

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Diabetische Makroangiopathie und Insulinresistenz

Kerner W

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2003; 10
(7-8), 321-324

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Diabetische Makroangiopathie und Insulinresistenz

W. Kerner

Kurzfassung: Aus prospektiven Studien, in denen die Insulinresistenz direkt gemessen wurde, gibt es Hinweise, daß Insulinresistenz ein Prädiktor für die koronare Herzerkrankung ist. Die schädigende Wirkung der Insulinresistenz auf die Gefäße wird durch Hyperlipidämie, Hypertonie und Hyperkoagulabilität vermittelt. Hyperglykämie und Hyperinsulinismus dürften in diesem Zusammenhang von sekundärer Bedeutung sein. Eine wichtige, in den Einzelheiten aber noch unzureichend erforschte Rolle spielen

sicherlich Endotheldysfunktion und entzündliche Vorgänge. Dies gilt vor allem im Hinblick auf zukünftige therapeutische Interventionen.

Abstract: Diabetic Macroangiopathy and Insulin Resistance. It is well known from prospective epidemiological studies that insulin resistance is a risk factor for the development of cardiovascular disease. According to our present knowledge, the harmful effect of insulin

resistance is triggered by hyperlipidaemia, arterial hypertension and hypercoagulability. It seems that hyperglycaemia and hyperinsulinaemia are of secondary importance. Endothelial dysfunction and inflammation, however, which are recently recognized components of the insulin resistance syndrome, are most probably very important factors responsible for the development of macroangiopathy in diabetes. **J Kardiol 2003; 10: 321–4.**

■ Einleitung

Es ist seit langem bekannt, daß das metabolische Syndrom einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung darstellt. Eine entscheidende Komponente des metabolischen Syndroms ist die Insulinresistenz. In der vorliegenden Übersichtsarbeit soll vorgestellt werden, was aus epidemiologischer und pathophysiologischer Sicht über die Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz und Atherosklerose bekannt ist.

Definition und Messung der Insulinresistenz

Insulinresistenz ist ein pathologischer physiologischer Zustand, in dem eine Insulindosis, die zu normalen oder hochnormalen Seruminsulinwerten führt, eine subnormale Wirkung erzeugt [1]. Goldstandard zur Messung der Insulinwirkung ist der hyperinsulinämische, euglykämische Glucose-Clamp-Versuch. Dabei wird während einer konstanten intravenösen Infusion von Insulin (40 mE/m² Körperoberfläche/min) eine 20%ige Glukoselösung in Raten infundiert, die einen Abfall des Blutzuckers verhindern und ihn im euglykämischen Bereich halten soll [2]. Dies setzt eine Messung des Blutzuckers in 2- bis 5minütigen Abständen voraus, was die Methode bei einer Gesamtdauer von 2–3 Stunden etwas aufwendig macht. Die infundierten Glukosemengen sind ein Maß für die Insulinsensitivität: Wird viel Glukose benötigt, ist der Organismus insulinempfindlich; d. h., die Insulinresistenz ist niedrig. Wird wenig Glukose benötigt, ist die Insulinresistenz hoch. Schwellenwerte für eine pathologische Insulinresistenz wurden bisher nicht festgelegt. In Studien werden Patienten im niedrigsten Quintil der Glukoseinfusionsraten von gesunden Probanden als resistent eingestuft.

Die mit dem Glucose-Clamp gemessene Glukoseaufnahme ist vorwiegend ein Maß für die Insulinresistenz der Skelettmuskulatur. Der Begriff „Insulinresistenz“ kann sich natürlich auch auf andere Insulinwirkungen beziehen: die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, die Hemmung der Lipolyse des Fettgewebes, die Wirkungen auf Ionentransport, Proteinsynthese und Genexpression sowie die vasodila-

tierende Wirkung. Die Insulinresistenz muß an den verschiedenen Organen nicht zwangsläufig gleich stark ausgeprägt sein.

Andere, nicht ganz so aufwendige Methoden wie der Glucose-Clamp-Versuch sind die intravenöse und die orale Glukosebelastung. Bei der intravenösen Glukosebelastung sind 22 Blutentnahmen über 3 Stunden mit der Messung von Glukose und Insulin erforderlich (FSIGT; Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test). Die Parameter der Insulinresistenz werden mit Hilfe des sogenannten „Minimal Models“ berechnet [3]. Bei der oralen Glukosebelastung wird ein Insulinsensitivitätsindex aus den halbstündlich gemessenen Glukose- und Insulinwerten berechnet [4]. Auch diese Methoden sind für die klinische Praxis und für epidemiologische Untersuchungen nur mit Einschränkungen geeignet. Nach der HOMA-Methode (Homeostatic Model Assessment) wird ein Resistenzindex (HOMA-IR) aus den Nüchternwerten von Glukose und Insulin berechnet [5]. Das Ausmaß der Insulinresistenz steigt mit der Höhe des HOMA-Wertes an. Indirekte Hinweise auf das Ausmaß der Insulinresistenz geben auch hohe Nüchternwerte von Insulin, C-Peptid und Triglyzeriden sowie niedrige Nüchternwerte von HDL-Cholesterin.

Klinisch ist die Insulinresistenz mit dem metabolischen Syndrom (auch „Syndrom X“ genannt) assoziiert. Nach ATP-III-Definition [6] müssen für die Diagnose des metabolischen Syndroms mindestens 3 der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

1. Abdominale Adipositas (Bauchumfang > 102 cm bei Männern; > 88 cm bei Frauen)
2. Hypertriglyzeridämie ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
3. Erniedrigtes HDL-Cholesterin < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) bei Männern, < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) bei Frauen
4. Erhöhter Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg
5. Erhöhter Nüchtern-Blutzucker ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

Andere Kriterien für die Diagnose des metabolischen Syndroms wurden von der WHO herausgegeben. Nach diesen Kriterien [7] liegt das Syndrom vor, wenn ein Diabetes, eine gestörte Glukosetoleranz oder eine abnorme Nüchternglukose besteht und zusätzlich mindestens zwei der folgenden Bedingungen erfüllt sind:

1. Erhöhter Blutdruck ($\geq 160/90$ mmHg)
2. Hyperlipidämie: Triglyzeride ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) und/oder HDL-Cholesterin < 35 mg/dl (0,9 mmol/l) bei Männern und < 39 mg/dl (1,0 mmol/l) bei Frauen

Aus der Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Klinikum Karlsburg, Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner, Klinikum Karlsburg, D-17495 Karlsburg, Greifswalder Straße 11; E-Mail: prof.kerner@drguth.de

3. Abdominelle Adipositas: WHR > 0,90 bei Männern und > 0,85 bei Frauen und/oder BMI > 30 kg/m²
4. Mikroalbuminurie: Albuminausscheidung im Urin $\geq 20 \mu\text{g/min}$ oder ein Albumin/Kreatinin-Quotient $\geq 20 \text{ mg/g}$

Wenn die Glukosetoleranz nicht gestört ist, muß zur Diagnose des metabolischen Syndroms nach WHO-Kriterien zusätzlich zu mindestens 2 der genannten Bedingungen eine Insulinresistenz vorliegen (höchstes Quartil des HOMA-Index einer Normalpopulation).

■ Epidemiologie

Die Prävalenz der Insulinresistenz wurde in einer epidemiologischen Untersuchung an 888 zufällig ausgewählten Bewohnern der Stadt Bruneck ermittelt [8]. Die Insulinresistenz wurde mit der HOMA-Methode quantifiziert. Die Prävalenz betrug bei Patienten mit IGT 65,9 %, mit Typ-2-Diabetes 83,9 %, mit Hypercholesterinämie 53,5 %, mit Hypertriglyzeridämie 84,2 %, mit erniedrigtem HDL-Cholesterin 88,1 %, mit Hyperurikämie 62,8 % und mit Hochdruck 58,0 %. Patienten mit einer Kombination von Glukosetoleranzstörung, Dyslipidämie, Hyperurikämie und Hochdruck waren zu 95,2 % insulinresistent. Interessanterweise bestand bei 9,6 % der Probanden eine Insulinresistenz, obwohl sie weder Hypertonie, Dyslipidämie, Glukosetoleranzstörung oder Hyperurikämie hatten; 42,1 % dieser Probanden waren jedoch übergewichtig.

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms wurde kürzlich im nordamerikanischen NHANES-III-Survey gemessen [9]. Sie betrug, definiert nach ATP-III-Kriterien, 23,9 %, nach WHO-Kriterien 25,1 % (altersadjustierte Prävalenz).

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde gezeigt, daß die Insulinresistenz mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang steht. Meist wurde in diesen Studien die Resistenz allerdings mit indirekten Parametern quantifiziert (z. B. Nüchterninsulin oder Resistenz-Scores). Hier sollen nur Untersuchungen erwähnt werden, in denen die Insulinresistenz direkt gemessen wurde.

In der Insulin Resistance Atherosclerosis-Study (IRAS) war die mit FSIGT und Minimal Model gemessene Insulinsensitivität (S_i) negativ mit der Intima-Media-Dicke der A. carotis korreliert [10]. Diese Korrelation war auch nach Adjustierung für konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, Störungen der Glukosetoleranz, Adipositas und Nüchterninsulin nachzuweisen. Die Intima-Media-Dicke ist ein zuver-

lässiger Surrogatparameter für das Auftreten einer Atherosklerose. In der Nachuntersuchung der Bruneck-Studie nach 5 Jahren waren Inzidenz und Progression von Atherosklerose der A. carotis (Plaques und Stenosen) und von KHK in der Gruppe der Probanden mit metabolischem Syndrom signifikant erhöht gegenüber Probanden ohne metabolisches Syndrom [11]. Die mit dem HOMA-Modell gemessene Insulinresistenz war bei Nachweis eines metabolischen Syndroms signifikant erhöht. Allerdings waren in der multiplen logistischen Regressionsanalyse für Assoziationen zwischen Inzidenz der Atherosklerose und den Einzelfaktoren des metabolischen Syndroms, einschließlich HOMA-IR, keine Signifikanzen festzustellen. Signifikante Ergebnisse gab es nur für das metabolische Syndrom als Gesamtheit. Im Gegensatz dazu war in der Verona Diabetes Complications-Study, in der Patienten mit Typ-2-Diabetes prospektiv untersucht wurden, die Insulinresistenz (HOMA-IR) ein unabhängiger Prädiktor für die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse [12].

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß, obwohl zahlreiche prospektive Studien einen Zusammenhang zwischen indirekten Parametern der Insulinresistenz und kardiovaskulären Erkrankungen zeigen, dieser – wenn direkte Parameter der Insulinresistenz gemessen werden – bisher nur in der Verona-Studie für Diabetiker dargestellt werden konnte.

■ Die Auswirkungen der Insulinresistenz

In den folgenden Abschnitten sollen kurz die verschiedenen Wege aufgezeigt werden, über die Insulinresistenz atherosklerotische Veränderungen auslösen kann (Abb. 1).

Hyperlipidämie

Typ-2-Diabetiker mit Insulinresistenz haben eine typische Lipidkonstellation: erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin und normale oder nur wenig erhöhte Werte für Cholesterin und LDL-Cholesterin. Bei Spezialanalysen stellt man fest, daß die Erhöhung der Triglyzeride durch eine Erhöhung von VLDL- und Chylomikronen-Remnants sowie eine Vermehrung der IDL-Partikel zustande kommt. Außerdem stellt man dabei fest, daß die Zahl der kleinen, dichten LDL-Partikel (Small-Dense-LDL), deren ausgeprägte Atherogenität aus zahlreichen Untersuchungen sehr gut bekannt ist, erhöht ist. Schließlich kann man bei diesen Patienten sehr häufig erhöhte Werte der freien Fettsäuren (FFA) feststellen.

Pathophysiologisch ist wahrscheinlich die Insulinresistenz der Fettzelle der auslösende Faktor, der zu einer vermehrten intrazellulären Hydrolyse von Triglyzeriden und zur vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren in die Blutbahn führt [13]. Ob die Vermehrung der FFA nicht auch durch andere Defekte (Fettsäuretransporter, intrazelluläre Bindungsproteine) zustande kommt, ist nicht geklärt. Durch das vermehrte Angebot von freien Fettsäuren setzt die Leber mehr VLDL frei, was zur Hypertriglyzeridämie führt. Hinzu kommt, daß VLDL den Austausch von Cholesterinestern von HDL und LDL zu VLDL stimuliert. Dadurch entstehen HDL, die mit Triglyzeriden angereichert sind und von denen sich ApoA-I lösen kann. ApoA-I wird rasch aus dem Plasma entfernt und fehlt den HDL-Partikeln für den Cholesterinrücktransport. Die mit Triglyzeriden angereicherten LDL werden durch Lipolyse (Lipoprotein-

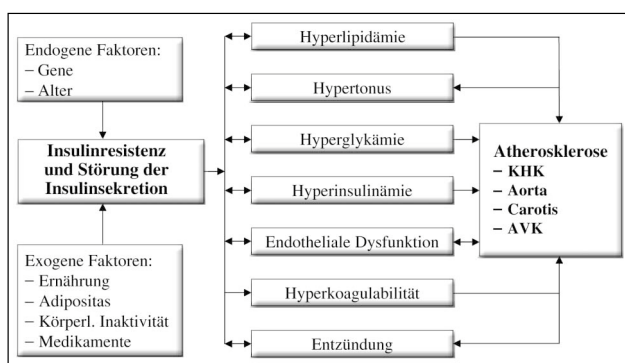


Abbildung 1: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz und Atherosklerose

lipase, hepatische Lipase) kleiner und dichter, was, wie oben erwähnt, zu einer vermehrten Atherogenität führt. Noch zu erwähnen ist, daß durch die erhöhten FFA-Spiegel die Skelettmuskulatur resistent für den insulininduzierten Glukosetransport wird, was zu einem *Circulus vitiosus* führt.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß es durch Insulinresistenz zu Hypertriglyzeridämie und dadurch zu erniedrigten HDL-Spiegeln und kleinen, dichten LDL-Partikeln kommt, wodurch das Atheroskleroserisiko erhöht wird.

Hypertonus

In einer kürzlich publizierten Arbeit, der Insulin Resistance Atherosclerosis-Study (IRAS), in der die Insulinsensitivität mit der FSIGT-Methode gemessen wurde, konnte ein bescheidener, aber signifikanter Zusammenhang zwischen S_1 und der Fünfjahresinzidenz der Hypertonie gezeigt werden [14]. Die odds ratios für die Assoziation zwischen Fünfjahresrisiko für die Inzidenz der Hypertonie und 1 Einheit von S_1 betrug nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Herkunft und Rauchen in der Gesamtpopulation 0,87 (Konfidenzintervall 0,81–0,99; $p = 0,024$). Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz und Hypertonus sind weitgehend hypothetisch und nur in Teilaspekten bekannt [15]. Man geht davon aus, daß der durch die Insulinresistenz bedingte Hyperinsulinismus zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention durch die Nieren führt. Hierzu muß allerdings vorausgesetzt werden, daß die Wirkung des Insulins auf die Natriumrückresorption an den Nierentubuli nicht in die Resistenz mit einbezogen ist. Des weiteren wird gefordert, daß es durch die Insulinresistenz zu einer gesteigerten Sympathikusaktivität und damit zu einer Zunahme des peripheren Gefäßtonus kommt. Eine Rolle spielen könnte die Insulinresistenz der Endothelzelle und die damit verbundene Verminderung der NO-Produktion mit konsekutiver peripherer Vasokonstriktion. In diesem Zusammenhang ist auch eine vermehrte Produktion von Endothelin als Zeichen der Endotheldysfunktion möglich und könnte mitverantwortlich für den Hochdruck sein. Interessant sind Untersuchungen, die zeigen, daß Angiotensin II den Signalweg des Insulins auf verschiedenen Ebenen, zum größten Teil im Sinne einer Hemmung, beeinflusst [16]. Diese letzteren Beobachtungen legen allerdings die Vermutung nahe, daß eher die Hypertonie die Insulinresistenz bedingt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Assoziation zwischen Insulinresistenz und Hypertonus eher mäßig ausgeprägt ist und daß die pathophysiologischen Zusammenhänge unzureichend erforscht sind.

Hyperglykämie

Die pathophysiologische Grundlage der Hyperglykämie ist einfach zu erklären: Sie ist die Folge der Insulinresistenz und der gestörten Insulinsekretion. Die Hyperglykämie *per se* verstärkt zusammen mit den erhöhten FFA die Insulinresistenz (Glukolipo-Toxizität). Viel schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob Hyperglykämie zu Atherosklerose führt. Von seiten der Pathophysiologie gibt es zahlreiche Befunde, die dafür sprechen. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß Hyperglykämie zu einer Dysfunktion der Endothelzellen und auch der glatten Gefäßmuskulatur führt und somit ein wichtiger Kofaktor für die Entstehung der Atherosklerose sein könnte

[17]. Hinzu kommt, daß Glykierungsvorgänge bei der Pathogenese der Atherosklerose wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielen [18]. Andererseits gibt es aus klinischen Studien, vor allem der United Kingdom Prospective Diabetes-Study (UKPDS), keine eindeutigen Beweise für die Verhinderung kardiovaskulärer Erkrankungen durch Senkung des Blutzuckers [19]. Das Auftreten von Myokardinfarkten unterschied sich in der UKPDS in den Gruppen, in denen der Blutzucker konventionell oder intensiviert gesenkt wurde, nicht signifikant ($p = 0,052$). Bei diesem grenzwertigen p -Wert ist aber durchaus anzunehmen, daß sich bei längerer Studiendauer, bei einer höheren Patientenzahl oder bei stärkerer Blutzuckersenkung ein signifikantes Ergebnis ergeben hätte, wobei sich allerdings an der Größe des Effektes wahrscheinlich nur wenig geändert hätte. Schließlich darf man nicht vergessen, daß ein p -Wert von $< 0,05$ als Grenze zu signifikanten Ergebnissen ein willkürlich gewählter Wert ohne jede biologische Bedeutung ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Hyperglykämie sehr wahrscheinlich ein Faktor in der Entstehung der Atherosklerose ist. Wir wissen jedoch aus klinischen Studien, daß eine Behandlung zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen weniger wirksam ist als die Behandlung von Hypertonie, Hyperlipidämie und die Hemmung der Plättchenaggregation. Unbestritten ist aber, daß die Behandlung der Hyperglykämie entscheidend für die Vermeidung mikrovaskulärer Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie) ist.

Hyperinsulinämie

Die Hyperinsulinämie entsteht sekundär im Rahmen der Hyperglykämie. Die Ausprägung der Hyperinsulinämie hängt ab vom Ausmaß der Hyperglykämie und von der Restsekreptionskapazität der Betazellen, die im Verlauf des Diabetes abnimmt. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte bereits vor vielen Jahren gezeigt werden, daß Insulin in pharmakologischen Dosen atherogene Wirkungen hat [20]. Beim Menschen konnte in Langzeitstudien eine Assoziation zwischen Insulinspiegeln und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen werden. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse wurde die Hyperinsulinämie als „schwacher Risikoindikator für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen“ bezeichnet [21]. In diesem Zusammenhang muß man bedenken, daß die Höhe des Insulinspiegels nicht nur vom Ausmaß der Insulinresistenz, sondern auch von der Hyperglykämie und von der Sekretionskapazität der Betazellen abhängt, was bei der statistischen Auswertung in der Regel nicht berücksichtigt werden kann. Nach dem Ergebnis der UKPDS [19] ist es höchst unwahrscheinlich, daß Hyperinsulinämie beim Menschen atherogen wirkt, da kardiovaskuläre Ereignisse in den konventionell und mit Insulin behandelten Gruppen mit gleicher Häufigkeit auftraten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Insulinspiegel ein schwacher Risikoindikator für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Eine atherogene Wirkung von Insulin beim Menschen ist sehr unwahrscheinlich.

Endotheliale Dysfunktion

Es gibt eine Reihe experimenteller Befunde, die für einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und endothelialer Dysfunktion sprechen. Bei gesunden Probanden besteht eine

gute Korrelation zwischen Insulinsensitivität und basaler NO-Produktion [22]. Bei insulinresistenten gesunden Probanden ist die endothelabhängige periphere Vasodilatation gestört [23]. Bei gesunden erstgradigen Verwandten von Patienten mit Typ-2-Diabetes ist eine Endotheldysfunktion nachweisbar [24]. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, aber angiographisch unauffälligen Koronarien haben eine Störung der endothelabhängigen koronaren Vasodilatation, die mit der Insulinresistenz korreliert [25]. Auf zellulärer Ebene sind die Signalwege, auf denen Insulin zu Glukoseaufnahme und zu NO-Produktion führt, sehr ähnlich und gehen beide über PI3-Kinase und Proteinkinase B. Darüber hinaus gibt es Faktoren, die gleichsinnig auf Insulinempfindlichkeit und Endothelfunktion einwirken: Zytokine, entzündliche Vorgänge, Endothelin, das Renin-Angiotensin-System, FFA und oxidativer Streß.

Zusammenfassend kann man festhalten, daß die endotheliale Dysfunktion sehr früh bei der Entstehung der Atherosklerose nachzuweisen und mit Insulinresistenz assoziiert ist. Ob die endotheliale Dysfunktion durch die Insulinresistenz bedingt ist, wovon man üblicherweise ausgeht, oder ob die umgekehrte Reihenfolge zutrifft, läßt sich zur Zeit nicht entscheiden.

Hyperkoagulabilität

In der Insulin Resistance Atherosclerosis-Study waren bei Normalpersonen und bei Patienten mit IGT und Diabetes signifikante Korrelationen zwischen PAI-1-Plasmaspiegeln und Seruminsulin und der Insulinresistenz festzustellen [26]. Ähnliche, aber weniger stark ausgeprägte Assoziationen waren auch für Fibrinogen vorhanden. Erhöhte PAI-1-Spiegel hemmen die Fibrinolyse und sind ein Risikoindikator für koronare Ereignisse. PAI 1 wird vom abdominalen Fettgewebe produziert. Adipöse haben erhöhte PAI-1-Spiegel, die unter Gewichtsreduktion zurückgehen [27]. In *In-vitro*-Untersuchungen läßt sich die Synthese von PAI 1 durch Insulin und seine Vorstufen (Proinsulin und dessen Spaltprodukte) stimulieren.

Entzündung

Entzündliche Prozesse spielen eine wichtige Rolle in der Ätiologie der koronaren Herzerkrankung. CRP korreliert bei gesunden Probanden mit der Insulinresistenz (HOMA-IR) [28]. Die mit FSIGT gemessene Insulinresistenz (S_i) ist in der Insulin Resistance Atherosclerosis-Study signifikant mit CRP korreliert [29]. In einer anderen Untersuchung korreliert bei übergewichtigen, gesunden Frauen CRP mit der Glukosekonzentration im Gleichgewichtszustand (SSPG; steady-state plasma glucose) unter Infusion von Octreotid, Glukose und Insulin, einem weiteren etablierten Parameter für das Ausmaß der Insulinresistenz [30]. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Haffner und Mitarbeitern sehr interessant, wonach die Behandlung mit Rosiglitazon, einem Insulin-Sensitizer, die Serumspiegel von CRP und MMP-9 (Matrix Metalloproteinase-9; ein Marker für die Instabilität von Plaques) bei Typ-2-Diabetikern signifikant reduziert [31].

Zwischen Insulinresistenz und Entzündungsparametern bestehen signifikante Assoziationen, die möglicherweise kausalen Charakter haben.

Literatur:

- Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27: 1893–902.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214–23.
- Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236: 667.
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Haring H, Fritsche A, Gerich J. Assessment of insulin secretion from the oral glucose tolerance test in white patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1440–1.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
- National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. National Heart, Lung and Blood Institute and National Institutes of Health. NIH Publication No. 02-5215. 2002.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–53.
- 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* 1998; 47: 1643–9.
- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575–81.
- Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809–17.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1251–7.
- Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Cacciatori V, Santi L, Targher G, Bonadonna R, Muggeo M. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1135–41.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453–8.
- Goff DC Jr, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: Insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 805.
- Kipichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 225–30.
- Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12490–5.
- Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579–88.
- Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, Lu Y, Lalla E, Rong LL, Goova MT, Moser B, Kislinger T, Lee DC, Kashyap Y, Stern DM, Schmidt AM. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation* 2002; 106: 2827.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
- Stout RW. Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 631–54.
- Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996–1001.
- Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 1331–3.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601–10.
- Ballesteros BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthei S, Rett K, Haring HU. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780–4.
- Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, Yaguchi I, Takayanagi K, Morooka S. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000; 21: 895–900.
- Festa A, D'Agostino RJ, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 562–8.
- Mavri A, Alessi MC, Bastelica D, Geel-Georgelin O, Fina F, Sentocnik JT, Stegner M, Juhan-Vague I. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia* 2001; 44: 2025–31.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972–8.
- Festa A, D'Agostino RJ, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–7.
- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908–12.
- Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679–84.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung