

Diplomarbeit

**Pilotprojekt: Neuro-Immunologische Intervention bei
Metabolischem Syndrom**

(Beeinflussung von Nerven und Abwehrsystem bei Stoffwechselrisiko)

eingereicht von

David Wippel

Mat. Nr.: 9930994

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Hermann Toplak

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Tatjana Stojakovic

OA Dr. Antonella de Campo

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Danksagung

Für die ausgezeichnete Betreuung meiner Diplomarbeit möchte ich mich recht herzlich bei folgenden Personen bedanken:

Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak, der mich mit viel Engagement und guten Ideen bei der Ausführung dieser Arbeit unterstützt hat. Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. Tatjana Stojakovic, die durch zuverlässige und schnelle Auswertung der Daten einen reibungslosen Ablauf garantierte. und mir stets beratend zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern der Lipidambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, allen voran OA Dr. Antonella de Campo, die nicht nur zur Ausführung und Planung der Studie einen großen Teil beigetragen hat, sondern auch mit persönlichem Einsatz das Komplettieren meiner Arbeit ermöglichte.

Des Weiteren gilt mein Dank Mag. Dr. Markus Stark, der die Idee zu dieser klinischen Studie hatte und mit dessen Hilfe viele neurophysiologische Fragen geklärt werden konnten.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Familie, sowie an meine Freunde, die mich bei der Fertigstellung meiner Arbeit unterstützt haben. Besonderen Dank gilt meinen Eltern und deren Lebensgefährten, da sie mir während des gesamten Medizinstudiums ideellen und materialen Rückhalt boten und mir so meinen Berufswunsch ermöglichten. Außerdem danke ich meiner Schwester Stephanie, die mir durch ihr sprachliches Geschick über so manche linguistischen Hürden half.

Schließlich gebührt großer Dank meiner Lebensgefährtin Claudia, die nicht nur einen wichtigen Teil zur Vervollständigung der Arbeit beigetragen hat, sondern mir auch seit Jahren in allen Lebenssituationen liebevoll zur Seite steht.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Eidesstattliche Erklärung | I |
| Danksagung | II |
| Inhaltsverzeichnis | III |
| Glossar und Abkürzungen | V |
| Abbildungsverzeichnis | VII |
| Tabellenverzeichnis | IX |
| Zusammenfassung | X |
| Abstract | XI |
| | |
| 1. Einleitung | 1 |
| Das Metabolische Syndrom | 2 |
| 1.1 Definition | 3 |
| 1.2 Epidemiologie | 5 |
| 1.2.1 Häufigkeit des Metabolischen Syndroms in Österreich | 5 |
| 1.3 Insulin als zentrales Stoffwechselformon | 6 |
| 1.3.1 Struktur und Biosynthese | 6 |
| 1.3.2 Zelluläre Mechanismen der Insulinausschüttung | 7 |
| 1.3.3 Der Insulinrezeptor | 10 |
| 1.3.3.1 Aufbau und Funktion | 10 |
| 1.3.3.2 Die Rolle der AMPK und L-Tyrosin beim Metabolischen Syndrom | 11 |
| 1.3.4 Aufgaben des Insulins im Körper | 14 |
| 1.4 Pathophysiologie und Insulinresistenz | 15 |
| 1.5 Diagnostik | 18 |
| 1.5.1 Bauchumfang | 18 |
| 1.5.2 Waist-to-hip-Ratio | 18 |
| 1.5.3 Insulinresistenz | 19 |
| 1.5.4 Dyslipidämie | 20 |
| 1.6. Folgen | 21 |
| 1.7 Therapie und Prävention | 23 |
| | |
| 2. Material und Methoden | 25 |
| 2.1 Fragestellung der Studie und Studiendesign | 25 |

| | | |
|-----|--|----|
| 2.2 | Medikationsphase und Beobachtungszeitraum | 25 |
| 2.3 | -Auswahl der StudienteilnehmerInnen | 27 |
| 2.4 | -Aufklärung der StudienteilnehmerInnen | 29 |
| 2.5 | Untersuchungsmethode | 30 |
| 2.6 | Zielparameter | 30 |
| 2.7 | Auswertung..... | 32 |
| 3. | Ergebnisse | 33 |
| 3.1 | Gruppe A – Placebo-Gruppe | 33 |
| 3.2 | Gruppe B - L-Tyrosin-Gruppe | 35 |
| 3.3 | Ergebnisse aus Gruppe A und Gruppe B im Vergleich..... | 37 |
| 3.4 | SF-36-Fragebogen | 47 |
| 4. | Diskussion..... | 52 |
| 4.1 | Glukose- und Fettstoffwechsel | 53 |
| 4.2 | SF-36-Fragebogen | 58 |
| 5. | Literaturverzeichnis | 59 |
| 6. | Anhang..... | 64 |
| 6.1 | Projektplan..... | 64 |
| 6.2 | HACCP-Zertifikat | 65 |
| 6.3 | Muster Einverständniserklärung | 66 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-------------------|---|
| µU/ml | Mikro-Units pro Milliliter |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AMPK | 5'Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase |
| Apo A1 | Apolipoprotein A-I |
| Apo B | Apolipoprotein B |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BMI | Body-Mass-Index |
| cAMP | Cyclisches Adenosinmonophosphat, |
| cm | Zentimeter |
| CRP | C-Reaktives Protein |
| GIP | Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid |
| GLP-1 | Glucagon-like Peptide 1 |
| GRB2 | Growth factor receptor-bound protein 2 |
| GSK3 | Glykogen-Synthase-Kinase 3 |
| GTP | Guanosintriphosphat |
| HbA1c | Hämoglobin A1c |
| HDL | High-density-Lipoprotein |
| HMG-CoA-Reduktase | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase |
| HOMA-IR | Homeostasis model assessment für Insulinresistenz |
| IE/kg | Internationale Einheiten/Kilogramm |
| IR | Insulinresistenz |
| K ⁺ | Kalium |
| kcal | Kilokalorien |
| kg | Kilogramm |

| | |
|-------------------|--|
| kg/m ² | Kilogramm/Körpergröße zum Quadrat |
| LDL | Low-density-Lipoprotein |
| LKB1 | Proteinkinase LKB1 |
| Lp(a) | Lipoprotein(a) |
| mg | Milligramm |
| mg/dl | Milligramm/Deziliter |
| mmol/l | Millimol/Liter |
| Na ⁺ | Natrium |
| ng/ml | Nanogramm/Milliliter |
| oGTT | oraler Glukosetoleranztest |
| p. o. | per os |
| PAI-1 | Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 |
| PDE3B | Phosphodiesterase 3B |
| PFK-2 | Phosphofruktokinase 2 |
| Ras | Rat sarcoma (Proto-Onkogen) |
| Sos | Son of sevenless (GDP/GTP-Austauschfaktor) |
| TYR | Tyrosin |
| VLDL | Very-low-density-Lipoprotein |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1_Das Metabolische Syndrom als kardiovaskulärer Risikofaktor nach Wascher [6]

Abbildung 2_Das humane Insulin [16]

Abbildung 3_Glucose-induzierte Insulinsekretion in der B-Zelle der LANGERHANSsche-Inseln [16]

Abbildung 4_Die Insulinzelle [21]

Abbildung 5_Regulation und Wirkungsweise der AMPK [21]

Abbildung 6_Tyrosin [17]

Abbildung 7_Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms [11]

Abbildung 8_Erhöhung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität bei Menschen mit Metabolischem Syndrom [34]

Abbildung 9_L-Tyrosinkonzentrationen und Standardabweichungen der beiden Gruppen im Verlauf der Studie

Abbildung 10_HOMA-IR und dessen Standardabweichungen der beiden Gruppen im Verlauf der Studie

Abbildung 11_HOMA-IR der Gruppe A und Gruppe B

Abbildung 12_Triglyzeride beider Gruppen im Verlauf der Studie

Abbildung 13_VLDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Abbildung 14_LDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Abbildung 15_HDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Abbildung 16_Apo B beider Gruppen im Verlauf der Studie

Abbildung 17_Apo AI beider Gruppen im Verlauf der Studie

Abbildung 18_SF-36 Subskalen am Beginn und am Ende der Studie verglichen zu Stichproben der deutschen Gesamtpopulation, Gruppe A

Abbildung 19_Summenskala SF-36 Fragebogen, Gruppe A

Abbildung 20_SF-36 Subskalen am Beginn und am Ende der Studie verglichen zu Stichproben der deutschen Gesamtpopulation, Gruppe B

Abbildung 21_Summenskala SF-36 Fragebogen, Gruppe A

Abbildung 22_Tyrosinkonzentrationen der einzelnen Patienten der Gruppe B

Abbildung 23_Tyrosinkonzentrationen der einzelnen Patienten der Gruppe A

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1_Kriterien zur Definition des Metabolischen Syndroms [8]

Tabelle 2_Definition und Diagnose des Diabetes mellitus und dessen Vorstufen mittels oGTT-WHO 2006 [8]

Tabelle 3_Referenzbereiche des HOMA-Index

Tabelle 4_Erkrankungen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind [36]

Tabelle 5_Durchgeführte Untersuchungen zu den jeweiligen Terminen

Tabelle 6_Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 7_Liste der zu analysierenden Blutparameter

Tabelle 8_Mittelwerte (Standardabweichungen) und Mediane (25-75 Perzentile) der erhobenen Parameter aller 3 Termine, Gruppe A

Tabelle 9_Mittelwerte und Standardabweichungen-oGTT, Gruppe A

Tabelle 10_Mittelwerte (Standardabweichungen) und Mediane (25-75 Perzentile) der erhobenen Parameter aller 3 Termine, Gruppe B

Tabelle 11_Mittelwerte und Standardabweichungen-oGTT, Gruppe B

Tabelle 12_HOMA-IR der Gruppe A und Gruppe B

Tabelle 13_Triglyzeride beider Gruppen im Verlauf der Studie

Tabelle 14_VLDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Tabelle 15_LDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Tabelle 16_HDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Tabelle 17_Apo B beider Gruppen im Verlauf der Studie

Tabelle 18_Apo AI beider Gruppen im Verlauf der Studie

Tabelle 19_Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppe A und der deutschen Normstichprobe der acht Subskalen des SF-36 Fragebogens

Tabelle 20_Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppe B und der deutschen Normstichprobe der acht Subskalen des SF-36 Fragebogens

Zusammenfassung

Einleitung: Das Metabolische Syndrom bestehend aus Adipositas oder viszeraler Fettverteilung, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörung, stellt - mit all seinen Begleiterkrankungen - ein großes Risikopotenzial für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Da die Prävalenz seit Jahren stetig ansteigt und somit immer mehr Kosten auf diesem Gesundheitssektor entstehen, kommt der Früherkennung und Behandlung des Metabolischen Syndroms eine besondere Bedeutung zu.

Diese Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob durch die Gabe der natürlichen Aminosäure L-Tyrosin - mittels neuroimmunologischer Intervention an der Insulinzelle - ätiologische Aspekte dieses Syndroms positiv beeinflusst werden können und so das Risiko für Folgeerkrankungen reduzieren werden kann.

Material und Methoden: An der klinischen Pilotstudie nahmen 12 ProbandInnen im Alter zwischen 24 und 65 Jahren teil, die nach den NCEP ATP III an einem Metabolischen Syndrom litten. Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wurde L-Tyrosin mit einem Placebo verglichen. Hierzu wurden die StudienteilnehmerInnen in zwei Gruppen à 6 Personen aufgeteilt. Ergänzend zu den drei ambulanten Kontrolluntersuchungen nach 0, 6 und 12 Wochen füllten die TeilnehmerInnen am Beginn und am Ende der Studie einen Fragebogen (SF-36) zur Beurteilung des persönlichen Gesundheitszustandes aus.

Ergebnisse: Wir konnten aufgrund der geringen TeilnehmerInnenzahl keine relevanten signifikanten Änderungen in den beiden Gruppe im Laufe der Studie feststellen. Jedoch zeichnete sich in der L-Tyrosin-Gruppe im Verlauf ein positiver Trend im Sinne einer Verbesserung des Glukose- und Fettstoffwechsels ab. Stärkere Änderungen zwischen dem Beginn und dem Ende der Studie zeigten die Parameter HOMA-IR (-14,3%), Insulins_{2120min} (-38,3%), C-Peptides_{10min} (-14,7%), C-Peptids_{2120min} (-22,3%), Triglyzeriden (-39,8%) und VLDL-C (-33,5%). Direkte Zusammenhänge zur Gabe von L-Tyrosin konnten zumindest bei dieser Dosierung und Fallzahl aber nicht hergestellt werden.

Diskussion: Es bleibt die Frage offen, ob sich durch eine höhere Dosierung und größere TeilnehmerInnenzahl die positiven Trends in der L-Tyrosin-Gruppe als signifikante Änderungen präsentieren würden. Dies sollte in einer Nachfolgestudie mit der entsprechenden Fallzahl und adäquater Dosierung überprüft werden.

Abstract

Introduction: Metabolic Syndrome, uniting the symptoms obesity or visceral fat distribution, insulin resistance, hypertension and lipid metabolism disorders, increases - along with all its concomitant diseases - the risk of developing cardiovascular disease. Since its prevalence has continuously increased in the past years, thus causing rising costs in health care, early diagnosis and effective treatment of Metabolic Syndrome have become particularly important.

This thesis deals with the question whether the administration of the natural amino acid L-tyrosine can – by means of neuroimmunological intervention on the insulin cell – positively influence aetiological aspects of this syndrome and thus reduce the risk of developing sequelae.

Material and methods: 12 participants between the age of 24 and 65 suffering from Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III took part in this clinical pilot study. In the course of the clinical research, L-tyrosine was compared to a placebo. The 12 participants were divided into two groups of six. In addition to the three ambulant control examinations after 0, 6 and 12 weeks, each participant was asked to fill in a questionnaire (SF-36) to determine the personal state of health at the beginning and the end of the study.

Results: Due to the limited number of participants we were not able to observe relevant significant changes within the two groups in the course of the study.

The L-tyrosine group, however, showed a positive trend in terms of an amelioration of the glucose and lipid metabolism. More significant changes between the beginning and the end of the study were shown by the parameters HOMA-IR (-14,3%), Insulins_{2_{120min.}} (-38,3%), C-Peptides_{1_{0min}} (-14,7%), C-Peptides_{2_{120min}} (-22,3%), triglycerides (-39,8%) and VLDL-C (-33,5%). Due to the low number of participants and the low dosage, a direct connection with the administration of L-tyrosine could, however, not be established.

Discussion: It remains open whether the positive trends in the L-tyrosine group would transform into more significant changes in the case of higher dosage and an increased number of participants. This should be verified in further studies with a higher number of participants and an adequate dosage of L-tyrosine.

1. Einleitung

Jedes Jahr sterben weltweit 18 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen, wobei Diabetes, Hypertonie, Rauchen und Dyslipidämie als bedeutendste Risikofaktoren gelten. [1]

Ungefähr 52 Millionen diagnostizierte Diabetiker leben laut Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2011) in Europa. Diabetes mellitus Typ 2 betrifft ca. 8,4% der Männer und 7,8% der Frauen im Alter von 20 - 79 Jahren. Für das Jahr 2025 erwartet die WHO einen Anstieg auf 300 Millionen Diabetiker weltweit, was einer Prävalenz von 5,4% entspricht. [2]

Risikofaktoren für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 sind in westlichen Industrienationen meist Übergewicht (BMI 25,0 kg/m² - 29,9 kg/m²) bzw. Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²), Bewegungsarmut und das Metabolische Syndrom. [2] Letzteres inkludiert neben einer Störung im Glukosestoffwechsel auch Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und vermehrtes viszerales Fett (gemessen am Taillenumfang) und stellt eine besondere Gefahr für die Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen dar. In einer Studie aus dem Jahr 2003 konnte aufgezeigt werden, dass 87% aller Diabetiker in Amerika ein Metabolisches Syndrom aufwiesen. [3]

Die Kosten für die Behandlung auf diesem Gesundheitssektor steigen aufgrund der zunehmenden Prävalenz stetig an. So werden laut Daten der WHO (2011) in den westlichen Ländern 2% - 8% der gesamten Gesundheitsausgaben alleine für die Behandlung von Adipositas, einem Aspekt des Metabolischen Syndroms, benötigt.

Durch diese epidemiologische Entwicklung kommt der Früherkennung und Behandlung des Metabolischen Syndroms eine besondere Bedeutung zu.

Ziel unserer Untersuchung/Studie war, ob durch die Gabe einer natürlichen Substanz wie der Aminosäure L-Tyrosin, verschiedene Aspekte des Metabolischen Syndroms in günstiger Weise beeinflusst werden, und dadurch in weiterer Folge das kardiovaskuläre Risiko reduziert werden kann. L-Tyrosin zeigte schon in anderen Fragestellungen, wie zum Beispiel bei Depression, oder Verbesserung der kognitiven und körperlichen Leistungsfähigkeit, einen positiven Einfluss, wurde jedoch bisher nicht in stoffwechselrelevanten Fragestellungen untersucht.

Das Metabolische Syndrom

Das Metabolische Syndrom gilt als klinische Vorstufe für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. [4] Es ist keine Krankheit per se, es ist vielmehr ein Zustand, der das atherosklerotische Basisrisiko beeinflusst. [5]

Eine ganze Reihe von phänotypischen Komponenten charakterisiert das Metabolische Syndrom. In Abbildung 1 sind einige dieser Aspekte dargestellt.

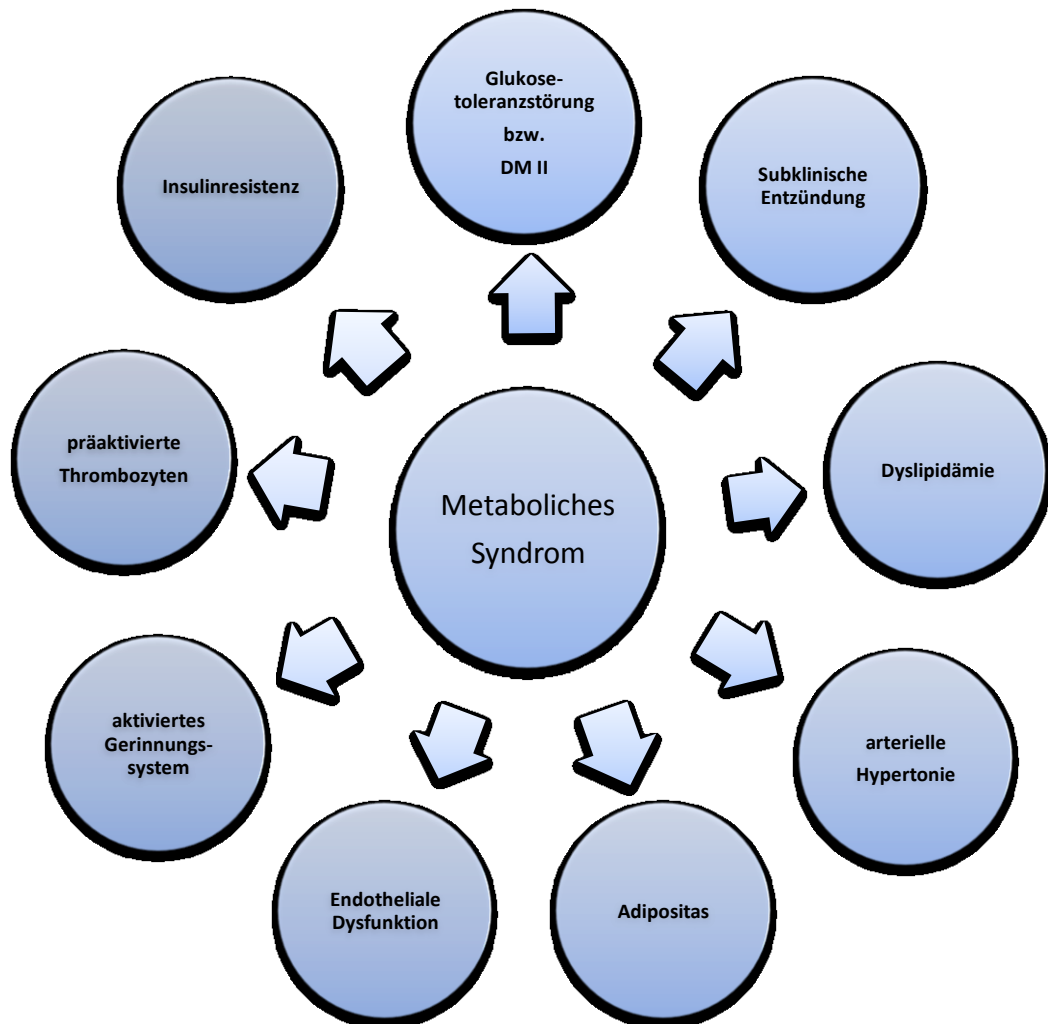


Abbildung 1_ Das Metabolische Syndrom als kardiovaskulärer Risikofaktor nach Wascher [6]

Heute gilt das Metabolische Syndrom als entscheidender Risikofaktor für die Sklerose der großen Gefäße und ist daher für eine Vielzahl von Todesfällen verantwortlich. [7]

Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit zu den häufigsten Todesursachen zählen, sollte man die zugrunde liegenden Risikofaktoren früh genug erkennen und einer guten Prävention entsprechend auch zeitig behandeln.

1.1 Definition

Es gibt verschiedene Definitionen des Metabolischen Syndroms. In Tabelle 1 sind jene angeführt, die heute am häufigsten verwendet werden.

| WHO, 1998 | EGIR, 1999 | NCEP:ATPIII, 2001 | AACE, 2003 | IDF, 2006 |
|--|---|---|---|--|
| High insulin levels, IFG or IGT, and two of the following: | Top 25% of the fasting insulin values among nondiabetic individuals and two of the following: | Three or more of the following: | IGT and two or more of the following: | Central obesity (WC: ≥ 94 cm for Europid men, ≥ 80 cm for Europid women)** and two of the following: |
| WHR > 0.9 , BMI ≥ 30 kg/m ² , WC > 94 cm | WC: ≥ 94 cm for men, ≥ 80 cm for women | WC: > 102 cm for men, > 89 cm for women | | |
| Triglycerides > 150 mg/dl | Triglycerides ≥ 2.0 mmol/liter | Triglycerides ≥ 150 mg/dl | Triglycerides ≥ 150 mg/dl | Triglycerides ≥ 150 mg/dl |
| HDL-C < 35 mg/dl | HDL-C < 1.0 mg/dl | HDL-C: < 40 mg/dl for men, < 50 mg/dl for women | HDL-C: < 40 mg/dl for men, < 50 mg/dl for women | HDL-C: < 40 mg/dl for men, < 50 mg/dl for women |
| BP $> 140/90$ mmHg | BP $\geq 140/90$ mmHg or antihypertensive medication | BP $\geq 130/85$ mmHg | BP $\geq 130/85$ mmHg | BP $\geq 130/85$ mmHg |
| | Fasting glucose ≥ 6.1 mmol/liter | FPG ≥ 110 mg/dl [†] | | FPG ≥ 100 mg/dl |
| <p>* In 2003, the American Diabetes Association (ADA) changed the criteria for IFG tolerance from ≥ 110 mg/dl to ≥ 100 mg/dl (101)</p> <p>** WC with ethnicity specific values</p> <p>WHR, Waist-to-hip ratio; WC, Waist circumference; BP, blood pressure; IGT, impaired glucose tolerance; IFG impaired fasting glucose FPG, fasting plasma glucose.</p> | | | | |

Tabelle 1_Kriterien zur Definition des Metabolischen Syndroms [8]

Diese Einteilungen orientieren sich entweder an der Insulinresistenz (WHO 1998, EGIR 1999, AACE 2003) oder am Lebensstil (NCEP-ATP-III-2001, IDF 2006).

In Tabelle 2 (WHO 2006) sind die diagnostischen Kriterien einer gestörten Nüchtern glukose, einer abnormen Glukosetoleranz und die eines Diabetes mellitus dargestellt. Als diagnostisches Mittel diene hier der orale Glukosetoleranztest (oGTT). So kann unter Berücksichtigung der dazugehörigen Insulinwerte auf eine mögliche Insulinresistenz (IR), also ein vermindertes Ansprechen der menschlichen Zellen auf das Hormon Insulin, geschlossen

werden. Die Pathophysiologie sowie weitere Möglichkeiten der IR-Bestimmung werden in Kapitel 4 genauer besprochen.

Diabetes

| | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Fasting plasma glucose | ≥7.0mmol/l (126mg/dl) |
| 2-h plasma glucose* | or ≥11.1mmol/l (200mg/dl) |

Impaired Glucose Tolerance (IGT)

| | |
|------------------------|---|
| Fasting plasma glucose | <7.0mmol/l (126mg/dl) |
| 2-h plasma glucose* | and ≥7.8 and <11.1mmol/l (140mg/dl and 200mg/dl) |

Impaired Fasting Glucose (IFG)

| | |
|------------------------|---|
| Fasting plasma glucose | 6.1 to 6.9mmol/l (110mg/dl to 125mg/dl) |
| 2-h plasma glucose* | and (if measured) <7.8mmol/l (140mg/dl) |

* Venous plasma glucose 2-h after ingestion of 75g oral glucose load

* If 2-h plasma glucose is not measured, status is uncertain as diabetes or IGT cannot be excluded

Tabelle 2_ Definition und Diagnose des Diabetes mellitus und dessen Vorstufen mittels oGTT- WHO 2006 [8]

Die Referenzwerte der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) decken sich zu einem großen Teil mit denen der WHO, mit Ausnahme des physiologischen Grenzwertes der Nüchtern glukose. Dieser liegt laut ÖDG und DDG bei < 100 mg/dl (< 5,5 mmol/l) verglichen zu dem älteren Grenzwert der WHO, der erst ab 110 mg/dl (6,1 mmol/l) als pathologisch galt. [9,10]

Die Definition des Metabolischen Syndroms nach den NCEP-ATP-III-Kriterien ist in der Praxis relativ einfach anzuwenden, ist auch zur Risikobewertung geeignet und wird daher auch im Zuge dieser Arbeit Verwendung finden.

1.2 Epidemiologie

Durch die weltweit zunehmende Industrialisierung ist parallel eine Zunahme übergewichtiger und fettleibiger Menschen zu verzeichnen, wodurch auch eine steigende Prävalenz des Metabolischen Syndroms zu beobachten ist. Es variiert weltweit, abhängig vom Alter, der ethnischen Zugehörigkeit und den diagnostischen Kriterien. Bei amerikanischen Ureinwohnern findet man die höchste Prävalenz. Hier leiden ungefähr 60% der Frauen im Alter von 45 - 49 Jahren, gemessen an den NCEP-ATP III-Kriterien, an diesem Syndrom. [11]

Nach einer Sammlung von Daten des National Health and Nutrition Examination Survey-Programms (NHANES) von 1999 - 2006, sind schätzungsweise 68 Millionen Erwachsene in den Vereinigten Staaten von Amerika von einem Metabolischen Syndrom betroffen. [12]

In Deutschland liegt der Anteil der Betroffenen in der Bevölkerung bei 20 - 25%, wobei mehr Männer zu verzeichnen sind. Auch hier steigt die Wahrscheinlichkeit mit dem Alter an, und so erfüllen bei den über 60-Jährigen etwa 50% die diagnostischen Kriterien eines Metabolischen Syndroms. [13]

1.2.1 Häufigkeit des Metabolischen Syndroms in Österreich

Abhängig von der epidemiologischen Datenquelle waren in Österreich im Jahre 2006 20 - 64% der Männer und 20 - 40% der Frauen übergewichtig (BMI 25,0 - 29,9 kg/m²), 3 - 23% der Männer und 2 - 24% der Frauen adipös (BMI \geq 30 kg/m²). Davon konnte man bei 14 - 23% der Männer und 22 - 49% der Frauen eine abdominelle Adipositas beobachten. [14]

Durch die Zunahme an Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter ist auch hier eine steigende Zahl an Erkrankten zu vermerken. Bereits jedes zehnte österreichische Kind ist übergewichtig, ungefähr jedes zwanzigste adipös. [2]

Eine im Jahr 2002 durchgeführte, populationsbasierte Untersuchung der Bevölkerung von Graz - der Landeshauptstadt der Steiermark - ergab, dass 20% aller Männer und 30% aller Frauen an einem Metabolischen Syndrom leiden. Bei derselben Untersuchung wiesen mehr als 50% der Männer und 30% der Frauen zumindest zwei klinische Ausprägungen des Metabolischen Syndroms nach dem „Metabolic Syndrome Score (MMS)“ auf. Dieser Score weicht zwar leicht von den

in Tabelle 1 angeführten Kriterien ab, spiegelt aber trotzdem die epidemiologische Entwicklung des Metabolischen Syndroms wieder. [6]

Aber nicht nur in den bekannten Industrienationen steigt die Prävalenz des Metabolischen Syndroms an. Auch in Ländern, die eine rasante wirtschaftliche Entwicklung und Lebensstiländerung durchlaufen, wie zum Beispiel China, leiden heute etwa 10%, Tendenz weiter steigend, an einem Metabolischen Syndrom. [13]

1.3 Insulin als zentrales Stoffwechsellhormon

Insulin ist ein Peptidhormon, das in den B-Zellen der LANGERHANSschen Inseln der Bauchspeicheldrüse synthetisiert, gespeichert und bei Bedarf freigesetzt wird. Es senkt die Blutglukosekonzentration, fördert die Bildung von Energiespeichern (Glykogen, Triacylglycerine) und begünstigt das Zellwachstum. [15]

1.3.1 Struktur und Biosynthese

Insulin besteht aus zwei Peptidketten, einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren (Abb. 2). Beide Peptidketten werden über zwei Disulfidbrücken zusammengehalten. [15]

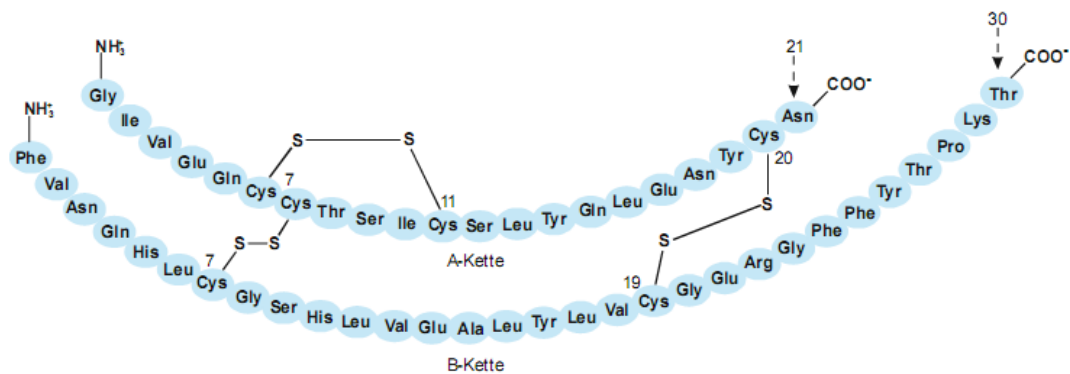


Abbildung 2_ Das humane Insulin [16]

Die Synthese erfolgt im endoplasmatischen Retikulum aus dem Vorläufermolekül Präproinsulin, das nach proteolytischer Spaltung und Bildung von essenziellen Disulfidbrücken als Proinsulin (86 Aminosäuren) vom Golgi-Apparat in Vesikeln aufgenommen und als Insulin-Zink-Komplex gespeichert wird. Erst wenn der Blutglukosespiegel steigt, schneiden Peptidasen im Vesikel die C-Sequenz aus dem Proinsulin heraus, und es entsteht das aktive Insulin, das zusammen mit dem

C-Peptid und Zink bei Bedarf ausgeschüttet wird. Mithilfe des Nachweises des C-Peptids im Serum kann so auf die endogene Insulinproduktion geschlossen werden, da Insulin und C-Peptid in äquimolaren Mengen ins Blut abgegeben werden. Der gesamte Insulinvorrat des Pankreas beläuft sich auf etwa 10 mg, was rund 250 Insulineinheiten entspricht. [15,17] Der tägliche Insulinbedarf beträgt beim gesunden Erwachsenen ca. 0,7 IE/kg Körpergewicht pro Tag, beim Kind ca. 1,0 IE/kg Körpergewicht pro Tag. [18]

Insulin hat im Blut eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten. Der Abbau erfolgt vor allem durch Endozytose des Insulin-Rezeptor-Komplexes und seiner Zerlegung in den Lysosomen. In der Leber und in der Niere wird Insulin durch Insulinase inaktiviert. Diese Insulinase, die sogenannte Glutathion-Insulin-Transhydrogenase, spaltet die Disulfidbrücken zwischen der A- und der B-Kette auf, wodurch das Insulin in zwei Teile zerfällt und wirkungslos wird. Die Abbauprodukte werden durch die Niere ausgeschieden, ebenso ca. 1,5% des noch intakten Insulins. [19]

1.3.2 Zelluläre Mechanismen der Insulinausschüttung

Der primäre Stimulus für die Insulinsekretion ist ein hoher Glukosespiegel im Blut. Steigt dieser über den im Nüchternzustand vorliegenden Wert von etwa 4 mmol/l an, so kommt es rasch zu einer Freisetzung des Hormons. Bis zu einer Glukosekonzentration von etwa 15 mmol/l besteht eine Proportionalität zwischen der Menge freigesetzten Insulins und der Glukosekonzentration. [17]

Glukose strömt aus dem Extrazellulärraum durch den Glut-2 Transporter insulinunabhängig in die Zellen der Bauchspeicheldrüse ein und wird dort überwiegend von der Glukokinase unter ATP-Verbrauch phosphoryliert (Abb. 3). Dadurch entsteht Glukose-6-Phosphat, das zentrale Molekül des Kohlenhydratstoffwechsels. In den folgenden Reaktionsschritten kommt es durch den Abbau von Glukose mittels Glykolyse und Atmungskette zur Bildung von ATP, welches ATP-abhängige Kaliumionenkanäle hemmt, wodurch diese geschlossen werden. Aus diesem Grund versiegt der Kaliumausstrom, was zu einer erhöhten intrazellulären Kaliumkonzentration und dadurch zu einer Depolarisation der Zellmembran führt. Infolgedessen wird der spannungsabhängige Ca^{2+} - Kanal geöffnet, Kalzium strömt in die Zelle und führt über eine aktivierte Kinase zur Exozytose von Insulin. [16]

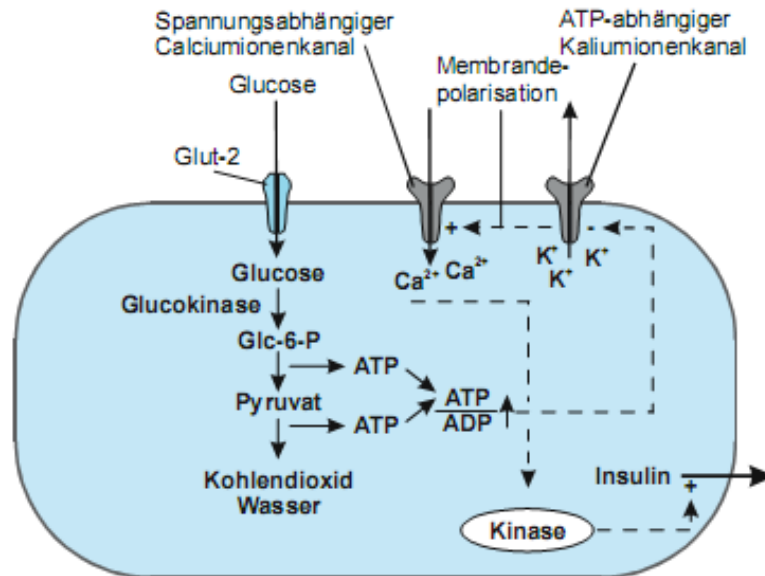


Abbildung 3_ Glukose-induzierte Insulinsekretion in der B-Zelle der LANGERHANS'sche-Inseln [16]

Bei niedrigem ATP-Spiegel in der Zelle ist der K^+ -Kanal offen, sodass die Zelle hyperpolarisiert und die Exozytose gehemmt wird. [16]

Die Insulinausschüttung folgt einem biphasischen Verlauf. Nach der ersten, schnellen transienten Insulinfreisetzung innerhalb der ersten 10 Minuten (Peak ca. nach 3 - 5 Minuten), erfolgt eine zweite, langsam ansteigende Ausschüttung des Hormons. Diese hält - so lange eine Hyperglykämie besteht - an, nimmt allerdings nach 2 - 3 Stunden wieder ab. [20] Das aus der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttete Insulin gelangt zunächst mit dem Pfortaderblut in die Leber, wo etwa 50% des Insulins wirken und anschließend abgebaut werden. Das erklärt auch, warum die Konzentration dieses Hormons in der Leber wesentlich höher ist als im peripheren Blut. Von dort aus gelangt Insulin über den Blutkreislauf zu den verschiedenen Zielorganen (v.a. Muskel- und Fettgewebe), wodurch es zu einer zellulären Aufnahme und Speicherung von Energiesubstraten kommt (Abb. 3). [20] Insulin stimuliert daher den anabolen Stoffwechsel und reduziert freie Glukose, hat aber keinen Einfluss auf die enterale Glukoseresorption.

Verbindungen, die ebenfalls die Insulinsekretion stimulieren, sind Aminosäuren wie Leucin, Isoleucin, Arginin und Lysin, gastrointestinale Hormone wie GIP, GLP-1, Gastrin und Sekretin. Auch Fettsäuren, der Parasympathikus (Acetylcholin), Ketonkörper (v.a. β -Hydroxybutyrat) und Pharmaka, besonders die in der Diabetestherapie verwendeten Sulfonylharnstoffe, fördern die Freisetzung dieses

Hormons. [17,21] Die durch die oben genannten Enterohormone verstärkte Insulinfreisetzung erklärt auch die höheren Insulinspiegel bei oral aufgenommener Glukose verglichen zu jenen durch parenterale Verabreichung. Hormone, die in der Lage sind, die Freisetzung von Insulin zu hemmen bzw. den Körper in eine katabole Stoffwechsellage zu bringen, sind vor allem Somatostatin, Noradrenalin und Adrenalin. Die Hemmung der Insulinausschüttung erfolgt durch eine Erhöhung des cAMP-Spiegels in der Bauchspeicheldrüse. Die oben genannten Katecholamine sorgen aber nicht nur über eine verminderte Insulinfreisetzung, sondern auch über eine vermehrte Glukosemobilisierung aus dem Glykogenspeicher der Leber für einen erhöhten Blutzuckerspiegel. [21] Das in der Nebenniere gebildete Kortisol hat zwar keinen Einfluss auf die Insulinsekretion, sorgt aber auch durch Stimulation der hepatischen Glukoneogenese und der enteralen Glukoseaufnahme, sowie durch Mobilisierung von Fettsäuren und Aminosäuren, für eine Erhöhung des Blutglukosespiegels. Schilddrüsenhormone, vor allem Triiodthyronin (T_3), sowie weitere katabole Hormone, führen über eine Stimulation des Stoffwechsels ebenfalls zu einem erhöhten Glukosespiegel. [22] Ein direkter Antagonist des Insulins ist das Glukagon, welches ebenso in der Bauchspeicheldrüse produziert wird.

1.3.3 Der Insulinrezeptor

Sämtliche Insulinwirkungen werden durch die Bindung des Insulins an den Insulinrezeptor ausgelöst (Abb. 4).

1.3.3.1 Aufbau und Funktion

Dieser Rezeptor ist ein tetrameres Transmembranprotein der Struktur $\alpha_2\beta_2$, wobei die Untereinheiten durch Disulfidbrücken kovalent miteinander verknüpft sind. Der Insulinrezeptor gehört in die Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren. Der Aufbau, sowie extra- und intrazelluläre Reaktionsabläufe der Insulinzelle sind in Abbildung 4 dargestellt.

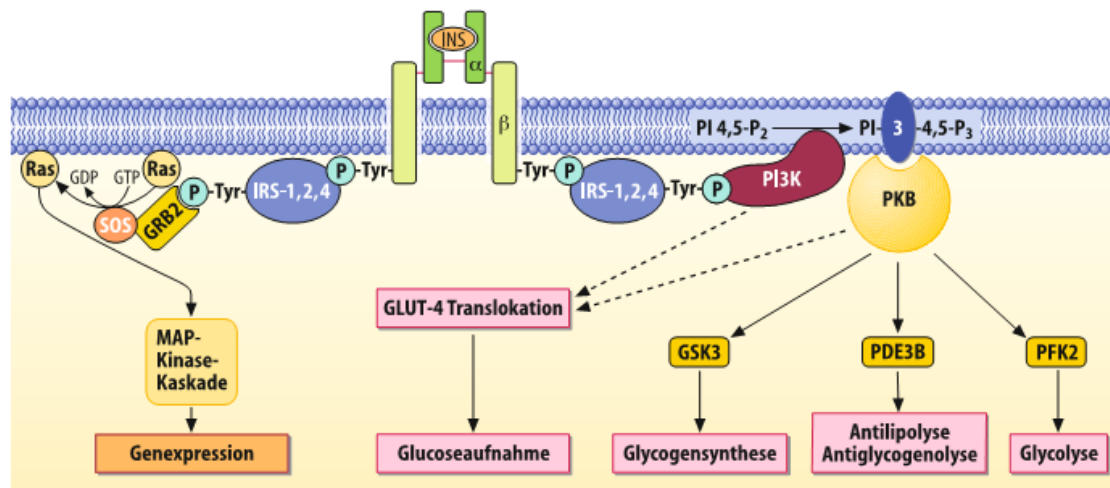


Abbildung 4_Die Insulinzelle [21]

Nach Bindung von Insulin an die α -Untereinheit wird die Tyrosinkinaseaktivität der β -Untereinheiten aktiviert, die beiden Untereinheiten nähern sich einander an, und es kommt zur Phosphorylierung spezifischer Tyrosinreste der β -Untereinheiten des Rezeptors. Die Phosphatgruppe stammt dabei von einem ATP-Molekül. Die Tyrosinkinase befindet sich nun in einem aktiven Zustand. Anschließend dockt Insulinrezeptorsubstrat (IRS) an den Insulinrezeptor an, wodurch es zur Phosphorylierung spezifischer Tyrosinreste des IRS-Substrates kommt. [21]

Nach Phosphorylierung von IRS durch den Insulinrezeptor können zwei verschiedene Reaktionsschritte folgen: Zum einen Bindung von GRB2, das mit Hilfe des GTP-Austauschfaktor Sos Ras aktiviert wird und somit zur Aktivierung der „mitogen-activated-protein-kinase (MAP-Kinase)“-Kaskade führt. Dadurch kommt es unter Einfluss von spezifischen Transkriptionsfaktoren zu einer Änderung der Genexpression. [21] Zum anderen wird durch das oben genannte

IRS-Adapterprotein die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) und in weiterer Folge die Proteinkinase B (PKB) aktiviert. Dies führt über eine weitere Aktivierung verschiedener Enzyme (GSK3, PDE3B, PFK2) zu den in Abbildung 4 dargestellten metabolischen Effekten in der Zelle.

Von besonderem Interesse ist hier die Translokation und Expression des Glukosetransporters GLUT-4. Ist nur wenig Glukose im Blut vorhanden, befindet sich der größte Teil dieses Transporters in intrazellulären Vesikeln gespeichert. Ein hoher Insulinspiegel fördert zum einen die Expression von GLUT-4, zum anderen die Verlagerung dieses Transporters aus den Vesikeln an den Rand der Zelle, wodurch diese mit der Plasmamembran der Zelle verschmelzen und aktiviert werden. Insulin kann auf diese Weise den GLUT-4-vermittelten Glukosetransport in die Zelle um das 10- bis 20fache steigern. [21]

Heute weiß man, dass neben Insulin auch die 5`-Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK) transkriptionsfördernde Wirkung für GLUT-4 vor allem in der Muskelzelle (Skelett- und Herzmuskel) besitzt und somit den Glukosetransport in die Zelle aktivieren kann. [23,24]

Die AMPK ist also ein Schlüsselenzym in der Regelung des Energiestoffwechsels, sowohl auf zellulärer als auch auf körperlicher Ebene. [25]

1.3.3.2 Die Rolle der AMPK und L-Tyrosin beim Metabolischen Syndrom

Die AMPK ist ein heterotrimeres Enzym, welches aus einer katalytischen α -Untereinheit und zwei regulatorischen β - und γ -Untereinheiten besteht. Es fungiert als Sensor des zellulären Energiestatus und ist daher ein Schlüsselenzym im Stoffwechsel der eukaryotischen Zelle. [24] Nach Aguilera et al. (2008) findet bei Menschen mit einem Metabolischen Syndrom eine verminderte AMPK Aktivität statt. [26]

Um Zellen vor ATP-Mangel, also Energiemangel, zu schützen, hemmt AMPK durch Phosphorylierung energieaufwändiger Biosynthesen mehrere für die Cholesterin- und Fettsäurebiosynthese verantwortlichen Enzyme. Zu diesen zählen unter anderem die HMG-CoA-Reduktase und die Acetyl-CoA-Carboxylase. [24] Die Aktivierung der AMPK erfolgt mittels Phosphorylierung durch die Proteinkinase LKB1, ein Enzym, das bei niedrigem Energieniveau, also hohem AMP-Spiegel (Erhöhung des AMP:ATP-Verhältnisses) in der Zelle aktiv wird. Dies

bedeutet, dass Stoffwechselfvorgänge, die entweder die ATP-Produktion hemmen oder den ATP-Verbrauch erhöhen, über eine Erhöhung von AMP zu einer Aktivierung der AMPK führen. [24] Bewegung und Kontraktion der Skelettmuskulatur aktivieren ebenso die AMPK und führen so zu einer verbesserten Glukoseaufnahme. [27] Auch antidiabetische Medikamente, wie zum Beispiel Metformin, können die AMPK-Aktivität fördern. [28]

Diese Kenntnisse über den Einfluss der AMPK sind daher Grundlage für die Entwicklung von weiteren Therapien bei Übergewicht, Diabetes Typ 2 und dem Metabolischen Syndrom. [24]

Die AMPK hat nun die Aufgabe, katabole Stoffwechselwege in Gang zu setzen und anabole zu hemmen, um für die Regeneration von ATP zu sorgen. Wie man in Abbildung 5 sehen kann, hemmt die aktivierte AMPK anabole Stoffwechselprozesse. Beispiele sind die Abschaltung der Biosynthese von Cholesterin durch Phosphorylierung der Hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA)-Reduktase und die Blockierung der Fettsäurenbiosynthese durch Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC). Dadurch vermindert sich die Konzentration von Malonyl-CoA, was zu einer Stimulation der β -Oxidation von Fettsäuren führt. [21]

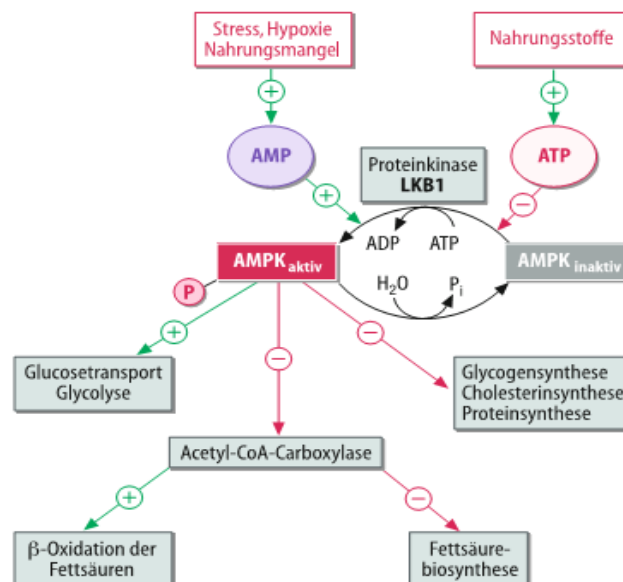


Abbildung 5_ Regulation und Wirkungsweise der AMPK [21]

Ebenso hemmt die AMPK über die Blockade der Glykogen-Synthetase den Glykogenaufbau, sowie durch Hemmung der „target of rapamycin (TOR)“ und der „elongation factor-2 (EF2)“ die Proteinsynthese bzw. das Zellwachstum.

Sie steht damit im Zentrum eines Netzwerks von Stoffwechselreaktionen, die Zellen das Überleben bei Energiemangel erlauben. [21]

Der beim Metabolischen Syndrom erhöhte Blutglukosespiegel führt zu einer verringerten Aktivität der AMPK, was auf einen ATP Mangel innerhalb der Zelle hindeutet. [24]

Neben der oben beschriebenen Aktivierung der Fettsäurebiosynthese fördert sie auch die Fettsäureaufnahme, die Glukoseaufnahme über GLUT-4 sowie die Glykolyse. [21] Der Mechanismus zur Translokation von GLUT-4 an die Plasmamembran in der Skelettmuskulatur durch die AMPK unterscheidet sich zwar von dem, der durch Insulin getriggert wird, jedoch dürften sich die Effekte von Insulin und AMPK in diesem Zusammenhang addieren. [29]

Ist der GLUT-4-Rezeptor an die Plasmamembran angedockt, muss er noch aktiviert werden. Diese Aufgabe übernehmen, wie im Kapitel 3.3.1 beschrieben, sogenannte Tyrosinkinasen. Die Bildung dieser Rezeptoren hängt unter anderem von der Aminosäure L-Tyrosin, einer Vorstufe von Tyrosin, ab.

Tyrosin ist eine nichtessentielle proteinogene Alpha-Aminosäure, die in den meisten Proteinen vorkommt. Sie wird aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin durch Hydroxylierung synthetisiert und ist Ausgangssubstanz für die Biosynthese der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, sowie Melanin und den Schilddrüsenhormonen L-Thyroxin (T_4) und L-Triiodthyronin (T_3). [21] Tyrosin wird auch, wie bereits erwähnt, in zahlreiche Proteine und Peptide eingebaut, die an Signaltransduktionsprozessen beteiligt sind. Im Zuge seines Abbaus wird L-Tyrosin zu p-Hydroxyphenylpyruvat desaminiert und weiter zu Fumarat und Acetacetat abgebaut. [30,31]

In Abbildung 6 ist die chemische Strukturformel von Tyrosin dargestellt.

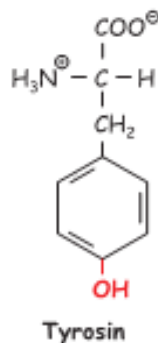


Abbildung 6_Tyrosin, C₉H₁₁NO₃ [17]

Oral eingenommenes L-Tyrosin wird durch den Dünndarm aufgenommen und über den portalen Kreislauf zur Leber transportiert, von wo es auf unterschiedliche Weise im Körper wirken kann. [30] So stimuliert es über eine Verbesserung der Synthese unterschiedlicher Neurotransmitter das zentrale Nervensystem und wirkt somit antidepressiv. [32,33] Ebenso werden positive Effekte im Bezug auf Stimmungsschwankungen, Stress, erhöhten Blutdruck und kognitive Fähigkeiten beschrieben. [34-39] Auch über eine antioxidative Wirkung durch L-Tyrosin wurde in verschiedenen Arbeiten berichtet. [40,41]

Über die Wirkung von L-Tyrosin auf den Glukose- und Fettmetabolismus gibt es nur wenige Daten. Aus diesem Grund soll in dieser Studie ein möglicher Zusammenhang dieser Aminosäure mit diesen Stoffwechselfvorgängen hergestellt werden.

Unerwünschte Nebenwirkungen von Tyrosin werden in der Literatur nur sehr selten beschrieben. Übelkeit, Erbrechen Durchfall, Schlaflosigkeit und Tachykardien wurden ohne genaue Angaben von Maximaldosen beobachtet.

Es gibt keine eindeutige Empfehlung über die tägliche Dosis von exogen zugeführtem L-Tyrosin. In der Literatur wird aber meist eine tägliche Einnahme von 100 mg/kg Körpergewicht per os (p.o.) beschrieben.

1.3.4 Aufgaben des Insulins im Körper

Insulin hat in den verschiedenen Zielorganen zum Teil unterschiedliche Wirkungen:

Muskelzelle:

Im Muskel wird Glukose über GLUT-4 insulinabhängig in die Zelle aufgenommen. Durch die Insulinwirkung kommt es zu einer Steigerung der Glukoseaufnahme, Glykogensynthese, Glykolyse, Lipidsynthese, Fettsäureaufnahme, Proteinsynthese und Kaliumaufnahme. Letztere erfolgt über die Na^+/K^+ -ATPase, die K^+ im Austausch gegen Na^+ , welches zuvor über den Na^+/H^+ -Austauscher in die Zelle gelangte, in die Zelle pumpt. [15]

Fettzelle:

In der Fettzelle hat Insulin sowohl stimulierende als auch hemmende Wirkungen. Es führt zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme (GLUT-4), Glykolyse und Lipidsynthese. Auf der anderen Seite kommt es in der Fettzelle zu einer Hemmung der Lipolyse, da die Speicherung von Fettsäuren in Form von Triacylglycerinen im Vordergrund steht. [15]

Leber:

In unserem zentralen Stoffwechselorgan führt Insulin zur Aktivierung der Glukokinase, Pyruvat-Dehydrogenase und Glykolyse, hemmt aber die Glukoneogenese sowie die Ketogenese. Glukose wird insulinunabhängig über GLUT-2 in den Hepatozyten aufgenommen. [15]

Blut und Nervenzellen:

Nervenzellen und Erythrozyten nehmen Glukose insulinunabhängig auf. Beide sind auf sie als Energielieferant angewiesen, da die Zellen des ZNS keine Fettsäuren aufnehmen und Erythrozyten diese nicht abbauen können. Erythrozyten, Endothelzellen und Astrozyten nehmen Glukose über GLUT-1 auf, Nervenzellen über GLUT-3. [15]

Weitere Wirkungen von Insulin sind die renale Na^+ -Resorption und Steigerung der Herzkraft, sowie Förderung der Zellteilung und Begünstigung des Längenwachstums. [20]

1.4 Pathophysiologie und Insulinresistenz

Wie man in Abbildung 1 sehen kann, ist das Metabolische Syndrom nicht durch eine einzige Ätiologie zu erklären. Dennoch dürfte das in diesem Zusammenhang oft genannte Tödliche Quartett, also viszerale Adipositas, Glukosetoleranzstörung bzw. IR, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie eine ganz entscheidende Rolle im Sinne der Risikostratifizierung für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen spielen.

Die Entstehung der IR, also eine verminderte Insulinwirkung am Zielgewebe und die Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms, sind in Abbildung 7 dargestellt.

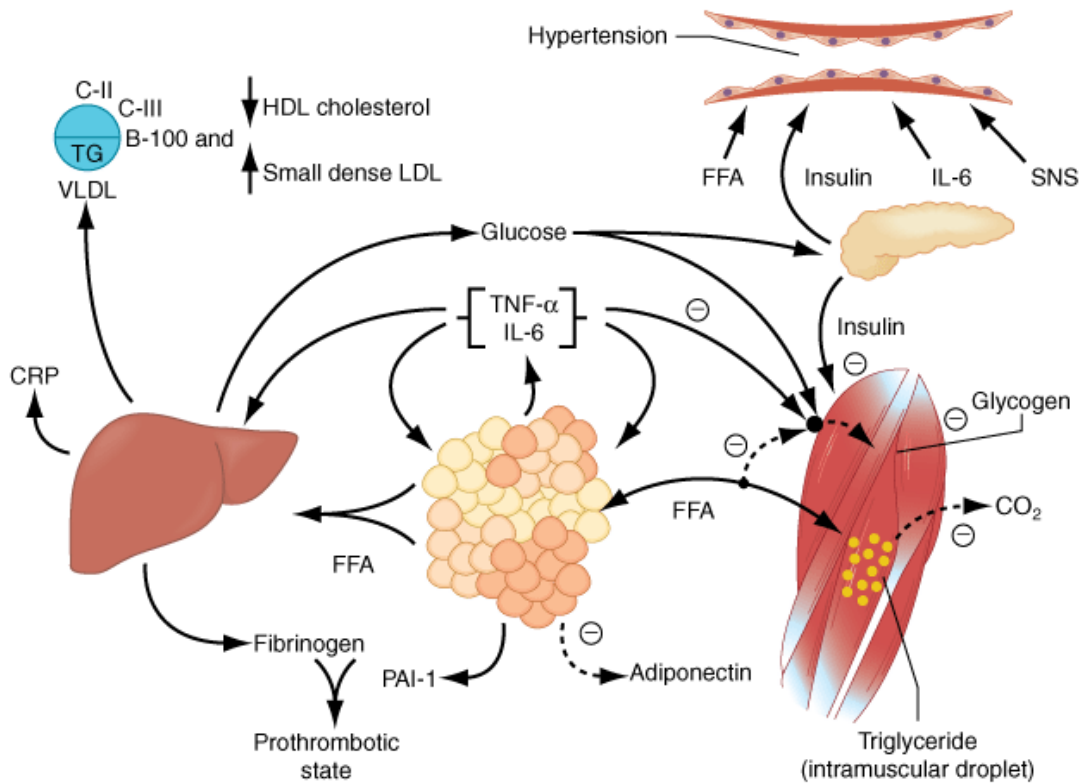


Abbildung 7_Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms [11]

„Eine vergrößerte Fettgewebemasse setzt einen Überschuss an freien Fettsäuren (FFS) frei. In der Leber führen freie Fettsäuren zur vermehrten Produktion von Glukose, Triglyzeriden und zur Sekretion von Very-low-density-Lipoproteinen (VLDL). Weitere Lipid/Lipoprotein-Veränderungen sind die Abnahme des High-density-Lipoproteins (HDL) und die Zunahme der Dichte des Low-density-Lipoproteins (LDL). Darüber hinaus verringern die freien Fettsäuren auch die Insulinempfindlichkeit im Muskel, indem sie die insulinvermittelte Glukoseaufnahme hemmen. Damit verbundene Störungen sind ein verminderter Umbau von Glukose zu Glykogen und eine vermehrte Lipidanreicherung in Form von Triglyzeriden. Die Zunahme der zirkulierenden Glukose, und in gewissem Umfang der freien Fettsäuren, erhöht die Insulinsekretion des Pankreas, sodass eine Hyperinsulinämie entsteht. [...] Dieser präinflammatorische Zustand und der Überschuss an freien Fettsäuren verursacht die Insulinresistenz. Die vermehrte Sekretion von Interleukin 6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) durch Adipozyten und von Monozyten abstammende Makrophagen verstärkt die Insulinresistenz und die Lipolyse von im Fettgewebe gespeicherten Triglyzeriden zu zirkulierenden freien Fettsäuren. IL-6 und andere Zytokine verstärken

außerdem die hepatische Glukose- und VLDL-Produktion sowie die Insulinresistenz im Muskel. Darüber hinaus erhöhen Zytokine und freie Fettsäuren auch die Produktion von Fibrinogen in der Leber und von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) in Adipozyten, was wiederum zu einem prothrombotischen Zustand führt. Erhöhte Spiegel zirkulierender Zytokine regen auch die hepatische Produktion von C-reaktivem Protein (CRP) an. Eine reduzierte Produktion des entzündungshemmenden und insulinsensibilisierenden Zytokins Adiponectin ist ebenfalls mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert.“ [11]

Durch diese beim Metabolischen Syndrom auftretenden kleineren, veränderten LDL- und HDL-Teilchen, die jeweils einen geringeren Anteil an Cholesterinester als gewöhnlich tragen, ist die Cholesterinausscheidung über diese Lipoproteine vermindert. [5] Sobald die Nüchtern-Triglyceridspiegel im Blut auf über 180 mg/dl (Normalwert < 150 mg/dl) ansteigen, findet man sehr viele dieser kleinen, dichten LDL-Partikel, denen ein höheres atherogenes Risiko zugeschrieben wird. [11] In diesem Zusammenhang treten auch cholesterinreichere VLDL-Teilchen (Very-low-density-Lipoproteine) auf, die die Cholesterinester wieder in die Peripherie tragen. [5] Diese cholesterinreichen VLDL-Partikel stellen möglicherweise ein zusätzliches atherogenes Risiko beim Metabolischen Syndrom dar. [11]

Für die Zusammenlagerung, Struktur und Funktion dieser Lipoproteine sind sogenannte Apolipoproteine erforderlich. Apolipoprotein A-I (Apo AI) findet sich auf nahezu allen HDL-Partikeln. [11]. Damit kann auch Apo-AI neben dem HDL-C auf ein erhöhtes Arterioskleroserisiko hindeuten. Umgekehrt kann ein hoher Apo AI- und ein hoher HDL-C-Spiegel vor Gefäßverkalkungen schützen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass ein niedriger HDL-C-Wert als ein unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gesehen werden kann. [46] Apolipoprotein B (Apo B) ist das Strukturprotein der Chylomikronen, der VLDL-C, der IDL-C und der LDL-C, also der Lipoproteine mit niedriger Dichte. Es gibt reichlich Hinweise, dass nicht nur die LDL-C-Konzentration im Blut das Arterioskleroserisiko erhöht, sondern direkt mit der Zahl der atherogenen Partikel zusammenhängt. Da jedes dieser Partikel ein einzelnes Molekül Apo B enthält, kann Apo B als direktes Maß für die Anzahl atherogener Lipoproteine herangezogen werden. [47] Ein weiteres Lipoprotein, das Lipoprotein(a) (Lp(a)), wird auch mit kardiovaskulären Ereignissen in Zusammenhang gebracht. So

haben Menschen mit einem erhöhtem L(a)-Spiegel von mehr als 30 mg/dl ein erhöhtes Risiko für Arteriosklerose und in weiterer Folge von Herzkreislauferkrankungen. [11,46]

Es gibt noch eine ganze Reihe von Apolipoproteinen, deren Funktionen zum Teil noch unbekannt sind.

An den oben genannten pathophysiologischen Zusammenhängen kann man die Auswirkungen von Fettleibigkeit erahnen. Allerdings müssen Menschen, die an einer IR leiden, nicht zwingend adipös sein (nach WHO BMI ≥ 30 kg/m²). Vor allem viszerales Fett, das als „schneller Speicher“ eine hohe metabolische Aktivität aufweist und für eine rasche Mobilisation von freien Fettsäuren sorgt, stellt ein Risiko für die Entstehung einer IR und in weiterer Folge eine Gefahr für die Gesundheit dar. [42]

1.5. Diagnostik

Um ein Metabolisches Syndrom zu diagnostizieren müssen verschiedene Parameter erhoben werden. Hierzu zählen der Bauchumfang, die Waist-to-Hip-Ratio, der Blutdruck, eine mögliche IR und Störungen des Fettstoffwechsels. Die Referenzwerte zur Diagnosestellung des Metabolischen Syndroms sind in Tabelle 1 abgebildet.

1.5.1 Bauchumfang

Zur Messung des Bauchumfanges sollte das Maßband in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und Beckenkamm angelegt werden.

Der ideale Wert beträgt für Europäer unter 80 cm bei der Frau und unter 94 cm beim Mann. [5]

1.5.2 Waist-to-hip-Ratio

Das Verhältnis zwischen Taillen- und Hüftumfang dient als Parameter für das Fettverteilungsmuster. Ab einer Ratio von $> 0,9$ bei Frauen und $> 1,0$ bei Männern spricht man vom viszeralen oder abdominellen Fettverteilungstyp. [11]

1.5.3 Insulinresistenz

Für eine genaue Bestimmung der IR gibt es verschiedene labordiagnostische Möglichkeiten, wovon hier einige aufgelistet sind:

- *Glukose-Clamp-Methode*
- *Minimal-Model-Methode*
- *Insulin-Suppressionstest*
- *Fasting Glucose/Insulin Ratio (FGIR)*
- *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)*
- *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)*

Es ist zwar möglich, die Insulinwirkung auf den Blutzucker mit Verfahren wie dem Glukose-Clamp-Test, der heute als Goldstandard in der Diagnosefindung der Insulinresistenz gilt, oder mit dem Insulin-Suppressionstest direkt zu bestimmen, dies ist aber für die Praxis viel zu aufwendig. Alternativ kann man sich verschiedener mathematischer Modelle wie der Minimal-Model-Methode, dem QUICKI-Index, der FGIR oder dem HOMA-IR, die eine Abschätzung der IR erlauben, bedienen. Fasten-basierte Indizes wie HOMA-IR und QUICKI korrelieren gut mit euglykämischen hyperinsulinämischen Messungen wie z.B. der Glukose-Clamp-Methode, wobei der HOMA-IR verglichen zu QUICKI und FGIR teilweise zuverlässigere Ergebnisse liefert. [43-45]

Der HOMA-IR, der wegen seiner einfachen Anwendung im klinischen Bereich auch in dieser Arbeit Anwendung findet, wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)} / 22,5$$

Anhand der in Tabelle 3 angeführten Referenzwerte kann eine Abschätzung der Insulinresistenz vorgenommen werden.

| | |
|-------|--|
| < 1,0 | = normal |
| > 2,0 | = Verdacht auf Insulinresistenz |
| > 2,5 | = Insulinresistenz sehr wahrscheinlich |
| > 5,0 | = Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetiker |

Tabelle 3_ Referenzbereiche des HOMA-Index [46]

1.5.4 Dyslipidämie

Unter einer Dyslipidämie versteht man eine Stoffwechselstörung, bei der die Zusammensetzung der Blutfette ungünstig verändert ist. Dabei zeigt sich zumeist eine Erhöhung des LDL-C und der Triglyzeride sowie eine Erniedrigung des HDL-C.

Diese Lipide können aus dem Serum bestimmt werden. Das LDL-C, dessen Zielwert je nach Risikoprofil zwischen < 70 mg/dl und < 160 mg/dl liegen sollte, ist kein Bestandteil der diagnostischen Kriterien des Metabolischen Syndroms. Für die Diagnosestellung werden nur HDL-C und Triglyzeride herangezogen, wobei jeder Wert für sich ein Kriterium bei der Ermittlung eines Metabolischen Syndroms darstellt.

Bei Frauen gilt als unterer Grenzwert für HDL-C 50 mg/dl (1,3 mmol/l), bei Männern 40 mg/dl (1 mmol/l). Die Triglyzeride sollten 150 mg/dl (1,7 mmol/l) als oberen Grenzwert nicht überschreiten. [11] Diese Grenzwerte können je nach Klassifikation des Metabolischen Syndroms leicht voneinander abweichen (siehe Tabelle 1).

1.5 Folgen

Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz treten selten unabhängig voneinander auf, stellen aber für sich schon ein erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung dar.

In Abbildung 8 ist die Erhöhung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität bei Menschen mit Metabolischem Syndrom verglichen zu jenen ohne abgebildet.

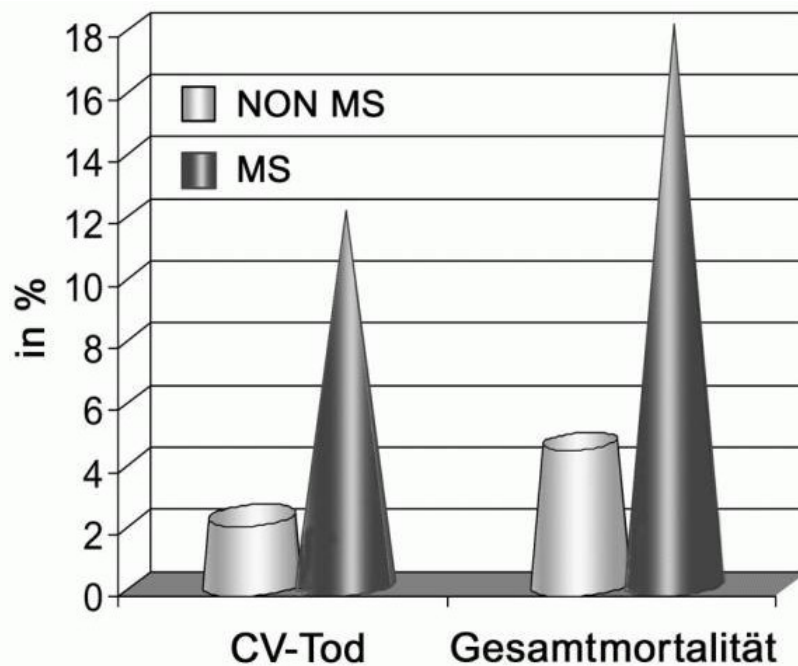


Abbildung 8_ Erhöhung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität bei Menschen mit Metabolischem Syndrom [47]

Heute werden mit dem Metabolischen Syndrom auch weitere Erkrankungen assoziiert, deren Ätiologien sich zum Teil aus einem gestörten Fettsäuremetabolismus bei viszeraler Adipositas und der dadurch bedingten Insulinresistenz ableiten lassen. [50] Vor allem durch die IR, die eine verminderte Glukoseaufnahme, eine gesteigerte Glukoseneubildung, eine vermehrte Abgabe von gefährlichen Fettsäuren in die Blutbahn und eine erhöhte Insulinausschüttung der Betazellen zur Folge hat, können viele der Folgeerkrankungen erklärt werden. In Tabelle 4 sind einige dieser Erkrankungen aufgelistet:

Krankheiten als klinische Manifestation des Metabolischen Syndroms

- **Androide Fettsucht/Adipositas**
- **IGT/Diabetes mellitus Typ 2**
- **Dyslipoproteinämie**
- **arterielle Hypertonie**
- **Hyperurikämie/Gicht**
- **Prämature Atherosklerose/KHK**
- **Androgenismus**
- **Osteoporose**
- **Hyperkoagulation/Fibrinolysedefekte**
- **Schlaf-Apnoe-Syndrom**
- **Fettleber/Steatosis hepatis**
- **Cholelithiasis**

Tabelle 4_Erkrankungen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind [51]

Die häufigsten mit dem Metabolischen Syndrom in Verbindung gebrachten Folgeerkrankungen sind Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauserkrankungen. 87% aller Diabetiker einer Untergruppe des NHANES III (3.510 \geq 50 Jahre) hatten nach den NCEP-Kriterien auch ein Metabolisches Syndrom. In der Gruppe der Nichtdiabetiker war eine zusätzliche Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen von 37,4% dem Metabolischen Syndrom zuzurechnen. [3] Wie man in Tabelle 4 sehen kann, wird das Metabolische Syndrom mit einer ganzen Reihe von Erkrankungen in Verbindung gebracht. Aus diesem Grund ist die Prävention und Behandlung des Metabolischen Syndroms von großer Wichtigkeit.

1.6 Therapie und Prävention

Das National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III - ATP III) empfiehlt, dass die Senkung von Übergewicht das primäre Ziel der Intervention bei einem Metabolischen Syndrom sein sollte. First-line-Therapie ist die Gewichtsabnahme bei erhöhter körperlicher Aktivität. [52] Durch eine Reduktion der Fettmasse, vor allem des abdominellen Fettes, kommt es unter anderem zu einer Verbesserung der Funktion der Adipozyten, die dadurch wieder vermehrt Fettsäuren speichern können. So werden weniger freie Fettsäuren in extra-adipozytären Organen, wie z.B. Muskeln, Leber oder Bauchspeicheldrüse eingelagert, und die Insulinsensitivität in diesen Geweben steigt. [53]

Eine aktive Änderung des Lebensstils - das bedeutet geänderte Essgewohnheiten, körperliche Aktivität und Verhaltensänderung - kann z.B. bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes um bis zu 60% reduzieren. [54]

Eine weitere Verminderung der IR erfolgt durch einen vermehrten Einbau von Glukosetransportern (v.a. GLUT-4) in die Muskelzellmembran, die nicht nur durch Insulin sondern auch durch körperliche Aktivität induziert wird. [13]

Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass im Rahmen von regelmäßiger körperlicher Aktivität eine Anhebung des HDL-Cs um 4 - 29% und eine Senkung des Triglyceridspiegels um 4 - 37% erfolgen können. [3] Dies beruht auf einer sportinduzierten Änderung der Aktivität spezifischer Lipasen und Transferproteinen im Lipoproteinstoffwechsel. [13] Der positive Effekt auf den Fettstoffwechsel spielt in der Prävention kardiovaskulärer Folgeerkrankung eine wichtige Rolle. Auch die Senkung des Blutdruckes stellt einen bedeutenden Eckpfeiler zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-erkrankungen dar. So kann ein erhöhter Blutdruck durch eine Gewichtsreduktion in Kombination mit körperlicher Aktivität über eine Veränderung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Stimulation des sympathischen Nervensystems und intrazelluläre Ionenregulationen, sowie Änderung des Gefäßtonus gesenkt werden. Letzteres wird durch eine vermehrte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) hervorgerufen. [13]

Jüngste Daten zeigen ferner, dass eine Gewichtsreduktion die Serumspiegel von CRP und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) verringern und so einem

prothrombotischen Zustand entgegenwirken können. [52] Um diese Effekte zu erreichen, wird ein Energieumsatz von ca. 2500 - 3500 kcal pro Woche angegeben, wobei an 3 - 4 Tagen ein Training mit moderater Intensität über ungefähr 30 - 40 Minuten mit einem Energieumsatz von ca. 300 kcal erfolgen sollte. [13] Für einen langfristigen Gewichtsverlust ist allerdings ein Pensum von 200 - 300 Minuten oder 2000 kcal pro Woche erforderlich. [11] Zur Stabilisierung des Gewichtes sollte 3 - 5 Stunden vermehrte, an die jeweilige Herzkreislaufsituation angepasste, Bewegung mit einem Energieverbrauch von 1500 kcal pro Woche ausreichen. [11] Das Therapieziel ist eine stetige Gewichtsreduktion, wobei zehn Prozent im Laufe von sechs Monaten realistisch sind, um die adipositasbezogene Komorbidität zu verbessern. Wünschenswert wäre ein Body-Mass-Index zwischen $18,5 \text{ kg/m}^2$ und $24,9 \text{ kg/m}^2$.

Die Richtlinien des National Heart Lung and Blood Institute (NHLB) empfehlen eine Kalorienreduktion von 500 - 1000 kcal pro Tag verglichen zu den normalen Essgewohnheiten der PatientInnen. Dies entspricht einer Gewichtsabnahme von 0,5 -1,0 kg pro Woche. [11]

Ein Gewichtsverlust von 8% im mittleren Lebensalter kann die Insulinsensitivität um bis zu 60% steigern. [13]

Auf die Nährstoffzusammensetzung der Mahlzeiten wird hier nicht näher eingegangen.

Abhängig von der Anzahl der individuellen Risikofaktoren, kann zu der Lebensstilintervention unterstützend eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Im Vordergrund steht vor allem die Behandlung der Hypertonie, Hyperglykämie und Dyslipidämie. Individuell kann daher eine antihypertensive Therapie nach den aktuellen Leitlinien, eine Intervention mit Lipidsenkern oder eine antiglykämische Therapie das Risiko für Folgeerkrankungen reduzieren. Eine chirurgische Intervention, z.B. ein Magenbypass, kommt bei PatientInnen mit einem $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ oder einem $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ in Kombination mit Begleiterkrankungen und infrage. [11].

Letztlich liegt es an der/dem Betroffenen selbst, aktiv an der Änderung ihres/seines Lebensstils mitzuarbeiten, um ihr/sein Risiko für Folgeerkrankungen des Metabolischen Syndroms zu reduzieren.

2. Material und Methoden

2.1 Fragestellung der Studie und Studiendesign

Ein neuer Therapieansatz bei Menschen mit Metabolischem Syndrom ist der Versuch über die Supplementierung von L-Tyrosin eine verbesserte Funktion unterschiedlicher Enzyme wie AMPK, PI3K sowie den Glukosetransportern Glut-1 und Glut-4 zu erreichen und somit das Risiko für die spätere Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 zu verringern. Da einige dieser Enzyme durch Phosphorylierung spezifischer Tyrosinresten aktiviert werden, könnte eine erhöhte intrazelluläre Tyrosinkonzentration zu einer Sensibilisierung der Rezeptorempfindlichkeit und so zu einer vermehrten Glukoseaufnahme in die Zielzelle führen. Dies hätte eine Verbesserung der Insulinresistenz zur Folge und könnte so die das Risiko für Folgeerkrankungen bei Menschen mit Metabolischem Syndrom reduzieren.

Die klinische Prüfung, bei der es sich um ein Pilotprojekt handelte, wurde als randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie durchgeführt. Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wurde L-Tyrosin mit einem sogenannten Placebo verglichen.

2.2 Medikationsphase und Beobachtungszeitraum

Es nahmen insgesamt 13 ProbandInnen an der Studie teil, wobei eine Teilnehmerin wegen eines „screening-failure“ vorzeitig aus der Studie ausschied. Von den übrigen 12 StudienteilnehmerInnen erhielten zu Beginn der Studie sechs von ihnen 300 Kapseln L-Tyrosin und weitere sechs 300 Kapseln Placebo. Die Packungen waren mit Charge A und Charge B gekennzeichnet. Die Randomisierung erfolgte durch Ziehen eines Loses, wobei Männer und Frauen getrennt Lose aus einer Urne zogen, die jeweils 3-mal „A“ oder „B“ enthielt. Nach der klinischen Phase der Studie wurde durch den Hersteller der Kapseln bekannt gegeben, dass die Packungen der Charge A die Placebos und die der Charge B die L-Tyrosin-Kapseln enthielten.

Während des ersten Termins wurden die ProbandInnen darauf hingewiesen, täglich 2000 mg (5 x à 400 mg Kapseln p.o. ca. 30 Minuten vor einer Mahlzeit über den Tag verteilt) über einen Beobachtungszeitraumes von 12 Wochen mit etwas gezuckertem Fruchtsaft einzunehmen (Einnahmeempfehlung laut

Hersteller). Die Kapseln wurden von der Firma Bonusan (Postbus 7212, 3280 AA Numansdorp, Niederlande; <http://www.bonusan.nl/>) kostenlos zur Verfügung gestellt. Das HACCP-Zertifikat (Hazard Analysis Critical Control Point) ist dieser Arbeit im Anhang beigelegt. Laut Bonusan enthält eine Kapsel (vegetarisch) L-Tyrosin: L-Tyrosin (400 mg), Cellulose, (HPMC), Trennmittel (Kieselsäure, Magnesiumstearat) und ist garantiert frei von Mais, Soja, Hefe, Gluten, Lactose, Saccharose, Gelatine, tierischen Substanzen, Konservierungsstoffen sowie synthetischen Farb-, Geruchs- und Geschmacksstoffen.

Bei früheren Studien werden ohne Angabe von Dosierungen vereinzelt Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Angstzustände, Kopfschmerzen und Hyperaktivität beobachtet.

Klinische Kontrollen erfolgten jeweils zu Beginn der Studie, nach sechs Wochen und nach weiteren sechs Wochen. Bei jedem Kontrolltermin wurden die übriggebliebenen Kapseln von den ProbandInnen abgegeben und sie erhielten weitere fünf Packungen à 60 Stück. Die Erhebung der Daten erfolgte ausschließlich an der Lipidambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz. Zusätzlich zu den ambulanten Kontrolluntersuchungen und erhobenen Laborparametern, wurde den ProbandInnen zu Beginn und am Ende der Studie ein Fragebogen (SF-36) zur Beurteilung des persönlichen Gesundheitszustandes, den sie während des jeweiligen Kontrolltermins ausfüllten und in der Ambulanz abgaben, ausgehändigt. Eine genaue Auflistung der einzelnen Untersuchungen zu den jeweiligen Terminen findet sich in Tabelle 5.

| 1. Termin: Tag 0 | 2. Termin: nach 6 Wochen | 3. Termin: nach 12 Wochen |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vorstellung der Studie ➤ Unterzeichnung der Patienteneinverständniserklärung ➤ Bestimmung von: BMI, Körperfett und Körperfettverteilung ➤ oGTT (0 und 120 Minuten) ➤ SF-36-Fragebogen <p style="text-align: center;"><i>GESAMTDAUER: ca. 3 h</i></p> <p style="text-align: center;">BEGINN DER STUDIE</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ergebnisbesprechung der letzten klinischen Kontrolle ➤ Bestimmung von: BMI, Körperfett und Körperfettverteilung ➤ oGTT (0 und 120 Minuten) <p style="text-align: center;"><i>GESAMTDAUER: ca. 2,5 h</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ergebnisbesprechung der letzten klinischen Kontrolle ➤ Bestimmung von: BMI Körperfett und Körperfettverteilung ➤ oGTT (0 und 120 Minuten) ➤ SF-36-Fragebogen <p style="text-align: center;"><i>GESAMTDAUER: ca. 2,5 h</i></p> <p style="text-align: center;">ENDE DER STUDIE</p> |
| <p>4. Termin: Abschlussgespräch</p> | | |

Tabelle 5_Durchgeführte Untersuchungen zu den jeweiligen Terminen

2.3 Auswahl der StudienteilnehmerInnen

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um ambulante PatientInnen, welche zu Routineuntersuchungen an die Lipidambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz kamen. Die Anzahl der an dieser Studie teilnehmenden ProbandInnen war stark begrenzt, da durch die Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien nur ein kleines Kollektiv in Frage kam.

In Tabelle 6 sind diese Ein- und Ausschlusskriterien, nach denen die Studienteilnehmer ausgesucht wurden, aufgelistet.

| Einschlusskriterien |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ ProbandInnen mit einem Metabolischen Syndrom nach NCEP ATP III ➤ 18-70 Jahre ➤ BMI < 45 kg/m² ➤ NBZ < 126 mg/ dl (Nichtdiabetiker) ➤ Bereitschaft zur Studie sowie Beibehaltung der durchgeführten Lebensstiltherapie (Standardtherapie) und der eingeleiteten Begleittherapie |
| Ausschlusskriterien |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Diabetes mellitus Typ 2 oder PatientInnen mit oralen Antidiabetika ohne Diabetesdiagnose (z.B. PCO Syndrom) ➤ PatientInnen mit Medikamenten, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen können, soweit diese nicht stabil über den gesamten Untersuchungszeitraum zugeführt werden ➤ PatientInnen mit Schilddrüsenfunktionsstörungen (Ausnahme: substituiert, euthyreot) ➤ PatientInnen mit Glukokortikoidtherapie ➤ Schwangere ➤ Verwendung von Eiweißsupplementen anderer Herkunft |

Tabelle 6_Ein- und Ausschlusskriterien

Anfänglich kontaktierten wir die PatientInnen telefonisch und informierten sie über die Möglichkeit, an unserer klinischen Studie teilzunehmen. Da es sich bei L-Tyrosin um eine natürliche Substanz handelt, die die prädiabetische Stoffwechsellage positiv beeinflussen könnte, war das Interesse relativ groß. In der Prescreeningphase waren 23 PatientInnen, wovon 14 zu einem persönlichen Gespräch eingeladen wurden. Eine Patientin wurde im Zuge der ersten klinischen Untersuchung von der Studie ausgeschlossen, da sie nicht den Teilnahme Kriterien entsprach. Ein weiterer Patient, mit dem zuvor telefonisch ein Termin vereinbart worden war, entschied sich noch vor Studienbeginn ohne Angabe von Gründen gegen eine Studienteilnahme. So nahmen 12 ProbandInnen an der klinischen Untersuchung teil. Ein Patient wurde nach der Auswertung der ersten klinischen Untersuchung besonders beobachtet, da seine Insulinwerte im Zuge des oGTT sehr stark anstiegen. Eine ausgeweitete Analyse der Blutwerte ergab bis zum

Ende der Studie keinen Hinweis auf ein zusätzliches krankhaftes Geschehen und er zeigte auch sonst keinen von den anderen PatientInnen abweichenden Trend.

2.4 Aufklärung der StudienteilnehmerInnen

Im Zuge des ersten Termins wurden die TeilnehmerInnen einzeln über den Ablauf der Studie sowie über die Vor- und Nachteile bezüglich einer L-Tyrosineinnahme informiert. Jeder/Jede PatientIn bekam zwei idente, an diese Studie angepasste Aufklärungsbögen, die eine Patienteninformation und eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung enthielten. Vor Beginn der klinischen Untersuchung wurde einer dieser Bögen von jedem/jeder TeilnehmerIn und von Frau OA Dr. de Campo unterzeichnet. Das zweite Exemplar wurde der/dem PatientIn mitgegeben. Des Weiteren wurde von uns ein Informationsblatt über den zeitlichen Ablauf der Studie ausgegeben, auf dem auch alle Kontaktdaten der Studienleitung angeführt waren.

Ein Muster des von uns erstellten Aufklärungsbogens befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

2.5 Untersuchungsmethode

Während dieser klinischen Prüfung wurden im Abstand von 6 Wochen die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Blutentnahmen (venös, ca. 50 ml)
- Blutzuckerbelastungstest (oraler Glukosetoleranztest, 0 und 120 min.)
- Body-Mass-Index
- Körperfettmessung mit einer bioelektrischen Impedanzanalyse (Handfettmessgerät-Omron BF 300) und
- Bestimmung der Fettverteilung (Waist-to-hip-Ratio).

Wie bereits erwähnt erhielten die ProbandInnen am Anfang und am Ende der Studie einen Fragebogen (SF-36 Health Survey) zur Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes. Dieser Fragebogen stellt ein Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Er erfasst 8 Dimensionen (Subskalen) der subjektiven Gesundheit: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Diese lassen sich konzeptuell in die Bereiche körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit einordnen. [55]

2.6 Zielparameter

Bei jedem der 3 Termine wurde im Laufe der klinischen Untersuchung mit der Bestimmung des Körpergewichtes (beim 1. Termin auch der Körpergröße) und in weiterer Folge des BMI, begonnen. Danach wurde die „Waist-to-hip-Ratio“ und mittels bioelektrischer Impedanzanalyse das Körperfett bestimmt. Am Ende des jeweiligen Termins wurden noch der oGTT und eine Blutabnahme durchgeführt. Die für diese Studie relevanten Laborparameter, die bei jedem der drei Termine mittels venöser Blutabnahme entnommen und durch das Labor des Landeskrankenhauses Graz bestimmt wurden, sind in Tabelle 7 aufgelistet. Um verwertbare Ergebnisse zu erhalten, wurden die PatientInnen gebeten, zu dem jeweiligen Termin nüchtern (Nahrungskarenz für ≥ 12 Stunden) zu erscheinen.

| Blutparameter | Bestimmungsintervalle |
|---|------------------------------|
| Standardblutbild | 0-6-12 Wochen |
| Serum: Cholesterin, Triglyzeride LDL-C, HDL-C, VLDL-C, Apo AI, Apo B, Lp(a) | 0-6-12 Wochen |
| Blutglukose (oGTT) | 0-6-12 Wochen |
| HbA1c | 0-6-12 Wochen |
| Insulin (oGTT) | 0-6-12 Wochen |
| c-Peptid (oGTT) | 0-6-12 Wochen |
| HOMA-IR | 0-6-12 Wochen |
| L-Tyrosin | 0-6-12 Wochen |

Tabelle 7_Liste der zu analysierenden Blutparameter

Die erste Blutabnahme, bei der alle in Tabelle 7 angeführten Parameter bestimmt wurden, wurde vor dem oGTT durchgeführt. Für die Durchführung des oralen Glukosetoleranztests wurde eine 75 Gramm-Glukoselösung verwendet, die die ProbandInnen verdünnt mit etwas Wasser innerhalb von 5 Minuten zu sich nahmen. Nach einer Wartezeit von zwei Stunden, in der die PatientInnen nüchtern bleiben sollten, wurde die zweite Blutabnahme für den oGTT durchgeführt. Mit den daraus gewonnenen Blutparametern konnte mittels HOMA-IR, welcher der Hauptzielparameter dieser Studie war, auf eine eventuell vorhandene Insulinresistenz geschlossen werden.

Die Blutzuckerwerte und hier speziell der HbA1c spiegelten die Veränderungen im Glukosestoffwechsel wieder.

Für die mögliche Beeinflussung von L-Tyrosin auf den Fettstoffwechsel, wurden Apo AI, Apo B und Lp(a) sowie die durch die Lipoproteinelektrophorese bestimmten Werte LDL-C, HDL-C und VLDL-C herangezogen.

Neben dem Fettsäureprofil, dem Blutzucker und Insulin (oGGT) und dem daraus berechneten HOMA-Index, waren vor allem die L-Tyrosinspiegel von Interesse.

Die normale tägliche Dosis eines Erwachsenen sollte 14 mg/kg Körpergewicht betragen. Es gibt wenige Daten zur Bioverfügbarkeit von oral eingenommenem L-Tyrosin und damit keine eindeutige Empfehlung. Es wird aber in vielen klinischen Studien eine tägliche Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht propagiert. [32,34]

Im Zuge dieser Studie wurden 2 Gramm L-Tyrosin pro Tag p.o. verabreicht.

2.6 Auswertung

Die Daten, die im Zuge dieser Studie erhoben wurden, wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 17 und Microsoft Excel 2007 mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Zur Darstellung der Daten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen herangezogen. Im Falle einer stärkeren Abweichung der Mediane von den Mittelwerten bzw. falls die Werte nicht normalverteilt waren, wurden in den jeweiligen Tabellen zusätzlich Mediane und 25-75 Perzentile angeführt.

Eine grafische Gegenüberstellung relevanter Werte beider Gruppen erfolgte durch Boxplots, wobei die Mediane, 25-75 Perzentile Extremwerte und Ausreißer der beiden Gruppen im Vergleich zu sehen sind. Dies erlaubt einen Überblick über die Lage und Verteilung der Daten der StudienteilnehmerInnen.

Auf Grund der Tatsache, dass es sich um eine Pilotstudie mit einer sehr geringen Fallzahl handelte, wurden dort, wo nicht zumindest statistische Signifikanzen von $< 0,1$ nachzuweisen waren, nur die Trends dargestellt.

Für den Hauptzielparameter HOMA-IR wurde neben einer Regressionsanalyse auch eine Fallzahlschätzung (zwischen dem 1. und dem 3. Termin, Gruppe B) für mögliche Nachfolgestudien erstellt.

3. Ergebnisse

Gruppe A bestand aus 3 Frauen und 3 Männern im durchschnittlichen Alter von $52,60 \pm 8,50$ Jahren und einem zu Beginn der Studie ermittelten Body-Mass-Index von $34,60 \pm 7,60 \text{ kg/m}^2$. Gruppe B bestand ebenso aus 3 Frauen und 3 Männern im durchschnittlichen Alter von $51,30 \pm 14,30$ Jahren und einem Body-Mass-Index von $33,50 \pm 3,10 \text{ kg/m}^2$.

3.1 Gruppe A - Placebogruppe

In Tabelle 8 und Tabelle 9 sind die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen aller erhobenen Parameter der Gruppe A dargestellt. Da die Triglyzeride und das VLDL-C nicht normalverteilt waren, wurden die Mediane und die Perzentilen (25-75) angegeben.

| Gruppe A | 1. Termin | 2.Termin | 3. Termin |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Tyrosin [mg/dl] | 1,51±0,24 | 1,65±0,41 | 1,48±0,32 |
| HbA1c [%] | 5,90 ±0,38 | 5,80±0,31 | 5,80±0,36 |
| BMI [kg/m ²] | 34,60±7,61 | 34,70±7,89 | 34,80±7,88 |
| W-to-H-R | 0,93±0,06 | 0,94±0,06 | 0,94±0,06 |
| Körper-Fett [%] | 35,30±8,99 | 35,90±8,42 | 36,00±8,12 |
| LDL-C [mg/dl] | 119,30±38,60 | 124,00±35,59 | 111,20±39,57 |
| HDL-C [mg/dl] | 37,50±14,43 | 34,80±9,99 | 36,60±15,31 |
| VLDL-C [mg/dl] | 51,50 (35,75-61,75) | 65,00 (45,75-89,25) | 55,50 (29,25-79,75) |
| Triglyzeride [mg/dl] | 221,50 (165,50-281,25) | 288,50 (182,75-617,50) | 241,00 (128,25-356,25) |
| Apo AI [mg/dl] | 142,30±24,63 | 154,20±30,42 | 137,80±25,30 |
| Apo B [mg/dl] | 103,50±33,13 | 114,30±28,63 | 109,20±31,44 |

Tabelle 8_Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Parameter aller 3 Termine, Gruppe A

| Gruppe A | 1. Termin | 2.Termin | 3. Termin |
|--|---------------|--------------|---------------|
| Glukose _{0min.} [mg/dl] | 92,00±8,88 | 99,00±9,55 | 95,60±8,50 |
| Glukose _{120min.} [mg/dl] | 129,80±66,05 | 127,66±69,01 | 131,00±71,30 |
| Insulin _{0min.} [mg/dl] | 13,20±6,02 | 20,40±10,56 | 18,68±12,77 |
| Insulin _{120min.} [mg/dl] | 131,10±198,62 | 85,13±66,72 | 151,88±265,28 |
| C-Peptid _{0min.} [mg/dl] | 2,86±0,50 | 3,45±1,12 | 2,82±0,97 |
| C-Peptid _{120min.} [mg/dl] | 9,40±5,01 | 8,54±3,01 | 7,69±5,19 |
| HOMA-IR | 3,06±1,57 | 5,12±3,02 | 4,52±3,29 |

Tabelle 9_Mittelwerte und Standardabweichungen-oGTT, Gruppe A

Im Zuge der statistischen Auswertung aller Daten der Gruppe A konnten wir nur bei einem Parameter eine signifikante Änderung ($p < 0,05$) zwischen zwei klinischen Untersuchungen feststellen. So stieg das VLDL-C vom 1. zum 2. Termin um +20,8% ($p = 0,03$), wobei beide Messpunkte hohe Standardabweichungen zeigten. Stärkere Anstiege konnten wir auch beim HOMA-IR, dem basalen Insulin $_{1\text{0min}}$ und den Triglyzeriden zwischen den ersten beiden Terminen verzeichnen, diese waren aber nicht signifikant. So erhöhte sich der HOMA-IR um +40,2% ($p = 0,13$), das basale Insulin $_{1\text{0min}}$ um +35,3% ($p = 0,12$) und die Triglyzeride um +23,2% ($p = 0,06$). Auch hier wiesen die einzelnen Messpunkte hohe Standardabweichungen auf. Zwar zeigten viele Parameter am Ende der Studie höhere bzw. niedrigere Werte als zu Beginn (z.B. HOMA-IR +32,3%, Insulin $_{1\text{0min}}$ +29,3%, Insulin $_{2\text{120min}}$ +13,7%, VLDL-C +7,2%, Glukose $_{1\text{0min}}$ +3,8%, Apo B +5,2%), da aber die Werte zwischen den einzelnen Terminen zum Teil stark schwankten, und die Streuungen relativ hoch waren (hohe Standardabweichungen), konnten wir keine eindeutigen Trends in dieser Gruppe im Verlauf der Studie registrieren. Auch die gemessenen Tyrosinkonzentrationen im Plasma schwankten zwischen den drei Terminen, wobei am Ende der Studie der Tyrosinwert im Mittel 2,0% unter dem Ausgangswert (1,51 mg/dl) lag. Anhand der Tabellen 8 und 9 kann man erkennen, dass Werte des oGTTs und des Fettstoffwechsels bei der 2. klinischen Untersuchung aus medizinischer Sicht am schlechtesten ausfielen. So stieg zum Beispiel das LDL-C vom 1. zum 2. Termin um +3,8%, während das HDL-C um -7,2% fiel. Ähnlich verhielten sich die basalen Werte des oGTTs zwischen diesen beiden Terminen. So stiegen Glukose $_{1\text{0min}}$ um +7,1%, Insulin $_{1\text{0min}}$, wie bereits erwähnt um +35,3% und das basale C-Peptid $_{1\text{0min}}$ um +17,1%.

Eine stetige Verbesserung der Werte konnten wir nur beim C-Peptid $_{2\text{120min}}$ erkennen. So sank dieser Parameter vom 1. zum 2. Termin um 9,1% und vom 2. zum 3. Termin um 10,0%.

Die Waist-to-hip-Ratio blieb in dieser Gruppe während der gesamten Studie konstant.

Da von allen StudienteilnehmerInnen nur bei einer Patientin das Lp(a) erhöht war ($> 9,3\text{mg/dl}$), war eine weitere Analyse im Bezug auf die Fragestellung dieser Studie nicht zielführend.

3.2 Gruppe B – L-Tyrosin-Gruppe

Unter statistischer Betrachtung der Daten der Gruppe B konnten wir zwar keine signifikanten Veränderungen ($p < 0,05$) der einzelnen Parameter zwischen den Terminen erkennen, jedoch zeichnete sich bei den meisten Daten ein Trend zwischen der 1., 2. und 3. klinischen Untersuchung ab. Die Mittelwerte und Standardabweichungen aller erhobenen Parameter der Gruppe B sind in Tabelle 10 und 11 abgebildet. Da die Werte des VLDL-C und der Triglyzeride in dieser Gruppe nicht normalverteilt waren, sind in Tabelle 7 die Mediane, sowie die 25.-75. Perzentile dieser Parameter angeführt.

| Gruppe B | 1. Termin | 2.Termin | 3. Termin |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Tyrosin [mg/dl] | 1,29±0,27 | 1,39±0,43 | 1,43±0,46 |
| HbA1c [%] | 5,70±0,38 | 5,60±0,33 | 5,60±0,31 |
| BMI [kg/m ²] | 33,50±3,08 | 32,90±3,15 | 33,00±3,22 |
| W-to-H-R | 0,97±0,02 | 0,96±0,03 | 0,96±0,03 |
| Körper-Fett [%] | 34,40±8,80 | 33,30±9,39 | 33,20±9,82 |
| LDL-C [mg/dl] | 117,00±30,55 | 119,30±35,30 | 114,20±23,25 |
| HDL-C [mg/dl] | 43,80±24,90 | 47,20±27,84 | 42,00±17,47 |
| VLDL-C [mg/dl] | 77,50 (56,00-130,25) | 54,00 (26,50-112,25) | 51,50 (40,50-111,25) |
| Triglyzeride [mg/dl] | 344,00 (220,75-927,50) | 202,00 (112,25-668,50) | 207,00 (176,75-598,50) |
| Apo A1 [mg/dl] | 160,30±41,94 | 158,50±38,95 | 157,50±38,89 |
| Apo B [mg/dl] | 109,30±14,46 | 108,30±22,77 | 105,00±20,51 |

Tabelle 10_Mittelwerte (Standardabweichungen) und Mediane (25-75 Perzentile) der erhobenen Parameter aller 3 Termine, Gruppe B

| Gruppe B | 1. Termin | 2.Termin | 3. Termin |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Glukose1 _{0min.} [mg/dl] | 95,80±12,66 | 94,00±11,21 | 93,20±13,15 |
| Glukose2 _{120min.} [mg/dl] | 120,50±33,41 | 110,84±58,72 | 114,17±22,16 |
| Insulin1 _{0min.} [mg/dl] | 12,38±7,42 | 10,72±3,82 | 10,83±4,12 |
| Insulin2 _{120min.} [mg/dl] | 84,92±68,08 | 44,35±20,13 | 52,43±24,78 |
| C-Peptid1 _{0min.} [mg/dl] | 2,32±0,57 | 2,11±0,41 | 1,98±0,42 |
| C-Peptid2 _{120min.} [mg/dl] | 9,69±2,71 | 6,97±2,49 | 7,53±1,82 |
| HOMA-IR | 2,87±1,64 | 2,44±0,74 | 2,46±0,94 |

Tabelle 11_Mittelwerte und Standardabweichungen-oGTT, Gruppe B

Bei genauer Betrachtung der Mittelwerte in dieser Gruppe, konnten wir vom 1. zum 3. Termin parallel zum Anstieg des Tyrosingehaltes im Blutplasma (+9,8%), eine stetige Senkung der basalen Glukose_{10min.} (-2,7%), des basalen C-Peptides_{10min.} (-14,7%), des Apo AI (-1,7%), des Apo B (-3,9%) und des Körperfettes (-3,5%) verzeichnen. Einige in Tabelle 10 und Tabelle 11 angeführten Werte schwankten zwar zwischen den 3 Terminen, verbesserten sich aber insgesamt im Laufe der klinischen Studie. So konnten wir zwischen dem 1. und 3. Termin Senkungen des HOMA-IR (-14,3%), der Glukose_{2120min.} (-5,3%), des basalen Insulins_{10min.} (-12,5%), des Insulins_{2120min.} (-38,3%), des C-Peptides_{2120min.} (-22,3%), des LDL-C (-2,4%) und des BMIs (-1,5%) beobachten. Die Standardabweichungen der Werte des OGTTs in dieser Gruppe zeigten sich größtenteils geringer als jene der Gruppe A. Die übrigen Parameter wiesen aber eine ähnlich große Streuung auf.

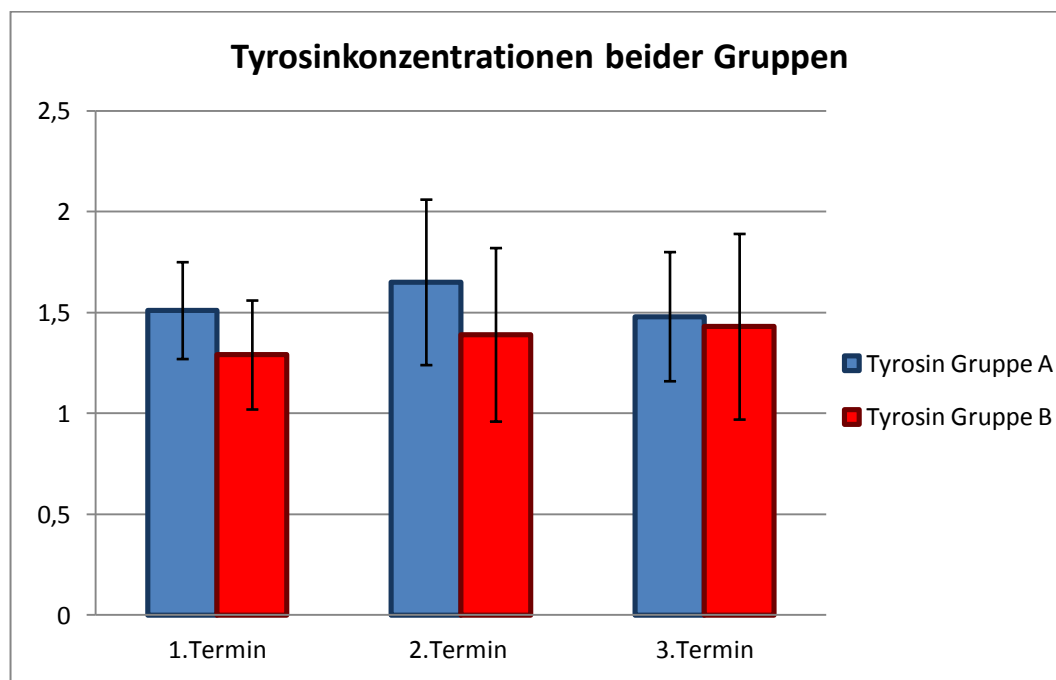
Das HDL-C stieg zwar vom 1. zum 2. Termin an (+7,2%), fiel aber vom 2. zum 3. Termin wieder ab (-11,0%). Daher ergab sich eine Senkung des HDL-C zwischen dem 1. und 3. Termin um -4,1%.

Die Parameter VLDL-C und Triglyzeride waren in dieser Gruppe nicht normalverteilt. Die Mediane des VLDL-C zeigten einen stetigen Abfall vom Anfang bis zum Ende der Studie, jedoch wiesen die Messpunkte große Streuungen auf. VLDL-C sank vom 1. zum 2. Termin um -30,3% und vom 2. zum 3. Termin erneut um -4,6%. Dies ergab eine Differenz zwischen dem Beginn und dem Ende der Studie von -33,5%. Die Triglyzeride sanken vom 1. zum 2. Termin um -41,3%, stiegen dann aber zum 3. Termin um +2,4% an. Trotzdem ergab sich ein prozentueller Unterschied zwischen dem Beginn und dem Ende der Studie von -39,8%.

3.3 Ergebnisse aus Gruppe A und Gruppe B im Vergleich

Wir verglichen die erhobenen Parameter beider Gruppen und konnten bei den StudienteilnehmerInnen der Gruppe B, also jenen, die täglich 2 Gramm L-Tyrosin einnahmen, eine Verbesserung der Werte des oGTTs und des Fettstoffwechsels im Verlauf der Studie feststellen.

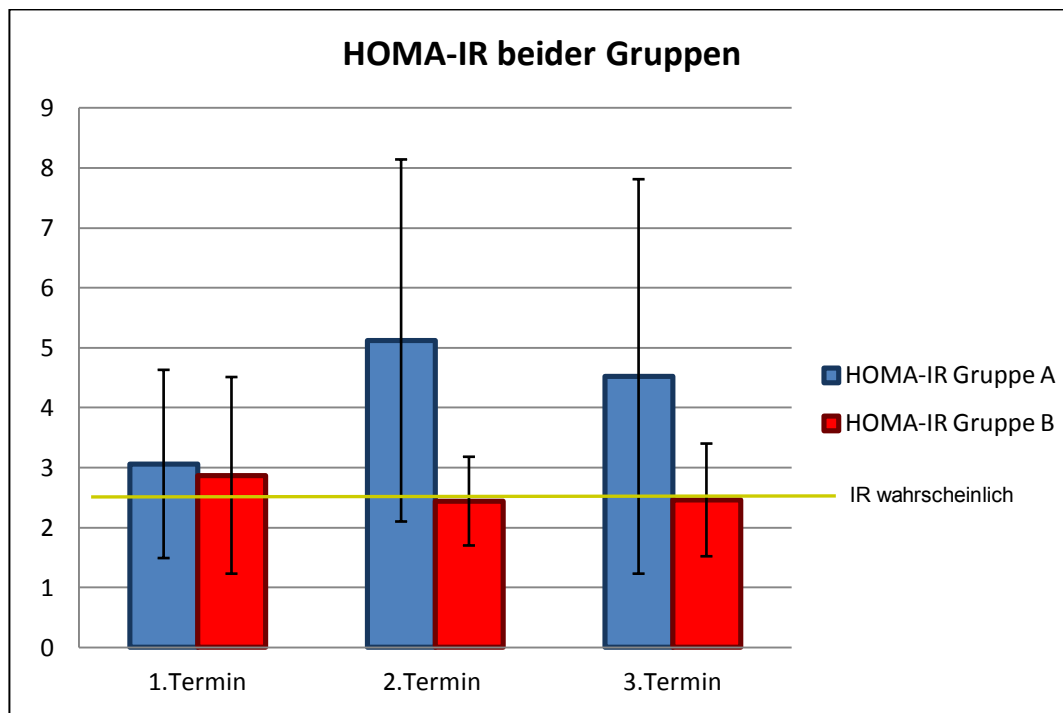
Die Gegenüberstellung der Tyrosinkonzentrationen im Blutplasma beider Gruppen zeigten nur geringe Änderungen. In Abbildung 9 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Tyrosinkonzentrationen, die bei den drei Terminen bestimmt wurden, abgebildet. Gruppe A zeigte zwar vom 1. Termin zum 2. Termin einen Anstieg von +8,5%, allerdings fiel dieser bis zum 3. Termin unter den Ausgangswert des 1. Termins. (Differenz zwischen 1. und 3. Termin: -2,0%). In Gruppe B konnte ein stetiger, wenn auch nur geringer, Anstieg vom 1. bis zum 3. Termin beobachtet werden (Differenz zwischen 1. und 3. Termin: +9,8%), jedoch streuten die Messpunkte stärker um die Mittelwerte (größere Standardabweichungen in Gruppe B verglichen zu Gruppe A).



| | 1.Termin | 2.Termin | 3.Termin |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| Gruppe A ■ | 1,51±0,24 | 1,65±0,41 | 1,48±0,32 |
| Gruppe B ■ | 1,29±0,27 | 1,39±0,43 | 1,43±0,46 |

Abbildung 9_L-Tyrosinkonzentrationen und Standardabweichungen der beiden Gruppen im Verlauf der Studie

Bei genauer Betrachtung des HOMA-IR beider Gruppen erkannten wir im Verlauf der Studie einen Anstieg der Werte in Gruppe A, während die der Gruppe B fielen. Die Abbildung 10 zeigt den Verlauf des HOMA-IR beider Gruppe zwischen den drei klinischen Untersuchungen. Die gelbe Linie zeigt an, ab welchem HOMA-IR eine Insulinresistenz wahrscheinlich ist (HOMA-IR > 2,5). [46]



| | 1.Termin | 2.Termin | 3.Termin |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| Gruppe A ■ | 3,06±1,57 | 5,12±3,02 | 4,52±3,29 |
| Gruppe B ■ | 2,87±1,64 | 2,44±0,74 | 2,46±0,94 |

Abbildung 10_HOMA-IR und dessen Standardabweichungen der beiden Gruppen im Verlauf der Studie

Der HOMA-IR der Gruppe A, also der Placebo-Gruppe, stieg vom 1. zum 2. Termin stark an (+40,2%), sank dann wieder ab, lag aber am Ende der klinischen Untersuchung +26,3% über dem Ausgangswert von 3,06. In dieser Gruppe konnten wir vor allem zum 2. Termin und zum 3. Termin eine deutlich höhere Streuung der Messpunkte (große Standardabweichungen) als in Gruppe B verzeichnen. Des Weiteren war der HOMA-IR bei allen drei Terminen > 2,5, was auf eine mögliche IR hindeutet.

In Gruppe B sank zunächst der HOMA-IR vom 1. zum 2. Termin um -15,0%, stieg vom 2. Termin zum 3. Termin minimal um +0,8% an, zeigte aber am Ende der Studie einen um -14,3% niedrigeren Wert als zu Beginn. Lag der HOMA-IR zum

1. Termin noch über dem Wert von 2,5 (IR wahrscheinlich), so befand sich dieser zum 2. Termin und zum 3. Termin im Mittel unter diesem Grenzwert.

In Abbildung 11 kann man erkennen, dass die HOMA-Werte unabhängig von den Zeitpunkten in Gruppe A höher sind und eine stärkere Streuung aufwiesen als in Gruppe B. Tabelle 12 zeigt die dazugehörigen Werte an. In allen Boxplot-Darstellungen wurden die Mediane, Perzentilen (25-75), Extremwerte und Ausreißer miteinander verglichen.

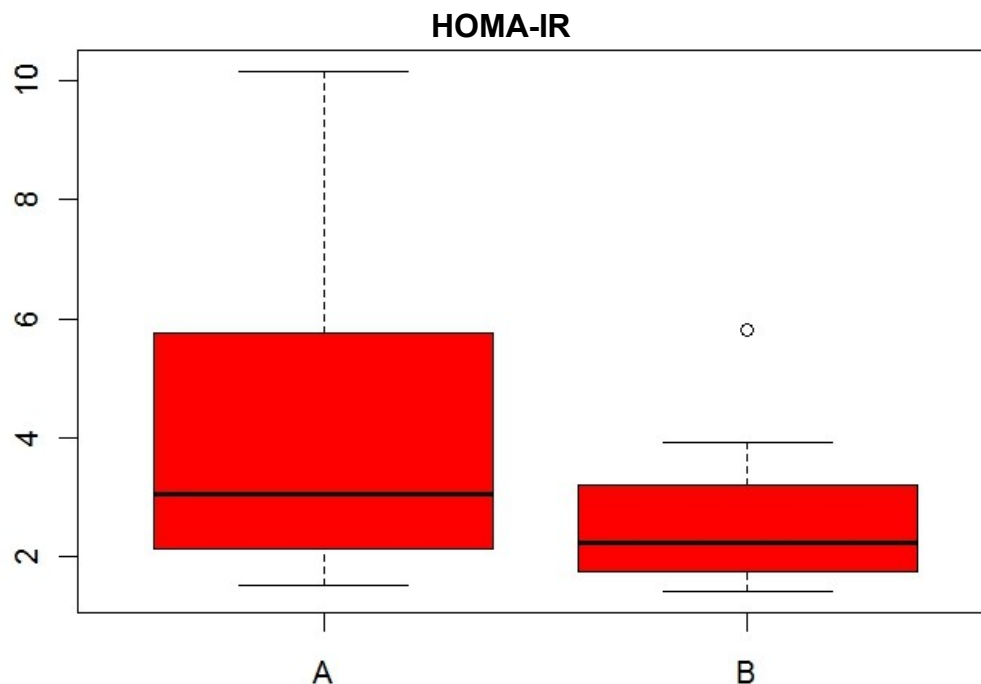


Abbildung 11_HOMA-IR der Gruppe A und Gruppe B

HOMA-IR

| | | Gruppe A | Grupp B |
|-----------------------|-----------|----------|---------|
| N | Valid | 18 | 18 |
| | Missing | 0 | 0 |
| Median | | 3,06 | 2,23 |
| Std. Deviation | | 2,72 | 1,12 |
| Range | | 8,65 | 4,42 |
| Minimum | | 1,52 | 1,40 |
| Maximum | | 10,17 | 5,82 |
| Percentiles | 25 | 2,11 | 1,74 |
| | 75 | 5,83 | 3,31 |

Tabelle 12_HOMA-IR der Gruppe A und Gruppe B

Eine Regressionsanalyse (Random Intercepts pro Person, HOMA als normalverteilt angenommen), bei der wir den HOMA-IR in Abhängigkeit von Gruppe, Geschlecht, Körperfett, BMI und Alter zwischen den einzelnen Terminen untersuchten, lieferte für die Parameter Geschlecht und Gruppe signifikante Ergebnisse: PatientInnen der Gruppe B hatten einen um $-1,64 \pm 0,67$ geringeren zu erwartenden HOMA-IR als jene der Gruppe A ($p=0,036$). Die Unterscheidung nach Geschlecht zeigte, dass Frauen einen um $-2,3 \pm 0,67$ niedrigeren zu erwartenden HOMA-IR als Männer aufwiesen ($p=0,007$).

Berechnungen in Abhängigkeit von den Untersuchungszeitpunkten (1., 2. und 3. Termin) ergaben keine signifikanten Änderungen.

Die grafischen Darstellungen der einzelnen Parameter des Fettstoffwechsels beider Gruppen zu den drei klinischen Untersuchungen sind in Form von Boxplots in Abbildung 12-17 dargestellt. Die dazugehörigen Werte kann man in den Tabellen 13-18 ablesen (Alle Angaben in mg/dl).

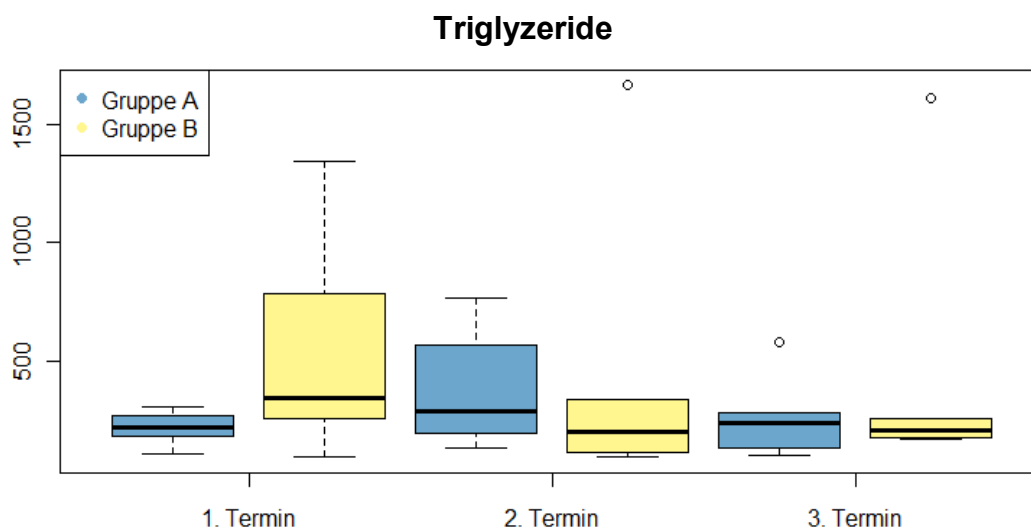


Abbildung 12_Triglyzeride beider Gruppen im Verlauf der Studie

Der Ausgangswert (1. Termin) der PatientInnen der Gruppe B lag $+35,6\%$ über dem der Gruppe A. Trotzdem konnten wir zum 3. Termin einen um $-14,1\%$ niedrigeren Wert in Gruppe B verzeichnen. Die zu Abbildung 12 errechneten Werte sind in Tabelle 13 dargestellt.

| | | Triglyzeride beider Gruppen | | | | | |
|-----------------------|-----------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1.Termin Gruppe A | 1.Termin Gruppe B | 2.Termin Gruppe A | 2.Termin Gruppe B | 3.Termin Gruppe A | 3.Termin Gruppe B |
| N | Valid | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Median | | 221,50 | 344,00 | 288,50 | 202,00 | 241,00 | 207,00 |
| Std. Deviation | | 69,94 | 460,22 | 245,81 | 607,48 | 170,21 | 575,03 |
| Range | | 196,00 | 1246,00 | 632,00 | 1569,00 | 477,00 | 1441,00 |
| Minimum | | 113,00 | 100,00 | 137,00 | 95,00 | 105,00 | 170,00 |
| Maximum | | 309,00 | 1346,00 | 769,00 | 1664,00 | 582,00 | 1611,00 |
| Percentiles | 25 | 165,50 | 220,75 | 182,75 | 112,25 | 128,25 | 176,75 |
| | 75 | 281,25 | 927,50 | 617,50 | 668,75 | 356,25 | 598,50 |

Tabelle 13_Triglyzeride beider Gruppen im Verlauf der Studie

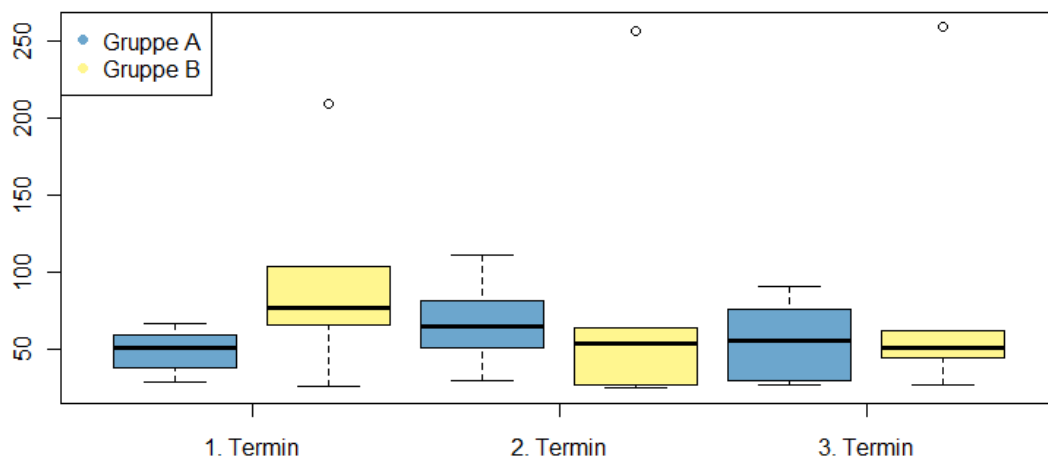
VLDL-C

Abbildung 13_VLDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Ähnlich verhielt es sich bei VLDL-C. Auch hier lag der Ausgangswert (1. Termin) in Gruppe B höher (+33,5%) verglichen zu jenem der Gruppe A, und auch hier konnten wir einen am Ende der Studie geringeren Wert (-7,2%) in der L-Tyrosin-Gruppe (Gruppe B) registrieren.

| | | VLDL-C beider Gruppen | | | | | |
|-----------------------|-----------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1.Termin Gruppe A | 1.Termin Gruppe B | 2.Termin Gruppe A | 2.Termin Gruppe B | 3.Termin Gruppe A | 3.Termin Gruppe B |
| N | Valid | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Median | | 51,50 | 77,50 | 65,00 | 54,00 | 55,50 | 51,50 |
| Std. Deviation | | 14,57 | 62,10 | 28,93 | 88,07 | 25,51 | 87,18 |
| Range | | 38,00 | 183,00 | 81,00 | 232,00 | 64,00 | 232,00 |
| Minimum | | 29,00 | 26,00 | 30,00 | 25,00 | 27,00 | 27,00 |
| Maximum | | 67,00 | 209,00 | 111,00 | 257,00 | 91,00 | 259,00 |
| Percentiles | 25 | 35,75 | 56,00 | 45,75 | 26,50 | 29,25 | 40,50 |
| | 75 | 61,75 | 130,25 | 89,25 | 112,25 | 79,75 | 111,25 |

Tabelle 14_VLDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

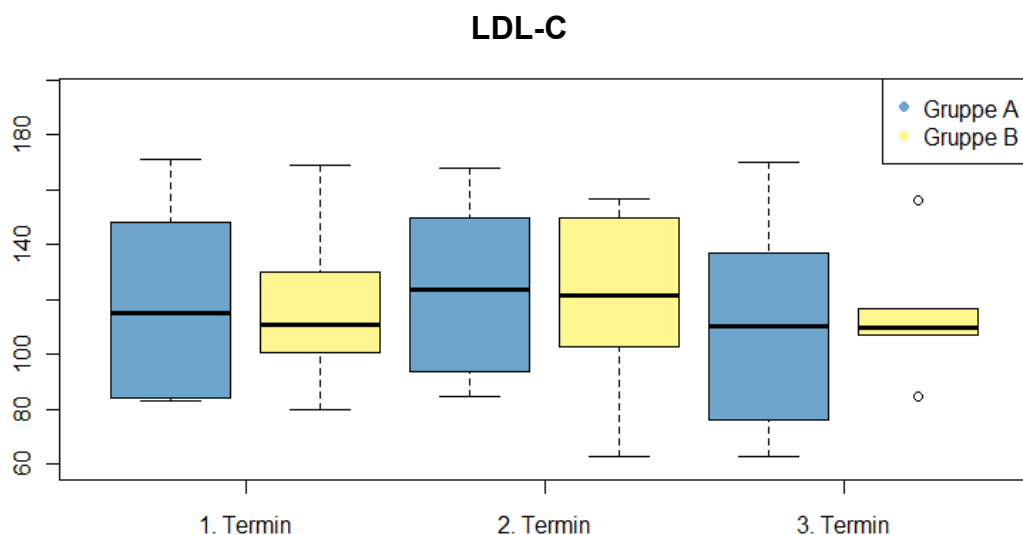


Abbildung 14_ LDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Das LDL-C zeigte im Laufe der Studie nur sehr geringe Änderungen. In beiden Gruppen stieg es vom 1. zum 2. Termin leicht an, fiel dann zum 3. Termin wieder ab und zeigte am Ende der Studie in beiden Gruppen annähernd gleiche Werte.

| | | LDL-C beider Gruppen | | | | | |
|-----------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1.Termin Gruppe A | 1.Termin Gruppe B | 2.Termin Gruppe A | 2.Termin Gruppe B | 3.Termin Gruppe A | 3.Termin Gruppe B |
| N | Valid | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Median | | 115,00 | 111,00 | 123,50 | 121,50 | 110,50 | 110,00 |
| Std. Deviation | | 38,60 | 30,55 | 35,59 | 35,30 | 39,57 | 23,25 |
| Range | | 88,00 | 89,00 | 83,00 | 94,00 | 107,00 | 71,00 |
| Minimum | | 83,00 | 80,00 | 85,00 | 63,00 | 63,00 | 85,00 |
| Maximum | | 171,00 | 169,00 | 168,00 | 157,00 | 170,00 | 156,00 |
| Percentiles | 25 | 83,75 | 95,75 | 91,75 | 93,00 | 72,75 | 101,50 |
| | 75 | 153,75 | 139,75 | 154,50 | 151,75 | 145,25 | 126,75 |

Tabelle 15_LDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

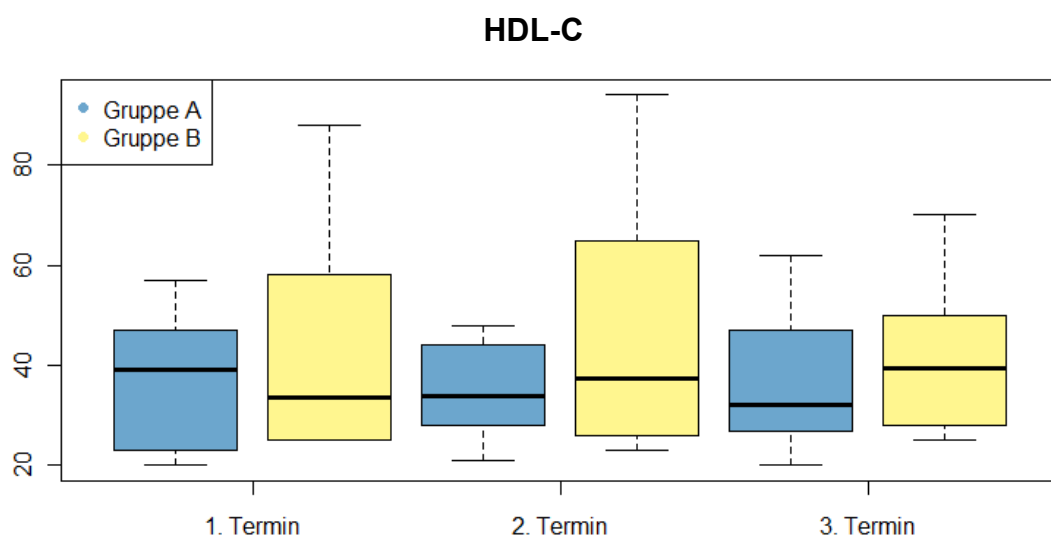


Abbildung 15_HDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

Der Verlauf des HDL-C zeigte sich in beiden Gruppe gegenläufig. Wie man in Tabelle 16 ablesen kann, lag das es in Gruppe B zu Beginn der Studie noch bei 33,50 mg/dl, stieg dann aber bis zum Ende der Studie auf 39,50 mg/dl (Differenz: +15,2%). In Gruppe A sank es hingegen in diesem Beobachtungszeitraum von 39,00 mg/dl auf 32,00 mg/dl (Differenz: -17,9%).

| | | HDL-C beider Gruppen | | | | | |
|-----------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1.Termin Gruppe A | 1.Termin Gruppe B | 2.Termin Gruppe A | 2.Termin Gruppe B | 3.Termin Gruppe A | 3.Termin Gruppe B |
| N | Valid | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Median | | 39,00 | 33,50 | 34,00 | 37,50 | 32,00 | 39,50 |
| Std. Deviation | | 14,43 | 24,90 | 9,99 | 27,84 | 15,31 | 17,47 |
| Range | | 37,00 | 63,00 | 27,00 | 71,00 | 42,00 | 45,00 |
| Minimum | | 20,00 | 25,00 | 21,00 | 23,00 | 20,00 | 25,00 |
| Maximum | | 57,00 | 88,00 | 48,00 | 94,00 | 62,00 | 70,00 |
| Percentiles | 25 | 22,25 | 25,00 | 26,25 | 25,25 | 25,25 | 27,25 |
| | 75 | 49,50 | 65,50 | 45,00 | 72,25 | 50,75 | 55,00 |

Tabelle 16_HDL-C beider Gruppen im Verlauf der Studie

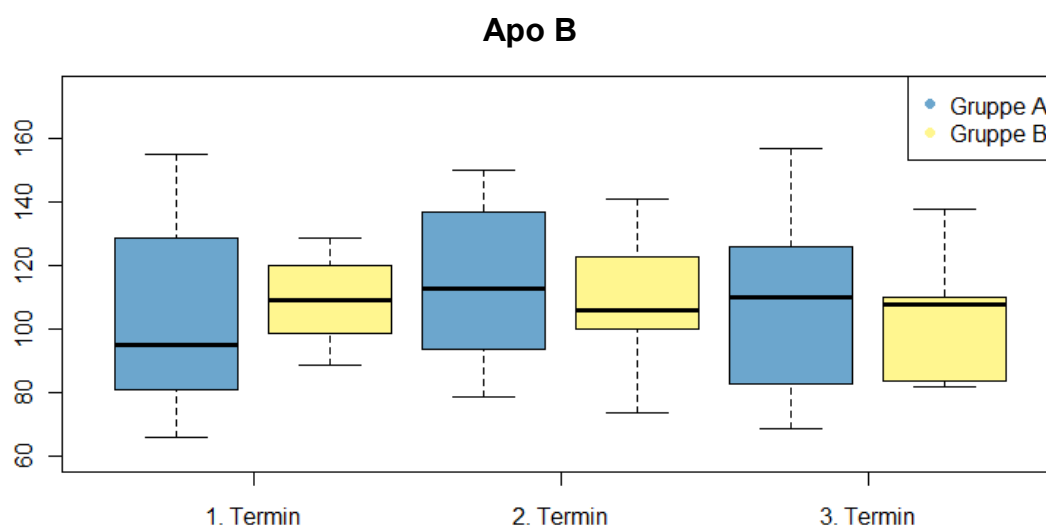


Abbildung 16_ Apo B beider Gruppen im Verlauf der Studie

Wie man in Abbildung 16 erkennen kann, blieb das Apo B in Gruppe B im Laufe der Studie annähernd unverändert, während es in Gruppe A vom 1. zum 3. Termin um +13,6% anstieg. Obwohl das Apo B in Gruppe A am Beginn der Studie -12,8% niedriger war, als in Gruppe B, lag es am Ende +1,8% über dem Wert, der in Gruppe B.

| | | APO B beider Gruppen | | | | | |
|-----------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1.Termin Gruppe A | 1.Termin Gruppe B | 2.Termin Gruppe A | 2.Termin Gruppe B | 3.Termin Gruppe A | 3.Termin Gruppe B |
| N | Valid | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Median | | 95,00 | 109,50 | 113,00 | 106,00 | 110,00 | 108,00 |
| Std. Deviation | | 33,13 | 14,46 | 28,63 | 22,77 | 31,44 | 20,51 |
| Range | | 89,00 | 40,00 | 71,00 | 67,00 | 88,00 | 56,00 |
| Minimum | | 66,00 | 89,00 | 79,00 | 74,00 | 69,00 | 82,00 |
| Maximum | | 155,00 | 129,00 | 150,00 | 141,00 | 157,00 | 138,00 |
| Percentiles | 25 | 77,25 | 96,50 | 90,25 | 93,50 | 79,50 | 83,50 |
| | 75 | 135,50 | 122,25 | 140,25 | 127,50 | 133,75 | 117,00 |

Tabelle 17_ Apo B beider Gruppen im Verlauf der Studie

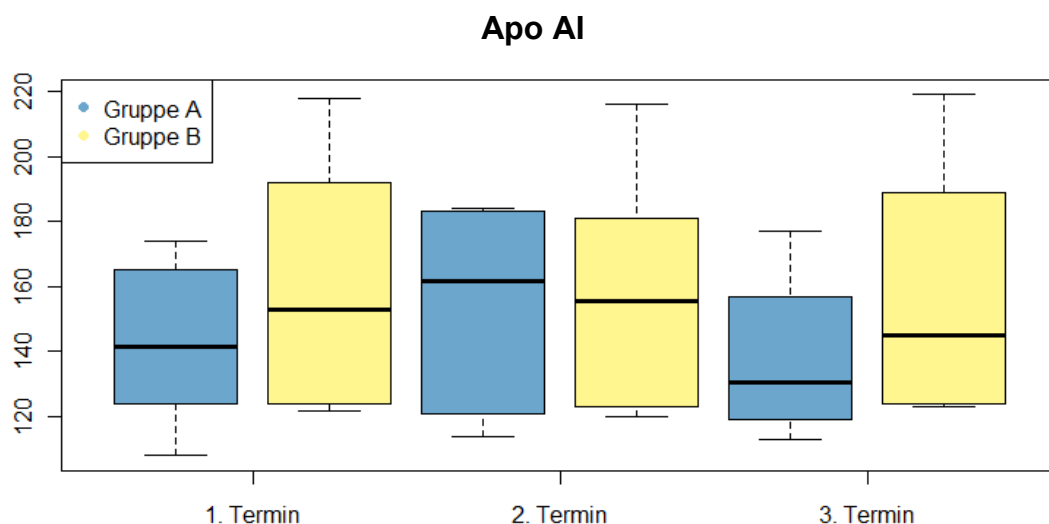


Abbildung 17_ Apo AI beider Gruppen im Verlauf der Studie

In Abbildung 17 sieht man, dass das Apo AI in beiden Gruppen im Laufe der Studie schwankte. So stiegen die Werte vom 1. bis zum 2. Termin, sanken dann aber vom 2. zum 3. Termin sowohl in Gruppe A, als auch in Gruppe B. Eine Veränderung konnten wir in der Differenz der Werte zu den einzelnen Terminen feststellen. Diese erhöhte sich von +7,5% (1. Termin) auf +10,0% (3. Termin), obwohl in beiden Gruppen die Werte am Ende der Studie unter denen lagen, die wir zu Beginn ermittelten.

Apo AI beider Gruppen

| | | 1.Termin Gruppe A | 1.Termin Gruppe B | 2.Termin Gruppe A | 2.Termin Gruppe B | 3.Termin Gruppe A | 3.Termin Gruppe B |
|-----------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| N | Valid | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Median | | 141,50 | 153,00 | 161,50 | 155,50 | 130,50 | 145,00 |
| Std. Deviation | | 24,63 | 41,94 | 30,42 | 38,95 | 25,30 | 38,89 |
| Range | | 66,00 | 96,00 | 70,00 | 96,00 | 64,00 | 96,00 |
| Minimum | | 108,00 | 122,00 | 114,00 | 120,00 | 113,00 | 123,00 |
| Maximum | | 174,00 | 218,00 | 184,00 | 216,00 | 177,00 | 219,00 |
| Percentiles | 25 | 120,00 | 123,50 | 119,25 | 122,25 | 117,50 | 123,75 |
| | 75 | 167,25 | 198,50 | 183,25 | 189,75 | 162,00 | 196,50 |

Tabelle 18_Apo AI beider Gruppen im Verlauf der Studie

3.4 SF-36-Fragebogen

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse des SF-36-Gesundheitsfragebogens der Gruppe A zu Beginn und am Ende der Studie dargestellt. Um die Werte der einzelnen Subskalen miteinander vergleichbar zu machen, wurden diese umkodiert und auf eine Skala von 0 – 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht dabei einem besseren Gesundheitszustand.

| Gruppe A | Beginn der Studie | Ende der Studie | deut. NSP |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------|
| Körperliche Funktionsfähigkeit | 82,50±25,05 | 87,50±15,08 | 85,71±22,10 |
| Körperliche Rollenfunktion | 95,83±10,21 | 100,00±0,00 | 83,70±31,73 |
| Körperliche Schmerzen | 85,83±16,69 | 86,67±14,62 | 79,08±27,38 |
| Allgemeine Gesundheit | 78,00±14,71 | 80,50±15,36 | 68,05±20,15 |
| Vitalität | 60,83±22,68 | 73,33±16,02 | 63,27±18,47 |
| Soziale Funktionsfähigkeit | 83,33±15,14 | 81,25±24,69 | 88,76±18,40 |
| Emotionale Rollenfunktion | 94,43±13,64 | 100,00±0,00 | 90,35±25,62 |
| Psychisches Wohlbefinden | 82,67±10,93 | 87,33±8,55 | 73,88±16,38 |
| deut. NSP...deutsche Normstichprobe | | | |

Tabelle 19_Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppe A und der deutschen Normstichprobe der acht Subskalen des SF-36 Fragebogens

Um die erhaltenen Daten der Studienteilnehmer mit Normalwerten einer Normpopulation zu vergleichen, sind in Tabelle 19 auch die Mittelwerte einer deutschen Normstichprobe (nicht nach Alter und Geschlecht stratifiziert) aufgelistet. Diese lassen einen Schluss auf die durchschnittlichen Werte der deutschen Gesamtbevölkerung zu. Die Mittelwerte wurden der Handanweisung zum SF-36 Fragebogen entnommen. [54] Solche Normstichproben der österreichischen Bevölkerung werden durch die Autoren des SF-36 Fragebogens nicht angeboten, allerdings kann man aufgrund der geographischen Nähe Deutschlands zu Österreich diese Durchschnittswerte auch auf die österreichische Bevölkerung umlegen.

Die Daten mit den dazugehörigen Standardabweichungen der Gruppe A und die der deutschen Normstichprobe (gelben Markierungen) sind in Abbildung 18 grafisch dargestellt.

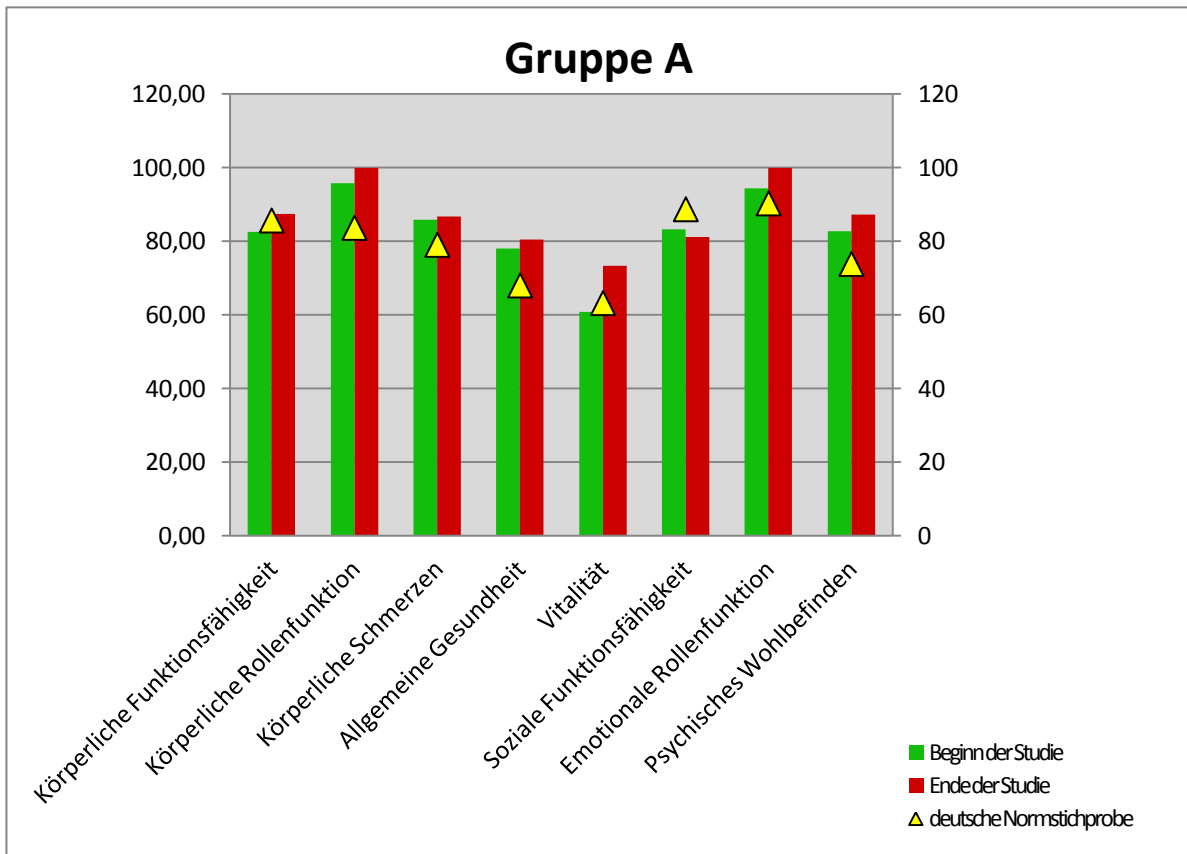


Abbildung 18_SF-36 Subskalen am Beginn und am Ende der Studie verglichen zu Stichproben der deutschen Gesamtpopulation, Gruppe A

Die Werte der einzelnen Subskalen liegen teils über jenen der deutschen Normstichproben. Mit Ausnahme der Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“ sind geringfügige Steigerungen der Werte bis zum Ende der Studie zu verzeichnen, wobei die Subskala „Vitalität“ den größte Anstieg zeigt (+17,0%).

Die erhaltenen Werte der acht SF-36-Subskalen können auch in zwei Summenskalen umgerechnet werden, die ebenso eine Quantifizierung des subjektiven Gesundheitszustandes erlauben. Mit Hilfe der Mittelwerte und Standardabweichungen amerikanischer Normstichproben werden die Mittelwerte der Subskalen in die Summenskalen „Körperliche Summenskala“ und „Psychische Summenskala“ transformiert. Auch hier stellt ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand dar. In Abbildung 19 sind die Summenskalen der Gruppe A dargestellt.

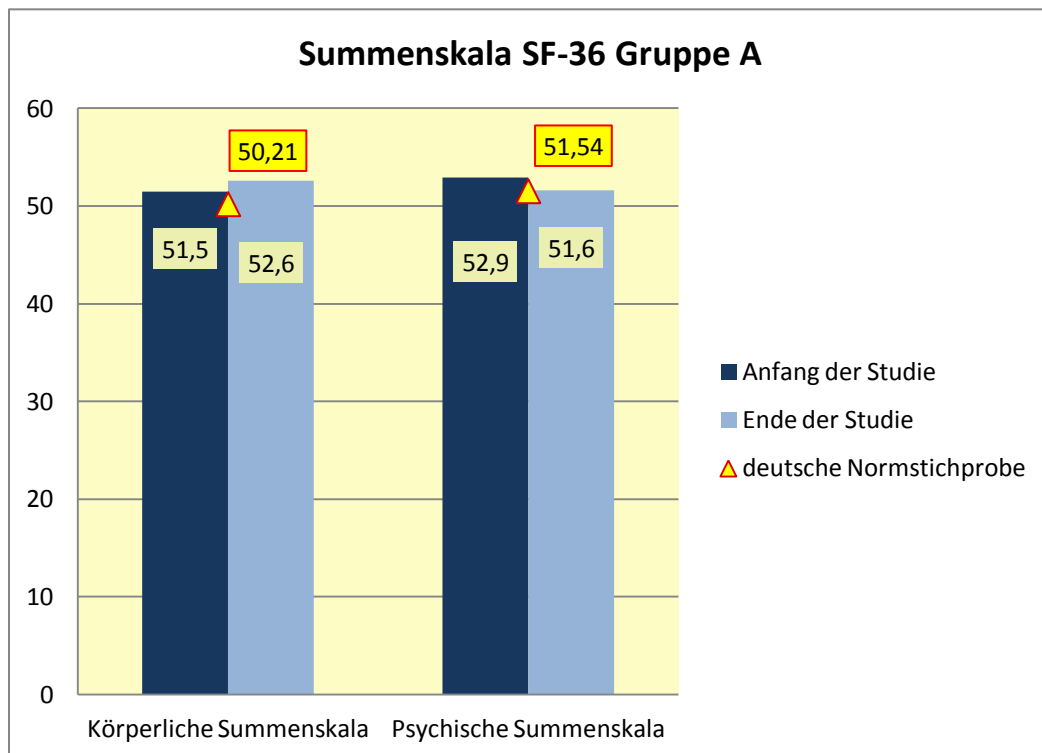


Abbildung 19_Summenskala SF-36 Fragebogen, Gruppe A

Wir erkannten im Verlauf der Studie einen Anstieg des Mittelwertes der körperlichen Summenskala vom Anfang bis zum Ende (+2,1%). Die psychische Summenskala zeigte am Ende der Studie aber einen geringeren Mittelwert als zu Beginn. Die Differenz lag hier bei -2,5%.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Subskalen des SF-36-Fragebogens der Gruppe B sind in Tabelle 20 dargestellt.

| Gruppe B | Beginn der Studie | Ende der Studie | deut. NSP |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------|
| Körperliche Funktionsfähigkeit | 79,17±12,42 | 79,17±12,42 | 84,52±22,10 |
| Körperliche Rollenfunktion | 58,33±49,16 | 79,17±40,05 | 81,20±31,73 |
| Körperliche Schmerzen | 71,17±26,25 | 76,50±19,96 | 75,49±27,38 |
| Allgemeine Gesundheit | 68,00±18,29 | 71,67±18,73 | 72,21±20,15 |
| Vitalität | 55,83±32,00 | 65,83±17,72 | 61,05±18,47 |
| Soziale Funktionsfähigkeit | 83,33±20,41 | 85,42±18,40 | 83,60±18,40 |
| Emotionale Rollenfunktion | 88,88±27,23 | 83,33±40,82 | 81,29±25,62 |
| Psychisches Wohlbefinden | 72,00±18,42 | 74,00±20,20 | 74,84±16,38 |

deut. NSP...deutsche Normstichprobe

Tabelle 20_Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppe B und der deutsche Normstichprobe der acht Subskalen des SF-36 Fragebogens

Abbildung 20 zeigt wie bei Gruppe A die Veränderungen der Subskalen zwischen dem Beginn und dem Ende der Studie. Auch hier stellen die gelben Markierungen die Mittelwerte der deutschen Normstichprobe dar, wobei diese verglichen zu Gruppe A in den meisten Fällen über den Werten der PatientInnen der Gruppe B lagen.

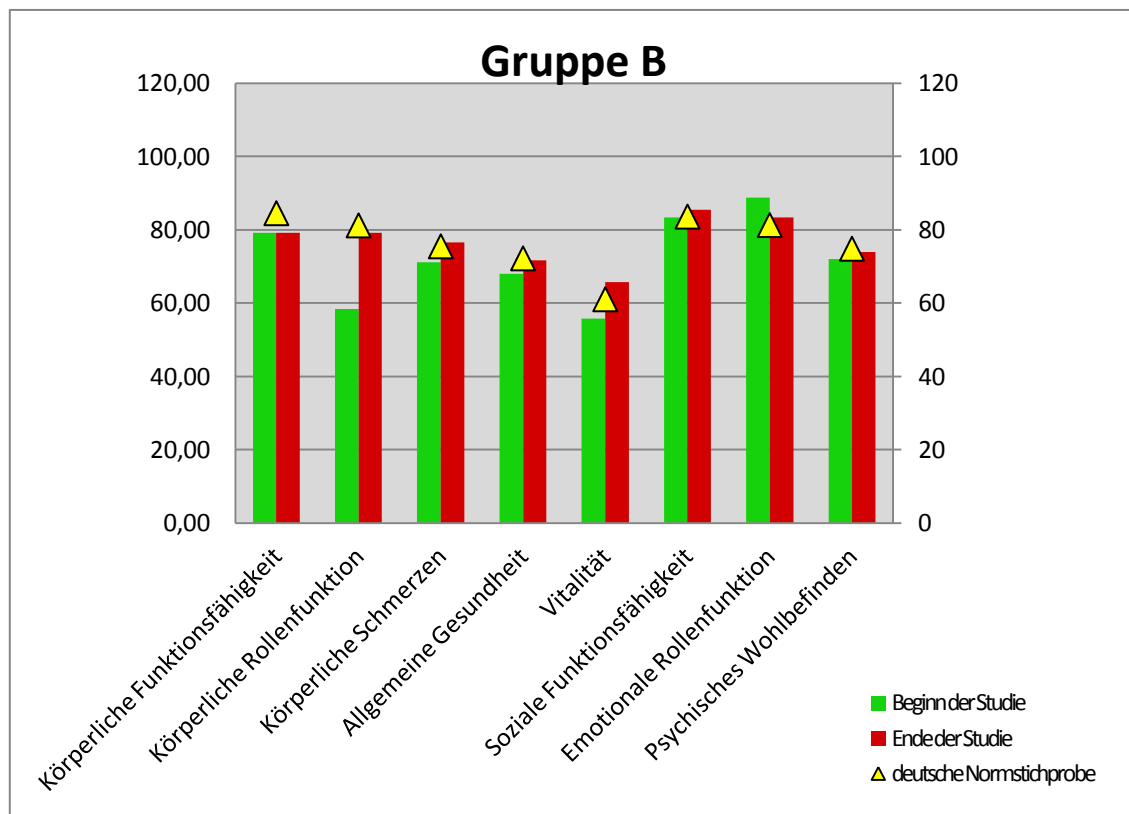


Abbildung 20_SF-36 Subskalen am Beginn und am Ende der Studie verglichen zu Stichproben der deutschen Gesamtpopulation, Gruppe B

Auch in Gruppe B waren die meisten Werte der einzelnen Subskalen am Ende größer als zu Beginn der Studie. Eine Ausnahme bildete die Subskala „Emotionale Rollenfunktion“. Hier konnten wir am Ende der Studie einen geringeren Wert verzeichnen (-6,2%). Die größte Differenz war bei der Subskala „Körperliche Rollenfunktion“ zu beobachten (+26,3%)

Die Änderung der Werte der acht Subskalen vom Beginn bis zum Ende der Studie betrug im Mittel in Gruppe B +6,6% und in Gruppe A +4,9%.

In Abbildung 21 sind die Summenskalen der Gruppe B und der deutschen Normstichprobe dargestellt.

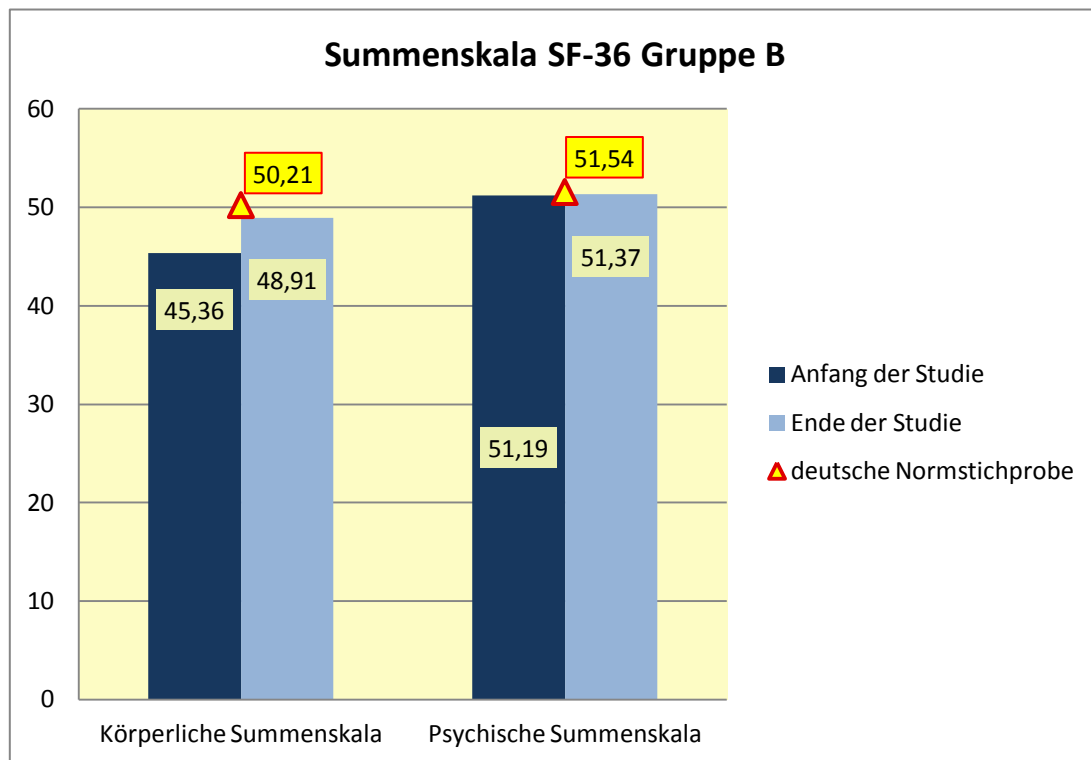


Abbildung 21_Summenskala SF-36 Fragebogen, Gruppe A

Die Auswertung der Summenskalen der Gruppe B ergab sowohl bei der körperlichen, als auch bei der psychischen Summenskala am Ende der Studie höhere Werte als zu Beginn. Die Differenz der Mittelwerte der körperlichen Summenskala lag bei +7,3%, die der psychischen bei +0,4%.

4. Diskussion

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass das Metabolische Syndrom mit einer Vielzahl von Erkrankungen in Verbindung gebracht werden kann. Die Pathophysiologie dieser Erkrankungen basiert meist auf einem gestörten Glukose- und/oder Fettstoffwechsel. Eine Studie aus dem Jahre 1998 hat gezeigt, dass eine Senkung eines erhöhten Blutglukosespiegels die Sterblichkeitsrate von Herzkreislauferkrankungen und Krebs auch bei Nicht-Diabetikern reduzieren kann. [56] So kann eine Senkung eines erhöhten Blutzuckers durch vermehrte Aufnahme von Glukose in die Zelle auch das Risikoprofil bei Menschen mit Metabolischem Syndrom positiv beeinflussen. Dies würde in weiterer Folge die bei den meisten Betroffenen vorhandene Insulinresistenz verbessern. Neben einer Änderung des Lebensstils (mehr Bewegung, Gewichtsreduktion etc.), kann eine Erhöhung der Insulinsensitivität auch durch Medikamente wie zum Beispiel Metformin oder Glitazone erreicht werden. [57,58] Ein neuer Therapieansatz wäre über eine verbesserte Funktion unterschiedlicher Enzyme wie z.B. PI3K, sowie den Glukosetransportern GLUT-1 und GLUT-4 eine Erhöhung der Rezeptorempfindlichkeit der Insulinzelle zu erwirken und damit die Zelle anzuregen, vermehrt Glukose aus dem Blut aufzunehmen. Dies hätte eine Senkung des Blutglukosespiegels zur Folge. Durch den verringerten Glukosespiegel im Blut würde die AMPK in ihrer Aktivität steigen, was unter anderem zu einer vermehrten Glukoseaufnahme über GLUT-4 und zu einer Steigerung der Glykolyse führen würde. Da eine Aktivierung vieler an diesen Stoffwechselfvorgängen beteiligter Enzyme wie z.B. PI3K durch Phosphorylierung spezifischer Tyrosinreste zustande kommt, könnte eine erhöhte intrazelluläre Tyrosinkonzentration vermehrt zu solchen Effekten führen.

Eine Verbesserung einer bestehenden Insulinresistenz (HOMA-IR) würde sich in den einzelnen Parametern des Zuckerstoffwechsels (oGTT) und möglicherweise auch in jenen des Fettstoffwechsels widerspiegeln.

4.1 Glukose- und Fettstoffwechsel

Bei den 6 StudienteilnehmerInnen der Gruppe B, also jenen die pro Tag 2 Gramm L-Tyrosin p.o. erhielten, konnten wir eine Senkung aller Parameter des oGTTs und teilweise des Fettstoffwechsels im Laufe der Studie feststellen. Da durch den verbesserten Glukosestoffwechsel auch der HOMA-IR sank und er somit zum 2. und zum 3. Termin unter 2,5 (IR wahrscheinlich) lag, verringerte sich in dieser Gruppe das Risiko für eine Insulinresistenz vom Beginn bis zum Ende der Studie. Ob dies nur auf die Einnahme von L-Tyrosin zurückzuführen ist bleibt unklar, da eine Korrelationsrechnung zwischen den Werten des oGTTs und Tyrosin keine eindeutigen Ergebnisse lieferte. So korrelierten in dieser Gruppe nur Glukose_{2120min} (-0,34), C-Peptid_{2120min} (-0,24) und Insulin_{2120min} (-0,02) schwach negativ mit Tyrosin. Das bedeutet, dass nur bei diesen drei Parametern ein direkter Zusammenhang, also ein Sinken der Werte bei steigendem Tyrosinspiegel, mit dieser Aminosäure hergestellt werden konnte. Eine Korrelation zwischen Tyrosin und den basalen Werten des oGTTs erbrachte im Bezug auf die Fragestellung der Studie keine signifikanten Ergebnisse. Ob die fehlenden Zusammenhänge auf eine mangelnde Resorption, zu niedrige Tagesdosen, zu geringe StudienteilnehmerInnenzahl, oder auf eine zu geringe Wirkung des Tyrosins in dieser Fragestellung zurückzuführen sind, kann teilweise nur vermutet werden.

Betrachtet man die Tyrosinkonzentrationen der Gruppe B, so ist ein stetiger Anstieg der Mittelwerte vom Beginn bis zum Ende der Studie zu verzeichnen. Die Blutplasmaspiegel der einzelnen TeilnehmerInnen dieser Gruppe zeigten aber ganz unterschiedliche Verläufe. So registrierten wir bei zwei der StudienteilnehmerInnen einen stetigen Anstieg, bei zwei einen stetigen Abfall und bei zwei Schwankungen des Tyrosins, wobei die Werte am Ende der Studie höher waren als zu Beginn. Dies bestätigen auch die hohen Standardabweichungen der Mittelwerte des Tyrosins in dieser Gruppe. Die Tyrosinkonzentrationen der einzelnen PatientInnen der Gruppe B sind in Abbildung 22 grafisch dargestellt.

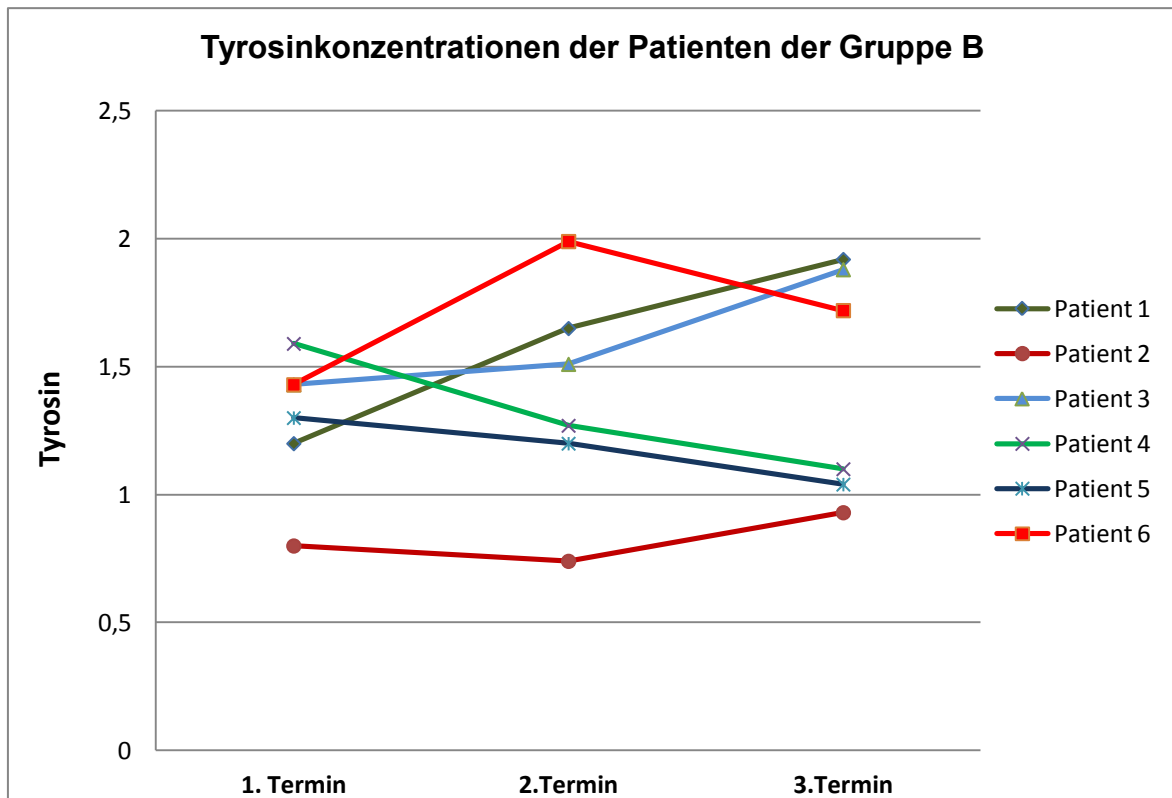


Abbildung 22_Tyrosinkonzentrationen der einzelnen Patienten der Gruppe B

Aus diesen Verläufen könnte man ableiten, dass zum einen das eingenommene Tyrosin individuell sehr unterschiedlich resorbiert wurde, zum anderen könnten die geringfügigen Änderungen der Konzentrationen des Tyrosins im Blutplasma auch auf eine zu geringe Tagesdosis hindeuten. Hierzu werden in der Literatur meist 100mg/kg Körpergewicht pro Tag beschrieben. Jeukendrup und Gleeson (2004) beschreiben eine Dosierung für Tyrosin von 5 - 10 Gramm/Tag, um eine Erhöhung einiger Neurotransmitter zu erreichen. [59]

Es dürfte aber noch weitere Einflüsse auf die Tyrosinspiegel im Blutplasma geben. So waren in Gruppe A, also jener Gruppe, die die Placebos erhielt, zum 2. Termin die Tyrosinkonzentrationen im Mittel am höchsten. Betrachtet man aber die einzelnen Ergebnisse der 6 StudienteilnehmerInnen in dieser Gruppe, so erkennt man bei einer Patientin eine Steigerung des Tyrosins vom 1. zum 2. Termin um +42,7% und bei einem anderen um +12,5%. Diese stärkeren Anstiege konnten auch anamnestisch nicht geklärt werden. Alle anderen TeilnehmerInnen wiesen zum 2. Termin gleich hohe oder niedrigere Tyrosinkonzentrationen auf.

In Abbildung 23 sind die Tyrosinkonzentrationen jeder/jedes PatientIn der Gruppe A vom 1. bis zum 3. Termin dargestellt.

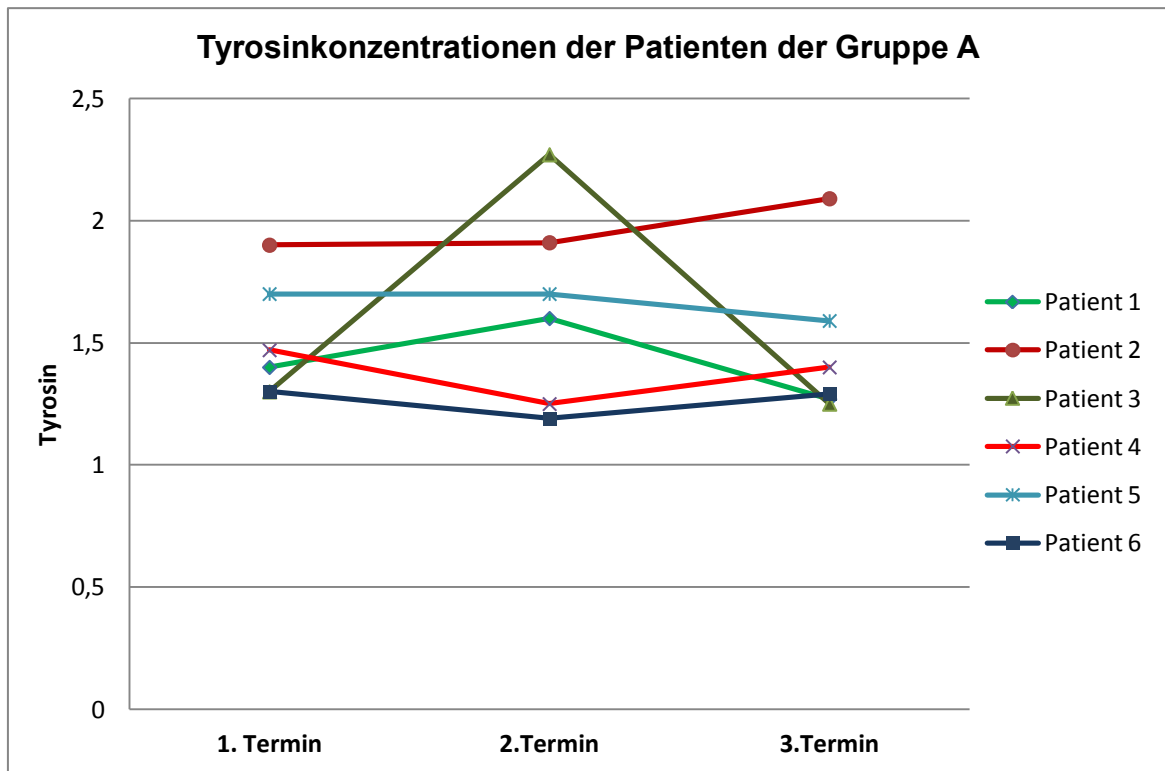


Abbildung 23_Tyrosinkonzentrationen der einzelnen Patienten der Gruppe A

Um die Frage der Aussagekraft des Hauptzielparameters (HOMA-IR) der Studie bei dieser niedrigen Teilnehmerzahl zu beantworten, führten wir eine Analyse der Teststärker (Power) in der L-Tyrosin-Gruppe durch. Des Weiteren zeigten wir mit einer Fallzahlschätzung, ab welcher Anzahl an StudienteilnehmerInnen eine signifikante Änderung des HOMA-IRs über diesen Zeitraum zu erwarten ist. Zur Berechnung der Power und der Fallzahl dienten uns die Werte des 1. und des 3. Termins der Gruppe B.

Bei einer Fallzahl von 6 Personen, liegt die Power des t-Tests für verbundene Variablen (paired t-test) für den HOMA-IR bei 0.07. Aus diesem Ergebnis lässt sich ableiten, dass bei der in dieser Studie vorliegenden Fallzahl der L-Tyrosin-Gruppe von $n=6$ ein statistisch signifikanter Unterschied des HOMA-IRs zwischen dem Beginn und dem Ende der Studie nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 7% erkannt werden konnte.

Die Ergebnisse der Fallzahlschätzung sind in Tabelle 21 dargestellt. Als statistischer Test wurde auch hier ein T-Test für verbundene Variablen verwendet.

| Two-tailed-t-test, matched pairs, HOMA-IR | | |
|--|--------------------------|------------|
| Input: | Effektgröße dz | 0.231 |
| | α | 0.05 |
| | Power (1- β) | 0.80 |
| Output: | Df | 149 |
| | Total sample size | 150 |
| | Actual power | 0.801 |

Tabelle 21_ Fallzahlschätzung HOMA-IR 1. – 3. Termin, Gruppe B

Wie man in Tabelle 21 ablesen kann, bräuchte man bei der hier vorliegenden Differenz der Mittelwerte (0,41) und einer Power von 80 % eine Fallzahl von 150 Personen, um einen signifikanten Unterschied des HOMA-IRs zwischen dem Beginn und dem Ende der Studie zu erhalten.

Eine Regressionsanalyse für den HOMA-IR in Abhängigkeit der beiden Gruppen ergab zwar, dass PatientInnen der Gruppe B einen um $-1,64 \pm 0,67$ niedrigeren zu erwartenden HOMA-IR als jene der Gruppe A hatten, dieser Unterschied bestand aber schon vor der Studie. Eine Analyse des HOMA-IRs in Abhängigkeit von den Untersuchungszeitpunkten erbrachte keine signifikanten Verbesserungen in Gruppe.

So bleibt unklar, wie stark der Einfluss von L-Tyrosin bei adäquater Dosierung auf den Glukosestoffwechsel sein könnte. In der hier vorliegenden Studie konnten zwar nur wenige direkte Zusammenhänge der untersuchten Parameter zu den Tyrosinkonzentrationen im Blutplasma aufgezeigt werden, jedoch lässt sich aufgrund der positiven Trends in der L-Tyrosin-Gruppe auch bei dieser geringen Dosierung und Fallzahl eine zumindest indirekte Verbindung vermuten.

Ob und in wie weit andere Faktoren zur Verbesserung der Stoffwechsellage der StudienteilnehmerInnen in der L-Tyrosin-Gruppe beigetragen haben, konnten wir nicht in Erfahrung bringen.

Neben dem Glukosestoffwechsel zeigten auch viele Lipidparameter in Gruppe B am Ende der Studie eine Verbesserung. Wir konnten eine Senkung des LDL-Cs, der Triglyzeride, des VLDL-Cs und eine Verringerung des Apo Bs erkennen. Eine Senkung des VLDL-Cs und der Triglyzeride könnte eine Folge der verminderten IR (HOMA-IR) in dieser Gruppe sein. Der Grund hierfür ist, dass die Lipolyse durch die verringerte IR vermehrt gehemmt wird und sich somit die VLDL-Produktion in der Leber verringert, da weniger freie Fettsäuren aus dem Fettgewebe zur Leber gelangen. Ebenso werden die VLDL-Partikel vermehrt eliminiert, da die Lipoproteinlipase durch die verringerte IR in ihrer Aktivität gesteigert wird. Die im Vergleich geringe Senkung des LDL-Cs war zu erwarten, da durch die erhöhte Aktivität der Lipoproteinlipase vermehrt LDL synthetisiert wird [60]. Da das Apo B das Strukturprotein der Chylomikronen, der VLDL, der IDL und der LDL-C ist, kann ein Absinken dieses Parameters mit der Senkung der genannten Lipide in Verbindung gebracht werden. [47]

Minimale Verschlechterungen zeigten sich nur beim HDL-C und dem Apo AI. Da das HDL-C in indirektem Zusammenhang mit der Triglyceridkonzentration steht – es werden weniger HDL-Vorläufer gebildet und vermehrt Cholesterinester von HDL auf VLDL übertragen – könnten die niedrigen HDL-C-Konzentrationen auf die noch immer erhöhten Triglyceridspiegel zurückzuführen sein. [60] Der Zusammenhang des Apo AIs mit dem HDL-C lässt sich dadurch erklären, dass auf nahezu allen HDL-Partikeln Apo AI zu finden ist und somit ein gleichzeitiges Absinken zu erwarten war. [11].

Eine Korrelationsrechnung zwischen den oben genannten Lipiden und den Tyrosinkonzentrationen im Blutplasma zeigte aber auch hier keine direkten Zusammenhänge. Indirekt könnte aber die Verbesserung der IR zu den positiven Verläufen im Fettstoffwechsel beigetragen haben.

4.2 SF-36-Fragebogen

Durch die Auswertung des SF-36-Fragebogens konnten wir keine signifikanten Änderungen in den beiden Gruppen zwischen dem Beginn und dem Ende der Studie feststellen. Die Daten der psychischen Summenskala der Gruppe B stiegen zwar vom 1. zum 3. Termin, ergaben aber geringere Änderungen als erwartet. Dies könnte zum einen darauf zurückzuführen sein, dass die Ausgangswerte mit 51,19 recht hoch waren (deutsche Normstichprobe: 51,54) und wir daher keinen stärkeren Anstieg verzeichnen konnten. Zum anderen dürfte die tägliche Dosis von L-Tyrosin für eine relevante Verbesserung des psychischen Zustandes zu gering gewesen sein.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es zu keiner Verschlechterung des psychischen Zustandsbildes unter der Einnahme von L-Tyrosin kam.

Die psychische Summenskala der Gruppe A zeigte am Ende der Studie einen um -2,5% geringeren Wert als zu Beginn, jedoch lag dieser noch immer über dem der deutschen Normstichprobe.

Der Anstieg der Werte der körperlichen Summenskala war in Gruppe B mit +7,3% mehr als dreimal so hoch wie in Gruppe A. Die geringere Erhöhung in Gruppe A könnte auch hier auf den bereits zu Beginn der Studie ermittelten hohen Ausgangswert zurückzuführen sein.

Offen bleibt nun die Frage, ob sich durch eine höhere Dosierung und eine größere StudienteilnehmerInnenzahl die positiven Trends in der L-Tyrosin-Gruppe als signifikante Änderungen präsentieren würden. Dies sollte in einer weiteren klinischen Prüfung mit der geeigneten Fallzahl und einer angepassten Tagesdosis geklärt werden.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. *N. Engl. J. Med.* 2007 Jan; 356:213–5.
- [2] Reider A, Rathmanner T, Kiefer I, Dorner T. Österreichischer Diabetesbericht 2004:Daten, Fakten 2004;
- [3] Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003; 52:1210–4.
- [4] De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2007 Dec; 4(4):285-96.
- [5] Toplak H. Update: Das Metabolische Syndrom. *Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology* 2008; 15(7-8):243-6.
- [6] Wascher TC. Insulinresistenz als kardiovaskulärer Risikofaktor. *Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology* 2002; 9(12):541-4.
- [7] Toplak H. Das Metabolische Syndrom - Beginn des "Tödlichen Quartetts"?. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2005; 12:6-7.
- [8] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation 2006:3.
- [9] Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2010; 5:109–12.
- [10] Österreichischen Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis 2009:4
Available from: http://www.oedg.org/pdf/WEB_PocketGuide_OEDG_2009.pdf
- [11] Dietel M, Fauci AS, Harrison TR. *Harrisons Innere Medizin*. 17. Aufl, Sonderausg. Berlin: McGraw-Hill; 2009.
- [12] Mozumdar A, Liguori G. Persistent Increase of Prevalence of Metabolic Syndrome Among U.S. Adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *JAMA* 2002; 287(3):356-359.
- [13] Pott G, Bloch W, Henrichs R, Ibershoff B. *Das metabolische Syndrom: Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus mit den Folgen Herzinfarkt und Schlaganfall*. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2007.

-
- [14] Rathmanner T, Meidlinger B., Baritsch C, Lawrence BK, Dorner T, Kunze M. Erster österreichischer Adipositasbericht 2006: Grundlage für zukünftige Handlungsfehler: Kinder, Jugendliche, Erwachsene. Verein Altern mit Zukunft 2006: 4.
- [15] Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Biochemie Duale Reihe. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008: 566-72.
- [16] Linnemann M, Kühl M. Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2005.
- [17] Dospil A, Helferich S, Horn F. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005.
- [18] Hien P, Böhm B. Diabetes-Handbuch: Eine Anleitung für Praxis und Klinik. 5. Auflage. Heidelberg: Springer; 2007.
- [19] Insulin: Wirkungen; 2010; Available from:
<http://de.wikipedia.org/wiki/Insulin>
- [20] Lang F, Lang P. Basiswissen Physiologie. 2. Auflage. Heidelberg: Springer; 2007.
- [21] Löffler G. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 7. Auflage. Heidelberg: Springer-Medizin-Verlag; 2008.
- [22] Friedrich O. Physiologie - GK 1. Heidelberg: Springer-Medizin-Verlag; 2007.
- [23] Hardie G. The AMP-activated protein kinase pathway – new players upstream and downstream. *Journal of Cell Science* 2004; 117:5479-87.
- [24] Mhairi C, Towler D, Hardie G. AMP-Activated Protein Kinase in Metabolic Control and Insulin Signaling. *Circulation Research* 2007; 100:328-41.
- [25] Lim CT, Kola B, Korbonits M. AMPK as a mediator of hormonal signalling. *Journal of Molecular Endocrinology* 2010; 44:87–97.
- [26] Aguilera M, Gil-Campos M†, Canete R, Gil A. Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clinical Science* 2008; 114:183–93.
- [27] Wojtaszewski JF, Nielsen P, Hansen BF, Richter EA, Kiens B. Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2000; 528:221-6.
- [28] Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001; 108(8):1167–74.

-
- [29] King MW. AMPK. The Medical Biochemistry Page 2011; Available from: <http://themedicalbiochemistrypage.org/ampk.html#intro>
- [30] L-Tyrosine. Alternative Medicine Review; 2007; Available from: http://findarticles.com/p/articles/mi_m0FDN/is_4_12/ai_n27483731.
- [31]] Tyrosin: Funktionen; 2010; Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Tyrosin>.
- [32] Gibson CJ, Wurtman RJ. Physiological control of brain catechol synthesis by brain tyrosine concentration. *Biochem Pharmacol.* 1977 Jun 15; 26(12):1137-42.
- [33] Wurtman RJ, Larin F, Mostafapour S, Fernstrom JD. Brain catechol synthesis: control by brain tyrosine concentration. *Science.* 1974 Jul 12; 185(146):183-4.
- [34] Banderet LE, Lieberman HR. Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans. *Brain Res Bull.* 1989 Apr; 22(4):759-62.
- [35] Deijen JB, Orlebeke JF. Effect of tyrosine on cognitive function and blood pressure under stress. *Brain Res Bull.* 1994; 33(3):319-23.
- [36] Shurtleff D, Thomas JR, Schrot J, Kowalski K, Harford R. Tyrosine reverses a cold-induced working memory deficit in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994 Apr; 47(4):935-41.
- [37] Deijen JB, Wientjes CJ, Vullings HF, Cloin PA, Langefeld JJ. Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. *Brain Res Bull.* 1999 Jan 15; 48(2):203-9.
- [38] Mahoney CR, Castellani J, Kramer FM, Young A, Lieberman HR. Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. *Physiol Behav.* 2007 Nov 23; 92(4):575-82.
- [39] McLean A, Rubinsztein JS, Robbins TW, Sahakian BJ. The effects of tyrosine depletion in normal healthy volunteers: implications for unipolar depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 Jan; 171(3):286-97.
- [40] Gülçin I. Comparison of in vitro antioxidant and antiradical activities of L-tyrosine and L-Dopa. *Amino Acids* 2007; 32(3):431-8.
- [41] Baïkova VN, Chernova NV, Zaeva GE, Dumbraïš KO, Zakharova NV, Gracheva IV. Tyrosine metabolism, antioxidative system and free radical lipid oxidative processes in children with pigmented nevus and melanoma. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2000; (6):33-7.
- [42] Toplak H. Ätiologie und Pathogenese der viszeralen Adipositas *Journal für Ernährungsmedizin* 2001; 3 (4):10-2.

- [43] Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul; 85(7):2402-10.
- [44] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 Jul; 28(7):412-9.
- [45] Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Emre M, Atabek E, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:500–3.
- [46] Göretzlehner G, Lauritzen Ch, Göretzlehner U. *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. 5. Auflage. Berlin: de Gruyter; 2007.
- [47] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-421.
- [48] Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Cabezas MC, Chapman MJ, Couture P. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006; 259(3):247–58.
- [49] Jacob S, Balletshofer B, Häring HU, Jacob F, Keulen L, Lang R. Typ-2-Diabetes, Störungen des Glukosestoffwechsels und vaskuläre Erkrankungen. *Journal für Kardiologie* 2004; 11(10):392-5.
- [50] Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest.* 1994; 93(6):2438–46.
- [51] Hanefeld M, Köhler C. Das Metabolische Syndrom im Wandel: Historische Perspektive und epidemiologische Dimension. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich.* 2002; 96(3):183-8.
- [52] Grundy SM. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109:433-8.
- [53] Reynisdottir S, Angelin B, Langin D, Lithell H, Eriksson M, Holm C. Adipose Tissue Lipoprotein Lipase and Hormone-Sensitive Lipase: Contrasting Findings in Familial Combined Hyperlipidemia and Insulin Resistance Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17:2287-92 1997:2287.

[54] Hasenöhrl N. Therapie des metabolischen Syndroms. Ärztemagazin 2011 Juli; Available from:
<http://www.aerztemagazin.at/dynasite.cfm?dsmid=106891&dspaid=928777>

[55] Bullinger M, Kirchberger I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handanweisung. Göttingen. Hogrefe-Verlag; 1998.

[56] Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwège E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care 1998;21(3):360-7.

[57] The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Insulin Resistance and Pre-diabetes 2008; Available from:
<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/insulinresistance/#cause>

[58] Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients [corrected]. Obes Res. 2002 Oct;10(10):1008-15.

[59] Jeukendrup, AE; Gleeson M. Sport nutrition: An introduction to energy production and performance. 2.Auflage. Champaign, Illinois: Human Kinetics; 2010.

[60] Amann-Vesti, Beatrice R. Klinische Pathophysiologie. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2006.

6. ANHANG

6.1 Projektplan

- Einreichen des Antrages bei der Ethikkommission (18.10.2009)

- Freigabe durch die Ethikkommission (07.07.2010)

 Nummer des Ethikkommissionsvotums: *21-393 ex 09/10*

- PatientInnen-Screening (08/2010-01/2011)

- Beginn der Rekrutierung der PatientInnen (03.02.2011)

- Beginn der klinischen Untersuchung (21.03.2011)

- Ende der klinischen Untersuchung (21.07.2011)

- Auswertung der Studiendaten (08.08.2011 – 30.08.2011)

- Abschlussgespräch mit PatientInnen (09/2011)

- Schreiben der Diplomarbeit ab 01/2011

- Abgabe der Diplomarbeit (28.09.2011)

6.2 HACCP-Zertifikat



HACCP

The Quality system of Bonusan has been based on:

- HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point);
- 'Quality Guide for food supplements' (Guidance for the manufacture of safe and consistent supplements across the EU – European Federation of Associations of Health Product Manufacturers (EHPM));
- GMP (Good Manufacturing Practise) guidelines.

The Quality system has been HACCP certified by Lloyd's.

To ensure food safety a hazard analyses and –evaluation is done.

All products has been manufactured conform HACCP guidelines.

There is no joint venture between the parties and neither party can take any action that is legally binding to the other party without the prior consent of the party to be charged. Bonusan shall conduct its business in its own name, at its own risk and for its own account. Bonusan shall in no way be considered as representative or agent of Markus Stark.

Date: 05-07-2010

Total Quality Manager: Mirjam Stam

A handwritten signature in blue ink that reads 'Mirjam Stam'. The signature is stylized and cursive.

6.3 Muster Einverständniserklärung

Einverständniserklärung: Version 2.3 vom 05.07.2010

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

Pilotprojekt: Neuro-Immunologische Intervention bei Metabolischem Syndrom (Beeinflussung von Nerven und Abwehrsystem bei Stoffwechselrisiko)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?

Der Zweck dieser klinischen Prüfung ist durch gezielte Gabe von L-Tyrosin eine verbesserte Funktion unterschiedlicher Enzyme (Eiweiße im Stoffwechsel) zu erreichen und somit das Risiko für die spätere Entwicklung für Diabetes mellitus II bei PatientInnen mit Metabolischem Syndrom zu verringern.

2. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung stehen stattdessen auch die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung: Medikamentöse Behandlung des Übergewichtes, des Bluthochdruckes, der Fettstoffwechselstörung, sowie Änderung des Lebensstils.

3. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Diese klinische Prüfung wird nur an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr 12 Personen daran teilnehmen

Vor Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich 24 Wochen dauern.

Die klinische Prüfung wird als randomisierte kontrollierte, doppelblinde Studie durchgeführt. Randomisierung bedeutet, dass die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe nach dem Zufallsprinzip erfolgt. Kontrolliert heißt die Studie, weil die Ergebnisse in der Studiengruppe mit denen der Kontrollgruppe (der Gruppe ohne Nahrungsergänzungsmittel) verglichen werden. Bei der Doppelblindstudie wissen weder der behandelnde Arzt noch der Patient, ob das Nahrungsergänzungsmittel gegeben wird. Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird L-Tyrosin mit einem so genannten Placebo verglichen. Bei einem Placebo handelt es sich um eine identisch aussehende Kapsel, die jedoch keinen Wirkstoff enthält. Welche der Behandlungen Sie erhalten ist zufallsbedingt. Die Wahrscheinlichkeit ein Placebo zu erhalten, beträgt 50 %.

Sie werden entweder L-Tyrosin oder Placebo erhalten. Sie und Prof. Dr. Toplak wissen nicht, was Sie einnehmen. Sollte es aber notwendig werden, kann Ihr Arzt jederzeit in Erfahrung bringen, ob Sie das Nahrungsergänzungsmittel oder Placebo erhalten haben.

Eine Reihe von Untersuchungen und Eingriffen werden im Zuge Ihrer Behandlung durchgeführt, gleichgültig, ob Sie nun an dieser klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht. Diese werden von Ihrem Arzt im Rahmen des üblichen ärztlichen Aufklärungsgespräches mit Ihnen besprochen.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Prüfung werden im Abstand von 6 Wochen die folgenden Untersuchungen durchgeführt: Blutproben (ca. 50 ml, eine Blutkonserve entspricht ca. 400 ml) entnommen, Blutzuckerbelastungstest, sowie eine Körperfett- und Fettverteilungs-Messung Sie werden gebeten, hierzu jeweils in die Lipidstoffwechselambulanz der Univ. Klinik für Innere Medizin Graz zu kommen. Insgesamt sind 4 Besuche notwendig. Die

Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Prüfung.

4. **Was ist L-Tyrosin (Nahrungsergänzung)**

L-Tyrosin ist ein Eiweißbestandteil (Aminosäure) und wird in der Nahrung sonst oft auch aufgenommen, aber vielleicht oft zu wenig. Wir wollen den möglichen Nutzen im Vergleich zu einem Scheinmedikament untersuchen.

5. **Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Prüfung?**

Mit der Anwendung von L-Tyrosin kann möglicherweise Ihre Insulinunempfindlichkeit geheilt, oder können Ihre Beschwerden gebessert werden. Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen. Der mögliche Nutzen für PatientInnen ist eine Verbesserung der Insulinunempfindlichkeit, positive Veränderung z.B. der Blutfette bei Metabolischen Syndrom (Lebensstilkrankheiten), Senkung des Risikos für die spätere Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II (Altersdiabetes).

6. **Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?**

Die Behandlung mit L-Tyrosin kann zu Nebenwirkungen oder Beschwerden führen. Die bislang beobachteten Nebenwirkungen und Beschwerden umfassen Bluthochdruck, Angstzustände, Kopfschmerzen, Hyperaktivität (Überaktivität – ähnlich einer Nervosität). Wie mit jeder zusätzlichen Gabe von Nährstoffen können auch bei der Anwendung von L-Tyrosin neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten (extrem unwahrscheinlich).

Darüber hinaus können die im Rahmen dieser klinischen Prüfung durchgeführten Maßnahmen zu Beschwerden führen (z.B. Schmerzen bei der Blutentnahme)

7. **Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?**

PatentInnen sollte während der Studie keine Schilddrüsenmedikamente, Glukokortikoide (Kortison), Eiweißergänzungsmittel anderer Herkunft, oder Medikamente, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen können, einnehmen.

8. **Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?**

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

9. **Informationen für gebärfähige Frauen – Schwangerschaftstest**

Als gebärfähige Frau dürfen Sie an der klinischen Prüfung nur teilnehmen,

wenn ein Arzt vor und einmal monatlich während der klinischen Prüfung das Nichtvorliegen einer Schwangerschaft (Schwangerschaftstest) feststellt. Es wird Ihnen weiters die Durchführung eines Schwangerschaftstests nach Abschluss der Studie empfohlen.

wenn Sie sich verpflichten während der Dauer eine zuverlässige Art der Empfängnisverhütung (Pille, Spirale) zu praktizieren.

Sollten Sie dennoch während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie bitte umgehend Ihren Prüfarzt.

10. **Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?**

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Prüfung nicht entsprechen;
- b) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist;

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem der oben genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer normalen Kontrolluntersuchung unterziehen. Diese besteht meistens aus einer körperlichen Untersuchung sowie aus Laboruntersuchungen).

11. **In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?**

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer/innen und deren Mitarbeiter/innen Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden („personenbezogene“ Daten). Weiters können Beauftragte von in- und ausländischen Gesundheitsbehörden, der zuständigen Ethikkommission, sowie – wenn zutreffend – des Auftraggebers der klinischen Prüfung Einsicht in diese Daten nehmen, um die Richtigkeit der Aufzeichnungen zu überprüfen. Diese Personen unterliegen einer gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken in verschlüsselter (nur „indirekt personenbezogener“)

oder anonymisierter Form, das heißt, Sie werden nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Die Prüfer/innen und ihre Mitarbeiter/innen unterliegen im Umgang mit den Daten den Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes 2000 in der jeweils geltenden Fassung.

Wenn Sie Ihre Einwilligung zurückziehen und damit Ihre Teilnahme vorzeitig beenden, werden keine neuen Daten mehr über Sie erhoben. Auf Grund gesetzlicher Dokumentationspflichten (Arzneimittel- bzw. Medizinproduktegesetz) kann jedoch weiterhin für einen gesetzlich festgelegten Zeitraum eine Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten zu Prüfzwecken durch autorisierte, zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen erfolgen.

12. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Ein Kostenersatz ist nicht vorgesehen.

13. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Univ. Prof.Dr.med.Hermann Toplak

Ständig erreichbar unter: +43-664-10-45-558

Name der Kontaktperson: OA.Dr. Antonella de Campo

Ständig erreichbar unter: +43-316-385-6824

14. Sollten andere behandelnde Ärzte von der Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert werden?

PatentInnen, die während der Studiendauer den Hausarzt besuchen, sollten diesen über die Teilnahme an der Studie informieren. Für Rückfragen ist es dem Hausarzt jederzeit möglich, Univ. Prof. Dr. Toplak zu kontaktieren.

15. Einwilligungserklärung

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung L-Tyrosin 1 teilzunehmen.

Ich bin von Herrn Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak ausführlich und verständlich über L-Tyrosin, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende

Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 6 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten gespeichert werden. Mir ist bekannt, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung Beauftragte der zuständigen Behörden, der Ethikkommission und ggf. des Auftraggebers beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen dürfen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)