

**Zusammenfassung der Dissertation: „Untersuchungen zum Einfluss diätetischer Fette (MCT vs. LCT) auf die Fettassimilation und die Pathogenese der Insulinresistenz bei Ratten“
von Berit Marten
Dr.-Vater: Prof. Dr. S. Wolffram**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese geprüft, ob eine Substitution von langkettigen gesättigten Fettsäuren durch mittelkettige gesättigte Fettsäuren in Hochfettdiäten bei *ad libitum*-Fütterung zu einer verminderten Insulinresistenz bei Ratten führt und in wieweit sich dieses durch eine veränderte Fettassimilation der Versuchsfette (MCT vs. LCT) begründen lässt. Als Kontrolle diente eine isokalorische Niedrigfettdiät (LF). Zur Aufklärung der pathophysiologischen Veränderungen bei der Entstehung einer Insulinresistenz wurde nach 4-wöchiger Fütterungsperiode (1) die Insulinsensitivität der Tiere durch einen hyperinsulinämischen-euglycämischen Clamp ermittelt, (2) die Expression von putativen Fettsäuretransportern im Skelettmuskel und der Dünndarmmucosa auf transkriptioneller Ebene quantifiziert, (3) das Fettsäuremuster der Triglycerid- und Phospholipidfraktion der Gewebe analysiert, (4) die Anreicherung einer stabil markierten langkettigen gesättigten Fettsäure in den Geweben nach der chronischen Applikation mit dem Futter bzw. nach der einmaligen Gabe mit einer fettreichen Testmahlzeit untersucht und (5) die postprandialen Verläufe von Plasmametaboliten der Ratten analysiert.

Nach 4-wöchiger Fütterung der MCT-Diät konnte eine im Vergleich zur LCT-Diät höhere Insulinsensitivität der Tiere nachgewiesen werden. In der Phospholipidfraktion der oxidativen Skelettmuskulatur und des Herzmuskels wurde bei den MCT-gefütterten Ratten im Vergleich zu den LCT-gefütterten Ratten ein höherer Gehalt an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren gefunden. Auch die postprandialen Triglyceridspiegel der MCT-gefütterten Ratten waren nach der Gabe einer standardisierten fetthaltigen Testmahlzeit tendenziell niedriger als die der LCT-gefütterten Ratten.

Nach 4-wöchiger Fütterung der LCT-Diät konnte in der Leber und dem oxidativen Skelettmuskel der Ratten, im Vergleich zur MCT-Diät, 5 Stunden nach der Gabe einer standardisierten fetthaltigen Testmahlzeit eine schnellere Anflutung von U-¹³C-markierter Palmitinsäure nachgewiesen werden. Auch die Expression (m-RNA-Konzentration) des putativen fettsäuretransportierenden Proteins FATP war im oxidativen Muskel der LCT-gefütterten Ratten höher als bei den MCT-gefütterten Ratten. Die vermehrte Aufnahme langkettiger gesättigter Fettsäuren in den Skelettmuskel, der erniedrigte PUFA-Gehalt der Phospholipide in der Muskulatur und die tendenziell erhöhten postprandialen Triglyceridspiegel bei den LCT-gefütterten Ratten stimmen mit Befunden anderer Studien zum Einfluss von Hochfettdiäten mit langkettigen Fettsäuren bei der Entstehung einer Insulinresistenz überein. Allerdings konnte in der vorliegenden Arbeit keine Triglyceridakkumulation und, nach 5-tägiger Gabe der U-¹³C-Palmitinsäure mit den Versuchsdiäten, keine erhöhte Akkumulation des markierten Palmitats in den Geweben der LCT-gefütterten Ratten nachgewiesen werden, obwohl der Gehalt an unmarkierter Palmitin- und Stearinsäure in der Triglyceridfraktion der Gewebe dieser Tiere höher war als bei den MCT- und LF-gefütterten Tieren.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die 4-wöchige Fütterung einer Hochfettdiät mit mittelkettigen gesättigten Fettsäuren bei Ratten zu geringeren pathophysiologischen Veränderungen und zu einer schwächer ausgeprägten Insulinresistenz führt als die 4-wöchige Fütterung einer isokalorischen Hochfettdiät mit langkettigen gesättigten Fettsäuren, d.h. die MCT-Versuchsfette scheinen im Vergleich zu den eingesetzten LCT-Fetten die Entstehung einer Insulinresistenz zumindest zu verzögern. Im Gegensatz zu bisherigen publizierten Studien, unterschieden sich die experimentellen Fette lediglich in der Fettsäurekettenlänge und nicht zusätzlich in dem Grad der Sättigung der verwendeten Fettsäuren. Ob eine Hochfettdiät mit überwiegend mittelkettigen Fettsäuren die Entstehung einer Insulinresistenz allerdings verhindern kann, bleibt fraglich. Zum einen führte die 4-wöchige Fütterung der MCT-Hochfettdiät im Vergleich zur Niedrigfett (LF)-Diät zu einer verminderten Insulinsensitivität der Ratten, auch wenn diese noch deutlicher ausgeprägt war als nach Verfütterung der LCT-Hochfettdiät. Zum anderen wurde in der vorliegenden Arbeit lediglich der Einfluss einer 4-wöchigen Fütterungsperiode auf die Insulinsensitivität der Tiere untersucht. Wie sich eine längerfristige Fütterung von Hochfettdiäten auf die Insulinsensitivität und die Fettassimilation bei Ratten auswirkt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.