

## Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei der Fettsucht\*, \*\*

Von

P. BOTTERMANN, K. SCHWARZ, R. SCHULZE-SÖLDE und M. DAMBACHER

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL)

Eingegangen am 13. September 1965

*Summary.* Serum levels of non-esterified fatty acids, free glycerol and esterified fatty acids were estimated in obese patients and in persons of normal weight after intravenous administration of tolbutamide and glucose. In obesity non-esterified fatty acids and glycerol levels were roughly twice as high as in the non-obese, whereas no difference in levels of esterified fatty acids was found between the two groups. Following administration of tolbutamide or glucose, there was a decrease of concentration of non-esterified fatty acids and glycerol to a minimum during the two hours of observation. In obesity, non-esterified fatty acids and glycerol decreased relatively more than in persons of normal weight. This behaviour is interpreted as due to increased insulin secretion in obesity. The difference in changes in concentration of non-esterified fatty acids and glycerol in response to a variety of test situations may well be the result of both the glucose-dependent lipogenetic and the glucose-independent antilipolytic effect of insulin. The antilipolytic effect of insulin is discussed with reference to the metabolic aspects of obesity.

*Résumé.* Cette étude porte sur les taux d'acides gras non estérifiés, de glycérol libre, et d'acides gras estérifiés de personnes obèses et non obèses après l'administration intraveineuse de deux substances B-cytotropes: le tolbutamide et le glucose. Les taux d'acides gras libres et de glycérol dans le sérum prélevé à jeun sont deux fois plus élevés pour les obèses que pour les témoins. Par contre, les taux d'acides gras estérifiés sont les mêmes pour les deux groupes. Après l'administration de tolbutamide ou de glucose on observe une diminution d'abord, puis un retour vers le taux initial, des acides gras libres et du glycérol, ceci au cours d'une période d'observation de deux heures. La dépression des taux d'acides gras libres et du glycérol est plus grande chez les obèses que

chez les personnes de poids normal. Les auteurs pensent que ce comportement est à mettre en relation avec l'hypersecretion insulinique caractéristique de l'obésité. Les variations des courbes de concentration des acides gras libres et du glycérol dans différentes conditions expérimentales sont probablement le résultat tant de l'action lipogénétique de l'insuline, action gluco-dépendante, que de son action antilipolytique, gluco-indépendante. La discussion porte sur les relations possibles entre l'action antilipolytique de l'insuline et le métabolisme de l'obésité.

*Zusammenfassung.* Es wurde das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren, des freien Glycerins und der veresterten Fettsäuren im Serum über- und normalgewichtiger Personen nach intravenösen Belastungen mit den B-zytotropen Substanzen Tolbutamid und Glucose untersucht. Bei der Fettsucht fand sich im Nüchternserum eine doppelt so hohe Fettsäure- und Glycerinkonzentration gegenüber normalgewichtigen Kontrollpersonen. Die veresterten Fettsäuren dagegen zeigten in beiden Gruppen keinen Unterschied. Nach Tolbutamid- und Glucosegabe kam es zu einem Abfall der Metabolitkonzentrationen mit nachfolgendem Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren und des Glycerins während des 2-stündigen Versuchsverlaufes. Dabei nahmen die nicht veresterten Fettsäuren und das Glycerin bei Fettsüchtigen relativ stärker ab als bei Normalgewichtigen. Dieses Verhalten wird auf die vermehrte Insulinsekretion bei der Adipositas zurückgeführt. Die unterschiedlichen Konzentrationsänderung von nicht veresterten Fettsäuren und Glycerin bei verschiedener Versuchsanordnung dürften Folge des Glucose-abhängigen, lipogenetischen und gleichzeitig des Glucose-unabhängigen, antilipolytischen Effektes des Insulins sein. Die Bedeutung der antilipolytischen Wirksamkeit von Insulin wird unter dem metabolischen Aspekt der Fettsucht diskutiert.

Zahlreiche Arbeiten in den letzten Jahren haben den sicheren Beweis erbracht, daß enge Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bestehen<sup>26, 51, 52</sup>. Wie wesentlich endokrine Einflüsse an den Knotenpunkten der Stoffwechselwege einwirken, zeigt besonders deutlich das „Organ“ Fettgewebe, wo Hormone sowohl die Glucoseaufnahme und Utilisation, als auch die Fettsynthese und Lipolyse regulieren<sup>2, 1</sup>. Bekannt ist, daß Insulin die Glucoseaufnahme und die Fettsynthese im Fettgewebe entscheidend fördert<sup>54, 55, 27, 10</sup>. So liegt beim Diabetes mellitus als Folge des Insulinmangels eine Störung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels vor, die sich in

Hyperglykämie und Hyperlipämie zeigt. Andererseits führt Insulin zum Abfall von Glucose und nicht veresteter Fettsäuren (NFS).

Bei der Adipositas sind Veränderungen des Fettstoffwechsels bekannt\*, wobei die erhöhten NFS im Serum durch Glucosegaben stärker abfallen als bei normalgewichtigen Personen. Von besonderem Interesse sind diejenigen Metaboliten des Fettstoffwechsels, denen eine intensive Stoffwechseldynamik, d.h. Freisetzung aus dem Fettgewebe und rasche Utilisation in der Peripherie eigen ist. Freies Glycerin und nicht veresterte Fettsäuren können durch hormonale Lipolyse innerhalb weniger Minuten mobilisiert und ebenso rasch in Organen als energieliefernde Substrate verwertet werden\*\*.

\* Auszüge dieser Arbeit wurden der Dissertation von Fräulein R. SCHULZE-SÖLDE entnommen.

\*\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

\* 18, 19, 40, 41, 42, 43, 49

\*\* 11, 15, 34, 36, 47.

In früheren von uns durchgeführten Untersuchungen haben wir über deutlich erhöhte Seruminsulinaktivitäten bei Patienten mit Fettsucht im Vergleich zu Normalpersonen berichtet. Wir konnten außerdem bei der Fettsucht nach Stimulierung der B-Zellen des Pankreas mit Tolbutamid- bzw. Glucosegaben extrem hohe Insulinzunahmen im Serum nachweisen<sup>4,5</sup>. Die Bedeutung dieser Befunde sollte unter Berücksichtigung des Fettstoffwechsels und dessen Verhalten nach Beta-zytotropen Substanzen bei der Fettsucht geprüft werden.

### Methodik

Untersucht wurden je eine Gruppe von 22 normalgewichtigen und 10 übergewichtigen Probanden, die keine familiäre diabetische Belastung und keine latente diabetische Stoffwechsellaage aufwiesen. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug 31 Jahre, das der Adipösen 34 Jahre, so daß eine gut vergleichbare Verteilung vorlag. Das mittlere Gewicht der Kontrollpersonen lag 1.6% unter dem sog. Sollgewicht (nach „Life Extension Institute of New York City“) und stimmte damit praktisch überein. Das mittlere Körpergewicht der adipösen Versuchsgruppe lag + 66.6% über dem Sollgewicht, wobei die prozentualen Schwankungen des Übergewichtes zwischen +48% und +182% beachtlich waren (siehe Tabelle). Bei beiden

Tabelle. Alter, Größe und Gewicht der adipösen Personen

Name	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Übergewicht %
Ko.	32	170	133.5	105.0
Pe.	39	158	101.0	78.5
Zi.	20	155	88.1	66.4
Cz.	65	159	86.5	48.1
Mo.	47	182	143.0	98.5
We.	19	164	102.0	73.5
He.	66	171	99.5	52.6
Re.	13	157	97.3	90.0
Ba.	22	160	97.0	73.7
La.	25	168	179.0	182.0

Sollgewicht nach „Life Extension Institute of New York City“ ref. n. J. R. Geigy A. G., Wissenschaftliche Tabellen, Basel, 1955, S. 247

Versuchsgruppen wurde jeweils eine intravenöse Tolbutamid- und Glucosebelastung nach 14-stündiger Nahrungskarenz unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt.

Die Tolbutamidgabe erfolgte als intravenöse Injektion binnen 2 Minuten mit 20 mg/kg Körpergewicht einer 5%igen Lösung. Glucose wurde als 50%ige Lösung intravenös innerhalb von 2 Minuten in einer Dosis von 0.33 g/kg Körpergewicht zugeführt. Die zu untersuchenden Blutproben wurden jeweils vor Injektion und 10, 20, 30, 40, 60, 90 und 120 Minuten später entnommen.

Zur chemischen Bestimmung der einzelnen Fettmetaboliten in Serum wurden folgende Methoden angewandt: NFS nach DOLE und MEINERTS<sup>16</sup>, freies

Glycerin nach WIELAND, modifiziert von KREUTZ<sup>30,58</sup>, veresterte Fettsäuren (VFS) nach RAPPORT<sup>39</sup>, Glucose mit der Boehringer-Test-Kombination in Anlehnung an HUGGET und NIXON<sup>24</sup>.

### Ergebnisse

Die Nüchternwerte der NFS lagen bei adipösen Probanden fast doppelt so hoch wie bei normalgewichtigen Vergleichspersonen. Der Mittelwert aller Nüchternblutbestimmungen betrug in der Gruppe der Adipösen  $1073 \pm 357 \mu\text{Val/l}$ , bei den Normalgewichtigen dagegen  $542 \pm 207 \mu\text{Val/l}$ . Das Glycerin war bei der Fettsucht ebenfalls wesentlich erhöht. Im Mittel betrug es bei Adipösen  $91.3 \pm 34.5 \mu\text{Mol/l}$ , bei der Kontrollgruppe  $47.3 \pm 22.3 \mu\text{Mol/l}$ . Die VFS im Nüchternserum ergaben mit  $10.00 \pm 2.23 \text{ mVal/l}$  bei Adipösen nur geringe Konzentrationsunterschiede zu den Werten Normalgewichtiger mit  $10.73 \pm 5.86 \text{ mVal/l}$ . Der Nüchternwert der Serumglucose betrug bei den normalgewichtigen Personen  $80.3 \pm 10.9 \text{ mg}\%$ , bei den Adipösen  $84.5 \pm 11.0 \text{ mg}\%$ .

Die Mittelwerte der NFS, des Glycerins und der Glucose zu den oben beschriebenen Abnahmezeiten nach Tolbutamid- bzw. Glucosegabe sind aus den Abb. 1–6 zu ersehen.

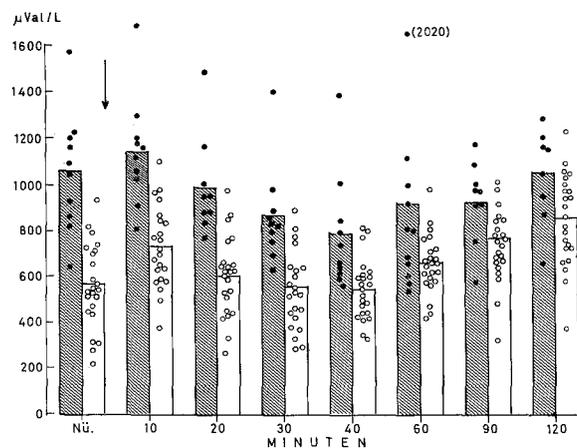


Abb. 1. Nicht veresterte Fettsäuren (NFS) im Serum nach intravenöser Tolbutamidbelastung (20 mg/kg Körpergewicht) bei adipösen und normalgewichtigen Personen. Pfeil kennzeichnet Tolbutamidgabe  
schraffiert: adipös hell: normalgewichtig

Die in Säulenform aufgetragenen Mittelwerte lassen einen Abfall und nachfolgenden Wiederanstieg von NFS und Glycerin erkennen. Dabei spielen sich die Konzentrationsänderungen bei der Fettsucht während des gesamten Versuchsablaufes durchweg auf einem höheren Niveau ab als in der Gruppe der Kontrollpersonen. Außerdem sind diese Konzentrationsänderungen bei Adipösen ausgeprägter als bei Normalpersonen. Der stärkere Abfall der Metaboliten bei adipösen Personen wirkt sich im Kurvenverlauf als deutliche Annäherung der Werte beider Gruppen aus. Die Differenz der Nüchternwerte der adipösen und normalgewichtigen Personen sowie die maximalen Differenzen der Werte innerhalb einer Versuchs-

ordnung und Personengruppe waren hoch signifikant ( $p < 0.001$ ). Kein wesentlicher Unterschied bestand zwischen den Nüchternwerten der Serumglucose bei den adipösen und normalgewichtigen Probanden ( $p < 0.2$ ). Das Verhalten der Glucose nach Tolbutamid stimmte bei beiden Personengruppen fast überein (Abbildung 5 und 7). Dabei entsprach der Glucoseabfall vom Nüchternwert bei beiden Personengruppen mit mehr als 20% zur 20. Minute und mehr als 25% zur 30. Minute den Kriterien einer nicht diabetischen

kontinuierlichem Anstieg der NFS deutlich überschritten wurde, erreichten die NFS-Werte in der Gruppe der Adipösen erst zu Versuchsende knapp wieder ihren Ausgangswert. Nach Glucosegabe fielen die NFS bei Kontrollpersonen bis zur 60. Minute ab, stiegen dann wieder an und erreichten kurz vor Ende des Versuches den Ausgangswert. Bei den Adipösen war der stärkste Abfall nach Glucose zwischen 60 und 90 Minuten zu beobachten. Dann erst setzte der Wiederanstieg der NFS ein. Während die NFS bei

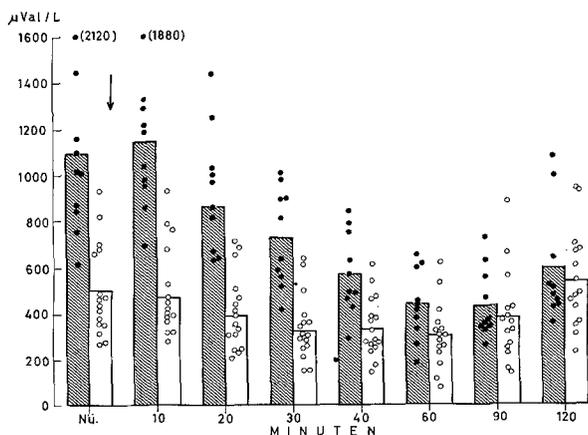


Abb. 2. Nicht veresterte Fettsäuren (NFS) im Serum nach intravenöser Glucosebelastung (0,33 g/kg Körpergewicht) bei adipösen und normalgewichtigen Personen. „Pfeil kennzeichnet Glucosegabe“  
schraffiert: adipös hell: normalgewicht

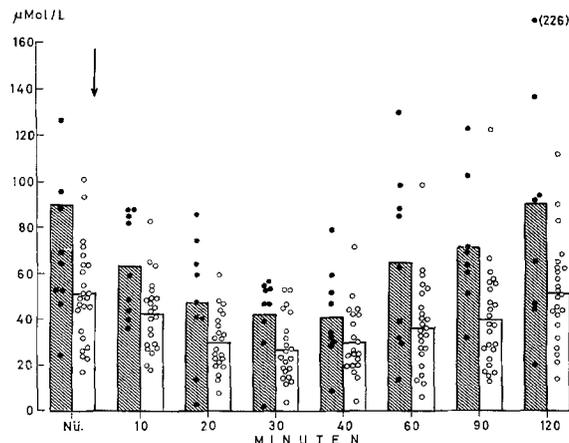


Abb. 3. Glycerin im Serum nach intravenöser Tolbutamidbelastung (20 mg/kg Körpergewicht) bei adipösen und normalgewichtigen Personen. „Pfeil kennzeichnet Tolbutamidgabe“  
schraffiert: adipös hell: normalgewicht

Stoffwechsellaage nach UNGER und MADISON<sup>46</sup>. Nach intravenöser Glucosegabe lagen die Glucosewerte trotz Berücksichtigung des unterschiedlichen Körpergewichtes der einzelnen Probanden bei Dosierung der Glucose bei Adipösen signifikant höher als bei Normalgewichtigen ( $p < 0.001$  bis zur 60. Minute;  $p < 0.01$  bei 90 Minuten). Der Glucosespiegel fiel bei den adipösen langsamer ab als bei den normalgewichtigen Personen. Trotz dieser verzögerten Glucoseassimilation lag der Glucoseassimilationskoeffizient im Mittel bei den adipösen Probanden mit 1.33 im Vergleich zu 1.66 bei den normalgewichtigen Personen innerhalb des Normalbereiches, dessen unterste Grenze wir mit 1.02 annehmen.

Zur besseren Differenzierung des Verhaltens der NFS- und Glycerinwerte bei adipösen und normalgewichtigen Personen wurden die Ergebnisse nach Tolbutamid- bzw. Glucosebelastung als Abweichung vom Ausgangswert berechnet und synoptisch mit den Glucose- und Insulinwerten graphisch dargestellt (Abb. 7). Man erkennt dann deutlicher das unterschiedliche Verhalten von NFS und Glycerin bei beiden Versuchsgruppen. Die NFS fielen nach Glucose wesentlich stärker ab als nach Tolbutamid. Der maximale Abfall der NFS war unter Tolbutamid bei beiden Gruppen nach 40 Minuten zu finden. Während bei den normalgewichtigen Versuchspersonen bald darauf der Ausgangswert wieder erreicht und bis Versuchsende unter

beiden Versuchsgruppen 10 Minuten nach Injektion einen leichten unspezifischen Anstieg erkennen ließen\*, fielen die Glycerinwerte jeweils sofort ab. Auch hier zeigte sich bei der Fettsucht ein stärkerer Abfall als bei Kontrollpersonen. Im Gegensatz zu den NFS war der Glycerinabfall nicht wesentlich verschieden zwischen der Tolbutamid- und Glucosebelastung. Die Glycerinwerte der Normalgewichtigen sanken mit 20 bis 25  $\mu\text{Mol/l}$  nach Tolbutamid und Glucose etwa gleich stark ab. Bei Adipösen ließ der Abfall des Glycerins mit 50 bis 55  $\mu\text{Mol/l}$  ebenfalls keinen deutlichen Unterschied zwischen der Tolbutamid- und Glucosebelastung erkennen. Das Glycerin stieg ebenso wie die NFS im weiteren Verlaufe wieder an, überschritt jedoch in keinem Fall den Ausgangswert.

Die NFS fielen zu Versuchsbeginn bei beiden Gruppen sowohl nach Tolbutamid als auch nach Glucose ab und zeigten im weiteren Verlauf nur uncharakteristische, nicht signifikante Schwankungen.

### Diskussion

Wie bereits oben zitiert, bestehen sowohl in vivo als auch in vitro enge Wechselwirkungen zwischen den NFS und der Glucose. Am isolierten Fettgewebe nicht

\* Nach einer persönlichen Mitteilung von HAASSELBLATT geht das injizierte Tolbutamid in die Bestimmung mit ein.

diabetischer Versuchstiere vermindert Glucosezusatz zum Inkubationsansatz die NFS-Konzentration im Medium. Insulin hat die gleiche Wirkung und potenziert den Glucoseeffekt\*. Bei Menschen konnte unter protrahiertem Fasten und relativem Glucosemangel regelmäßig ein Anstieg der NFS beobachtet werden<sup>18, 17</sup>. Glucosegaben führten stets zu einer Abnahme der NFS-Konzentration<sup>18, 31</sup>. Bei Patienten mit nicht vorbehandeltem Diabetes mellitus, die trotz erhöhter Blutzuckerwerte wegen der bestehenden Glucoseverwertungsstörung einen intrazellulären Glucosemangel haben, fanden sich ebenfalls erhöhte NFS-Werte im Serum<sup>35, 50</sup>. Es ergab sich, daß Glucose unter

unter Berücksichtigung der Relation Körpergröße zu Gewicht, jedoch offenbar nicht ausgewählten Versuchspersonen nach intravenöser Tolbutamidbelastung bis zur 40. Minute nach Versuchsbeginn einen gleichsinnigen Abfall von Glucose und NFS und einen anschließenden Wiederanstieg im Serum. Untersuchungen, bei denen Adipösen neben Glucose auch Tolbutamid oder eine andere B-zytotrope Substanz gegeben wurde, sind uns bis heute nicht bekannt.

NFS und Glycerin im Serum von normalgewichtigen und adipösen Probanden zeigten sowohl nach Tolbutamid-, als auch nach Glucosezufuhr ein etwa gleichsinniges Verhalten, nämlich in beiden Gruppen einen regelmäßigen Abfall und nachfolgenden Wiederanstieg. Im Prinzip scheinen die Regulationsmechanismen bei Adipösen und Normalgewichtigen gleichartig abzulaufen. Nur zeigten die NFS- und Glycerinkonzentrationen bei der Fettsucht höhere Werte. Setzt man den Kurvenverlauf dieser beiden Metaboliten zum Ausgangswert in Beziehung, dann fällt die Abnahme bei der Fettsucht besonders deutlich auf gegenüber Normalgewichtigen. Dabei fanden sich charakteristische Unterschiede, die mehrere Schlußfolgerungen erlauben.

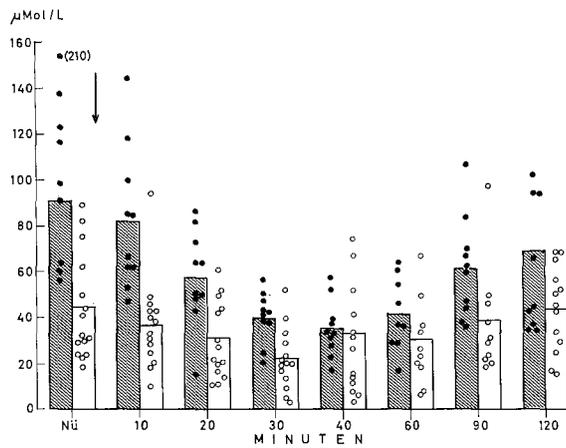


Abb. 4. Glycerin im Serum nach intravenöser Glucosebelastung (0,33 g/kg Körpergewicht) bei adipösen und normalgewichtigen Personen. „Pfeil kennzeichnet Glucosegabe“  
schraffiert: adipös hell: normalgewichtig

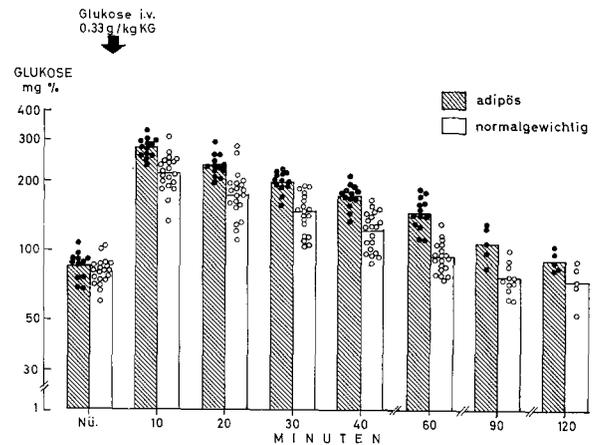


Abb. 6. Serumglucose nach intravenöser Glucosebelastung (0,33 g/kg Körpergewicht) bei adipösen und normalgewichtigen Personen.  
schraffiert: adipös hell: normalgewichtig

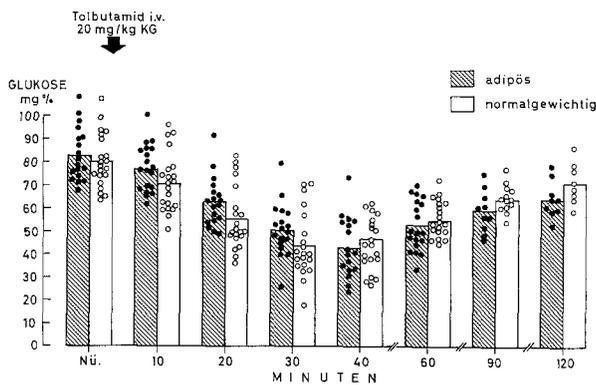


Abb. 5. Serumglucose nach intravenöser Tolbutamidbelastung (20 mg/kg Körpergewicht) bei adipösen und normalgewichtigen Personen.  
schraffiert: adipös hell: normalgewichtig

Einwirkung von Insulin die Neubildung von Fettsäuren und die Fettsynthese im Fettgewebe fördert.

Der in unseren Versuchen beschriebene Abfall der NFS und des Glycerins nach Glucosezufuhr deckt sich mit den Befunden anderer Autoren<sup>25, 56</sup>. BIERMANN u. Mitarb.<sup>3</sup> beobachteten bei 4 Stoffwechselgesunden,

Vergleicht man zunächst (Abb. 7) das Verhalten der NFS von Kontrollpersonen nach Tolbutamid und Glucose, so erkennt man einen erheblich stärkeren Abfall der NFS nach Glucosezufuhr. Im Vergleich zu Tolbutamid scheint Glucose erheblich wirksamer zu sein. Ein gleiches Verhalten zeigt der Kurvenverlauf bei der Fettsucht. Unabhängig von der allgemein stärkeren Senkung der NFS bei dieser Gruppe fallen auch hier die Werte nach Glucose tiefer ab als nach Tolbutamid. Dieses unterschiedliche Verhalten dürfte mit dem verschiedenartigen Verlauf der Blutzuckerkurve bei beiden Versuchsanordnungen zusammenhängen. Bekannt ist der nach Tolbutamid durch endogene Insulinsekretion einsetzende Blutzuckerabfall, der bei Gesunden nach etwa 30 bis 40 Minuten sein Maximum erreicht und von einem Wiederanstieg ge-

\* 6, 7, 8, 21, 28, 32, 37, 48.

folgt wird<sup>46</sup>. Nach intravenöser Glucose-Injection fällt der erhöhte Blutzucker in Form einer "first order reaction" wieder auf den Ausgangswert ab. In früheren Untersuchungen haben wir gezeigt, daß die Insulinsekretion nach Glucose- und Tolbutamidgaben etwa gleich groß ist<sup>4,5</sup>. Das beobachtete unterschiedliche Verhalten der NFS nach Zufuhr dieser beiden Substanzen kann demnach nicht mit einer verschiedenen hohen Insulinsekretion erklärt werden, sondern muß auf die in beiden Versuchsanordnungen unterschiedlich hohe Glucosekonzentration zurückzuführen sein. Analog der vorher zitierten in vitro Versuche könnte man die Veränderungen nach Tolbutamid als reinen Insulineffekt, die nach Glucose als kombinierten Insulin-Glucose-Effekt deuten. Nach Tolbutamidgabe wird der Zeitpunkt, zu dem die durch Insulin stimulierte Lipogenese infolge Glucosemangels und einsetzender Gegenregulation verlangsamt wird, wesentlich früher erreicht als nach Glucosegabe. So wären die unterschiedlichen NFS-Werte nach Tolbutamid bzw. Glucose durch den verschiedenartigen Blutzuckerverlauf in beiden Versuchsanordnungen am ehesten verständlich.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn man das differente Verhalten von Adipösen und Normalpersonen betrachtet. Sowohl nach Tolbutamid, als auch nach Glucose zeigen Fettsüchtige jeweils einen stärkeren Abfall der NFS und des Glycerins als die Kontrollpersonen (Abb. 7). In der Versuchsanordnung mit Tolbutamid stimmen die Blutzuckerwerte beider Gruppen etwa überein. Die stärkere Senkung dieser beiden Metaboliten bei Adipösen kann demnach nicht auf ein größeres Glucoseangebot, wie es in der parallelen Versuchsanordnung mit Glucosegabe vorliegt, zurückgeführt werden. Different sind jedoch die Insulinaktivitäten, die bei Adipösen wesentlich stärker als bei Normalgewichtigen ansteigen\*. Es liegt nahe zu vermuten, daß der beobachtete stärkere Abfall der NFS und des Glycerins bei der Fettsucht von der vermehrten Insulinsekretion abhängig ist. Hierdurch würde die glucoseunabhängige, antilipolytische Wirkung des Insulins eine zwanglose Erklärung finden.

Für einen antilipolytischen Effekt des Insulins spricht besonders das Verhalten des Glycerins. Im Gegensatz zu den NFS fällt Glycerin nach Tolbutamid und Glucose in beiden Versuchsgruppen etwa gleich stark ab. Wegen des Mangels an Glycerokinase im Fettgewebe kann das bei der Triglyceridhydrolyse freigesetzte Glycerin im Gegensatz zu den NFS nicht mehr zur Resynthese von Fett verwendet werden und wird in die Blutbahn abgegeben. Der etwa übereinstimmende Kurvenverlauf des Glycerins nach Tolbutamid- und Glucosezufuhr spricht für eine etwa gleich starke Triglyceridhydrolyse bzw. Hemmung dieser Lipolyse. Die durch Tolbutamid oder Glucose stimulierte, quantitativ etwa gleiche Insulinsekretion bewirkt eine ebenfalls gleich starke Hemmung der

Lipolyse und einen damit etwa übereinstimmenden Abfall der Serumglycerinwerte.

Die antilipolytische Wirkung von Insulin wurde mehrfach vermutet und durch in vitro Versuche am isolierten Rattenfettgewebe bestätigt<sup>20,33,45</sup>. Sie scheint auf Grund unserer Ergebnisse ebenfalls für den Menschen zuzutreffen. Anhaltspunkte für eine raschere Verwertung der Fettstoffwechselmetaboliten unter Insulineinwirkung in Muskulatur, Leber, Niere oder anderen Organen liegen, soweit uns bekannt, bisher nicht vor.

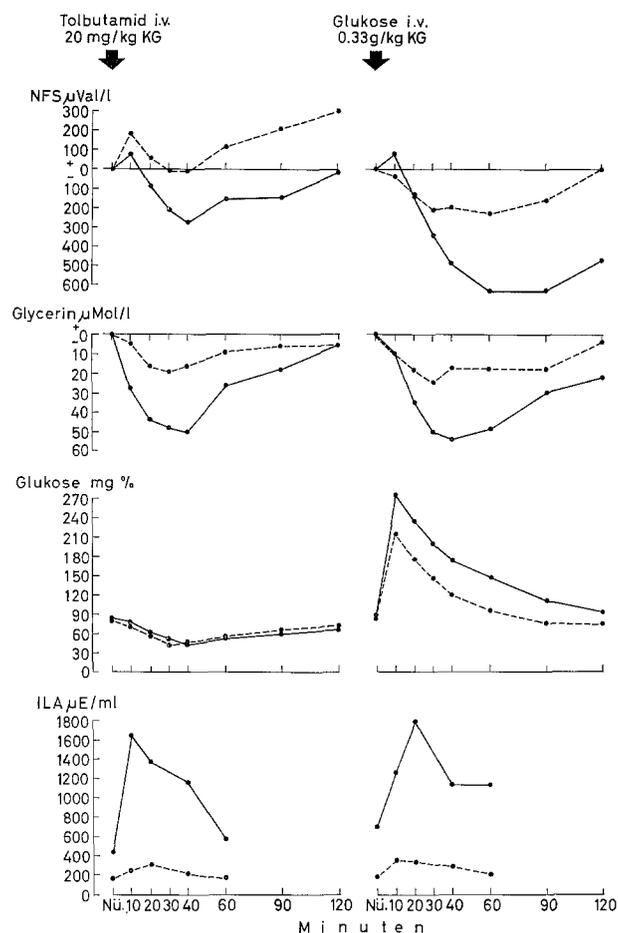


Abb. 7. Verhalten von nicht veresterten Fettsäuren (NFS), Glycerin, Glucose und Insulinaktivität (ILA) im Serum adipöser (ausgezogene Linie) und normalgewichtiger (gestrichelte Linie) Personen nach Tolbutamid und Glucose

RANDLE und Mitarb.<sup>33</sup> stellten die nicht veresterten Fettsäuren und ihre Wechselwirkung auf die Glucose in den Mittelpunkt ihrer Betrachtungen und sprachen von einem sog. Glucose-Fettsäure-Cyclus. Danach hemmen hohe NFS-Konzentrationen die Insulinwirksamkeit an der Muskulatur bzw. den Membrantransport und den intermediären Abbau von Glucose. Ähnliche Befunde konnten kürzlich an Hunden für den Herzmuskel sowie den Gesamtorganismus erbracht werden<sup>14,23</sup>. SHAFRIR u. Mitarb.<sup>44</sup> beobachteten bei

\* 4, 5, 12, 13, 29.

einer bestimmten Diabetikergruppe einen auffallend raschen Abfall der NFS nach oraler Glucosebelastung bei gleichzeitig verminderter Glucosetoleranz und erhöhten Seruminsulinwerten. Auch diese Autoren nehmen eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit der Muskulatur bei normaler Ansprechbarkeit des Fettgewebes an.

Wenn auch die glucoseutilisierende Wirkung des Insulins bei der Fettsucht abgeschwächt zu sein scheint, wie gleitende Übergänge mit zunehmender Störung der Glucosetoleranz über den latenten zum manifesten Diabetes zeigen, so scheint doch die antilipolytische Wirkung von Insulin erhalten zu bleiben. Sie sollte in Zukunft bei der pathophysiologischen Betrachtung der Fettsucht mehr berücksichtigt werden. Ob dieser antilipolytische Effekt des Insulins beim manifesten Diabetes mellitus mit erheblichen metabolischen Störungen ebenfalls verändert ist, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Ein Teil der von SHAFRIR u. Mitarb. untersuchten Patienten mit schweren Verlaufsformen des Diabetes zeigte einen verzögerten Abfall der NFS, allerdings auch erniedrigte Insulinspiegel im Vergleich zu Kontrollpersonen.

Weiterhin bleibt die Frage nach der Ursache der erhöhten Fettstoffwechselmetaboliten bei der Fettsucht zu diskutieren. Offenbar scheint die Lipolyse bei der Adipositas nach den Untersuchungen von GRIES et al.<sup>22</sup> gesteigert zu sein. Der Einfluß lipolytisch wirksamer Stoffe oder Hormone auf den Fettstoffwechsel bei der Fettsucht wäre in weiteren Untersuchungen zu berücksichtigen.

#### Literatur

- 1 ARMSTRONG, D. T., R. STEELE, N. ALTSZULER, A. DUNN, J. S. BISHOP and R. C. DE BODO: Plasma free fatty acid turnover during insulin-induced hypoglycemia. *Amer. J. Physiol.* **201**, 535—539 (1961).
- 2 ASHMORE, J., G. F. CAHILL, Jr., and A. B. HASTINGS: Effect of Hormones on Alternate Pathways of Glucose Utilization in Isolated Tissues. *Recent Progr. Hormone Res.* **16**, 547—573 (1960).
- 3 BIERMAN, E. L., T. N. ROBERTS and V. P. DOLE: Effect of Tolbutamide (Orinase) on Plasma Non-Esterified Fatty Acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* **95**, 437—439 (1957).
- 4 BOTTERMANN, P., K. SCHWARZ und K. KOPETZ: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Serum beim Cushing-Syndrom und bei der Fettsucht. 11. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, 161—164 (1964).
- 5 — — Über das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Serum bei der Fettsucht. *Dtsch. Med. Wschr.* **90**, 917—921 (1965).
- 6 BUCKLE, R. M., D. RUBINSTEIN, E. E. MCGARRY and J. C. BECK: Factors influencing the release of free fatty acids from rat adipose tissue. *Endocrinology* **69**, 1009—1015 (1961).
- 7 CAHILL, G. F. jr., B. JEANRENAUD, B. LEBOEUF and A. E. RENOLD: Effects of insulin on adipose tissue. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **82**, 403—411 (1959).
- 8 — B. LEBOEUF and R. B. FLINN: Studies on rat adipose tissue in vitro. VI. Effect of epinephrine on glucose metabolism. *J. biol. Chem.* **235**, 1246—1249 (1960).
- 9 CARLSON, L. A., and J. ÖSTMANN: In Vitro Studies on the Glucose Uptake and Fatty Acid Metabolism of Human Adipose Tissue in Diabetes Mellitus. *Acta Med. Scand.* **174**, 215—218 (1963).
- 10 CHRISTOPHE, J., B. JEANRENAUD, J. MAYER and A. E. RENOLD: Metabolism in vitro of adipose tissue in obese hyperglycemia and goldthioglucose-treated mice. I. Metabolism of glucose. *J. biol. Chem.* **236**, 642—647 (1961).
- 11 CORVILAIN, J., A. CHAMPENOIS, H. LOEB and M. ABRAMOW: Effect of fasting on levels of plasma non-esterified fatty acids in normal children, normal adults, an obese adults. *Lancet* **1961 I**, 534—535.
- 12 DAWEKE, H., H. VAN LANDEGHEM, I. BACH, H. ZIMMERMANN und A. BREITBACH: Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei schwerer Adipositas. *Klin. Wschr.* **43**, 185—190 (1965).
- 13 — — W. WINKELMANN und I. BACH: Der Einfluß der Adipositas auf die insulinähnliche Aktivität und physiologische Insulinreserve beim Altersdiabetes. *Klin. Wschr.* **43**, 190—196 (1965).
- 14 DELORME, M.: Hemmung der Insulinwirkung durch die freien Fettsäuren beim Hund. *Klin. Wschr.* **43**, 729—732 (1965).
- 15 DOLE, V. P.: A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. *J. Clin. Invest.* **35**, 150—154 (1956).
- 16 —, and H. MEINERTZ: Microdetermination of Long-chain Fatty Acids in Plasma and Tissues. *J. biol. Chem.* **235**, 2595—2599 (1960).
- 17 — E. L. BIERMAN and T. N. ROBERTS: Plasma NEFA as an Index of Carbohydrate Utilization. *J. Clin. Invest.* **36**, 884 (1957).
- 18 EYMER, K. P., K. SCHWARZ und K. F. WEINGES: Das Verhalten der veresterten und nichtveresterten Fettsäuren im Serum unter dem Einfluß von Glukagon und Insulin beim Menschen. *Klin. Wschr.* **39**, 631—638 (1961).
- 19 — — Über das Verhalten der unveresterten Fettsäuren und des Glycerins im Hungerzustand, nach Glucose- und Fructosegaben. *Verhandlungen d. Dtsch. Ges. f. inn. Medizin* **67**, 699—702 (1961).
- 20 FROESCH, E. R.: Persönliche Mitteilung (im Druck).
- 21 GORDON, R. S. jr., and A. CHERKES: Unesterified fatty acids in human blood plasma. *J. Clin. Invest.* **35**, 206—212 (1956).
- 22 GRIES, F. A., S. POTTHOF and K. JAHNKE: Effects of insulin on the metabolism of triglycerides. Fifth Congress of the International Diabetes Federation, 1964, Toronto.
- 23 HIRCHE, H. and S. KOLKE: Hemmung der Aufnahme und des Abbaues der Glukose im Herzmuskel narkotisierter Hunde durch die freien Fettsäuren. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **280**, 158—164 (1964).
- 24 HUGGET, A. St. G., and D. A. NIXON: Enzymic Determination of Blood Glucose. *Biochem. J.* **66**, 12—15 (1957).
- 25 JAHNKE, K., F. A. GRIES, H. WALLENFELS und H. SCHULTE: Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nichtadipöser Personen unter Grundumsatzbedingungen. *Klin. Wschr.* **42**, 1016—1020 (1964).
- 26 JEANRENAUD, B.: Dynamic Aspects of Adipose Tissue Metabolism: A Review. *Metabolism* **10**, 535—581 (1961).
- 27 —, and A. E. RENOLD: Studies on rat adipose tissue in vitro. *J. biol. Chem.* **234**, 3082—3087 (1959).
- 28 KAHLBERG, A., and N. KALANT: The Effect of Insulin on Human Adipose Tissue. *Canadian J. Biochem.* **42**, 1623—1635 (1962).
- 29 KARAM, J. H., G. M. GRODSKY and P. H. FORSHAM: Excessive Insulin Response to Glucose in Obese

- Subjects as Measured by Immunochemical Assay. *Diabetes* **12**, 197—204 (1963).
- <sup>30</sup> KREUTZ, F.H.: Enzymatische Glycerinbestimmung. *Klin. Wschr.* **40**, 362—363 (1962).
- <sup>31</sup> LICK, R.F., and W. HART: Gleichzeitige Glukose- und Fettbelastung und deren Einfluß auf die Serumkonzentration unveresterter Fettsäuren. *Med. Klin.* **59**, 1374—1378 (1964).
- <sup>32</sup> LYNN, W.S., R.M. MACLEOD and R.H. BROWN: Effects of Epinephrine, Insulin, and Corticotrophin on the Metabolism of Rat Adipose Tissue. *J. biol. Chem.* **235**, 1904—1911 (1960).
- <sup>33</sup> MAHLER, R., S. STAFFORD, M.E. TARRANT and J. ASHMORE: The Effect of Insulin on Lipolysis. *Diabetes* **13**, 297—302 (1964).
- <sup>34</sup> MORSE, W.I., and R. MAHABIR: Changes in Glucose Tolerance and Plasma Free Fatty Acids after Fasting in Obesity. *Diabetes* **13**, 286—290 (1964).
- <sup>35</sup> MUNKNER, C.: Fasting concentrations of non-esterified fatty acids in diabetic and non-diabetic plasma and diurnal variations in normal subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **11**, 388—393 (1959).
- <sup>36</sup> OPIE, L.H., and P.G. WALFISH: Plasma free fatty acid concentrations in obesity. *New England J. of Medicine* **268**, 757—760 (1963).
- <sup>37</sup> RABEN, M.S., and C.H. HOLLENBERG: Effect of glucose and insulin on the esterification of fatty acids by isolated adipose tissue. *J. Clin. Invest.* **39**, 435—439, (1960).
- <sup>38</sup> RANDLE, P.J., P.B. GARLAND, C.N. HALES and E.A. NEWSHOLME: The Glucose Fatty-Acid Cycle its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus. *Lancet* **1963 I**, 785—789.
- <sup>39</sup> RAPPORT, M.M., and N. ALONZO: Photometric determination of fatty acid ester groups in phospholipids. *J. biol. Chem.* **217**, 193—198 (1955).
- <sup>40</sup> SCHWARZ, K., K.P. EYMER, K. KOPETZ and K.F. WEINGES: Normalwerte des Glycerins im menschlichen Serum und deren Veränderungen nach Arterien-Injektionen. *Klin. Wschr.* **39**, 975—976 (1961).
- <sup>41</sup> —, and K.F. WEINGES: Das Verhalten des Glycerins und der nichtveresterten Fettsäuren im Serum nach Insulin und Glukagon beim Menschen. 4. Congrès de la Fédération internationale du Diabète, S. 148 (1961).
- <sup>42</sup> — — K. P. EYMER und K. KOPETZ: Über die fettmobilisierende Wirkung von menschlichem STH, Adrenalin und ACTH beim Menschen. 8. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, 393—396 (1961).
- <sup>43</sup> — — K. KOPETZ, K. P. EYMER und P. BOTTERMANN: Zur Frage der Fettmobilisation durch Hormone. Verhandlungen d. Dtsch. Ges. f. inn. Medizin **69**, 411—414 (1963).
- <sup>44</sup> SHAFRIR, E., and A. GUTMAN: Patterns of decrease of free fatty acids during glucose tolerance tests. *Diabetes* **14**, 71—83 (1965).
- <sup>45</sup> TARRANT, M.E., R. MAHLER and J. ASHMORE: Studies in Experimental Diabetes IV. Free fatty acid mobilization. *J. biol. Chem.* **239**, 1714—1719 (1964).
- <sup>46</sup> UNGER, R.H., and L.L. MADISON: Comparisons of response to intravenously administered sodium tolbutamide in mild diabetic and nondiabetic subjects. *J. Clin. Invest.* **37**, 627—630 (1958).
- <sup>47</sup> VADJA, B., F.P. HEALD and J. MAYER: Intravenous glucose tolerance in obese adolescents. *Lancet* **1964 I**, 902—902.
- <sup>48</sup> VAUGHAN, M.: Effect of Hormones on Glucose Metabolism in Adipose Tissue. *J. biol. Chem.* **236**, 2196—2199 (1961).
- <sup>49</sup> WEINGES, K.F., K. SCHWARZ, P. EYMER und K. KOPETZ: Der Einfluß von STH, ACTH, Adrenalin und Cortisol auf die Produktion von nicht veresterten Fettsäuren und Glycerin vom Fettgewebe in vitro. 8. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, 382—386 (1961).
- <sup>50</sup> WERK, E.E. jr., and H.C. KNOWLES, jr.: The Blood Ketone and Plasma Free Fatty Acid Concentration in Diabetic and Normal Subjects. *Diabetes* **10**, 22—32 (1961).
- <sup>51</sup> WERTHEIMER, E., and E. SHAFRIR: Influence of hormones on adipose tissue as a center of fat metabolism. *Recent Progr. Hormone Res.* **16**, 467—495 (1960).
- <sup>52</sup> WIELAND, O.: Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und ihre Störungen. 8. Colloquium der Gesellschaft für physiologische Chemie 1957, Mosbach, 86—118.
- <sup>53</sup> — — Eine enzymatische Methode zur Bestimmung von Glycerin. *Biochem. Zschr.* **329**, 313—319 (1957).
- <sup>54</sup> WINEGRAD, A.I., and A.E. RENOLD: Studies on rat adipose tissue in vitro. I. Effects of insulin on the metabolism of glucose, pyruvate and acetate. *J. biol. Chem.* **233**, 267—271 (1958).
- <sup>55</sup> — — Studies on rat adipose tissue in vitro. II. Effects of insulin on the metabolism of specifically labelled glucose. *J. biol. Chem.* **233**, 273—276 (1958).
- <sup>56</sup> ZIMMER, G., F.A. GRIES und K. JAHNKE: Das Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nichtadipöser Personen bei oraler Kohlenhydratzufuhr und kurzfristiger Nahrungskarenz. *Klin. Wschr.* **42**, 1020—1023 (1964).

Dr. P. BOTTERMANN  
II. Medizinische Klinik  
der Universität  
8 München