin resistance in type 2 diabetes a slow, type 1 fiber disease? *Diabetes.* 2001 Jun;50(6):1324-9
- Haber, P. (2005). Leitfaden zur medizinischen trainingsberatung. Rehabilitation bis Leistungsport. Wien NewYork: Springer
- Hagberg JM. (1990). Exercise, fitness und hypertension. Exercise, fitness and health: a consensus of current knowledge. Human Kinetic Books, Champaign, Illinois
- Hansen PA, Lorraine N, May C, Holloszy J, (1998). Increased GLUT-4 translocation mediates enhanced insulin sensitivity of muscle glucose transport after exercise. *J Appl Physiol* 85: 1218-1222
- Helge JW, Watt PW, Richter EA, Rennie MJ, and Kiens B.(2001). Fat utilization during exercise: adaptation to a fat-rich diet increases utilization of plasma fatty acids and very low density lipoproteintriacylglycerol in humans. *J Physiol* 537: 1009–1020
- Helmrich SP, (1991) Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent Diabetes mellitus. *N Engl J Med* 147 325.
- Henriksen E.J. (2002).Exercise Effects of Muscle Insulin Signaling and Action. *J Appl Physiol* 93: 788-796
- Hollman W, Hettinger TH (2000). Sportmedizin. Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin. Stuttgart, New York. Schattauer
- Holloszy JO (1967). Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1967;242:2278–82.
- Holloszy JO (2005). Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 99:338-343
- Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G (2005). Biochemie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Horowitz JF, Klein S (2000). Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr.*72(2 Suppl):558-63
- Hohmann A, Lames M, Letzelter M (2003). Einführung in die Trainingswissenschaft. Wiebelsheim: Limpert Verlag GmbH

- Howald H, Hoppeler H, Claassen H, Mathieu O, Straub R (1985). Influences of endurance training on the ultrastructural composition of the different muscle fiber types in humans. *Pflügers Arch* 403:369–376
- Hübigen A, Franzen A, and Gries FA. Hormonal and metabolic responses to physical exercise in hyperinsulinaemic and nonhyperinsulinaemic type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 4: 57–61
- Irrcher I, Adihetty PJ, Sheehan T, Joseph AM & Hood DA (2003). PPAR γ coactivator-1 α expression during thyroid hormone- and contractile activity-induced mitochondrial adaptations. *Am J Physiol Cell Physiol* 284, C1669–C1677
- Jessen N, Goodyear L (2005). Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 99(1):330-7.
- Jönsson B. (2002). Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*, 45, 5-12
- Juel, C. (2006). Training-induced changes in membrane transport proteins of human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol.*, 96(6); 627-635
- Kennedy JW, Hirschman MF, Gervino EV, Ocel JV, Forse RA, Hoenig SJ, Aronson D, Goodyear LJ, Horton ES (1999). Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 1192-1197
- Kiens B, Essen-Gustavsson B, Christensen NJ, and Saltin B. Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in man: effect of endurance training (1993). *J Physiol* 469: 459–478
- Kiens B. (2006). Skeletal Muscle Lipid Metabolism in Exercise and Insulin Resistance. *Physiol Rev* 86: 205-243
- König D, Deibert P, Dickhuth H-H, Berg A (2006). Bewegungstherapie bei Diabetes mellitus Typ II – metabolische Grundlagen und evidenzbasierte Empfehlungen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin Jahrgang 57, Nr. 10*
- Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R, Salonen JT. (1996). Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch. Intern. Med.* 156
- Marees H (2003). *Sportphysiologie*. Köln: Sortverlag Straus
- Martin D, Carl K, Lehnertz K (2001). *Handbuch Trainingslehre*. Schorndorf: Karl Hofmann
- Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (2003). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York: Thieme
- Minuk HL, Vranic M, Marliss EB, and Hanna AK (1981). Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 240: E458–E464
- Morino K, Petersen KF, Dufour S, Douglas B, Frattini J, Shatzkes N, Neschen S, White M, Bilz S, Sono S, Pypaert M and Shulman G (2005). Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *The Journal of Clinical Investigation*
- Nelson, D. & Cox, B. (2003). *Lehninger Biochemie* (3., vollständig überarbeitete Aufl.). Berlin: Springer
- Nyholm B., Qu Z., Kaal A., Pedersen SB., Gravholt CH., Andersen JL., Saltin B., Schmitz O. (1997). Evidence of an increased number of type IIB muscle fibers in insulin-resistant first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes*, 11, 1822-1828.

- Nyholm B, Nielsen MF, Kristensen K, Nielsen S, Østergård T, Pedersen SB, Christiansen T, Richelsen B, Jensen MD, Schmitz O. (2004). Evidence of increased visceral obesity and reduced physical fitness in healthy insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol.* 150(2):207-14.
- Østergård T, Andersen J, Nyholm B, Sreekumaran L, Saltin B, Schmitz O (2005). Impact of exercise training on insulin sensitivity, physical fitness, and muscle oxidative capacity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: E998–E1005
- Pasman WJ, M. S. Westerterp-Plantenga, Saris WHM (1998). The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 274:280-286,
- Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI (1996). Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med.* 31;335(18):1357-62.
- Petersen, M.D., Sylvie Dufour, Ph.D., Douglas Befroy, Ph.D., Rina Garcia, B.A., and Gerald I. Shulman, M.D. (2004). Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes. *The new england journal of medicine* 350:664-71
- Pokan R, Förster H, Hofmann P, Hörtnagl H, Ledl-Kurkowski E, Wonisch M (2004). *Kompandium der Sportmedizin. Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie.* Wien New York: Springer
- Pruchnic R, Katsiaras A, He J, Kelley DE, Winters C, Goodpaster BH (2004). Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 287(5):E857-62.
- Roepstorff C, Vistisen B, Roepstorff K, Kiens B (2004). Regulation of plasma long-chain fatty acid oxidation in relation to uptake in human skeletal muscle during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 287(4):696-705.
- Saltin B, Astrand PO (1993). Free fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr* 57(suppl):752S-8S.
- Schatz H. (2006). *Diabetologie kompakt.* Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag KG
- Schäfer S, Fritsche A (2004). Genetik und Umwelt in der Pathogenese und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* Jahrgang 58, Nr. 10
- Schrauwen P, van Aggel-Leijssen DP, Hul G, Wagenmakers AJ, Vidal H, Saris WH, van Baak MA (2002). The effect of a 3-month low-intensity endurance training program on fat oxidation and acetyl-CoA carboxylase-2 expression. *Diabetes.* 51(7):2220-6.
- Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P, Hesselink MKC, van Engelshoven JMA, Nicolay K, Saris WHM, Kessels AGH, Kooi ME (2003). The increase in intramyocellular lipid content is a very early response to training. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1610–1616
- Scherbaum W.A., Kiess W. (2004). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG*, 10, 1-11
- Sigal R, Kenney G, Wassermann D, Castaneda-Sceppa C, White R (2006). Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 29(6):1433-8
- Silbernagel S, Klinker R, Pape H, (2004). *Physiologie.* Stuttgart, New York: Thieme
- Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB (2003). Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 20;107(19):2435-9
- Terada S, Goto M, Kato M, Kawanaka K, Shimokawa T, Tabata I (2002). Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 16;296(2):350-4.

- Thamer C, Stumvoll M, Niess A, Tschritter O, Haap M, Becker R, Shirkavand F, Bachmann O, Rett K, Volk A, Häring H, Fritsche A. (2003). Reduced skeletal muscle oxygen uptake and reduced beta-cell function: two early abnormalities in normal glucose-tolerant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 7, 2126-32
- Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E, LaPorte R. (1990). Coffee consumption as trigger for insulin dependent diabetes mellitus in childhood. *BMJ*. 10;300(6725):642-3.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 344 1343-1350.
- Oberbach A, Bossenz Y, Lehmann S, Nieberauer J, Adams V, Paschke R, Schön M, Blüher M, Punkt K, (2006) Altered Fiber Distribution and Fiber-Specific Glycolytic and Oxidative Enzyme Activity in Skeletal Muscle of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29, 895-900
- Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GJF, Grant SM (1996). Progressive effect of endurance training on metabolic adaptations in working skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 270: E265–E272
- Pruchnic R, Katsiaras A, He J, Kelley DE, Winters C, Goodpaster BH (2004). Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 287(5):E857-62
- Ravussin E, Smith SR(2002). Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*, 967, 363-378.
- Reznick R. and Shulman G. (2006). The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis. *J Physiol* 574.1, 33–39
- Ritov V, Menshikova E, Ferrell E, Goodpaster B, Kelley D (2005). Deficiency of Subsarcolemmal Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, Vol. 54: 8-14
- Roden M, (2005). Muscle triglycerides and mitochondrial funktion: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes. *International Journal of Obesity*, 29, 111-115
- Van Loon LJC, Schrauwen-Hinderling VB, Koopman R, WagenmakersAJM, Hesselink MK, Schaart G, Kooi ME, Saris WHM (2003). Influence of prolonged endurance cycling and recovery diet on intramuscular triglyceride content in trained males. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E804–E811
- Van Loon LJC (2004). Use of intramuscular triacylglycerol as a substrate source during exercise in humans. *J Appl Physiol* 97: 1170–1187
- Virtanen SM, Räsänen L, Aro A, Ylönen K, Lounamaa R, Akerblom HK, Tuomilehto J. (1994). Is children's or parents' coffee or tea consumption associated with the risk for type 1 diabetes mellitus in children? *Eur J Clin Nutr*.48(4):279-85
- Volk A, Renn W, Overkamp D, Mehnert B, Maerker E, Jacob S, Balletshofer B, Häring HU, Rett K.(1999). Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 107, 140-147
- Weineck J. (2000). *Optimales Training: leistungsphysiologische Trainingslehre unter besonderer Berücksichtigung des Kinder- und Jugendtrainings*. Spitta-Verlag.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 1047-53

Young JC et al. Carbohydrate- feeding speeds reversal of enhanced glucose uptake in muscle after exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 245: R684-R688, 1983

Zhang D, Zhen-Xiang Liu, Cheol Soo Choi, Liqun Tian, Richard Kibbey, Jianying Dong, Gary W. Cline, Philip A. Wood, Shulman G. (2007). Mitochondrial dysfunction due to long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency causes hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *PNAS*, 17075-17080

Zintl F, Eisenhut A (2004). *Ausdauertraining: Grundlagen, Methoden, Trainingssteuerung*. Blv Buchverlag

Zoladz JA, Semik D, Zawadowska B, Majerczak BJ, Karasinski J, Kolodziejcki L, Duda K, Kilarski WM (2005). Capillary density and capillary-to-fibre ratio in vastus lateralis muscle of untrained and trained men. *Folia Histochemica et Cytobiologica* Vol. 43, No. 1