



UFOP-SCHRIFTEN | RAPSÖL & ERNÄHRUNG

ABSCHLUSSBERICHT

Einfluss von Alpha-Linolensäure auf die Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)-vermittelte Entwicklung von Entzündungsreaktionen im Fettgewebe

Autoren

Dr. med. Michael Kruse, Dr. med. Dipl. Troph. Christian von Loeffelholz, Prof. Dr. med. Andreas F. H. Pfeiffer
Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Abteilung Klinische Ernährung;
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Einfluss von Alpha-Linolensäure auf die Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)-vermittelte Entwicklung von Entzündungsreaktionen im Fettgewebe

Dr. med. Michael Kruse¹

Dr. med. Dipl. Troph. Christian von Loeffelholz^{1,2}

Prof. Dr. med. Andreas F. H. Pfeiffer¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE)
Abteilung Klinische Ernährung
Arthur-Scheunert-Alle 114-116
14558 Nuthetal

²Universitätsklinikum Jena
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Erlanger Allee 101
07747 Jena

Zusammenfassung

Entzündungsreaktionen im Fettgewebe im Rahmen einer Adipositas tragen zur Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus bei. Diese Studie untersucht die Auswirkung von Rapsöl auf die Freisetzung gastrointestinaler Hormone, deren Einfluss auf die Serum-Lipide, auf Leberwerte und auf Entzündungsreaktionen im Fettgewebe in moderat adipösen (BMI 27-35) Probanden. Es konnte gezeigt werden, dass eine isoenergetische tägliche Nahrungsergänzung mit 50 g Rapsöl über vier Wochen im Vergleich zu Olivenöl zu einer Verbesserung von Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegeln sowie von Serum-Leberwerten kommt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass dieses Ernährungsregime zu einer kurzfristigen, positiven Zytokin-Genexpression im subcutanen Fettgewebe führt, die in Übereinstimmung mit neuerer Datenlage in der Literatur auf eine Verbesserung der Insulinsensitivität hindeutet. Ein Zusammenhang zwischen dem Rapsölkonsum, der enteralen GIP-Produktion und einer Entzündungsreaktion konnte nicht gesehen werden. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren (Rapsöl) eine positive kurzzeitige Zytokin-Erhöhung auf der Ebene der Genexpression sowie eine langfristige Verbesserung des Lipid- und

Transaminasen-Profiles bewirken, was auf eine Verbesserung der Leberfunktion, wahrscheinlich durch eine Reduktion der hepatischen Stotose, hinweist.

1. Einleitung

Nahrungsaufnahme führt im Darm innerhalb von Minuten zur Freisetzung von Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) in den Blutkreislauf (1). Diese Peptide binden u. a. im Pankreas an spezifische Rezeptoren und fördern die Insulinsekretion. Neben den Effekten an der Bauchspeicheldrüse haben GLP-1 und GIP Einfluss auf weitere Gewebe: Die Expression entsprechender Rezeptoren wurde auch für andere Organe (z. B. Herz, Gehirn, Fettgewebe) beschrieben (2). GIP wird v. a. nach dem Verzehr langkettiger Fettsäuren freigesetzt (3) (4). Im Fettgewebe bewirkt GIP eine verstärkte Fettsäureaufnahme in Fettzellen (5): In kultivierten Adipozyten steigert es z. B. die Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL), die für die Auslösung von Triacylglycerol aus Chylomikronen und deren Aufnahme in Adipozyten verantwortlich ist (6). Auch Tiermodelle belegen die Bedeutung von GIP für die Fettsäureaufnahme in Fettzellen: Beispielsweise sind GIP Rezeptor-knock out Mäuse bei Zufuhr fettreicher Nahrung vor der Entwicklung einer Fettleibigkeit geschützt (7). Als endokrines Organ ist das Fettgewebe in der Lage, sog. Adipokine zu bilden und in die systemische Zirkulation abzugeben (8). Adiponectin ist ein Adipokin, das in Muskel und Leber die Oxidation von Fettsäuren fördert (9) und dessen Konzentration im Blut bei Fettleibigkeit reduziert ist (10). GIP Rezeptor-knock out Mäuse haben unter fettreicher Ernährung höhere Adiponectin-Spiegel im Blut als Wildtyp Kontrolltiere, mit einer in Folge verbesserten Fettsäureoxidation peripherer Gewebe (11). Der GIP Signalweg könnte also sowohl für eine vermehrte Fettdeposition, als auch für die verringerte Oxidation von Fettsäuren von Bedeutung sein. Klinische Studien an gesunden menschlichen Probanden zeigen, dass eine standardisierte fettreiche Nahrung (Olivenöl oder Butter) über einen Zeitraum von drei Stunden deutlich höhere GIP-Plasmaspiegel nach sich zieht, als die Verabreichung einer kohlenhydratreichen Kontrollnahrung (12). Käme es durch die Verabreichung von Rapsöl, bzw. bedingt durch dessen spezielle Fettsäurenkomposition zu einer Modulation der GIP-Sekretion und -Antwort, dann wäre dies aus metabolischer Sicht potenziell von großem Interesse.

Neben einer erhöhten Fettzellgröße ist die Adipositas durch eine entzündliche Reaktion des Fettgewebes gekennzeichnet (8). Im Kontext dieses

Entzündungsprozesses werden von Adipozyten vermehrt inflammatorische Adipokine (Zytokine) gebildet, insbesondere Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 und Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) (8). Im Rahmen dieser adipositasbedingten Inflammation kommt es auch zur vermehrten Einwanderung von Makrophagen in das Fettgewebe (13), wobei die eingewanderten Zellen ihrerseits Zytokine bilden und so zur Unterhaltung der Entzündungsreaktion beitragen (14). Der exakte Mechanismus, über den Makrophagen das Fettgewebe infiltrieren, ist nicht hinreichend beschrieben, allerdings scheint MCP-1 in diesem Kontext eine wichtige Rolle zu spielen (14). MCP-1 wird im Fettgewebe sowohl von Adipozyten als auch von Gewebsmakrophagen produziert (15) und GIP könnte diesbezüglich von größerer Bedeutung sein. MCP-1 ist auch eng mit der Entwicklung einer Insulinresistenz assoziiert, z. B. sind frühzeitig erhöhte MCP-1-Konzentrationen im Fettgewebe nachweisbar (16). Tiermodelle zeigen in diesem Kontext, dass die über eingewanderte Makrophagen ausgelöste Inflammation des Fettgewebes zur Zytokinbildung beiträgt, die über die Portalvene die Leber erreichen und dort die Insulinempfindlichkeit verändern können (17). Zum Beispiel verringert vermehrt freigesetztes Interleukin-6 die Insulinsensitivität der Leber (18). Folglich scheint über das Fettsäurenmuster der Nahrung mit entsprechendem Einfluss auf die GIP-Sekretion eine Modulation der MCP-1-Bildung denkbar. Damit würde potenziell auch die inflammatorische Aktivität des Fettgewebes gemindert, was letztlich einer Beeinflussung klinischer Endpunkte wie der Insulinresistenz gleichkäme. Dies ist auch für den menschlichen Stoffwechsel denkbar: Eine klinische Interventionsstudie konnte bei adipösen Probanden zeigen, dass sich die einmalige Gabe von 80 g Distel- im Gegensatz zu Palmöl bereits innerhalb von Stunden positiv auf den hepatischen Glukosemetabolismus auswirkte (19). Ferner führte die Verabreichung langkettiger n-3-PUFA an übergewichtige Frauen mit erhöhtem Inflamationsstatus sowie Anzeichen einer Insulinresistenz während einer 12-wöchigen Interventionsstudie zu einer signifikanten Verringerung von Inflamationsmarkern (20). Ob solche Effekte auch über den vermehrten Verzehr von Rapsöl erreichbar sind, ist hingegen bisher noch ungeklärt.

Ausgehend von den genannten Beobachtungen war die **Fragestellung dieser Studie**, ob eine vermehrte Zufuhr von ALA im Rahmen einer Rapsöl-reichen Ernährung im Vergleich zu anderen Nahrungsfetten mit günstigem Profil (z. B. Olivenöl) eine reduzierte GIP-Freisetzung und damit eine verminderte Entzündungsreaktion im Fettgewebe nach einer Mahlzeit bewirkt.

2. Durchführung der Studie

Die Untersuchungen wurden an moderat adipösen (BMI 27-35), männlichen Probanden (Alter 39 – 63 Jahre) durchgeführt. Personen mit Diabetes mellitus oder einer anderen Stoffwechsel- bzw. Systemerkrankung, bzw. mit entsprechender Medikation wurden nicht in die Studie aufgenommen. Nach einer Eingangsuntersuchung, einer Blutentnahme, einer anthropometrischen Vermessung und einem oralem Glukosetoleranztest erfolgte die Randomisierung von insgesamt 18 Probanden in eine Rapsöl-Gruppe (Studiengruppe, n=9) bzw. in eine Olivenöl-Gruppe (Kontrollgruppe, n=9) sowie eine ausführliche diätetische Anweisung.

Die Probanden in der **Rapsöl-Gruppe** erhielten über einen Zeitraum von vier Wochen täglich 50 g Rapsöl (entspricht 4 g ALA pro Tag). Die Probanden in der **Olivenöl-Gruppe** erhielten entsprechend täglich eine mit 50 g Oliven-Öl ($\leq 0,7$ g ALA pro Tag) angereicherte Kost, die sich im Hinblick auf das übrige Fettsäureprofil nicht signifikant von dem der Rapsöl-Gruppe unterschied.

Die gesamte Kost wurde isokalorisch verabreicht; das Körpergewicht sollte sich nicht signifikant verändern. Die Fettzufuhr von maximal 35 Energie-% pro Tag wurde nicht überschritten. Die restliche Makronährstoffverteilung war in beiden Gruppen analog (50-55 % Kohlenhydrate, 15-20 % Protein). Das Oliven- bzw. Rapsöl wurde den Probanden zur Verfügung gestellt. Individuelle Ernährungsberatungstermine wurden zu Beginn sowie im Verlauf (i. d. R. nach zwei Wochen) der Studie durchgeführt.

Nach Ablauf der vier Wochen wurde bei den Probanden nach 12 Stunden Nahrungskarenz eine Laboruntersuchung für GIP, gesamt Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, MCP-1, IL-6, Kreatinin und den Leberparameter Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT) und gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) durchgeführt. Es wurde eine periumbilikale Biopsie des subkutanen Fettgewebes durchgeführt. Anschließend erhielten die Probanden eine Testmahlzeit von ca. 850 kcal (2 Scheiben Toastbrot, 200ml Fresubin[®]-Fertig-Trinklösung und 25 g Öl entsprechend der Studiengruppe). Blutproben wurden im Anschluss über vier Stunden für die post prandiale Bestimmung von GIP, IL-6 und MCP-1 entnommen. Nach Ablauf der vier Stunden wurde erneut eine post prandiale Fettgewebsbiopsie durchgeführt. Aus den Fettgewebsbiopsien wurde RNA isoliert und mittels quantitativer real time

PCR wurden die Genexpression inflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-1 β , IL-8, MCP-1, MCP-2, EMR-1, TNF α , PAI-1) sowie des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 bestimmt. Durch die Bestimmung von alpha-Linolensäure als Biomarker im Plasma vor und nach der Interventionszeit, wurde die Einhaltung der Ölaufnahme (Probanden-Compliance) überprüft.

3. Ergebnisse

Das Körpergewicht blieb jeweils nach Konsum von Rapsöl (RA) und Olivenöl (OL) gemessen am Body-Mass-Index (BMI) über den vierwöchigen Interventionszeitraum konstant (Rapsöl: BMI 28,7 vor bzw. 28,6 kg/m² nach Öleinnahme; Olivenöl BMI vor 29,2 bzw. 29,3 kg/m² nach Öleinnahme). Auch der Körperfettanteil (in Prozent), gemessen mit dem Luftverdrängungsverfahren (sog. BODPOD-Messung), änderte sich weder in der Raps- noch in der Olivenölgruppe (Rapsöl: 29,48 \pm 1,07 % vor bzw. 25,13 \pm 3,23 % nach Öleinnahme; Olivenöl 27,22 \pm 1,37 % vor bzw. 26,73 \pm 1,41 % nach Öleinnahme). Die Supplementierung mit RA führte zu einer Reduzierung von 10% des Gesamt-Cholesterins und von 13% des LDL (für beide P<0.01) im Vergleich zur Olivenölgruppe (Abb. 1).

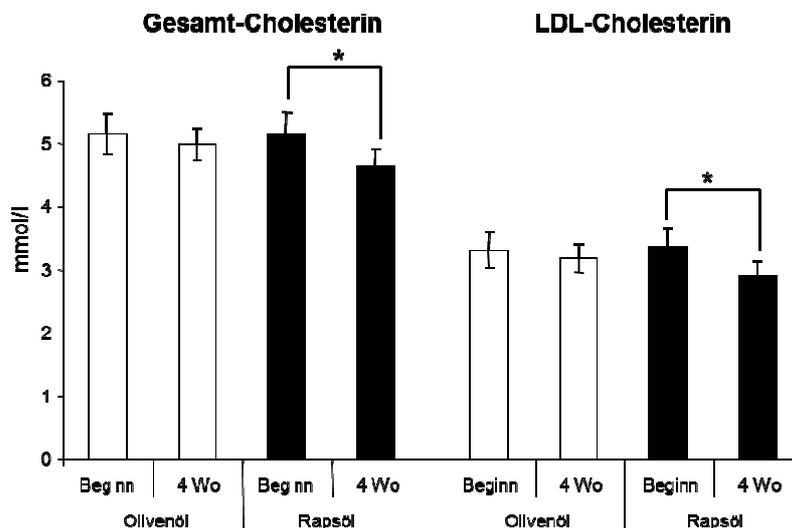


Abb. 1: Eine tägliche Zufuhr von 50g Rapsöl über vier Wochen mit der Nahrung führt zu einer Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins im Serum im Vergleich zu 50g Olivenöl. *P<0.05.

In keiner der beiden Gruppen kam es zu einer Veränderung von HDL-Cholesterin, Triglyzeriden oder freien Fettsäuren (Tab. 1). Weiterhin kam es bei

den Probanden in der Rapsölgruppe zu einer signifikanten Reduktion des Leberenzym Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und zu einer tendenziellen Reduktion des Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALAT) im Serum (Abb. 2).

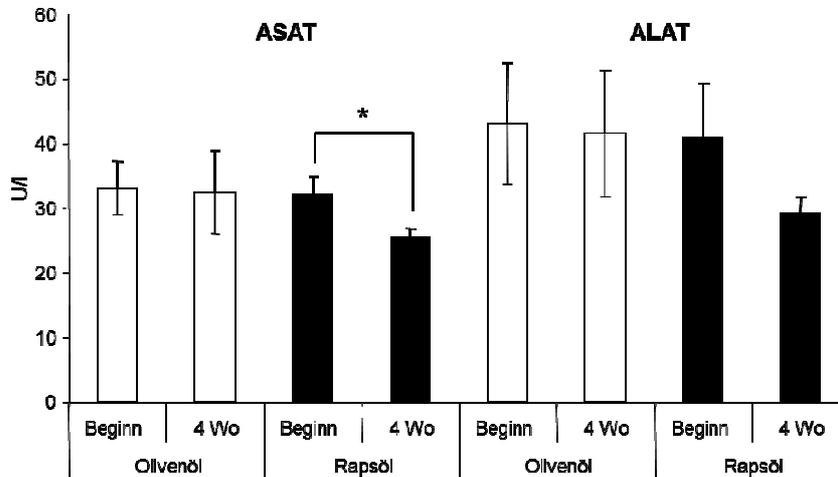


Abb. 2: Eine tägliche Zufuhr von 50g Rapsöl über vier Wochen mit der Nahrung führt zu einer Reduktion der Serum-Transaminasen im Vergleich zu 50g Olivenöl. ASAT = Alanin-Aminotransferase, ALAT = Aspartat-Aminotransferase. *P<0.05.

In keiner der beiden Gruppen kam es zu einer Veränderung von γ GT oder Kreatinin (Tab. 1).

Tab. 1: Bestimmung von HDL-Cholesterin, Triglyzeriden, Freie Fettsäuren, γ GT und Kreatinin vor („Beginn“) und nach („4 Wochen“) vierwöchiger Öleinnahme.

	Olivenöl		Rapsöl	
	Beginn	4 Wochen	Beginn	4 Wochen
HDL (mmol/l)	1,13±0,08	1,19±0,10	1,16±0,06	1,09±0,07
Triglyzride (mmol/l)	1,57±0,42	1,35±0,24	1,53±0,27	1,46±0,23
Freie Fettsäuren (mmol/l)	0,51±0,05	0,49±0,07	0,64±0,06	0,52±0,06
γGT (U/l)	43,4±14,1	41,0±15,4	38,9±6,7	31,9±4,1
Kreatinin (U/l)	84,5±3,2	77,5±6,3	82,0±3,9	73,1±4,5

Nach der vierwöchigen Nahrungsintervention kam es zwischen der RA- und der OL-Gruppe zu keinen Unterschieden für GIP, MCP-1 oder IL-6 im Serum in Probanden nach 12 stündiger Nahrungskarenz im Vergleich zum Beginn der Intervention. Es zeigte sich ebenfalls keine Veränderung dieser Parameter über den vierstündigen post prandialen Verlauf nach der Testmahlzeit (Abb. 3-5).

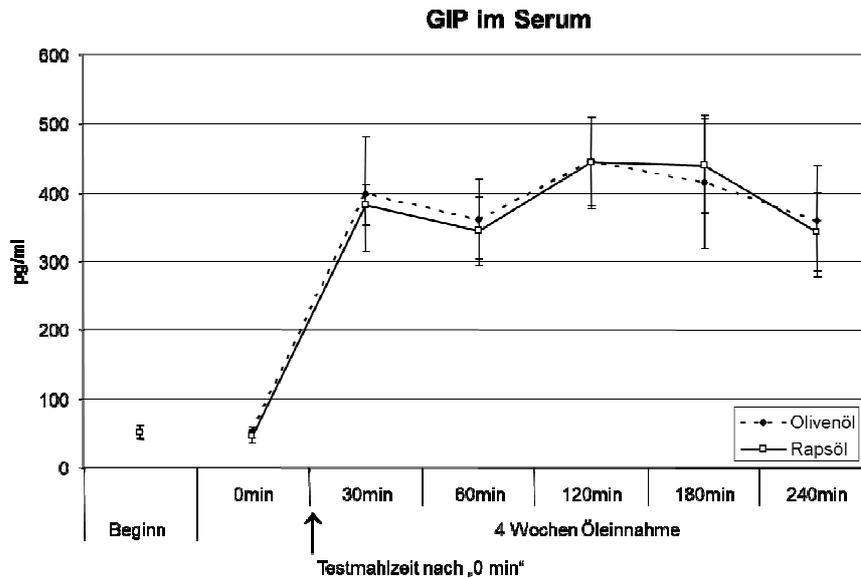


Abb. 3: Bestimmung von GIP im Serum vor („Beginn“) und nach („0 min“) der vierwöchigen Öleinnahme und im post prandialen Verlauf nach der Testmahlzeit.

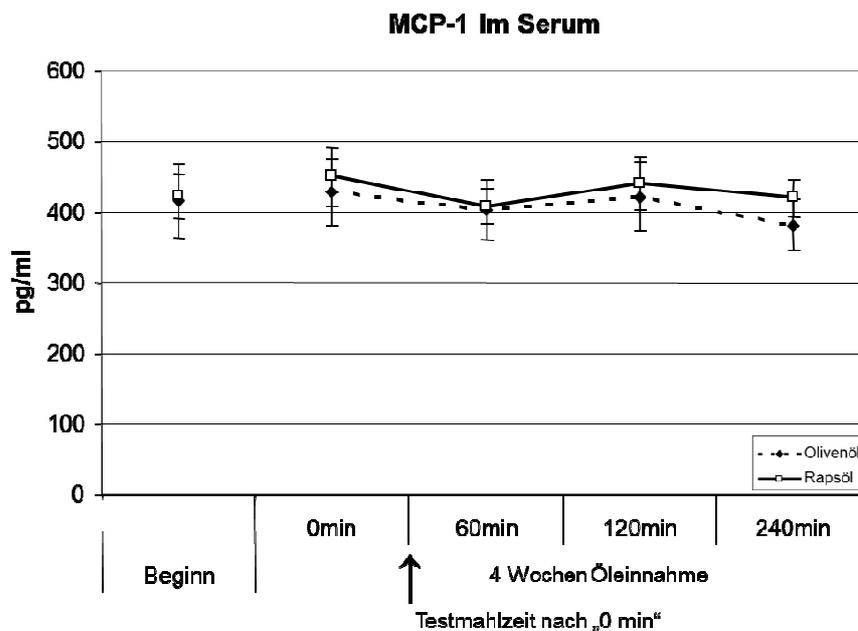


Abb. 4: Bestimmung von MCP-1 im Serum vor („Beginn“) und nach („0 min“) der vierwöchigen Öleinnahme und im post prandialen Verlauf nach der Testmahlzeit.

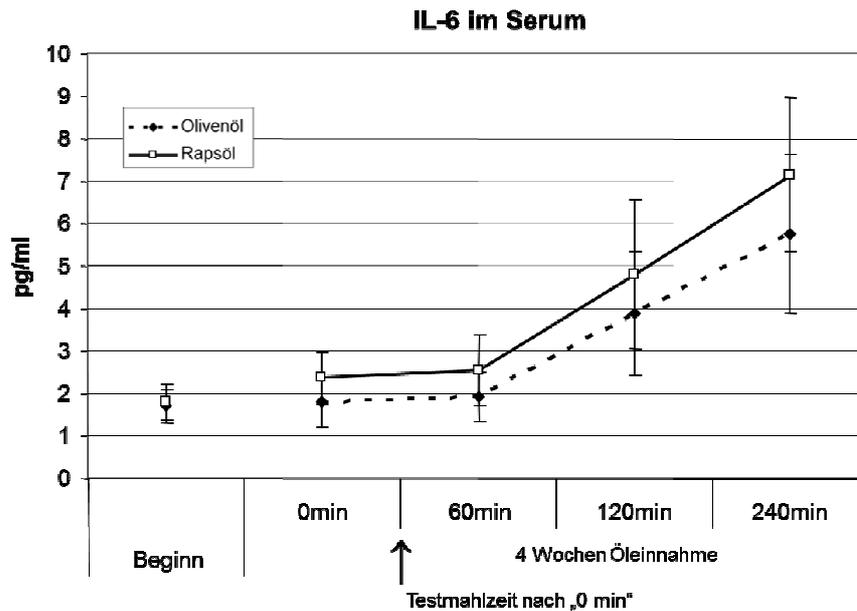


Abb. 5: Bestimmung von IL-6 im Serum vor („Beginn“) und nach („0 min“) der vierwöchigen Öleinnahme und im post prandialen Verlauf nach der Testmahlzeit.

Im Fettgewebe zeigte sich nach vierwöchiger Ernährungsintervention in der Biopsie nach 12 stündiger Nahrungskarenz für IL-6 eine Reduzierung in der Genexpression von 74% in der RA-Gruppe gegenüber der OL-Gruppe ($P < 0.01$) (Abb. 6A). Allerdings zeigte sich post prandial nach vier Stunden in der RA-Gruppe eine kurzfristig erhöhte IL-6 Genexpression (2,11-fach, $P < 0.05$), die in der OL-Gruppe nicht zu beobachten war. Die IL-1 β Genexpression war nach der vierwöchigen Intervention zwischen der RA und OL unverändert, zeigte aber eine kurzfristige post prandiale, 1,61-fache Erhöhung in der RA-Gruppe ($P < 0.05$) (Abb. 6B). Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Genexpression von IL-8 (Abb. 6C) und dem anti-inflammatorischen Zytokin IL-10 (Abb. 6D).

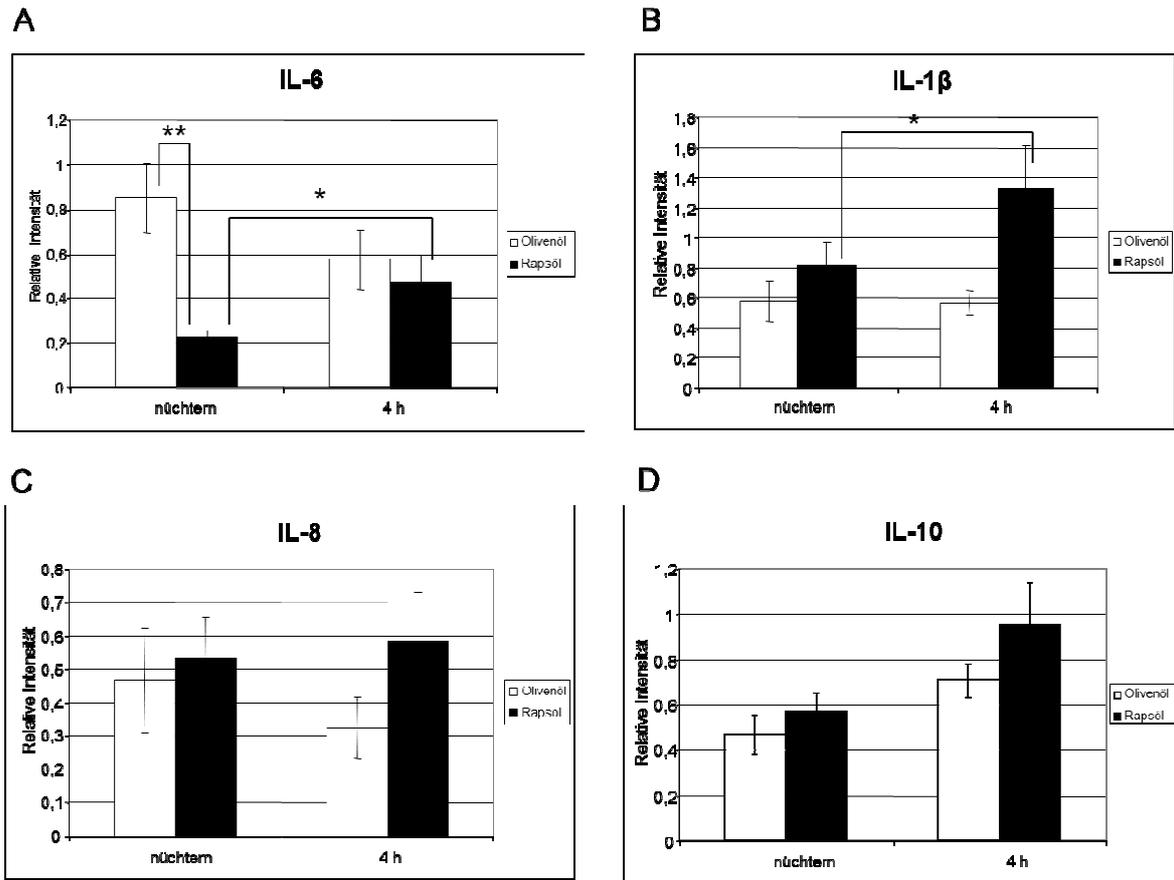


Abb. 6: Genexpression von IL-6 (A), IL-1β (B), IL-8 (C) und IL-10 (D) im subcutanen Fettgewebe nach vierwöchiger Öleinnahme morgens nach 12-stündiger Nahrungskarenz und vier Stunden post prandial nach einer Testmahlzeit. *P<0,05, ** P<0,01.

Für Zytokine, die auf eine Makrophageninfiltration hinweisen, gab es keine Unterschiede nach der vierwöchigen Intervention für MCP-1, MCP-2 oder EMR-1 zwischen der RA- und der OL-Gruppe in der morgendlichen nüchtern-Fettgewebsbiopsie (Abb. 7). Für MCP-1 zeigte sich allerdings post prandial eine gesteigerte Genexpression sowohl in der Ra-Gruppe (1,53-fach, $P<0.01$) als auch in der Ol-Gruppe (1,52-fach, $P<0.05$) (Abb. 7A). Für MCP-2 (Abb. 7B) und EMR-1 (Abb. 7C) zeigte sich eine post prandiale Erhöhung der Genexpression nur in der RA-Gruppe (MCP-2: 1,34-fach; EMR-1: 1,35-fach; beide $P<0.05$).

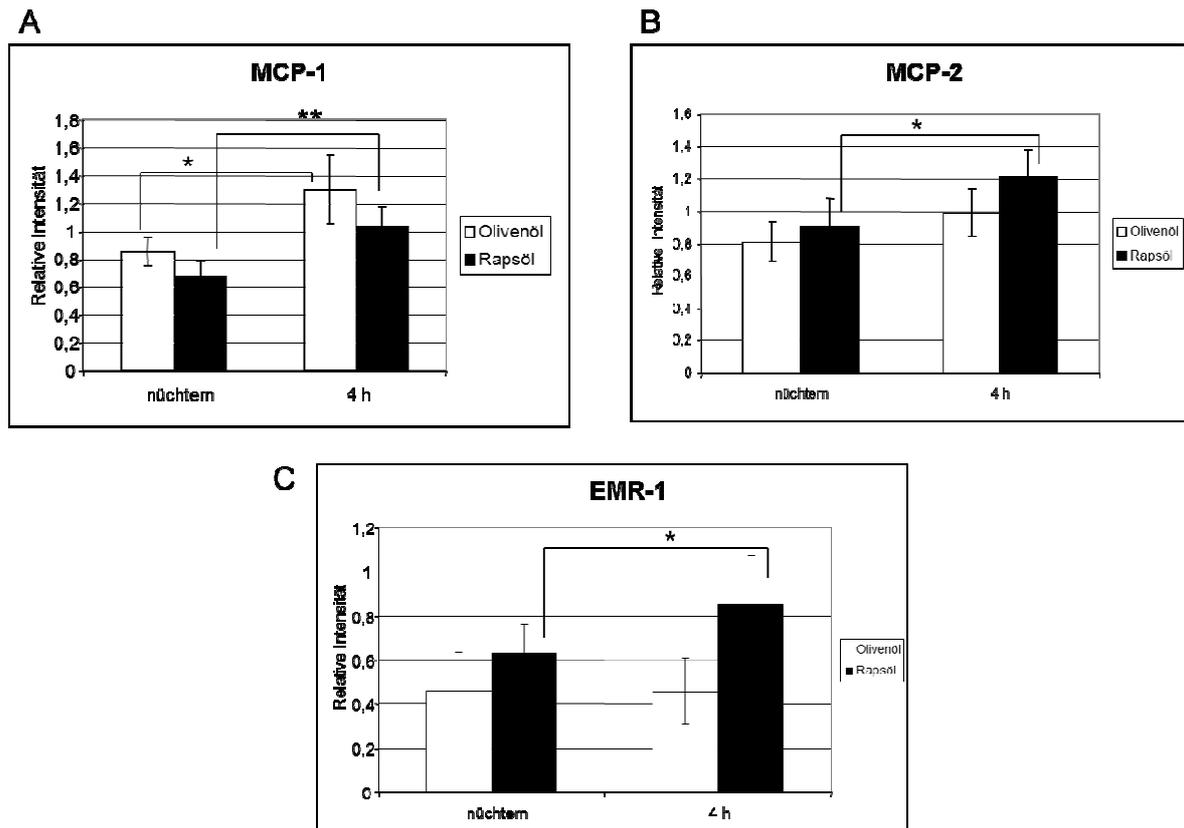


Abb. 7: Genexpression von MCP-1 (A), MCP-2 (B) und EMR-1 (C) im subcutanen Fettgewebe nach vierwöchiger Öleinnahme morgens nach 12-stündiger Nahrungskarenz und vier Stunden post prandial nach einer Testmahlzeit. *P<0,05, ** P<0,01.

Für TNF- α und PAI-1 gab es keine signifikanten Veränderungen nach der vierwöchigen Intervention oder kurzfristig nach der Testmahlzeit (Abb. 8).

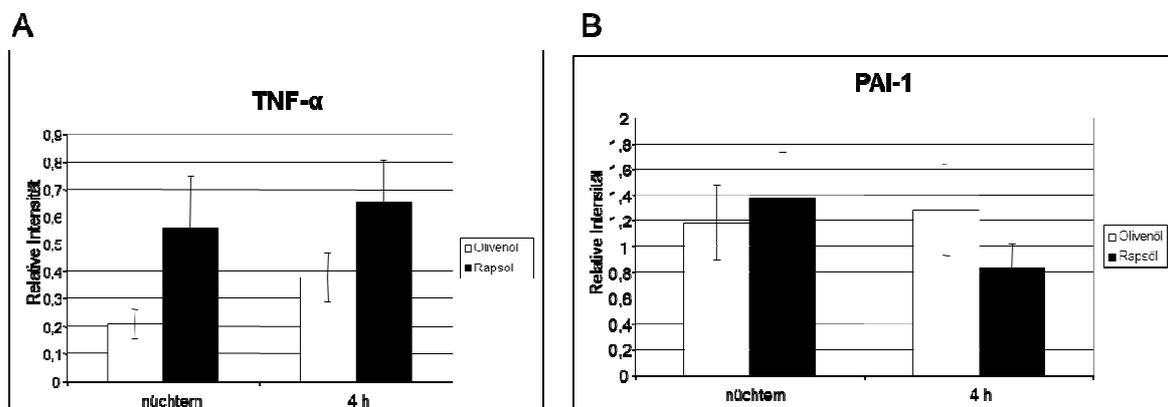


Abb. 8: Genexpression von TNF- α (A) und PAI-1 (B) im subcutanen Fettgewebe nach vierwöchiger Öleinnahme morgens nach 12-stündiger Nahrungskarenz und vier Stunden post prandial nach einer Testmahlzeit. *P<0,05, ** P<0,01.

Es wurde der alpha-Linolensäureanteil (ALA) (in Prozent) am Lipidprofil im Plasma der Probanden als Biomarker vor und nach der vierwöchigen Öleinnahme gemessen. Bei den Probanden in der Rapsöl-Gruppe konnte ein signifikanter ALA-Anstieg nach vier Wochen gesehen werden, was auf eine Einhaltung des vorgegebenen Rapsölkonsums schließen lässt (Abb. 9).

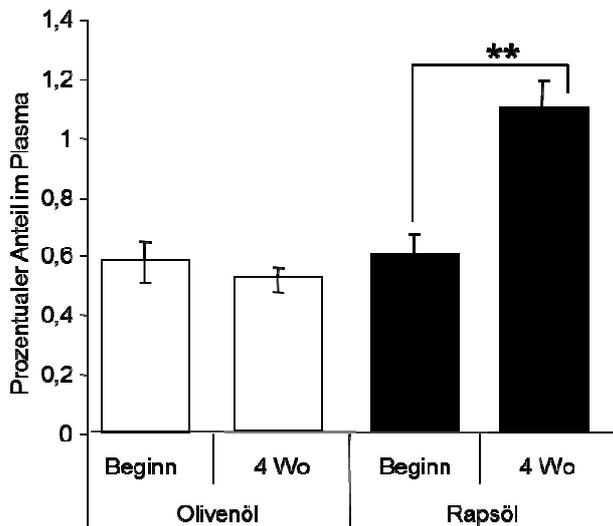


Abb. 9: Bestimmung des alpha-Linolensäureanteils (ALA) am Lipidprofil (in Prozent) im Plasma der Probanden vor („Beginn“) und nach („4 Wo“) einer vierwöchigen Öleinnahme. Eine tägliche Zufuhr von 50g Rapsöl führt zu einer signifikanten ALA-Erhöhung. **P<0.01.

4. Bewertung der Ergebnisse

Diese Studie zeigt deutlich eine positive Beeinflussung des Serum-Lipidprofils moderat adipöser männlicher Probanden nach Konsum einer mit täglich 50 g Rapsöl supplementierten isokalorischen Kost über vier Wochen. Dabei kam es zu einer Reduktion des gesamt- und LDL-Cholesterins bei unveränderten Serum-Spiegeln von HDL-Cholesterin, Triglyceriden und freien Fettsäuren. Eine finnische Studie konnte ebenfalls eine Verbesserung des Fettsäureprofils in 20 Personen nach dreiwöchigem Verzehr einer Rapsöl-reichen Kost zeigen (21). Hier wurde im cross-over Design ein positiver Effekt von Rapsöl in Form von Margarine im Vergleich zu einer hauptsächlich aus gesättigten Fetten bestehenden Kost beschrieben. Wir konnten ähnliche Effekte nach Rapsölkonsum zeigen, haben allerdings zum Vergleich Olivenöl, ein neben dem Rapsöl ebenfalls als hochwertig angesehenes Öl, benutzt.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass eine Rapsöl-reiche Kost in unserem Probandenkollektiv die Serum-Transaminasen (insbesondere ASAT) senkt, was auf eine Verbesserung der Leberfunktion schließen lässt. Da die Probanden mit einem BMI von 27-35 moderat adipös waren, ist davon auszugehen, dass auch eine leichte Fettlebererkrankung (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung) vorgelegen hat. Diese könnte damit durch den Rapsölkonsum eine Verbesserung erfahren haben. Eine spezifische Therapie der nicht-alkoholischen Fettleber ist bisher nicht bekannt. Empfehlungen beziehen sich auf körperliche Bewegung und allgemeine diätetische Maßnahmen mit dem Ziel der Gewichtsreduktion. Masterton et al. hat in einer Übersichtsarbeit dargestellt, dass die Verabreichung von n-3 ungesättigten Fettsäuren einen positiven Effekt auf die Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung hat (22). Wir konnten diese Beobachtung in dieser Studie nach dem Verzehr von Rapsöl bestätigen und mögliche molekulare Mechanismen aufzeigen. Der Verzehr von Rapsöl als therapeutische Option zur Therapie einer Fettlebererkrankung sollte in Erwägung gezogen und in weiteren Studien untersucht werden.

Chronisch erhöhte Serum-Zytokin-Spiegel, insbesondere IL-6, resultieren bei Adipositas aus dem Fettgewebe und induzieren eine periphere und hepatische Insulinresistenz (23) (24). Kurzfristig erhöhte IL-6 Serumspiegel hingegen verbessern die Insulinsensitivität. So verursacht Muskelarbeit eine kurzfristige, bis zu 100-fach erhöhte, IL-6 Konzentrationserhöhung, wobei hier die Interleukin-Produktion aus dem Muskelgewebe stammt (25) (26). Für eine Schlüsselrolle einer kurzfristigen IL-6 Erhöhung bei der Insulinsensitivität spricht ebenfalls der kürzlich beschriebene Zusammenhang, dass die Verbesserung der hepatischen Insulinsensitivität durch Adiponektin durch einen IL-6 abhängigen Signalweg vermittelt wird (27). Die Genexpressionsanalysen aus dem subcutanen Fettgewebe zeigen, dass eine Rapsöl-angereicherte Ernährung einerseits langfristig die IL-6-Genexpression senkt, andererseits diese aber kurzfristig (post prandial) steigert. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine kurzfristige, positive Interleukinerhöhung auch durch Nahrung induziert werden kann. Diese Veränderungen waren in unserer Studie nicht anhand der Serum-Konzentrationen zu messen, da sich zwischen der Raps- und der Olivenöl-Gruppe weder nach vier Wochen Öleinnahme noch post prandial nach der Testmahlzeit Unterschiede in dem Serumwerten von IL-6 oder MCP-1 zeigten.

Ein Zusammenhang zwischen dem Rapsölkonsum, der enteralen GIP-Produktion und einer Entzündungsreaktion, wie in der Fragestellung formuliert, konnte nicht gesehen werden.

5. Ausblick

Die Fettleber stellt ein zunehmendes Problem der westlichen Kultur dar, für das momentan keine effektiven Therapieoptionen etabliert sind. Die hier beobachtete Verbesserung der Transaminasen passt gut zu einer Reduktion des hepatischen Fettgehaltes durch Rapsöl. Dies ließe sich z.B. durch eine Hemmung der Fettsynthese in der Leber erklären. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie z. B. die Umwandlungsprodukte der alpha-Linolensäure Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure, sind sehr effektive Hemmer des lipogenen Transkriptionsfaktors „ChREBP – Carbohydrate Response Element Binding Protein“ (28) womit auch ein plausibler Mechanismus darstellbar ist. Diese Wirkung des Rapsöls wäre somit ein gutes Argument für die Verwendung von Rapsöl in Margarinen und anderen Nahrungsfetten und könnte therapeutisch bei Menschen mit Zuckerstoffwechselstörungen und Fettleber verwendet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Drucker DJ: The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3:153-165, 2006
2. Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI: Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology* 133:2861-2870, 1993
3. Ohneda A, Kobayashi T, Nihei J: Response of gastric inhibitory polypeptide to fat ingestion in normal dogs. *Regul Pept* 8:123-130, 1984
4. Kwasowski P, Flatt PR, Bailey CJ, Marks V: Effects of fatty acid chain length and saturation on gastric inhibitory polypeptide release in obese hyperglycaemic (ob/ob) mice. *Biosci Rep* 5:701-705, 1985
5. Beck B, Max JP: Gastric inhibitory polypeptide enhancement of the insulin effect on fatty acid incorporation into adipose tissue in the rat. *Regul Pept* 7:3-8, 1983
6. Knapper JM, Puddicombe SM, Morgan LM, Fletcher JM: Investigations into the actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like

peptide-1(7-36)amide on lipoprotein lipase activity in explants of rat adipose tissue. *J Nutr* 125:183-188, 1995

7. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y: Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 8:738-742, 2002

8. Trayhurn P: Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 184:285-293, 2005

9. Kadowaki T, Yamauchi T: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439-451, 2005

10. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-1935, 2001

11. Naitoh R, Miyawaki K, Harada N, Mizunoya W, Toyoda K, Fushiki T, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N: Inhibition of GIP signaling modulates adiponectin levels under high-fat diet in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 376:21-25, 2008

12. Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J, Hermansen K: Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 69:1135-1143, 1999

13. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796-1808, 2003

14. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM: Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 118:2992-3002, 2008

15. Fain JN: Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 74:443-477, 2006

16. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U: Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2276-2283, 2007

17. Tordjman J, Guerre-Millo M, Clement K: Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes Metab* 34:658-663, 2008

18. Sabio G, Das M, Mora A, Zhang Z, Jun JY, Ko HJ, Barrett T, Kim JK, Davis RJ: A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* 322:1539-1543, 2008

19. Clore JN, Stillman JS, Li J, O'Keefe SJ, Levy JR: Differential effect of saturated and polyunsaturated fatty acids on hepatic glucose metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E358-365, 2004

20. Browning LM, Krebs JD, Moore CS, Mishra GD, O'Connell MA, Jebb SA: The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on

inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab* 9:70-80, 2007

21. Iggman D, Gustafsson IB, Berglund L, Vessby B, Marckmann P, Riserus U: Replacing dairy fat with rapeseed oil causes rapid improvement of hyperlipidaemia: a randomized controlled study. *J Intern Med* 270:356-364, 2011

22. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC: Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 31:679-692, 2010

23. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4196-4200, 1997

24. Ogawa W, Kasuga M: Cell signaling. Fat stress and liver resistance. *Science* 322:1483-1484, 2008

25. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, Prelovsek O, Hohnen-Behrens C, Watt MJ, James DE, Kemp BE, Pedersen BK, Febbraio MA: Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 55:2688-2697, 2006

26. Pedersen BK, Febbraio MA: Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 88:1379-1406, 2008

27. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Okazaki Y, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M, Kadowaki T: Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab* 13:401-412, 2011

28. Dentin R, Benhamed F, Pegorier JP, Fougelle F, Viollet B, Vaulont S, Girard J, Postic C: Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. *J Clin Invest* 115:2843-2854, 2005



Herausgeber:

UNION ZUR FÖRDERUNG VON
OEL- UND PROTEINPFLANZEN E.V. (UFOP)

Claire-Waldoff-Straße 7 · 10117 Berlin

info@ufop.de · www.ufop.de