

1 Einleitung

1.1 Metabolisches Syndrom

1.1.1 Definition und Diagnose

Der Begriff metabolisches Syndrom fasst Stoffwechselstörungen und Krankheiten zusammen, welche sich vor allem bei Patienten mit den sogenannten Zivilisationskrankheiten der westlichen Welt finden. Eine präzise Definition über Ätiologie, Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild existiert nicht. Andere in der Literatur aufzufindende Begriffe wie „syndrome X“, „deadly quartet“ oder „insulin resistance syndrome“ sind Synonyme, die jedoch auch andere Auffassungen über die primäre Störung oder Teilaspekte des Syndroms der Autoren widerspiegeln.

Das Konzept des metabolischen Syndroms existiert im Prinzip schon seit 1923 [Kylin 1923]. Kylin fasste damals die Erkrankungen Bluthochdruck, Hyperglykämie und Hyperurikämie zu einem Syndrom zusammen. Vague veröffentlichte ca. 2 Jahrzehnte später seine Beobachtungen zur Bedeutung des Phänotyps der Adipositas auf Stoffwechselstörungen, welche im Zusammenhang mit Typ-2 Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen [Vague 1947].

Tab. 1.1 *Klinische Kriterien des metabolischen Syndroms nach NCEP ATP III, 2001*

Mindestens 3 der folgenden Risikofaktoren:	Positiv bei:
Abdominelle Fettsucht - Taillenumfang Nabelhöhe	
Männer	>102 cm
Frauen	>88 cm
Plasmatriglyzeridkonzentration	>150 mg/dl
HDL-Cholesterinkonzentration	
Männer	<40 mg/dl
Frauen	<50 mg/dl
Blutdruck	≥130/85 mmHg und/oder Medikation
Nüchternglukosekonzentration	>110 mg/dl

Der Ausdruck „*metabolisches Syndrom*“ im Deutschen geht auf die Publikation von Hanefeld und Leonhard zurück, welche ähnlich wie Kylin das gemeinsame Auftreten von Adipositas, Hyperlipoproteinämie, Typ-2 Diabetes mellitus, Gicht und Hypertonie zu einem Cluster zusammenfasst [Hanefeld 1981]. International wurde das Konzept des metabolischen Syndroms 1988 von Reaven erneuert. Er nannte eine bestimmte Risikokonstellation in der Ätiologie von Typ-2 Diabetes mellitus, Bluthochdruck und koronarer Herzerkrankung „*syndrome X*“ [Reaven 1988]. DeFronzo und

Haffner prägten im weiteren Verlauf den Begriff „*insulin resistance syndrome*“ [DeFronzo 1997], [Haffner 1992]. Als letztes soll der Begriff „*deadly quartet*“, den Kaplan 1989 prägte, erwähnt werden [Kaplan 1989]. Bis heute ist das metabolische Syndrom nicht einheitlich definiert. So existieren neben der Definition der NCEP ATP III [National Institutes of Health 2001] auch Definitionen der WHO [WHO 1999] und der EGIR [Balkau 1999]. Aufbauend auf den vorhandenen Definitionen hat die IDF ein neues Diagnosewerkzeug herausgegeben [IDF 2003]. Die vorliegende Arbeit benutzt die NCEP ATP III Definition, welche im Gegensatz zu den WHO-Kriterien als pathogenetischen Faktor eher das Übergewicht als die Insulinresistenz betont (siehe Tab. 1.1).

1.1.2 Prävalenz

Die geschätzte Prävalenz des nach NCEP ATP III-Kriterien diagnostizierten metabolischen Syndroms liegt bei älter als 20-jährigen US-Amerikanern bei ca. 23,7% und erreicht Werte von ca. 43,5% bzw. 42,1% bei den 60- bis 69-jährigen bzw. älter als 70-jährigen [zur Übersicht Moller 2005]. Zwischen den einzelnen ethnischen Gruppen existieren dabei Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens des metabolischen Syndroms. So zeigen nach Moller und Kaufman die mexikanischstämmigen Amerikaner mit 31,9% die höchste Prävalenz [zur Übersicht Moller 2005]. Zwischen Männern und Frauen scheint sich die allgemeine Prävalenz des metabolischen Syndroms nicht zu unterscheiden [zur Übersicht Moller 2005]. Nach Meigs und Mitarbeitern [Meigs 2003] konnte im Rahmen der „San Antonio Heart Study“ und der „Framingham Offspring Study“ bei ca. 20-30% der untersuchten mittelalten US-Amerikaner ein metabolisches Syndrom diagnostiziert werden, verwendet wurden sowohl die Kriterien der WHO als auch die des NCEP ATP III. Diese neueren Arbeiten unterstützen die Ergebnisse von Ford und Kollegen. Hier lag die Prävalenz des metabolischen Syndroms, diagnostiziert nach NCEP ATP III, in der Gesamtbevölkerung bei ca. 22%. Das metabolische Syndrom kam bei älteren Menschen häufiger vor und konnte bei über 40% der älter als 60-jährigen diagnostiziert werden [Ford 2002]. Innerhalb der deutschen Bevölkerung tritt das metabolische Syndrom seltener auf. Man schätzt jedoch, dass ca. 25% im Laufe ihres Lebens ein metabolisches Syndrom entwickeln [zur Übersicht Hauner 2001].

1.1.3 Komponenten des metabolischen Syndroms

Adipositas

Wie eingangs erwähnt, betonen die NCEP ATP III Kriterien als Faktor bei der Entstehung eines metabolischen Syndroms eher die Adipositas als die Insulinresistenz. Hierbei wird insbesondere der abdominellen Fettsucht („Apfel-Form-Figur“), welche eng mit der Ausbildung des Syndroms

korreliert [Stern 1986], ein großer Stellenwert zugeschrieben. Das Gewicht kann heutzutage durch ein größenkorrigiertes Maß – den *Body-Mass-Index (BMI)*, auch Quetelet-Index genannt – definiert werden, der das Verhältnis von Körpergewicht und Körpergröße beschreibt. Dabei spricht man bei einem BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m² von Normalgewicht, ab 25 kg/m² von Übergewicht und ab einem BMI größer als 30 kg/m² von Adipositas [WHO 2000].

Übergewicht und Adipositas haben in den vergangenen 30 Jahren in den großen Industrie-Nationen wie auch in den Schwellenländern weltweit rapide zugenommen. Dieser Anstieg wird erklärt durch ansteigende Industrialisierung, Verstädterung und Technisierung und den damit verbundenen Änderungen in Nahrung und Lebensstil – so z. B. größere Portionen energiereicherer und fettreicherer Nahrung gekoppelt mit Bewegungsarmut [zur Übersicht Kopelman 2000], [Fogelholm 2000], [Nielsen 2003]. Neben dieser Umweltkomponente wird bei der Pathogenese der Adipositas eine genetische Komponente angenommen [Bouchard 1996], [Schmidt 2002]. Aktuell werden über 100 Kandidatengene diskutiert, welche wahrscheinlich erst in Kombination und unter Einwirkung von adipositasfördernden Umweltfaktoren wirksam werden [Snyder 2004], [Hamann 2003].

Einfluss auf die Insulinempfindlichkeit

Übergewicht ist eindeutig assoziiert mit erhöhten Konzentrationen zirkulierender freier Fettsäuren [zur Übersicht Moller 2005]. Freie Fettsäuren entstehen durch Lipolyse hauptsächlich in Fettzellen. Bei insulinresistenten und übergewichtigen Personen können erhöhte Spiegel freier Fettsäuren gemessen werden, was einer verminderten Insulinwirkung auf die Antilipolyse zuzuschreiben ist [zur Übersicht Moller 2005]. Erhöhte Konzentrationen freier Fettsäuren selbst können die Insulinempfindlichkeit verschlechtern [Boden 1997], [Boden 2003].

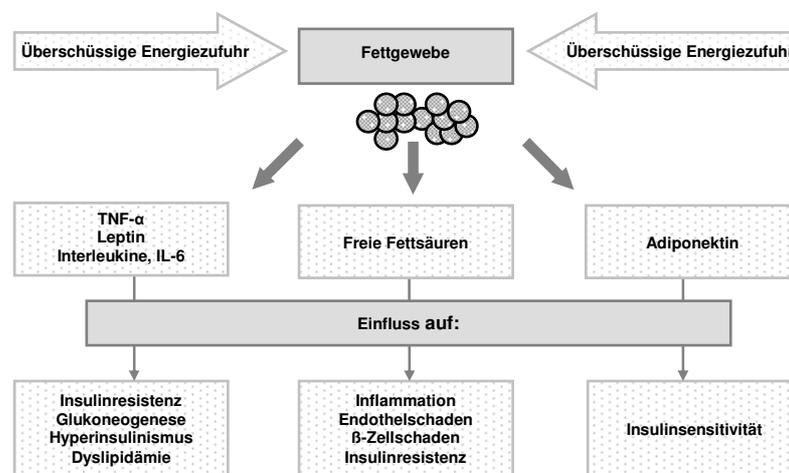


Abb. 1.1 Zentrale Rolle des Fettgewebes für das metabolische Syndrom. [nach Pfeiffer 2004]

Eine weitere Korrelation fand sich auch zwischen der Größe der Adipozyten und der Insulinsensitivität. Mit zunehmender Größe der Fettzellen nimmt die Insulinsensitivität ab [Abbott 1987].

Die freien Fettsäuren werden vermehrt in Leber und Skelettmuskelzellen, und wahrscheinlich auch in die β -Zellen des Pankreas und in Endothelzellen, aufgenommen und als Triglyzeride gespeichert. Man unterscheidet hierbei die Triglyzeride, die *innerhalb der Muskelzellen* liegen (intramyozelluläre Lipide), von den Triglyzeriden, die in Fettzellen *zwischen den Muskelzellen* lokalisiert sind. Dabei korrelieren die intramyozellulären Lipide mit der Insulinresistenz [Boden 2001], [Machann 2004]. Der Mechanismus, über welchen das intramyozelluläre Fett die Insulinempfindlichkeit verschlechtert, ist derzeit noch unklar. Denkbar wäre, dass eine Insulinresistenz dadurch ausgelöst bzw. verstärkt wird, indem der zelluläre Stoffwechsel im Muskel durch die vermehrt eingelagerten intramyozellulären Lipide oder deren Stoffwechselprodukte gestört wird [Shulman 2000]. Die vermehrt von Leber- und Skelettmuskelzellen aufgenommenen freien Fettsäuren wirken dem Insulineffekt durch eine Steigerung der Glukoneogenese in der Leberzelle und einer Hemmung der Glukoseaufnahme in der Skelettmuskelzelle entgegen und induzieren in diesen Geweben eine Insulinresistenz [Stears 2001].

Des Weiteren werden aktuell Sekretionsprodukte des Fettgewebes als mögliche Botenstoffe bei der Entstehung der Insulinresistenz diskutiert (s. auch Abb. 1.1). Die Zahl dieser Adipozytokine nimmt ständig zu. Die derzeit am besten untersuchten sind Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α), Leptin, Resistin und Adiponektin [zur Übersicht Möhlig 2005]. Hotamisligil und Kollegen [Hotamisligil 1994] konnten erstmals feststellen, dass das im Fettgewebe produzierte und dort freigesetzte TNF- α im Tiermodell eine Insulinresistenz verursacht. Zirkulierendes TNF- α scheint jedoch beim Menschen für die Insulinresistenz von geringerer Bedeutung zu sein [Ofei 1996], [Blüher 2001], da nur minimale Mengen aus dem Fettgewebe freigesetzt werden [Mohamed-Ali 1997]. Ein weiterer Botenstoff ist *Leptin*, ein Polypeptid, welches die Regulation des Körpergewichts, den Energiehaushalt und die Insulinsensitivität beeinflusst. Plasmaleptinspiegel korrelieren stark mit dem Körperfettgehalt und BMI. Aufgrund der mit ansteigendem Körpergewicht zunehmenden Leptinresistenz ist beim Menschen die genaue Rolle in der Ätiologie der Insulinresistenz schwierig abzugrenzen [Zhang 1994], [Zimmet 1996], [Zhang 1999]. Ein neueres Genprodukt der Fettzellen ist das *Resistin* [Steppan 2001], für welches im Tiermodell nachgewiesen werden konnte, dass es eine Insulinresistenz auslösen kann. Für den Menschen liegen jedoch zur Zeit weniger Daten mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen vor, so dass weitere Studien nötig sind, um die Rolle dieses Moleküls genauer zu charakterisieren [zur Übersicht Möhlig 2005], [zur Übersicht Stumvoll 2002]. Ein weiteres wichtiges Hormon ist das *Adiponektin*, welches

vom weißen Fettgewebe produziert und freigesetzt wird. Adiponektin erhöht die Insulinsensitivität in Leber- und Muskelzellen und übt somit eine Art Schutzfunktion aus. Hohe Adiponektinspiegel finden sich bei schlanken Menschen, niedrige dagegen bei Adipösen, bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus [Weyer 2001], [Yang 2001] und sogar im Vorfeld der Diabetesentstehung [Spranger 2003].

Diabetes mellitus

Der Begriff Diabetes mellitus fasst alle Stoffwechselstörungen zusammen, die durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet sind. Der Diabetes mellitus wird derzeit in vier Typklassen unterteilt [DDG 2002]. Die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) hat im Jahre 1999 die 1997 von der WHO (World Health Organization) neu erarbeiteten Empfehlungen für Diagnose und Einteilung des Diabetes mellitus übernommen [WHO 1999], [DDG 2002]. In den aktuellen Kriterien der American Diabetes Association (ADA) wurde lediglich der Grenzwert für die Nüchternplasmaglukose auf <100 mg/dl (normale Glukosetoleranz) abgesenkt [ADA 2003]. Der Grenzwert für den Diabetes (Plasmaglukose ≥ 126 mg/dl) wurde beibehalten. Erwartet wird eine Überarbeitung der WHO-Kriterien gegen Ende des Jahres 2005. Dabei wird wahrscheinlich der Grenzwert der Nüchternplasmaglukose, wie bereits 2003 von der ADA publiziert, abgesenkt [www.WHO.int].

Der Typ-2 Diabetes mellitus ist mit den Bestandteilen des metabolischen Syndroms durch Abnormitäten im Glukose- und Insulinstoffwechsel und v. a. durch die Insulinresistenz verknüpft. Bei einer *gestörten Insulinsekretion* sind die β -Zellen des Pankreas nicht mehr in der Lage, ausreichend Insulin freizusetzen, um den euglykämischen Zustand aufrechtzuerhalten und entsprechend auf eine erhöhte bzw. veränderte Glukosekonzentration im Blut zu reagieren [zur Übersicht Ferrannini 1998]. Die *Insulinresistenz* dagegen bedingt eine verminderte Glukoseaufnahme in die Zellen durch die verminderte Wirkung des Insulins am Skelettmuskel- und Fettgewebe. Dieser verminderten Glukoseaufnahme steuert der Körper mit einer vermehrten Ausschüttung von Insulin entgegen. Es resultiert eine Hyperinsulinämie schon im Nüchternzustand. Sind die β -Zellen des Pankreas erschöpft und nicht mehr in der Lage, eine Euglykämie aufrechtzuerhalten, resultiert ein erhöhter Blutzuckerspiegel [zur Übersicht Ferrannini 1998]. Diese beiden Hauptfaktoren, Insulinresistenz und Störung der Insulinsekretion, können nebeneinander und beide bereits in einer frühen prädiabetischen Phase auftreten. Möglicherweise ist ein gemeinsamer Defekt für diese beiden Schlüsselfaktoren verantwortlich [Häring 1999].

Die Häufung des Typ-2 Diabetes mellitus in bestimmten Familien und ethnischen Gruppen deutet auf einen ausgeprägten genetischen Hintergrund hin. So beträgt das Risiko, ebenfalls an einem Typ-2 Diabetes mellitus zu erkranken, etwa 40%, wenn ein Elternteil erkrankt ist [Klein 1996].

Allerdings scheinen Umweltfaktoren, wie zum Beispiel Überernährung und Bewegungsmangel, notwendig zu sein, um diese entsprechenden Gene zu demaskieren [Häring 1999]. Die Tabelle 1.2 stellt mögliche Risikofaktoren und Ursachen des Typ-2 Diabetes mellitus zusammen [nach Zimmet 2001].

Tab. 1.2 *Mögliche Ursachen und Risikofaktoren des Typ-2 Diabetes mellitus*

Genetische Faktoren	Mutationen in Kandidatengen Familiäre Häufung Evolutionbedingte genetische Varianten „Thrifty Genes“
Demographische Charakteristika	Geschlecht Alter Ethnische Population
Umweltfaktoren und Lebensstil	Übergewicht Bewegungsarmut Ernährungsgewohnheiten Stress Westlicher Lebensstil, Verstädterung, Technisierung
Risikofaktoren, die den Stoffwechsel betreffen, und andere Faktoren	Gestörte Glukosetoleranz Insulinresistenz Gestationsdiabetes Intrauterine Fehl- oder Überernährung Diabetes des Embryos durch Diabetes der Mutter

Hypertonie

Die Hypertonie als ein Bestandteil im Cluster des metabolischen Syndroms ist über die Insulinresistenz eng mit der Adipositas und dem Typ-2 Diabetes mellitus vergesellschaftet [Davidson 1995]. Essentieller Bluthochdruck ist bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus weitaus häufiger nachweisbar als bei Stoffwechselgesunden und ist wiederum eng mit der Adipositas verknüpft: Etwa jeder zweite Patient mit arteriellem Hypertonus ist adipös, und etwa jeder zweite adipöse Mensch hat einen arteriellen Hypertonus [Krolewski 1988], [HDS 1993], [Epstein 1997]. Der Zusammenhang zwischen Hypertonie und Insulinresistenz ist bis heute nicht vollständig geklärt. Ebenso die Frage, warum manche Patienten mit Adipositas bzw. einem metabolischen Syndrom eine Hypertonie entwickeln und andere nicht, kann derzeit nicht beantwortet werden. Die Assoziation zwischen Bluthochdruck und Übergewicht variiert zudem zwischen den unterschiedlichen ethnischen Populationen [zur Übersicht Davy 2004].

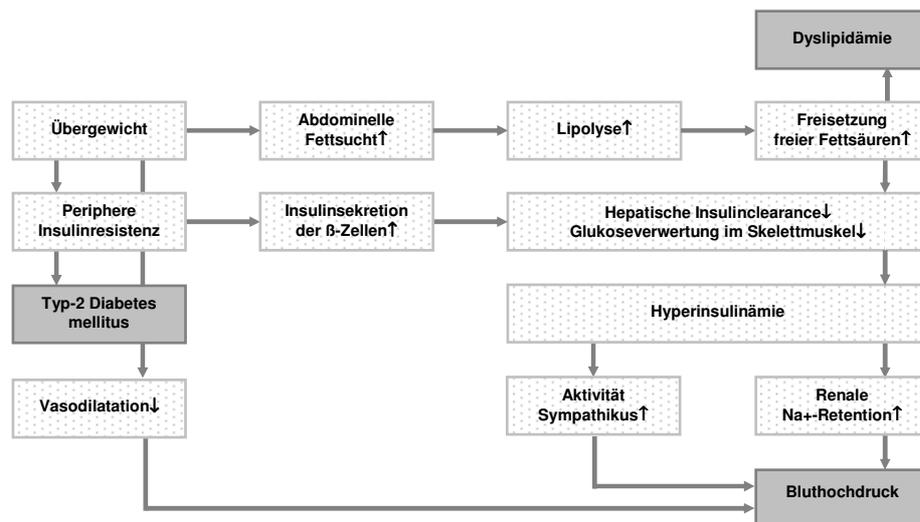


Abb. 1.2 Mögliche Zusammenhänge bei der Entstehung von Bluthochdruck [nach Kaplan 2001]

Zusammenhang mit Insulinsensitivität

Mögliche Mechanismen (s. auch Abb. 1.2) bei der Entstehung einer Hypertonie bei vorliegender Insulinresistenz/Hyperinsulinämie wären eine mit einer Hyperinsulinämie einhergehende *erhöhte Sympathikusaktivität*, die über verschiedene Effekte den Bluthochdruck erhöht und eine *vermehrte Natriumretention* in der Niere, welche das Plasmavolumen erhöhen könnte [zur Übersicht Davy 2004]. Betrachtet man den Zusammenhang Bluthochdruck – Übergewicht, könnten die durch die erhöhte Fettzellmasse bei Adipösen verstärkt produzierten *vasoaktiven Substanzen* (z. B. Angiotensinogen, Endothelin-1, Leptin) für den Hypertonus ursächlich sein. Adipöse Menschen haben zudem eine größere Muskelmasse, was den Sauerstoffbedarf erhöht und reaktiv die Hämoglobinmasse erhöht. Das Blutvolumen nimmt zu und erhöht die Vorlast und damit das Schlagvolumen und das Herzminutenvolumen [zur Übersicht Kopelman 2000].

Dyslipoproteinämie

Die zum metabolischen Syndrom gehörende Dyslipoproteinämie besteht im Wesentlichen aus einer Hypertriglyzeridämie, einem verringerten HDL-Cholesterinlevel und besonders atherogenen kleinen dichten LDL-Partikeln [Howard 1994], [Betteridge 1997]. Bei Patienten mit Insulinresistenz konnte eine Erhöhung der Triglyzeride und eine Verringerung des HDL-Cholesterins wiederholt nachgewiesen werden [Reaven 1988], [DeFronzo 1997], [Ferrannini 1991]. Die Assoziation zwischen Insulinresistenz und erhöhter LDL-Cholesterinkonzentration ist nicht ganz so stark ausgeprägt [Ferrannini 1991], [Bonora 1998]. Diese Auffälligkeiten zeigen sich sowohl bei Patienten mit manifestem Typ-2 Diabetes mellitus als auch bei Patienten ohne Diabetes aber mit Insulin-

resistenz [Laakso 1998]. Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus sind eine erhöhte LDL- und eine verminderte HDL-Cholesterinkonzentration als Risikofaktoren der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung erkannt worden [DeFronzo 1997]. Betrachtet man die einzelnen Faktoren des metabolischen Syndroms bezogen auf das Risiko, an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken, konnte folgendes gezeigt werden: Personen ohne ein nachweisbares Merkmal des metabolischen Syndroms hatten ein geringes Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Diabetes und Bluthochdruck als alleinige Merkmale verdoppelten jeweils das Risiko; eine Dyslipidämie als alleiniges Merkmal erschien als der größte alleinige Risikofaktor für ein kardiovaskuläres Geschehen [DeFronzo 1997]. Eine Metaanalyse von 17 Studien mit über 50.000 Probanden konnte aufzeigen, dass Triglyzeride einen, auch vom HDL-Cholesterin unabhängigen, Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen darstellen. Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie besitzen ein ca. 70% erhöhtes und Männer mit erhöhten Triglyzeridkonzentrationen ein ca. 30% erhöhtes Risiko, eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln [Hokanson 1996].

Endotheliale Dysfunktion

Die Schnittstelle zwischen den mit dem metabolischen Syndrom assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren (Typ-2 Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Insulinresistenz, Dyslipidämie) und der Entstehung atherosklerotischer Läsionen scheint nach derzeitigem Erkenntnisstand die vaskuläre endotheliale Dysfunktion zu sein [Pinkney 1997]. Charakteristisch für diese Dysfunktion sind eine veränderte Vasoreaktivität mit Einschränkung der Relaxation, eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand für Plasmaproteine, eine selektive Hyperadhäsivität für Leukozyten und thrombotische Komplikationen [zur Übersicht O'Riordan 2005]. Es konnte gezeigt werden, dass die endothelabhängige Relaxation als signifikanter Prädiktor der koronaren Herzerkrankung nicht nur bei fortgeschrittener Atherosklerose verschlechtert ist, sondern bereits in angiographisch unauffälligen Arterien von Risikopatienten mit Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Diabetes [Nabel 1990], [Taylor 2001], [Bell 2000] und sogar bei Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz, bei denen noch kein manifester Diabetes vorlag [Tooke 1999].

Es konnte zudem gezeigt werden, dass Insulin nicht nur auf Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe einwirkt, sondern auch das Endothel ein Wirkungsort des Insulins darstellt [Steinberg 2002]. Insulinresistenz und Adipositas sind assoziiert mit einer gestörten Stickstoffmonoxid-abhängigen Vasomotion und einer Resistenz des Endothels für Insulin bzw. die insulinvermittelte endothelabhängige Relaxation [Steinberg 2002]. Es wurde diskutiert, ob die endotheliale Dysfunktion eine primäre Rolle für die Entwicklung der Insulinresistenz selbst spielt [Pinkney 1997]. Eine weitere Manifestation der endothelialen Dysfunktion ist die gestörte Permeabilität der Intima für Plasmaproteine und insbesondere für Lipoproteine. So sammeln sich Low-density Lipoproteine

an bestimmten Stellen der Gefäßwand an, wobei bevorzugt Apolipoprotein B-enthaltende LDL-Partikel im subendothelialen Raum gebunden werden. LDL gelten als besonders gefäßaktiv mit hohem atherogenen Potential [Steinberg 1997].

Die anfangs beschriebenen, mit dem metabolischen Syndrom assoziierten Veränderungen im Lipidhaushalt sind fast ausschließlich mit dem Phänomen der Insulinresistenz bei abdomineller Adipositas vergesellschaftet [DeFronzo 1997]. Ein bei einem metabolischen Syndrom bzw. bei einer Insulinresistenz erhöhtes Angebot freier Fettsäuren und Glukose als die beiden Hauptsubstrate für die VLDL-Synthese erhöht die intrahepatische Synthese von VLDL-Partikeln [DeFronzo 1997]. Gleichzeitig ist durch eine verringerte Aktivität der durch die Plasmainsulinkonzentration beeinflussten Lipoproteinlipase die Verstoffwechslung bzw. der Abbau der VLDL-Partikel im peripheren Gewebe vermindert. Das vermehrte Angebot von VLDL-Partikeln im Blut führt zu einem gesteigerten Abbau zu LDL-Partikeln mit erhöhter Atherogenität [DeFronzo 1997]. Des weiteren ist der Abbau der VLDL-Partikel zu HDL durch die verringerte Aktivität der Lipoproteinlipase vermindert, was die für das metabolische Syndrom typische erniedrigte HDL-Konzentration erklärt [DeFronzo 1997]. Zusammenfassend lassen sich viele Abnormitäten des Lipidstoffwechsels mit einer Insulinresistenz assoziieren, wobei die Frage nach dem primär zugrunde liegenden Pathomechanismus bisher nicht geklärt ist.

Insulinresistenz

Himsworth und Kerr benutzten den Begriff der Insulinunempfindlichkeit bzw. der Insulinresistenz erstmals 1939 und charakterisierten damit die relativ geringe Wirkung von exogenem Insulin bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus [Himsworth 1939]. Insulinresistenz wird definiert als ein vermindertes Ansprechen der Zielorgane auf Insulin. Es resultiert ein Stoffwechselzustand mit hohen Insulinwerten bei normaler oder erhöhter Blutzuckerkonzentration [Bloomgarden 1998]. Die Insulinresistenz steht im Mittelpunkt einer generalisierten Stoffwechselstörung [Reaven 1988] und kann der Manifestation eines Typ-2 Diabetes um Jahre vorausgehen [Warram 1990]. In der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung tritt die Insulinresistenz mit einer Prävalenz von etwa 10-25% auf [Häring 1999]. Nur ein Teil der insulinresistenten Menschen entwickelt in der Folge tatsächlich einen Typ-2 Diabetes mellitus. Jedoch sind 80-90% innerhalb der Gruppe der Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus insulinresistent. Bei 60-70% der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz kann bereits eine Insulinresistenz nachgewiesen werden [Bonora 1998], [Isomaa 2001].

Bei der Insulinresistenz ist die biologische Antwort auf endogenes oder exogenes Insulin vermindert. Die Folge ist, dass an der Zielzelle das Insulin seine Wirkung nicht mehr vollständig entfalten kann. Als Kompensationsversuch auf das verminderte Ansprechen der Zielorgane schütten

die Inselzellen des Pankreas vermehrt Insulin aus. So gelingt es vorerst, den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten. Meist nach vielen Jahren unphysiologisch hoher Insulinproduktion kann die Insulinausschüttung durch die Bauchspeicheldrüse nicht weiter gesteigert werden. Es gelingt nicht mehr, die postprandialen Glukose-Spitzenwerte aufzufangen. Über die Vorstadien der erhöhten Nüchternglukose und einer gestörten Glukosetoleranz entwickelt sich der Diabetes mellitus [Kellerer 2001].

Ursache der Insulinresistenz

Die Ursache der Insulinresistenz ist bisher nicht eindeutig geklärt. Von der *Struktur des Rezeptors* selbst hängt die Ausprägung einer Insulinresistenz nur in seltenen Fällen ab. Sehr seltene homozygote Mutationen am Insulinrezeptor lösen schwere Krankheitsbilder aus (z. B. Leprechaunismus, Rabson-Mendenhall-Syndrom), an welchen die Betroffenen meistens noch innerhalb des ersten Lebensjahres versterben [Taylor 1992], [Kahn 1996]. Mutationen, die nur ein Allel betreffen, sind nicht lebensbedrohlich, können aber eine Insulinresistenz induzieren (z. B. Lys1068Glu, Arg1152Gln, Val985Met). Allerdings konnten nur bei 1-5% der untersuchten Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus diese Mutationen nachgewiesen werden [O'Rahilly 1991], [Cocozza 1992], [Hart 1996].

Beim Menschen sind Mutationen von *Insulinrezeptorsubstrat-1 und -2* beschrieben worden, die jedoch bei Patienten mit Diabetes ebenso wie bei Patienten ohne Diabetes gefunden wurden [Laakso 1994], [Bernal 1998]. Assoziationsstudien zeigten zumindest für die Glyzin zu Arginin-Substitution auf dem Codon 972 des IRS-1 eine Korrelation zu verminderter Insulinsensitivität [Clausen 1995]. Wahrscheinlicher als Ursache bei der Ausprägung einer Insulinresistenz ist eine *gestörte Weiterleitung des Insulinsignals*. Dabei kann die Weitergabe des Insulinsignals prinzipiell an jedem Element der Signaltransduktionskette gestört sein. Es kommen regulatorische Störungen der Insulinsignaltransduktion auf Rezeptorebene, Veränderungen in den Eigenschaften der Zellmembranfaktoren mit veränderter Rezeptorphosphorylierung und zytoplasmatische postrezeptorische Vorgänge als Ursachen in Frage [zur Übersicht Matthaei 2000].

Wie genau Ernährung und Lebensstil in diese postrezeptorischen Vorgänge eingreifen, ist bisher wenig verstanden. Es kann jedoch angenommen werden, dass Faktoren wie *niedriges Geburtsgewicht, Adipositas* mit androider Verteilung des Körpergewichts, *fettreiche Ernährung, Bewegungsmangel, Rauchen* und *Stress* prädestinierend bei der Ausbildung einer Insulinresistenz wirken bzw. eine vorhandene Insulinresistenz verstärken [Bloomgarden 1998].

Auf hormoneller Ebene können die zum Insulin gegenregulatorischen *Hormone* Glukagon, Adrenalin und Noradrenalin, Kortisol und das Wachstumshormon STH eine Insulinresistenz auslösen, unterhalten und verstärken [Bloomgarden 1998]. *Medikamente*, wie z. B. Glukokortikoide, Betablocker, Thiazide oder orale Kontrazeptiva, können die Ausbildung einer Insulinresistenz beeinflussen.

Der Anstieg *freier Fettsäuren* im Serum als Folge einer verstärkten Lipolyse erhöht ebenfalls die Insulinresistenz [Boden 1997]. Das Fettgewebe ist ein endokrines Organ, welches eine Reihe von Substanzen freisetzt. Für einige dieser *Adipozytokine* konnte eine Korrelation mit der Insulinresistenz nachgewiesen werden (TNF- α , Leptin, Resistin, Adiponektin, IL-6) [Hotamisligil 1994], [Spiegelman 1996], [Steppan 2001], [Weyer 2001], [Vozarova 2001], [Fernández-Real 2000]. Beim Menschen scheinen nach derzeitigem Erkenntnisstand nur Adiponektin und Interleukin-6 von Bedeutung zu sein [zur Übersicht Möhlig 2005], [zur Übersicht Pradhan 2002].

So wurde für *Adiponektin* eine positive Korrelation mit der Insulinsensitivität gefunden. Es scheint damit eine Art Schutzfunktion vor Adipositas und Adipositas-induzierter Insulinresistenz auszuüben. Hohe Adiponektinspiegel finden sich bei schlanken Menschen, niedrige dagegen bei Adipösen, Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus [Weyer 2001], [Yang 2001] und sogar im Vorfeld der Diabetesentstehung [Spranger 2003]. *Interleukin-6* ist ein zentraler Mediator von Entzündungsreaktionen, der vermehrt im viszeralen Fett sezerniert wird. Für IL-6 konnte eine Assoziation mit verminderter Insulinsensitivität nachgewiesen werden [zur Übersicht Möhlig 2005].

Orte der Insulinresistenz

Die Insulinresistenz kann verschiedene Gewebe des Körpers betreffen. Im Vordergrund steht die Insulinresistenz des Skelettmuskels und der Leber [zur Übersicht Matthaei 2000]. Die Skelettmuskulatur muss ca. 80% der postprandial anflutenden Glukose verwerten, d. h. in die Myozyten aufnehmen und verstoffwechseln (Glykolyse) oder als Glykogen speichern (Glykogensynthese). Die Insulinresistenz der Skelettmuskulatur trägt daher zum größten Teil zur postprandialen Hyperglykämie bei und spielt beim manifesten Typ-2 Diabetes mellitus eine Hauptrolle [zur Übersicht Matthaei 2000]. Die Leber ist der größte Glukoseproduzent des Körpers. Normalerweise wird der hepatische Glukoseausstoß durch hohe Insulinspiegel supprimiert. Bei einer Insulinresistenz der Leber ist diese Supprimierung der Glukoneogenese gestört, was zu einem erhöhten Nüchternblutzuckerspiegel maßgeblich beiträgt [zur Übersicht Matthaei 2000].

Bestimmung der Insulinresistenz

Die Glukoneogenese der Leber als Maß der hepatischen Insulinresistenz ist in vivo mit Hilfe stabiler Isotope (^{13}C und ^2H) zu messen [zur Übersicht Previs 1998], [zur Übersicht Roden 2001]. Die muskuläre Insulinresistenz kann mit verschiedenen Methoden quantifiziert werden. Als „Goldstandard“ für die Definition der muskulären Insulinresistenz gelten heute der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamptest oder auch der intravenöse Glukosetoleranztest mit *minimal model*-Kalkulation. Beim *euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamptest* kann die Insulinresistenz aus der Glukoseinfusionsrate bei einem definierten Insulinspiegel im Rahmen einer kombinierten Insulin-

Glukose-Infusionstechnik bewertet werden (s. Kap. Methodik: „Bestimmung der Insulinsensitivität“) [De Fronzo 1979]. Eine alternative Methode ist das *minimal model*. Hier werden während eines intravenösen Glukosetoleranztests in zeitlich festgelegten Abständen die Insulin- und Glukosekonzentrationen gemessen und daraus die Insulinresistenz berechnet [Bergmann 1979]. Des Weiteren kann eine Insulinresistenz auch mit dem *HOMA-Modell* (homeostasis model assessment) kalkuliert werden. Es handelt sich dabei um ein mathematisches Modell, welches über die Nüchternplasmaglukose und die Nüchterninsulinkonzentration eine Berechnung der Insulinresistenz erlaubt [Matthews 1985]. Annäherungsweise kann die muskuläre Insulinresistenz auch über *Insulinsensitivitäts-* bzw. *Insulinresistenzindizes* aus Nüchternblutwerten oder aus Werten des oralen Glukosetoleranztests erfasst werden (s. Kap. Methodik: „Bestimmung der Insulinsensitivität“).

Die oben aufgeführten Methoden sind Untersuchungsverfahren, die schwerpunktmäßig im Rahmen klinischer Forschung eingesetzt werden. Für die Bewertung der Insulinresistenz im klinischen Alltag werden diese aktuell nicht empfohlen. In der täglichen Praxis kann eine Einschätzung der Insulinresistenz über die *Triglyzeridkonzentration* und das *HDL-Cholesterin* erfolgen [Bonora 1998].

1.2 Peroxisome proliferator-activated receptors

1.2.1 Einteilung und Struktur

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), d. h. durch Peroxisomen-Proliferatoren aktivierte Rezeptoren, gehören zur Superfamilie der nukleären Hormonrezeptoren (NHR-Superfamilie) [Issemann, Green 1990]. Bisher sind ca. 150 verschiedene Rezeptoren identifiziert worden [Mangelsdorf 1995].

Die nukleären Hormonrezeptoren werden bezüglich ihrer Ligandenbindung und Lokalisation im inaktiven Zustand in 2 Klassen [zur Übersicht Schoonjans 1996] eingeteilt. *Klasse-1-Rezeptoren* befinden sich im Zytoplasma und werden erst nach Bindung ihrer Liganden als Hormon-Rezeptor-Komplex in den Zellkern transloziert, wo sie die Expression bestimmter Gene beeinflussen. Durch Bindung des Hormons an die Liganden-bindende Domäne des Rezeptors dissoziiert das Begleitprotein des Hormons (z. B. Hitzeschockproteine), wodurch die Rezeptordimerisierung ermöglicht wird. Klasse-1-Rezeptoren binden als Homodimere an die DNA. Die klassischen Steroidrezeptoren, wie z. B. der Glukokortikoid-, Progesteron-, Androgen- und Mineralokortikoidrezeptor, gehören in diese Klasse [zur Übersicht Schoonjans 1996]. Die nukleäre Lokalisation der *Klasse-2-Rezeptoren* dagegen ist unabhängig von einer Ligandenbindung. Im Gegensatz zu Klasse-1-Rezeptoren können diese Rezeptoren auch in Abwesenheit eines Liganden an die DNA binden. Klasse-2-Rezeptoren binden vorwiegend als Heterodimere an die DNA. Zu dieser Klasse gehört

z. B. der Vitamin-D-Rezeptor (VDR), der Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und der Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) [zur Übersicht Schoonjans 1996].

Der stark vereinfachte Aufbau aller NHR ist in Abbildung 1.3 dargestellt [nach Mangelsdorf 1995]. Am Amino-terminalen Ende befindet sich die A/B-Domäne mit der Liganden-unabhängigen Transaktivierungsfunktion AF-1. Daran schließt sich die DNA-Bindungsdomäne (DBD) oder C-Domäne an. Diese enthält 2 Zinkfinger motive, welche für die Interaktion des Rezeptors mit der DNA von Bedeutung sind. Die D-Domäne verbindet die DBD mit der Liganden-bindenden Domäne (LBD), E-Domäne, welche für die eigentliche Ligandenbindung des nukleären Rezeptors von Bedeutung ist. Am Carboxy-terminalen Ende enthält die LBD die Liganden-abhängige Transaktivierungsfunktion AF-2.

PPAR wurden 1990 erstmals durch Issemann und Green geklont [Issemann 1990]. Von den steroidhormonähnlichen PPAR sind 3 Subtypen, PPAR α , PPAR β und PPAR γ , bekannt. Humanes (h)PPAR α besteht aus 468 Aminosäuren, hPPAR β aus 441 und hPPAR γ aus 479 Aminosäuren [zur Übersicht Vamecq 1999]. Vom PPAR γ existieren die Isoformen γ 1 und γ 2, welche durch Unterschiede innerhalb der Promotorregion bedingt sind. So besitzt hPPAR γ 2 in seinem N-Terminus 30 zusätzliche Aminosäuren, welche bedingen, dass das Liganden-unabhängige Aktivierungszentrum dieser Isoform wesentlich potenter gegenüber dem von PPAR γ 1 ist [Werman 1997]. Die Fähigkeit des Subtyps PPAR γ , eine Vielzahl von Liganden zu binden, kann nach Uppenberg durch Besonderheiten der räumlichen Struktur der Liganden-bindenden Domäne im Vergleich zu den LBD anderer nukleärer Hormonrezeptoren bedingt sein [Uppenberg 1998].

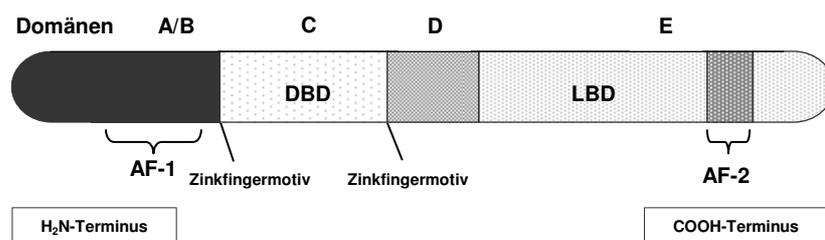


Abb. 1.3 Struktur nukleärer Hormonrezeptoren

1.2.2 Gewebeverteilung

PPAR α wird vorwiegend in Leber, Herz, Nieren und Skelettmuskulatur, PPAR β dagegen reichlich und ubiquitär exprimiert [Braissant 1996], [Auboeuf 1997]. Beim PPAR γ muss hinsichtlich seines Auftretens zwischen beiden Isoformen unterschieden werden: Beide Isoformen können reichlich im Fettgewebe und zu geringen Mengen im Skelettmuskel aufgefunden werden [zur Übersicht

Desvergne 1999]. PPAR γ 1 wird zusätzlich in Leber und Herz exprimiert [zur Übersicht Desvergne 1999].

1.2.3 PPAR als Regulatoren der Transkription

PPAR wirken regulierend beim Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel, beim Glukosestoffwechsel und sind weiterhin in Vorgänge wie Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Entzündungsreaktion und Apoptose involviert [Chinetti 1998], [Delerive 2000], [Peters 1997].

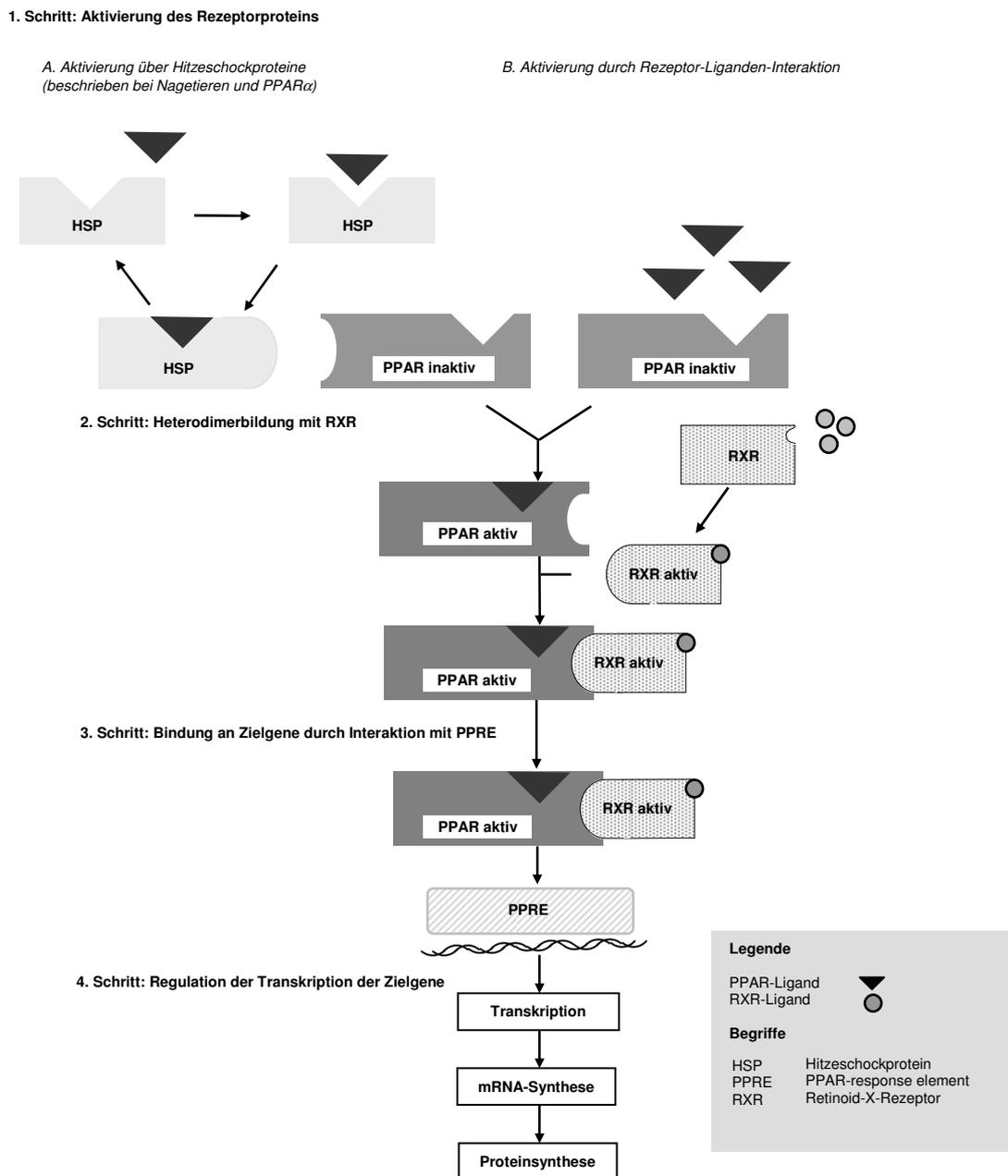


Abb. 1.4 Funktionsmechanismus von PPAR [nach Vamecq 1999]

Ihre Funktion besteht in der *Regulierung der Transkription* von Zielgenen (s. Abb. 1.4). PPAR bilden nach Aktivierung durch ihre Liganden Heterodimere mit dem ebenfalls aktivierten „Retinoid-X-Rezeptor“ (RXR), einem weitverbreiteten Bindungspartner für zahlreiche nukleäre Hormonrezeptoren. Die Aktivierung erfolgt entweder über Rezeptor-Liganden-Interaktion oder über Interaktionen mit sogenannten Hitzeschockproteinen [zur Übersicht Vamecq 1999]. Das gebildete Heterodimer kann an eine für PPAR spezifische Sequenz im Zielgen, dem *PPAR-response element*, binden. Diese Erkennungssequenz ist für das PPAR-RXR-Heterodimer spezifisch und unterscheidet sich klar von den Response-Elementen anderer nukleärer Hormonrezeptoren. Nach Bindung an das Zielgen wird die Transkription dessen beeinflusst und über die *messenger-RNA*-Synthese die Proteinsynthese reguliert. Diese Regulierung kann sowohl als Positiv- als auch als Negativ-Feedback erfolgen.

1.2.4 Liganden des PPAR

Natürliche Liganden

Zu den natürlichen Liganden gehören Fettsäuren, einige ihrer Derivate und Fettalkohole. Bei den *Fettsäurederivaten* wären die Arachidonsäurederivate zu nennen, die zur Synthese von Prostaglandinen, Thromboxanen und Leukotrienen benötigt werden. Diese Verbindungen werden als Eicosanoide zusammengefasst. Zwei dieser Verbindungen, Leukotrien B₄ und 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂, sind hochwirksame Liganden von PPAR α und PPAR γ [Krey 1997]. Leukotrien B₄ war der erste endogene Ligand, der für PPAR α beschrieben wurde [Devchand 1996]. Der erste endogene Ligand, der für den Subtypen PPAR γ beschrieben wurde, war 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) [Kliwer 1995], [Forman 1995]. Zwei pathophysiologisch oxidierte Metabolite der Linolsäure, 9-HODE und 13-HODE (9/13-cis-Hydroxyoctadecadiensäure), welche als Hauptbestandteile von oxidiertem Low-density Lipoprotein (oxLDL) identifiziert wurden [Nagy 1998], sind potente endogene Aktivatoren von PPAR γ [zur Übersicht Vamecq 1999]. Bei den *Fettalkoholen* (von Fettsäuren abgeleitete Alkohole) sind Moleküle mit einer Kettenlänge von C14 bis C16 in der Lage, PPAR α und PPAR β zu aktivieren [zur Übersicht Bishop-Bailey 2000].

Synthetische Liganden

Wichtige synthetische Liganden sind die lipidsenkenden Fibratderivate, wie Bezafibrate und Clofibrate, und eine neuere Klasse von Antidiabetika, sogenannte Thiazolidindione (s. unten) [Krey 1997]. Zudem können einige nichtsteroidale, entzündungshemmende Substanzen, wie Indomethazin oder Ibuprofen, an PPAR α und PPAR γ binden und diese aktivieren [zur Übersicht Vamecq 1999]. Lehmann und Mitarbeiter [Lehmann 1997] untersuchten innerhalb der Gruppe der nichtsteroidalen,

antiinflammatorischen Substanzen Salicylate (Acetylsalicylsäure), Essigsäurederivate (Indometacin), Anthranilsäurederivate (Flufenaminsäure), Propionsäurederivate (Ibuprofen und Fenoprofen), Oxikame (Piroxicam) und Paracetamol auf ihre Fähigkeit, humane PPAR zu binden und zu aktivieren. Sie demonstrierten dabei, dass die untersuchten Stoffe in der Lage waren, in einer Konzentration im Mikromolarbereich hPPAR α und hPPAR γ zu binden und zu aktivieren. Indometacin erschien dabei als potentester Aktivator von hPPAR γ und Fenoprofen als potentester Aktivator von hPPAR α .

1.2.5 Wirkung von PPAR γ im menschlichen Organismus

Antiinflammatorische Eigenschaften

PPAR γ wirkt durch folgende Mechanismen antiinflammatorisch: Seine Expression ist verstärkt in aktivierten Makrophagen. Es hemmt die Sekretion von iNOS (*inducible* NO-Synthase; im Rahmen der Zellimmunität induzierbares Enzym), Gelatinase B (involviert in Gewebeschädigung) und SR-A (Zelladhäsion und Aufnahme von oxLDL). PPAR γ reduziert zudem die monozytäre Sekretion von IL-1 β , IL-6 und TNF- α . Diese Zytokine und PPAR γ scheinen sich gegenseitig zu regulieren [zur Übersicht Vamecq 1999].

PPAR γ und makrophagozytärer Lipidstoffwechsel

Nukleäre Rezeptoren, darunter PPAR γ , scheinen wichtige Effekte von oxidierten Lipiden auf Makrophagen und andere Gefäßzellen zu vermitteln [zur Übersicht Bishop-Bailey 2000]. Im Rahmen früher atherosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand dringen vor allem Monozyten in den subintimalen Raum ein. Es kommt zur Differenzierung in Makrophagen. Nach Lipidbeladung entstehen Schaumzellen, welche charakteristische Zellen in atherosklerotischer Plaque darstellen. Die biologische Rolle von PPAR γ in den Makrophagen und seine Effekte bei der Atherosklerose sind derzeit unklar. Sowohl eine proatherosklerotische als auch eine antiatherosklerotische Wirkung wären nach derzeitigem Kenntnisstand möglich [Tontonoz 1998], [Moore 2001], [Li 2000], [Minamikawa 1998].

PPAR γ und Tumorzellwachstum

Die Frage, ob PPAR γ bei der Tumorentstehung einen hemmenden protektiven oder einen fördernden Einfluss nimmt, ist derzeit nicht geklärt [zur Übersicht Koeffler 2003]. Tumorzellen sind gekennzeichnet durch fehlende Ausdifferenzierung und unkontrolliertes Wachstum. Die Aktivierung von PPAR γ durch seine Liganden scheint in einigen Studien eine Differenzierung von Tumorzellen zu induzieren [Tontonoz 1997] und die Proliferation dieser zu hemmen [Brockman 1998],

[Mueller 2000]. Zudem waren Mutationen im Rezeptorprotein, welche mit einer verminderten Aktivität dessen einhergingen, mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von Kolonkarzinomen assoziiert [Sarraf 1999]. Andere Studien kommen zu einer gegenteiligen Aussage und unterstützen die Annahme, dass unter bestimmten Umständen eine Aktivierung von PPAR γ die Tumorbildung fördern kann [Saez 1998], [Lefebvre 1998]. Wiederum andere Studien konnten keinen Effekt des PPAR γ auf Tumorwachstum und -inzidenz feststellen [Saez 2003]. Die Frage einer möglichen Beeinflussung des PPAR γ bei der Tumorentstehung bleibt ein sehr komplexes Thema und kann zum heutigen Zeitpunkt nicht ausreichend beantwortet werden.

PPAR γ im Fettgewebe

PPAR γ wirkt auf den Lipidstoffwechsel modulierend, da er zum einen in der Lage ist, die Adipozytendifferenzierung zu beeinflussen und zum anderen auf die Produktion der von Fettzellen sezernierten Stoffe einwirken kann. Weiterhin sind mittlerweile Proteine bekannt, die direkt in den Lipidstoffwechsel involviert sind und auf deren Expression PPAR γ modulierend wirkt, so z. B. das *fatty acid binding protein aP2*, das *fatty acid transport protein* oder die *long chain acyl co-synthase* [zur Übersicht Kersten 2002]. Zusätzlich zur Beeinflussung der Adipozytendifferenzierung wird vermutet, dass PPAR γ eine wichtige regulatorische Funktion in der Lipogenese (s. auch unten) ausübt [Kubota 1999]. So zeigten Kubota und Mitarbeiter, dass Mäuse mit nur einer Kopie des PPAR γ -Gens unter fettreicher Ernährung weniger an Fettmasse und Gewicht zunahmten als Wildtyp-Mäuse [Kubota 1999]. Den gleichen Effekt beobachteten Jones und Kollegen in einer jüngeren Studie [Jones 2005]. Des Weiteren ist PPAR γ als „Downregulator“ der Expression von 2 Genen bekannt, die direkt mit Übergewicht verknüpft sind [zur Übersicht Kersten 2002]. So beeinflusst PPAR γ auf diesem Wege die Expression von Leptin und Resistin und damit die Leptin-induzierte Lipolyse und Fettsäureoxidation. Resistin ist ein neueres bekanntes Adipozytengenprodukt, für welches nachgewiesen werden konnte, dass es in Fettzellen im Tiermodell eine Insulinresistenz auslösen kann [Steppan 2001]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass PPAR γ nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Ausdifferenzierung der Adipozyten spielt, sondern auch einen wichtigen Stimulator der Lipogenese darstellt [zur Übersicht Kersten 2002].

PPAR γ und Insulinsensitivität

Der Kernrezeptor PPAR γ wird überwiegend im Fettgewebe und nur zum geringen Anteil im Skelettmuskel exprimiert [Desvergne 1999], so dass es bis zum heutigen Zeitpunkt fraglich erscheint, dass allein die Aktivierung des Muskel-PPAR γ als Erklärung für eine Zunahme der muskulären Insulinsensitivität ausreicht. Dass dieser Rezeptor dennoch in den Mittelpunkt des Interesses bei der

Suche nach der Ursache der Insulinresistenz gerückt ist, liegt u. a. an der antidiabetischen Wirkung der Thiazolidindione (TZD) als PPAR γ -Agonisten und an Studien im Mausmodell (s. unten).

Thiazolidindione

Lehmann und Mitarbeiter beobachteten [Lehmann 1995], dass Thiazolidindione (TZD) Liganden des PPAR γ mit hoher Affinität darstellen. Die Verbesserung der Insulinsensitivität durch die ursprünglich als Antioxidantien entwickelten TZD wurde eher zufällig entdeckt. So senkten diese den Blutzuckerspiegel ohne gleichzeitigen Anstieg des Insulinspiegels, was auf eine verbesserte Insulinwirkung schließen ließ [Day 1999]. Es konnte gezeigt werden, dass eine PPAR γ -Stimulierung durch TZD die Anzahl von kleinen Adipozyten erhöhte, die Anzahl der großen jedoch verringerte [zur Übersicht Kadowaki 2003]. Da vor allem die großen Adipozyten große Mengen an TNF- α und freien Fettsäuren freisetzen, wird vermutet, dass die Verbesserung einer bestehenden Insulinresistenz durch synthetische PPAR γ -Agonisten über eine vermehrte Ausdifferenzierung kleiner Adipozyten vermittelt wird [zur Übersicht Kadowaki 2003]. Die TZD stellen heute ein neuartiges Therapiemittel der Insulinresistenz jeglicher Genese dar [zur Übersicht Matthaei 2000]. Zudem wurde vermutet, dass die PPAR γ -Rezeptoraktivität auch direkt mit der β -Zellfunktion interferieren kann. Es konnte im Tiermodell nachgewiesen werden, dass eine Rezeptorstimulation durch TZD zu einer gesteigerten Glukose-stimulierten Insulinfreisetzung führte [Masuda 1995]. So könnten PPAR γ -Agonisten nicht nur die Insulinsensitivität, sondern auch eine bestehende β -Zell-dysfunktion verbessern. Jedoch sind diese Effekte noch Gegenstand der Forschung.

Mausmodell

Der Einfluss des Rezeptors und seiner Liganden auf die Insulinsensitivität wurde unter anderem im Mausmodell untersucht. Kubota wies nach, dass bei Mäusen mit verringerter Rezeptoraktivität (nur eine Kopie des PPAR γ -Gens) unter fettreicher Ernährung eine Adipozytenhypertrophie verhindert und die Insulinsensitivität verbessert wurde [Kubota 1999]. Eine jüngere Studie von Jones und Mitarbeitern bestätigt eine Verbesserung der Insulinresistenz und eine geringere Gewichtszunahme unter fettreicher Ernährung bei speziellen PPAR γ -Knockout-Mäusen [Jones 2005]. Diese Ergebnisse scheinen im Widerspruch zu den vorangegangenen Erläuterungen über eine Verbesserung der Insulinresistenz durch eine Aktivierung des Rezeptors durch TZD zu stehen. Yamauchi und Mitarbeiter minderten im Mausmodell die Rezeptoraktivität durch RXR- und PPAR γ -Antagonisten und stellten wie auch Kubota eine Verbesserung der durch fettreiche Ernährung induzierten Insulinresistenz dar [Yamauchi 2001]. Mäuse mit einer Atrophie des Fettgewebes zeigten eine extreme Insulinresistenz auf, die auch durch die Gabe von TZD nicht verbessert werden konnte [zur Übersicht Walczak 2002]. Wurde diesen Mäusen subkutan Fett-

gewebe transplantiert, konnte die Insulinresistenz weitestgehend behoben werden [Gavrilova 2000]. Fettgewebe scheint daher für den antidiabetischen Effekt der TZD benötigt zu werden [Chao 2000]. So kann zusammenfassend an dieser Stelle festgehalten werden, dass im Tiermodell sowohl eine reduzierte Rezeptoraktivität als auch die Gabe von TZD eine Insulinresistenz verbesserten, jedoch über unterschiedliche Mechanismen [Yamauchi 2001].

Mechanismen der Verbesserung der Insulinsensitivität

Eine reduzierte Rezeptoraktivität geht einher mit verminderten Triglyzeridspiegeln im Fett- und Skelettmuskelgewebe, erhöhter Leptinexpression und verstärkter Verstoffwechslung freier Fettsäuren. Eine durch fettreiche Nahrung induzierte Insulinresistenz wird auf diesem Wege verbessert [Yamauchi 2001]. Der antidiabetische Effekt der Thiazolidindione beruht auf einer gesteigerten Fettzellendifferenzierung und einer Zunahme der Adipozytenanzahl. Die DeNovo-Synthese von Fettgewebe wird also stimuliert, womit ein gesteigerter Abfluss der Fettsäuren aus Muskel und Leber verbunden ist [Yamauchi 2001]. So geht die Verbesserung der Insulinsensitivität durch TZD mit einer dosisabhängigen Gewichtszunahme einher. Interessanterweise scheint es während der Therapie mit TZD außerdem zu einer Umverteilung von Fettgewebe zu kommen. Das subkutane Fettgewebe nimmt zu, und die viszerale Fettmasse, welche unabhängig vom Körpergewicht mit der Insulinresistenz korreliert, nimmt ab [zur Übersicht Matthaei 2001]. Ein weiterer Mechanismus, wie PPAR γ über die Stimulierung der Adipogenese und Lipogenese die Entstehung einer Insulinresistenz beeinflussen könnte, liegt in der Funktion des Fettgewebes als endokrines Organ selbst. Adipozyten sezernieren eine Vielzahl von Signalmolekülen, die als Mediatoren zwischen dem Fettgewebe und den Insulinzielgeweben fungieren und deren Sekretion teils direkt oder indirekt unter der Kontrolle von PPAR γ steht [Saltiel 2001]. Dazu gehören unter anderem TNF- α , Resistin und Adiponektin (s. auch Kap. „Adipositas“). PPAR γ moduliert des Weiteren die Expression von Genen sogenannter Schlüsselproteine bei Prozessen wie Glukosetransport, Glykogensynthese und Glukoneogenese [zur Übersicht Walczak 2002]. Aufgrund der angenommenen zentralen Stellung von PPAR γ in diesen Stoffwechselvorgängen könnten im Rahmen der Diabetesentstehung genetische Varianten in dem Rezeptor, die mit einer veränderten Rezeptoraktivität einhergehen, diese Signalwege und damit die Insulinsensitivität beeinflussen.

1.3 Pro12Ala - Zielstellung der Arbeit

Die oben genannten Ausführungen im Kapitel 1.2.5 sollten die Bedeutung des Kernrezeptor PPAR γ als mögliches Kandidatengen bei der Erforschung der Ursachen des metabolischen Syndroms bzw. der Insulinresistenz hervorheben. Im Tiermodell konnte sowohl eine Aktivierung des Rezeptors

durch TZD als auch eine Verringerung der Rezeptoraktivität eine bestehende Insulinresistenz verbessern (s. oben). So soll in der vorliegenden Studie der unter Kaukasiern sehr häufige Pro12Ala-Polymorphismus im PPAR γ -Gen [Yen 1997], welcher mit einer reduzierten Rezeptoraktivität einhergeht [Deeb 1998], auf Assoziationen zum metabolischen Syndrom bzw. zur Insulinresistenz untersucht werden. Dieser Polymorphismus beruht auf einer *Prolin*→*Alanin Substitution (Pro12Ala)* auf dem Codon 12 des Exons 2. An Position 34 bewirkt ein Basenaustausch von Cytosin nach Guanin (CCA→GCA) den Aminosäureaustausch von Prolin zu Alanin. Die Frequenz dieses SNP (Single nucleotide polymorphism) variiert zwischen den unterschiedlichen Populationen und wird mit ca. 12% bei Kaukasiern, aber z. B. nur 1% bei Chinesen angegeben [Yen 1997].

Seit der Entdeckung des Pro12Ala-Polymorphismus durch Yen und Kollegen [Yen 1997] und dem Hinweis, dass dieser Polymorphismus mit einer reduzierten Rezeptoraktivität einhergeht [Deeb 1998], wurden mögliche Assoziationen dieser genetischen Variante mit Typ-2 Diabetes mellitus, Insulinresistenz und Übergewicht oft untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien sind häufig widersprüchlich. So veröffentlichten z. B. Deeb und Kollegen Ergebnisse, wonach der Pro12Ala-Polymorphismus assoziiert sei mit einer erhöhten Insulinsensitivität und einem geringeren Risiko, einen Typ-2 Diabetes mellitus zu entwickeln [Deeb 1998]. Altshuler und Mitarbeiter dagegen fanden eine Korrelation zwischen dem Pro12Ala-SNP und einem erhöhten Risiko, an einem Typ-2 Diabetes mellitus zu erkranken [Altshuler 2000]. Weitere Studien, die den Zusammenhang des Pro12Ala-Polymorphismus mit Insulinsensitivität und/oder Übergewicht untersuchten, zeigten keine einheitlichen Ergebnisse. So bestätigten die Studien von Valve, Cole und Li einen möglichen Zusammenhang zwischen der Mutation und einem erhöhten BMI [Valve 1999], [Cole 2000], [Li 2000]. Andere Studien jedoch zeigten keinen Zusammenhang zwischen beiden Parametern [Hamann 1999], [Ringel 1999], [Swarbrick 2001], [Mori 1998], [Poirier 2000].

Die widersprüchliche Datenlage lässt vermuten, dass der Einfluss des Polymorphismus selbst durch weitere Faktoren, wie zum Beispiel Nahrung oder körperliche Aktivität, moduliert werden könnte [EK 1999], [Luan 2001]. So soll die vorliegende Arbeit untersuchen, ob der Pro12Ala-Polymorphismus mit dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms und der Insulinresistenz assoziiert ist und ob Zusammenhänge mit Parametern des metabolischen Syndroms bestehen. Anschließend sollen zusätzlich zwei wesentliche Umweltfaktoren, Makronährstoffaufnahme und körperliche Aktivität, auf eine mögliche „Gen-Umweltfaktoren-Interaktion“ in Hinsicht auf das metabolische Syndrom und die Insulinresistenz untersucht werden.

