

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Insulinresistenz als kardiovaskulärer Risikofaktor

Wascher TC

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9

(12), 540-544

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Member of the



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE

WANDERN *mit* HERZ *Schwäche*

Um das Bewusstsein für die Gefahren von Herzinsuffizienz zu erhöhen, veranstalten die Österreichische Gesellschaft für Kardiologie und der Österreichische Herzverband anlässlich des Internationalen Heart Failure Awareness Days die Veranstaltung „Wandern mit Herzschwäche“.

Die Veranstalter richten sich damit an alle, die trotz Herzschwäche aktiv bleiben und ein „normales“ Leben leben wollen: „Kommt und wandern wir gemeinsam mit Fritz Strobl.“ Geben Sie diesen Veranstaltungstipp gerne an Ihre betroffenen Patienten weiter.

Termin:	Samstag, 25. September 2021 (Ersatztermin: 26. September 2021)
Treffpunkt:	10:00 Uhr auf der Koralpe am Parkplatz des Alpengasthaus SONNHOF oder mit Shuttle von Eitweg am Fuß der Koralpe.
Start der Wanderung:	11:00 Uhr, Gehzeit ca. 2 Stunden
Schwierigkeitsgrad:	Leicht
Mittagessen:	13:30 Uhr

Nähere Informationen rund um das Thema Herzschwäche und Anmeldung zur Veranstaltung auf www.leben-mit-herzschwaechе.at

Veranstalter/Unterstützer:
Österreichische Gesellschaft für Kardiologie
Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
Österreichischer Herzverband



Mit Unterstützung der ZOLL Medical Österreich GmbH

Aufgrund der dzt. Covid Pandemie gilt die 2G Regel geimpft oder getestet (negativer Antigentest nicht älter als 24h).*

* Sollte sich die gesetzliche Regelung für Massenveranstaltungen ändern, finden Sie diese auf unser Website www.leben-mit-herzschwaechе.at und auf unseren Socialmediakanälen.

Insulinresistenz als kardiovaskulärer Risikofaktor

Th. C. Wascher

Kurzfassung: Insulinresistenz ist die zentrale Komponente des metabolischen Syndroms, das mit einer Reihe von Stoffwechsel- und anderen Abnormalitäten einhergeht. Für alle Facetten des metabolischen Syndroms wurden Assoziationen mit einer beschleunigten, prämaternen Atherosklerose etabliert. Aufgrund seiner hohen Prävalenz (bis 30 %) in Industriestaaten hat es einen dramatischen Einfluß auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in diesen Populationen. Das metabolische Syndrom sollte früh diagnostiziert werden, um Personen mit hohem vaskulärem Risiko zu identifizieren. Das kann in der klinischen Praxis sehr gut durch Score-Systeme erfolgen. Nach der Diagnose sollte intensiv nach manifesten Stoffwech-

selkrankheiten und subklinischer Atherosklerose gesucht sowie eine intensiviertere Therapie eingeleitet werden. Dadurch kann zwar die steigende Prävalenz des metabolischen Syndroms in Industriestaaten sicherlich nicht beeinflußt werden, das Auftreten vaskulärer Endorganschäden kann jedoch verhindert oder zumindest verzögert werden.

Abstract: Insulin Resistance as Cardiovascular Risk Factor. Insulin resistance is the central component of the metabolic syndrome, clustering with a variety of metabolic and other abnormalities. All of them have been shown to be associated with accelerated and premature atherosclerosis. Due to its high preva-

lence (up to 30 %) in westernized communities it has a tremendous contribution to cardiovascular morbidity and mortality of these populations. In clinical situations it needs to be diagnosed early to identify high vascular risk subjects, an aim easily achieved using score systems. As a result of the diagnosis, vigorous screening for manifest metabolic diseases and subclinical vascular disease is mandatory. Such an approach will, of course, not reduce the prevalence of the metabolic syndrome in a population but enable prevention or delay of vascular endorgan damage through intensified therapeutic measures. **J Kardiologie 2002; 9: 541-4.**

■ Einleitung

Klinische Manifestationen der Atherosklerose, wie etwa koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, ischämischer Insult oder PAVK, spielen, bedingt durch die aus ihnen resultierende Morbidität und Mortalität, sowohl auf Populationsebene wie auch in der persönlichen Betroffenheit der Patienten eine große Rolle. Traditionelle vaskuläre Risikofaktoren, wie etwa LDL-Cholesterin oder Rauchen, müssen dabei heute durch die Insulinresistenz bzw. das mit der Insulinresistenz assoziierte Syndrom ergänzt werden [1].

■ Insulinresistenz oder metabolisches Syndrom?

„Higher levels of insulin sensitivity are associated with less atherosclerosis ... This effect is partially mediated by traditional cardiovascular risk factors.“ Dieses Zitat aus einer Publikation der Insulin Resistance Atherosclerosis Study [2] faßt nicht nur das Problem der Begriffsbestimmung, sondern auch den Stellenwert der Insulinresistenz geradezu exemplarisch zusammen.

Als Insulinresistenz im eigentlichen Sinne wird eine Verminderung der Insulinwirkung auf Determinanten der Glukosehomöostase, d. h. periphere Glukoseaufnahme und hepatische Glukoseproduktion, bezeichnet. Dieser Effekt von Insulin wird in praktisch allen Tests zur exakten Messung der Insulinwirkung, vom euglykämischen Glukoseclamp (dem Goldstandard) bis zu einfachen Insulin/Glukoseratios, untersucht [3, 4] und hat als Grundlage die klassische, rezeptormedierte, intrazelluläre Signaltransduktion, wie sie in Zellen mit insulinabhängigem Glukosestoffwechsel beobachtet wird. So quantifizierte Insulinresistenz ist jedoch nicht zwingend mit klinisch manifesten Glukosestoffwechselstörungen verbunden. Die se-

kreterische Reserve der pankreatischen Betazellen ist in hohem Maße in der Lage, eine reduzierte Insulinwirkung zu kompensieren. Meßbarer Effekt dieser Kompensation ist eine Hyperinsulinämie, die oft als Surrogatparameter für Insulinresistenz herangezogen wird. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß Hyperinsulinämie *per se*, d. h. ohne zugrundeliegende Insulinresistenz, offenbar nicht atherogen ist und ohne Hypoglykämien klinisch auch nicht vorstellbar. So haben etwa Patienten mit Insulinom weder erhöhten Blutdruck noch beschleunigte Atherosklerose [5]. Bei Tiermodellen der Atherosklerose führt eine zusätzliche, exogene Hyperinsulinämie nicht zu einer Beschleunigung der Atherogenese [6].

Der reduzierte Effekt von Insulin auf den Glukosestoffwechsel wird jedoch nur selten isoliert gefunden, er ist vielmehr Teil eines komplexen Clusters von Alterationen, der als „metabolisches Syndrom“ (oder auch Insulinresistenzsyndrom) zusammengefaßt werden kann [1] und dessen zentrale Komponente die Insulinresistenz (in allen Facetten) ist. Tabelle 1 listet die derzeit bekannten Komponenten des

Tabelle 1: Phänotypische Komponenten des metabolischen (Insulinresistenz-)Syndroms

- Insulinresistenz
Hyperinsulinämie (nüchtern und postprandial)
- Dysglykämie
Gestörte Glukosetoleranz
Typ-II-Diabetes
- Dyslipidämie
Niedriges HDL-Cholesterin
Erhöhte Triglyzeride
Small dense-LDL-Partikel
- Abdominelle Fettverteilung
- Adipositas
- Hypertonie
- Aktiviertes Gerinnungssystem
Erhöhter PAI-1
Erniedrigter tPA
- Präaktivierte Thrombozyten
- Subklinische Entzündung
Erhöhtes CRP
- Endotheliale Dysfunktion

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Graz, Forschungsgruppe Angiopathie.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas C. Wascher, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz;
E-Mail: thomas.wascher@uni-graz.at

metabolischen Syndroms auf, von denen jede einzelne als Risikofaktor für Atherosklerose etabliert werden konnte. Beachtet werden muß, daß die phänotypische Expression des metabolischen Syndroms, d. h., das Bild, das der individuelle Patient bietet, äußerst variabel ist. Diese hohe Variabilität dürfte verantwortlich dafür sein, daß in klinischen Studien oft unterschiedliche Gewichtungen der einzelnen Komponenten in ihrem Beitrag zur Atherogenese beobachtet werden [7–10]. Weiters ist von Interesse, daß nicht nur klassische Stoffwechselforgänge von Insulinresistenz betroffen sein können (Abb. 1), sondern daß auch eine Form der vaskulären Insulinresistenz (Abb. 2) beobachtet wird. Die dabei involvierten Zellen exprimieren zwar Insulinrezeptoren an der Oberfläche, ihr Glukose- und damit Energiestoffwechsel ist jedoch nicht insulinabhängig.

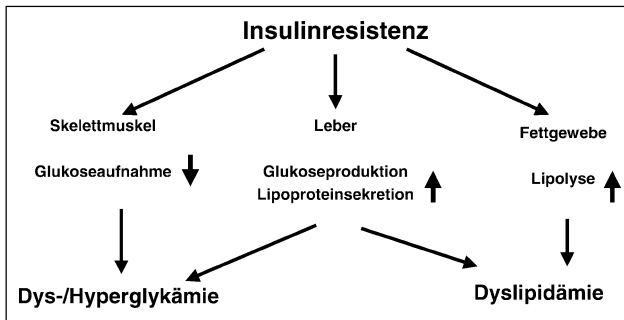


Abbildung 1: Auswirkungen von Insulinresistenz in den klassischen Zielgeweben der Insulinwirkung auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel

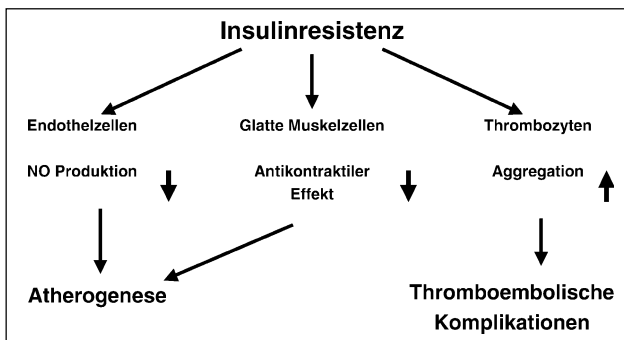


Abbildung 2: Vaskuläre Insulinresistenz und ihre möglichen Effekte auf Atherosklerose und thromboembolische Komplikationen

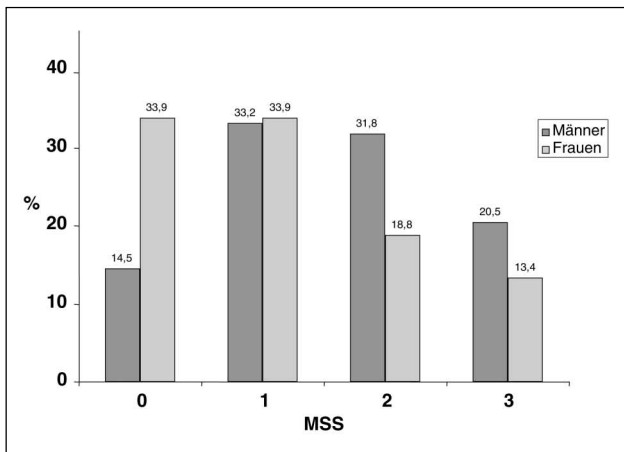


Abbildung 3: Häufigkeit des metabolischen Syndroms, klassifiziert nach dem Metabolic Syndrome Score (MSS) in der älteren Grazer Bevölkerung (n = 614, 57 ± 11 Jahre, 55 % Männer, unpublizierte Daten)

Da die klassische Insulinresistenz (s. o.) einerseits nur sehr aufwendig festgestellt werden kann und andererseits nur Teilaspekte des erhöhten vaskulären Risikos erklärt, bietet sich ein Score-System, welches die wichtigsten klinischen Parameter berücksichtigt, an, um das metabolische Syndrom schnell und ohne besonderen Aufwand am Patienten zu diagnostizieren. Tabelle 2 zeigt einen solchen „Metabolic Syndrome Score“ (MSS), wie er von unserer Arbeitsgruppe wiederholt angewandt wurde. Ganz ähnliche Scores werden auch von der WHO und dem NCEP [11] zur Diagnose des metabolischen Syndroms vorgeschlagen.

■ Das metabolische Syndrom – Epidemiologie und Risikofaktor für Atherosklerose

Nicht zuletzt bedingt durch den bewegungsarmen und überernährten Lebensstil ist die Häufigkeit des metabolischen Syndroms in allen Industriestaaten im Steigen begriffen. Eine eigene, populationsbasierte Untersuchung in der Bevölkerung von Graz zeigt, daß 20 % aller Männer und 13 % aller Frauen das Vollbild des metabolischen Syndroms aufweisen (Abb. 3). Mehr als 50 % der Männer und 30 % der Frauen zeigen mindestens 2 klinische Manifestationen des metabolischen Syndroms. Diese Zahlen sind sehr gut vergleichbar mit rezenten Daten zur Häufigkeit des metabolischen Syndroms in den Vereinigten Staaten [12]. Damit ist das metabolische Syndrom der quantitativ wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktor, dem mehr als die Hälfte aller kardiovaskulären Erkrankungen in einer Population zugeschrieben werden können. Die klinische Eignung des MSS zur Diagnose des metabolischen Syndroms und des damit assoziierten Atheroskleroserisikos zeigen Analysen der Salzburger SAPHIR-Population. Personen mit metabolischem Syndrom (MSS = 3) haben, verglichen mit metabolisch Gesunden, ein 3,8fach höheres Risiko für eine fortgeschrittene Karotisatherosklerose (Abb. 4). Ebenso klar ersichtlich ist aus dieser Abbildung, daß das Risiko kontinuierlich mit der Ausprägung des metabolischen Syndroms steigt. Das metabolische Syndrom ist über seine eigenständige Bedeutung hinaus mindestens additiv zu anderen Risikofaktoren. So haben Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH), wenn zusätzlich ein metabolisches Syndrom vorliegt, ein etwa 6fach höheres kardiovaskuläres Risiko, während bei solchen ohne FH das Risiko etwa um das 2,8fache gesteigert ist [10]. Selbst bei Patienten mit manifestem Typ-II-Diabetes, einem Teilaspekt des metabolischen Syndroms, sind jene mit zusätzlichen phänotypischen Manifestationen des metabolischen Syndroms mit

Tabelle 2: Klinische Diagnose des metabolischen Syndroms mittels eines Scores (MSS, Metabolic Syndrome Score)

- Body Mass Index > 30 kg/m²
- Waist/Hip-Ratio > 0,9
- Triglyzeride > 150 mg/dl
- HDL-Cholesterin < 40 mg/dl
- Nüchternblutzucker > 110 mg/dl (oder Typ-II-Diabetes)
- Hypertonie (RR > 140/90 oder Therapie)

0 Punkte:	Metabolisch gesund
1–2 Punkte:	Übergangstyp
3 oder mehr Punkte:	Manifestes metabolisches Syndrom

einem höheren vaskulären Risiko behaftet [14]. Auch in der Sekundärprävention der Atherosklerose spielt das metabolische Syndrom eine Rolle. So ist es zum Beispiel nach koronaren Interventionen mit einer erhöhten Restenoserate vergesellschaftet [15].

■ Genetische Determinanten des metabolischen Syndroms

Aufgrund der Heterogenität des metabolischen Syndroms ist es undenkbar, daß einzelne genetische Variabilitäten (Mutationen oder Polymorphismen) für die Erkrankung selbst oder das erhöhte Atheroskleroserisiko verantwortlich sind. Für Teilaspekte, vor allem im Bereich der Insulinwirkung und des Lipidstoffwechsels, sind jedoch vielversprechende Target-Gen-SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) publiziert (Tab. 3). Einige davon zeigen deutliche Gen-Umgebungs-Interaktionen (Gene Environment Interaction) und erfüllen die Voraussetzungen für einen sogenannten Thrifty Genotype (die genetische Grundlage für die „zivilisationsbedingte“ phänotypische Manifestation eines genetischen Hintergrundes [24]). So etwa die von uns beschriebene Assoziation eines G-Protein-Polymorphismus (C825T in GNB3) mit Insulinresistenz bei Männern mit abdominaler Fettverteilung sowie generell mit fortgeschrittener Karotisatherosklerose [13]. Unabhängig davon ist dieser SNP mit Hypertonie [20] assoziiert. Über die tatsächliche Bedeutung der genetischen Grundlagen des metabolischen Syndroms werden jedoch erst sehr große Studien (n > 10.000–30.000) Aufschluß geben, in denen nicht nur Gen-Umgebungs-, sondern auch Gen-Gen-Interaktionen untersucht werden können.

■ Behandlung der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms

Da Überernährung und die daraus resultierende Adipositas sowie Bewegungsmangel die Haupttrigger für die dramatische Zunahme des metabolischen Syndroms und der meisten seiner Begleiterkrankungen darstellen, sind sie auch das primäre Ziel vor allem präventiver, therapeutischer Maßnahmen. Die Lebensstilintervention mit dem Ziel der Gewichtsreduktion und des Steigerns der Bewegungsintensität ist effektiv in der Lage, die Insulinresistenz zu bessern [25, 26] sowie auch klinische Aspekte des metabolischen Syndroms, wie etwa Hypertonie, Dyslipidämie oder Hyperglykämie, positiv zu beeinflussen. Nicht zuletzt über diese Reduktion von Risi-

kofaktoren ist daher auch eine Verminderung des vaskulären Risikos zu erreichen. Ebenso klar ist aber leider auch die limitierte Umsetzbarkeit solcher Interventionen, vor allem auf Populationsebene, von persönlichen Ausnahmen abgesehen. Einige etablierte pharmakologische Interventionen zur Behandlung von Begleiterkrankungen, wie etwa Fibrate [27] in der Therapie von Lipidstoffwechselstörungen, Metformin [28] zur Behandlung des Typ-II-Diabetes oder ACE-Hemmer [29] in der antihypertensiven Behandlung, sind in der Lage, auch die Insulinresistenz an sich positiv zu beeinflussen. Für die angeführten Interventionen existiert auch Evidenz, daß sie in der Lage sind, Folgekrankheiten und auch Atherosklerose zu reduzieren. Fibrate haben etwa in *Post-hoc*-Analysen der Helsinki-Heart-Studie [30] und der BIP-Studie [31] gezeigt, daß sie bei Patienten mit metabolischem Syndrom kardiovaskuläre Komplikationen deutlich und signifikant reduzieren, während in den Gesamtpopulationen der Effekt nur mäßig war. Die VAHIT-Studie wurde *a priori* bei Patienten mit niedrigem HDL durchgeführt und war für Gemfibrozil ebenfalls positiv [32]. Metformin konnte im DPP die Konversion von gestörter Glukosetoleranz zu manifestem Typ-II-Diabetes reduzieren [33] und war in der UKPDS bei neu manifestierten Typ-II-Diabetikern wirksam in der Prävention von Myokardinfarkten [34]. Unter Therapie mit ACE-Hemmern wurde sowohl in CAPPP (Captopril [35]) als auch HOPE (Ramipril [36]) neben der zu erwartenden Reduktion vaskulärer Endpunkte ein reduziertes Auftreten neuer Diabetesfälle beobachtet. Ein völlig neues Therapieprinzip stellen in diesem Zusammenhang die Thiazolidindione dar. Diese sogenannten „Insulinsensitizer“ greifen über die Aktivierung eines nukleären

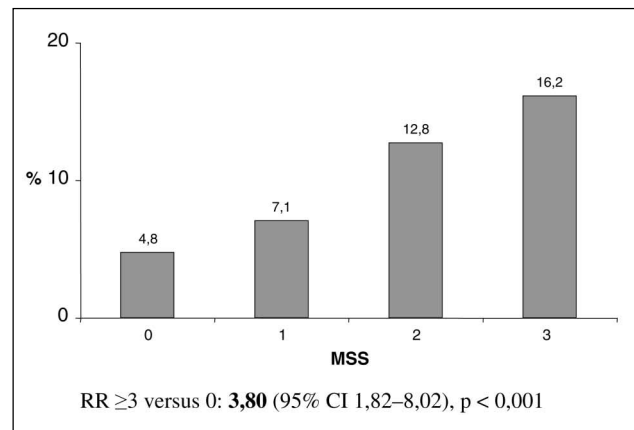


Abbildung 4: Prävalenz von fortgeschrittener Karotisatherosklerose (Plaques mit zumindest 2 mm Dicke) in 931 nichtdiabetischen Personen ohne klinisch manifeste Atherosklerose in verschiedenen Klassen des MSS (modifiziert nach [13])

Tabelle 3: Kandidaten-SNPs als mögliche genetische Determinanten des metabolischen Syndroms

Protein/Gen	SNP	Funktionalität	Assoziationen	Literatur
PPAR γ (Peroxisome Proliferator-activated Receptor)	Pro12Ala	Ala: niedrigere Rezeptoraktivität	Niedrigeres Diabetesrisiko und geringere Expression des metabolischen Syndroms	[16, 17]
PPAR α	L162V	V: niedrigere Aktivierbarkeit	V: niedrigeres Atheroskleroserisiko, kontroverisierte Daten zu Lipidwerten	[18, 19]
GNB3	C825T	T: Expression einer aktiveren Splice-Variante der β 3-Subunit	Hypertonie, Insulinresistenz, Karotisatherosklerose	[13, 20]
Hepatische Lipase	C-514T	CC: niedrige Enzymaktivität	HDL-Anstieg und Atheroskleroseprogression unter Lipidsenkern	[21, 22]
Cholesterinester-Transfer-Protein	TaqIB	B1B1: niedriges HDL, hohe CEPT-Aktivität	Atheroskleroseprogression und deren Response auf Lipidsenker	[23]

Rezeptors, des PPAR γ , und die darauf folgende erhöhte Aktivierung von Genen, die die Insulinwirkung medieren, erstmals direkt auf zellulärer Ebene in die Regulation der Insulinsensitivität ein [37, 38]. Obwohl diese Substanzen derzeit als orale Antidiabetika zugelassen und in Gebrauch sind, legen experimentelle [39] wie auch klinische [40] Daten nahe, daß sie ein deutliches antiatherosklerotisches Potential haben. Einen weiteren Schritt in die Richtung der möglichst umfassenden zellulären Beeinflussung der Insulinresistenz stellen kombinierte PPAR α - und - γ -Agonisten dar, die sich derzeit bereits in klinischer Entwicklung befinden.

■ Optionen im täglichen Management

Bei Patienten, die das phänotypische Bild des metabolischen Syndroms bieten, sollte ab mäßigem Übergewicht (BMI > 27 kg/m²) eine Reduktion des Körpergewichtes um zumindest 5 %, besser noch 7–10 % angestrebt werden. Begleitet werden sollte der Versuch der Gewichtsreduktion von regelmäßiger moderater Bewegung. Darunter sind, als Minimalanforderung, z. B. 150 Minuten schnelles Gehen pro Woche zu verstehen (kontrolliert z. B. mit einem Schrittzähler). Beachtet werden muß, daß die Bewegungseinheiten zumindest jeden 2. Tag stattfinden, da der Stoffwechseleffekt der Bewegung zeitlich limitiert ist. Intensiv sollten bei diesen Patienten die Diagnose und Therapie von Begleiterkrankungen betrieben werden. Den großen Aufholbedarf im Bereich der frühen Diagnose zeigt die Tatsache, daß etwa die gestörte Glukosetoleranz meist gar nicht und der Typ-II-Diabetes mit jahrelanger Verzögerung diagnostiziert wird. Bei Vorliegen solcher Begleiterkrankungen können im Rahmen der Indikation Medikamente zum Einsatz gebracht werden, für die eine positive Beeinflussung der Insulinresistenz etabliert ist. Weiters sollten Hochrisikopatienten einer vaskulären Grunddiagnostik unterzogen werden, um das Ausmaß subklinischer Atherosklerose feststellen zu können.

Die Berücksichtigung einer solchen Vorgehensweise kann zwar die steigende Prävalenz des metabolischen Syndroms in Industriestaaten sicherlich nicht beeinflussen, das Auftreten vaskulärer Endorganschäden kann jedoch dadurch verhindert oder zumindest verzögert werden.

Literatur

1. Reaven GM. Insulin resistance: a chicken that has come to roost. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 45–57.
2. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner SM, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage B, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809–17.
3. Beard J, Bergman R, Ward, WK, Porte jr D. The insulin sensitivity index in nondiabetic man: correlation between clamp-derived and ivggt-derived values. *Diabetes* 1986; 35: 362–9.
4. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven GM. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* 1981; 30: 387–92.
5. Vettor R, Mazzonetto P, Macor C, Scandellari C, Federspil G. Effect of endogenous organic hyperinsulinaemia on blood pressure and serum triglycerides. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 350–4.
6. Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, Stender S. Effect of exogenous hyperinsulinaemia on atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *Diabetologia* 1997; 40: 512–20.
7. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease: Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991; 14: 461–9.
8. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després J-P. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997; 95: 69–75.
9. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 1955–61.
10. Gaudet D, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Gagne C, Lesiege D, Bergeron J, Moorjani S, Després JP. Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease

- in men with known mutations in the LDL receptor gene. *Circulation* 1998; 97: 871–7.
11. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
13. Wascher TC, Paulweber B, Malaimare L, Stadlmayr A, Iglseder B, Schmoelzer I, Renner W. Associations of a human G-protein $\beta 3$ subunit polymorphism with insulin resistance and carotid atherosclerosis. *Stroke*, in Druck.
14. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 1148–54.
15. Takagi T, Akasaka T, Yamamoto A, Honda Y, Hozumi T, Morioka S, Yoshida K. Impact of insulin resistance on neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation. Intravascular ultrasound studies. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 50–5.
16. Altschuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander E. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 2000; 26: 76–80.
17. Frederiksen L, Brodbeck K, Fenger M, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, Urhammer SA. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3989–92.
18. Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Pineda-Torra I, Taskinen MR, Frick MH, Nieminen MS, Kesaniemi YA, Pasternack A, Staels B, Miller G, Humphries SE, Talmud PJ, Svanne M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105: 1440–5.
19. Tai ES, Demissie S, Cupples LA, Corella D, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 805–10.
20. Siffert W, Roszkopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann HE, Jakobs KH, Horsthemke B. Association of a human G-protein $\beta 3$ subunit variant with hypertension. *Nature Genetics* 1998; 18: 45–8.
21. Cohen J, Vega GL, Grundy SM. Hepatic lipase: new insights from genetic and metabolic studies. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 259–67.
22. Zambon A, Deeb SS, Brown BG, Hokanson JE, Brunzell JD. Common hepatic lipase gene promoter variant determines clinical response to intensive lipid lowering treatment. *Circulation* 2001; 103: 792–8.
23. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, De Knijff P, McPherson R, Bruschke AVG, Lie KI, Kastelein JP. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 86–93.
24. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Human Genetics* 1962; 14: 353–62.
25. Perez-Martin A, Raynaud E, Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obes Rev* 2001; 2: 47–59.
26. Pasanisi F, Contaldo F, Simone G, Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 401–6.
27. Avogaro A, Beltramo P, Marin R, Zampon S, Bonanome A, Biffanti S, Confortin L, Manzato E, Crepaldi G, Tiengo A. Insulin action and glucose metabolism are improved by gemfibrozil treatment in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis* 1995; 113: 117–24.
28. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4059–67.
29. Valensi P, Derobert E, Genthon R, Riou JP. Effect of ramipril on insulin sensitivity in obese patients. Time-course study of glucose infusion rate during euglycaemic hyperinsulinaemic clamp. *Diabetes Metab Res Rev* 1996; 22: 197–200.
30. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 1779–85.
31. The BIP investigators. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–7.
32. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linhares E, Schaefer EJ, Schectman G, Witt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
33. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
34. The UKPDS Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
35. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlöf B, deFaire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
36. The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
37. Grossman SL, Lessem J. Mechanisms and clinical effects of thiazolidinediones. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 1025–40.
38. Reginato MJ, Lazar MA. Mechanisms by which thiazolidinediones enhance insulin action. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 9–13.
39. Inoue I, Katayama S, Takahashi K, Negishi K, Miyazaki T, Sonoda M, Komoda T. Troglitazone has a scavenging effect on reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 113–6.
40. Watanabe Y, Sunayama S, Shimada K, Sawano M, Hoshi S, Iwama Y, Mokuno H, Daida H, Yamaguchi H. Troglitazone improves endothelial dysfunction in patients with insulin resistance. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 159–63.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)