

LaborDiagnostik  
Karlsruhe  
*Wir sind Ihr Labor!*

Fachinformation

## Adipositas, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz und Diabetes

Neue präventive und therapierelevante  
Laboruntersuchungen



## Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>Adipositas</b> .....	<b>2</b>
Epidemiologie .....	2
Klinische Diagnostik .....	2
Ursachen der Adipositas .....	4
Folgeerkrankungen .....	5
<b>Metabolisches Syndrom</b> .....	<b>6</b>
<b>Insulinresistenz</b> .....	<b>8</b>
Pathophysiologie .....	9
Bestimmung der Insulinresistenz .....	12
Insulin-Synthese .....	14
Adipokine – warum Übergewicht ungesund ist .....	15
<b>Diabetes mellitus</b> .....	<b>17</b>
WHO-Kriterien für die Diabetes-Diagnose .....	18
Ursachen .....	19
<b>Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)</b> .....	<b>22</b>
Diagnostik .....	23
Therapie .....	23
<b>Laboruntersuchungen</b> .....	<b>25</b>
Einzelparameter .....	27
<b>Tests, Preise, Material</b> .....	<b>34</b>
<b>Literatur</b> .....	<b>35</b>

Ausgabe Januar 2019

Die Inhalte dieser Broschüre finden Sie auch auf unserer Internetseite: [www.labor-karlsruhe.de](http://www.labor-karlsruhe.de)

## Einleitung

Diese kurze Übersicht richtet sich fachübergreifend an alle Kollegen, die sich mit adipösen Patienten und deren besonderen Lebensumständen und Krankheitsrisiken auseinandersetzen. Die frühzeitige Erkennung erhöhter Diabetes- und KHK-Risiken ist vor allem Aufgabe von Hausärzten und Internisten. Manifestieren sich Folgeerkrankungen bzw. Begleiterscheinungen der Adipositas im gynäkologischen Bereich, wird der Frauenarzt vielfach der erste Kollege sein, der die Risikosituation dieser Patientinnen erkennt und präventive (Lebensstil-)Maßnahmen einleiten kann.

Die Prävalenz des Übergewichts und der Adipositas steigt in den westlichen Industrienationen immer weiter an. Die Hälfte aller US-Bürger und etwa jeder dritte Bundesbürger sind übergewichtig. Generell führt eine Kombination aus genetischer Veranlagung und des Lebensstils (wenig Bewegung, Kalorienexzess) zu Übergewicht. Vor allem die zentrale bzw. viszerale Fettverteilung prädisponiert zur Entwicklung eines Typ 2-Diabetes, Hypertonie und koronarer Herzkrankheit. Bereits in jungen Jahren entwickeln adipöse Patienten eine Insulinresistenz und arteriosklerotische Gefäßveränderungen. Oft entwickelt sich das Vollbild des metabolischen Syndroms mit zentraler Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie und gestörter Glucosetoleranz. Im Zentrum der Pathogenese des metabolischen Syndroms und der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes steht die Insulinresistenz. Zur Bestimmung der Insulinresistenz eignen sich im Frühstadium des metabolischen Syndroms der sog. HOMA-Score aus Nüchternblutzucker und Nüchterninsulin. In späteren Stadien stellt das intakte Proinsulin einen sehr spezifischen Marker für die beginnende Sekretionsstörung der  $\beta$ -Zellen dar.

Das Fettgewebe synthetisiert und sezerniert biologisch aktive Substanzen, die die Insulinsensitivität verringern und damit KHK-Risikofaktoren negativ beeinflussen können. Diese Fettgewebshormone – Adipokine – beinhalten Adiponectin, Resistin, Leptin, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), Tumornekrosefaktor (TNF-alpha) und Interleukin 6. Erniedrigte Adiponectin-Konzentrationen im Serum gehen mit einer Insulinresistenz einher und prädisponieren daher für die spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Bei einer Gewichtsreduktion verbessert sich die Insulinsensitivität signifikant.

# Adipositas

## Epidemiologie

Adipositas ist ein Zustand, der durch ein Übermaß an Fettgewebe im Körper gekennzeichnet ist. Die Adipositas wird heute per se als eine chronische Erkrankung angesehen. Sie beruht unter anderem auf einer polygenetischen Veranlagung, geht mit einer hohen Begleit- und Folgemorbidität einher und erfordert ein langfristiges Behandlungs- und Betreuungskonzept. Übergewicht (BMI > 25) und Adipositas (BMI > 30) sind in der Bevölkerung epidemisch verbreitet. Die Adipositas ist Ausgangspunkt der häufigsten Zivilisationskrankheiten mit all ihren gravierenden Komplikationen. An der Spitze der wichtigsten Adipositas assoziierten Krankheiten stehen der Diabetes mellitus Typ 2, das metabolische Syndrom sowie die koronare Herzkrankheit. Die Welt-Gesundheits-Organisation WHO hat deshalb 1995 die Adipositas als chronische Erkrankung eingestuft. Ca. 5 % aller Gesundheitsausgaben in den Industrieländern werden für die Behandlung der Adipositas und ihrer Folgen aufgewendet.

Die Prävalenz der Adipositas (BMI > 30) nimmt in Deutschland seit Jahrzehnten kontinuierlich zu. Im Jahre 2000 war schon mehr als die Hälfte der Bevölkerung übergewichtig bzw. adipös, der mittlere BMI betrug 26. Nach Schätzungen der WHO werden im Jahre 2040 ca. 50 % der Bevölkerung adipös sein, d. h. einen BMI über 30 haben. Die Gewichtsextreme werden dabei weiter zunehmen. Je nach Alter und Region werden 20 - 33 % der Kinder und Jugendlichen als übergewichtig eingestuft, die oft zeitlebens übergewichtig bleiben werden. Seit 1985 hat sich der Anteil an übergewichtigen Jungen mehr als verdoppelt. Noch gravierender ist der Zuwachs bei den Mädchen. Außerdem nehmen die Extremformen zu. Hatten früher Jugendliche ein Gewicht von höchstens 160 Kilogramm, so werden heute bis zu 180 Kilo und mehr erreicht.

Die Adipositas ist ein weltweites Problem, sicher auch eine Folge des allgemeinen Wohlstands. Erstmals leben so viele Übergewichtige auf der Erde wie Untergewichtige: 1,1 Milliarden Menschen hungern – ihnen stehen 1,1 Milliarden Übergewichtige gegenüber, Tendenz steigend. Die WHO bezeichnet Adipositas als das größte chronische Gesundheitsproblem. Je nach Nation verursachen Adipositas und die Folgeerkrankungen fünf bis zehn Prozent der Gesamtkosten des Gesundheitswesens. In den USA werden etwa 280.000 Todesfälle pro Jahr auf die Adipositas mit ihren Folgeerkrankungen zurückgeführt.

Der Problemdruck hat dazu geführt, dass eine Dachorganisation für die Erforschung des Adipositasproblems gebildet wurde, die nordamerikanische Vereinigung für die Erforschung der Adipositas (NAASO, North-American Association für the Study of Obesity).

## Klinische Diagnostik

### Body-Mass-Index (BMI)

Die Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation ist der Körpermassenindex [Body-Mass-Index (BMI)]. Der BMI ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat. Übergewicht ist definiert als BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas als BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> [WHO, 2000].

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

Mod. nach: S3-Leitlinie – Prävention und Therapie der Adipositas, zuletzt aktualisiert 04-2014. Herausgeber: Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI [nach WHO, 2000]\* (alters- und geschlechtsunabhängig)

## Taillenumfang

Neben dem Ausmaß des Übergewichts, welches über den BMI erfasst wird, bestimmt das Fettverteilungsmuster das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko. Je nach Fettgewebsverteilung im Abdominal-, Hüft- und Oberschenkelbereich handelt es sich um eine androide oder gynäkoide bzw. synonym um eine zentrale oder periphere Form der Adipositas. Die androide/abdominale/zentrale Adipositas geht mit einem hohen Risiko metabolischer Störungen und kardiovaskulärer Erkrankungen einher.

Ein einfaches Maß zur Beurteilung der Fettverteilung ist die Schätzung der intra-abdominalen/viszeralen Fettmasse durch Messung des Taillenumfangs. Bei einem Taillenumfang > 88 cm bei Frauen bzw. > 102 cm bei Männern liegt eine abdominale Adipositas vor [WHO, 2000; EASO, 2002]. Bei Personen mit BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> sollte stets der Taillenumfang gemessen werden.

Risiko für metabolische Komplikationen	Taillenumfang (cm) Männer	Frauen
Erhöht	≥ 94	≥ 80
Deutlich erhöht	≥ 102	≥ 88

Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen [nach Lean et al., 1995]

## Infrarotmessung

Eine Bestimmung des Muskel-, Fett- und Wassergehalts kann durch eine „Nahe Infrarot Reflexionsmessung“ vorgenommen werden. Hiermit lassen sich recht zuverlässig frühzeitig Abweichungen der Körperzusammensetzung erkennen, schon bevor diese sich auf der Waage nachweisen lassen.

## Impedanzanalyse

Die preislich günstigen Geräte für die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) messen den Körperwiderstand, der im Zusammenhang mit dem Wassergehalt des Körpers steht. Der Fettgehalt wird nur indirekt ermittelt. Allerdings sind zur Erzielung reproduzierbarer Ergebnisse exakt definierte Bedingungen wie z. B. ein großer zeitlicher Abstand zu Nahrungsaufnahme und sportlicher Betätigung bzw. eine frisch entleerte Harnblase erforderlich.

## DEXA

Die „Dual Electron X-Ray Absorptiometrie“ misst die Magermasse und den Fettanteil sowie den Mineralgehalt des Knochens. Dieses aufwendige Verfahren wird für wissenschaftliche Untersuchungen des intra-abdominalen („viszeralen“) Fettanteils eingesetzt.

## Leptin

Leptin korreliert mit der Fettmasse, Zahl und Größe der Fettzellen und kann im Einzelfall zur Quantifizierung von fettbedingtem Übergewicht eingesetzt werden.

Leptin (leptos = schlank), das Produkt des ob-Gens, wird im Fettgewebe produziert, zirkuliert an Eiweiße gebunden im Blut und wirkt auf zentrale Nervenstrukturen zur Regulation von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch. Leptin stellt damit ein Bindeglied zwischen dem Fettgewebe und dem Gehirn dar. Bald nach der Klonierung des ob-Gens wurde ein spezifischer Rezeptor u. a. im Hypothalamus (ob-Rezeptor), dem Sitz des Hunger- und Sättigungszentrums, identifiziert. Unter Reduktionskost nimmt die Leptinkonzentration ab, unter Überernährung steigt sie. Adipöse haben höhere Leptinspiegel als Normalgewichtige, weshalb eine Leptinresistenz angenommen wird. Dieses Phänomen kann mit einem gestörten Transport des Leptins über die Blut-Hirn-Schranke oder mit dem Leptin-Rezeptor zusammenhängen.

## Ursachen der Adipositas

### Genetische Prädisposition

Eine Auswertung des dänischen Adoptionsregisters mit 3.580 Personen ergab Folgendes: Das Gewicht der Adoptierten korrelierte nicht mit dem der Adoptiveltern, sondern nur mit dem der biologischen Eltern. Wesentliche Erkenntnisse stammen auch von der Zwillingsforschung. Zwillinge wurden z. B. 100 Tage mit zusätzlichen 1.000 kcal/d überernährt, was zu einem Gewichtsanstieg zwischen 4,3 und 14,3 kg führte. Trotz dieser erheblichen Streubreite korrelierte die Zunahme des viszeralen Fettgewebes bei eineiigen Zwillingen signifikant.

Eine sehr wesentliche Rolle spielt die genetische Festlegung des Energieverbrauchs. Die Unterschiede zwischen einem guten und einem schlechten Futterverwerter sind zwar gering (bis zu 400 kcal), der Effekt auf das Körpergewicht ist jedoch langfristig gravierend.

### Lebensstilfaktoren

Die Adipositas wird oft mit alimentärer Adipositas gleichgesetzt. Dass diese generelle Annahme nicht gerechtfertigt ist, zeigte schon das Vorkapitel zur Genetik. Dennoch essen Adipöse im Vergleich zu Normalgewichtigen im Durchschnitt mehr.

Adipöse verzehren mehr als andere Personen gern Speisen mit einer hohen Energiedichte. Bevorzugt werden Nahrungsmittel mit hohem Anteil an minderwertigen Fetten („gehärtetes Industriefett“) und Kohlehydraten mit hohem Glykämieindex (Süßigkeiten, Softdrinks, Speiseeis, Pommes Frites). Industriell gefertigte Lebensmittel enthalten oft große Mengen an Kohlenhydraten und minderwertigen Fetten (typisches Beispiel: Knabbergebäck). Vor allem leicht resorbierbare Kohlenhydrate scheinen eine besondere Rolle bei der in den letzten Jahrzehnten beobachteten Gewichtszunahme zu spielen. Die immer wiederkehrende reaktive Insulinausschüttung besitzt einen stark adipogenen und insulinresistenzfördernden Einfluss. Fett ist nicht nur wegen seines hohen Energiegehaltes ein Promotor der Gewichtszunahme, sondern auch aufgrund seines geringen Sättigungseffektes. Essen Probanden z. B. zum Frühstück viel Fett (etwa Wurst oder Käse), wird bei nachfolgenden Mahlzeiten die beim Frühstück aufgenommene hohe Energiemenge nur teilweise kompensiert.

Die alarmierende Zunahme des Körpergewichtes in Industrieländern ist nicht nur durch eine zunehmende Energieaufnahme, sondern durch einen verminderten Energieverbrauch zu erklären. Verantwortlich dafür ist die unzureichende körperliche Aktivität im Alltagsleben. Die Abnahme der körperlichen Aktivität (sitzende Tätigkeiten, Fernsehen, Internet, Videospiele) in den letzten Jahrzehnten läuft weitgehend parallel zur Zunahme der Adipositasprävalenz. Die Abnahme des täglichen Bewegungsvolumens ist nicht nur Folge zurückgehender sportlicher Betätigung, sondern auch das Ergebnis einer sinkenden Basisaktivität im Alltag. Schon geringe Änderungen der Bewegungsgewohnheiten wie die Benutzung der Treppe statt des Aufzugs oder der tägliche Spaziergang können einen erheblichen Anstieg des Energieverbrauchs bewirken. Die „Grundaktivität“ ist besonders bei Adipösen drastisch vermindert, so dass sich hier gute Ansätze für eine therapeutische Beeinflussung ergeben.

### Adipositas als Folge des Alterns

Mit zunehmendem Lebensalter verändern sich zahlreiche Parameter des Stoffwechsels. Der Grundumsatz reduziert sich, die körperlichen Aktivitäten gehen zurück, endokrinologische Veränderungen führen zur vermehrten Fetteinlagerung. Zunehmende Defizite von Androgenen, Wachstumsfaktoren, Östrogenen, Schilddrüsenhormonen und Neurotransmittern führen zu beschleunigten Involutionsprozessen. Weniger Muskelmasse und ein vermehrter Fettansatz sind die Folgen. Bei gleichbleibender Kalorienzufuhr kommt es zu einer kontinuierlichen Überversorgung des Körpers mit Anstieg des Body-Mass-Index (BMI).

### Seltene Ursachen

Essstörungen, (z. B. Binge-Eating-Disorder), endokrine Erkrankungen (z. B. Hypothyreose, Cushing-Syndrom), Medikamente (z. B. manche Antidepressiva, Neuroleptika, Antidiabetika, Glukokortikoide, Betablocker), andere Ursachen (z. B. Immobilisierung, Schwangerschaft, bestimmte Operationen, Nikotinverzicht).

## Folgeerkrankungen

Übergewicht stellt ein enormes Risikopotential für diverse Erkrankungen dar und führt zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung. Folgeerkrankungen sind:

- Arteriosklerose (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz)
- Diabetes mellitus Typ 2, gestörte Glucosetoleranz, Gestationsdiabetes
- Arterielle Hypertonie
- Thrombose
- Metabolische Störungen (Insulinresistenz, Dyslipidämie, Hyperurikämie, Störungen der Hämostase)
- Karzinome (z. B. Endometrium, Zervix, Ovarien, Brust, Prostata, Niere, Kolon)
- Hormonelle Störungen (z. B. Hyperandrogenämie, Polycystisches Ovar-Syndrom, erniedrigte Testosteron-Spiegel bei Männern)
- Pulmonale Komplikationen (z. B. Dyspnoe, Hypoventilations- und Schlafapnoe-Syndrom)
- Gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Cholecystolithiasis, akute und chronische Cholezystitiden, nicht-alkoholische Fettleberhepatitis, Refluxkrankheit)
- Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates (z.B. Arthrosen, Wirbelsäulensyndrome)
- Erhöhtes Operations- und Narkoserisiko
- Beschwerden (z. B. verstärktes Schwitzen, Gelenkbeschwerden, Belastungsdyspnoe)
- Psychosoziale Konsequenzen inkl. erhöhte Depressivität und Ängstlichkeit, soziale Diskriminierung, Selbstwertminderung
- Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)

# Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist definiert als ein **Cluster von Risikofaktoren** für Arteriosklerose und Diabetes Typ 2 bestehend aus Übergewicht, Insulinresistenz, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung.

Das charakteristische Lipidprofil besteht aus einer verstärkten postprandialen Lipämie, hohen Serumtriglyzeriden, niedrigem HDL-Cholesterin und besonders atherogenen kleinen, dichten LDL-Partikeln. Vom „tödlichen Quartett“ sollte dann gesprochen werden, wenn drei der vier Kardinalstörungen vorhanden sind. Diese hängen eng mit der Adipositas zusammen und gehen häufig in den Diabetes mellitus Typ 2 über. Das metabolische Syndrom ist darüber hinaus ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose.

## Definition des Metabolischen Syndroms nach der WHO / NCEP- ATP-III\* 2001

- **Adipositas: Taillenumfang Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm**
- **HDL-Cholesterin < 50 mg/dL Frauen, < 40 mg/dL Männer**
- **Triglyceride > 150 mg/dL**
- **Blutdruck > 140/90 mmHg**
- **Nüchternblutzucker > 110 mg/dL**

Die Diagnose ist gesichert, wenn mindestens 3 der obigen Risikofaktoren vorliegen.

Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001; 285: 2486-2497

\* National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III)

Die International Diabetes Federation (IDF) legte 2005 eine neue Definition vor, die vor allem auf das mit dem Taillenumfang abschätzbare, viszerale Fettgewebe abhebt:

## Neue Definition der International Diabetes Federation (IDF) 2005

- Viszerale Adipositas: Taillenumfang Männer  $\geq$  94 cm, Frauen  $\geq$  80 cm**
- + 2 der folgenden Faktoren**
- **HDL-Cholesterin: < 50 mg/dL Frauen, < 40 mg/dL Männer**
  - **Triglyceride > 150 mg/dL**
  - **Blutdruck > 130/85 mmHg**
  - **Nüchternblutzucker > 110 mg/dL**

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms hat in industrialisierten Ländern mittlerweile pandemische Ausmaße erreicht. Etwa 25 % aller Bundesbürger, d. h. ungefähr 20 bis 25 Millionen Menschen, sind davon betroffen. In der großen finnischen Botnia-Studie wurde die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei 4.483 Probanden (davon 1.697 Typ 2-Diabetiker) bestimmt. Bei den Typ 2-Diabetikern wurde hier eine Prävalenz von 78 % (Männer) bzw. 84 % (Frauen) gezeigt.

Das metabolische Syndrom verursacht keine Beschwerden, daher wird häufig viel zu spät der Arzt aufgesucht und die Behandlung beginnt oft erst, wenn bereits irreparable Schäden vorliegen. Dabei sind Patienten mit einem metabolischen Syndrom Hochrisikopatienten. Ein Diabetiker hat beispielsweise dasselbe Risiko an einem Herzinfarkt zu sterben wie ein Patient, der bereits einen Herzinfarkt hinter sich hat.

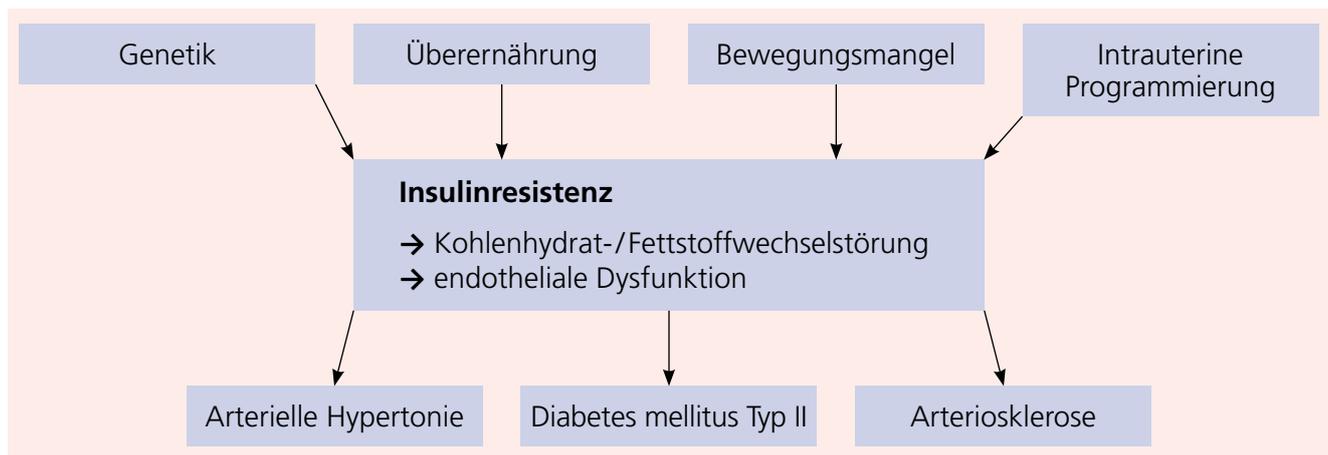
Die Neigung, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln ist zu 50 – 80 % genetisch angelegt, diese Komponente ist leider nicht modifizierbar. Gut zu beeinflussen sind jedoch Lebensstilfaktoren, die zur Manifestation beitragen: Ernährungsweise, physische Aktivität etc.

In den letzten Jahren hat ein neuer entwicklungsmedizinischer Teilaspekt breite internationale Beachtung gefunden, die sog. „fetale Programmierung“. Bei Müttern mit Glucosetoleranzstörungen bzw. einem Gestationsdiabetes kommt es während der Schwangerschaft möglicherweise infolge erhöhter Insulinkonzentrationen zu einer ungünstigen metabolischen Prägung des Kindes. Es entwickelt sich eine lebenslange

Fehlprogrammierung von Regelzentren im Gehirn, die die Nahrungsaufnahme, den Stoffwechsel und das Körpergewicht regulieren. Kinder prädiabetischer bzw. diabetischer Mütter werden eine dauerhaft erhöhte Disposition für die Entwicklung einer Adipositas, Diabetes und metabolischen Syndroms aufweisen. Der Forderung nach einer Primärprävention durch konsequente Erfassung, Verhinderung und Therapie eines Gestationsdiabetes wird mittlerweile durch ein generelles Glucosetoleranz-Screening bei allen Schwangeren Rechnung getragen.

Als pathogenetisch bedeutsamste Störung wird heute die Insulinresistenz angesehen, daher wird das metabolische Syndrom häufig auch als **Insulinresistenz-Syndrom** bezeichnet.

### Insulinresistenz im Zentrum der Pathogenese des metabolischen Syndroms



Eine Folge der Insulinresistenz ist die Dyslipidämie, die im Wesentlichen auch bei manifestem Typ 2 Diabetes weiter besteht. Insulinresistenz erhöht die Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma und steigert die Aktivität der hepatischen Lipase. Umgekehrt lösen freie Fettsäuren, die infolge eines Überlaufphänomens aus abdominalen Fettmassen freigesetzt werden, ihrerseits eine Insulinresistenz in Muskeln und Leber aus. Dies führt zu kleineren und dichterem LDL, vermindertem HDL-Cholesterin und parallel mit dem Anstieg der freien Fettsäuren zu einer Mehrproduktion von Triglyzeriden. Die Dyslipidämie im Rahmen des metabolischen Syndroms ist ein wesentlicher atherogener Faktor.

Die besten Daten zu Fettstoffwechselstörungen bei Adipositas liefert die PROCAM-Studie (ASSMANN und SCHULTE 1993). Sie zeigen, dass Personen mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> doppelt bis dreimal so häufig eine Hypertriglyzeridämie (über 200 mg/dL) und ein erniedrigtes HDL-Cholesterin (unter 45 mg/dL bei Frauen und unter 35 mg/dL bei Männern) aufweisen. Diese Fettstoffwechselstörungen sind besonders häufig dann anzutreffen, wenn das abdominale Fett vermehrt ist. Die PROCAM-Studie hat zudem gezeigt, dass hohe Triglyzeride dann zu einer KHK führen, wenn das LDL-Cholesterin erhöht oder das HDL-Cholesterin erniedrigt ist. Am deutlichsten wirken Triglyzeride atherogen, wenn der LDL/HDL-Quotient über 5 liegt. Die genannten Veränderungen der Plasmalipide sind nur ein Teil der bekannten Fettstoffwechselstörungen bei vermehrter Fettmasse. Die Insulinresistenz bewirkt auch bei Lipoproteinen eine andere physikochemische Zusammensetzung der Lipoproteine, wobei den sogenannten „small dense“ LDL-Partikeln aufgrund ihrer hohen Atherogenität eine besondere Bedeutung zukommt. Zudem sind eine Reihe von Apoproteinen verändert.

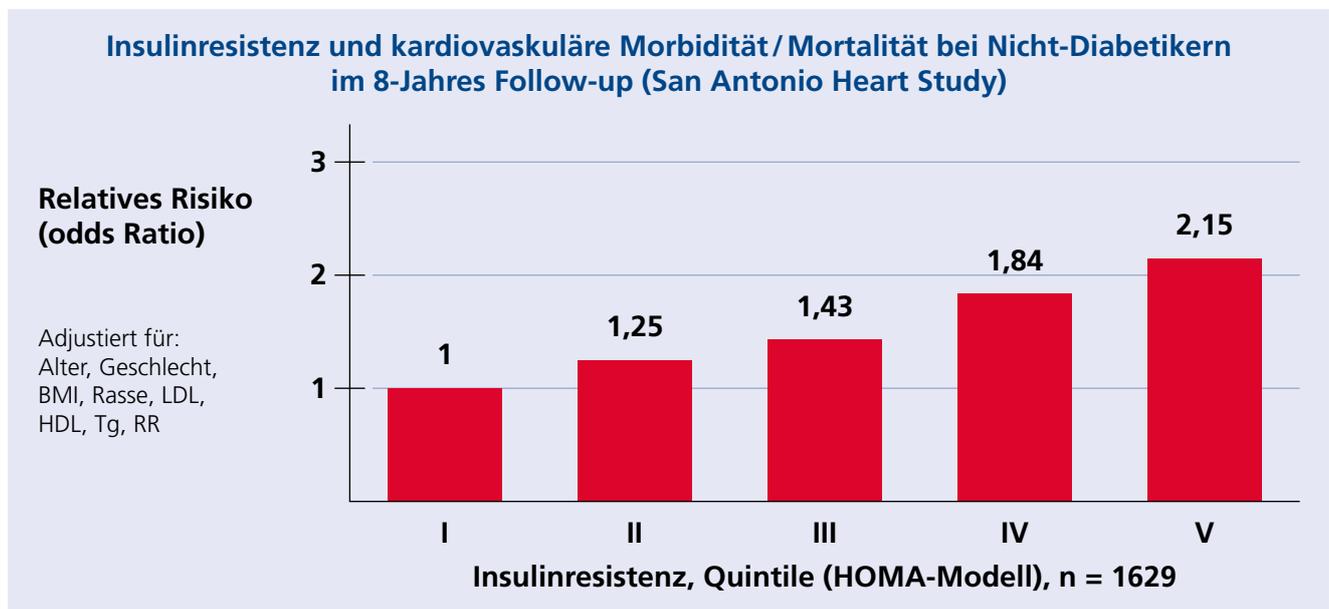
Nicht nur in Querschnittsuntersuchungen ist die Insulinresistenz mit Hypertonie, Dyslipidämie, erhöhtem PAI-1-Spiegel und Endotheldysfunktion verknüpft, sie geht dem metabolischen Syndrom auch prospektiv voraus. In der San-Antonio-Herz-Studie wurde bei ansonsten gesunden, normalgewichtigen Personen ohne Diabetes in der Familienanamnese, aber mit Hyperinsulinämie bei der Eingangsuntersuchung innerhalb von 8 Jahren eine 2,5- bis 3fach höhere Inzidenz neu aufgetretener Hypertonien, Dyslipoproteinämien und Typ 2 Diabetes gefunden.

# Insulinresistenz

Insulinresistenz wurde als Begriff bereits 1965 beschrieben. Damals galt die Insulinresistenz noch als seltenes Phänomen, bei dem insulinspritzende Diabetiker aufgrund einer Immunisierung gegen tierisches Insulin mehr als 100 Einheiten Insulin zur Absenkung der Blutglucose benötigten.

Der heutige Begriff der Insulinresistenz steht dagegen unter völlig neuen Vorzeichen. Seit 1985 ist Insulinresistenz definiert als ein vermindertes Ansprechen der Zielorgane auf Insulin. Eine Insulinresistenz in der prädiabetischen und frühen diabetischen Phase wird in der Regel von einer kompensatorischen Hyperinsulinämie begleitet. Die Insulinresistenz tritt in der allgemeinen Bevölkerung mit einer hohen Prävalenz von 10 – 25 % auf. Die meisten untrainierten Menschen mit Übergewicht sind insulinresistent.

Die Insulinresistenz stellt einen genetisch determinierten Schrittmacher für den Typ 2 Diabetes dar. Auch bei Nicht-Diabetikern mit Insulinresistenz ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Hypertonie und Störungen der Homöostase bereits deutlich erhöht.



Bis über 90 % der Typ 2-Diabetiker sind insulinresistent. Umgekehrt führt die Insulinresistenz jedoch nicht in allen Fällen zum Typ 2 Diabetes. Die periphere Insulinresistenz des Muskel- und Fettgewebes geht der Entwicklung des manifesten Typ 2 Diabetes oft um Jahre und Jahrzehnte voraus. Bevölkerungsstudien haben gezeigt, dass sich der Typ 2 Diabetes über viele Jahre anbahnt und dass bei Patienten mit hohem Diabetes-Risiko nicht nur die Insulinresistenz, sondern auch Störungen der Insulinsekretion schon im prädiabetischen Zustand nachweisbar sind.

Die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes lässt sich mehr als 10 Jahre vor Beginn der klinischen Erkrankung vorhersagen. Eine frühe Bestimmung der Insulinresistenz wäre demnach bei allen Übergewichtigen und Adipösen sowie bei Nachkommen von Typ 2-Diabetikern sinnvoll. Da in der Entwicklung des Typ 2 Diabetes in der Regel eine frühzeitig auftretende Insulinresistenz auftritt, gibt es gute Gründe für die Hypothese, dass die frühzeitige Therapie der Insulinresistenz den Ausbruch des Typ 2 Diabetes verhindern oder verzögern könnte.

Insulinresistenz ist therapeutisch beeinflussbar. Zu den nichtmedikamentösen Möglichkeiten gehören die kalorienreduzierte, gesund erhaltende Ernährung, die Gewichtsabnahme und das richtig dosierte körperliche Training. Übergewichtige, Nachkommen von Typ 2-Diabetikern, Personen mit gestörter Glucosetoleranz, mit Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese oder mit Symptomen wie Hypertonie und Dyslipidämie, die auf eine Insulinresistenz hindeuten, sollten auf den Nutzen der nichtmedikamentösen Therapie hingewiesen werden. Die medikamentösen Möglichkeiten umfasst die neue Wirkstoffgruppe der Thiazolidindione (Synonym: TZD/Glitazone) und Metformin.

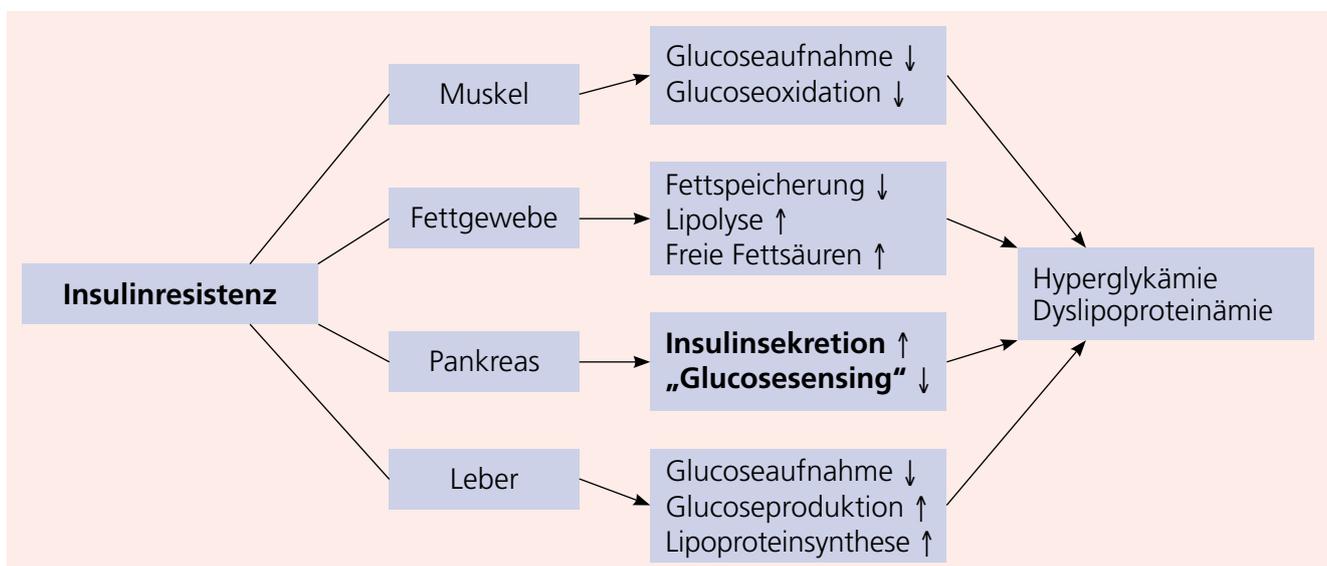
## Pathophysiologie

Es ist mittlerweile breit akzeptiert, dass die Insulinresistenz im Mittelpunkt einer generalisierten Stoffwechselstörung steht, die der Manifestation des Typ 2 Diabetes bereits um Jahre vorausgeht. Insulinresistenz bedeutet, dass die biologische Antwort auf endogenes oder exogen zugeführtes Insulin vermindert ist, so dass Insulin seine Wirkung an und in der Zielzelle nicht mehr vollständig entfalten kann. Dies betrifft die Insulin-Effekte sowohl auf den Glucose-, Lipid- und Proteinstoffwechsel als auch auf die Gefäße. Um das verminderte Ansprechen der Zielorgane zu kompensieren, schütten die  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse vermehrt Insulin aus. Mit dieser Mehrsekretion gelingt es zunächst, den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten. Nach vielen Jahren unphysiologisch hoher Insulinproduktion kann die Insulinsekretion nicht weiter gesteigert werden. Damit beginnt für viele Patienten das Stadium der gestörten Glucosetoleranz. In dieser Phase sind die Zellen gegenüber Insulin bereits derart resistent, dass der Organismus Glucose-Spitzenwerte nach dem Essen nicht mehr auffangen kann – bis der Nüchtern-Blutzucker schließlich anhaltend hoch bleibt und der Diabetes manifest wird.

Zu diesem Zeitpunkt lässt sich meist auch eine Insulin-Sekretionsstörung nachweisen, die durch von der Norm abweichende Sekretionsmuster gekennzeichnet ist. Der  $\beta$ -Zell-Defekt kann im weiteren Verlauf schließlich in einem Sekretionsversagen münden. Die Frage, ob und wie eine durch Insulinresistenz hervorgerufene jahrelange Hypersekretion von Insulin zu einem Sekretionsdefekt führt, ist noch nicht abschließend geklärt. Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung können sich dabei prinzipiell gegenseitig bedingen. Mehrere Studien weisen jedoch darauf hin, dass die Insulinresistenz eine Sekretionsstörung nach sich zieht. Andererseits geht eine Insulinresistenz nicht in jedem Fall mit der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes einher, so dass für die Sekretionsstörung auch ein primärer genetischer Defekt angenommen werden muss. Weiterhin verstärken hohe Glucosespiegel die Insulinsekretionsstörung (Glucosetoxizität): Ebenso wie die Hyperglykämie eine Resistenz der insulinabhängigen Zielgewebe fördert, führt sie über eine Störung der Signaltransduktion auch zu einem Insulinsekretions-Defekt.

Bei Insulinresistenz ist auf molekularer Ebene die Übertragung des Insulinsignals innerhalb der Zelle gestört. Prinzipiell kann die Weitergabe des Insulinsignals an jeder Stelle der Signaltransduktionskette gehemmt oder unterbrochen sein. Als Folge werden vermindert Glucose-Transport-Proteine (z. B. Glucosetransporter, GLUT 4) bereit gestellt, über die Glucose in die Zelle eingeschleust wird. Adipozyten von insulinresistenten Typ 2-Diabetikern sezernieren vermehrt insulinresistenzfördernde Proteine, sog. Adipokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor I (PAI-1), Interleukin 6 (IL-6) und Resistin. Diese Proteine interagieren mit dem Glucose- und Lipidstoffwechsel. Sie induzieren und verstärken die bereits bestehende Insulinresistenz. Das kürzlich entdeckte Fettgewebshormon Adiponectin kann dagegen als endogener Insulinsensitizer betrachtet werden, der den insulinresistenzfördernden Einflüssen der übrigen Adipokine entgegenwirkt.

## Pathophysiologie der Insulinresistenz



Die freien Fettsäuren sind ein entscheidender Faktor für die Pathophysiologie der Insulinresistenz. Bei gefüllten Fettspeichern kommt es im Sinne eines Überlaufphänomens durch Lipolyse zur Freisetzung freier Fettsäuren aus dem intraabdominellen Fettgewebe. Normalerweise wirkt Insulin durch seinen antilipolytischen Effekt diesem Prozess entgegen. Bei insulinresistenten Personen verliert sich der hemmende Effekt auf die Lipase jedoch frühzeitig, so dass vermehrt freie Fettsäuren in die Blutbahn gelangen. Aus diesem Grund gehört die Hypertriglyzeridämie zu den sehr früh und häufig nachweisbaren Folgen der Insulinresistenz. Die freien Fettsäuren werden in der Leber zur Synthese Triglyzerid reicher Lipoproteine (z. B. VLDL-Cholesterin) genutzt. Lipoproteine mit hohem Triglyzerid-Gehalt werden verzögert abgebaut und zirkulieren daher länger im Plasma. Der Abbau des gefäßprotektiven HDL-Cholesterins findet hingegen beschleunigt statt. Dies führt zum typischen Lipidverteilungsmuster des metabolischen Syndroms, das durch erhöhte Triglyzeride und erniedrigtes HDL-Cholesterin gekennzeichnet ist.

An der Skelettmuskulatur bewirken erhöhte Spiegel freier Fettsäuren (FFS) eine kompetitive Hemmung der Glucoseaufnahme und -verwertung. Dieser Effekt tritt ungewöhnlich schnell ein: Nach einer fettreichen Mahlzeit senken freie Fettsäuren die Insulinsensitivität von Muskelzellen innerhalb von 3 Stunden auf die Hälfte ab. Der intrazelluläre Fettgehalt von Myozyten korreliert mit dem Grad der Insulinresistenz. Darüber hinaus stimulieren FFS die Glucoseneubildung in der Leber und hemmen hier auch die Insulinextraktion. Diese Mechanismen führen zu einem weiteren Anstieg des Blutzuckerspiegels.

Hyperglykämie und Hyperlipidämie beeinflussen ihrerseits das Lipidprofil. So können Lipoproteine wie z. B. LDL-Cholesterin trotz normaler Plasmaspiegel ein erhöhtes atherogenes Potential aufweisen. Verantwortlich hierfür sind strukturelle Veränderungen wie Glykierung, Anreicherung mit Triglyzeriden und Oxidation des Proteinanteils: Es entstehen kleinere und dichtere Lipoproteinpartikel. Die kleinen, dichten LDL-Partikel (= Small-dense-LDL) gelten als besonders atherogen. Sie können leicht das Endothel durchdringen und aktivieren in der Gefäßwand Makrophagen, die sich zu Schaumzellen entwickeln. Weiterhin induzieren Small-dense-LDL die Proliferation glatter Muskelzellen und aktivieren Faktoren der Gerinnungskaskade. Das Risiko der Thrombenbildung wird hierdurch erhöht. Small-dense-LDL-Partikel werden bereits ab Triglyzeridspiegeln von 150 mg/dL gebildet. Bei Triglyzerid-Werten > 200 mg/dL zeigen ca. 90 % der Diabetiker ein Small-dense-Profil. Damit erhöht sich das atherogene Risiko, auch wenn die LDL-Spiegel im Normbereich liegen.

## Endotheliale Dysfunktion

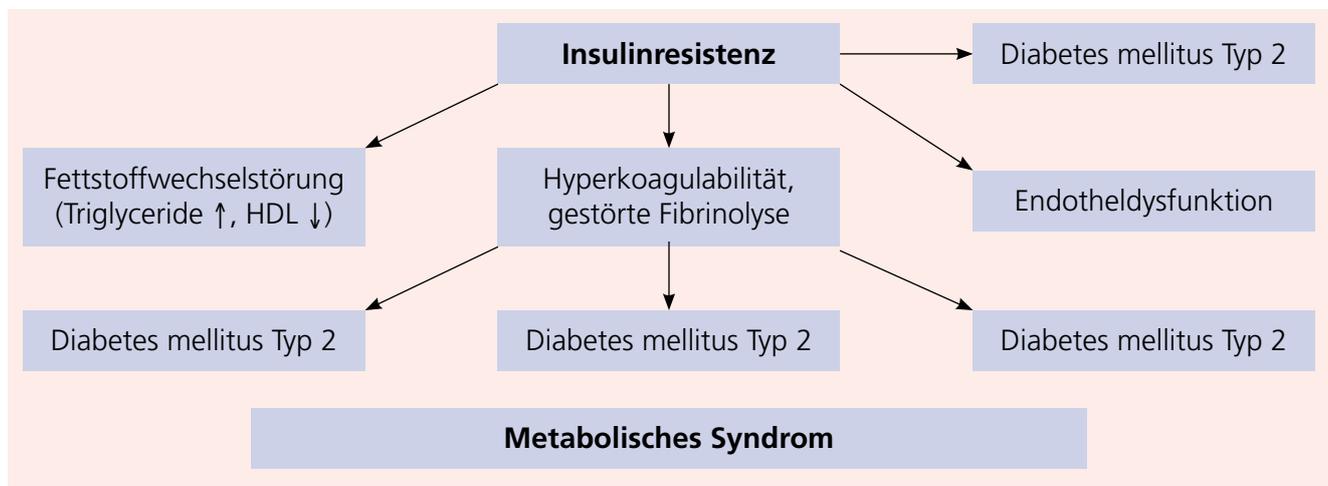
Neben den Störungen des Glucose- und Lipidstoffwechsels wirkt sich die Insulinresistenz auch direkt an den Gefäßen aus und spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Entstehung makro- und mikrovaskulärer Komplikationen. Aus pathophysiologischer Sicht sind für das hohe kardiovaskuläre Risiko insbesondere die Auswirkungen der Insulinresistenz auf das Gefäßendothel von Bedeutung. Das Gefäßendothel spielt eine zentrale Rolle bei der Modulation von Gefäßtonus, -permeabilität und -wachstum, der Monozytenadhäsion an der Gefäßwand, der Thrombozytenaggregation und Gerinnung und damit auch der Fließeigenschaften des Blutes. Der Gefäßtonus wird durch das Gleichgewicht verschiedener parakriner vasodilatatorischer und vasokonstriktorischer Faktoren geregelt, vor allem durch Stickstoffmonoxid (NO) und Endothelin-1. Die Bildung von NO wird durch Insulin gefördert.

Bei einer Insulinresistenz ist die Produktion des vasodilatatorischen Stickstoffmonoxids (NO) herabgesetzt.

Insulin selbst ist ein potenter Vasodilatator. Es gibt deutliche Hinweise, dass die insulinvermittelte Vasodilatation bei Insulinresistenz eingeschränkt ist. Es ist daher gut möglich, dass Insulinresistenz nicht nur den Glucosestoffwechsel betrifft, sondern auch an der Entstehung des Hypertonus beteiligt ist. Der mögliche kausale Zusammenhang gilt jedoch als umstritten. Interessanterweise korreliert die endotheliale Dysfunktion mit Insulinresistenz in jungen gesunden normotensiven Probanden. Die endotheliale Dysfunktion gilt als eine der ersten Veränderungen im Arterioskleroseprozess. Sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern korrelieren die funktionellen Störungen des Gefäßendothels signifikant mit dem Vorliegen einer Insulinresistenz. Vor kurzem wurde auch gezeigt, dass Insulin die Thrombozytenaggregation bei insulinempfindlichen Menschen hemmt. Bei übergewichtigen Menschen mit und ohne Typ 2 Diabetes dagegen ist die Thrombozytenaggregation gesteigert. Dies weist darauf hin, dass Insulinresistenz auch an der gesteigerten Thrombozytenaggregation und damit an der Hyperkoagulabilität des Blutes beteiligt ist.

Diese und weitere funktionelle Störungen des Gefäßendothels werden als endotheliale Dysfunktion bezeichnet. Sie begünstigen neben der Vasokonstriktion auch die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur und die Thrombozytenaggregation.

## Insulinresistenz – Diabetes mellitus Typ 2 und andere Folgeerkrankungen



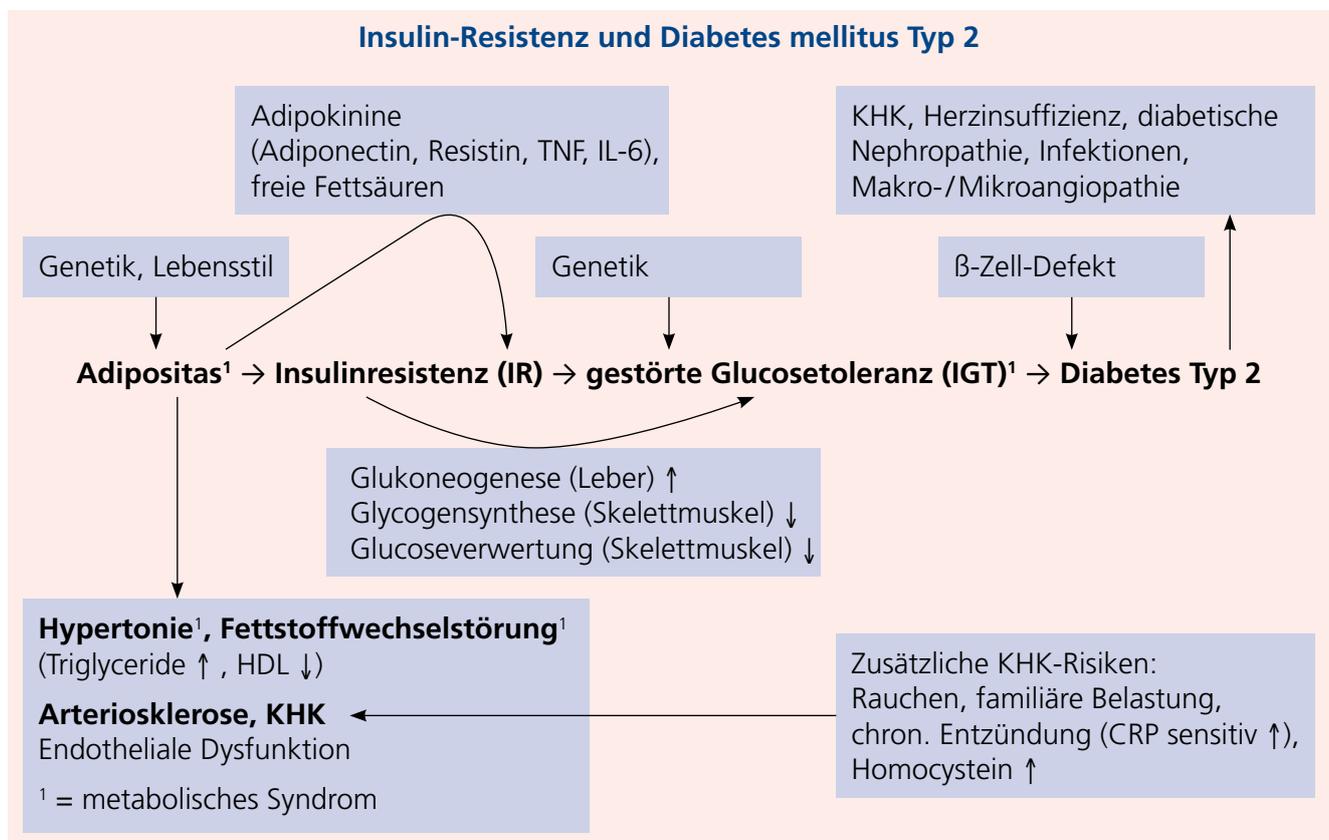
## Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2

Die Insulinresistenz kommt bei Nachkommen von Typ 2-Diabetikern gehäuft vor. Von 300 Verwandten ersten Grades im Alter über 35 Jahre hatten 40 % eine Insulinresistenz. Doch auch in der Kontrollgruppe trat die Insulinresistenz mit einer hohen Prävalenz von 25 % auf! Die Insulinresistenz der Nachkommen weist auf einen prädiabetischen Zustand hin. Die hohe Prävalenz in der Kontrollgruppe und die Tatsache, dass nicht alle Personen mit Insulinresistenz auch einen Diabetes entwickeln, spricht jedoch dafür, dass eine genetisch veranlagte Sekretionsstörung der  $\beta$ -Zelle zur Manifestation des Typ 2 Diabetes erforderlich ist. Folgende Beobachtung untermauert diese Hypothese: Bei erstgradigen Verwandten von Typ 2-Diabetikern wurde eine um etwa 80 % verminderte Insulinresponse nach Glucosebelastung gefunden, die auf einen Defekt in der Insulinsekretion zurückzuführen ist. Außerdem ist bei Farbigen ein Diabetes selten mit einer Insulinresistenz vergesellschaftet. Weder führt eine Adipositas zwingend zu einer Insulinresistenz, noch entwickelt jedes insulinresistente Individuum einen Diabetes mellitus. Für jedes dieser Krankheitsbilder ist zusätzlich zur ungesunden Lebensweise eine genetische Komponente erforderlich.

Trotz der engen Beziehungen der Insulinresistenz zu den kardiovaskulären Risikofaktoren des metabolischen Syndroms, ist sie am engsten mit dem Typ 2 Diabetes assoziiert. Personen mit einer durch Clamp-Technik oder das Minimale Modell objektivierten Insulinresistenz haben ein stark erhöhtes Risiko, eine Glucoseintoleranz und einen Typ 2 Diabetes zu bekommen. Eine Hyperinsulinämie nach einer Nüchternphase oder nach einer Glucosebelastung wie auch der Insulinsensitivitäts-Index selbst haben sich als starke unabhängige Prädiktoren des Typ 2 Diabetes erwiesen, besonders für Personen mit positiver Familienanamnese. Je stärker die Insulinresistenz ausgeprägt ist, desto eher ist ein Typ 2 Diabetes zu erwarten. Man hat eine Reihe weiterer Risikoindikatoren der Erkrankung ermittelt, wie z. B. erhöhtes Alter, starke Adipositas, androide Verteilung des Körperfetts, Bewegungsarmut und Hyperinsulinämie. Dabei handelt es sich jedoch größtenteils wiederum um Marker der Insulinresistenz.

In einer Studie mit 614 Teilnehmern bedingte eine Insulinresistenz zu Beginn der Studie ein 5fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes, ein 4fach erhöhtes Risiko für eine Hypertriglyzeridämie und ein doppeltes Hypertonierisiko gegenüber den nicht insulinresistenten Teilnehmern. Die Elemente des metabolischen Syndroms waren bei den späteren Diabetikern signifikant häufiger zu beobachten. In einer Studie an 714 Südamerikanern, von denen im Beobachtungszeitraum 99 einen Typ 2 Diabetes entwickelten, korrelierte das Diabetesrisiko mit der Höhe des Nüchterninsulins. In einer weiteren Studie entwickelten während einer medianen Beobachtungszeit von 5,3 Jahren 39 % der Teilnehmer mit einer Insulinwirkung und akuten Insulinresponse auf Glucosebelastung unterhalb der Medianwerte einen Diabetes, aber keiner der Teilnehmer, bei denen beide Werte oberhalb des Medians lag. All dies unterstreicht die Bedeutung der Insulinresistenz als maßgeblichen Risikofaktor für die Entstehung des Typ 2 Diabetes.

Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung sind voneinander nicht unabhängig. Wenn die Insulinresistenz in eine gestörte Glucosetoleranz übergeht mit postprandial erhöhten Glucosespiegeln, kann die Hyperglykämie die Betazellfunktion nach dem Konzept der Glucosetoxizität schädigen. Dabei handelt es sich aber vermutlich nicht um die primäre, sondern um eine sekundäre Sekretionsstörung.



## Bestimmung der Insulinresistenz

Um Insulinresistenz zu bestimmen, sind unterschiedliche Untersuchungsverfahren entwickelt worden. Als „Goldstandard“ gilt der sogenannte euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Test. Bei diesem Verfahren kann die Insulinresistenz aus der Glucoseinfusionsrate (GIR) bei einem definierten Insulinspiegel im Rahmen einer kombinierten Insulin-Glucose-Infusionstechnik bewertet werden. Eine vereinfachte Variante der Clamp-Untersuchung ist das Minimale Modell. Hier werden während eines intravenösen Glucosetoleranz-Tests in zeitlich festgelegten Abständen Insulin- und Glucose-Konzentrationen gemessen und daraus die Insulinresistenz berechnet.

### 1. Triglyceride, HDL, Insulinresistenz-Scores

Im klinischen Alltag können zur groben Abschätzung der Insulinresistenz hilfswiese auch die Triglyzerid-Konzentrationen und das HDL-Cholesterin des Patienten herangezogen werden: Erhöhte Triglyzerid-Spiegel und ein erniedrigtes HDL-Cholesterin korrelieren mit einer Insulinresistenz.

**Klinische Scores:** Liegen darüber hinaus die Daten zu Familienanamnese, Blutdruck, Körpergewicht (bzw. Body-Mass-Index und Quotient aus Bauch- und Hüftumfang) vor, so ist anhand klinischer Scores (WHO, NCEP/ATPIII, Standl/Biermann) eine Schätzung möglich, ob eine Insulinresistenz vorliegt. Allerdings konnte die Aussagekraft der Scores noch nicht eindeutig belegt werden. Die Spezifität dieser Insulinresistenzscores ist mit ca. 50 % gering und daher als Basis für eine Therapieentscheidung wohl eher ungeeignet.

## Insulinresistenz-Score nach Standl/Biermann

Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	> 26	= 1 Punkt
	> 30	= 2 Punkte
Blutdruck (mmHg) bzw. Hypertonie	≥ 140/90	= 2 Punkte
Nüchtern-Glucose (mg/dL)	≥ 110	= 1 Punkt
bzw. Diabetes mellitus	≥ 125	= 2 Punkte
Triglyceride (mg/dL)	> 230	= 1 Punkt
Gesamt-Cholesterin (mg/dL)	> 230	= 1 Punkt

0 bis 3 Punkte: insulinsensitiv bis leicht insulinresistent

4 bis 8 Punkte: deutlich insulinresistent

## 2. HOMA-Score

Breit akzeptiert und als für die Praxis geeignet hat sich der sogenannte HOMA-Score (hämostatis assessment model) etabliert, der sowohl die Insulinresistenz als auch die Betazellfunktion berechnen kann. Nüchtern-Glucose und Insulin werden multipliziert und das Ergebnis durch 22,5 dividiert. Werte über 2,0 gelten als insulinresistent.  $HOMA (IR) = \text{Nüchtern-Insulin [mU/L]} \times (\text{Nüchtern-Glucose [mg/dL]} * 0,055) / 22,5$ .

Der HOMA-Score eignet sich besonders zur Erfassung früher und mittlerer Stadien einer Insulinresistenz, wenn kompensatorisch erhöhte Insulinspiegel ohne Sekretionsstörung vorliegen. Daher eignet sich dieser Test insbesondere für alle nicht-diabetischen Patienten mit Übergewicht, um zum einen das aktuelle kardiovaskuläre Risiko (Insulinresistenz ist ein Risikofaktor!) und zum anderen prospektiv die Wahrscheinlichkeit eines späteren Diabetes mellitus Typ 2 abzuschätzen. Ferner können junge, adipöse Frauen mit Zyklusstörungen effektiv auf das Vorliegen einer Insulinresistenz hin untersucht werden. Bei bestehendem Kinderwunsch würde sich bei einer HOMA-Index > 2 die „off label“-Behandlung mit Metformin als therapeutische Option anbieten.

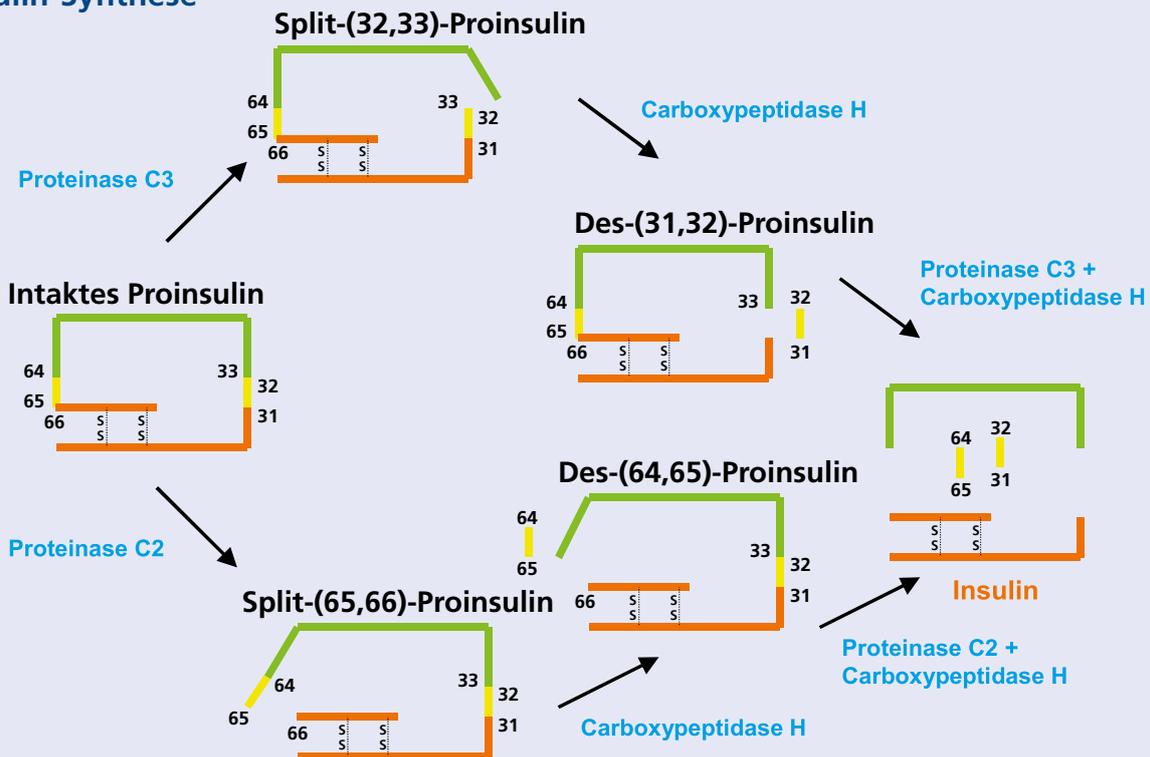
HOMA-Index-Werte:

- > 2,0 = Hinweis auf Insulinresistenz
- > 2,5 = Insulinresistenz wahrscheinlich
- > 5,0 = Durchschnittswert bei Typ 2 Diabetikern

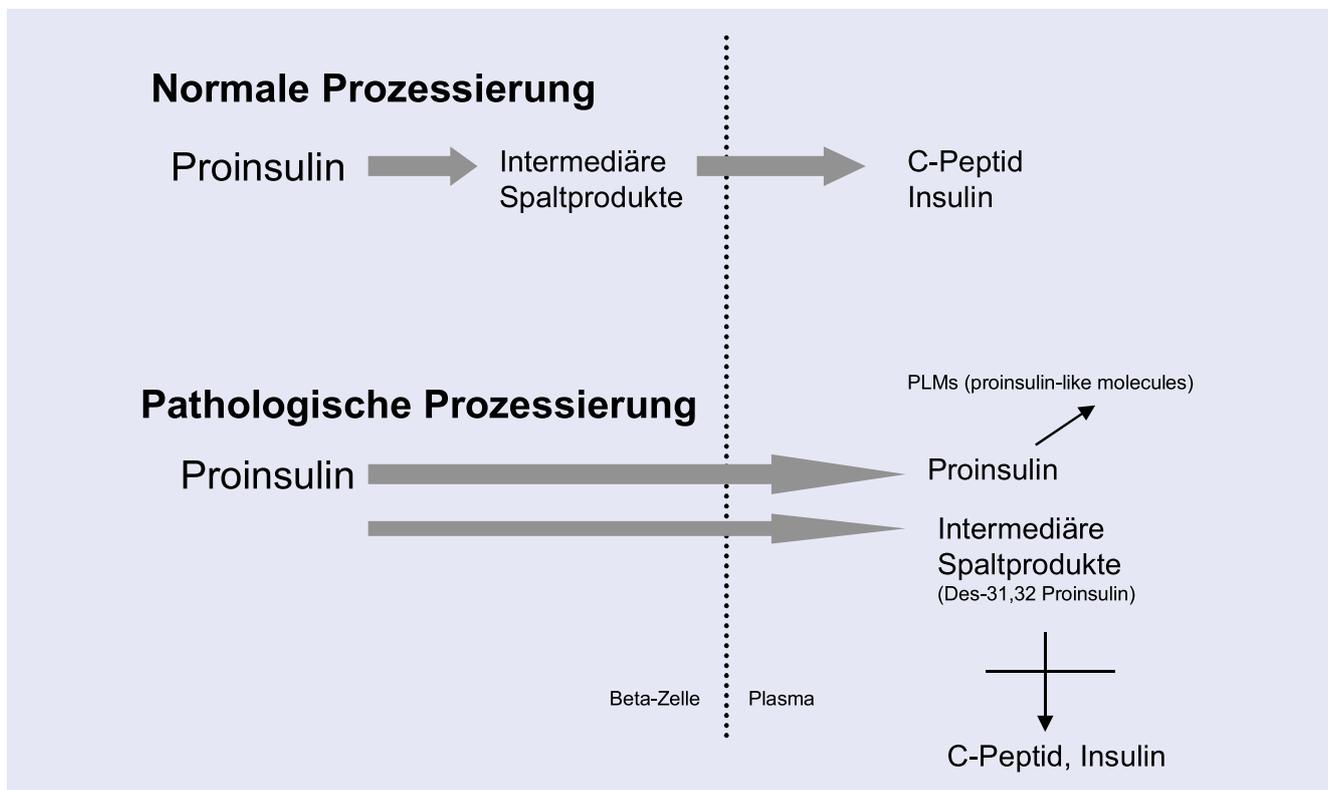
## 3. Proinsulin

Die periphere Insulinresistenz verläuft bei Typ 2 Diabetikern progredient. Kompensatorisch wird die Proinsulinsynthese gesteigert, was in einer erhöhten Insulinfreisetzung resultiert. Wird die Bauchspeicheldrüse über einen längeren Zeitraum durch die zunehmende Insulinresistenz überstimuliert, kommt es bei entsprechender genetischer Prädisposition zu einer qualitativen Sekretionsstörung. Dies bedeutet, dass überschießend produziertes Proinsulin nicht mehr regelrecht und vollständig zu Insulin und C-Peptid verstoffwechselt wird. Es kommt zu einer Fehlprozessierung des Proinsulins: Proinsulin und Split-Produkte wie Des-(31,32) Proinsulin reichern sich in der  $\beta$ -Zelle an und gelangen schließlich vermehrt in die Zirkulation, da die katalytische Kapazität der Proinsulin spaltenden Enzyme begrenzt ist. Die Freisetzung des Proinsulins ist also mit der beginnenden Erschöpfung des Inselzellapparates assoziiert. Nach neueren Studien scheinen Proinsulin und seine Spaltprodukte auch unabhängige Risikofaktoren für arteriosklerotische Veränderungen darzustellen.

## Insulin-Synthese



**Erhöhte Proinsulinwerte markieren hochspezifisch eine späte, höhergradige und therapiepflichtige Insulinresistenz** mit Sekretionsstörung des  $\beta$ -Zellapparates (Spezifität fast 100 %!). Es besteht dabei kein Zusammenhang mit der Diabetesdauer. Oft liegt schon zum Zeitpunkt der Diagnose eine fortgeschrittene Insulinresistenz vor. Im Falle einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen bzw. Gliniden sollte eine Umstellung auf Insulin, Glitazone bzw. Metformin erfolgen.



## Labordiagnostik der Insulinresistenz – Zusammenfassung –

	Methode	Stadium
<b>Goldstandards</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp</li> <li>i. v. Glucosetoleranztest mit minimal model-Analyse</li> </ul>	alle Stadien
<b>Praxistauglich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>orientierend: Cholesterin, HDL, Triglyceride, Nüchtern-Glucose</li> <li>HOMA-Score (hohe Sensitivität): Berechnung aus Nüchtern-Glucose und Nüchtern-Insulin Werte &gt; 2 gelten als insulinresistent</li> <li>Scores (geringe Spezifität): z. B. IRIS-II / ATP-III</li> <li>Adiponectin</li> <li>Proinsulin, intakt (hohe Spezifität)</li> </ul>	alle Stadien frühe Stadien alle Stadien frühe Stadien späte Stadien

### Adipokine – warum Übergewicht ungesund ist

Etwa 85 % der Patienten mit Typ 2 Diabetes sind übergewichtig und Adipositas ist in hohem Maße mit Insulinresistenz assoziiert. Deshalb gilt ein erhöhter Körperfettanteil als eine der stärksten Determinanten der Insulinresistenz. Von großem Interesse ist daher die Beantwortung der Frage, welche Faktoren die kausale Verknüpfung zur Insulinresistenz darstellen. Mehr als 30 Jahre lang konnte man lediglich die freien Fettsäuren (FFS) als Verbindungsglied zwischen Adipositas und Insulinresistenz ins Feld führen. Freie Fettsäuren entstammen der Hydrolyse von Triglyceriden des Speicherfetts. Bei Übergewicht ist die Freisetzung von freien Fettsäuren ins Plasma gesteigert. Zellulär hemmen sie den Glucosetransport in die Muskelzelle.

In den vergangenen Jahren gelang es, weitere biologische Funktionen von Fettgewebe zu identifizieren. Fettgewebe ist nicht nur ein Träger Energiespeicher, sondern besitzt darüber hinaus alle Eigenschaften einer endokrinen Drüse. Es sezerniert Peptidhormone, die auf dem Blutweg zu ihren Zielzellen gelangen und dort spezifische biologische Wirkungen entfalten. Adipozyten sezernieren beispielsweise alle Komponenten des RAAS-Systems, womit sich eine Verbindung zum Hypertonus herstellen lässt. Für die Vermittlung der Insulinresistenz werden derzeit folgende Peptide – auch Adipokine genannt – diskutiert: Adiponectin, Interleukin-6, Leptin, Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha und Resistin. Adipokine beeinflussen die Insulinsensitivität und den Energiestoffwechsel. Insbesondere wurde belegt, dass Interleukin- (IL-6), TNF-alpha und Resistin eine Insulinresistenz hervorrufen, während Adiponectin als endogener Insulinsensitizer fungiert. Neuere Studien zeigen, dass Adipokine auch potenzielle Vermittler einer durch andere Hormone wie Insulin, Katecholamine und Glucocorticoide induzierten Insulinresistenz sind. Insulinsensitizer wie Thiazolidindione (TZDs) und Metformin beeinflussen die Expression von Adipokinen, was einem möglichen Mechanismus ihrer Wirkung entspricht.

### Übersicht Adipokine

Hormon	Biologische Funktion	Regulation				
		Adipo- sitas	Insulin	Glucocorticoide	Katecholamine	Thiazolidindione
Angiotensinogen	Präkursor von Angiotensin II. Regulation von weißer Fettmasse und Blutdruck	+	-	+	-	
PAI-I	Inhibitor der Fibrinolyse	+	+	+	-	
TNF-alpha	Pleiotrop, Insulinresistenz	+				-
IL-6	Pleiotrop, Insulinresistenz	+		-		+
Adiponectin	Insulinsensitivität wird erhöht, Lipidmetabolismus, antiatherogen	-	-	-	-	+
Resistin	Insulinresistenz	+	+/-?	+	-	+/-?

aus: J. Endocrinol. Invest. 25: 855-861, 2002



## Adiponectin

Adiponectin wurde in den Jahren 1995 und 1996 durch vier unabhängige Gruppen kloniert. Seit 2001 wurde evident, dass Adiponectin im Gegensatz zu allen anderen bekannten Adipokinen eine insulinsensitivierende Wirkung entfaltet. Adiponectin verstärkt die insulininduzierte Inhibition der Glucoseseekretion von Leberzellen. Auch im Muskel wirkt Adiponectin insulinsensitivierend, wobei vor allem ein C-terminales 16 kD großes Fragment sehr potent die Fettsäureoxidation stimuliert und dadurch die Plasmaglukose-Spiegel senkt. Dabei scheint Adiponectin über eine Aktivierung der Adenosin-Monophosphat-Kinase (AMPK) zu wirken, die auch die Insulinsensitivierung nach sportlicher Betätigung vermittelt.

Bei Adipositas und Insulinresistenz wird Adiponectin im Serum vermindert nachgewiesen. Paradoxerweise wird bei zunehmender Fettmasse die Adiponectinsynthese offenbar herunter reguliert, während die insulinresistenzinduzierenden Hormone wie TNF-alpha und Resistin verstärkt synthetisiert werden. Umgekehrt steigen die Adiponectin-Werte bei Gewichtsreduktion wieder an. Aus klinischer Sicht ist besonders interessant, dass Synthese und Sekretion von Adiponectin durch Thiazolidindione sowohl bei diabetischen als auch normalen insulinsensitiven Probanden erhöht werden.

Verminderte Adiponectin-Konzentrationen im Serum zeigen sehr empfindlich eine Insulinresistenz, auch im Frühstadium, an. Besonders wichtig ist, dass die Adiponectin-Konzentrationen im Serum einen prädiktiven Wert bezüglich der Entstehung eines Typ 2 Diabetes mellitus und der Arteriosklerose aufweisen. Niedrige Adiponectin-Serumwerte sind mit einem erhöhten Risiko, künftig an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, verknüpft.

## Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 wurde ursprünglich als ein durch T-Lymphozyten sezerniertes proinflammatorisches Protein beschrieben. Jedoch zeigten verschiedene Studien, dass circa 30 Prozent des zirkulierenden IL-6 durch Fettgewebe produziert wird und es damit auch als Adipokin zu bezeichnen ist. IL-6 vermindert die Insulinempfindlichkeit sowohl bei Nagetieren als auch beim Menschen, wobei eine Stimulation der Glukoneogenese in der Leber offenbar eine wichtige Rolle spielt. Die IL-6-Plasmaspiegel bei insulinresistenten und/oder adipösen Patienten sind signifikant erhöht.

Bisher sind jedoch keine klinischen Studien verfügbar, inwieweit eine selektive Hemmung von IL-6 zur Steigerung der Insulinsensitivität führt und sich damit ein neues therapeutisches Prinzip der Behandlung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus ergeben könnte.

## Leptin

Leptin wurde im Jahr 1994 kloniert und seine Entdeckung hat das Feld der Adipokine revolutioniert. Leptin unterdrückt die Gewichtszunahme, indem es die Synthese verschiedener Proteine im Hypothalamus in einer Art moduliert, die zu einer Hemmung des Appetits und der Nahrungsaufnahme führt. Leider herrscht beim normalen übergewichtigen Menschen kein Mangel sondern im Gegenteil ein Überfluss von Leptin, welches aber offensichtlich im Hypothalamus nicht wirkungsvoll den Appetit unterdrückt. Bei Adipositas scheint somit keine Leptindefizienz sondern eine Leptinresistenz vorzuliegen, die bisher therapeutisch nicht anzugehen ist und einen intensiven Forschungsschwerpunkt verschiedener Gruppen weltweit darstellt. Für die Bestimmung des Leptins im Serum besteht mit Ausnahme der Fettmassenabschätzung derzeit keine klinische Indikation.

## TNF-alpha

TNF-alpha wurde bereits 1993 erstmals in tierexperimentellen Studien als ein Adipokin beschrieben, das die Insulinempfindlichkeit in Mäusen entscheidend vermindert. Dieser Insulinresistenz auslösende Effekt wird vor allem durch eine Hemmung von Insulinsignalmolekülen verursacht. Allerdings sind die Daten beim Menschen weniger eindeutig. Hier ist die TNF-alpha-Synthese im Fett sehr gering und Studien legen nahe, dass sich die Serumkonzentrationen dieses Adipokins nicht unterscheiden zwischen insulinunempfindlichen und insulinempfindlichen Probanden mit ähnlichem Körpergewicht.

Eine erste Studie zur klinisch therapeutischen Anwendung einer TNF-alpha-Inhibition verlief enttäuschend. So wurde, im Gegensatz zum Tiermodell, die Insulinsensitivität nicht durch eine Neutralisierung von TNF-alpha erhöht. Auch im Hinblick auf die zahlreichen beschriebenen Nebenwirkungen einer derartigen Behandlung erscheint es unwahrscheinlich, dass künftige Therapien von Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas auf einer Inhibition dieses Adipokins beruhen werden.

## Resistin

Anfang 2001 beschrieb die Arbeitsgruppe um Prof. Lazar, Philadelphia, USA, ein neuartiges Adipokin, das Resistin genannt wurde. Die ursprünglichen Daten deuteten an, dass Resistin die Glucosetoleranz vermindert und in verschiedenen Adipositasmodellen der Maus vermehrt synthetisiert. Aus klinischer Sicht sehr interessant war die Beobachtung, dass TZDs die Resistinexpression vermindern. Die überzeugenden ersten Daten bezüglich der Rolle von Resistin bei Adipositas und Insulinresistenz konnten in diesem Umfang in späteren Studien nicht mehr bestätigt werden. Außerdem scheint die Synthese von Resistin im Fettgewebe des Menschen sehr gering zu sein und nicht mit dem Ausmaß der Insulinresistenz zu korrelieren. Wegen dieser widersprüchlichen Ergebnisse und der bisher nicht nachweisbaren Relevanz von Resistin beim Menschen scheint eine künftige therapeutische Anwendung dieses Adipokins beim metabolischen Syndrom als unwahrscheinlich.

## Fazit

Unter den Fettgewebspeptiden ist derzeit – nicht zuletzt auch auf Grund der hohen Plasmaspiegel – das Adiponectin am interessantesten. Mit einer Konzentration von etwa 3 - 15 mg/L liegt es 3 Zehnerpotenzen über den meisten anderen Hormonen. Bei Adipositas sind die Plasmaspiegel signifikant niedriger. Sowohl bei Pima-Indianern als auch bei Kaukasiern wurde eine positive Korrelation mit der Insulinempfindlichkeit gefunden. Außerdem beobachtete man eine signifikante Abnahme der Adiponectinspiegel bei Verschlechterung der Glucosetoleranz und einen deutlichen Anstieg nach Verbesserung des Risikoprofils.

# Diabetes mellitus

Laut International Diabetes Federation leiden mittlerweile 385 Millionen Menschen weltweit an Diabetes (Stand: 2013), dies entspricht 8,3 Prozent der Weltbevölkerung. Die meisten Betroffenen sind im Alter von 40 bis 59 Jahren, wobei 10 Prozent mehr Frauen als Männer an Diabetes leiden. 2013 starben 5,1 Millionen Menschen an den Folgen dieser Stoffwechselstörung. Innerhalb der nächsten 25 Jahre rechnet man mit ca. 592 Millionen Diabeteserkrankungen weltweit. 316 Millionen Menschen sind von einer „gestörten Glucosetoleranz“ (IGT = impaired glucose tolerance) betroffen. Auch hier geht man innerhalb der nächsten 25 Jahre weltweit von einem Anstieg auf 471 Mio. Menschen aus. Bei mindestens 70 % von ihnen wird Diabetes manifest werden. Lediglich 5 – 15 Prozent aller Erkrankten sind Typ 1 Diabetiker.

In der Bundesrepublik leben heute über fünf Millionen Menschen, deren Diabetes statistisch bekannt ist. Es existieren zwei Formen des Diabetes mellitus: 300.000 haben den Typ 1, 4,8 Millionen sind am Typ 2 erkrankt. Ein „Alterszucker“ oder Typ 2 Diabetes beginnt nicht von heute auf morgen, sondern entwickelt sich über mehrere Jahre. Der Diabetes ist nur die Spitze des Eisberges einer Reihe von Krankheiten, die als „metabolisches Syndrom“ oder „Wohlstandssyndrom“ zusammengefasst werden. Es ist gekennzeichnet durch Übergewicht, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen. Weitere Risikofaktoren: Typ 2 Diabetiker in der Familie, eine „männliche“ Fettverteilung mit schmalen Hüften und deutlichem Bauch, erhöhte Harnsäurewerte oder eine Fettleber.

Rund 350.000 Menschen erkranken in Deutschland jährlich neu am so genannten Altersdiabetes. Der Begriff selbst schön die Lage, denn die Betroffenen werden immer jünger. 30 oder 40 Jahre alt zu sein und Altersdiabetiker – das ist keine Seltenheit mehr. Der Trend ist alarmierend. Vor allem Kinder und Jugendliche sind betroffen. Der jüngste Altersdiabetiker ist 5 Jahre alt und kommt aus Leipzig. In Deutschland

erkranken pro Jahr 200 meist zu dicke Kinder an Typ 2 Diabetes. Die Zahl von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland hat in den vergangenen 20 Jahren dramatisch zugenommen. Zwischen 10 und 20 % der Kinder sind adipös, in der nächsten Altersstufe, bei den Jugendlichen, sind es 30 % und bei der Hälfte von ihnen sind außer einer Störung des Glucosestoffwechsels bereits Risikofaktoren für Adipositas bedingte Folgeerkrankungen nachweisbar. Wenn sie in ihrer Freizeit Stunde um Stunde im Internet surfen oder vor dem Fernsehgerät sitzen, sich zudem von Fast Food ernähren, sind das die potenziellen Altersdiabetiker der Zukunft, insulinresistent, übergewichtig, mit Bluthochdruck und bereits beginnenden Gefäßschädigungen.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es sinnvoll ist, den Typ 2 Diabetes durch systematische Vorsorgeuntersuchungen früher als bisher zu erkennen. Zusätzlich muss gefordert werden, weit früher als im Stadium der pathologischen Glucosetoleranz mit der Änderung des Lebensstils zu beginnen, um nicht nur den Diabetes, sondern langfristig die Folgeerkrankungen und die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität zu reduzieren. Daher sollten adipöse Kinder möglichst früh einem Diabetes-Screening unterzogen werden, vor allem, wenn gleichzeitig eine positive Familienanamnese oder Zeichen einer Insulinresistenz vorliegen (Hypertonie, Dyslipidämie, Acanthosis nigricans, polyzystisches Ovar-Syndrom).

Bereits 2001 wurden die jährlichen Kosten, die durch Diabetes-Patienten verursacht werden, auf rund knapp 60 Milliarden Euro geschätzt, hiervon wurden 17,8 Milliarden Euro für Folgeerkrankungen und Komplikationen ausgegeben (KoDiM-Studie). Experten befürchten, dass die Zahl der Erkrankten bis zum Ende des nächsten Jahrzehnts um 30 bis 50 % zunehmen könnte.

Keine Begleitkrankheit ist mit der Adipositas so eng assoziiert wie die Glucoseintoleranz und der Diabetes mellitus Typ 2. Etwa 80 Prozent aller Typ 2 Diabetiker sind adipös. Jeder zweite Mann und jede dritte Frau über 50 Jahren muss im Laufe des Lebens mit der Manifestation eines Diabetes rechnen, falls eine Adipositas besteht. Bereits Übergewichtige erkranken an einem Diabetes ca. zehnmal häufiger als Normalgewichtige und Adipöse – je nach Ausmaß – 20- bis 60-fach häufiger.

## WHO-Kriterien für die Diabetes-Diagnose

Bei Abwesenheit diabetestypischer Symptome:

- Nachweis von Nüchtern-Glucose  $\geq 126$  mg/dL an 2 verschiedenen Tagen

ODER

- Nachweis von Nicht-Nüchtern-Glucose  $\geq 200$  mg/dL an 2 verschiedenen Tagen

ODER

- oGTT (75 g): Nachweis von Glucose  $\geq 200$  mg/dL nach 2 Stunden. Werte von 140 - 200 mg/dL deuten auf eine gestörte Glucosetoleranz hin (IGT)

	Nicht-schwanger WHO (Serum, venöses Plasma)	Gestationsdiabetes* Empfehlungen der deutschen Diabetes Gesellschaft (Serum, venöses Plasma)
Nüchtern	Diabetes mellitus: $\geq 126$ mg/dL an 2 verschiedenen Tagen	OGTT (75 g): $> 92$ mg/dL
OGTT (75 g): nach 1 Std.		$> 180$ mg/dL
OGTT (75 g): nach 2 Std.	140 - 200 mg/dL: gestörte Glucose- toleranz (IGT) $> 200$ mg/dL: Diabetes mellitus	$> 153$ mg/dL

\*Ein Gestationsdiabetes liegt vor, wenn mindestens zwei der obigen drei Grenzwerte erreicht oder überschritten werden. Erreicht oder überschreitet nur ein Wert die oben angegebenen Grenzen, so liegt eine eingeschränkte Glucosetoleranz (IGT) vor.

## Ursachen

Der Typ 2 Diabetes lässt sich nach dem derzeitigen Stand nicht auf einen einzigen pathogenetischen Mechanismus zurückführen. Die Insulinresistenz im Skelettmuskel und im Fettgewebe scheint ein besonders wichtiger und zentraler, in verschiedene Richtungen interagierender Effekt zu sein. Nach vorherrschender Meinung kommt eine Insulinresistenz klinisch zum Tragen, wenn eine genetische Disposition besteht und ungünstige Faktoren des Lebensstils hinzukommen; bei letzterem spielt die Adipositas die Hauptrolle. Im Allgemeinen ist jedoch zusätzlich eine gestörte Insulinsekretion erforderlich, damit die Erkrankung manifest wird. Solange die pankreatischen  $\beta$ -Zellen die Insulinresistenz kompensieren können, bleibt die Glukosetoleranz normal.

## Manifestation des Typ 2 Diabetes – Zwei notwendige Komponenten



Bei den meisten Patienten sind beide Komponenten in einer komplexen Weise gestört.

### Insulinresistenz

Die Insulinresistenz hat vorwiegend Auswirkungen auf den Stoffwechsel von Skelettmuskulatur und Leber. 70 bis 80 % der aufgenommenen Glukose wird im Skelettmuskel metabolisiert. Bei Adipösen ist die Glycogensynthese und die Glucoseverwertung im Muskel reduziert, was zu einer Hyperglykämie führt. Die Leber als weiteres maßgeblich wichtiges Organ der Glukoseregulation ist bei Insulinresistenz ebenfalls beeinträchtigt. Insulin hemmt üblicherweise die Gluconeogenese. Eine Insulinresistenz hat demzufolge eine vermehrte Glucoseausschwemmung in den Blutkreislauf zur Folge, was ebenso wie die gestörte Glucoseverwertung in der Muskulatur zur Hyperglykämie führt. Besteht eine Adipositas erst seit kurzer Zeit und ist die endokrine Pankreasfunktion ungestört, kommt es klinisch noch nicht zur Ausbildung eines Diabetes mellitus, da hohe Insulinspiegel ein Ansteigen des Blutzuckers verhindern. Im Laufe von Jahren mit Zunahme der Insulinresistenz und Abnahme der sekretorischen Funktion der Betazellen entwickelt sich ein manifester Diabetes mellitus. Nach mehreren Jahren nimmt üblicherweise die Insulinproduktion des Pankreas ab, so dass sich eine Hypoinsulinämie einstellt. Der Diabetiker wird spätestens dann insulinpflichtig. Diese Mechanismen erklären auch, weshalb man beim adipösen Diabetiker sowohl normale als auch erhöhte und erniedrigte Insulinspiegel messen kann.

Aus pathophysiologischer Sicht ist daher beim Typ 2 Diabetiker die Verbesserung der Insulinresistenz vorrangig. Dies gelingt beim adipösen Diabetiker durch eine Reduktionskost und ein körperliches Ausdauertraining gleichermaßen gut. Dreiviertel aller Diabetiker sind nicht mehr hyperglykämisch, wenn sie diese nichtmedikamentöse Therapie erfolgreich absolviert haben. Mit zunehmendem Alter und Fortschreiten der Insulinresistenz stellt sich gewöhnlich wieder ein klinisch manifester Diabetes ein. Aufgrund der verbleibenden Lebensspanne ist die Stoffwechselstörung dann hinsichtlich der Genese von arteriosklerotischen Folgekrankheiten jedoch weniger bedeutend. Auch bei der medikamentösen Therapie sollte darauf geachtet werden, dass sie ursächlich wirkt (z. B. Metformin) und nicht die Hyperinsulinämie verstärkt (z. B. Sulfonyl-Harnstoffe).

### Entwicklung des Typ 2 Diabetes

Insulinsensitivität	Insulinsekretion	Pathogenese des Typ 2 Diabetes	Makroangiopathie (Inzidenz)
100 %	100 %	normaler Glucosestoffwechsel	
70 %	150 %	gestörter Glucosestoffwechsel	10 %
50 %	70 - 100 %	gestörte Glukosetoleranz	40 %
30 %	50 %	Typ 2 Diabetes	50 %

## Insulinsekretionsstörung

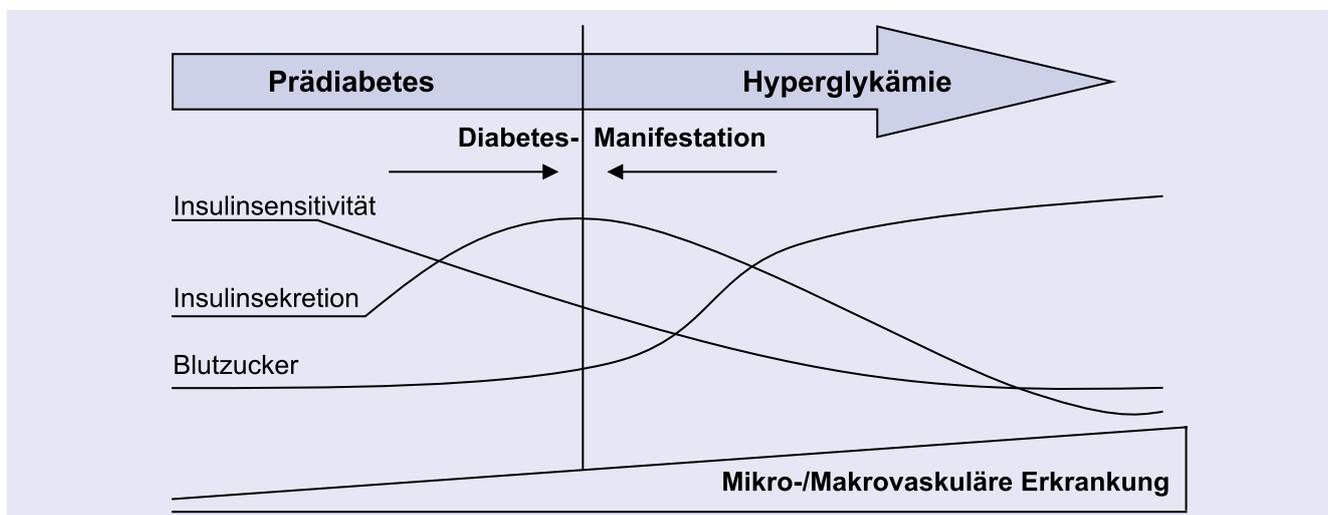
Man ging von folgendem Konzept aus: Die Insulinresistenz bahnt die Hyperglykämie über Jahre und Jahrzehnte an, die unzulängliche und später auch „erschöpfte“ Insulinsekretion führt sie schließlich herbei und die Hyperglykämie wiederum verschärft die Sekretionsstörung. Nach neueren Befunden können jedoch die beiden Hauptfaktoren, die Insulinresistenz und die gestörte Insulinsekretion, nebeneinander und bereits in einer frühen prädiabetischen Phase auftreten. Die Vorstellung einer infolge Insulinresistenz schließlich erschöpften Insulinsekretion ist also vermutlich nur ein Aspekt der Beziehung. Bedeutsam für den zeitlichen Verlauf der Pathogenese des Typ 2 Diabetes dürfte auch sein, dass die Insulinsekretion mit dem Alter sinkt und dass der altersbedingte Rückgang durch genetische Faktoren (und Umweltfaktoren?) beschleunigt oder akzentuiert sein kann. Hinzu kommt: Die Insulinresistenz erreicht zu Beginn der diabetischen Phase eine neue Qualität, indem sie sich auf die Leber ausweitet. Der Wegfall der insulinbedingten Gluconeogenese-Hemmung bewirkt eine gesteigerte hepatische Glucoseproduktion.

Die Häufung des Typ 2 Diabetes in bestimmten Familien und ethnischen Gruppen deutet auf einen ausgeprägten genetischen Hintergrund dieser Erkrankung hin. Es sieht aber so aus, als ob Umweltfaktoren wie Überernährung und Bewegungsarmut notwendig sind, um die entsprechenden Gene zu „demaskieren“. Das lebenszeitliche Risiko der Nachkommen von Typ 2-Diabetikern, selbst die Erkrankung zu entwickeln, beträgt im Mittel etwa 40 %, wenn ein Elternteil einen Typ 2 Diabetes hat. Bei mütterlichem Typ 2 Diabetes ist es etwas höher als bei väterlichem. Wenn beide Eltern einen Typ 2 Diabetes haben, ist das Risiko der Nachkommen noch höher. Streng genommen könnte der familiäre Risikozusammenhang beim Typ 2 Diabetes – zumindest teilweise – auch auf gemeinsamen Umweltfaktoren, wie z. B. Ernährung und Bewegungsverhalten, beruhen. Es ist letztendlich auch noch nicht klar, was eigentlich vererbt wird: eine Disposition zur Adipositas, zur Insulinresistenz, zu einer Kombination aus Adipositas und Insulinresistenz oder zu einer gestörten Betazellfunktion.

Nach vorliegenden Befunden gibt es bei gesunden Menschen mit positiver Typ 2 Diabetes-Familienanamnese eine signifikante Prädisposition zur abdominellen Fettleibigkeit. Die abdominelle Adipositas erwies sich als das konstanteste (erbliche) Risikomerkmale in solchen Familien, danach folgte die gestörte Insulinsekretion und erst auf dem dritten Rang die Insulinresistenz. Die Stoffwechselrate war bei gesunden Nachkommen von Typ 2 Diabetikern signifikant geringer als bei gematchten Kontrollpersonen. Der Unterschied war groß genug, um diese Nachkommen zur Gewichtszunahme zu prädestinieren.

Insulinsekretions-Anomalien wurden in der bereits erwähnten Studie an 300 erstgradigen Verwandten von Typ 2-Diabetikern ebenso früh gefunden wie eine Insulinresistenz. Wahrscheinlich ist das (frühzeitige) Zusammenwirken der beiden Phänomene die häufigste Konstellation, die zum Typ 2 Diabetes führt. Auch an dieser Stelle taucht wieder die Frage nach dem „Defekt X“ auf, der beiden Phänomenen zugrunde liegen könnte. Das Fettgewebe im Zustand der Adipositas als Quelle von Molekülen, wie z. B. TNF-alpha oder Resistin, die eine Insulinresistenz und möglicherweise weitere Störungen, wie z. B. eine Hypertonie, herbeiführen und unterhalten können, ist zwar unter Experten als Defekt X nicht mehrheitsfähig, als konstantestes (Erb-)Merkmal in Diabetikerfamilien aber zumindest der weiteren Aufmerksamkeit zu empfehlen.

## Manifestation des Typ 2 Diabetes



## Koronare Herzkrankheit (KHK)

Der wichtigste Auslöser für eine Arteriosklerose ist neben einem hohen Blutdruck eine erbliche Veranlagung, falsche Ernährung und damit verbunden Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen, aber auch Stoffwechselerkrankungen wie den Typ 2 Diabetes und seine Vorstufe, die Insulinresistenz. Dem Übergewicht kommt dabei oft die entscheidende Schrittmacherfunktion zu. Ganz wichtig ist eine frühe und angemessene Behandlung jeder einzelnen Erkrankung sowie eine Umstellung der Lebensweise.

Die Atherosklerose als entscheidende Grundlage der Makroangiopathie ist der Hauptbrennpunkt der Risikofaktoren-Kombination des metabolischen Syndroms. Es präsentiert ein atherogenes Lipoproteinprofil, verstärkt die Lipoprotein-Oxidation und erleichtert damit die Lipidakkumulation in Schaumzellen, fördert die Adhäsion von Blutzellen an das Gefäßendothel, übt einen Wachstumsreiz auf glatte Muskelzellen aus und induziert die verstärkte Bildung prothrombotischer und antifibrinolytischer Faktoren (Rett, 1999).

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehen dem Typ 2 Diabetes oft um Jahre voraus: 50 % der Typ 2 Diabetiker haben schon bei der Diagnose eine Makroangiopathie oder Hypertonie, 30 % bereits eine mikrovaskuläre Erkrankung oder Mikroalbuminurie. Dies unterstreicht die Bedeutung der prädiabetischen Phase für die Entwicklung der vaskulären Komplikationen. Eine gegenüber gleichaltrigen Gesunden vergrößerte Intima-Media-Dicke ist bereits bei gestörter Glucosetoleranz nachweisbar (Häring, 1999).

In einer amerikanischen Metaanalyse wurde die jährliche Zahl der Fälle von koronarer Herzerkrankung (KHK) ermittelt, die der Insulinresistenz zuzuschreiben sind, und zwar bei Typ 2 Diabetikern und Nichtdiabetikern. Die Prävalenz der Insulinresistenz betrug hier 12 % bei den Nichtdiabetikern und 92 % bei den Typ 2 Diabetikern. Die Insulinresistenz erhöhte das KHK-Risiko bei den betroffenen Nichtdiabetikern um das 1,5fache und bei den Typ 2 Diabetikern um etwa das Doppelte (RR = 1,95).

Die absoluten Zahlen werfen ein ganz neues Licht auf das Problem, denn sie zeigen sein Ausmaß im nicht-diabetisch-prädiabetischen Bereich: Jährlich gibt es in den USA 1,1 Mill. Fälle von KHK. Von den 929.000 Fällen bei Nichtdiabetikern kommen 162.000 (17 %) bei Insulinresistenz vor, 58.000 davon beruhen nach Einschätzung der behandelnden Ärzte auf der Insulinresistenz. Von den 171.000 Fällen von KHK bei Typ 2 Diabetikern ist bei 164.000 (96 %) gleichzeitig eine Insulinresistenz nachweisbar, die nach Einschätzung der Ärzte in 80.000 Fällen auch Grundlage der KHK ist.

Danach wäre die Insulinresistenz verantwortlich für 46,8 % der jährlichen KHK-Fälle bei Typ 2 Diabetikern, 6,2 % der KHK-Fälle bei Nichtdiabetikern und 12,5 % aller KHK-Fälle in der US-Bevölkerung. Immerhin 42 % der KHK-Fälle, die der Insulinresistenz zuzuschreiben sind, betreffen Nichtdiabetiker.

Die Assoziation der Adipositas mit kardiovaskulären Risikofaktoren lässt vermuten, dass die koronare Herzkrankheit (KHK) gehäuft vorkommt. Inzwischen ist geklärt, dass die Adipositas nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK ist, sondern gleichzeitig Ursache für andere bedeutende Risikofaktoren. Aufgrund der Daten der Nurses Health Study wurde errechnet, dass die Adipositas an der Entstehung eines Herzinfarktes einen Anteil von 37 % hat.

Die Entstehung eines Herzinfarktes hängt nicht nur von der Körperfettmasse, sondern auch von der Fettverteilung ab. Personen mit abdominaler Fettverteilung erleiden etwa doppelt so häufig einen Herzinfarkt wie solche mit einer peripheren Fettverteilung. Das trifft für Männer und Frauen gleichermaßen zu und ist weitgehend altersunabhängig.

Nicht nur ein erhöhtes Gewicht, sondern auch eine Gewichtszunahme führt gehäuft zu einer KHK. Wer bis zu 20 kg zunimmt, erhöht sein Risiko für eine KHK um ca. 50 %, wer mehr als 20 kg zunimmt, sogar um mehr als das Doppelte. Umgekehrt vermindert eine Gewichtsreduktion um 10 % die KHK-Rate bei Männern um 20 % (FRAMINGHAM-Studie). Die Adipositas beeinflusst auch den Verlauf eines Herzinfarktes negativ. Adipöse weisen eine erhöhte Akutsterblichkeit bei Herzinfarkt auf, verbleiben länger in der Klinik und werden in der Folgezeit häufiger in Krankenhäusern erneut wieder aufgenommen.

# Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)

Das National Institutes of Health (NIH) definiert das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) folgendermaßen: Es besteht eine Oligo- oder Amenorrhoe in Kombination mit einer klinischen und/oder laborchemischen Hyperandrogenämie. Andere Erkrankungen der Hypophyse, der Nebenniere und des Ovars müssen ausgeschlossen sein. Nach dieser weit gefassten Definition leiden fast 10 % der Frauen im gebärfähigen Alter unter den Symptomen eines PCOS. Daneben bestehen häufig weitere Symptome wie Hirsutismus, Adipositas und ein unerfüllter Kinderwunsch. Die klassischen polyzystischen Ovarien können nur bei 70 % der Patientinnen nachgewiesen werden.

Bereits im Jahre 1921 beschrieben die Franzosen C. Achard und J. Thiers eine Assoziation der Hyperandrogenämie mit einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Sie nannten das Phänomen den „diabetes des femmes a barbe“, den Diabetes bärtiger Frauen. Ein Großteil der Patientinnen weist tatsächlich eine erhöhte Insulinresistenz auf, die mit dem metabolischen Syndrom und seinen Folgeerkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere AVK verknüpft ist. Erst in den letzten zehn Jahren wurde dieses Konzept erneut aufgegriffen und verschiedene internationale Pilotstudien konnten einen günstigen Effekt des Metformins und anderer Insulinsensitizer (Glitazone) auf die Hyperandrogenämie und Zyklusregulierung beim PCOS demonstrieren. Auch in Hinblick auf den unerfüllten Kinderwunsch zeigen die Insulinsensitizer in klinischen Untersuchungen positive Erfolge.

## PCOS nach NIH-Kriterien 1990

- chronische Anovulation (Oligo- oder Amenorrhoe)
- klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus

## PCOS nach Rotterdam-Kriterien 2003 (ESHRE/ASRM)

Die Europäische Gesellschaft für Human-Reproduktion und Embryologie (ESHRE) und die Amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) haben auf einem Kongress in Rotterdam im Jahr 2003 die so genannten Rotterdam-Kriterien für PCOS erneut definiert. Demnach müssen zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein:

- chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe)
- klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus
- polyzystische Ovarien

Beim PCOS sezerniert die Hypophyse eine erhöhte Menge an luteinisierendem Hormon (LH) und im Verhältnis dazu wenig follikelstimulierendes Hormon (FSH). Dies führt am Ovar zu einer vermehrten Bildung von Östrogen und Testosteron. In der Nebenniere wird die Synthese von Testosteron, Androstendion und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) angeregt. Die Androgene werden teilweise im Fettgewebe azyklisch in Östrogene umgewandelt. Diese stimulieren in der Hypophyse die LH-Sekretion, so dass der bestehende Mechanismus verstärkt wird. Ein weiterer Mechanismus in der Entstehung des Hyperandrogenismus ist die verminderte Bildung von Sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) in der Leber. Die erniedrigte SHBG-Konzentration führt zu einer erhöhten Menge an biologisch aktiven Androgenen. Bei Vorliegen einer Insulinresistenz führt die Hyperinsulinämie zu einer Stimulation der LH-Sekretion, einer Reduktion der SHBG-Produktion und einer Stimulation der adrenalen und ovariellen Androgensynthese und verstärkt somit den Circulus vitiosus des PCOS. Zudem führt der Hyperandrogenismus zur Entwicklung einer Kapsel fibrose des Ovars, die zum einen die Ovulation erschwert und zum anderen die zum Follikelwachstum notwendige Wirkung des FSH blockiert.

Das PCOS zeigt eine familiäre Häufung, so dass eine genetische Komponente in der Ätiologie dieser Erkrankung anzunehmen ist. Bisher liegen von verschiedenen Studien jedoch sehr heterogene Ergebnisse vor. Auf der Suche nach möglichen Kandidatengenen werden zur Zeit folgende Systeme untersucht: Die Signalkaskade des Insulins (Insulin-Rezeptor-Substrat-1 und -2, Insulin-Rezeptor, Insulin-Promotor), der Fettstoffwechsel (Leptin), der Peroxisome-Proliferator-Aktivator Gamma (PPAR $\gamma$ ), Nebennierenenzyme (CYP 11a, 3 $\beta$ -HSD Typ 1 und 2, 17 $\beta$ -HSD), das Ovar beeinflussende Faktoren (Inhibin, Follistatin) und andere (Calpain 10 und andere). Bislang lassen sich von den gewonnenen Erkenntnissen keine diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen ableiten.

## Diagnostik

Nach den NIH Konsensus Kriterien ist das PCOS eine Ausschlussdiagnose, so dass eine weiterführende Labordiagnostik oftmals unerlässlich ist. Im Falle einer Oligomenorrhoe empfiehlt sich als Entnahmezeitpunkt der hormonellen Parameter die frühe Follikelphase (3. bis 5. Tag), wobei die Menstruationsblutung hierbei auch medikamentös induziert sein kann. Bei Amenorrhoe ist der Zeitpunkt der Diagnostik beliebig. Die basale Diagnostik umfasst die Bestimmung von **Testosteron, LH, FSH, Östradiol, Progesteron, 17-OH-Progesteron, Prolaktin, Androstendion, DHEAS** und **SHBG** im Serum. Typischerweise finden sich beim PCOS erhöhte Testosteron-, Androstendion- und gelegentlich diskret erhöhte DHEAS-Werte. Charakteristisch ist ebenfalls ein erhöhter LH/FSH-Quotient (Quotient  $> 2$ ). Progesteron und SHBG sind meist erniedrigt.

Zur Abschätzung des zu erwartenden Therapieerfolges einer Behandlung mit Metformin sollte das Ausmaß der Insulinresistenz bei Diagnosestellung des PCOS und im Verlauf unter Therapie ermittelt werden. Als Goldstandard zur **Bestimmung der Insulinresistenz (IR)** wird der „Euglykämische Hyperinsulinämische Clamp Test“ angesehen. Dieser ist jedoch für den Routineeinsatz in der Praxis zu aufwendig und kostenintensiv. Aus diesem Grund sind verschiedene Verfahren entwickelt worden, um die Insulinresistenz und Insulinsensitivität (IS) mit einfachen Methoden zu ermitteln. Als Alternative steht der Homeostasis Model Assessment Test (**HOMA**) zur Verfügung, für den die Bestimmung der **Nüchternwerte für Blutzucker und Insulin** ausreicht. Werte  $> 2$  gelten als insulinresistent.

## Therapie

Die therapeutischen Ansätze orientieren sich üblicherweise nach der im Vordergrund stehenden klinischen Symptomatik. Bei Hirsutismus wird eine orale kontrazeptive Therapie insbesondere mit antiandrogener Komponente favorisiert. Niedrig dosierte Glukokortikoide (z. B. Dexamethason 0,25 mg/die) können zur Suppression der adrenalen Steroidsynthese genutzt werden. Bei Adipositas ist eine diätetische Kalorienrestriktion anzustreben. In den letzten Jahren rücken immer mehr die metabolischen Aspekte des PCOS in den Mittelpunkt des Interesses. Die Behandlung des PCOS sollte neben der klassischen antiandrogenen Therapie daher die Pathomechanismen mit berücksichtigen, die zur Entstehung eines PCOS beitragen. In den letzten 10 Jahren konnten verschiedene Pilotstudien einen günstigen Effekt des Metformins und anderer Insulinsensitizer (Glitazone) auf die Hyperandrogenämie und Zyklusregulierung beim PCOS nachweisen. Metformin und Glitazone können den circulus vitiosus der Hyperandrogenämie durchbrechen und einen neuen effektiven Therapieansatz in der Behandlung des PCOS bieten.

## Metformin

In Ergänzung zu den bewährten gynäkologischen Therapieoptionen eröffnet die Berücksichtigung der Insulinresistenz des PCOS neue therapeutische Möglichkeiten. Auch wenn die Insulinresistenz nicht die alleinige Ursache für die Entstehung eines PCOS darstellt, so verstärkt die begleitende Hyperinsulinämie durch eine Steigerung der ovariellen und adrenalen Androgenproduktion den Circulus vitiosus des PCOS. Die Erfolge der Metforminbehandlung wurden in zahlreichen internationalen Studien belegt.

Metformin verbessert die Hyperandrogenämie, die Ovulations- und Schwangerschaftsrate und senkt das LDL-Cholesterin und den Blutdruck. Positive Effekte der Metformintherapie fanden sich auch in Kombination mit anderen Therapieoptionen. So verbesserte die Metformingabe in einigen Studien die Schwangerschaftsrate bei Clomifen-Induktion und im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation, gleichzeitig fand sich unter Metformin ein vermindertes Risiko für ein Überstimulationssyndrom und von Mehrlingsschwangerschaften. Erste Studien belegen die Überlegenheit der Metformintherapie versus Clomifeninduktion in der Kinderwunschbehandlung. Unter Metformin zeigten sich im Vergleich zu Clomifen erhöhte Schwangerschaftsraten und verminderte Frühabortraten. Auch eine Kombination von Metformin mit oralen Kontrazeptiva und Antiandrogenen wurden erfolgreich zur Behandlung von Zyklusstörungen, Hirsutismus und Akne eingesetzt. Die positiven Effekte der Metformintherapie werden zum größten Teil auf die Senkung der Hyperinsulinämie zurückgeführt. Darüber hinaus konnte ein direkter Effekt des Metformins auf die ovarielle und adrenale Androgenbildung gezeigt werden. Daten verschiedener Arbeitsgruppen zeigen, dass diese ovarielle und adrenale

Komponente möglicherweise sogar entscheidend ist, da auch nicht insulinresistente PCOS-Patientinnen von einer Metformingabe profitieren. Trotz der fehlenden Zulassung ist Metformin international als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des PCOS anerkannt. Orale Antidiabetika und somit auch Metformin werden allgemein als potentiell teratogen und in der Schwangerschaft als kontraindiziert angesehen. Eine Fortführung der Metformingabe in der Schwangerschaft ist derzeit Gegenstand kontroverser Diskussionen. Erste Studien zum Einsatz von Metformin bei schwangeren PCOS-Frauen ergaben keine erhöhten Raten an Entwicklungsverzögerungen oder Missbildungen der Embryonen oder Föten. Es zeigte sich sogar eine Reduzierung der Fälle von Gestationsdiabetes und Frühaborte. Da die aktuelle Datenlage noch nicht ausreichend ist, wird die Fortführung der Metformingabe in der Schwangerschaft nicht generell empfohlen. Sie sollte derzeit nur bei Frauen mit bereits stattgehabtem Frühabort in Erwägung gezogen werden.

Metformin sollte zur Minimierung gastrointestinaler Nebenwirkungen in der ersten Woche nur in halber Dosierung eingenommen werden. Die Gabe sollte jeweils zu oder nach einer Mahlzeit erfolgen. Auch bei normalgewichtigen Frauen treten unter Metformingabe keine Hypoglykämien auf.

### **Glitazone**

Sie gehören ebenfalls zu den Insulinsensitizern und verringern über eine Stimulation des PPAR $\gamma$  die Insulinresistenz im Fett-, Muskel- und Lebergewebe. Aufgrund der möglichen Gewichtszunahme unter Glitazonen und der deutlich höheren Kosten stellen sie derzeit trotz der sonst ebenfalls vielversprechenden Datenlage in der Behandlung des PCOS nur bei Metforminunverträglichkeit eine Alternative dar.

Aufgrund der in Deutschland fehlenden Zulassung für die Indikation PCOS können Insulinsensitizer (Metformin, Glitazone) nur im Rahmen klinischer Studien oder „offlabel“ im Sinne eines Heilversuches eingesetzt werden. Die Kosten der Therapie muss die Patientin selber tragen, da eine Erstattung durch die Krankenkassen nicht erfolgt.

### **Metabolisches Syndrom rechtzeitig behandeln**

Die bis dato in der Behandlung des PCOS zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten sind, insbesondere in Hinblick auf einen unerfüllten Kinderwunsch und die Adipositas, oftmals unzureichend und bedeuten für manche betroffene Patientin einen langen Leidensweg. Metformin und Glitazone können den circulus vitiosus der Hyperandrogenämie durchbrechen und einen neuen effektiven Therapieansatz in der Behandlung des PCOS bieten.

Bei allen betroffenen Patientinnen sollte nach der Diagnosesicherung und Therapieeinleitung durch den betreuenden Gynäkologen in Kooperation mit einem Internisten frühzeitig eine Behandlung des metabolischen Syndroms begonnen werden, um kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen.

# Laboruntersuchungen

Um einen Diabetes, adipositas-assoziierte Risiken und Folgeerkrankungen frühzeitig und effektiv zu erkennen, stehen alters- und stadiengerechte labordiagnostische Präventionsleistungen zur Verfügung, die in sinnvollen Panels zusammengefasst werden können:

## **Basisdiagnostik**

Nüchtern-Glucose, HbA1c, OGTT, Harnsäure, Kreatinin, TSH, Albumin im Urin

## **Stadieneinteilung des iGT, Prädiabetes, Diabetes mellitus Typ II**

Insulin, C-Peptid

## **Insulinresistenz**

- a) Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL
- b) HOMA (frühe und mittlere Insulinresistenz, nicht bei Sekundärversagen der  $\beta$ -Zelle),
- c) Proinsulin, intakt (fortgeschrittene Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes, makrovaskuläre Komplikationen)
- d) Adiponectin (frühe Insulinresistenz, Prädiktor Typ 2 Diabetes)

## **KHK-Risikolabor**

Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, CRP sensitiv, Lp(a), Homocystein

## **kardiale Marker**

Troponin I, BNP (prädiktiver Marker bei Koronarsyndrom)

## **oxydativer Stress**

TAS, Malondialdehyd

## **Diabetische Nephropathie**

Urin: Gesamteiweiß, Albumin, IgG, Alpha1-Mikroglobulin

## **Diabetes assoziierte Infektionen**

Harnwegsinfekte: Uricult, Asymptomatische Bakteriurie bei Frauen mit Diabetes: Screening, Hautinfektionen, Fußinfektionen

	Kind	Jugendlicher	Erwachsener	Senium
<b>Basisdiagnostik</b> Nüchtern-Glucose, HbA1c, OGTT, Harnsäure, Kreatinin, TSH, Albumin im Urin	X	X	X	X
<b>Insulinresistenz:</b>				
a) <b>Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL</b>	X	X	X	X
b) <b>HOMA: Insulin + Nüchtern-Glucose</b> (frühe Insulinresistenz)	X	X	X (kein Diabetes)	X (kein Diabetes)
c) <b>Proinsulin, intakt</b> (späte Insulinres. bei Typ 2-DM, makrovask. Kompl.)			X (beim Diabetiker)	X (beim Diabetiker)
d) <b>Adiponectin</b> (frühe Insulinresistenz, Prädiktor Typ 2 Diabetes)	(X)	X	X (kein Diabetes)	X (kein Diabetes)
<b>Risikolabor</b> Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, CRP sensitiv, Lp (a), Homocystein			X	X
<b>kardiale Marker</b> Troponin I, BNP (prädiktiver Wert bei Koronarsyndrom)			X (beim Diabetiker)	X (beim Diabetiker)
<b>Diabetische Nephropathie</b> Urin: Gesamteiweiß, Albumin, IgG, Alpha1-Mikroglobulin			X (beim Diabetiker)	X (beim Diabetiker)
<b>Diabetes assoziierte Infektionen</b> Harnwegsinfekte: Uricult, Asymptomatische Bakterurie			X (beim Diabetiker)	X (beim Diabetiker)
<b>oxidativer Stress</b> TAS, Malondialdehyd			X (beim Diabetiker)	X (beim Diabetiker)
<b>Zusatzanalytik</b>			Frau ggf. Testosteron, DHEAS, SHBG, LH, FSH, Östradiol, Prolaktin, Cortisol. Thrombophiliescreening (vor allem bei Rauchern)	Mann: PSA

## Einzelparameter

### HOMA-Score

Als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinresistenz (IR) wird der „Euglykämische Hyperinsulinämische-Clamp Test“ angesehen. Dieser ist jedoch für den Routineeinsatz in der Praxis zu aufwendig und kostenintensiv. Eines der am häufigsten eingesetzten Verfahren für die Diagnostik der frühen Insulinresistenz ist der Homeostasis-Model-Assessment Test (HOMA), der sowohl die Insulinresistenz als auch die Betazellfunktion berechnen kann. Dieser Index reflektiert die hepatische Insulinsensitivität oder Insulinresistenz und die basale hepatische Glucoseproduktion und korreliert gut mit dem Clamp Test.

$$\text{HOMA (IR)} = (\text{Nüchtern-Insulin [mU/L]} \times \text{Nüchtern-Glucose [mg/dL]} \times 0,055) / 22,5$$
  
Insulinresistent: > 2

### Lipide: Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Lipoprotein (a)

Hyper- und Dyslipoproteinämien sind nach wie vor der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung. Übergewicht, Essgewohnheiten und Bewegungsmangel sind die häufigsten Ursachen erhöhter Cholesterinspiegel. Ab 200 mg/dL Gesamtcholesterin steigt das Risiko eines Herzinfarktes steil an und zeigt bereits bei 250 mg/dL eine Verdoppelung, bei 300 mg/dL eine Vervierfachung. Wie die Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenz-Studie (GRIPS) zeigte, ist vor allem das Low density Lipoprotein (LDL) eng mit der vorzeitigen Entwicklung koronarer Veränderungen verknüpft. Dem oxidierten LDL (oxLDL) kommt dabei eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Atherosklerose zu, indem es die protektive Funktion des vaskulären Endothels beeinträchtigt. OxLDL wird von Makrophagen der Intima aufgenommen, es entstehen sog. „Schaumzellen“. LDL-Werte sollten nie isoliert, sondern immer im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren gesehen werden. Eine fettarme Diät, Gewichtskorrektur und regelmäßige Bewegung können zu einer deutlichen Lipidreduktion beitragen.

Lipoprotein (a) wirkt zum einen selbst atherogen, zum anderen greift es aufgrund seiner großen Strukturähnlichkeit mit Plasminogen hemmend in den Ablauf der Fibrinolyse ein und wirkt so dem Abbau thrombotischen Materials entgegen. Lp(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor, der über einen eigenen Stoffwechsel verfügt. Bei Konzentrationen über 30 mg/dL besteht ein 2-fach erhöhtes KHK-Risiko, vor allem, wenn gleichzeitig LDL erhöht ist (5-fach erhöhtes Risiko).

### C-Reaktives Protein, sensitiv (CRPs)

Die Arteriosklerose wird zunehmend als eine inflammatorische Reaktion in der Gefäßwand verstanden. Dieses lokale Geschehen wird durch eine geringgradige systemische inflammatorische Antwort begleitet. Solche Entzündungsreaktionen korrelieren mit den CRP-Serumwerten. CRPs ist ein Risikofaktor für Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Verschlusskrankheit, gefäßbedingte Todesfälle. Um CRP als Risikofaktor zu verwenden, muss eine Messmethode gewählt werden, die auch den niedrigen Bereich gut erfasst und deshalb als high-sensitiv-CRP (CRPs) bezeichnet wird.

Zur Bewertung wird eine Eingruppierung in drei Bereiche vorgeschlagen:

CRPs-Messwert (mg/L)	CRPs bedingtes Risiko
< 0,56	1,0-fach
0,56 - 1,14	1,1 - 2,9-fach
1,15 - 2,10	1,6 - 4,3-fach
> 2,10	1,8 - 4,6-fach

(Circulation 2003, 107: 499-511 AHA / CDC Scientific Statement)



Die Hochrisikogruppe hat gegenüber der niedrigen ein um den Faktor 2,0 erhöhtes relatives Risiko. Die Einteilung beruht auf Messungen von über 40.000 Patienten. Da CRP als Akute-Phase-Protein bei vielen entzündlichen Erkrankungen erhöht ist, sollten Patienten mit akuter Entzündung oder Trauma erst 3 Wochen nach Abklingen der Symptomatik untersucht werden. Es ist eine zweimalige Messung ratsam, um asymptomatische Infektionen zu berücksichtigen. Bei sehr hohen CRPs-Werten von über 7,0 mg/L sollte an nicht kardiovaskulär bedingten Entzündungen gedacht werden.

## Homocystein

Homocystein ist eine schwefelhaltige Aminosäure, die bei der Demethylierung der essentiellen Aminosäure Methionin entsteht. Homocystein ist kein Baustein für Proteine und muss daher über den Remethylierungsweg (Folsäure- und Vitamin B12-abhängig) oder den Transsulfatierungsweg (Vitamin B6-abhängig) wieder abgebaut werden.

Wichtige Ursachen für erhöhte Homocysteinspiegel sind Mutationen von Enzymen des Remethylierungsweges wie der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), und/oder ein Mangel an Vitamin B6, B12 oder Folsäure. Der verlangsamte Abbau steigert die Homocysteinkonzentrationen im Blut und damit die toxische Wirkung von Homocystein auf Gefäßendothelien.

Homocystein ist ein Risikofaktor für:

### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Eine klare Korrelation zwischen Homocysteinspiegel und Mortalität wurde in einer prospektiven Studie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung festgestellt:

HC-S*	< 9	9 - 14,9	15 - 19,9	> 20
MF**	1,0	1,9	2,8	4,5

\* Homocysteinspiegel in  $\mu\text{mol/L}$     \*\* Mortalitätsfaktor innerhalb von 5 Jahren

Diabetiker mit Hyperhomocysteinämie sind besonders stark gefährdet!

### Tiefe Venenthrombosen

Ein erhöhtes Homocystein kann für ca. 10 % der thromboembolischen Ereignisse verantwortlich gemacht werden.

In einer aktuellen Studie<sup>1</sup> wiesen 70 Patienten mit venöser Thrombose oder Lungenembolie mit 13  $\mu\text{mol/L}$  gegenüber 9  $\mu\text{mol/L}$  signifikant erhöhte Homocysteinspiegel auf. Das relative Risiko lag bei 3,3.

### Schlaganfall

Patienten mit einem erhöhten Homocystein weisen ein 2,5-faches relatives Risiko auf, einen Schlaganfall zu erleiden.

### Therapieempfehlungen

Vor der Therapie empfiehlt sich die Bestimmung der Vitamine Folsäure, B6 und B12, um einen evtl. bestehenden Vitaminmangel gezielt beheben zu können. Die Indikationsstellung einer Vitamingabe zum bloßen Zwecke der Senkung erhöhter Homocysteinwerte wird heute eher kritisch bewertet, da es trotz Normalisierung der Homocysteinspiegel nicht zu einer Verringerung des Gefäßrisikos kommt.

## Troponin T

Der Troponinkomplex umfasst drei Strukturproteine (Troponin T, Troponin I, Troponin C), die Bestandteil von Herz und Skelettmuskulatur sind. Die kardialen Isoformen von Troponin I und T finden sich nicht in der Skelettmuskulatur, so dass mit spezifischen Antikörpern ausschließlich kardiales Troponin nachgewiesen werden kann. Gegenüber der Aktivitätsbestimmung von Creatinkinase (CK) und ihrem Isoenzym CK-MB besteht hier ein deutlicher Spezifitätsgewinn.

Aktuell kommt in unserem Labor der hoch sensitive Troponin T-Test der Firma Roche zum Einsatz, der ggf. bereits nach etwa drei bis vier Stunden eine Herzzellschädigung anzeigt. Damit können Patienten mit den Symptomen eines akuten Myokardinfarktes in einer frühen Phase diagnostiziert werden. Der Referenzbereich wird (nach den Vorgaben der Fachgesellschaften) mit  $< 0,014 \mu\text{g/L}$  angegeben, was der 99. Perzentile eines gesunden Studienkollektives entspricht.

Durch die Möglichkeit, mit dem hoch sensitiven Troponin T-Test sehr geringe Mengen an Troponin nachzuweisen, können jetzt bereits frühzeitig leichte und auch chronische Schäden der Herzmuskulatur erfasst werden. Allerdings bestätigt damit ein erhöhter Wert nicht mehr automatisch die Verdachtsdiagnose eines akuten Myokardinfarktes (AMI). Der Cutoff für einen AMI des konventionellen Troponin T lag bei  $100 \text{ ng/L}$ , jetzt sind mit dem hochsensitiven Troponin T-Test bereits Messungen ab  $3 \text{ ng/L}$  möglich.

Eine Troponin T-Erhöhung muss daher immer im klinischen Kontext bewertet werden (Vorhandensein von Symptomen, Ischämiezeichen, entsprechende EKG-Veränderungen oder passende Befunde der Bildgebung), denn ein messbares hsTroponin T kann neben der akuten Ischämie durch jede Ursache, die eine Herzzellschädigung bedingt, messbar werden (z. B. strukturellen Herzerkrankungen, KHK, stabile AP, kleiner Prozentsatz Gesunder, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Diabetes mellitus, Myokarditis, erhöhte Zellwanddurchlässigkeit, apoptotische Prozesse, erhöhter (physiologischer) Zellumsatz, Kardiomyopathie, COPD, Sepsis, Lungenembolie, medikamenteninduzierte Kardiotoxizität, erhöhte Cortisolwerte bei psychischer Belastung).

### In Kürze:

- Früher Ausschluss einer Myokardschädigung (hsTroponinT  $< 0,014 \mu\text{g/L}$ )
- Frühe Erfassung einer Risikokonstellation möglich bei Patienten ohne akute Symptomatik, aber grenzwertig erhöhten hsTroponin T-Werten
- Frühere Detektion ansteigender hs Troponin T-Werte durch erhöhte analytische Sensitivität (Messung bereits ab  $3 \text{ ng/L}$  möglich)
- Die **alleinige** erhöhte hsTroponin-T Konzentration lässt die Diagnose Myokardinfarkt **nicht** zu. Die Bewertung im **klinischen Kontext** ist notwendig (Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, Bildgebung)
- **Kinetik wichtig:**
  1. Messung ggf. nach 3 Stunden, liegt das letzte Schmerzereignis mehr als 6 Stunden zurück, so kann bei Werten  $< 14 \text{ ng/L}$  eine Kontrolle unterbleiben
- Niedrige (unter Cutoff, aber eben messbare) Werte sind ein **unabhängiger Prädiktor** für kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich dem Auftreten von Vorhofflimmern, sie gelten als Marker rekurrenter ischämischer Ereignisse und haben damit das Potential eines Markers zur primären Prävention

## NT-proBNP (pro B-Typ natriuretisches Peptid) als biochemischer Marker für Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz zeigt seit Jahren eine deutlich steigende Prävalenz sowie im fortgeschrittenen Stadium eine hohe Mortalität. Leider wird die Diagnostik oft durch eine mehrdeutige Symptomatik (Dyspnoe) oder weitgehende Symptombefreiheit im Frühstadium erschwert. NT-proBNP ermöglicht nicht nur die Diagnose einer Herzinsuffizienz bei klinisch asymptomatischen Patienten, sondern erlaubt auch eine Aussage über Schwere und Prognose der Herzinsuffizienz sowie eine Verlaufs- und Therapiekontrolle.

B-Typ natriuretische Peptide werden in den Myozyten des linken Ventrikels als Antwort auf einen Dehnungsreiz synthetisiert. BNP und sein biologisch inaktives Signalpeptid NT-proBNP werden in äquimolaren Mengen sezerniert. Im Gegensatz zu BNP wird NT-proBNP ausschließlich renal eliminiert und verfügt so über eine wesentlich längere Plasmahalbwertszeit als BNP. Dadurch reflektiert NT-proBNP hämodynamische Veränderungen über eine längere Zeitspanne (12 h vs 2 h bei BNP).

BNP führt als funktioneller Antagonist von Angiotensin II durch Natriurese zur Senkung der kardialen Druck- und Volumenbelastung. Bei anhaltender Druckbelastung wird BNP kontinuierlich freigesetzt. Eine nachlassende kardiale Pumpleistung kann so über Jahre maskiert werden.

Zahlreiche Studien zeigten, dass die Konzentration von NT-proBNP sehr gut mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion und mit den NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz korreliert.

### Bedeutung in der Labordiagnostik

#### Ausschluss einer chronischen Herzinsuffizienz oder linksventrikulären Dysfunktion bei symptomatischem Verdacht laut Leitlinie ESC

NT-proBNP-Werte < 125 ng/L (alters- und geschlechtsunabhängig) schließen eine Herzinsuffizienz weitestgehend aus. Aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes muss eine Echokardiographie nicht in jedem Fall erfolgen, was mit einer erheblichen Kostenersparnis verbunden ist.

#### Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz bei entsprechender Verdachtssymptomatik (akute Dyspnoe, Ödeme) laut Leitlinie ESC

NT-proBNP cut-off-Werte bei akuter Atemnot und einer GFR > 60 ml/min/1,73qm KOF		
<b>300 ng/L</b>	< 50 Jahre: < 450 ng/L 50 - 75 Jahre: < 900 ng/L > 75 Jahre: < 1.800 ng/L	< 50 Jahre: > 450 ng/L 50 - 75 Jahre: > 900 ng/L > 75 Jahre: > 1.800 ng/L
<b>Herzinsuffizienz ausgeschlossen</b>	<b>Weitere Untersuchungen durchführen</b>	<b>Herzinsuffizienz wahrscheinlich</b>

### Screening asymptomatischer Risikopatienten

#### z.B. Hypertoniker, Diabetiker und Primärprävention (auch als IGeL)

NT-proBNP eignet sich sehr gut zur Identifikation von Risikopatienten, bei denen eine frühzeitige kardioprotektive Therapie eine spätere Herzinsuffizienz verhindern kann. Auch bei Individuen ohne bekanntes kardiales Risiko dient der Wert der integrativen Bewertung des kardiovaskulären Risikos.

### Therapiemonitoring und Verlaufskontrolle

Randomisierte Studien zeigen, dass eine NT-proBNP-geführte Herzinsuffizienztherapie die Morbidität reduzieren kann. Als sinnvoll im ambulanten Bereich wird eine Kontrolle im Intervall von 3 Monaten und ein Zielwert von 1.000 ng/L erachtet. Steigt die NT-proBNP/BNP-Konzentration um mehr als 50 % an, bedeutet dies ein hohes Dekompensations-Risiko. Darüber hinaus kann NT-proBNP/BNP zur Risikostratifizierung bei manifester Herzerkrankung eingesetzt werden. Erhöhte Werte nach klinischer Rekompensation einer dekompensierten Herzinsuffizienz korrelieren mit der Mortalität und dem Rehospitalisierungsrisiko. Niedrige Werte lassen eine gute Langzeit-Prognose erwarten.

### Referenzbereiche

Die Referenzbereiche variieren alters- und geschlechtsabhängig stark und werden durch zahlreiche nichtkardiale Faktoren wie Niereninsuffizienz, Diabetes, Leberinsuffizienz, Hyperthyreose (jeweils mit höheren Plasmakonzentrationen assoziiert) sowie Adipositas (mit niedrigeren Plasmakonzentrationen assoziiert) beeinflusst.

## Totaler antioxidativer Status (TAS) und Malondialdehyd (MDA)

Bei der aeroben Zellatmung (oxidative Phosphorylierung) werden Elektronen von NADH und FADH<sub>2</sub> auf Sauerstoff übertragen, wobei dieser zu Wasser reduziert wird. Diese biochemische Kaskade zur Energiegewinnung arbeitet jedoch nicht völlig „fehlerfrei“, denn 3 - 10 % des Sauerstoffs reagieren zu reaktiven Sauerstoffspezies („freie Radikale“). Neben der Atmungskette existieren noch zahlreiche andere Quellen freier Radikale. Unser primärer antioxidativer Schutz aus endogenen Enzymen und Nahrungsantioxidantien sorgt für einen schnellen Abbau freier Radikale. Unter Belastung wie Rauchen, Stress, Infektionen wird jedoch das antioxidative System oft überfordert. Die überschießende Radikalbildung wird als „oxidativer Stress“ bezeichnet. Dabei werden Zellmembranen, Proteine, Lipide und Erbinformationen geschädigt. Langfristig werden Alterungsprozesse beschleunigt und Erkrankungen wie Karzinome, rheumatische und neurodegenerative Erkrankungen begünstigt. Oxidativer Stress wird auch als unabhängiger Risikofaktor für die Atherosklerose diskutiert.

Die Bestimmung der totalen antioxidativen Kapazität und des Peroxidationsmarkers Malondialdehyd erlaubt ein effektives Screening auf oxidativen Stress.

### Totale antioxidative Kapazität (TAS)

TAS zeigt an, wie gut der Organismus freie Radikale abfangen kann.

Es werden alle antioxidativ wirksamen Serumbestandteile erfasst; (z. B. Metall bindende körpereigene Proteine, Harnsäure, Vitamin C, Vitamin E,  $\beta$ -Carotin, sekundäre Pflanzenstoffe). Serum des Patienten wird mit einer definierten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Menge inkubiert. Je mehr H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> abgebaut wird, desto mehr Antioxidantien enthält die Serumprobe. Bei stark erniedrigten Werten sollte eine Grunderkrankung (z. B. Diabetes mellitus) ausgeschlossen werden.

### Malondialdehyd (MDA)

Wenn freie Radikale nicht rechtzeitig inaktiviert werden, reagieren sie mit (mehrfach) ungesättigten Fettsäuren, wobei Lipidhydroperoxide entstehen. Diese zerfallen in Aldehyde, darunter Malondialdehyd. Lipidperoxidationsprodukte sind für eine Vielzahl von Molekülen schädlich, die für eine ungestörte Zellfunktion notwendig sind. Die Konzentration von MDA ist deshalb ein Maß für Lipidperoxidation und Zellschädigung.

### Hinweise zur Interpretation

TAS normal, MDA normal	kein oxidativer Stress nachweisbar
TAS niedrig-normal oder vermindert, MDA normal	verminderte Versorgung mit Antioxidanzien (fast food, unregelmäßige Mahlzeiten)
TAS normal, MDA erhöht	normale Antioxidanzienaufnahme bei erhöhter oxidativer Belastung (Stress, Leistungssport, Umweltgifte)
TAS niedrig-normal oder vermindert, MDA erhöht	ungünstige Ernährung und mögliche zusätzliche oxidative Belastung.

### Referenzbereiche

Analyt	Referenzbereiche
Malondialdehyd (MDA)	< 1,0 $\mu\text{mol/L}$ : unauffällig 1,0 - 1,5 $\mu\text{mol/L}$ : leicht erhöhte Lipidperoxidation > 1,5 $\mu\text{mol/L}$ : erhöhtes Arterioskleroserisiko
Totale antioxidativer Status (TAS)	Männer: 200 - 600 $\mu\text{mol/L}$ Frauen: 150 - 400 $\mu\text{mol/L}$

## Adiponectin

Unter den Fettgewebspeptiden ist derzeit – nicht zuletzt auch auf Grund der hohen Plasmaspiegel – das Adiponectin am interessantesten. Mit einer Konzentration von etwa 5 ng/L liegt es 3 Zehnerpotenzen über den meisten anderen Hormonen. Bei Adipositas sind die Plasmaspiegel signifikant niedriger. Sowohl bei Pima-Indianern als auch bei Kaukasiern wurde eine positive Korrelation mit der Insulinempfindlichkeit gefunden. Außerdem beobachtete man eine signifikante Abnahme der Adiponectinspiegel bei Verschlechterung der Glucosetoleranz und eine Zunahme nach Gewichtsabnahme. In Nagetiermodellen für Insulinresistenz stellt die intravenöse Gabe von rekombinantem Adiponectin eine normale Insulinempfindlichkeit her. Damit scheint Adiponectin im Gegensatz zu TNF- und Resistin vor Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes zu schützen. Möglicherweise wird die Adiponectinexpression von Peroxisomenproliferator aktivierten Rezeptoren, PPAR-kontrolliert. Genetische Varianten in diesem Signalweg können damit die hohe interindividuelle Variabilität von Insulinresistenz bei gleichem BMI mit erklären.

Warum Adipositas und Insulinresistenz häufig gemeinsam auftreten, ist nicht vollständig geklärt. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass Fettzellen als „endokrines Organ“ durch Ausschüttung freier Fettsäuren und so genannter Adipokine oder Adipozytokine, entscheidend zur Entwicklung von Glucosestoffwechselstörungen beitragen. Während die Adipokine Interleukin-(IL-)6, Tumornekrosefaktor-(TNF-)alpha und Resistin Insulinresistenz hervorrufen, erscheint Adiponectin als endogener Insulinsensitizer. Das Protein Leptin spielt bei der Appetitregulation die entscheidende Rolle. Untersuchungen belegen, dass insbesondere Adiponectin (30 kD), IL-6 und Leptin eine pathogenetisch wichtige Rolle bezüglich des metabolischen Syndroms spielen. Adipokine sind auch potenzielle Vermittler einer durch andere Hormone wie Insulin, Katecholamine und Glucocorticoide induzierten Insulinresistenz.

Adiponectin ist ein endogener Insulinsensitizer, der bei Adipositas und Insulinresistenz vermindert ausgeschüttet und durch klinisch eingesetzte Thiazolidindione (TZDs) stimuliert wird. Adiponectin entfaltet eine deutliche, insulinsensitivierende Wirkung. So zeigen einige Studien, dass Adiponectin die insulininduzierte Inhibition der Glucoseseekretion von Leberzellen verstärkt. Im Muskel wirkt Adiponectin insulinsensitivierend. Darüber erhöht Adiponectin nicht nur die Insulinempfindlichkeit, sondern unterdrückt auch die Ausbildung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen. Eine Arbeit der Gruppe um Prof. Pfeiffer, Berlin, impliziert ferner, dass niedrige Adiponectinspiegel mit einem erhöhten Risiko einhergehen, künftig einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln.

Aus klinischer Sicht ist besonders interessant, dass Synthese und Sekretion von Adiponectin durch Thiazolidindione sowohl bei diabetischen als auch normalen insulinsensitiven Probanden erhöht werden.

Dass das Fettgewebshormon Adiponectin einen Einfluss auf die Insulinsensitivität hat, konnte bisher nicht nur in Tierversuchen gezeigt werden. Bei Pima-Indianern war ein erhöhter Plasma-Adiponectin-Spiegel mit einer erhöhten Insulinsensitivität assoziiert und dementsprechend das Risiko für einen Typ 2 Diabetes geringer. Zu klären bleibt, ob dies auch für Personen mit weißer Hautfarbe gilt und ob ein zusätzlicher Einfluss auf den Fettstoffwechsel existiert.

## Proinsulin (intakt)

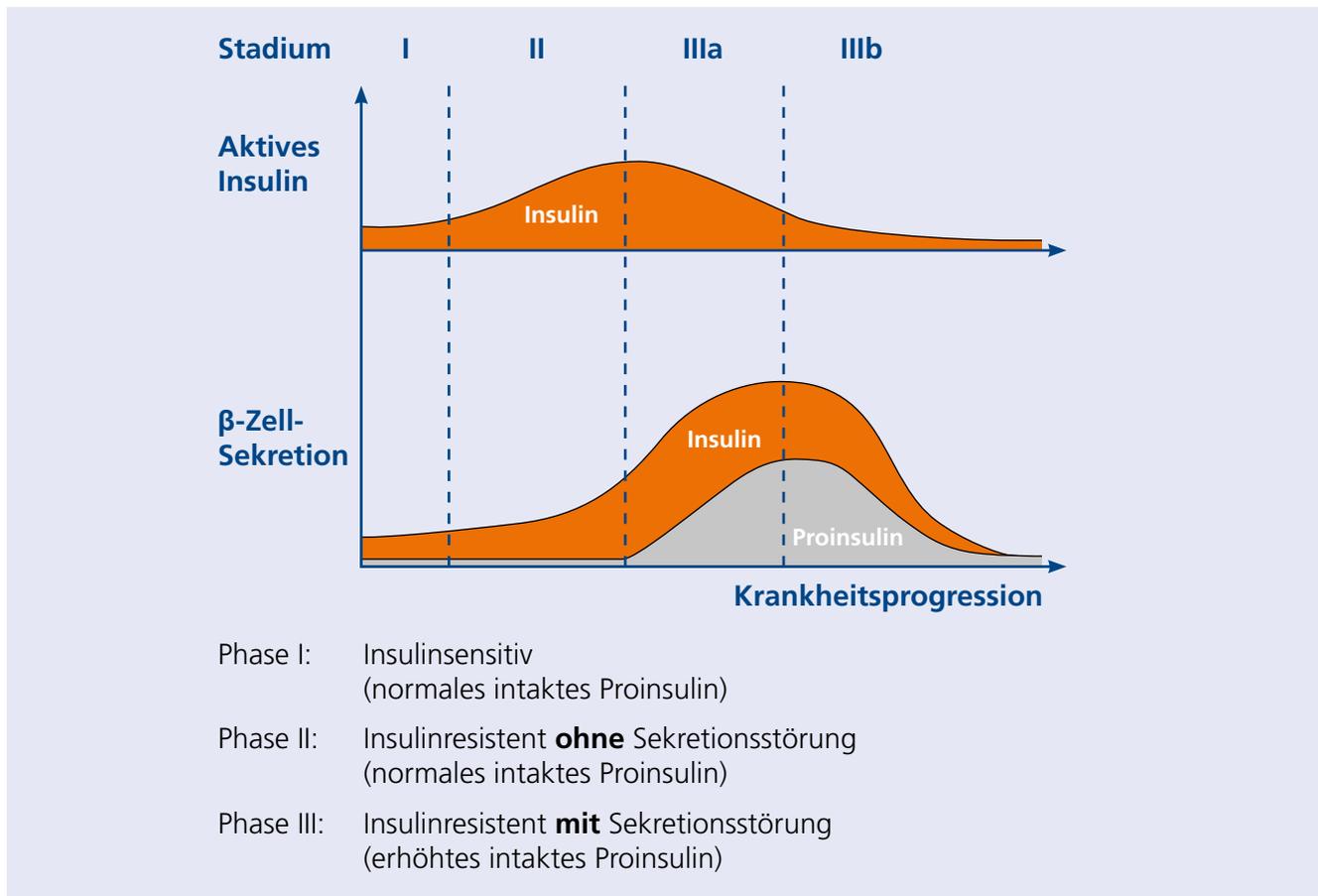
Proinsulin als Vorstufe des Insulins wird in der  $\beta$ -Zelle durch die Enzyme Proteinase C2, C3 und Carboxypeptidase H in C-Peptid, Insulin und zwei Dipeptide abgebaut. C-Peptid und Insulin werden in äquimolaren Mengen aus der Zelle freigesetzt. Bei Gesunden gelangt Proinsulin nur in Spuren in die Zirkulation.

Die periphere Insulinresistenz verläuft bei Typ 2 Diabetikern progredient. Kompensatorisch wird die Proinsulinsynthese gesteigert, was in einer erhöhten Insulinfreisetzung resultiert. Die katalytische Kapazität der Proinsulin spaltenden Enzyme (vor allem Carboxypeptidase H) ist jedoch begrenzt. Überschießend produziertes Proinsulin kann nicht mehr vollständig zu C-Peptid und Insulin abgebaut werden, es reichert sich in der  $\beta$ -Zelle an und gelangt schließlich vermehrt in die Zirkulation. Erst dann sind erhöhte Proinsulinkonzentrationen im Blut nachweisbar. Die Freisetzung des Proinsulins ist also mit der beginnenden Erschöpfung des Inselzellapparates assoziiert. Nach neueren Studien scheinen Proinsulin und seine Spaltprodukte auch unabhängige Risikofaktoren für atherosklerotische Veränderungen darzustellen.

Erhöhte Proinsulinwerte markieren eine höhergradige Insulinresistenz mit Sekretionsstörung bei beginnender Erschöpfung des  $\beta$ -Zellapparates (Spezifität fast 100 %!). Es besteht dabei kein Zusammenhang mit der Diabetesdauer. Oft liegt schon zum Zeitpunkt der Diagnose eine fortgeschrittene Insulinresistenz vor.

## Klinische Bedeutung

Die entscheidende Bedeutung eines erhöhten Proinsulins liegt in der Konsequenz für die Therapieentscheidung. Bei erhöhten Proinsulin-Werten sollte auf die Gabe von Sulfonylharnstoff verzichtet werden (in Disease Management Programmen früher als Erstmedikation empfohlen). Zur Vermeidung vaskulärer Komplikationen ist dagegen die Therapie mit Glitazonen, Insulin oder ggf. Metformin vorzuziehen.



aus Pfützner A, Forst T Diabetes und Stoffwechsel 13/2004; 193-200

Viele, vor allem übergewichtige Individuen sind insulinresistent, können den steigenden Insulinbedarf jedoch dauerhaft kompensieren. Erst eine zusätzliche Fehlfunktion der  $\beta$ -Zellen führt bei ca. 1/3 der Patienten zum klinisch manifesten Diabetes mellitus. Die Entwicklung makrovaskulärer Schädigungen setzt bereits im Stadium der gestörten Insulinresistenz ein. Der klinischen Diagnose und Klassifizierung der Insulinresistenz kommt daher eine große Bedeutung zu. Sie sollte schon vom Hausarzt durchgeführt werden können. Die beiden Goldstandardmethoden zur Bestimmung der Insulinresistenz sind die hyperglykämische Clampuntersuchung sowie der intravenöse Glucosetoleranztest mit Minimal Model Analyse nach Bergman.

Als praxistauglicher haben sich klinische Scores (WHO-Score, V'NCEO/ATPIII-Score) erwiesen, die jedoch zu unspezifisch sind, um als Basis für eine Therapieentscheidung zu dienen.

Am weitesten verbreitet ist heute der HOMA-Score, bei dem Nüchtern-Glucose und Nüchtern-Insulin multipliziert werden und das Ergebnis durch den Faktor 22,5 geteilt wird. Ein Wert über 2,0 wird als insulinresistent angesehen. Der HOMA-Score eignet sich vor allem zur Erkennung einer Insulinresistenz im Frühstadium.

Für spätere Stadien, wenn eine Sekretionsstörung der  $\beta$ -Zellen hinzukommt, eignet sich vor allem die Bestimmung von Proinsulin im Serum zur Abschätzung der fortgeschrittenen Insulinresistenz.

Bei der Produktion von Insulin entsteht zunächst ein Vorläufermolekül, das Proinsulin. In der  $\beta$ -Zelle wird das Proinsulin über vier Reaktionsschritte mit den Enzymen Proteinase C2 bzw. C3 und Carboxypeptidase H in zwei Dipeptide und die Peptidhormone C-Peptid (con „connecting peptide“) und aktives Insulin aufgespalten.

Beide Hormone werden in äquimolaren Mengen ausgeschüttet. Die katalytische Kapazität der Carboxypeptidase H ist jedoch begrenzt. Bei andauernder Überstimulation des Pankreas durch Hyperglykämie, Insulinresistenz und sekretionsfördernde Medikamente (z. B. Sulfonalyharnstoff) kommt es nach einiger Zeit zur unvollständigen Prozessierung, die  $\beta$ -Zelle sezerniert vermehrt unprozessiertes Proinsulin und das Splitprodukt Des-(31.32)-Proinsulin in die Zirkulation. Proinsulin wird mit einer Halbwertszeit von ca. 30 Minuten zu spezifisch und unspezifisch gespaltenen PLM (proinsulin-like molecules) abgebaut.

Proinsulin und seine Splitprodukte scheinen unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse zu sein, indem sie die Sekretion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) stimulieren.

Während die Gesamt-Proinsulin-Assays das intakte Proinsulin sowie spezifische und unspezifische Spaltprodukte (PLM) erfassten, wurden in letzter Zeit Assays entwickelt, die lediglich das intakte Proinsulin erfassen. Damit ist eine genauere Beschreibung des Funktionszustandes der  $\beta$ -Zelle möglich. Erhöhte intakte Proinsulinwerte zeigen spezifisch eine beginnende Erschöpfung der  $\beta$ -Zelle an, die mit einer fortgeschrittenen Insulinresistenz einhergeht.

Als Konsequenz sollten mit Sulfonylharnstoffen behandelte Typ 2 Diabetiker besser auf Insulin, Metformin, Glitazone umgestellt werden. Der hohe Proinsulinspiegel kann auf diese Weise rasch wieder gesenkt werden.

## Tests, Preise, Material

Hinweis: Bitte fordern Sie bei Interesse eine aktuelle Preisliste beim Labor an.

Parameter	Untersuchungsmaterial
Glucose	Natriumfluorid-Blut oder GlucoEXACT-Röhrchen
Cholesterin	Serum
LDL	Serum
HDL	Serum
Triglyceride	Serum
Lipoprotein (a)	Serum
CRP sensitiv	Serum
Homocystein	Homocystein-Spezialröhrchen, Natrium-Fluorid-Röhrchen; Serum/EDTA-Plasma (muss nach spätestens 45 Min. abzentrifugiert werden)
Troponin T	Serum oder EDTA-Plasma
NT-pro-BNP	Serum
TAS	Serum, gefroren oder Heparin-Plasma, gefroren
Malondialdehyd	Heparin-Plasma, gefroren
Insulin	EDTA-Plasma
HOMA-Score	Natriumfluorid-Blut oder GlucoEXACT-Röhrchen (Glucose) und EDTA-Plasma (Insulin)
Proinsulin, intakt	EDTA-Plasma
Adiponectin	Serum
C-Peptid	EDTA-Plasma



- Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: dagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diab Med* 1998; 15: 539-53
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al: The common PPARG Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 2000; 26: 76-80
- American Diabetes Association, Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 21, 1998: 310-314
- Bhargava S, Sachdev H: Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350: 865-75
- Bjørnholt JV et al., Fasting Blood Glucose: An Underestimated Risk Factor for Cardiovascular Death. *Diabetes Care* 1999; 21: 46-49
- Bloomgarden ZT, Insulin resistance: current concepts. *Clinical Therapeutics* 2, 1998
- Bonini JA, Colca JR, Daily C, White M, Hofmann C, Compensatory alterations for insulin signal transduction and glucose transport in insulin-resistant diabetes. *Am J Physiol* 269 (Endocrinol. Metabol. 32) 1995, E759-E765
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M, Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders: The Bruneck Study. *Diabetes* 47, 1998: 1643-1649
- Bonora E, Kiechl S: Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 47: 1643-1649, 1998
- Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al: Metabolic Syndrome as a Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes: The Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2689-94
- Brunzell JD, Hokanson JE, Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 3) 1999: C10-C13
- Chen NG, Abbasi F, Lamendola C, Mclaughlin T, Cooke JP, Tsao PS, Reaven GM, Mononuclear cell adherence to cultured endothelium is enhanced by hypertension and insulin resistance in healthy nondiabetic volunteers. *Circulation* 8, 1999: 940-943
- Coutinho M, Gerstein HC, Wng Y, Yusuf S, The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 22, 1999: 233-240
- Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al.: How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American Heart Journal* 2006; 151: 999-1005.
- Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays H: Effects of lipid-altering treatment in diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004 Jun 3; 93(11A): 18C-26C
- Eckel RH, Natural history of macrovascular disease in type 2 diabetes – role of insulin resistance. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 3), 1999: C21-C22
- Engeli S, Sharma AM: Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity associated hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 355-9
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001 May; 285: 2486-97
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *Circulation* 2002; 106: 3143-421
- Fasshauer M, Klein J et al. Adipokine: Mögliches Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas. *Deutsches Ärzteblatt* 2004, Heft 51-52, A3491-3495
- Ferdinand KC, Clark LT: The epidemic of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in African Americans. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5(suppl 3): S28-33
- Ferrannini E, Mari A, How to measure insulin sensitivity. *J. of Hypertension* 7, 1998: 895-906
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH: Increasing prevalence of the metabolic syndrome amongst U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-9
- Garber AJ, Vascular disease and lipids in diabetes. *Medical Clinic of North America* 4, 1998: 931-948
- Gin H, Rigalleau V, Insulin resistance: therapeutic approaches. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999 Sep; 60(3): 188-196
- Goop LC, Insulin resistance the fundamental trigger to type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1 (Suppl.1) 1999: 1-7
- Grundty SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith Jr SC, Sowerd JR, Diabetes and cardiovascular disease. *Circulation* 7, 1999: 1134-1146
- Grundty SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8
- Grundty SM, Hansen B, Smith SC, et al: Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-6
- Guerre-Millo M: Adipose tissue hormones. *J. Endocrinol. Invest.* 25: 855-861, 2002
- Haffner SM, The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 20, 1997: 469-471
- Halle M, Berg A, Keul J. Übergewicht als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen und die mögliche Bedeutung als Promotor einer gesteigerten Entzündungsreaktion. *DMW* 1999, 124, 905-909
- Hanley AJG, Karter AJ, Festa A, et al: Factor Analysis of Metabolic Syndrome Using Directly Measured Insulin Sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 2642-7
- Häring H-U, Pathogenesis of type 2 diabetes: are there common causes for insulin resistance and secretion failure? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107 (Suppl. 2) 1999 (Insulin – State of Art 1998): 17-23
- Hauner H, Hamann A: S3 Leitlinie – Prävention und Therapie der Adipositas. Deutsche Diabetes-Gesellschaft Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (S3-Leitlinie Version 04-2014)
- Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter (S2-Leitlinie Version 2012)
- Evidenzbasierte Leitlinie Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter (S3-Leitlinie Version 2009)

S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas (S3-Leitlinie Version 2010)

Hill J: What to do about the metabolic syndrome? *Arch Intern Med* 2003; 163: 395-7

Hotamisligil GS, Mechanism of TNF-alpha induced insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107, 1999: 119-125

Hotamisligil GS, Spiegelman BM, Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 11, 1994: 1271-1278

Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET, Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. *Diabetes Care* 21, 1998: 1258-1265

Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al.: PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1365-72.

Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9

Isomaa Bo, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L, Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24 (4), 2001: 683-689

Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaei S, Schick F, Claussen C-D, Häring H-U, Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 5 1999: 1113-1119

Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al.: Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multi-center Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733-9

Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, et al: Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 2005; 28: 391-7.

Kellerer M, Lammers R, Häring H-U, Insulin signal transduction: possible mechanism for insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107, 1999: 97-106

Kitazawa M, Kawakami S, Maejima K, Nakano S, Kigoshi T, Uchida K, Relationship between insulin resistance and progression of nephropathy in NIDDM subjects. *EASD Brüssel September 1999*

Kobayashi M, Effects of current therapeutical interventions on insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1 (Suppl.1) 1999: 32-40

Kolaczynski JW, Caro JF, Insulin resistance: site of the primary defect or how the current and the emerging therapies work. *Frund Publishing House Ltd* 1998: 218-294

Kwon G, Xu G, Marshall CA, McDaniel ML, Tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced pancreatic  $\beta$ -cell insulin resistance is mediated by nitric oxide and prevented by 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J2 and aminoguanidine. *J. of Biol. Chem.* 26/6, 1999: 18702-18708

Kylin E: Studies of the hypertension-hyperglycemia-hyperuricemia syndrome [Studien ueber das hypertonie-hyperglykemie-hyperurikämiesyndrome]. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923; 44: 105-27

Laakso M, Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 5, 1999: 937-942

Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al: Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population based study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 601-8

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 Dec 4; 288(21): 2709-16

Lindsay RS Howard BV: Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diabetes Reports* 2004; 4: 63-8

Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J* 2010; 31: 120-7.

Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al.: Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635-41.

Luchner A, Behrens G, Stritzke J, et al.: Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European journal of heart failure* 2013; 15: 859-67.

Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S: Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005; 46: 118-23.

Mäkimattila S, Liu M-L, Vakkilainen J, Schlenzka A, Lahdenperä S, Syväne M, Mäntysaari M, Summanen P, Bergholm R, Taskinen M-R, Yik-Jarvinen H, Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes – relation to LDL size, oxidized LDL and antioxidants. *Diabetes Care* 22, 1999: 973-981

Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50

McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al: Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004 Nov 15; 94(10): 1249-54

McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al: The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-90

Mehnert H, Standl E, Usadel K-H. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme: Stuttgart 4. Aufl. 1999

Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PW, et al: Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594-1600

Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al: Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-6

O'Leary D H, Polak J F, Kronmal R A, Manolio T A, Burke G L, Wolfson S K, Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:12-44

Pfützner A, Forst T. Intaktes Proinsulin als kardiovaskulärer Risikofaktor und prädiktiver diagnostischer Marker für die Insulinresistenz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004, 13:193-200

Pfützner A, Kunt T et al.: Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 682-687

Pfützner A, Pfützner A, M Larbig et al.: Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes technology & therapeutics* 2004; 6:405-412

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-200.

Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-7

Rett K, The relation between insulin resistance and cardiovascular complications of the insulin resistance syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1 (Suppl.1) 1999: 8-16

Ridker PM, Cook NR, Cheng S, et al: Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 859-63

Rittig K, Balletshofer B, Jacobs S, Enderle M, Löblein K, Becker R, Volk A, Maerker E, Rett K, Häring H-U, Zusammenhang von renaler Albuminsekretion, Insulinresistenz und endothelialer Dysfunktion bei metabolisch gesunden Nachkommen von Typ 2-Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel* 8, 1999

Sacks FM: Metabolic syndrome: epidemiology and consequences. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 18): 3-12

Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9

Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ, The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 138, 1998: 229-235

Sobel BE, Insulin resistance and thrombosis: a cardiologists view. *Am. J. of Cardiol.* 7, 1999: 37-41

Sowers JR, Lester MA, Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 3) 1999: C14-C20

Spranger J, Kroke A: Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226-28

Stamler et al., MRFIT Study Group, *Diabetes Care* 16, 1992: 434-444

Standl E, Rett K, Herz, Gefäße und Diabetes, Medikon Verlag 1997

Steppan CM, Balley ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahlma RS, Lazar MA, The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409, 2001: 307-312

Strutton, Increased coronary heart disease, *Diabetologia* 42/1, 1999, A 1053

Stumvoll M, Fritsche A et al.: Adipositas und Insulinresistenz. Neues über die Mechanismen: *Med Welt* 2002; 53: 135-9

Temelkova-Kurktschiev, Schaper F, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M, Relationship between postprandial glucose spikes and intima-media thickness. *EASD Brüssel* September 1999

Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Leonhardt W, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Hanefeld M, Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22, 1999: 333-338

Tooke J, The association between insulin resistance and endothelopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1 (Suppl.1) 1999: 17-22

Weiss R, Dziura J: Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.

Weiss R, Dziura J: Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.

Wilson FH, Hariri A, Farhi A, et al: A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science* 2004; 306: 1190-4.

Wisloff U, Najjar SM, Ellingsen O, et al: Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science* 2005; 307: 418-20

Wong ND, Pio JR, Franklin SS, et al: Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003 Jun 15; 91(12): 1421-6

Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, et al: Relationship between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). *Am J Cardiol* 2005; 95: 194-8.

Yamasaki et al., Pioglitazone (AD-4833) ameliorates insulin resistance in patients with NIDDM. *Tohoku J Exp Med*, 1997, 183, 173-183

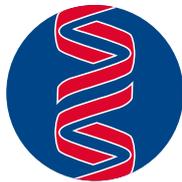
Yki-Järvinen H, Mykkänen L, Non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular risk. *Eur. Heart J. Supplements (Suppl. D)* 4, 1999: D42-D47

Yudkin JS, Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance – evidence for a common antecedent. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 3) 1999: C25-C30

Zee RY, Hegener HH, Gould J, Ridker PM et al: Toll-like receptor 4 Asp299Gly gene polymorphism and risk of atherothrombosis. *Stroke* 2005 Jan; 36(1): 154-7. Epub 2004 Dec 02

Zimmet P, Shaw J, Alberti KG: Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003 Sep; 20(9): 693-702

**Die Laboruntersuchungen werden durchgeführt von**



**LaborDiagnostik  
Karlsruhe**

*Wir sind Ihr Labor!*

MVZ Labor Diagnostik Karlsruhe GmbH  
Am Rüppurrer Schloß 1    Tel. 0721 6277-500  
76199 Karlsruhe        Fax 0721 6277-900  
[www.labor-karlsruhe.de](http://www.labor-karlsruhe.de)    [info@labor-karlsruhe.de](mailto:info@labor-karlsruhe.de)