

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin IV  
Ärztlicher Direktor : Professor Dr. H.-U. Häring**

**Einfluß der körperlichen Alltagsaktivität auf muskuläre  
Leistungsfähigkeit und Insulinsensitivität bei Nachkommen  
von Typ-2-Diabetikern**

**INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der  
Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Anke Dyck, geb. Heyne  
aus Zeitz**

**2003**

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1.Berichterstatter:

Professor Dr. K. Rett

2.Berichterstatter:

Privatdozent Dr. M. Stumvoll

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	1
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	3
1.1.	Metabolisches Syndrom.....	4
1.1.1.	Historie.....	4
1.1.2.	Charakterisierung des metabolischen Syndroms.....	5
1.1.3.	Mechanismen der Insulinresistenz.....	7
1.1.4.	Orte der Insulinresistenz.....	8
1.1.5.	Lebensstil und Insulinresistenz.....	9
1.1.6.	Einfluß der Eigen- und Familienanamnese.....	11
<b>2.</b>	<b>Fragestellung</b> .....	13
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	14
3.1.	Das Projekt „Tübinger Familien-Früherkennung“ zur Prävention des Typ-2-Diabetes (TÜFF).....	14
3.2.	Die Probanden.....	15
3.3.	Ablauf der Untersuchungen im Rahmen des TÜFF- Projektes.....	15
3.3.1.	Der erste Untersuchungstag.....	15
3.3.2.	Der zweite Untersuchungstag.....	17
3.4.	Die Untersuchungsmethoden.....	17
3.4.1.	Anthropometrische und biochemische Messungen.....	17
3.4.2.	Körperliche Alltagsaktivität (HPA).....	18
3.4.3.	Oraler Glucosetoleranztest (OGTT).....	18
3.4.4.	Euglykämischer hyperinsulinämischer Glucose Clamp.....	19
3.4.5.	Ergospirometrie.....	20
3.5.	Statistische Verfahren.....	21
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	22
4.1.	Einteilung nach Glucosetoleranzstatus.....	22
4.2.	Charakterisierung der Probanden.....	23
4.2.1.	Eigenanamnese der Probanden.....	23
4.2.2.	Familienanamnese der Probanden.....	24
4.2.3.	Anthropometrische Daten.....	25
4.3.	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen anamnestischen anthropometrischen, spiroergometrischen und laborchemischen Daten der Probanden.....	25
4.3.1.	Sportliche Betätigung der Probanden.....	25
4.3.2.	Übergewicht der Probanden.....	26
4.3.3.	Fettstoffwechselstörung der Probanden.....	27
4.2.4.	Hypertonie der Probanden.....	28
4.3.4.	Nikotinabusus der Probanden.....	29
4.3.5.	Alkoholgenuß der Probanden.....	29
4.3.6.	Diabetes mellitus der Eltern.....	30

---

4.3.7.	Hypertonie der Eltern.....	30
4.3.8.	Fettstoffwechselstörung der Eltern.....	31
4.3.9.	Myokardinfarkt der Eltern.....	31
4.3.10.	Apoplex der Eltern.....	31
4.3.11.	Übergewicht der Eltern.....	32
4.3.12.	Hyperurikämie der Eltern.....	32
4.3.13.	Durchblutungsstörungen der Beine der Eltern.....	33
4.3.14.	Diabetes mellitus der Geschwister.....	33
4.3.15.	Übergewicht der Geschwister.....	34
4.3.16.	Hypertonie der Geschwister.....	34
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>36</b>
5.1.	Körperliche Aktivität verbessert die Insulinresistenz.....	36
5.2.	Reduzierte körperliche Fitneß bei Übergewicht in der Familie.....	39
5.3.	Insulinresistenz und reduzierte körperliche Fitneß bei Bluthochdruck in der Familie.....	42
5.4.	Insulinresistenz bei Fettstoffwechselstörungen in der Familie.....	43
5.5.	Insulinresistenz und reduzierte körperliche Fitneß bei elterlichem Diabetes mellitus.....	43
5.6.	Einfluß des Rauchens.....	45
5.7.	Auswirkungen des Alkoholkonsum.....	46
5.8.	Einfluß des Myokardinfarktes der Eltern.....	47
5.9.	Auswirkungen der Anamnese der Geschwister.....	47
5.10.	Limitierung der Ergebnisse.....	48
5.11.	Schlußfolgerung.....	49
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>52</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>62</b>
8.1.	Abkürzungsverzeichnis.....	62
8.2.	Fragebogen zur Anamneseerhebung.....	63

## 1. Einleitung

Der Typ-2-Diabetes mellitus, der bei ca. 90% aller Diabetiker vorliegt, ist weltweit die häufigste metabolische Erkrankung. In den Industrieländern mit Über- und Fehlernährung sowie Bewegungsmangel tritt er mit steigender Tendenz bei 4-10% der Bevölkerung auf. Weltweit wird mit einem dramatischen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit des Diabetes mellitus gerechnet (124). In Deutschland, mit aktuell rund 4 Millionen Diabetikern, hat sich die Zahl der Diabetiker in den letzten 30 Jahren versechsfacht; bis zum Jahre 2030 wird allein aufgrund der demographischen Veränderungen eine Prävalenzzunahme um weitere 50% prognostiziert (30). Die gegenwärtige Prävalenz des Diabetes mellitus für die 18 bis 79-jährigen Einwohner der gesamten Bundesrepublik liegt bei Männern bei 4,7%, bei Frauen bei 5,6% (112).

Die Prognose der Erkrankung ist neben den mikrovaskulären Komplikationen (Nierenversagen, Erblindung, Neuropathie) vor allem durch hohe Raten makrovaskulärer (i.e. atherosklerotischer) Komplikationen belastet. So haben beispielsweise diabetische Frauen ein 3-6 fach und diabetische Männer ein 2-4 fach erhöhtes Herzinfarkttrisiko (78). Auch ist die Akut- und Langzeitsterblichkeit nach Herzinfarkt bei Diabetikern fast doppelt so hoch wie bei Nichtdiabetikern (77). Da bei der Manifestation eines Typ-2-Diabetes bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt (49;57;95;109), sind Aktivitäten zur Erforschung diabetogener und atherogener Risikofaktoren notwendig, um durch eine adäquate Prävention die Entstehung einer hyperglykämischen Stoffwechsellage zu verhindern.

Die Zahl der Risikopersonen mit einem sogenannten metabolischen Syndrom, welches der manifesten Erkrankung um Jahre vorausgeht, wird auf 8-12 Mio. geschätzt (62). Obwohl die direkte Ursache dieser Krankheit nicht bekannt ist, spielt nach heutigen Erkenntnissen die muskuläre Insulinresistenz die zentrale Rolle in der Pathogenese (24;36). Bei Nachkommen von Typ-2-Diabetikern, die aufgrund der starken genetischen Komponente ein hohes Risiko für den Typ-2-Diabetes tragen, lässt sich die Insulinresistenz bereits Jahrzehnte vor dessen Manifestation nachweisen (22;76). Neben der genetischen Komponente spielen

resistenzverstärkende Faktoren, wie mangelndes Muskeltraining, Adipositas und Hyperglykämie eine wichtige Rolle. Anhand von Querschnitts- und Interventionsstudien wurde eine enge Korrelation einer inaktiven Lebensweise mit einer erhöhten Prävalenz des Typ-2-Diabetes sowie kardiovaskulären Erkrankungen aufgezeigt (28;37;80;81;114). Andererseits besteht ein Zusammenhang zwischen einem aktiven Lebensstil, einer gesteigerten muskulären Insulinaktion und einer reduzierten Empfänglichkeit für den Typ-2-Diabetes (28;37;80;81;92;96;114).

## **1.1. Metabolisches Syndrom**

### **1.1.1. Historie**

Die Geschichte des metabolischen Syndroms reicht bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts zurück. Sie begann eigentlich 1936 mit der Mitteilung von HIMSWORTH, daß bei vielen frisch diagnostizierten Typ-2-Diabetikern eine Unterempfindlichkeit gegenüber Insulin festzustellen war (65).

In den 60er-Jahren häuften sich die Mitteilungen über das Syndrom. So beschrieb CAMUS das gehäufte Auftreten von Diabetes, Gicht und Hyperlipidämie als ein „metabolisches Tri-Syndrom“ (18). KNICK wies darauf hin, daß die Entgleisungen des Fettstoffwechsels bei gleichzeitiger Hyperinsulinämie der Diabetesmanifestation oft vorausgingen (73). Auf die Zusammenhänge zwischen Hypertonie und Hyperinsulinämie hatten DIETERLE, et al. bereits 1967 aufmerksam gemacht, als sie zeigten, daß normalgewichtige Hypertoniker auf einen Glucosereiz mit einer wesentlich stärkeren Insulinsekretion reagierten als normalgewichtige Normotoniker (29). Sie erkannten damit indirekt die Insulinresistenz und wurden zwei Jahrzehnte später von FERRANNINI und anderen Autoren bestätigt. MEHNERT und KUHLMANN bezogen 1968 die Hypertonie in ein von ihnen so genanntes „Wohlstandssyndrom“ ein und diskutierten bereits die Hyperinsulinämie als Folge eines gemeinsamen, noch unbekanntes diabetogenen Prinzips (83). Gleichzeitig wiesen sie auch auf einen Zusammenhang mit der Lebensweise

hin. HANEFELD hat schließlich den Ausdruck „metabolisches Syndrom“ wieder etabliert (59). Jedoch fanden die atherogene Konstellation und vor allem die vielfältigen Zusammenhänge und Interaktionen zwischen den Einzelfaktoren zu wenig klinische Beachtung. Dies änderte sich erst, als REAVEN 1988 die zahlreichen Einzelbeobachtungen in der Hypothese vereinigte, daß die Insulinresistenz und die sie begleitende kompensatorische Hyperinsulinämie die zentrale Rolle in der Pathophysiologie des metabolischen Syndroms spielten (97).

### **1.1.2. Charakterisierung des metabolischen Syndroms**

Das metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch die Kombination einer genetisch determinierten und einer infolge Übergewicht und Bewegungsmangel erworbenen Insulinresistenz, d.h. vorwiegend muskulären Unterempfindlichkeit gegenüber dem körpereigenen Insulin.

Im Zusammenspiel von Muskelinsulinresistenz und Sekretionsanomalien der Langerhansschen Inselzellen kommt es zu hormonellen, metabolischen und morphologischen Veränderungen. Dazu gehören Dyslipoproteinämie (VLDL erhöht, HDL erniedrigt), Hypertonus, androide Fettverteilung (97), Störungen des Gerinnungssystems, Hyperurikämie und endotheliale Dysfunktion, die allesamt das Arterioskleroserisiko erhöhen (5;25;69;94;95;98).

In bestimmten ethnischen Risikogruppen, wie etwa den Pima Indianern, besteht die Korrelation zwischen Hyperinsulinämie und makrovaskulärer Erkrankung allerdings nicht (17;89).

Erst wenn durch eine zusätzlich vorhandene genetische Prädisposition die kompensatorische Hypersekretion von Insulin durch die  $\beta$ -Zellen des Pankreas nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, resultiert eine dauernde Hyperglykämie und damit ein Typ-2-Diabetes. Infolgedessen stellt der Typ-2-Diabetes nur die Spitze des Eisbergs dar, die Spitze des Insulinresistenzsyndroms, von dem allein in Deutschland nach aktuellen Schätzungen bis zu 20 Millionen Patienten befallen sind.

Die Abb. 1 zeigt schematisch den Verlauf vom normalen Glucosestoffwechsel bis zum Typ-2-Diabetes. Angegeben sind der relative Verlust der Insulinsensitivität und der Insulinsekretion bzw. die Häufigkeit makrovaskulärer Erkrankungen jeweils in Prozent.

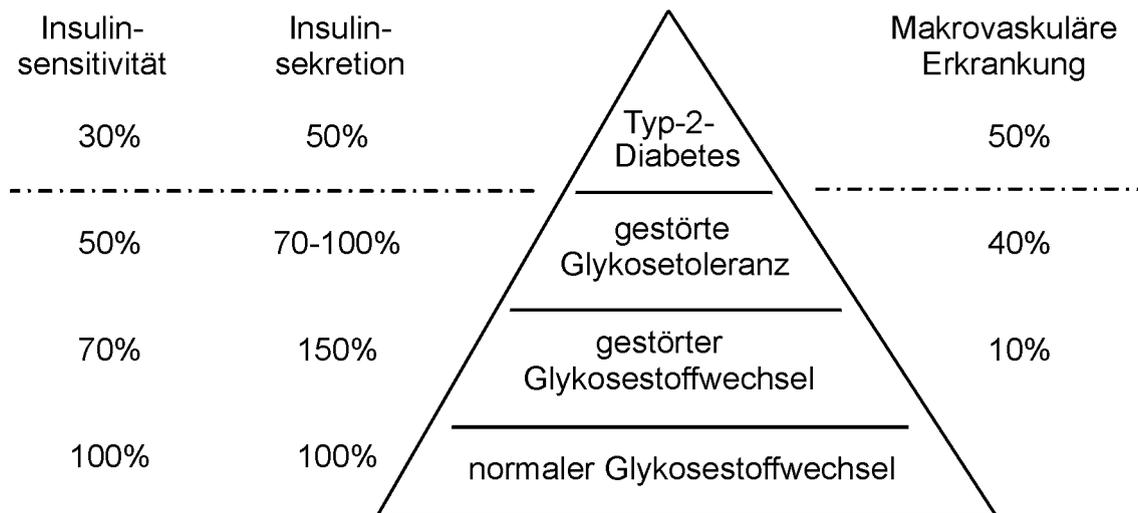


Abbildung1: Entwicklung des Typ-2-Diabetes (52)

Dabei wird deutlich, daß 50% der Patienten mit Typ-2-Diabetes schon makrovaskuläre Erkrankungen haben und eine Therapie in diesem Stadium daher erst sehr spät einsetzt. Die Tatsache, daß bei vielen Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes bereits vaskuläre diabetische Folgeerkrankungen vorliegen, weist darauf hin, daß sich der prädiabetische Zustand, der durch Hyperinsulinämie, Adipositas, arteriellen Hypertonus, Dyslipidämie und häufig bereits eingeschränkte Glucoseintoleranz gekennzeichnet ist, schädigend auf das Gefäßsystem auswirkt (7).

Da die Komponenten des Syndroms oft symptomlos oder symptomarm sind, unterbleibt die Diagnosestellung häufig oder sie erfolgt mit erheblicher zeitlicher Verzögerung (58).

### **1.1.3. Mechanismen der Insulinresistenz**

Unter Insulinresistenz versteht man eine subnormale biologische Antwort auf eine gegebene Insulinkonzentration (101). Die Sensitivität der Zielgewebe gegenüber Insulin ist interindividuell sehr unterschiedlich. In Familienstudien wurde gezeigt, daß die Insulinsensitivität innerhalb von Familien nur gering schwankt, während die Streubreite in der Normalbevölkerung beträchtlich ist (66;82;97). Dies weist auf eine hereditäre Komponente hin.

Die Insulinresistenz ist vermutlich multifaktoriell und polygenetisch determiniert (61). Man nimmt heute an, daß in der Pathogenese der Insulinresistenz neben der Genetik und der Lebensweise auch humorale und endotheliale Faktoren eine Rolle spielen (5;25).

Die Insulinresistenz beim metabolischen Syndrom betrifft primär die insulinstimulierte Glucoseaufnahme im Muskel. Ursache scheint eine ineffektive Aktivierung des Enzyms Glykogensynthetase zu sein. Der zugrundeliegende Defekt wird nicht am Enzym selbst vermutet, sondern vielmehr an der Signaltransduktionskaskade, die stimulierende Signale vom Insulinrezeptor zur Glykogensynthetase überträgt. Funktionell relevante Mutationen des Rezeptors und der Signaltransduktionselemente wurden jedoch bisher bei Personen mit metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes nur vereinzelt gefunden. Während der genetisch determinierte primäre Defekt in der Signaltransduktionskette bisher nicht identifiziert ist, ließen sich sowohl Effekte auf die Expression spezifischer Signaltransduktionselemente als auch Funktionsstörungen auf Rezeptorebene charakterisieren, die als regulatorische Mechanismen den vermuteten primären Defekt sowohl kompensieren als auch sekundär weiter verstärken können.

Die wichtigsten resistenzverstärkenden Faktoren, wie mangelndes Muskeltraining, Fettleibigkeit, Hyperglykämie und Hyperlipidämie können offensichtlich eine Signalhemmung auf Rezeptor- und Postrezeptorebene induzieren (60).

#### **1.1.4. Orte der Insulinresistenz**

Die Insulinresistenz betrifft in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium sowie der Stoffwechseleinstellung sowohl den Skelettmuskel als auch das Fettgewebe und die Leber (24).

Die quantitativ führende Rolle für die postprandiale Glucoseverwertung spielt die Insulinresistenz des Skelettmuskels, da dieser für ca. 80% der postprandialen Glucoseverwertung verantwortlich ist. Der Leber kommt hingegen die führende Rolle während der Nüchternphase zu.

Mittels der Glucose-clamp-Technik (Meßverfahren zur Quantifizierung der Insulinresistenz) konnte gezeigt werden, daß die Insulinresistenz des Skelettmuskels bei Nachkommen von Typ-2-Diabetikern sowie weiteren Hochrisikogruppen bereits vor Auftreten einer gestörten Glucosetoleranz oder eines Typ-2-Diabetes nachweisbar ist (36;76;100).

Während die Insulinresistenz des Skelettmuskels beim manifesten Typ-2-Diabetes sowohl die oxidative als auch die nicht-oxidative Glucoseverwertung betrifft, stellte sich bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko in erster Linie eine Insulinresistenz der nicht-oxidativen Glucoseverwertung, d.h. des Einbaus von Glucose in Glykogen, dar (36).

### 1.1.5. Lebensstil und Insulinresistenz

Die Faktoren, die eine Insulinresistenz auslösen bzw. verstärken können sind eng mit der heutigen Lebensweise verbunden (Abb. 2).

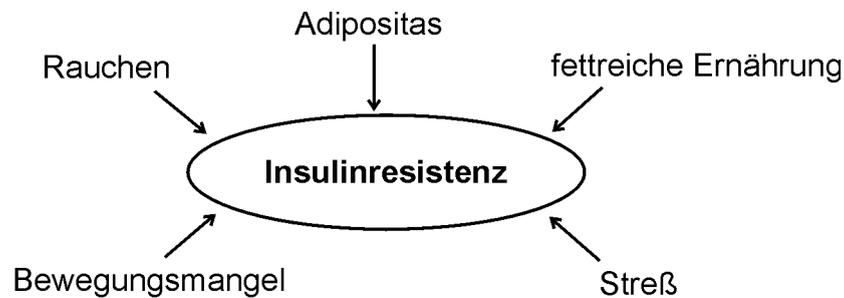


Abbildung 2: Umwelteinflüsse, die eine Insulinresistenz auslösen oder verstärken können.

An allererster Stelle ist dabei die fettreiche, überkalorische Ernährungsweise zu nennen, deren langfristige Konsequenz die Fettleibigkeit ist. Zahlreiche Studien haben nachgewiesen, daß bereits geringfügiges Übergewicht die Insulinempfindlichkeit des Körpers verschlechtern kann. So nimmt die insulinvermittelte Glucoseverwertung um 30-40% ab, wenn das Körpergewicht 40% über dem Idealgewicht liegt (50). Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Verteilung des Körperfetts, denn der androide oder stammbetonte Fettverteilungstyp (beim Mann ab einem Quotienten Taille/ Hüfte  $>0,95$ , bei der Frau  $>0,85$ ) ist viel häufiger mit Insulinresistenz und den Merkmalen des metabolischen Syndroms verbunden (19;101).

Auch Streß und Rauchen können über eine Aktivierung neuroendokriner Systeme, insbesondere der CRH-ACTH-Nebennierenrindenachse und des Sympathikusystems, zu einer katabolen Stoffwechselsituation führen und die Insulinwirkung beeinträchtigen (39;63).

Eine entscheidende Modulation der Insulinsensitivität erfolgt durch körperliche Aktivität. BJÖRNTORP konnte erstmals 1970 zeigen, daß durch ein

Ausdauertraining erhöhte Insulinspiegel normalisiert werden können (11). Bewegungsmangel geht mit einer Verschlechterung der Insulinempfindlichkeit einher. Umgekehrt verbessert körperliche Aktivität die Insulinwirkung sowie die insulinabhängige Glucoseaufnahme und –verwertung (32;37), wobei die Dauer und Intensität eine große Rolle spielen (105).

Mögliche Mechanismen der verbesserten Insulinsensitivität untersuchte EBELING bei Sportlern (32). Infolge des Ausdauertrainings kommt es in den roten Muskelfasern zu einer Durchblutungssteigerung, die mit vermehrtem Sauerstoffangebot und Zunahme der mitochondrialen Enzyme eine Steigerung der oxidativen Kapazität ermöglicht. Der muskuläre Glucoseverbrauch steigt zum einen wegen des vermehrten Angebotes über den gesteigerten Blutfluß, zum anderen wegen einer gesteigerten Glucoseaufnahme in die Zelle durch eine erhöhte Translokation von Glucosetransporter 4 (GLUT-4).

Auch nach aktueller Datenlage ist Insulinresistenz mit eingeschränkter körperlicher Fitneß assoziiert (35;45;91), wobei unklar ist, was als Ursache und was als Folge anzusehen ist. Die Fitneß, die mit der Spiroergometrie direkt gemessen werden kann, spiegelt dabei strenggenommen die kardiopulmonale Fitneß wider.

### **1.1.6. Einfluß der Eigen- und Familienanamnese**

Hypertonie, Übergewicht, Glucoseintoleranz, Dyslipidämie und Hyperinsulinämie treten familiär gehäuft auf, was auf die große Bedeutung genetischer Faktoren hinweist (74). Eine positive Familienanamnese ist deshalb als starker Hinweis für eine entsprechende Disposition zu werten (42;53;72).

Für die Entstehung des Typ-2-Diabetes spielt die Genetik bekanntlich eine große Rolle. Dies belegen Untersuchungen an bestimmten ethnischen Populationen wie auch Familienuntersuchungen und Zwillingsstudien.

Eine enorme Prävalenz mit 35% Typ-2-Diabetes nach dem 20. Lebensjahr weisen die Pima-Indianer in Arizona auf. In der europäischen oder kaukasischen Population liegt die Inzidenz zwischen 4-7% für die Bevölkerung insgesamt (33;116).

Das Risiko für Nachkommen eines diabetischen Elternteils, ebenfalls an Diabetes zu erkranken, ist 3-6 fach höher als für Kinder von stoffwechselgesunden Eltern. Etwa 25% der Eltern von Typ-2-Diabetikern haben selbst die Erkrankung, wobei häufiger die Mutter betroffen ist (74).

Die Konkordanz für Typ-2-Diabetes liegt bei eineiigen Zwillingen bei über 90%, was die starke genetische Prädisposition bekräftigt.

Die Faktoren, die die genetische Grundlage der Insulinresistenz bilden, sind trotz intensiver Forschung noch nicht genau definiert. Neben der Familienanamnese spielen jedoch auch schon vorhandene Erkrankungen in der Eigenanamnese, wie Hypertonie, Dyslipidämie, androide Fettverteilung und Hyperurikämie als Risikofaktoren des metabolischen Syndroms eine große Rolle.

Essentielle Hypertoniker sind häufig übergewichtig, glucoseintolerant und dyslipidämisch (41;54). Die Höhe des Blutdrucks korreliert dabei offenbar mit dem Grad der Glucoseintoleranz, den Triglyzeriden, dem HDL-Cholesterin (invers), dem Gewicht, dem Quotienten Taille/ Hüfte und dem Insulinspiegel (10;41).

Auch die Plasmatriglyzeride sind mit dem Insulinspiegel korreliert (99) und müssen im Rahmen des metabolischen Syndroms als koronarer Risikofaktor gewertet werden (86).

Die Hyperurikämie, die häufig zusammen mit einer Hypertriglyzeridämie zu finden ist, ist ebenfalls positiv mit der Insulinantwort assoziiert (47;87). Als mögliche Ursache hierfür werden einerseits eine gesteigerte Synthese bei gleichzeitig reduziertem Abbau von Triglyzeriden und andererseits eine gesteigerte Purinbiosynthese sowie eine reduzierte renale Harnsäureexkretion unter dem Einfluß erhöhter Insulinspiegel diskutiert.

Somit kann das Vorliegen einer Hypertriglyzeridämie und Hyperurikämie als Indikator für eine eventuell vorhandene Insulinresistenz dienen.

## **2. Fragestellung**

Die Assoziation zwischen körperlicher Inaktivität und einem erhöhten Diabetesrisiko wurde inzwischen in mehreren prospektiven Studien belegt (28;80;81;114). Es wurde auch gezeigt, daß Nachkommen von Patienten mit Typ-2-Diabetes(36;76) und Hypertonie (6) als Gruppe insulinresistent sind.

Körperliche Fitneß ist eine wichtige Determinante der Insulinsensitivität. In welchem Ausmaß dabei genetische Faktoren, d.h. die Familienanamnese eine Rolle spielen, wurde bislang noch nicht ausreichend untersucht.

Um diese Frage zu klären wurde daher bei Nachkommen von Typ-2-Diabetespatienten eine Direktmessung der körperlichen Fitneß und der Insulinresistenz vorgenommen sowie die Anamnese mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens abgefragt.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Das Projekt „Tübinger Familien-Früherkennung“ zur Prävention des Typ-2-Diabetes (TÜFF)**

Die Probanden wurden im Rahmen des prospektiven TÜFF-Projekts untersucht. Im Rahmen dieses Früherfassungsprojekts wurden gesunde Personen zwischen dem 18. und 50. Lebensjahr untersucht, von denen mindestens ein Elternteil Diabetes hat oder hatte. Eingeschlossen waren auch Personen mit weiteren Hinweisfaktoren, wie Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen.

Primäres Ziel dieser Studie war, an diesem Kollektiv mit einem deutlich erhöhten genetischen Risiko für einen Typ-2-Diabetes zu untersuchen, in welchem Ausmaß bereits Störungen der Insulinsekretion und der Insulinsensitivität vorlagen.

Der Probandenpool schloß auch Personen ohne familiäre Diabetesbelastung als Kontrollgruppe ein. Alle Probanden wurden über die Studie, die möglichen Vorteile und die potentiellen Gefahren der Untersuchung informiert und hatten ihre Einwilligung schriftlich gegeben. Das gesamte Projekt war von der Ethikkommission der Universität überprüft und genehmigt worden.

Die Teilnehmer wurden an jeweils zwei Untersuchungstagen mit einem Abstand von mindestens vier Tagen bis maximal vier Wochen zwischen den beiden Untersuchungsterminen, anthropometrisch, laborchemisch sowie intensiv metabolisch charakterisiert (s.u.).

### **3.2. Die Probanden**

Die hier untersuchte Probandenpopulation umfaßte 212 Personen, die vorwiegend aus dem südwestdeutschen Raum stammten. Von den Teilnehmern waren 126 weiblich und 86 männlich. Der Altersdurchschnitt betrug 32 Jahre.

Durch den oralen Glucosetoleranztest (OGTT) wurde eine pathologische Glucosetoleranz (IGT) oder ein manifester Typ-2-Diabetes ausgeschlossen.

Die Anamnese wurde mittels eines standardisierten Fragebogens erfaßt. Da einige Teilnehmer zu bestimmten Fragen hinsichtlich der Erkrankungen ihrer Eltern, Geschwister und Großeltern aus Unwissenheit keine Angaben machten, variiert die Gesamtzahl der in der jeweiligen Auswertung zugrunde gelegten Probanden.

### **3.3. Ablauf der Untersuchungen im Rahmen des TÜFF-Projektes**

#### **3.3.1. Der erste Untersuchungstag**

Am ersten Untersuchungstermin wurden die Probanden nach einer nächtlichen Fastenperiode frühmorgens einbestellt.

Nach Ermittlung des Körpergewichtes (kg) und der Körpergröße (cm) des Probanden wurde mit Hilfe einer normierten Tabelle aus beiden Parametern die Körperoberfläche (m<sup>2</sup>) bestimmt. Anschließend wurde den Probanden zur Blutabnahme eine Venenverweilkanüle (Vasofix Braunüle B. Braun Melsungen AG) in die Ellenbeuge gelegt. Daraus erfolgte die Bestimmung von Standardlaborparametern (kleines Blutbild, Elektrolyte, HbA1c), Parametern zur Lipiddifferenzierung (Blutfette, Apolipoproteine, Hormone) sowie Kortisol, Vitamin D und GAD-Antikörper.

Danach wurde ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt.

Während der 120 Minuten des OGTT füllten die Probanden einen Fragebogen aus, in dem sie Angaben über ihre Eigenanamnese und den Gesundheitsstatus

ihrer Familie (Eltern, Geschwister, Großeltern), speziell im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und eine familiäre Diabetesbelastung machten. Eine Diabeteselternanamnese wurde als positiv definiert, wenn wenigstens für einen Elternteil ein Diabetes angegeben worden war. Eine negative Elternanamnese lag vor, wenn weder Vater noch Mutter einen Diabetes mellitus hatten. Wurde die Frage zur Familienanamnese mit ‚ich weiß nicht‘ oder für einen Elternteil mit ‚ich weiß nicht‘ und für den anderen mit ‚nein‘ beantwortet, wurde die Familienanamnese als ‚unbekannt‘ definiert. Desweiteren wurden die Probanden über ihren persönlichen Werdegang, zum Familienstand, zum Freizeitverhalten, zur Arbeitsplatzsituation, zum Konsum von Alkohol und Nikotin, zu Diäten, zur Medikamenteneinnahme und Frauen zusätzlich zu Schwangerschaften befragt. (Fragebogen siehe Anhang).

Außerdem wurde den Probanden ein detaillierter Fragebogen zur körperlichen Alltagsaktivität vorgelegt (modifiziert nach Baecke et al. 1982). Aus diesem wurde dann mittels festgelegter Punktzahlen für die Dauer und Art der körperlichen Betätigung die durchschnittliche körperliche Aktivität (habitual physical activity HPA) des Probanden bestimmt. Dieser Wert diente als Basis zum Vergleich der körperlichen Aktivität.

Nach dem OGTT hatten die Probanden eine Pause von ca. 10-15 Minuten. Danach erfolgte die Messung der kardiopulmonalen Fitneß durch die Erfassung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{max}$ ) mittels einer computerisierten Fahrradspiroergometrie (CPX). Dabei wurde ein rampenförmiges Belastungsprogramm verwendet, bei dem die Steigerung der Belastung kontinuierlich in Watt pro Minute erfolgte.

Am Ende des ersten Tages erhielten die Probanden zur Sammlung des 24-Stunden-Urins ein Urinsammelgefäß mit der Bitte um die Angabe der gesamten Urinmenge in 24 Stunden sowie der Rückgabe einer kleinen Probe zur Bestimmung von Cortisol und Albumin.

Außerdem bekamen sie ein 24-Stunden-Blutdruckmessgerät und wurden gebeten, die Aktivitäts- und Ruhephasen während der Messung in einen ausgehändigten Tagesplan einzutragen.

### **3.3.2. Der zweite Untersuchungstag**

Am zweiten Termin wurden die Probanden ebenfalls nach einer nächtlichen Fastenperiode einbestellt.

Sie wurden nun zur Bestimmung der Insulinresistenz der euglykämischen-hyperinsulinämischen- Glucose- Clamp Untersuchung unterzogen.

Während des Clamps wurde über 15 Minuten eine indirekte Kalorimetrie durchgeführt, um eine Aussage über die Substratoxidation zu erhalten.

## **3.4. Die Untersuchungsmethoden**

### **3.4.1. Anthropometrische und biochemische Messungen**

1. Gewichtsindex (Body Mass Index; BMI), errechnet sich aus Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern.
2. Taille-Hüft-Quotient (Waist/Hip Ratio; WHR) wird am stehenden Probanden mit einem Maßband ermittelt durch Messung des Taillenumfangs in Höhe des Bauchnabels sowie des Hüftumfangs über den Trochanteren und Berechnung des Quotienten.
3. Die Körperfettbestimmung erfolgt mittels der bioelektrischen Impedanzanalyse am liegenden Probanden. (Body Impedance, BIA-101, RJL Systems, Detroit, USA)
4. Plasmaglukosebestimmung mittels Glucose-Oxidase Methode (YSI 2300, Yellow Springs Instruments, USA).
5. Messung des Seruminsulins mittels Radioimmunoassay (RIA: Abbott, Wiesbaden).

### **3.4.2. Körperliche Alltagsaktivität (HPA)**

In die Quantifizierung der körperlichen Alltagsaktivität gingen drei Größen ein: Aktivität bei der Arbeit, in der Freizeit (ohne Sport) und sportliche Aktivität.

Bei der sportlichen Aktivität wurden der mittlere Energieverbrauch, die Dauer sowie die Häufigkeit der Sportausübung berücksichtigt. Daher gliederte sich der standardisierte Fragebogen in drei Abschnitte, wobei in jedem Teil maximal 5 Punkte erreicht werden konnten.

Daraus ergab sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 3 und 15 Punkten.

Der niedrigste Punktwert stand hierbei für eine Person mit körperlich leichter Arbeit, wenig Freizeitaktivität (<5 Minuten Gehen oder Fahrradfahren pro Tag) und der Ausübung keiner oder einer nur sehr leichten sportlichen Betätigung (mittlerer Energieverbrauch maximal 0,76 MJ/Stunde).

Die höchste Punktzahl wurde erreicht bei körperlich schwerer Arbeit, hoher Freizeitaktivität (> 45 Minuten Gehen oder Fahrradfahren pro Tag) und dem häufigen Betreiben sehr anstrengender Sportarten (mittlerer Energieverbrauch mindestens 1,76 MJ/Stunde).

### **3.4.3. Oraler Glucose-Toleranztest (OGTT)**

Die Teilnehmer wurden gebeten, sich in den letzten drei Tagen vor der Untersuchung kohlenhydratreich zu ernähren (250-300 g KH/Tag).

Im Anschluß an eine nächtliche Fastenperiode wurde den Teilnehmern zu Beginn der Untersuchung eine venöse Verweilkanüle gelegt, eine Nüchternblutabnahme durchgeführt und im Anschluß daran 40 g Glucose (Delta Pharma GmbH Pfullingen) pro Quadratmeter Körperoberfläche verabreicht.

Die weiteren Blutabnahmen zur Messung der Plasmaglutose, des Seruminulins und des C-Peptides erfolgten zu den Zeitpunkten 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Glucosezufuhr.

Nach IDF Kriterien (38) wurde die Glucosetoleranz dann wie folgt beurteilt:

Bei einem Plasmaglutosespiegel <140 mg/dl nach 120 Minuten wurde eine normale Stoffwechsellage angenommen.

Bei einem Plasmaglucoosespiegel > 200 mg/dl nach 120 Minuten, entsprechend einer diabetischen Glucosetoleranz wurden die Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen und der Diabetessprechstunde zugewiesen.

#### **3.4.4. Euglykämischer-Hyperinsulinämischer Glucose-Clamp**

Die euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Technik dient dem Nachweis einer Insulinresistenz im Glucosestoffwechsel. Die Grundlagen dieses Verfahrens wurden von ANDRES (1) erarbeitet und von DE FRONZO 1979 (26) standardisiert.

Zur Durchführung wurde den Probanden zunächst in jeden Unterarm eine Venenverweilkanüle (Vasofix Braunüle, Braun Melsungen AG, Deutschland) gelegt. Nach Gabe eines Insulinbolus wurde eine kontinuierliche periphervenöse Insulininfusion mit einer Rate von 1 mU/min/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von zwei Stunden verabreicht (Insuman Rapid, Aventis AG, Frankfurt; Präzisionspumpe, Braun Melsungen AG, Deutschland) und damit die Plasmainsulinkonzentration auf ein hochphysiologisches Niveau angehoben. Durch gleichzeitige Glucoseinfusion (40%ige Glucoselösung, Delta Pharma GmbH Pfullingen) am anderen Arm, die alle 5 Minuten gemäß dem aktuellen Plasmaglucosewert in ihrer Menge variiert werden konnte, wurde die Plasmaglucose auf ihrem Nüchternwert konstant gehalten.

Die benötigte Glucosemenge pro Zeiteinheit stellte damit ein gutes Maß der Insulinsensitivität des Körpers dar und wurde in der metabolischen Clearancerate (MCR) in ml/kg/min ausgedrückt. Die Berechnung der MCR erfolgte, indem die exogene Glucoseinfusionsrate (M) im steady state (die letzten 40 Minuten der Clamp-Untersuchung) um die Plasmaglucosekonzentration im steady state korrigiert wurde.

$$\text{MCR} = \frac{\text{Infundiert e Menge Glucose}}{\text{Körpergewicht}} * \text{Zeit}^{-1} \quad [\text{mg} / \text{kg} / \text{min}]$$

Ab einem Wert von  $< 6$  mg/kg/min aufgenommener Glucose sprach man von einer Insulinresistenz. Werte zwischen 6 - 8 mg/kg/min galten als Grauzone. Probanden mit einer MCR  $> 8$  mg/kg/min wurden als insulinsensibel klassifiziert.

Der Vorteil des euglycämischen hyperinsulinämischen Clamp gegenüber einem Glucosetoleranztest liegt im konstanten Plasmaglucosespiegel und den durch die Insulininfusion fixierten Insulinspiegeln. Dadurch werden endogene Regulationsmechanismen ausgeschaltet. Die hepatische Glucoseaufnahme wird durch die Insulininfusion weitgehend gehemmt. Über 85% der infundierten Glucosemenge werden vom Muskelgewebe aufgenommen.

### **3.4.5. Ergospirometrie**

Die Ergospirometrie wurde mittels eines computergesteuerten Rampenprogrammes durchgeführt (ergometrics 800 S, Ergoline, Bitz, Germany; Medgraphics System Breeze Ex 3.02 A, USA).

Hierbei wurden die Atemgase in der üblichen Breath-by-Breath Technik („atemzugweise“) gemessen. Als Flußmesser (sog. Pneumotachograph), der die Gasvolumina der Aus- und Einatemluft mißt, diente eine Differentialdruckkammer. Die Sauerstoffmessung basierte auf einer Brennstoffzelle, in der eine chemisch-thermische Reaktion entsprechend der durchströmten O<sub>2</sub>-Konzentration ein elektrisches Signal erzeugte. Der CO<sub>2</sub>-Gehalt der Atemgase wurde mittels Infrarotabsorptionsmessung bestimmt.

Die atemzugweise gemessenen Daten wurden in der zentralen Rechneinheit zusammengeführt und andere Größen daraus abgeleitet.

Als Parameter zur Beschreibung des Trainingszustandes diente die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub> max). Darunter versteht man die individuell höchstmögliche Sauerstoffaufnahme auf der größten Belastungsstufe. Die Werte für die Sauerstoffaufnahme sind abhängig von Alter, Geschlecht,

Körpergröße, Körpergewicht und jeweiliger Belastungsart (118).

Der Ablauf der Ergospirometrie gestaltete sich folgendermaßen:

Nach individueller Einstellung der Sitzposition auf dem Ergometer sowie dem Anlegen des Mundstückes und der Nasenklemme begann das Testprogramm. Dies bestand aus einer zweiminütigen Ruhephase ohne Pedalarbeit zur Atemnormalisierung. Anschließend wurde das Belastungsprogramm gestartet. Nach einer Einfahrzeit von weiteren 2 Minuten ohne Widerstand absolvierte der Teilnehmer ein Rampenprogramm mit einer konstanten Drehzahl von 50-60/min, wobei die Belastung kontinuierlich um 20 Watt/min zunahm.

Während der Untersuchung wurden die O<sub>2</sub>-Aufnahme, die CO<sub>2</sub>-Abgabe sowie das Ventilationsvolumen kontinuierlich gemessen und der respiratorische Quotient (RQ) errechnet.

Die maximale Sauerstoffaufnahme Vo<sub>2</sub>max wurde dann auf das Körpergewicht bezogen in ml O<sub>2</sub>/ kg/min angegeben.

Abbruchkriterien waren das Auftreten von Dyspnoe, thorakalen Schmerzen, die subjektive körperliche Erschöpfung des Probanden beziehungsweise das Erreichen eines RQ von 1,0 als objektives Kriterium der Ausbelastung.

### **3.5. Statistische Verfahren**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Softwarepaketes SPSS auf einem Personalcomputer. Die Ergebnisse wurden jeweils als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler der Mittelwerte (  $M \pm SEM$ ) angegeben. Die Signifikanz wurde mittels eines ungepaarten T-Tests untersucht. Unterschiedswahrscheinlichkeiten wurden ab  $p \leq 0,05$  als statistisch signifikant bewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Einteilung nach Glucosetoleranzstatus

Nach dem OGTT ergaben sich drei Gruppen:

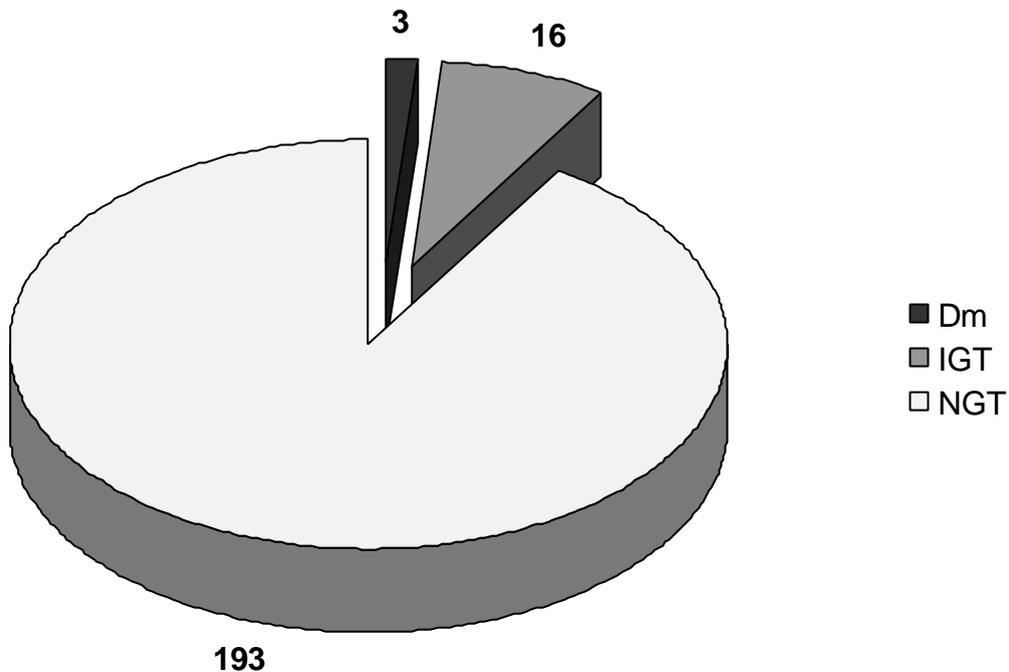


Abbildung 3: Einteilung aufgrund der OGTT- Ergebnisse

Von den 212 Teilnehmern (126 Frauen, 86 Männer) hatten 193 Probanden (91%) eine normale Glucosetoleranz (NGT). Bei 16 Probanden (7,5%) bestand eine gestörte Glucosetoleranz (IGT) und bei 3 Probanden (1,5%) lag bereits eine diabetische Glucosetoleranz (Dm) vor, sodaß sie an die Diabetesambulanz weitergeleitet wurden. Ihre Daten der spiroergometrischen Untersuchung gingen nicht in die hier vorgelegten Ergebnisse ein.

## **4.2.Charakterisierung der Probanden**

### **4.2.1 Eigenanamnese der Probanden**

Bei 24 (11%) der untersuchten Teilnehmer war ein erhöhter Blutdruck, bei 31 (15%) eine Fettstoffwechselstörung und bei 35 (17%) eine Schilddrüsenerkrankung bekannt. 86 Probanden (40%) gaben eine regelmäßige Medikamenteneinnahme an. Es handelte sich dabei um Jodid bzw. L-Thyroxin, Lipidsenker, Antihypertensiva und Antikonzeptiva.

77 Personen (36%) hatten Übergewicht.

Eine Lebererkrankung und eine Hyperurikämie wurde von jeweils 3 (1,4%) Teilnehmern angegeben, eine Nieren-und Lungenerkrankung von jeweils vier (1,8%).

Unter den Probanden gab es 149 (70%) Nichtraucher und 47 (22%) Raucher. 16 Personen (8%) machten diesbezüglich keine Angabe. Alle Raucher gaben einen Konsum von Zigaretten an, wobei die Rauchdauer zwischen einem Vierteljahr und 25 Jahren lag. Die Anzahl der gerauchten Zigaretten /Tag wurde zwischen einer halben und 40 Zigaretten beziffert. Unter den 47 Rauchern waren 28 Frauen.

172 Personen (82%) gaben an, Alkohol zu trinken. Davon tranken 73 (35%) Probanden selten Alkohol, 45 (21%) nur am Wochenende, 42 (20%) 2-3-mal pro Woche und 12 (6%) täglich. 22 (10%) Teilnehmer verneinten einen Alkoholkonsum und 18 (8%) machten dazu keine Angaben.

#### 4.2.2. Familienanamnese der Probanden

Bei 122 (58%) Teilnehmern lag eine positive Familienanamnese für einen Typ-2-Diabetes vor. 68 Probanden (32%) kamen aus Familien, in denen keine Diabeteserkrankung bekannt war und 21 (10%) Personen besaßen keine Informationen über eine mögliche Diabeteserkrankung in der Familie. 97 (46%) der Probanden waren hinsichtlich einer Hypertonie, 65 (31%) hinsichtlich einer Fettstoffwechselstörung familiär belastet.

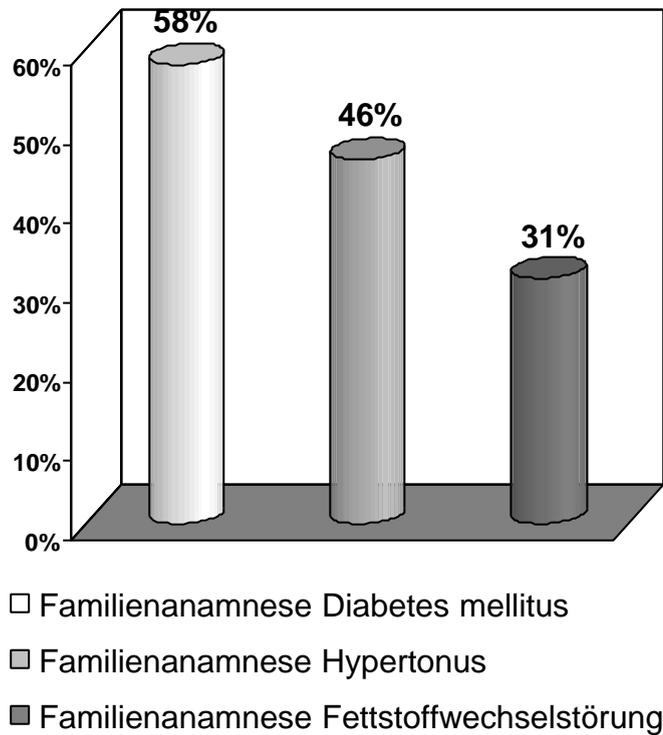


Abbildung 4: Familienanamnese der Probanden, n=212

### 4.2.3. Anthropometrische Daten

Die Gesamtgruppe war im Mittel an der Grenze zum Übergewicht (BMI 25,3 kg/m<sup>2</sup>) bei normaler Fettverteilung (Frauen WHR 0,80, Männer WHR 0,86), wobei die Einzelwerte über einen großen Bereich streuten (BMI<sub>min</sub> 17,42 kg/m<sup>2</sup> - BMI<sub>max</sub> 53,4kg/m<sup>2</sup>).

#### Anthropometrische Daten

	n=212	Range
Geschlecht (weiblich/ männlich)	126/86	
Alter (in Jahren)	32	18-50
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	25,3	17,42-53,4
WHR Frauen/ Männer	0,80/0,86	0,67-1,05/ 0,61-1,02

Tabelle 1

### 4.3. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen anamnестischen- anthropometrischen, spiroergometrischen und laborchemischen Daten der Probanden

#### 4.3.1 Sportliche Betätigung der Probanden

	Sport		Sport ja vs Sport nein
	Ja (n=144)	Nein (n=59)	
BMI	24,75 ±0,42	26,86 ± 0,72	p=0,013
Körperfett in %	24,67 ±0,80	27,96 ±1,35	p=0,039
Leptin	11,36 ±0,95	18,90 ±1,96	p=0,001
WHR	0,82 ±0,01	0,85 ±0,01	p=0,014
Glucoseinfusionsrate in ml/kg/min	6,98 ±0,22	5,59 ±0,39	p=0,002
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	8,13 ± 0,28	6,33 ±0,45	p=0,001
Insulinsensitivitätsindex	11,74 ±0,56	9,31 ±0,87	p=0,022
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	32,59 ±0,88	27,10 ±1,06	p<0,0005
VO <sub>2</sub> max in %	101,58 ±2,07	92,69 ±2,84	p=0,013

Tabelle 2

Die Probanden mit regelmäßiger sportlicher Betätigung hatten einen signifikant geringeren BMI, eine günstigere Fettverteilung sowie einen geringeren Körperfettanteil mit niedrigeren Leptinspiegel gegenüber den nicht sportlich aktiven Probanden. Desweiteren waren die Insulinsensitivitätsparameter (GIR, MCR, ISI) signifikant besser. Die maximale Sauerstoffaufnahme war bei den sportlich aktiven Probanden signifikant höher als Zeichen der besseren körperlichen Fitneß.

### 4.3.2. Übergewicht der Probanden

Ein BMI  $\geq 25$  wurde als Übergewicht definiert.

	Übergewicht		ÜG pos vs ÜG neg
	Ja (n=77)	Nein(120)	
BMI	29,73 $\pm$ 0,59	22,71 $\pm$ 0,27	p<0,0005
Körperfett in %	32,33 $\pm$ 1,13	21,64 $\pm$ 0,67	p<0,0005
Leptin ng/ml	21,36 $\pm$ 1,67	9,09 $\pm$ 0,86	p<0,0005
WHR	0,86 $\pm$ 0,01	0,81 $\pm$ 0,01	p<0,0005
Nüchternplasmaglucoese	5,04 $\pm$ 0,07	4,87 $\pm$ 0,04	p=0,037
Nüchternseruminsulin	11,45 $\pm$ 0,79	6,06 $\pm$ 0,26	p<0,0005
Steady state Seruminsulin	81,85 $\pm$ 3,13	62,43 $\pm$ 2,01	p<0,0005
Glucoseinfusionsrate in ml/kg/min	5,39 $\pm$ 0,32	7,26 $\pm$ 0,23	p<0,0005
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	6,03 $\pm$ 0,37	8,55 $\pm$ 0,30	p<0,0005
Insulinsensitivitätsindex	7,72 $\pm$ 0,66	12,96 $\pm$ 0,60	p<0,0005
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	26,69 $\pm$ 0,89	33,59 $\pm$ 0,97	p<0,0005
VO <sub>2</sub> max in %	92,62 $\pm$ 2,46	102,47 $\pm$ 2,29	p=0,004

Tabelle 3

Die Gruppe der übergewichtigen Probanden mit einem mittleren BMI von 29,73  $\pm$  0,59 kg/m<sup>2</sup> hatte eine deutlich stammbetontere Fettverteilung, einen signifikant höheren Körperfettanteil sowie signifikant erhöhte Leptinspiegel. Die Insulinsensitivität der übergewichtigen Gruppe war im Vergleich mit der normalgewichtigen Gruppe stark vermindert (um circa 59%). Dies spiegelten signifikant höhere Nüchterninsulinspiegel, sowie im Glucose-Clamp gemessene signifikant niedrigere Werte der Glucoseinfusionsrate (GIR), der metabolischen Clearancerate (MCR) und des Insulinsensitivitätsindex (ISI) wider.

Die maximale Sauerstoffaufnahme war in der übergewichtigen Gruppe deutlich geringer.

### 4.3.3. Fettstoffwechselstörung der Probanden

Die Definition der Fettstoffwechselstörung erfolgte entsprechend der Lipidwerte:

-Triglyzeride > 150 mg/dl

-LDL-Cholesterin > 130 mg/dl

	Hyperlipidämie		HLP ja vs HLP nein
	Ja (n=31)	Nein (165)	
BMI	26,35±0,7	25,21±0,4	P=0,195 n.s.
WHR	0,86 ±0,01	0,82 ±0,01	p=0,024
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	5,45 ±0,45	6,74±0,22	p=0,014
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	6,29± 0,58	7,83± 0,27	p=0,021
Insulinsensitivitätsindex	8,86 ±1,19	11,38 ±0,53	p=0,061 n.s.
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	31,54±1,29	30,84±0,86	P=0,651 n.s.

Tabelle 4

Alle hier untersuchten Teilnehmer waren übergewichtig, wobei der Vergleich zeigte, daß die Teilnehmer mit einer Fettstoffwechselstörung (16%) durch eine höhere WHR gekennzeichnet waren. Die Insulinsensitivität war geringer, allerdings nur im Falle von GIR und MCR signifikant.

Hinsichtlich der VO<sub>2</sub> max bestanden keine Unterschiede.

#### 4.3.4. Hypertonie der Probanden

Ein mittlerer Blutdruck von  $\geq 135/80$  mmHg, gemessen während der Langzeitblutdruckuntersuchung, wurde als arterielle Hypertonie bezeichnet.

	Hypertonie		RR ja vs RR nein
	Ja (n=24)	Nein(n=172)	
BMI	29,42 $\pm$ 1,54	24,84 $\pm$ 0,35	p=0,007
Körperfett in %	30,78 $\pm$ 2,35	25,04 $\pm$ 0,73	p=0,028
Leptin	18,72 $\pm$ 2,92	13,05 $\pm$ 0,98	p=0,076 n.s.
WHR	0,86 $\pm$ 0,02	0,82 $\pm$ 0,01	p=0,051 n.s.
Nüchternseruminsulin	12,29 $\pm$ 1,72	7,63 $\pm$ 0,37	p=0,015
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	5,42 $\pm$ 0,72	6,68 $\pm$ 0,20	p=0,107 n.s.
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	5,99 $\pm$ 0,84	7,80 $\pm$ 0,26	p=0,051 n.s.
Insulinsensitivitätsindex	8,85 $\pm$ 1,73	11,24 $\pm$ 0,50	p=0,199 n.s.
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	28,52 $\pm$ 2,46	31,28 $\pm$ 0,77	P=0,299 n.s.

Tabelle 5

Die Personen mit einer Hypertonie waren wesentlich schwerer, hatten eine höhere Fettmasse und eine tendenziell androide Fettverteilung sowie signifikant höhere Leptinkonzentrationen. Außerdem wiesen sie eine Hyperinsulinämie und eine tendenziell verminderte metabolische Clearancerate auf.

Ein Einfluß auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bestand nicht.

#### 4.3.4. Nikotinabusus der Probanden

	Proband Raucher		Raucher vs NR
	Ja(n=47)	Nein(n=149)	
BMI	24,17 ±0,64	25,85 ±0,45	p=0,033
WHR Frauen	0,78 ±0,01	0,81 ±0,005	
WHR Männer	0,87 ±0,013	0,87 ±0,004	
Nüchternseruminsulin	6,68 ±0,65	8,67 ±0,48	p=0,016
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	6,97 ±0,40	6,36±0,23	p=0,198 n.s.
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	8,22± 0,48	7,34± 0,29	p=0,122 n.s.
Insulinsensitivitätsindex	11,69 ±1,19	10,68 ±0,58	p=0,361n.s.
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	31,06 ±1,12	30,73 ±0,90	P=0,817 n.s.
VO <sub>2</sub> max in %	97,43 ±2,73	98,90 ±2,15	p=0,674 n.s.

Tabelle 6

Die Raucher, 22% der Probanden, hatten gegenüber den Nichtrauchern einen niedrigeren BMI und niedrigere Seruminsulinspiegel. Betrachtete man die Fettverteilung geschlechtsspezifisch, zeigte sich eine androide Verteilung bei den nichtrauchenden Frauen. Zwischen den männlichen Rauchern und Nichtrauchern bestand hinsichtlich der Fettverteilung kein Unterschied. Auch die Parameter der Insulinsensitivität (GIR, MCR, ISI) sowie die max. Sauerstoffaufnahme wiesen bei den Rauchern nur minimale Unterschiede auf.

#### 4.3.5. Alkoholgenuß der Probanden

	Proband Alkohol		Alk ja vs Alk nein
	Ja(n=172)	Nein(n=22)	
Homocystein	8,46 ±0,29	7,22 ±0,53	p=0,051 n.s.
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	31,21 ±0,79	27,87 ±1,71	p=0,089 n.s.

Tabelle 7

Die Homocysteinwerte sowie die maximale Sauerstoffaufnahme waren bei den Teilnehmern, die einen regelmäßigen Alkoholkonsum angaben, in der Tendenz höher.

Bezüglich der Insulinsensitivität bestand kein wesentlicher Unterschied.

#### 4.3.6. Diabetes mellitus der Eltern

	Diabetes der Eltern		FA pos vs FA neg
	Ja (n=122)	Nein (n=68)	
BMI	26,29 ± 0,50	23,60 ± 0,49	p<0,0005
Leptin	15,37 ± 1,15	10,26 ± 1,46	p=0,007
Fettanteil in %	27,42 ± 0,89	22,75 ± 1,09	p=0,001
Nüchternseruminsulin	8,68 ± 0,54	7,06 ± 0,55	p=0,036
Steady state Seruminsulin	73,39 ± 2,51	63,21 ± 2,57	p=0,005
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	6,16 ± 0,25	7,23 ± 0,32	p=0,010
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	7,13 ± 0,33	8,33 ± 0,38	p=0,017
Insulinsensitivitätsindex	10,04 ± 0,60	12,56 ± 0,85	p=0,015
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	28,61 ± 0,78	34,84 ± 1,35	p<0,0005
VO <sub>2</sub> max in %	96,00 ± 2,21	103,98 ± 2,86	p=0,030

Tabelle 8

Bei dem Vergleich der Gruppen der Probanden mit und ohne Familienanamnese hinsichtlich des Diabetes mellitus, zeigten sich signifikante Unterschiede im BMI, der Leptinkonzentration und des Fettanteiles. Außerdem hatten die familiär belasteten Probanden eine signifikant verminderte Insulinsensitivität, höhere Nüchterninsulinspiegel und eine verminderte maximale Sauerstoffaufnahme, als Zeichen einer reduzierten kardiopulmonalen Fitneß.

#### 4.3.7. Hypertonie der Eltern

	Hypertonie der Eltern		FA pos vs FA neg
	Ja (n=97)	Nein (n=92)	
BMI	26,04 ± 0,59	24,65 ± 0,44	p=0,064 n.s.
Leptin	15,096 ± 1,30	12,03 ± 1,30	p=0,099 n.s.
Fettanteil in %	27,06 ± 1,08	24,35 ± 0,90	p=0,055 n.s.
Homocystein	7,78 ± 0,27	9,02 ± 0,48	p=0,026
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	29,35 ± 0,89	32,44 ± 1,17	p=0,038

Tabelle 9

Unterteilte man die Gruppen in Probanden ohne und mit familiärer Hypertoniebelastung, so fand man bei letzteren tendenziell höhere BMI-Werte, Leptinkonzentrationen sowie höhere Fettanteile. Die maximale

Sauerstoffaufnahme war bei den Probanden mit positiver Familienanamnese ebenso wie die Homocysteinkonzentration signifikant vermindert.

#### 4.3.8. Fettstoffwechselstörung der Eltern

	Hyperlipidämie der Eltern		FA pos vs FA neg
	Ja (n=65)	Nein (n=124)	
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	5,73 ±0,33	6,92 ±0,25	p=0,005
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	6,87 ±0,43	7,95 ±0,31	p=0,045
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	30,86±1,19	30,71±0,93	P=0,923 n.s.

Tabelle 10

Die Teilnehmer, deren Eltern eine Fettstoffwechselstörung hatten, zeigten hochsignifikant niedrigere Glucoseinfusionsraten und eine reduzierte metabolische-Clearancerate.

#### 4.3.9. Myokardinfarkt der Eltern

	Myokardinfarkt der Eltern		FA pos vs FA neg
	Ja (n=39)	Nein (n=150)	
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	5,82 ±0,45	6,68 ±0,22	p=0,094 n.s.
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	6,71 ±0,48	7,79 ±0,29	p=0,062 n.s.
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	27,43 ±1,16	31,66 ±0,85	p=0,005

Tabelle 11

Die Probanden mit einem Myokardinfarkt in der Familienanamnese hatten eine im Trend reduzierte Glucoseinfusionsrate und MCR. Die kardiopulmonale Fitneß war in dieser Gruppe signifikant geringer.

#### 4.3.10 Apoplex der Eltern

	Apoplex der Eltern		FA pos vs FA neg
	Ja (n=28)	Nein (n=161)	
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	26,40 ±1,51	31,40 ±0,79	p=0,007
VO <sub>2</sub> max in %	89,33 ±2,89	100,13 ±1,96	p=0,004

Tabelle 12

Der Vergleich der Probanden mit und ohne Apoplex in der Familienanamnese erbrachte ebenfalls eine signifikant reduzierte kardiopulmonale Fitneß.

#### 4.3.11. Übergewicht der Eltern

	Übergewicht der Eltern		FA pos vs FA neg
	Ja (n=136)	Nein (n=53)	
BMI	26,31 ±0,47	22,93 ±0,45	p<0,0005
Leptin	15,15 ±1,13	9,63 ±1,49	p=0,004
Fettanteil in %	27,27 ±0,84	21,79 ±1,16	p<0,0005
Nüchternseruminsulin	8,79 ±0,52	6,50 ±0,46	p=0,001
Steady state Seruminsulin	73,46 ±2,47	61,30 ±2,15	p<0,0005
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	6,23 ±0,25	7,22 ±0,32	p=0,016
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	7,34 ±0,31	8,14 ±0,40	p=0,116 n.s.
Insulinsensitivitätsindex	10,15 ±0,60	12,77 ±0,82	p=0,011
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	29,38 ±0,76	34,29 ±1,61	p=0,008
VO <sub>2</sub> max in %	96,69 ±2,05	104,02 ±3,43	p=0,071

Tabelle 13

Die Teilnehmer übergewichtiger Eltern waren im Gruppenvergleich mit Probanden normalgewichtiger Eltern selbst deutlich schwerer und bereits im Mittel übergewichtig (BMI 26.31kg/m<sup>2</sup>), hatten einen signifikant höheren Fettanteil sowie höhere Leptinkonzentrationen im Plasma. Der Nüchternseruminsulinspiegel war signifikant höher und der Insulinsensitivitätsindex war signifikant reduziert. Gleichzeitig war die kardiopulmonale Fitneß reduziert.

#### 4.3.12. Hyperurikämie der Eltern

	Hyperurikämie der Eltern		FA pos vs FA neg
	Ja (n=20)	Nein(n=169)	
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	5,59 ±0,53	6,63 ±0,22	p=0,084 n.s.
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	6,42 ±0,67	7,70 ±0,27	p=0,088 n.s.
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	26,22 ±1,93	31,22 ±0,77	p=0,028

Tabelle 14

Probanden, die im Hinblick auf eine Hyperurikämie familiär belastet waren,

hatten eine tendenziell reduzierte Glucoseinfusionsrate und metabolische-Clearancerate sowie eine signifikant reduzierte kardiopulmonale Fitneß.

#### 4.3.13. Durchblutungsstörungen der Beine bei den Eltern

	Durchblutungsstörungen der Beine		
	Ja (n=55)	Nein (n=134)	FA pos vs FA neg
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	6,85±0,44	7,87±0,31	p=0,062 n.s.

Tabelle 15

Die Gruppe der Probanden, deren Eltern an Durchblutungsstörungen litten, unterschieden sich von den Probanden gesunder Eltern durch eine tendenziell verminderte metabolische-Clearancerate.

#### 4.3.14. Diabetes mellitus der Geschwister

	Diabetes der Geschwister		FA pos vs FA neg
	Ja (n=10)	Nein (n=125)	
Steady state Seruminsulin	96,93 ±14,87	67,40 ±2,00	p=0,083 n.s.
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	4,36 ±0,55	6,75 ±0,26	p=0,002
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	4,58 ±0,60	7,97 ±0,33	P<0,0005
Insulinsensitivitätsindex	5,65 ±1,18	11,65 ±0,66	p=0,001
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	21,77 ±2,67	31,22 ±0,92	p=0,014
VO <sub>2</sub> max in %	76,35 ±4,53	100,68 ±2,24	p=0,001

Tabelle 16

Alle drei Parameter der Insulinsensitivität waren bei den Probanden mit an Diabetes mellitus erkrankten Geschwistern signifikant niedriger als bei den Probanden mit Geschwistern ohne Diabetes mellitus. Die maximale Sauerstoffaufnahme war ebenfalls signifikant reduziert.

Die Verteilung des Diabetes mellitus bei den Geschwistern der 10 Probanden stellte sich so dar, daß bei 2 Teilnehmern Bruder und Schwester Diabetes mellitus hatten, 4-mal wurde ein Diabetes mellitus bei dem Bruder und 4-mal bei der Schwester angegeben. Gleichzeitig lag jedoch immer ein Diabetes

mellitus bei einem Elternteil vor. Bei 5 Probanden hatte der Vater einen Diabetes mellitus, bei 3 Probanden die Mutter und zweimal kam die Erkrankung bei Mutter und Vater vor.

#### 4.3.15. Übergewicht der Geschwister

	Übergewicht der Geschwister		FA pos vs FA negativ
	Ja (n=10)	Nein (n=125)	
BMI	27,99 ±1,13	24,88 ±0,46	p=0,015
WHR	0,85 ±0,01	0,82 ±0,01	p=0,070 n.s.
Körperfett in %	28,97 ±2,06	24,98 ± 0,95	p=0,085 n.s.
Nüchternseruminsulin	10,17 ±1,3	7,59 ± 0,48	p=0,073 n.s.
Steady state Seruminsulin	80,28 ±6,8	66,77 ±2,13	p=0,069 n.s.
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	25,47 ±1,73	32,11 ± 1,00	p=0,002
VO <sub>2</sub> max in %	89,15 ±4,83	102,07 ±2,38	p=0,022

Tabelle 17

Waren Geschwister der Probanden übergewichtig, so unterschied sich diese Gruppe von denjenigen Probanden mit normalgewichtigen Geschwistern durch einen signifikant höheren BMI sowie eine tendenziell höhere Fettmasse und WHR. Auch die Nüchternseruminsulinspiegel und das Steady state Seruminsulin waren in dieser Gruppe tendenziell höher. Die kardiopulmonale Fitneß der Teilnehmer mit übergewichtigen Geschwistern war dagegen signifikant vermindert.

#### 4.3.16. Hypertonie der Geschwister

	Hypertonie der Geschwister		FA pos vs FA neg
	Ja (n=8)	Nein (n=127)	
WHR	0,87 ±0,02	0,83 ±0,01	p=0,071 n.s.
Glucoseinfusionsrate in mg/kg/min	4,35 ±0,71	6,71 ± 0,26	p=0,015
Metabolische Clearancerate in ml/kg/min	5,42 ±0,82	7,86 ±0,33	p=0,022
VO <sub>2</sub> max in ml/kg	25,03 ±2,10	31,07 ±0,95	p=0,028
VO <sub>2</sub> max in %	85,54 ±5	100,26 ±2,30	p=0,026

Tabelle 18

Betrachtete man die Gruppe der Probanden, deren Geschwister eine arterielle

Hypertonie hatten, so unterschieden sie sich von den Probanden mit normotonen Geschwistern durch eine tendenziell höhere WHR sowie signifikant verminderte Glucoseinfusionsraten und metabolische-Clearanceraten. Die kardiopulmonale Fitneß war in dieser Gruppe erheblich reduziert.

## 5. Diskussion

### 5.1. Körperliche Aktivität verbessert die Insulinresistenz

Körperliche Fitneß korrelierte sowohl bei gesunden, normalgewichtigen Probanden (45;104), als auch bei normotensiven Männern mit Hochdruckfamilienanamnese (35) sowie bei älteren Menschen (67) positiv mit der Insulinsensitivität. An gesunden Männern wurde weiterhin gezeigt, daß körperliche Fitneß ein unabhängiger Langzeitindikator für die kardiovaskuläre Mortalität war (107).

Auch in der vorliegenden Untersuchung lagen die Insulinsensitivitätsparameter bei den sportlich aktiven und körperlich leistungsfähigen Probanden signifikant über denen der nicht aktiven und weniger leistungsfähigen Teilnehmer.

Aerobes Training, z.B. Laufen 3x/ Woche mit 50-70% der maximalen Sauerstoffaufnahme für 20-45 Minuten, steigerte die insulinvermittelte Glucoseaufnahme in das periphere Muskelgewebe (122). Dies war bereits bei einer einzigen sportlichen Aktivität für einige Stunden bis zu zwei Tagen der Fall (85). Außerdem führte regelmäßiger Sport bei unveränderter Energiezufuhr zu einer stabilen bzw. negativen Energiebilanz und damit langfristig zu einem Gewichtsverlust oder wenigstens zur Gewichtskonstanz (12;120).

Der Einfluß auf das Gewicht zeigte sich auch bei unseren Probanden. Während der Gewichtsindex (BMI) bei den sportlich aktiven Teilnehmern noch im oberen Bereich des Normalgewichtes lag ( $BMI\ 24,75 \pm 0,42\ kg/m^2$ ), hatten die inaktiven Teilnehmer bereits im Mittel ein Übergewicht ( $BMI\ 26,86 \pm 0,72\ kg/m^2$ ). Auch die Fettverteilung (WHR) war bei den aktiven Probanden deutlich günstiger.

Der Einfluß der körperlichen Aktivität und des BMI auf das Typ-2-Diabetes-Risiko wurde von HELMRICH et al. untersucht (64). Der Aktivitätsindex (Kcal-Verbrauch/ Woche) war invers mit dem Typ-2-Diabetes-Risiko assoziiert, wobei der protektive Effekt mit dem Ausmaß der Aktivität zunahm. So ging eine Steigerung des Aktivitätsindexes um jeweils 500 Kcal/ linear mit einer Abnahme des Diabetesrisikos um jeweils 6% einher. Der Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und reduziertem Diabetesrisiko konnte auch in den Lebensstil-Interventionsstudien dargestellt werden (114;28). Durch mindestens

30-minütige sportliche Betätigung pro Tag sowie hypokalorische Ernährung konnte das Diabetesrisiko um 58% reduziert werden.

Auch eine 5-Jahres-Kohortenstudie an männlichen Ärzten dokumentierte ein um so geringeres Diabetesrisiko, je mehr man sich körperlich betätigte (80). In der Nurses Health Study ergab sich für Frauen, die wenigstens einmal wöchentlich Sport trieben, nach 8 Jahren ein um 20% geringeres relatives Diabetesrisiko im Vergleich zur Referenzgruppe, wobei eine darüber hinausgehende körperliche Betätigung keinen größeren Schutzeffekt hatte (81). Die pathogenetischen Mechanismen, über welche ein verstärktes Muskeltraining zu einer Erhöhung der Insulinsensitivität führen kann, sind vielfältig. Zum einen wurde eine veränderte Expression von Insulinsignaltransduktions-Elementen gefunden, zum anderen konnte auch gezeigt werden, daß mehr Glucosetransportprotein gebildet wurde. Weiterhin wurden eine Umverteilung von Muskelfasern, eine Steigerung der Blutzirkulation in der Muskulatur sowie eine veränderte intramyozelluläre Lipidspeicherung diskutiert (46).

Ebenso verändert körperliches Training die Körperzusammensetzung durch eine Reduktion der Fett- und Erhöhung der Muskelmasse (123;120).

Gegenüber den nicht aktiven Probanden hatten unsere aktiven Teilnehmer einen um 12% verminderten Körperfettanteil.

Die Fettmasse wird durch die Abnahme der Fettzellgröße, jedoch nicht durch Verminderung der Fettzellanzahl verringert (9). Die trainingsinduzierten Fettgewebsveränderungen werden durch eine Reihe humoraler Faktoren moduliert. Während Katecholamine die Lipolyse und den Glykogenabbau stimulieren, hat Insulin gegenteilige Wirkungen. Ausdauertraining erniedrigt den Insulinspiegel und erhöht die Katecholaminempfindlichkeit des Fettgewebes, wodurch optimale Voraussetzungen für eine beschleunigte Lipolyse beim Ausdauertraining geschaffen werden (79;121).

HORTON berichtete in seiner Studie über niedrigere als normale Insulinkonzentrationen bei insulin sensitiven, gut trainierten Sportlern im Nüchternstoffwechsel und unter der Glucosebelastung (68).

Die Nüchterninsulinkonzentrationen der sporttreibenden Probanden in unserer Untersuchung lagen mit  $7,73 \pm 0,45 \mu\text{U/ml}$  gegenüber  $9,07 \pm 0,74 \mu\text{U/ml}$  bei den nicht sporttreibenden Teilnehmern im Trend ebenfalls niedriger, jedoch bestand keine Signifikanz.

Die Leptinkonzentration im Plasma ist eng mit dem Körpergewicht assoziiert. Während Insulin zu einer vermehrten Leptinsynthese führt, vermindern Katecholamine diese (48;93;106). Körperliche Aktivität führt längerfristig zu einer Abnahme des Leptinspiegels.

Auch unsere sporttreibenden Probanden hatten signifikant niedrigere Leptinkonzentrationen gegenüber den Teilnehmern ohne sportliche Betätigung. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die basalen Leptinspiegel interindividuell stark schwanken und das ein deutlicher Geschlechtsunterschied besteht. In der vorliegenden Arbeit erfolgte keine geschlechtsspezifische Betrachtung.

Die max. Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2 \text{ max}$ ) ist außerordentlich variabel. BRUCE et al. untersuchten den Einfluß von Geschlecht, Alter, Sport, Gewicht, Körpergröße oder des Rauchens auf  $\text{VO}_2 \text{ max}$  und fand als bedeutendste Faktoren Alter und Geschlecht heraus (15). THAMER et al fanden bei erstgradigen Nachkommen von Typ-2-Diabetikern trotz identischer körperlicher Aktivität signifikant geringere  $\text{VO}_2 \text{ max}$  als in der Gruppe ohne Familienanamnese (125).

Zahlreiche Untersucher beschrieben ein geringeres  $\text{VO}_2 \text{ max}$  bei Frauen gegenüber Männern sowie eine altersassoziierte Abnahme (2;31). Ein Rückgang der  $\text{VO}_2 \text{ max}$  mit zunehmendem Alter war vorallem bei inaktiven Menschen zu beobachten (27).

DRINKWATER et al fand heraus, daß die  $\text{VO}_2 \text{ max}$  bei sportlich sehr aktiven Frauen trotz einer allmählichen Gewichtserhöhung über zwei Dekaden nicht abnahm (31). Bereits kurze Phasen mit sportlichem Training konnten  $\text{VO}_2 \text{ max}$  um 15-25% oder mehr erhöhen (23).

Übereinstimmend zeigte sich bei unseren, im Alter vergleichbaren Probanden eine signifikant höhere  $VO_2$  max bei den Teilnehmern mit regelmäßiger sportlicher Betätigung.

## **5.2. Reduzierte körperliche Fitneß bei Übergewicht in der Familie**

Zahlreiche Untersuchungen zeigten, daß Übergewicht und inaktive Lebensweise die Insulinsekretion beeinflussen und besonders bei genetisch prädisponierten Personen zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes führen können (28;33; 37;114;116).

Androide Fettverteilung ist einerseits genetisch determiniert und andererseits mit der Hypertonie, der Glucoseintoleranz, der Lipidstoffwechselstörung, der Hyperinsulinämie und damit auch mit dem metabolischen Syndrom assoziiert (10;14;54). Androide Fettverteilung kann als Ursache und als Indikator für eine Insulinresistenz angesehen werden (101).

Der Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht, der Menge an Fettgewebe und dem Ausmaß der Insulinresistenz wird durch die Ergebnisse epidemiologischer Studien unterstützt (55;56;123).

Der negative Einfluß des Übergewichtes wurde auch durch unsere Daten belegt. So war die Insulinsensitivität der übergewichtigen Probanden gegenüber den Normalgewichtigen um 59% vermindert. Desweiteren dominierte bei den Übergewichtigen der androide Fettverteilungstyp und es bestand eine positive Korrelation mit dem Gesamtkörperfettgehalt.

Der beste Weg zur Reduktion des Fettanteils im Körper erfolgt durch eine Änderung der Lebensweise. Dies wurde durch die Oslo Diät- und Sportstudie bestätigt. Nach einer einjährigen Beobachtungszeit verminderte sich sowohl in der Gruppe, die eine Diät mit vorrangiger Aufnahme von Fisch und totaler Fettreduktion durchführte, als auch in der Gruppe die Diät plus Ausdauersport 3x/Woche ausübte, die Insulinresistenz sowie der BMI signifikant. Im

Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe, die nur Ausdauersport ausübte keine Veränderung der Insulinresistenz (113).

Die familiäre Umgebung sowie die Lebensgewohnheiten der Eltern können die Ausbildung von Nahrungsmittelvorlieben als auch die sportliche Betätigung bei ihren Kindern beeinflussen. So fanden sich bei einer Untersuchung von übergewichtigen (BMI > 27) Probanden in den USA häufiger übergewichtige Mütter sowie Großmütter als Väter und Großväter (90).

Unsere Daten, wie auch die anderer Untersuchungen zeigten (115), daß Probanden übergewichtiger Eltern häufig selbst übergewichtig waren (BMI  $26,31 \pm 0,47 \text{ kg/m}^2$  versus  $22,93 \pm 0,45 \text{ kg/m}^2$ ). Sie hatten auch eine tendenziell niedrigere metabolische Clearancerate und eine deutlich geringere körperliche Fitneß. Eine wichtige Beobachtung diesbezüglich war, das nicht nur der inaktivere Lebensstil der Übergewichtigen, sondern schon das Übergewicht an sich zu einer geringeren körperlichen Fitness führte.

Erwähnenswert ist, daß eine Gewichtsreduktion zu einer Zunahme der Insulinsensitivität führt. Es muß deshalb davon ausgegangen werden, dass zwischen dem Fettgewebe und anderen Insulinzielgeweben eine Wechselwirkung besteht, die sich mit dem Grad der Adipositas ändert. Mögliche Mediatoren, die vom Fettgewebe freigesetzt werden und zur Verminderung der Insulinsensitivität führen können, sind freie Fettsäuren, Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ , Leptin und Resistin (110). Am besten ist dabei die Rolle der freien Fettsäuren als Mediator der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz untersucht und belegt (13). Jedoch gibt es auch Daten, die für die Bedeutung des aus dem Fettgewebe freigesetzten Botenstoffes Leptin sprechen. Studien in isolierten Zellsystemen zeigten, daß das Leptinsignal mit dem Insulinsignal kommuniziert. Sowohl insulinähnliche Effekte als auch eine Hemmung der Insulinsignaltransduktion konnten dabei gezeigt werden. Beim Menschen ließ sich jedoch bisher keine Korrelation zwischen zirkulierenden Leptinspiegeln und der individuellen Insulinresistenz nachweisen (71).

Die Leptinsynthese- und Sekretionsrate ist proportional zur Adipozytengröße und deren Anzahl und wird durch eine Reihe humoraler Faktoren moduliert.

Unsere Daten deckten sich mit anderen Untersuchungen hinsichtlich des Nachweises einer höheren Plasmaleptinkonzentration bei den übergewichtigen Probanden (20).

$VO_2$  reflektiert die Sauerstoffverwertung, unter anderem auch in der Muskelzelle. Übergewichtige haben einen erhöhten Sauerstoffbedarf für eine bestimmte Arbeit, da zur Bewegung mehr Energie benötigt wird (119).

Die unter anderem vom Körpergewicht abhängige  $VO_2$  max war bei den hier untersuchten übergewichtigen, insulinresistenten gegenüber den normalgewichtigen, insulinsensiblen Teilnehmern signifikant vermindert.

Probanden mit übergewichtigen Eltern oder Geschwistern hatten eine deutlich geringere kardio-respiratorische Fitneß und waren wiederum häufig übergewichtig. Mögliche Erklärungen hierfür wären ein inaktiverer Lebensstil bei vorhandenem Übergewicht, aber auch eine ineffektive kardio-respiratorische Adaptation bei gleicher sportlicher Aktivität dieser Personen.

### **5.3. Insulinresistenz und reduzierte körperliche Fitness bei Bluthochdruck in der Familie**

Die Korrelation zwischen Insulinresistenz und Blutdruck ist altbekannt bereits bei Normotonikern vorhanden (4).

Patienten mit essentiellen Hypertonus haben unabhängig vom Körpergewicht eine herabgesetzte insulinstimulierte Glucose-Aufnahme in die Muskulatur und damit eine Insulinresistenz (40;41;54;98). Zwar wird der Glucosestoffwechsel zunächst durch eine chronisch gesteigerte Insulinsekretion kompensiert, die resultierende Hyperinsulinämie ist aber zum einen mit der Höhe des Blutdrucks korreliert und wird zum anderen als atherogener Gefäßrisikofaktor diskutiert (40;54).

Die untersuchten Probanden mit arterieller Hypertonie waren gegenüber der Kontrollgruppe insulinresistenter und schwerer. Sie hatten eine stammbetonte Fettverteilung und einen höheren Körperfettanteil. In der gängigen Literatur wird beschrieben, daß Übergewicht einen Risikofaktor für die arterielle Hypertonie darstellt. Ursächlich wird eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems und eine verminderte endothelabhängige Vasodilatation (88) diskutiert.

Welche Rolle Leptin in der Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie spielt ist noch unklar. Die hypertonen Probanden in unserer Studie wiesen bei gleichzeitig höherem Gewicht auch höhere Leptinspiegel auf. CORICA et al fand bei normotonen und übergewichtigen, hypertonen Frauen nach einem OGTT eine positive Korrelation zwischen Leptin- und NoradrenalinKonzentrationen und vermutete einerseits eine mangelnde Hemmung der Leptinsynthese durch Katecholamine oder aber eine direkte leptininduzierte Sympathikusaktivierung (21).

Verschiedene Studien zeigten, daß normotensive Nachkommen von Eltern mit essentieller arterieller Hypertonie insulinresistent waren (6;35;42).

In der vorliegenden Arbeit wurde diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Die Probanden mit einer positiven Familienanamnese hatten jedoch eine geringere maximale Sauerstoffaufnahme. Dies wurde auch in der Studie von ENDRE et al bestätigt (35), wobei dies möglicherweise durch eine geringere sportliche Aktivität bedingt ist. Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit und verminderte Insulinsensitivität wurden auch bei Personen mit einem familiären Typ-2-Diabetes gefunden (8), bei denen erneut die geringe körperliche Leistungsfähigkeit eine Ursache der Insulinresistenz sein könnte.

#### **5.4. Insulinresistenz bei Fettstoffwechselstörungen in der Familie**

Insulinresistenz geht häufig mit Fettstoffwechselstörungen einher (99). So zeigten die Daten dieser Untersuchung, daß bei insulinresistenten Probanden häufig eine Fettstoffwechselstörung bestand. Aber auch bei familiärem Auftreten einer Fettstoffwechselstörung ließ sich bei den jeweiligen Probanden schon eine geringere Insulinwirkung beobachten.

Eine finnische Arbeitsgruppe wies Insulinresistenz und Hyperinsulinämie bereits bei asymptomatischen Kindern von Patienten mit familiärer Dyslipidämie nach, ähnlich wie bei positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie (70).

Daß bei einem Großteil dieses Probandenkollektivs neben der Dyslipidämie zusätzlich noch weitere potentielle Risikofaktoren wie Übergewicht mit androider Fettverteilung vorlagen, unterstreicht die Bedeutung der familiären Dyslipidämie.

#### **5.5. Insulinresistenz und reduzierte körperliche Fitneß bei elterlichem Diabetes mellitus**

Bei erstgradigen Nachkommen von Typ-2-Diabetikern, die selbst ein erhöhtes Typ-2-Diabetes-Risiko haben (36;51;74), wurde wiederholt eine Insulinresistenz beschrieben (76). Dies zeigten auch unsere Daten.

Der Grad der Insulinresistenz war bei den hier untersuchten Nachkommen von Typ-2-Diabetikern höher als in der Kontrollgruppe. Gleichzeitig lagen höhere Nüchterninsulinspiegel sowie ein deutliches Übergewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Wie in der Arbeit von THAMER et al herausgearbeitet wurde, sind diese Unterschiede der Insulinresistenz allein von den unterschiedlichen BMI abhängig (125).

Die vorliegenden Daten passen zu den Daten des MONICA-Augsburg Registers, wonach ein elterlicher Diabetes mellitus sowie Adipositas, Hypertonie und Lipidstoffwechselstörung signifikante und voneinander unabhängige Determinanten für die Diabetesentstehung sind (84). Der Einfluß der Familienanamnese auf die Diabetesinzidenz wurde auch in der Honolulu Heart Studie aufgezeigt, die ein um 70% erhöhtes Diabetesrisiko für die 45 bis 68-jährigen Männer beobachtete (16). In einer Kohortenstudie an Männern (55 Jahre und älter), war die Elternanamnese mit einer 3fach erhöhten Diabetesinzidenz verbunden (64).

VOLK et al zeigte, daß bei insulinresistenten Nachkommen von Typ-2-Diabetikern vor allem die übergewichtigen Personen eine erhöhte Insulinsekretion aufwiesen. Dagegen unterschied sich die Insulinsekretion bei insulinsensitiven Nachkommen zwischen übergewichtigen und schlanken Personen nicht (116). Als Ursache wurden bei bestehendem genetischen Hintergrund vom Fettgewebe abgegebene Signale diskutiert, die die  $\beta$ -Zellen zur Hypersekretion anregen.

ELBEIN et al beschrieb als Ursache der positiven Korrelation zwischen Körpergewicht und akuter Insulinantwort auf Glucose bei Nachkommen von Typ-2- Diabetikern eine reduzierte Fähigkeit des Pankreas, die Insulinresistenz angemessen zu kompensieren (33).

Die reduzierte kardiopulmonale Fitneß unserer insulinresistenten Probanden, resultierte möglicherweise aus einer verminderten kardiopulmonalen Adaptation auf körperliche Anstrengung.

Diskutiert wird jedoch auch, dass genetische Faktoren die Fähigkeit des Skelettmuskels, seine Sauerstoffkapazität zu optimieren, beeinflussen. So zeigte sich, dass eine familiäre Prädisposition für den Typ-2-Diabetes zu einem verminderten maximalen Sauerstoffverbrauch im Skelettmuskel führt. Im Gegensatz zur Sauerstoffaufnahme unterschied sich die Insulinsensitivität jedoch innerhalb der Probanden mit familiärem Diabetes nicht (125).

Die Beobachtung, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Ausdauertraining ihre Insulinsensitivität verbessern ohne ihre  $\text{VO}_2$  max zu beeinflussen läßt vermuten, dass ein reduzierter max. Sauerstoffverbrauch einen primären Defekt eines prädisponierten Skelettmuskels für eine Insulinresistenz anzeigt. Außerdem wurde bei Nachkommen von Typ-2-Diabetikern festgestellt, dass deren Muskeln reicher an Typ II Fasern sind, während der max. Sauerstoffverbrauch vorrangig eine Funktion der Typ I Fasern ist (105).

## **5.6. Einfluß des Rauchens**

In Bezug auf die kardiopulmonale Fitness fanden wir keinen Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Auch die Insulinwirkung schien durch das Rauchen nicht signifikant beeinflusst zu werden.

Es ist jedoch bekannt, daß Rauchen akut und chronisch die Insulinwirkung um ca. 30% senkt. Besonders Typ-2-Diabetiker sind für die schädigenden Effekte des Nikotins sehr empfänglich. So fand eine schwedische Arbeitsgruppe heraus, daß eine niedrig dosierte Nikotinfusion die Insulinwirkung bei Typ-2-Diabetikern im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe signifikant verschlechterte (3).

Möglicherweise handelte es sich bei den von uns untersuchten Rauchern um stoffwechselgesunde Probanden.

In der vorliegenden Untersuchung gaben 33 Raucher eine tägliche Zigarettenanzahl von 5-15 und 10 Raucher eine Anzahl von 20-40 Zigaretten an. Eine Untersuchung, die das Auftreten von Typ-2-Diabetes bei Ärzten über einen Zeitraum von 12 Jahren untersucht hatte, ergab bei Rauchern, die 20 oder mehr Zigaretten täglich konsumierten, eine zweimal größere

Diabetesprävalenz, als bei Nichtrauchern. Auch Ex-Raucher hatten der Studie zufolge ein erhöhtes Risiko, selbst wenn sie bereits 5-10 Jahre zuvor das Rauchen aufgegeben hatten. Auch nach Abgleich mit anderen Risikofaktoren für den Typ-2-Diabetes wie Hypertonus, Übergewicht, Alter, Alkoholkonsum oder Myokardinfarkt der Eltern lag das Risiko von starken Rauchern immer noch 70% über dem von Nichtrauchern. Wie Rauchen den Glucosestoffwechsel beeinflusst ist noch unklar. Belegt ist jedoch, daß Zigarettenrauchen mit einer signifikanten Erhöhung des Diabetesrisikos bei Männern (84) und Frauen verbunden ist (102).

Daß das Einstellen des Rauchens zu einer Zunahme der Insulinsensitivität und Verbesserung des Lipoproteinprofiles führt, trotz moderater Gewichtserhöhung, ist ebenfalls bekannt (34). Die Raucher unter unseren Probanden wiesen bei einer normalen Fettverteilung einen geringeren BMI gegenüber den Nichtrauchern auf. Dies war auch in einer von Wareham durchgeführten Studie der Fall, wobei die Probanden hier eine stammbetontere Fettverteilung hatten (117).

In der Literatur hatten chronische Raucher nach Korrektur anderer, den Insulinspiegel beeinflussenden Faktoren gegenüber Nichtrauchern signifikant erhöhte Plasmainsulinspiegel (103) sowie eine 6fach erhöhte Wahrscheinlichkeit von insulinresistenz-assoziierten Störungen (111). Somit ist ein enger Zusammenhang zwischen Rauchen und Insulinresistenz wahrscheinlich.

Bei unseren Probanden hatten Nichtraucher gegenüber den Rauchern höhere Nüchterninsulinspiegel. Da hier Rauchen jedoch nur als Ja/Nein-Kriterium betrachtet wurde, dürfte dieser Unterschied durch andere metabolische Faktoren verursacht worden sein.

## **5.7. Auswirkungen des Alkoholkonsum**

Ein Zusammenhang zwischen Insulinempfindlichkeit und Alkoholgenuß ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht beobachten. Eine Studie aus Australien zeigte,

daß Nichtdiabetiker mit einer moderaten Trinkmenge gegenüber den Nichttrinkern die niedrigeren Nüchterninsulinspiegel hatten. Ebenso war die Insulinresistenz geringer (75). Eine britische Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen (43).

Während ein höherer Alkoholkonsum ( $\geq 40\text{g/Tag}$ ) bei Augsburger Männern im Vergleich zu moderatem Alkoholkonsum ca. doppelt so häufig mit einem Diabetes assoziiert war (84), war in der Nurses Health Study bei Frauen mit mäßigem und höherem Konsum ( $> 15\text{g/Tag}$ ) ein protektiver Effekt auf die Diabetesentstehung nachweisbar (108).

### **5.8. Einfluß des Myokardinfarktes der Eltern**

Obwohl die Probanden unserer Studie, die einen Myokardinfarkt der Eltern angaben, als Gruppe noch nicht insulinresistent waren, fiel im Vergleich mit Probanden ohne Infarktfamilienanamnese eine deutlich reduzierte MCR auf.

Atherosklerotische Gefäßveränderungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes entstehen nach aktuellem Verständnis in der prädiabetischen Phase der Erkrankung (8;54;55;97). Diese Vorstellung wird durch Ergebnisse aus der Whitehall-Studie (44) gestützt, in der Patienten mit gestörter Glucosetoleranz, ein ähnlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie Typ-2-Diabetiker.

### **5.9. Auswirkungen der Anamnese der Geschwister**

Das Vorliegen einer Insulinresistenz bei Probanden mit diabetischen Geschwistern weist auf die genetische Belastung hin. Dies wurde bestätigt durch das gleichzeitige Vorkommen eines Diabetes mellitus bei deren Eltern, wobei in der untersuchten Kohorte der paternale Diabetes häufiger war. In der Literatur herrscht die gegenteilige Beobachtung vor, daß häufiger die Mutter die Erkrankung hat, wengleich der Grund dafür unbekannt ist (74).

Die Adipositas, früher größtenteils als erworben angesehen, wird wie neuere Studien zeigen, auch wesentlich durch genetische Faktoren beeinflusst (88). Bei kanadischen Probanden wurde eine Adipositasvererblichkeit von 30-40% gefunden. Die abdominale Fettverteilung ging mit einem genetischen Effekt von 35-50% einher (14).

So zeigte sich in den vorliegenden Ergebnissen, daß bei vorhandenem Übergewicht der Eltern und der Geschwister auch ein deutliches Übergewicht bei den Probanden zu finden war. Neben einem möglichen polygenetischen Geschehen spielte hier jedoch auch ein inaktiver Lebensstil eine Rolle, der durch den verminderten Trainingszustand der Teilnehmer ebenso die reduzierte körperliche Fitneß erklärte.

### **5.10.Limitierungen der Ergebnisse**

Bei der Interpretation der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß die im Fragebogen erfaßten Angaben zur Familienanamnese ausschließlich auf Selbstangaben der Probanden beruhten. Die Eltern wurden nicht ärztlich untersucht, so daß die ermittelten Prävalenzzahlen vermutlich falsch niedrig sind.

Auch die Angaben zur körperlichen Aktivität sind als subjektive Angaben möglicherweise nur eingeschränkt zuverlässig. Außerdem ist wegen des jungen Durchschnittsalters der untersuchten Kohorte eine zukünftige Entwicklung eines elterlichen Typ-2-Diabetes nicht auszuschließen.

Schließlich sind aufgrund fehlender geschlechtsspezifischer Differenzierung keine geschlechtsbezogenen Aussagen möglich .

### **5.11. Schlußfolgerung**

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob aus der strukturierten Erhebung der Familienanamnese Assoziationen zur körperlichen Fitneß als einer wichtigen Determinante der Insulinsensitivität und zur Insulinsensitivität selbst ableitbar sind.

Es zeigte sich, daß Personen mit geringer sportlicher Aktivität, Übergewicht und einer positiven Familienanamnese bezüglich Typ-2-Diabetes, Myokardinfarkt und Hyperurikämie sowohl eine herabgesetzte körperliche Fitneß als auch eine reduzierte Insulinsensitivität aufwiesen. Während laut THAMER et al die reduzierte Insulinsensitivität bei Nachkommen von Typ-2-Diabetikern durch die Unterschiede im BMI bedingt sind, ließ sich ein derartiger Zusammenhang bei  $VO_2$  max nicht darstellen (125). Trotz verminderter maximaler Sauerstoffaufnahme entsprechend einer reduzierten körperlichen Fitneß unterschied sich die Insulinsensitivität bei positiver Familienanamnese nicht. Möglich ist daher, dass eine reduzierte  $VO_2$  max einer Insulinresistenz des Skelettmuskels vorausgeht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen deutlich, daß durch gezieltes Abfragen der Familienanamnese Anhaltspunkte für das individuelle Erkrankungsrisiko abgeleitet werden können.

Demnach erscheint es sinnvoll, bei Personen mit entsprechender Familienanamnese eine differenzierte Suche nach metabolischen Störungen durchzuführen. Eine schon vorhandene Insulinresistenz markiert zusammen mit weiteren Teilsymptomen des metabolischen Syndroms für diese landläufig als „stoffwechselgesund“ angesehene Gruppe ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (25;40;42;44).

Jede Maßnahme, die die Insulinsensitivität zusätzlich herabsetzt, ist somit als potentiell diabetogen und potentiell atherogen anzusehen, während eine Steigerung der Insulinsensitivität sowohl das Diabetesrisiko, als auch das Atheroskleroserisiko reduzieren sollte. Die Früherkennung der Insulinresistenz hat daher für die Praxis therapeutische Konsequenzen. Vor allem durch Umstellung der Lebensgewohnheiten (Ernährung, Bewegung) kann bei

Personen mit gestörter Glucosetoleranz die Progressionswahrscheinlichkeit in den manifesten Diabetes reduziert werden (25;28;64;81;114).

Eine Verminderung der Inzidenz des Typ-2-Diabetes um 58% ließ sich bei diesen Personen durch einen Gewichtsverlust sowie eine regelmäßige sportliche Aktivität von mindestens 150 Minuten /Woche erreichen (28;114).

Aller Wahrscheinlichkeit nach senkt ein risikostratifiziertes Screening von familiär belasteten Personen diese Progressionswahrscheinlichkeit noch weiter, wenngleich entsprechende prospektive Daten für insulinresistente Personen mit normaler Glucosetoleranz noch ausstehen.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegenden Daten zeigen, daß bereits bei sorgfältiger Erhebung der Familienanamnese Rückschlüsse auf metabolische Risikoindikatoren wie Insulinresistenz und kardiopulmonale Fitneß möglich sind.

Im Rahmen der prospektiven TÜFF-Studie (Tübinger Familien Früherkennung) wurden 212 Probanden metabolisch untersucht. Neben der Direktmessung der Insulinsensitivität und des maximalen Sauerstoffverbrauchs wurde ausführlich die Eigen- und Familienanamnese der Probanden durch einen evaluierten Fragebogen erfaßt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Merkmale

- geringe körperliche Aktivität,
- Übergewicht und
- positive Familienanamnese hinsichtlich
  - Typ-2-Diabetes,
  - Myokardinfarkt und
  - Hyperurikämie

jeweils für sich mit einer reduzierten Insulinsensitivität und einer reduzierten kardiopulmonalen Fitneß assoziiert waren. Entsprechend der Ausführungen Thamers et al sind die unterschiedlichen Insulinsensitivitäten allein durch Unterschiede im BMI bedingt (125). Ein derartiger Zusammenhang ließ sich für die  $VO_2$  max nicht finden. Vorstellbar ist, dass durch den Einfluß genetischer Faktoren eine reduzierte kardiopulmonale Fitneß einer Insulinresistenz des Skelettmuskles vorausgeht.

Dementsprechend scheint es sinnvoll, gerade bei dieser Merkmalsgruppe ein risikostratifiziertes Screening durchzuführen, um die Progressionswahrscheinlichkeit in einen manifesten Diabetes zu reduzieren.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Andres RG, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D (1966). Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs LT (Hrsg.) *Automation in Analytical Chemistry*. Mediad, New York, 486-491.
- 2 Astrand I, Astrand PO, Hallback I, Kilborn A. (1973). Reduction in maximal oxygen uptake with age. *J. Appl. Physiol.* 35; 649-654.
- 3 Axelsson T, Jansson PA, Smith U, Eliasson B. (2001). Nicotine infusion acutely impairs insulin sensitivity in type 2 diabetic patients but not in healthy subjects. *J Intern Med.* 249. 539-44.
- 4 Bachmann O, Dahl D, Volk A, Becker R, Nielsen M, Jacob S et al. (2000). Zusammenhang zwischen 24-h-systolischem-Blutdruck und Insulinresistenz bei normotonen, normalgewichtigen, glucosetoleranten Töchtern von Typ 2 Diabetikern. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108.117.
- 5 Balletshofer B, Rittig K, Enderle M, Volk A, Maerker E, Jacob S et al. (2000). Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 101. 1780-4.
- 6 Beaty OL, Harper R, Sheridan B, Atkinson AB, Bell PM (1993). Insulin resistance in offspring of hypertensive parents. *BMJ* 307.92-96.
- 7 Beck-Nielsen H, Groop LC (1994). Metabolic and genetic characterization of prediabetic state. *J Clin Invest* 94. 1714-1721.
- 8 Berntorp K, Lindgärde F (1985). Impaired physical fitness and insulin secretion in normoglycemic subjects with familial aggregation of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1985, 2. 151-156.
- 9 Björntorp P (1974). Effects of age, sex, and clinical conditions on adipose tissue cellularity in man. *Metabolism* 23. 1091.
- 10 Björntorp P (1992). Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann. Med.* 24. 465-8.
- 11 Björntorp P, DeJoune K, Sjöström L, Krotkiewsky M, Sullivan L (1970). Effect of physical training on insulin production in obesity. *Metabolism* 19. 631.

- 12 Blair SN, Jacobs DS Jr, Powell KE. (1985). Relationships between exercise or physical activity and other health behaviors. *Public Health Rep* 100. 172-180.
- 13 Boden G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46. 3-10.
- 14 Bouchard C, Despres JP, Mauriege P, Marcotte M, Chagnon M, Dionne FT, Belanger A (1991). The genes in the constellation of determinants of regional fat distribution. *Int J Obesity* 15.8-18.
- 15 Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. (1973). Maximal oxygen uptake and normographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 85. 546-562.
- 16 Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL et al. (1995). Incidence and predictors of diabetes in Japanese-American men. The Honolulu Heart Programm. *Ann Epidemiol* 5. 33-43.
- 17 Burchfiel CM, Hamman RF, Marshall JA et al (1990). Cardiovascular risk factors and impaired glucose tolerance: the San Luis Valley Diabetes Study. *Amer. J. Epidemiol.* 131. 57-70.
- 18 Camus JP (1966) Goutte, diabete, hyperlipemie. Un trisyndrome metabolique. *Revue du Rhumatisme* 33, 10-14.
- 19 Chan JM, Stampfer MJ, Rimm EB, Willett WC, Colditz GA (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 17. 961-969.
- 20 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Obannesian JP, Marocco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF (1996). Serum immunoreactive leptin concentration in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334. 292-295.
- 21 Corica F, Corsonello A, Ientile R, De Gregorio T, Malara A, Artemisia A, Buemi M. (2001). Leptin and norepinephrine plasma concentrations during glucose loading in normotensive and hypertensive obese women. *Am J Hypertens* 14. 619-26
- 22 Danadian K, Balaekaran G, Lewy V, Meza MP, Robertson R, Arslanian SA. (1999): Insulin Sensitivity in African-American Children with and without Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 22, Number 8. 1325-1329.

- 23 Davis JA, Frank MH, Whipp BJ, Wassermann K. (1979). Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J. Appl. Physiol.* 46. 1039-1046.
- 24 DeFronzo RA et al.(1992) Pathogenesis of NIDDM,A Balanced Overview *Diabetes Care*,15, 318-368
- 25 DeFronzo RA, Ferrannini E.(1991). Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14. 173-94.
- 26 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology.* 237. E214-23.
- 27 Dehn MM, Bruce RA. (1972). Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity. *J. Appl. Physiol.* 33. 805-807.
- 28 Diabetes Prevention Research Group (2002). The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 25. 2165-2171
- 29 Dieterle P, Fehm H, Ströder W, Henner J, Bottermann P, Schwarz K (1967): Asymptomatischer Diabetes mellitus bei normalgewichtigen Hypertonikern. *Dtsch med Wschr* 92. 2376-2381.
- 30 Dinkel RH, Lebok U (1998). Die zukünftige Entwicklung der Diabetesprävalenz in Deutschland. *Z f Gesundheitswiss* 6. 145-165.
- 31 Drinkwater BL, Horvath SM, Wells CL. (1975). Aerobic power of females, ages 10-68J. *Gerontol.*, 30: 385-394.
- 32 Ebeling P,Bourey R,Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, Mueckler M, Sovijärvi A, Koivisto VA.(1993). Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (Glut-4) concentration, and glycogen synthetase activity. *J Clin Invest* 92. 1623-1631.
- 33 Elbein SC,Wegner K, Kahn SE.(2000). Reduced B-cell compensation to insulin resistance associated with obesity in members of Caucasian familial type 2 diabetic kindren. *Diabetes Care* 23. 221-227.
- 34 Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. (1997). Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 27 (5) 450-6.

- 35 Endre T, Mattiasson I, Hulthen UL, Lindgärde F, Berglund G. (1994). Insulin resistance is coupled to low physical fitness in normotensive men with a family history of hypertension. *J Hypertension* 12:81-88.
- 36 Eriksson J, Fransilla-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Grop L: (1989) Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321: 337-43.
- 37 Eriksson KE, Lingärde F.(1991) Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year-Malmö feasibility study. *Diabetologica* 34:891-898.
- 38 European Diabetes Policy Group. (1999). A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 16 (9). 716-730.
- 39 Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YDI, Reaven GM.(1992) Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*.339. 1128-1130
- 40 Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L , Bevilacqua S. (1987). Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317. 350-357.
- 41 Ferranini E, Haffner SM, Stern MP.(1990). Insulin sensitivity and hypertension. *J. Hypertens.* 8(Suppl7). 169-173.
- 42 Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Alleman Y et al. (1991). Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am. J.Med.* 91:589-96.
- 43 Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. (2000). Alcohol consumption and insulin resistance in young adults. *Eur J Clin Invest* 30(4). 297-301.
- 44 Fontbonne A, Eschwege E. (1990). The epidemiological link between insulin levels and atherosclerotic complications. In: Standl E. Perspectives of the hyperinsulinemia/insulin resistance syndrome in NIDDM: From pathophysiology to clinical implications, 1990 ed. München: MMW Medizin Verlag. 59-69.
- 45 Fossum E, Hoieggen A, Moan A, Rostrup M, Kjeldsen SE. (1999). Insulin sensitivity is related to physical fitness and exercise blood pressure to structural vascular properties in young men. *Hypertension* 33. 781-786.
- 46 Fossum E, Hoieggen A, Moan A, Rostrup M, Nordby G, Kjeldsen SE 1998. Relationship between insulin sensitivity and maximal forearm blood flow in young men. *Hypertension* 32. 838-843.

- 47 Fox IH, John D, Debruyne S, Dwosh I, Marliss EB. (1985). Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: Metabolic basis for the association. *Metabolism* 34. 741-746.
- 48 Fritsche A, Wahl HG, Metzinger E, Renn W, Kellerer M, Häring H, Stumvoll M (1998). Evidence for inhibition of leptin secretion by catecholamines in man. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106. 415-418.
- 49 Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB (1974). Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 23. 105-111.
- 50 Golay A, Felber JP, Jequier E, de Fronzo RA, Ferrannini E (1988). Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.*4. 727-747.
- 51 Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M(1997). Characterization of the prediabetic state. *AJH* 10. 172-180.
- 52 Groop LC(1997) Etiology of non-insulin dependent diabetes mellitus. In: Leslie RDG, ed. *Molecular Pathogenesis of Diabetes Mellitus*. 22. 131-156.
- 53 Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. (1992). The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 41. 1575-86.
- 54 Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK (1988). Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 37. 338-345.
- 55 Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK. (1990). Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes* 39. 283-8.
- 56 Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M (1994). Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes* 43. 212-9.
- 57 Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al (1996). Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39.1577-1583.

- 58 Hanefeld M, Leonhard W (Hrsg.).(1996). Das Metabolische Syndrom. Ein integriertes Konzept zur Diagnostik und Therapie eines Clusters von Zivilisationskrankheiten. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- 59 Hanefeld M, Leonhardt W (1980) Das metabolische Syndrom. Dtsch Gesundh Wesen 36. 545-551.
- 60 Häring H (1995). Pathophysiologie der Insulinresistenz. Herz 20. 5-15.
- 61 Häring HU (1999). Pathogenesis of type II diabetes: are there common causes for insulin resistance and secretion failure? Exp Clin Endocrinol Diabetes 107. 17-23.
- 62 Hauner H, von Ferber I, Köster I (1992) Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. Dtsch. Med. Wochenschr 117.645-650.
- 63 Hauner H.(1994). Streß und metabolisches Syndrom. Diab Stoffw 3. 404-409.
- 64 Helmrich SP, David PhD, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 325. 147-152.
- 65 Himsworth HP (1936) Diabetes mellitus. A differentiation into insulin-sensitive and insulin- insensitive types. Lancet, 127-130.
- 66 Hollenbeck C, Reaven GM (1987). Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 64.1169-1173.
- 67 Hollenbeck CB, Haskell W, Rosenthal M, Reaven GM (1985). Effect of habitual physical activity on regulation of insulin-stimulated glucose disposal in older males. J Am Geriatr Soc. 33.273-277.
- 68 Horton ES (1986). Exercise and physical training: effects on insulin sensitivity and glucose metabolism. Diabetes Metab. Rev.1.1-17.
- 69 Jokl R, Colwell JA (1997). Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. Diabetes Reviews.5.316-330.
- 70 Karjalainen L, Pihlajamaki J, Karhapaa P, Laakso M. (1998). Impaired insulin-stimulated glucose oxidation and free fatty acid suppression in patients with famial combined hyperlipidemia: a precursor defect for dyslipidemia? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Oct.: 1548-53.

- 
- 71 Kellerer M, Rett K, Renn W, Groop L, Häring HU. (1996). Circulating TNF-alpha and leptin levels in offspring of NIDDM patients do not correlate to individual insulin activity. *Horm Metab Res* 28. 737-743.
- 72 Klimm HD, Jacob S, Schlageter S, Schmidt-Köppler D, Weber M, Scherer S, Volk A, Rett K, Renn W, Keller H, Weismann G, Augustin HJ, März W, Häring HU (1998). Impairment of glucose tolerance in survivors of myocardial infarction (MI) and in their first degree relatives (FDR). *Diabetologia* 41; (Suppl.1): A193
- 73 Knick B, Rother F, Lange HJ (1965). Bestimmung der insulinähnlichen Aktivitäten im Serum von Arteriosklerosekranken. *Zeitschr f Altersforschung* Bd. 18 ¾. 251-258.
- 74 Köbberling J, Tillil H (1982). Empirical risk figures for first-degree relatives of non-insulin dependent diabetics. In: Köbberling J, Tattersall R (Hrsg). *The genetics of Diabetes mellitus*. Academic Press, London. 201-210.
- 75 Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. (1997). Alcohol intake and insulin levels. *The Normative Aging Study*. *Am J Epidemiol* 15; 145 (10). 909-16.
- 76 Lillioja S, Mott DM, Zawadzki K, Joung AA, Abott WGH, Knowler WC, Bennet PH, Moll P, Bogardus C. (1987): In vivo insulin action is familial characteristic in nondiabetic pima indians. *Diabetes* 36.1329-35.
- 77 Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U (2000). The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction follow.up study. *Diabetologia* 43.218-226.
- 78 Löwel H, Stieber J, Koenig W et al (1999). Das Diabetes-bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA Augsburg Studien 1985-1994. *Diab Stoffw* 8.11-21.
- 79 Maki T, Kontula K, Harkonen M. (1990). The beta-adrenergic system in man: physiological and pathophysiological Response. Regulation of receptor density and functioning. *Scand J Clin Lab Suppl*, 201. 25-43.
- 80 Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CHH.(1992): A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US men physicians. *Journal Amer. Med. Ass.* 268. 63-73.
- 81 Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ et al.(1991): Physical activity and incidence of NIDDM in women. *Lancet* 338. 774-778.

- 
- 82 Martin BC, Warram JH, Rosner B, Rich SS, Soeldner JS, Krolewski AS (1992). Familial clustering of insulin sensitivity. *Diabetes* 41. 850-854.
- 83 Mehnert H, Kuhlmann H (1968): Hypertonie und Diabetes mellitus. *Dtsch Med J.* 19, 567-571.
- 84 Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Tietze M, Löwel H. (2001). Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Diabetesinzidenz: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Kohortenstudie 1984-1998. *Diabetes und Stoffwechsel* 10. 3-11.
- 85 Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, Tronier B, Galbo H (1988). Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am J Physiol* 254, E248-E259.,
- 86 Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. (1998) Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observation Long-Term Study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 31. 1252-7.
- 87 Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. (1987). Elevated serum uric acid-a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 30. 713-718.
- 88 Muller-Wieland D, Kotzka J, Knebel B, Krone W. (1998). Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance. *Basic Res Cardiol* 93 Suppl 2. 131-4.
- 89 Nelson RG, Sievers ML, Knowler WC et al. (1990) Low incidence of fatal coronary heart disease in Pima Indians despite high prevalence of non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 81. 987-995.
- 90 Noble RE. (1997). The incidence of parental obesity in overweight individuals. *Int J Eat Disord* 22 (3). 265-71.
- 91 Nyholm B, Mengel A, Nielsen S, Skjaerbaek CH, Moller N, Alberti KGMM, Schmitz O. (1996). Insulin resistance in relatives of NIDDM patients: the role of physical fitness and muscle metabolism. *Diabetologia* 39. 813-822.
- 92 Okada K, Hayash T, Tsumura k; Suematsu C, Endo G, Fujii S. (2000): Leisure-time physical activity at weekends and the risk of Type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka Health Survey. *British Diabetic Association. Diabetic Medicine* 17. 53-58.
- 93 Pinkney JH, Coppack SW, Mohamed Ali V (1998). Effect of isoprenaline on plasma leptin and lipolysis in humans. *Clin Endocrinol Oxf* 48. 407-411.

- 94 Pinkney JH, Stehouwer CDA, Coppack SW, Yudkin JS (1997). Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 46 (Suppl.2) 9-13
- 95 Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K (1998). Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 98. 398-404.
- 96 Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennet PH, Schulz LO (1994): Effects of a Traditional Lifestyle on Obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 17. Number 9. 1067-1074.
- 97 Reaven GM (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595-1607.
- 98 Reaven GM (1995). Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 75. 473-86.
- 99 Reaven GM, Greenfield MS. (1981). Diabetic hypertriglyceridemia. Evidence for three clinical syndromes. *Diabetes* 30. 66-75.
- 100 Rett K, Knerr B, Balletshofer B, Maerker E, Burtscher A, Feilmeier M, Wicklmayr M, Häring HU.(1996). Hyperdynamic circulation in normotensive insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. *Diabetologia* 39. A36.
- 101 Rett K, Wicklmayr M, Mehnert H, Jacob S, Dietze G (1995). Diagnostischer Leitfaden zur Früherkennung des Metabolischen Syndroms. In: Diehm C, Schettler G. *Das Metabolische Syndrom*, 1 ed. München: Medikon Verlag. 157-61.
- 102 Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ et al. (1993). Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 83. 211-214.
- 103 Ronnema T, Ronnema EM, Puukka P, Pyorala K, Laakso M. (1996). Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 19, 11. 1229-32.
- 104 Rosenthal M, Haskell WL, Solomon R, Widstrom A, Reaven GM (1983). Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. *Diabetes*. 32. 408-411.

- 
- 105 R. Coyle EF, Sidossis LS, Horowitz JF, Beltz JD (1992). Cycling efficiency is related to the percentage of type I muscle fibers. *Med. Sci Sports Exerc.* 24: 782-788.
  - 106 Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, Jinagouda SD, Steil GM, Kamdar V (1998). Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 47. 544-549.
  - 107 Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K (1993). Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med.* 328.533-537.
  - 108 Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al. (1988). A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women. *Am J Epidemiol* 128. 549-558.
  - 109 Standl E, Balletshofer B, Dahl B et al. (1996). Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich general practitioner project. *Diabetologia* 39. 1540-1545.
  - 110 Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR et al. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409. 307-312.
  - 111 Tahtinen TM, Vanhala MJ, Oikarinen JA, Keinanen-Kiukaanniemi SM. (1998). Effect of smoking on the prevalence of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors among Finnish men in military service. *J Cardiovasc Risk* 5 (5-6), 319-23.
  - 112 Thefeld W (1999) Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 61. 85-89.
  - 113 Torjesen PA, Birkeland KI, Anderssen SA, Hjermann I, Holme I, Urdal P (1997). Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. *Diabetes Care* 20(1). 26-31.
  - 114 Tuomilehto J, Eriiksson JG, Vall TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louherante A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by change in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344. 1343-1350.
  - 115 Van der Sande MA, Walraven GE, Milligan PJ, Banya WA, Ceesay SM, Nyan OA, McAdam KP. (2001). Family history: an opportunity for early interventions and improved control of hypertension, obesity and diabetes. *Bull World Health Organ* 79 (4). 321-8.
  - 116 Volk A, Renn W, Overkamp D, Mehnert B, Maerker E, Jacob S,

- Balletshofer B, Haring HU, Rett K. (1999). Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 (2). 140-7.
- 117 Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Box BD, Day NE, Hales CN (1996). Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 45 (12). 1551-6.
- 118 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ (1987) Principles of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger, Philadelphia.
- 119 Wassermann K et al. (1994). Exercise testing and interpretation. In: Principles of Exercise Testing and Interpretation; 2<sup>nd</sup> Ed., Lea&Febiger.
- 120 Wilmore JH, Despres JP, Stanforth PR, Mandel S, Rice T, Gagnon J, Leon AS, Rao D, Skinner JS, Bouchard C(1999). Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr* 70 (3). 346-52.
- 121 Wirth A (1987). The role of exercise in weight control: In: Body weight control, ed by Bender AE & Brookes LJ, Churchill Livingstone, Edinburgh.188-200.
- 122 Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, et al. (1995).Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 18. 775-778.
- 123 Yki-Järvinen H., and V.A. Koivisto (1983). Effect of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes* 32. 965-969.
- 124 Zimmet P, McCarty D (1995). The NIDDM epidemic: global estimates and projection:a look into the crystal ball. *IDF Bulletin* 40, 8-16.
- 125 Thamer C, Stumvoll M, Niess A, Tschritter O. Happ M, Becker R, Shirkavand F, Bachmann O, Rett K, Volk A, Häring H, Fritsche A. (2003). Reduced skeletal muscle oxygen uptake and reduced  $\beta$ -cell function. *Diabetes Care*. 26. 2126-2132.

## 8. Anhang

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

Die folgende Liste bietet einen Überblick über die in der Arbeit verwendeten Abkürzungen:

BMI	=	Body Mass Index
ca.	=	cirka
CO <sub>2</sub>	=	Kohlendioxid
FA	=	Familienanamnese
GIR	=	Glucoseinfusionsrate
HLP	=	Hyperlipidämie
IGT	=	gestörte Glucosetoleranz
ISI	=	Insulinsensitivitätsindex
max.	=	maximal
MCR	=	Metabolische Clearancerate
NGT	=	normale Glucosetoleranz
NR	=	Nichtraucher
n.s.	=	nicht signifikant
OGTT	=	Oraler Glucose Toleranz Test
O <sub>2</sub>	=	Sauerstoff
VO <sub>2</sub>	=	Sauerstoffaufnahme
WHR	=	Waist/ Hip Ratio

## 8.2 Fragebogen zur Anamneseerhebung

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
	Initialien	
	Geschlecht	0=weiblich 1=männlich
1	Familienstand	1=ledig 2=geschieden
2	Schulbildung	1=Hauptschule 2=Mittlere Reife 3=Abitur 4=Andere
3	Andere Schulbildung	wenn keine dann 0, sonst Texteingabe
4	Berufsabschluß	1=Lehre 2=Fachhochschule 3=Hochschule 4=Keiner 5=Sonstiger
5	Sonst. Berufsabschluß	wenn keine dann 0, sonst Texteingabe
6	Erlerner Beruf	Texteingabe
7	z.Zt.ausgeübte Tätigkeit	Texteingabe
8	Beschäftigungsverhältnis	1=Angestellter 2=Beamter 3=Selbständig 4=ohne 5=Rente 6=Hausfrau 7=Sonstiges
9	Sonst. Beschäftigungsverh.	wenn Frage Nr.8 = 7, dann Texteingabe
10	sitzende Tätigkeiten	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=immer
11	stehende Tätigkeiten	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=immer

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
12	gehende Tätigkeit	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=immer
13	körperlich schwere Tätigkeit	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=immer
14	Schwitzen bei der Arbeit	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=immer
15	Müdigkeit bei der Arbeit	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=immer
16	Vergleich der körperlichen Arbeit mit Altersgleichen	1=viel leichter 2=leichter 3=genauso schwer 4=schwerer 5=viel schwerer
17	Minuten Fahrradfahren/Laufen	1= <5min 2= 5-15min 3= 15-30min 4= 30-45min 5= >45min
18	Schwitzen	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=sehr oft
19	Sport	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=sehr oft

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
20	Fernsehen	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=sehr oft
21	Spaziergang	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=sehr oft
22	Radfahren	1=nie 2=selten 3=manchmal 4=oft 5=sehr oft
23	Freizeit mit Altersgleichen	1=viel weniger 2=weniger 3=genauso viel 4=mehr 5=viel mehr
24	Sport	1=ja 2=nein
25	Welche Sportart?	0,76:leicht 1,26:mittel 1,76:schwer
26	Stunden pro Woche?	1= <1 2= 1 bis 2 3= 2 bis 3 4= 3 bis 4 5= >4
27	Monate im Jahr?	1= <1 2= 1 bis 3 3= 4 bis 6 4= 7 bis 9 5= >9
28	Weitere Sportarten?	1=ja 2=nein
29	Welche?	0,76:leicht 1,26:mittel 1,76:schwer

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
30	Stunden pro Woche?	1= <1 2= 1 bis 2 3= 2 bis 3 4= 3 bis 4 5= >4
31	Monate im Jahr?	1= <1 2= 1 bis 3 3= 4 bis 6 4= 7 bis 9 5= >9
32	Proband Diabetes mellitus	1=ja 2=nein
33	Proband Hypertonie	1=ja 2=nein
34	Proband HLP	1=ja 2=nein
35	Proband Herzinfarkt	1=ja 2=nein
36	Proband Herzanfall	1=ja 2=nein
37	Proband Apoplex	1=ja 2=nein
38	Proband Durchblutungsstörungen der Beine	1=ja 2=nein
39	Proband Gicht	1=ja 2=nein
40	Proband Übergewicht	1=ja 2=nein
41	Proband Lebererkrankung	1=ja 2=nein
42	Proband Nierenerkrankung	1=ja 2=nein
43	Proband Lungenerkrankung	1=ja 2=nein
44	Vater Diabetes mellitus	1=ja 2=nein
45	Vater Hypertonie	1=ja 2=nein
46	Vater HLP	1=ja 2=nein
47	Vater Herzinfarkt	1=ja 2=nein
48	Vater Herzanfall	1=ja 2=nein

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
49	Vater Apoplex	1=ja 2=nein
50	Vater Durchblutungsstörungen der Beine	1=ja 2=nein
51	Vater Gicht	1=ja 2=nein
52	Vater Übergewicht	1=ja 2=nein
53	Vater Lebererkrankung	1=ja 2=nein
54	Vater Nierenerkrankung	1=ja 2=nein
55	Vater Lungenerkrankung	1=ja 2=nein
56	Mutter Diabetes mellitus	1=ja 2=nein
57	Mutter Hypertonie	1=ja 2=nein
58	Mutter HLP	1=ja 2=nein
59	Mutter Herzinfarkt	1=ja 2=nein
60	Mutter Herzanfall	1=ja 2=nein
61	Mutter Apoplex	1=ja 2=nein
62	Mutter Durchblutungsstörungen der Beine	1=ja 2=nein
63	Mutter Gicht	1=ja 2=nein
64	Mutter Übergewicht	1=ja 2=nein
65	Mutter Lebererkrankung	1=ja 2=nein
66	Mutter Nierenerkrankung	1=ja 2=nein
67	Mutter Lungenerkrankung	1=ja 2=nein
68	Bruder Diabetes mellitus	1=ja 2=nein
69	Bruder Hypertonie	1=ja 2=nein
70	Bruder HLP	1=ja 2=nein

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
71	Bruder Herzinfarkt	1=ja 2=nein
72	Bruder Herzanfall	1=ja 2=nein
73	Bruder Apoplex	1=ja 2=nein
74	Bruder Durchblutungsstörungen der Beine	1=ja 2=nein
75	Bruder Gicht	1=ja 2=nein
76	Bruder Übergewicht	1=ja 2=nein
77	Bruder Lebererkrankung	1=ja 2=nein
78	Bruder Nierenerkrankung	1=ja 2=nein
79	Bruder Lungenerkrankung	1=ja 2=nein
80	Schwester Diabetes mellitus	1=ja 2=nein
81	Schwester Hypertonie	1=ja 2=nein
82	Schwester HLP	1=ja 2=nein
83	Schwester Herzinfarkt	1=ja 2=nein
84	Schwester Herzanfall	1=ja 2=nein
85	Schwester Apoplex	1=ja 2=nein
86	Schwester Durchblutungsstörungen der Beine	1=ja 2=nein
87	Schwester Gicht	1=ja 2=nein
88	Schwester Übergewicht	1=ja 2=nein
89	Schwester Lebererkrankung	1=ja 2=nein
90	Schwester Nierenerkrankung	1=ja 2=nein
91	Schwester Lungenerkrankung	1=ja 2=nein
92	Medikamenteneinnahme	1=ja 2=nein
93	Medikamentenname	Texteingabe

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
94	Dosis	Numerische Eingabe
95	Medikamentenname	Texteingabe
96	Dosis	Numerische Eingabe
97	Medikamentenname	Texteingabe
98	Dosis	Numerische Eingabe
99	Medikamentenname	Texteingabe
100	Dosis	Numerische Eingabe
101	Medikamentenname	Texteingabe
102	Dosis	Numerische Eingabe
103	Infektneigung	1=stark 2=nein 3=wenig
104	Schwitzen	1=stark 2=nein 3=wenig
105	Schweregefühl in den Beinen	1=stark 2=nein 3=wenig
106	Beinschmerzen beim Laufen	1=stark 2=nein 3=wenig
107	Kinder?	1=ja 2=nein
108	Kinderanzahl	1= 1 Kind 2= 2 Kinder 3= 3 Kinder 4= 4 Kinder 5= 5 und mehr Kinder
109	Kinder gesund?	1=ja 2=nein
110	Welche Erkrankungen?	wenn nein=0 wenn ja Texteingabe
111	Raucher	1=ja 2=nein
112	Seit wann Raucher?	Wenn vorherige Frage=1, dann Anzahl der Jahre.
113	Was rauchen Sie?	1=Zigaretten 2=Zigarre/Pfeife 3=Sonstiges
114	Stück/Tag	Numerische Eingabe
115	Früher einmal geraucht?	1=ja 2=nein

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
116	Wie lange früher geraucht?	1: <1Jahr 2: >1Jahr 3: >5Jahre 4: >10Jahre
117	Wann aufgehört zu rauchen?	Jahreszahleingabe
118	Trinken Sie Alkohol?	1=ja 2=nein
119	Wie oft Alkohol?	1: selten 2: 2x bis 3x in der Woche 3: nur Wochenende 4: täglich
120	Welcher Alkohol bevorzugt?	1=Bier 2=Wein 3=Schnaps 4=Sonstiges
121	Wieviel Bierflaschen/Tag?	Numerische Eingabe
122	Wieviel ¼ l Wein /Tag?	Numerische Eingabe
123	Wieviel 2cl Schnaps pro Tag?	Numerische Eingabe
124	Was trinken Sie anderes?	Texteingabe
125	Wieviel anderes?	Numerische Eingabe
126	Welcher andere Alkohol?	Texteingabe
127	Machen Sie bestimmte Diät?	1=ja 2=nein
128	Welche Diät?	1=fettarm 2=zuckerarm 3=vegetarisch 4=andere
129	Welche sonstige Diät?	Wenn vorherige Frage =4, dann Texteingabe
130	Wie oft Fleisch/Wurst pro Woche?	1= 1mal 2= 3mal 3= 5mal 4= täglich
131	Gewichtsänderung in den letzten 10 Jahren?	1=ja 2=nein
132	Gewichtsänderung um wieviel?	Abnahme: 1: bis 5kg 2: 5 bis 10kg 3: >10kg Zunahme: 4: bis 5kg 5: 5 bis 10kg 6:>10kg
133	Kennen Sie Ihr Geburtsgewicht?	1=ja 2=nein
134	Geburtsgewicht?	Numerische Eingabe

---

	<b>TüFF-Nr.</b>	<b>Numerische Eingabe</b>
135	Anzahl der ausgetragenen Schwangerschaften	Numerische Eingabe
136	Komplikationen?	1=ja 2=nein
137	Welche Komplikationen?	1=Zucker im Urin 2=Hypertonie 3=andere
138	Sonstige Komplikationen?	Wenn vorige Frage =3, dann Texteingabe
139	Gewichtszunahme nach den Schwangerschaften?	1=ja 2=nein
140	Wieviel kg?	Numerische Eingabe in kg

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rett für die Überlassung dieses Themas und die kontinuierliche Unterstützung und Betreuung dieser Promotion. Seine Geduld sowie die zahlreichen Anregungen trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Maerker bedanken, für ihre Hilfsbereitschaft und Geduld, mit der sie mir bei Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Renn für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Schließlich möchte ich mich auch bei allen Probanden bedanken, den fleißigen Damen im Labor sowie dem Team der Diabetesambulanz.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mann, Steffen Dyck der mich immer wieder angespornt und motiviert hat, wenn es Zeiten der Frustration gab oder meine Selbstdisziplin mich im Stich ließ.

Ebenso möchte ich meinen Eltern danken, die mich während des gesamten Studiums unterstützt haben, wodurch es mir ermöglicht wurde diese Studie durchzuführen.

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

Name Anke Dyck, geb. Heyne  
Geburtsdatum 30.04.1972  
Geburtsort Zeitz  
Familienstand verheiratet

## Schulausbildung

1978-1988 Polytechnische Oberschule in Zeitz  
1988-1990 Erweiterte Oberschule in Zeitz  
1990 Abitur

## Praktikum

08/90-08/91 Krankenpflegepraktikum im Kreiskranken-  
haus Zeitz

## Studium

10/1991 Medizinstudium an der Martin- Luther-  
Universität Halle- Wittenberg  
09/1993 Ärztliche Vorprüfung  
08/1994 1. Staatsexamen  
03/1997 2. Staatsexamen  
04/1997 Fortsetzung des Studiums an der Ruprecht-Karls-  
Universität Heidelberg  
11.05.1998 3. Staatsexamen

## Berufliche Tätigkeit

10/98-03/00 ÄiP im Kreiskrankenhaus Nürtingen,  
Innere Abteilung  
seit 04/00 Assistenzärztin im Städtischen Krankenhaus  
Wertheim, Innere Abteilung