Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Th. Seufferlein

Charakterisierung der Glukosestoffwechsellage mittels oGTT bei Personen mit Adipositas unter Berücksichtigung der Insulinsensitivität, Insulinsekretion, des HbA1c, der Dyslipoproteinämie und der Prävalenz einer Fettleber

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

von

Daniela Schöps

Waiblingen

2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

Erster Berichterstatter: PD Dr. Sigrun Merger

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Tag der Promotion: 08.05.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Adipositas und metabolisches Syndrom 1

1.2 Diabetes mellitus Typ 2 5

1.3 Die Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) 11

1.4 Fragestellungen 12

2 Material und Methoden 14

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung 14

2.2 Der orale Glukosetoleranztest 15

2.3 Insulinserumspiegel 15

2.4 Berechnung und Klassifikation des HOMA-Index 16

2.5 Weitere, erhobene Blutwerte und deren Referenzbereiche 17

2.6 Diagnosestellung der Fettleber 18

2.7 Statistische Auswertung 19

3 Ergebnisse 22

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs 22

3.2 Prävalenz des Diabetes mellitus und den Prädiabetesformen und deren Abhängigkeit vom Grad der Adipositas 27

3.3 Prävalenz der Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz unter den Diabetikern und Personen mit IFG, IGT oder Normaler Glukosetoleranz 35

3.4 Insulin und C-Peptidsekretionsdynamik bzw. Sekretionskapazität in Abhängigkeit der Stoffwechsellage und dem Grad der Adipositas 38

3.5 Prävalenz der Fettleber in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, BMI, Waist to hip ratio und dem Taillen- und Hüftumfang 45

3.6 Benigne und maligne Adipositas - Differenzierung über das Fehlen bzw. Vorliegen einer Fettleber 51

3.7 Dyslipidämie in Abhängigkeit der Stoffwechsellage bzw. dem Grad des Übergewichts 64

3.8 Die Aussagekraft des Waist to hip ratio und des Taillen- und Hüftumfangs als Risikoparameter für das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 , den Prädiabetesformen und der Dyslipidämie 71

3.9 Vergleich der Diabetesprävalenz im Kollektiv anhand unterschiedlicher Diagnosekriterien: oraler Glukosetoleranztest versus Nüchternglukose _____ 82

3.10 HbA1c und dessen Sensitivität und Spezifität als diagnostisches Kriterium für einen Diabetes mellitus Typ 2 und dessen Vorformen _____ 83

3.11 Diabetesprävalenz unter Hinzunahme des HbA1c`s als Diagnosekriterium und deskriptive Beschreibung des metabolischen Profils von Personen mit erhöhtem HbA1c _____ 88

3.12 Zusammenhang zwischen Testosteronserumkonzentration und Adipositas bzw. Stoffwechellage _____ 93

4 Diskussion _____ 97

4.1 Auswahl der Patienten/ Größe des Kollektivs _____ 97

4.2 Diskussion gegliedert nach Fragestellungen _____ 97

5 Zusammenfassung _____ 128

6 Literaturverzeichnis _____ 130

DANKSAGUNG _____

Lebenslauf_____

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
ALT	Aspartat-Aminotransferase
AST	Alanin-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
DDG	Deutsche Diabetesgesellschaft
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	high density lipoproteins
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IDF	Internationale Diabetes Federation
IFG	Abnorme Nüchternglukose
IGT	Gestörte Glukosetoleranz
LDL	low density lipoproteins
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
mmol/l	Millimol/ Liter
mU/l	Micro-Unit/ Liter
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NGT	Normale Glukosetoleranz
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient
TG	Triglyzerid
WHO	World health organisation
WHR	Waist to hip ratio

1 Einleitung

1.1 Adipositas und metabolisches Syndrom

Adipositas gilt laut World health organisation als eine chronische Erkrankung, deren Prävalenz in Deutschland seit vielen Jahren kontinuierlich zunimmt (WHO, 2006). Durch die Erhöhung des Körperfettes kommt es zu erheblichen Auswirkungen auf die Gesundheit. Wie das Statistische Bundesamt 2010 bekannt gab, sind 43% der deutschen Frauen und 60% der deutschen Männer im Alter zwischen 18 und 79 Jahren übergewichtig. Davon sind 14% der Frauen und 16% der Männer adipös, d.h. sie haben starkes Übergewicht (BMI>30). Entsprechend der Nationalen Verzehrstudie sind in Baden-Württemberg 47% der Männer und 32% der Frauen übergewichtig, der Anteil an Adipösen liegt bei 21% bzw. 16%. Seit den letzten Jahren hat die Prävalenz der Adipositas um circa 20% zugenommen (Mensink et al., 2005). Adipositas führt zu einer eingeschränkten Lebensqualität und einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (Hauner H., 2007; Fontaine et al., 2003, Peeters A. et al., 2003). Durch den chronischen Verlauf wird eine langfristige Betreuung erforderlich. Es ist davon auszugehen, dass etwa 10 bis 15% aller kardiovaskulären Erkrankungen auf Adipositas zurückzuführen sind (Peter W. F. Wilson et al., 2002). Die geschätzten Kosten der Adipositas und der durch sie verursachten Erkrankungen betragen 15,3 Milliarden Euro pro Jahr und machen damit 6% der Gesamtkosten des bundes-deutschen Gesundheitssystems aus (Colditz, 1992).

Diabetes mellitus Typ 2 einschließlich dessen Vorstufen wie gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz, Dyslipidämie oder arterielle Hypertonie sind die typischen mit Adipositas einhergehenden Erkrankungen. Treten diese Erkrankungen in Kombination auf, so spricht man vom Vorliegen eines metabolischen Syndroms. Dieses erhöht die kardiovaskuläre Mortalität um das Dreifache und die Gesamtmortalität um das Zweifache (Lakka HM et al., 2002; Malik S et al., 2004). Die zugrunde liegenden Faktoren sind bislang allerdings noch nicht geklärt (Eckel R et al.; 2005; HaslamD et al., 2005). Vor allem die abdominelle Adipositas, d.h. die Ablagerung von Fett um die inneren Organe stellt ein Hauptfaktor für die Entwicklung des metabolischen Syndroms dar. Zudem gilt sie als unabhängiger Risikofaktor für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes (Kerner W., 2004; Hauner H et al., 2007; Thamer C et al., 2007). Für das metabolische Syndrom gibt es viele weitere Bezeichnungen. So wird das metabolische Syndrom auch als Wohlstandssyndrom,

Syndrom X oder auch als tödliches Quartett bezeichnet (Pott, 2007; Wirth A, 2003). Derzeit gibt es drei gängige Definitionen des metabolischen Syndroms. Zum Einen nach der World health organisation (WHO,1999), nach dem National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III, 2001) sowie nach der Internationalen Diabetes Federation (IDF,2005). Die Definitionen unterscheiden sich nur in wenigen Punkten, wobei die der Internationalen Diabetes Federation die abdominelle Adipositas in den Vordergrund stellt und die am häufigsten verwendete Definition mit der besten Handhabung im Alltag darstellt.

Die Kriterien zur Diagnose eines Metabolischen Syndroms, wird durch die Internationale Diabetes Federation (IDF, 2005; Kiefer et al., 2006) wie folgt definiert:

Es muss eine zentrale Adipositas mit einem Taillenumfang von ≥94cm für Männer und ≥80cm für Frauen vorliegen. Zusätzlich müssen mindestens zwei der folgenden vier Faktoren erfüllt sein:

- Erhöhter Triglyzeridspiegel: ≥150 mg/dl (1,7 mmol/l), oder eine behandelte Hyperlipoproteinämie
- Erniedrigter High density lipoprotein (HDL)-Spiegel: Männer <40 mg/dl (1,03 mmol/l); Frauen <50 mg/dl (1,29 mmol/l)
- Arterielle Hypertonie : Systolisch ≥130 mmHg oder diastolisch ≥85mmHg oder eine bereits behandelte Hypertonie
- Nüchternplasmaglukose ≥100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder ein bereits vorliegender Diabetes mellitus Typ 2

1.1.1 Definition, Ursache und Klassifikation von Übergewicht und Adipositas

Adipositas ist als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettes definiert (Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2007). Man kann zwischen einer primären und sekundären Form der Adipositas unterscheiden. Die primäre Adipositas resultiert aus einem bewegungsarmen Lebensstil. Hinzu kommt eine fett- und energiereiche Ernährung. Wohin gegen die sekundäre Adipositas als Folge von endokrinologischen Erkrankungen wie Morbus Cushing oder einer Hypothyreose auftritt. Zudem führen zentrale Störungen,

wie Tumore, an der Hypophyse und dem Hypothalamus oder auch die Einnahme von Cortison, Neuroleptika und diversen Antidepressiva zur sekundären Adipositas

Der Grad der Fett- und Gewichtsvermehrung wird über den Body-Mass-Index (BMI) in Gewichtskategorien eingeteilt und berechnet sich wie folgt:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße})^2 \text{ in m}^2}$$

Ein BMI zwischen 18,5 bis 25 kg/m² ist als Normalgewicht definiert, ein BMI über 25 kg/m² wird als Übergewicht bezeichnet. Von Adipositas spricht man, ab einem BMI von über 30 kg/m² (WHO, 2000). Die Adipositas wird wiederrum in drei weitere Kategorien eingeteilt.

Die Einteilung in die Gewichtsklassen erfolgt nach WHO und ist der unten stehender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1 Gewichtsklassifikation nach BMI bei Erwachsenen und Angabe des Risikos für Begleiterkrankungen (nach WHO, 2000 EK IV). BMI: Body Mass Index.

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	<18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 - 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25	
• Präadipositas	25-29,9	gering erhöht
• Adipositas Grad I	30-34,9	erhöht
• Adipositas Grad II	35-39,9	hoch
• Adipositas Grad III	≥40	sehr hoch

1.1.2 Bedeutung und Messung der Fettverteilung (Biologie des viszeralen Fetts)

Es ist bekannt, dass das Risiko für Folgeerkrankungen bzw. Begleiterkrankungen der Adipositas durch das Fettverteilungsmuster beeinflusst wird (Hauner H, 2006). Bereits im Jahr 1947 war Vague aufgefallen, dass Adipöse mit vermehrtem intraabdominalem Fett häufig Stoffwechselkrankheiten aufweisen (Vague J., 1956). So gilt die abdominelle Adipositas, welche vor allem bei Männern auftritt, mit der typischen „Apfelform“ als prognostisch ungünstiger als die gynoide Adipositas, die zumeist Frauen betrifft und eine

fast ausschließlich femoro-gluteale Fettvermehrung nach sich zieht (Müller et al., 2003). Die abdominelle Adipositas wird wiederrum in eine subkutane und eine viszerale Fetteinlagerung eingeteilt. Bei der subkutanen Form lagert sich das Fett im Unterhautfettgewebe an und ist metabolisch weniger aktiv (Klöting et al., 2007). Bei der viszeralen Form der Adipositas kommt es zur Fettansammlung im Bereich des Stammes und unter der Bauchmuskulatur. Die Adipozyten aus diesem viszeralen Fettdepot produzieren Hormone, Adipozytokine und Botenstoffe, die eine inflammatorische Wirkung besitzen und zudem eine Insulinresistenz bewirken (Klöting et al., 2007). Desweiteren haben Adipozyten aus dem viszeralen Fettdepot eine geringere Insulinsensitivität als subkutane Fettzellen (Arner P, et al., 1990; Montague et al., 2000; ZierathJR et al., 1998; Lehnert H et al., 2011). Dies betrifft hauptsächlich die antilipolytischen Effekte von Insulin. Damit kommt es durch die vermehrte Lipolyse zum vermehrten Anfluten von freien Fettsäuren (Kurioka S et al., 2002). Dies führt zur typischen Fettstoffwechselstörung des metabolischen Syndroms, welche durch erhöhte Triglyzeride und erniedrigtes HDL gekennzeichnet ist. In der Skelettmuskulatur, die zu 80% für den peripheren Glukoseverbrauch verantwortlich ist, kommt es durch das Anfluten von Fettsäuren zur kompetitiven Hemmung der Glukoseaufnahme und Glukoseutilisation. Dadurch wiederrum wird die Glukoneogenese in der Leber stimmuliert. Folglich kommt es zum weiteren Anstieg des Blutglukosespiegels.

Die einfachste Methode zur Abschätzung der viszeralen Fettmassse, und dem damit verbundenen Risiko der Insulinresistenz und anderen Folgeerkrankungen, liegt in der Messung des Bauchumfangs, bzw. Taillenumfangs (Kiefer et al., 2006; Klöting et al., 2007). Laut Lean et al. korreliert der Taillenumfang sehr gut mit der viszeralen Fettmasse (Lean ME et al., 1995). Nach den WHO-Kriterien (2000 EK IV; EASO, 2002 EK IV) liegt bei einem Taillenumfang von ≥80cm bei Frauen und bei ≥94 cm bei Männern eine abdominelle Adipositas mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko vor.

Aus dem Taillen- und Hüftumfang kann der Taillen-Hüft-Quotient (WHR) berechnet werden. Ein abdominelles Fettverteilungsmuster liegt bei Frauen ab einem WHR von ≥0,85 und bei den Männern von ≥1,0 vor. Befindet sich der Wert des WHR´s unter diesen Grenzen, so liegt ein gynoides Fettverteilungsmuster vor (DGE, 2000). Der WHR gibt lediglich über die Fettverteilung, aber nicht den Gewichtsstatus Auskunft. So gibt es

Personen, die zwar einen normwertigen WHR haben, jedoch im Laufe der Jahre an Gewicht zunehmen und somit bei gleichbleibendem WHR einen höheren BMI bekommen (Qiao Q et al., 2010).

1.2 Diabetes mellitus Typ 2

Die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 steigt seit einigen Jahren stetig an. Laut einer Studie der Internationalen Diabetes Federation lag die weltweite Diabetes Prävalenz im Jahr 2010 bei 6,4% und wird für das Jahr 2030 bei schätzungsweise 7,7 % liegen (Shaw JE et al., 2010).

Laut dem aktuellen „Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2012“ steigt die Diabetesprävalenz seit mehreren Jahren kontinuierlich an. Im Jahr 1998 lag sie bei 5,9% und stieg auf 8,9% im Jahr 2007 an (Hauner H., 2012). In vielen Fällen bleibt der Diabetes mellitus Typ 2 jahrelang asymptomatisch und unentdeckt. Die unspezifischen Symptome wie Müdigkeit, Hungergefühl, Gewichtszunahme, Durst, Schwächegefühl und depressive Verstimmung werden oftmals fehlgedeutet. Deshalb wird der Diabetes mellitus häufig erst beim Auftreten von Folgeerkrankungen oder zufällig bei Routineuntersuchungen erkannt (Harris, 1993; Lillioja et al., 1993; Martin et al., 1992; McCance et al., 1994). Ziel sollte sein, den Diabetes mellitus Typ 2 in einer möglichst frühen Phase zu erkennen, um mittels Bewegung, diätischer oder medikamentöser Therapie dessen mikro- und makro-angiopathische Komplikationen zu verhindern. Folgeerkrankungen treten unter anderem an Augen, Nieren und Nerven auf (Pott, 2007).

Zwischen Diabetes mellitus und Adipositas besteht eine hohe Korrelation, so tritt ein Diabetes mellitus Typ 2 als Folgeerkrankung bei Adipositas auf. Dadurch liegen dem Diabetes mellitus Typ 2 die gleichen Risikofaktoren wie der Adipositas zu Grunde. Dies ist eine hyperkalorische Ernährung und Bewegungsarmut. Zudem spielt die genetische Veranlagung eine große Rolle (Hauner H et al., 2006). Studien zu Folge hat die Genetik einen größeren Einfluss auf den BMI, als die genannten Umweltbedingungen (Sorensen et al., 1998; Stunkard et al., 1990). Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge liegt bei nahezu 100% (Dabiel W, 2005)

1.2.1 Insulinresistenz und Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Der Pathomechanismus des Diabetes mellitus Typ 2 liegt in der Entwicklung einer zunehmenden Insulinresistenz. Als Insulinresistenz wird ein vermindertes Ansprechen der Zielorgane (Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Leber) auf Insulin und die damit verminderte Glukoseaufnahme definiert. Sie stellt die erste metabolische Veränderung bei Personen dar, die gefährdet sind, einen Diabetes zu entwickeln. Verschiedenste Faktoren wie beispielsweise die im viszeralen Fettgewebe gebildeten Botenstoffe führen zu dieser Insulinresistenz. Zusätzlich gibt es Faktoren, welche die Entwicklung einer Insulinresistenz begünstigen. Dies sind z.B. eine genetische Prädisposition, Umweltfaktoren wie Bewegungsarmut und fettreiche Nahrung. Es gibt verschiedene Modelle, anhand derer die Insulinresistenz verifiziert werden kann. Der Homeostasis Model Assessment-Index (HOMA-Index), für dessen Berechnung der Nüchterninsulin und Nüchternglukosespiegel benötigt wird, scheint der am weitesten verbreitete und der verlässlichste Parameter zu sein (Matthew et al., 1985).

Als Folge der Insulinresistenz kommt es zur kompensatorisch vermehrten Insulinsekretion (Kerner W. et al., 2004). Eine Hyperinsulinämie resultiert. Von dieser spricht man ab Insulinwerten von ≥100 mU/l (Böhm B., Hien P., 2010 a). Aufgrund dieser Mehrsekretion gelingt es dem Körper, den Blutzuckerspiegel meist über Jahre im Normbereich zu halten. Dies entspricht der ersten Phase des Diabetes mellitus. Jedoch kann nach Jahren der unphysiologischen Insulinsekretion die Insulinausschüttung durch die Bauchspeicheldrüse nicht mehr gesteigert werden. So erschöpfen die ß-Zellen des Pankreas und die Insulinsekretion flacht ab. Dadurch entstehen erhöhte Blutzuckerwerte. Eine gestörte Glukosetoleranz, bzw. ein manifester Diabetes mellitus Typ 2 resultieren (Abdul-Ghani MA et al., 2006,2009; Groop LC et al., 1989; Hanefeld, 2003). „Bei Diabetes mellitus handelt es sich um einen Mangel oder eine verminderte Wirkung von Insulin“ (Pott, 2007).

Für die Vorstufen des Diabetes mellitus Typ 2 wurde der Begriff des Prä-Diabetes geprägt. Diese Vorstufen des Diabetes (Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz und erhöhte Nüchternglukose) stellen unabhängig von der Diabetesentwicklung ein hohes kardiovaskuläres Risiko dar, da sie mit anderen metabolischen, endokrinen und organischen Veränderungen einhergehen können. Deshalb sollten diese Vorstufen des Diabetes mellitus Typ 2 ebenfalls möglichst früh erkannt werden.

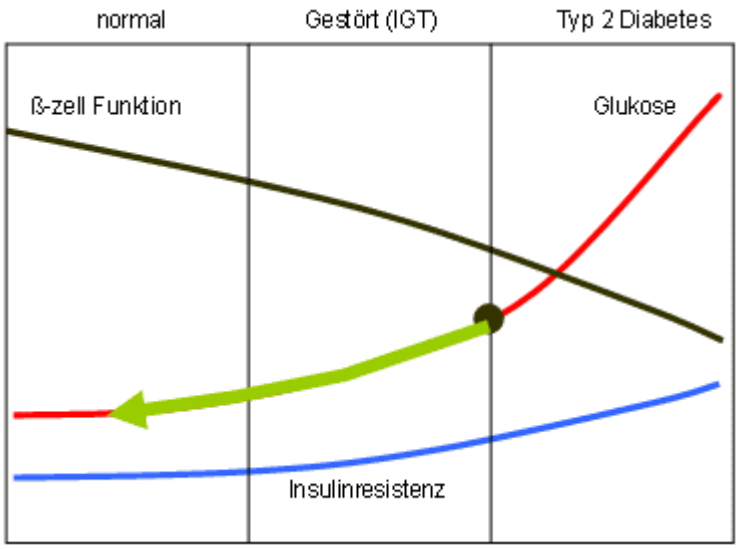


Abbildung 1: Darstellung der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 durch abnehmende ß-Zellfunktion, Insulinresistenz, und dem daraus resultierenden Anstieg der Serumglukose. Schwarzer Kurvenverlauf: stellt die abnehmende ß-Zellfunktion dar; Roter Kurvenverlauf: stellt die Entwicklung eines Diabetes mellitus dar. Grüner Pfeil in der roten Kurve: stellt die Umkerbarkeit der Entwicklung eines Diabetes mellitus in der Phase der frühen Insulinresistenz und/oder dem Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz dar. Blauer Kurvenverlauf: stellt die Zunahme der Insulinresistenz in der Entwicklung des Diabetes mellitus dar. normal= normale Glukosetoleranz; Gestört (IGT)= gestörte Glukosetoleranz.

(Abbildung nach Schwarz Peter E.H. http://www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/mk3/klinische-abteilungen/diabetologie/pravention-des-diabetes-mellitus-typ-2)

1.2.2 Insulinsekretionsdynamik

Die physiologische Insulinsekretion auf Glukose- bzw. Nahrungszufuhr verläuft biphasisch. Die frühe, kurze aber heftige Phase der Insulinausschüttung setzt circa 3-5 Minuten nach der Glukosebelastung ein. Darauf hin folgt die zweite Phase. Sie setzt circa 10-20 Minuten nach der Glukosebelastung ein und kann bis zu mehrern Stunden anhalten. Beim Vorliegen eines Metabolischen Syndroms nimmt vor allem die frühe Insulinsekretion (first-phase-insulin) kontinuierlich ab (Böhm, Hien, 2010 b; Pratley et al., 2001). Der Körper versucht dann durch eine verstärkte, späte Insulinantwort diese zu kompensieren. Dies gelingt ab der IGT/IFG nicht mehr. Der früh entdeckte Diabetiker kann normale oder erhöhte Insulinwerte aufweisen (Böhm B., Hien P., 2010 b).

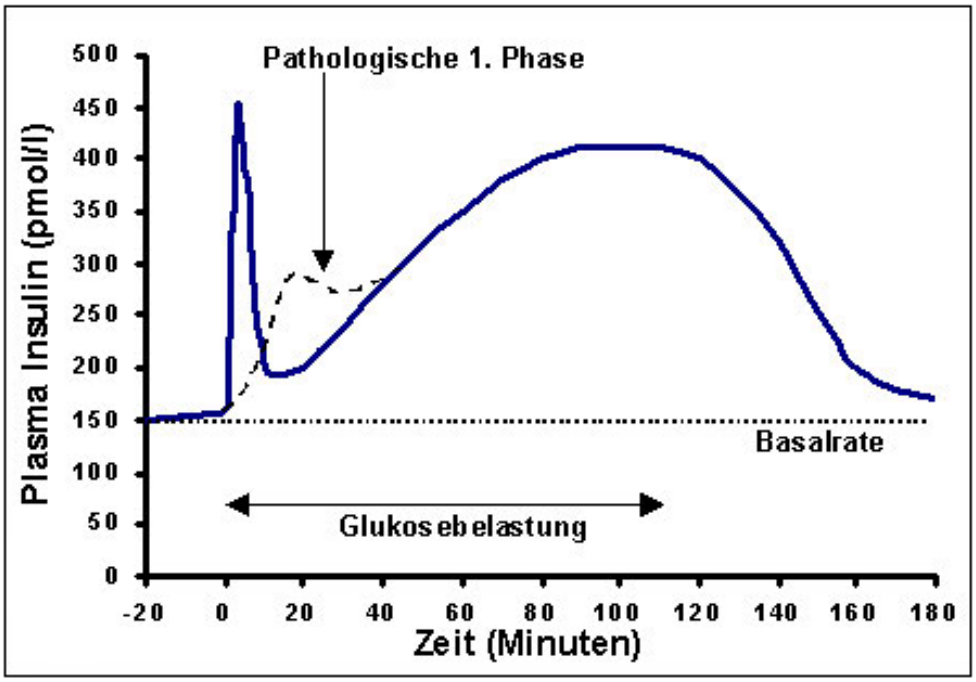


Abbildung 2: Biphasische Insulinsekretion nach Glukosebelastung nach Polonsky (Polonsky, 1988)

1.2.3 Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus Typ 2, der abnormen Nüchternglukose und der gestörten Glukosetoleranz

Laut Deutscher Diabetesgesellschaft sollte ein Diabetesscreening bei allen Personen über 45 Jahren durchgeführt werden (ADA, 2000,EK IV; Kerner, 1998, EK IV). Bei resultierender Normoglykämie sollte der Test gemäß der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft nach 3 Jahren wiederholt werden (Kerner W. et al., 2004). Personen unter 45 Jahren sollten beim Vorliegen von einem der folgenden Risikomerkmalen einem Diabetesscreening unterzogen werden:

- Übergewicht liegt vor (BMI ≥27 kg/m²)
- ein/e erstgradige/r Verwandte/r hat einen Diabetes mellitus
- eine Frau hat ein Kind >4000g geboren oder bei ihr wurde ein Gestationsdiabetes festgestellt
- eine arterielle Hypertonie liegt vor
- eine Dyslipidämie mit HDL-Cholesterin ≤35 mg/dl und/oder Triglyzeriden ≥250 mg/dl liegt vor
- eine frühere Untersuchung hat eine gestörte Glukosetoleranz oder abnorme Nüchternglukose ergeben
- eine Albuminurie liegt vor
- makrovaskuläre Erkrankungen liegen vor.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 wurde bis zum Jahr 2010 lediglich über die Bestimmung des Blutzuckerspiegels gestellt. Hierbei wurde entweder der Nüchtern-blutzucker oder ein Gelegenheitsblutzucker bestimmt. Liegt ein Nüchternblutzucker von ≥126 mg/dl oder ein Gelegenheitszucker von ≥200 mg/dl vor, so kann die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 gestellt werden. Der orale Glukosetoleranztest ist ein weiterer Suchtest, der bei Verdacht auf eine gestörte Glukosetoleranz oder einen Diabetes mellitus Typ 2 angewandt werden sollte. Wenn bei einem Nüchternblutzuckerspiegeltest die Werte zwischen 100 und 126 mg/dl liegen, sollte ein oraler Glukosetoleranztest folgen. Bei einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 ist dieser Test kontraindiziert. Im Jahr 2010 veröffentlichte die American Diabetes Association eine Überarbeitung der Praxis-empfehlung für die Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus Typ 2 (ADA, 2010). Hierbei empfiehlt sie einen HbA1c-Wert von ≥6,5% als alternatives Kriterium für die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2. Bis dato diente der HbA1c (Glykohämoglobin) vor

allem als Maß für die Beurteilung der Güte der Langzeitstoffwechseleinstellung. Eine Arbeitsgruppe der Deutschen Diabetes Gesellschaft hat daraufhin die Anwendbarkeit des HbA1c als Diagnosekriterium überprüft und ebenfalls eingeschränkt zugelassen (Stellungsnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, 2010). Daraufhin wurde Mitte 2010 eine Überarbeitung der Praxisempfehlungen für die Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2 herausgegeben (Kerner et al., 2010). Laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft ist die Spezifität groß genug um bei einem HbA1c von ≥6,5% die Diagnose eines Diabetes mellitus zu stellen. Zudem kann bei einem HbA1c <5,7% mit hoher Sensitivität ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit einem HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%, dies sind Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko, empfiehlt die Arbeitsgruppe der DDG die Nüchternblutzuckermessung oder die Durchfürung eines oGTT´s. Verwendet werden darf der HbA1c zur Diagnosestellung nur dann, wenn es sich um ein standardisiertes Messverfahren handelt. Zudem limitieren Umstände, welche zu einer Verfälschung des HbA1c-Wertes führen, die Anwendbarkeit des HbA1c als diagnostisches Kriterium. Dies sind z.B. eine vorliegende Schwangerschaft, Eisenmangel- oder hämolytische Anämien, Leber- und Nierenerkrankungen (Kerner et al., 2010; Landgraf et al., 2011).

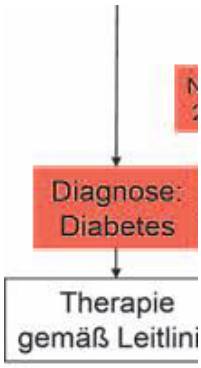


Abbildung 3: Diagnostisches Flussschema des Diabetes mellitus Typ 2 aus der aktuellen DDG-Praxisleitlinie Stand 7/2010 (Kerner W., Brückel J., 2010) NPG: Nüchtern Plasmaglukose. 2h-OGTT-PG: 2 Stunden Plasmaglukosespiegel im oralen Glukosetoleranztest. OGTT: oraler Glukosetoleranztest.

1.3 Die Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD)

Die Nicht-alkoholische Fettleber stellt höchstwahrscheinlich die häufigste aller Leber-erkrankungen dar. Ein wichtiger Faktor in der Genese der Fettlebererkrankung ist dabei die Überernährung (Prashanth M. et al., 2009). Die Prävalenz der NAFLD wird in den westlichen Industrienationen mit 15-30% angenommen (Denk H, Langer C, 2009; Stefan N et al., 2008 a; Stefan N et al., 2011). Bei Menschen mit Übergewicht und bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ist die Prävalenz deutlich erhöht (Leite NC et al., 2009). Eine reine Fettleber ist als reversibel und prognostisch gut zu betrachten. Es werden drei Schweregrade unterschieden. Goldstandard zur Sicherung der Diagnose ist die Leber-biopsie (Denk H, Langer C, 2009). Als Screeninguntersuchung ist jedoch die Oberbauch-sonografie am sinnvollsten. Die Spezifität und Sensitivität liegt hier bei 95% (Lieber CS et al., 2004).

1.3.1 Insulinresistenz und Fettleber

Die Leber gehört neben der Skelettmuskulatur zu einem der Hauptwirkungsorte des Insulins. Im Zentrum der Pathogenese einer Fettleber steht neben dem Überangebot an Energie die Insulinresistenz. Hierbei kommt es zu einer verstärkten peripheren Lipolyse. Die anfallenden freien Fettsäuren können nicht alle durch ß-Oxidation verstoffwechselt werden. Somit kommt es zu einer pathologischen Synthese und hepatozellulären Akkumulation von Triglyzeriden (Kluwe J.; Lohse A.W., 2005). Zusätzlich fällt bei der Insulinresistenz die hemmende Wirkung des Insulins auf die hepatische Glukoneogenese weg. Damit kommt es zur gesteigerten endogenen Glukoseproduktion in der Leber (Stefan N et al., 2011; Bergmann RN, 2000).

1.4 Fragestellungen

Adipositas scheint sehr häufig mit einer mehr oder minder ausgeprägten Kohlenhydratstoffwechselstörung, einer Dyslipoproteinämie oder einer Fettleber vergesellschaftet zu sein.

Mittels dieser Studie soll untersucht werden inwieweit der Grad der Adipositas das Auftreten dieser oben genannten Erkrankungen beeinflusst.

Darüberhinaus soll analysiert werden, ob es adipöse Personen gibt, die keine dieser Adipositas bedingten Komplikationen aufweisen und damit eine benigne Form der Adipositas haben. Ziel soll es sein eine Differenzierung anhand verschiedener Faktoren zwischen dieser benignen und malignen Form der Adipositas herauszuarbeiten.

Anhand der Durchführung und Auswertung eines erweiterten Glukosetoleranztests soll die Insulinsekretionsdynamik in Abhängigkeit des Grades der Adipositas beschrieben werden. Da der HbA1c seit 2010 zu den neuen Diabetes mellitus Typ 2 Diagnosekriterien gehört, soll dessen Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Verwendung des oralen Glukosetoleranztest analysiert werden. Auch sollen die Auswirkungen des Prädiabetes auf den HbA1c untersucht werden.

Ziel dieser Studie soll es daher sein:

1. Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 und den Prä-Diabetesformen (IFG, IGT, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz) im Kollektiv Übergewichtiger und deren Abhängigkeit vom Grad der Fettleibigkeit zu untersuchen.
2. Die Prävalenz der Hyperinsulinämie bzw. der Insulinresistenz unter den Diabetikern, bzw. Personen mit IFG, IGT und normaler Glukosetoleranz zu erfassen und vergleichen.
3. Die Sekretionskapazität und -dynamik (Insulin und C-Peptid) der ß-Zellen des Pankreas in Abhängigkeit der Stoffwechsellage und dem Grad der Adipositas zu untersuchen.
4. Die Prävalenz und Einflussfaktoren für das Vorliegen einer Steatosis hepatis zu eruieren.

5. Den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Fettleber und dem Vorliegen einer Kohlenhydrat- oder Fettstoffwechselstörung zu analysieren. Zudem soll untersucht werden, ob hierüber eine Einteilung in eine benigne und maligne Adipositas möglich ist.
6. Die Dyslipoproteinämie in Abhängigkeit der Stoffwechsellage bzw. dem Grad des Übergewichts zu analysieren.
7. Den Vergleich zwischen WHR, Taillen- und Hüftumfang bezüglich des Diabetes-und dem Prädiabetesrisikos und der Dyslipidämie zu untersuchen.
8. Die Diabetesprävalenz im Kollektiv anhand unterschiedlicher Diagnosekriterien zu vergleichen: Nüchternglukose versus oraler Glukosetoleranztest.
9. Die Sensitivität und Spezifität des HbA1c zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 und den Prädiabetesformen (IFG, IGT, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz) zu analysieren.
10. Die Diabetesprävalenz im Kollektiv unter Hinzunahme vom HbA1c als diagnostisches Kriterium zu erfassen. Desweiteren soll das metabolische Profil von Personen mit erhöhtem HbA1c untersucht werden.
11. Den Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und dem Grad der Adipositas bzw. der Stoffwechsellage zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Grundlage der deskriptiven Studie war die statistische Erfassung übergewichtiger Personen (BMI≥25 kg/m²), welche im Jahr 2008 und in den ersten zwei Quartalen 2009 einen oralen Glukosetoleranztest in der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik Ulm erhielten.

Ausschlusskriterium war ein manifester Diabetes Typ 2 bzw. Typ 1 und/oder eine bekannte Hepatitis B oder/ und Hepatitis C und /oder eine medikamentös behandelte Hyperlipoproteinämie.

Die Daten wurden anhand des Klinikservers SAP und den Patientenakten erhoben. Es bestand kein direkter Patientenkontakt. Die Auswertung der Daten erfolgte über das Statistikprogram SPSS.

2.1.1 BMI-Berechnung

Das für die BMI-Berechnung nötige Körpergewicht und die Körpergröße wurden bekleidet, jedoch ohne Schuhe erhoben.

2.1.2 Taillen-Hüftumfang und Berechnung des Quotienten (WHR)

Gemessen wurde der Taillenumfang im Stehen, morgens und bei entkleidetem Oberkörper auf Höhe des Bauchnabels. Der Hüftumfang wurde auf Höhe der Spina iliaca anterior superior bemessen.

Aus Taillen und Hüftumfang wurde der Taillen-Hüft –Quotient wie folgt errechnet.

$$\text{WHR} = \frac{\text{Taillenumfang}}{\text{Hüftumfang}}$$

2.2 Der orale Glukosetoleranztest

Die Durchführung des oralen Glukosetoleranztests wurde gemäß den WHO-Richtlinien durchgeführt. Die Patienten erschienen morgens zwischen 8 und 9 Uhr nach einer nächtlichen Nahrungs- und Medikamentenkarenz. Während der Durchführung des Tests bestand weiterhin Nahrungs-, Trink- und Nikotinkarenz. Zum Zeitpunkt 0 erfolgte die erste Blutentnahme. Direkt danach bekamen die Patienten 75 g Glukose, welche in 250-300ml Wasser aufgelöst wurde. Diese Lösung musste innerhalb von fünf Minuten getrunken werden. Nach 15, 30, 60, 120 und 180 Minuten erfolgten weitere Blutentnahmen um folgender Laborparameter zu bestimmen: Glukose, C-Peptid und Insulin. Ausgewertet wurden die Blutzuckerwerte anhand der Kriterien, welche in der Diabetes Leitlinie definiert sind (Kerner W. et al., 2004).

Tabelle 2: Beurteilung des Stoffwechsellage anhand der Blutglukose laut aktueller Diabetes Leitlinie (Kerner W. et al, 2004) 2 h oGTT: Blutglukosespiegel im oralen Glukosetoleranztest nach 2 Stunden.

		Plasmaglukose venös (mg/dl) **Nüchtern**	**2h-oGTT**
NGT	Normale Glukosetoleranz	<100	<140
IFG	Abnorme Nüchternglukose	100-125	-
IGT	Gestörte Glukosetoleranz	<126 und	140-199
DM	Diabetes mellitus	≥126 und/oder	≥200

2.3 Insulinserumspiegel

Beim Toleranztest wurde nicht nur die Glukose bestimmt, sondern auch Insulin und C-Peptidserumkonzentrationen. Dadurch konnte die Insulinsekretionsdynamik analysiert werden.

Definition der Hyperinsulinämie :

Insulin zu jedem beliebigen Zeitpunkt **≥ 100 mU/l**.

2.4 Berechnung und Klassifikation des HOMA-Index

Der HOMA-Index (Homeostasis Model Assesssment-Index) beschreibt die Glukose-Insulin-Homöostase und dient der Beurteilung der Insulinresistenz. Errechnet wird der Index aus Nücheterninsulin-, und Blutglukosespiegel. Erstmalig beschrieben wurde das HOMA-Modell von Matthews im Jahr 1985 (Matthews et al, 1985).

$$\text{HOMA-Index} = \frac{\text{Nüchterninsulin in µU/ml} * \text{Nüchternglukose in mg/dl}}{405}$$

Tabelle 3: Klassifikation der Insulinresistenz mittels HOMA-Index (Matthews et al, 1985). HOMA-Index: Homeostasis Model Assessment-Index.

HOMA-Index	Interpretation
1	Normal
>2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
>2,5	sehr wahrscheinliche Insulinresistenz
>5	Durchschnittswert bei Typ 2 Diabetikern

Zur Vereinfachung wurde der Cut-Off bei 2,0 gesetzt.

Normwert: HOMA-Index ≤ 2,0

Hinweis für Insulinresistenz: HOMA Index >2,0

2.5 Weitere, erhobene Blutwerte und deren Referenzbereiche

2.5.1 HbA1c

Tabelle 4: Darstellung der HbA1c-Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus Typ 2 nach Kerner W., Brückel J., 2010.

	Referenzwert
HbA1c	**≥6,5% → Diabetes mellitus Typ 2** **5,7-6,4% → erhöhtes Diabetesrisiko** **<5,7 → kein Diabetes mellitus Typ 2**

2.5.2 Blutfettwerte

Tabelle 5: Darstellung der Referenzwerte der Blutfette. HDL= High density lipoprotein; LDL= Low density lipoprotein. Für HDL gelten für Männer und Frauen unterschiedliche Referenzwerte. m=männlich; w=weiblich.

	Referenzwert
Cholesterin	**<5,2 mmol/l**
Triglyzeride	**<2,3 mmol/l**
HDL (Zielwert)	**>1,2 mmol/l (w) >1,0 mmol/l (m)**
LDL	**<3,0 mmol/l**

2.5.3 Leberwerte

Tabelle 6 Darstellung der Referenzwerte der Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase. Für Männer und Frauen gelten unterschiedliche Referenzwerte. m=männlich; w=weiblich.

	Referenzwert
AST (Aspartat-Aminotransferase)	**< 33U/l (w) < 44U/l (m)**
ALT (Alanin-Aminotransferase)	**< 35U/l (w) <45U/l (m)**

2.5.4 Testosteron

Tabelle 7: Darstellung der Referenzwerte für Testosteron. Für Männer und Frauen gelten unterschiedliche Referenzwerte. m=männlich; w=weiblich.

	Referenzwert
Testosteron	**2,8 – 8,0 µg/l (m)** **0,06 – 0,82 µg/l (w)**

2.6 Diagnosestellung der Fettleber

Um eine Steatosis hepatis zu diagnostizieren bzw. auszuschließen, wurde eine Oberbauchsonografie durchgeführt. Lagen bereits Befunde vor, so erkannten wir diese an, sofern sie nicht älter als ein Jahr waren und die betroffenen Patienten in diesem Zeitraum kein Gewicht zu-, oder abgenommen haben.

<u>Differenziert werden 3 Fettleberschweregrade:</u>

Grad 1: Milde Fetteinlagerung in < 33% der Hepatozyten

Grad 2: Mäßige Fetteinlagerung in 33-66% der Hepatozyten

Grad 3: Schwere Fetteinlagerung in > 66% der Hepatozyten

Zur Vereinfachung wurde in der vorliegenden Arbeit nur zwischen Fettleber ja oder nein differenziert.

2.7 Statistische Auswertung

2.7.1 Häufigkeitsangaben

Häufigkeiten wurden als absolute oder relative (%-Werte) Werte angegeben.

2.7.2 Lagemaße

Das *Arithmetrische Mittel* (Mittelwert) setzt eine metrische Skalierung voraus und wird stark von Ausreißern beeinflusst. Sinnvoll ist die Anwendung bei symetrisch, eingipfligen Verteilungen.

Der *Median*, ist der Wert, der die Stichprobe in der Mitte teilt. Er kann als Lagemaß bei ordinal und metrisch sortierten Daten verwendet werden. Im Gegensatz zum Mittelwert handelt es sich beim Median um ein robustes Lagemaß auch wenn Ausreißer auftreten. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb vorwiegend der Median benutzt.

2.7.3 Darstellung von Maßzahlen

Box-Plots dienen der grafischen Darstellung der Verteilung statistischer Daten. Dargestellt werden hierbei der Median (Mittelwert), die zwei Quartilen und die beiden Extremwerte.

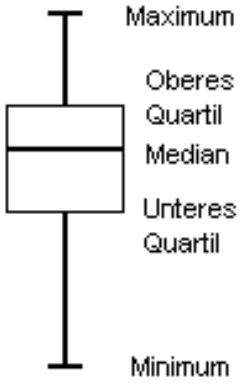


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Boxplots. Median:Mittelwert. Unteres Quartil: 25% der Daten sind kleiner oder gleich diesem Kennwert. Oberes Quartil: 75% der Daten sind kleiner oder gleich diesem Kennwert. Maximum: größter Wert unter den Daten. Minimum: kleinster Wert unter den Daten.

Tabelle 8: Definition der Boxplot-Kennwerte

Minimum	Kleinster Wert unter den Daten
Unteres Quartil	25% der Daten sind kleiner oder gleich diesem Kennwert
Median	50% der Daten sind kleiner oder gleich diesem Kennwert
Oberes Quartil	75% der Daten sind kleiner oder gleich diesem Kennwert
Maximum	Größter Wert unter den Daten

2.7.4 Berechnung von Spezifität und Sensitivität

Die Sensitivität und Spezifität sind Gütekriterien eines diagnostischen Tests oder Verfahrens. Sensitivität und Spezifität sind unabhängig von der Prävalenz.

Dabei gibt die Sensitivität den Anteil der richtig erkannten Kranken an. Die nicht erkannten Kranken werden als falsch-negativ-Rate bezeichnet.

Die Spezifität gibt wiederrum den Anteil der richtig erkannten Gesunden an. Die fälschlicherweise als krank betitelten Personen werden as falsch-positiv-Rate bezeichnet.

2.7.5 Testverfahren zur Bestimmung der statistischen Signifikanz

Die verwendeten statistischen Tests wurden rein explorativ eingesetzt. D.h. eine Signifikanz zeigte lediglich eine Möglichkeit bzw. Tendenz auf. Insofern haben alle Befunde keinen „beweisenden“ oder „konfirmativen“ Charakter. Es wurden ausschließlich nichtparametrische Testverfahren verwendet.

Als signifikant gilt ein Ergebnis dessen Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 5$ % beträgt (Signifikanzniveau). D.h. $p \leq 0{,}05$.

<u>Definition von nichtparametrischen Testverfahren:</u>

Diese Testverfahren treffen keinerlei Annahmen bezüglich der Art und Weise der Datenverteilung. D.h. es muss keine Normalverteilung und Varianzhomogenität der Rohdaten vorliegen.

2.7.6 Angewandte, nichtparametrische Testverfahren

- *Mann-Whitney-U-Test:* dieser Test eignet sich für den Vergleich zur Unterscheidung von *zweier* unabhängigen Stichproben. Signifikanzniveau: signifikant, wenn p≤0,05. Hoch signifikant, wenn p ≤0,001.
- *Rangvarianzen nach Kruskal und Wallis*: hat die gleiche Aufgabe wie der Mann-Whitney-U-Test, ist jedoch bei *mehr als zwei* unabhängigen Gruppen anwendbar. Signifikanzniveau: signifikant, wenn p≤0,05. Hoch signifikant, wenn p ≤0,001.

2.7.7 Korrelationsberechnungen

Korrelationsberechnungen dienen der Überprüfung der Stärke eines Zusammenhangs, wobei beide Merkmale gleichbedeutend sind. Es gibt für metrische und ordinal skalierte Daten zwei unterschiedliche Koeffizienten.

Korrelationskoeffizient nach Pearson: Metrische Daten wie Alter, Größe, Laborwerte etc. *Rangkorrelationskoeffizient von Spearman*: *Ordinaldaten* wie z.B. Gewichtsklassen

<u>Interpretation des Korrelationskoeffizient r:</u>

r= 0: es besteht kein Zusammenhang

r= 1: größtmöglicher positiver Zusammenhang

r= -1: kleinstmöglicher negativer Zusammenhang

2.7.7.1 Die Partielle Korrelation

Prüft die Korrelation zweier Variablen im Hinblick auf eine Kontrollvariable, welche ebenfalls die Korrelation der ursprünglichen zwei Variablen beeinflussen kann und somit eine eventuelle scheinbare Korrelation vorgibt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Gewicht

Der BMI-Median des Kollektivs lag bei 36,84 kg/m² (Min: 25,06 kg/m²; Max: 71,99 kg/m²). Von den 197 Personen hatten 22,8% (n=45) eine Präadipositas, 20,3% (n=40) eine Adipositas ersten Grades, 19,3% (n=38) eine Adipositas zweiten Grades und 37,6% (n=74) eine Adipositas dritten Grades.

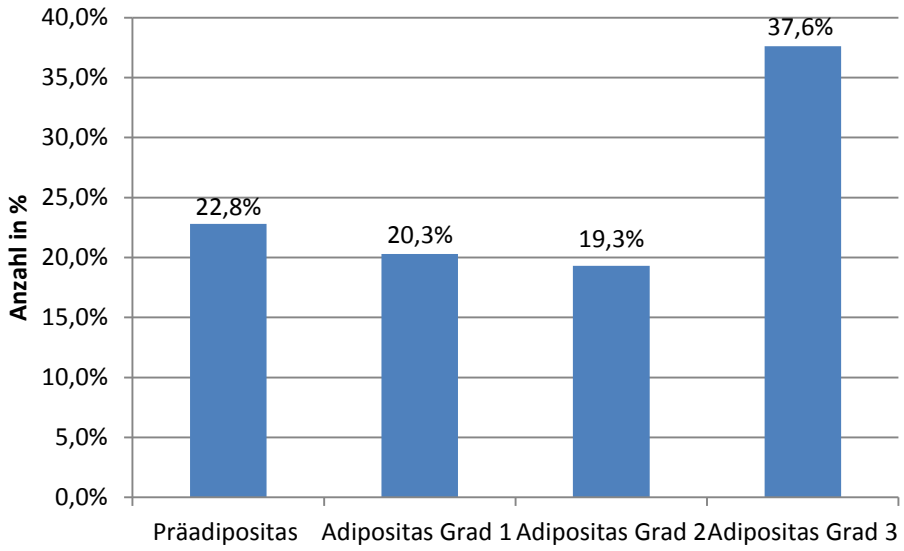


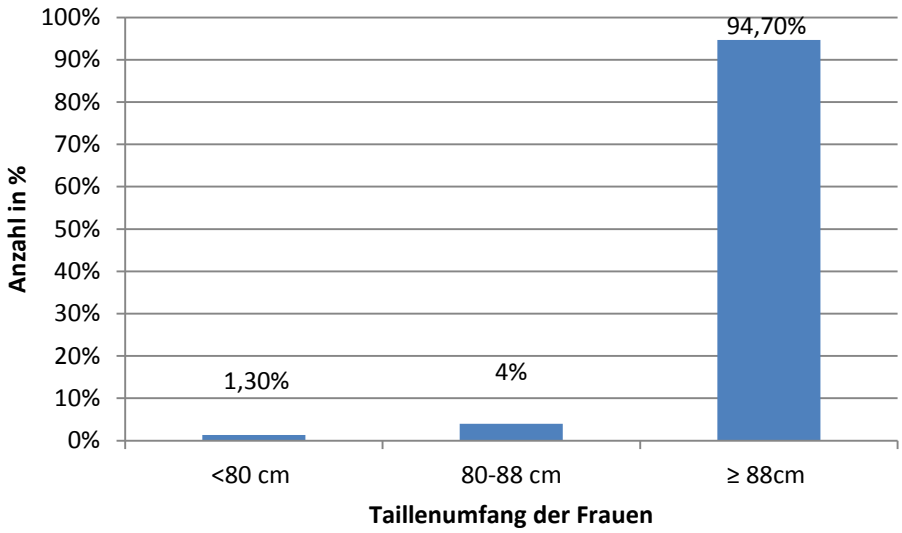
Abbildung 5: Gewichtsverteilung im Patientenkkollektiv mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008 - Juni 2009). Gesamtzahl N= 197, Durchschnittsalter: 44,24Jahre ±12,94 Jahre, 31% Männer, 69% Frauen. Präadipositas: BMI 25-29,9kg/m². Adipositas Grad 1: BMI 30-34,9kg/m². Adipositas Grad 2: BMI 35-39,9kg/m². Adipositas Grad 3: BMI ≥40/m².BMI: Body Mass Index.

3.1.2 Taillen- und Hüftumfang

Von 55% (n= 75) der Frauen lag der Taillenumfang vor. 94,7% (n=71) davon hatten einen Taillenumfang von über 88 cm und somit eine abdominale Adipostias. Von den restlichen 5,3% (n=4) hatten 3 einen Umfang zwischen 80 und 87 cm und eine Patientin einen Umfang von <80 cm.

Der Taillenumfangsmedian der Frauen lag bei 112,0 cm (Min:75,0; Max: 153,0cm). Der Median des Hüftumfangs der Frauen lag bei 127,5 cm (Min: 89,0 cm; Max: 167,0 cm).

Bei den 61 Männern im Kollektiv, wurde bei 31 der Taillen-, bzw. Hüftumfang erhoben. Von diesen 31 Personen hatten 30 einen Umfang von ≥102cm. Einer hat einen Umfang mit <94 cm. Somit hatten 94,7 % der 31 Männer einen deutlich erhöhten Taillenumfang. Der Taillenumfangsmedian der Männer liegt bei 138,0cm (Min:91,0cm; Max: 163,0cm) und der Hüftumfangsmedian bei 142,0 cm (Min: 98,0 cm; Max 181,0 cm)



.

Abbildung 6: Zuordnung des Taillenumfangs der Frauen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) nach normalem (Taillenumfang < 80 cm), erhöhtem (Taillenumfang zwischen 80-88 cm) und stark erhöhtem (Taillenumfang ≥88cm) Taillenumfang. Gesamtzahl N= 75

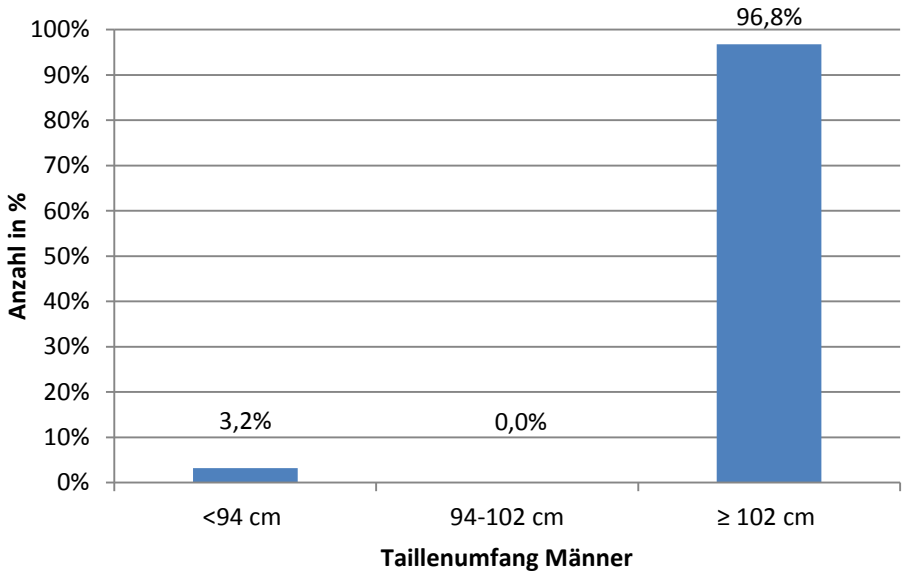


Abbildung 7: Zuordnung des Taillenumfangs der Männer mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) nach normalem (Taillenumfang < 94 cm), erhöhtem (Taillenumfang zwischen 94 und 102 cm) und stark erhöhtem Taillenumfang (Taillenumfang ≥102 cm). Gesantzahl N=31

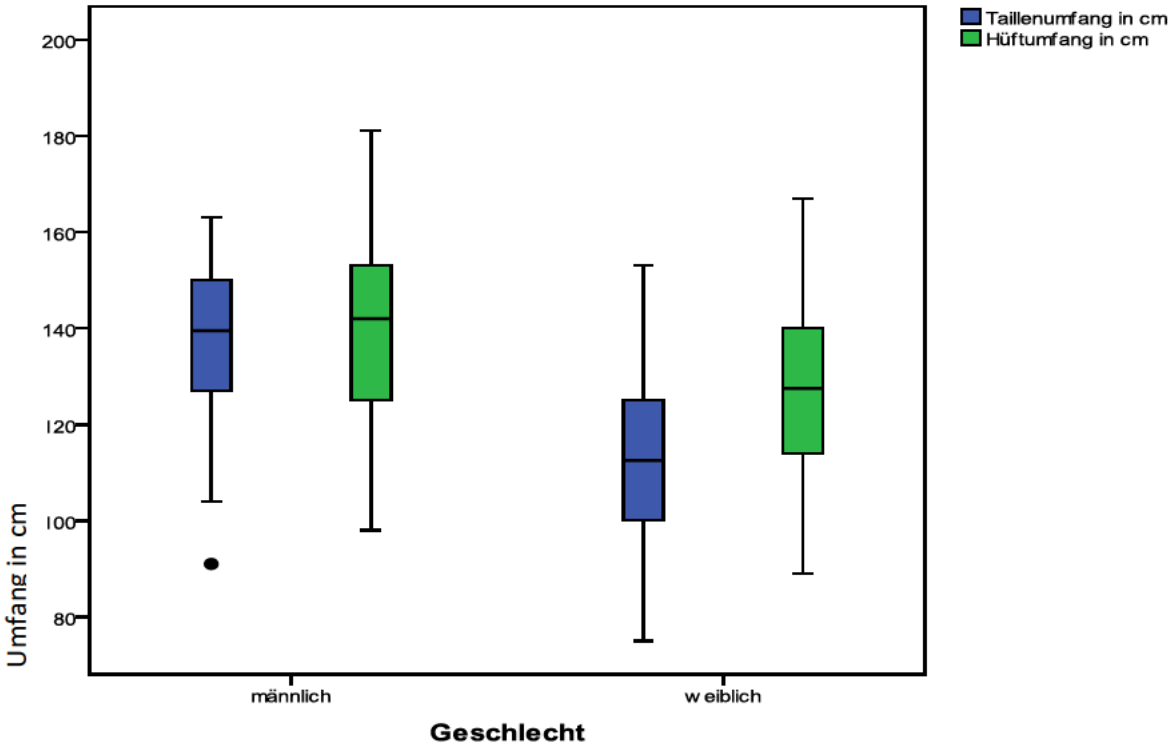


Abbildung 8: Darstellung des Taillen-und Hüftumfangsmedian im Kollektiv der Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Abhängigkeit vom Geschlecht. Aufgeführt sind jeweils Taillen (in blau) und Hüftumfang (in grün) in Abhängigkeit vom Geschlecht. Frauen: N=75; Männer N=31; N= Anzahl.

3.1.3 WHR

Außer bei 2 der 106 Patienten und Patientinnen mit erhobenem Taillenumfang wurde ebenfalls der Hüftumfang bemessen. Damit konnte bei 104 Patienten das Verhältnis zwischen Hüft-und Taillenumfang berechnet werden.

Soll-Werte des WHR: *Frauen<0,85* und *Männer <1,0*

Bei der einfachen Umfangsbetrachtung hatten nahezu 100 % der Frauen und der Männer stark erhöhte Werte.

Analysiert man nun den zugehörigen Hüft-Taillen-Quotient so stellt man fest, dass 59,5% der Frauen (n=44) einen erhöhten WHR (WHR≥0,85) aufweisen. Bei den Frauen liegt der Median des WHR bei 0,8635 (Min: 0,70; Max: 1,25).

Bei den Männern überschreiten 50% (n=15) den WHR-Soll-Wert von 1,0. Der WHR-Median der Männer kommt bei 0,9968 (Min: 0,76; Max: 1,31) zu liegen.

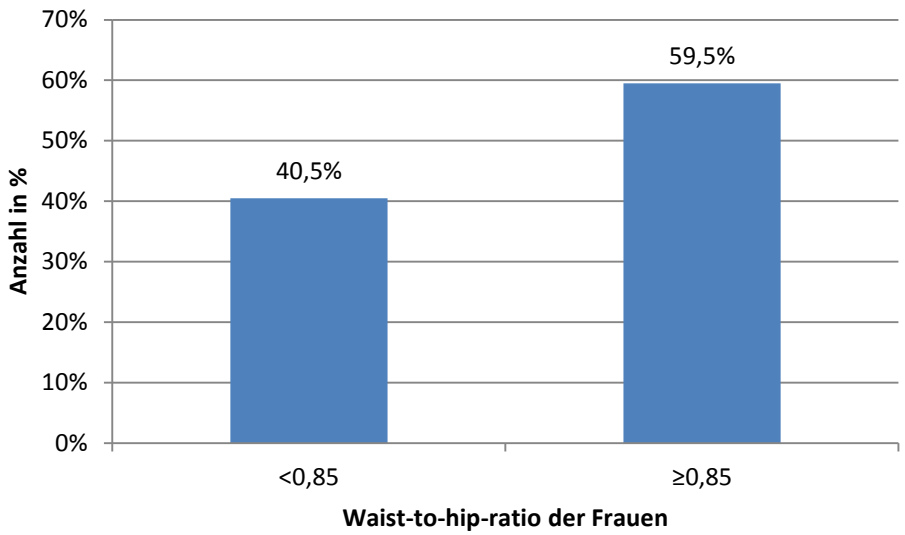


Abbildung 9: WHR-Einteilung der Frauen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) nach normalem WHR (WHR< 0,85) und erhöhtem WHR (WHR≥0,85). Gesamtzahl N= 74.

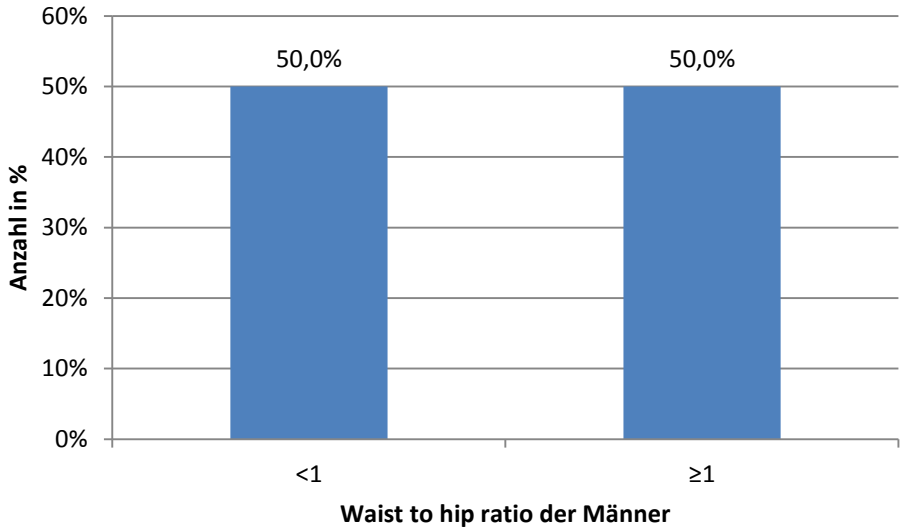


Abbildung 10: WHR-Einteilung der Männer mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) nach normalem WHR (WHR <1,0) und erhöhtem WHR (WHR≥1,0). Gesamtzahl: N=30.

3.1.4 Alter und Geschlecht

Das durchschnittliche Alter der 197 Patienten lag bei 44,24 Jahren mit einer Standardabweichung von ±12,94 Jahren. Das Altersminimum lag bei 18 Jahren und das Altersmaximum bei 73 Jahren. Es handelte sich hierbei um eine Normalverteilung. Das Patientenkollektiv besteht aus 136 (69%) Frauen und 61 (31%) Männern.

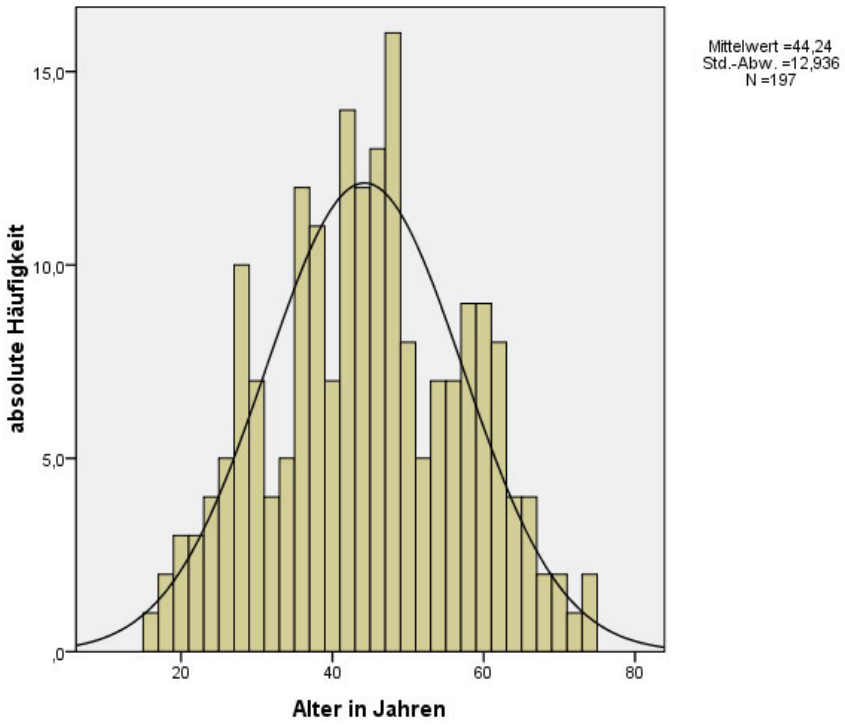


Abbildung 11: Darstellung der Normalverteilung des Alters im Kollektiv der Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) anhand der Gaußschen Glocke. N= Gesamtanzahl der Personen: 197. Mittelwert : 44,24 Jahre ±12,936.

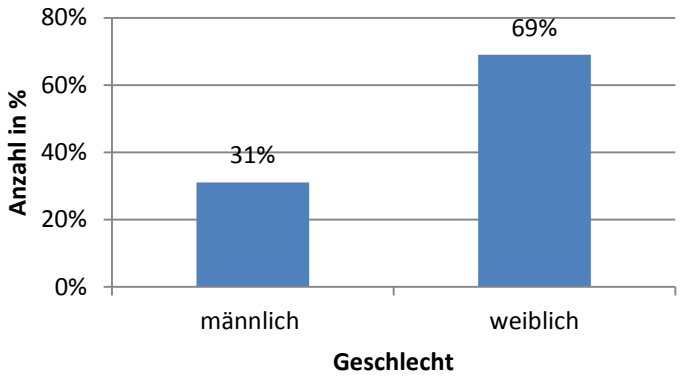


Abbildung 12: Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientenkollektivs mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in %. Gesamtzahl N= 197.

3.2 Prävalenz des Diabetes mellitus und den Prädiabetesformen und deren Abhängigkeit vom Grad der Adipositas

3.2.1 Prävalenz von Diabetes mellitus, IFG, IGT im oGTT

Der oGTT zeigte, dass von den 197 untersuchten übergewichtigen Personen 125 (63,5%) eine normale Glukosetoleranz, 28 Personen (14,2%) eine erhöhte Nüchternglukose, 29 Personen (14,7%) eine gestörte Glukosetoleranz und 15 Personen (7,6%) einen neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 haben.

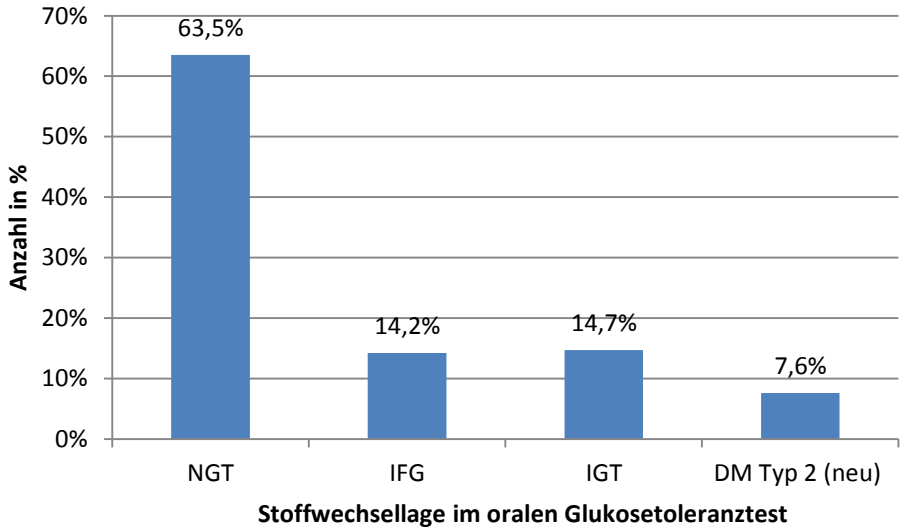


Abbildung 13: Einteilung der Stoffwechsellage mittels oralem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Die Gesamtzahl der untersuchten Personen beträgt n= 197, davon 69% Frauen und 31% Männer. BMI-Median: 36,84 kg/m². Durschnittsalter: 44,24 Jahre ±12,94. NGT=normale Glukosetoleranz; IFG= erhöhte Nüchternglukose; IFG= gestörte Glukosetoleranz; T2DM(neu): neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 .BMI: Body Mass Index.

3.2.2 Einfluss des Body-Mass-Index auf die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2, abnormer Nüchternglukose und gestörter Glukosetoleranz

Vergleicht man die BMI-Mediane zwischen normaler Glukosetoleranz und der Gruppe mit dem auffälligen oGTT (IFG, IGT und DM neu als zusammengefasste Gruppe), so stellt man fest, dass die Gruppe mit unauffälligen Glukosetoleranztestergebnissen einen niedrigeren BMI aufweist, als die Gruppe mit auffälligen Glukosetoleranztesten. Dieser Unterschied ist mit einem p= 0,054 nicht signifikant.

Tabelle 9: Darstellung der BMI-Mediane in kg/m² in Abhängigkeit der Stoffwechsellage im Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). BMI-Median-Vergleich der Gruppe mit der normalen Glukosetoleranz versus auffälligen Glukosetoleranztest. Durchschnittsalter im Kollektiv: 44,24 Jahre ±12,94.Min: Minimaler BMI. Max: Maximaler BMI. BMI: Body Mass Index. N= Anzahl . Gesamtanzahl: 197.

	Normale Glukosetoleranz	**Gestörte Glukosetoleranz Erhöhte Nüchternglukose Diabetes mellitus Typ 2**
BMI-Median in kg/m²	35,99	38,97
(Min; Max)	(25,6; 72)	(25,1; 61,3)
Anzahl	N= 125	N= 72

Tabelle 10: Vergleich der BMI-Mediane in kg/m² nach Stoffwechsellage (NGT, IFG, IGT und T2 DM) im Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) NGT: Normale Glukosetoleranz; IFG: Erhöhte Nücherglukose; IGT: Gestörte Glukosetoleranz; T2 DM: Diabetes mellitus Typ 2 . BMI: Body Mass Index. Durchschnittsalter im Kollektiv: 44,24 Jahre ±12,94.Min: Minimaler BMI. Max: Maximaler BMI.Gesamtanzahl der Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest: 197.

		NGT	**IFG**	**IGT**	**T2DM(neu)**
BMI in kg/m²	**Median (min;max)**	35,9 (25,6; 72,0)	41,1 (26,1; 60,6)	37,4 (25,2; 61,1)	41,9 (26,1; 60,4)

Beim Kruskal-Wallis-Test auf Unabhängigkeit konnte auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit NGT, IFG, IGT und neu diagnostiziertem Diabetes mellitus festgestellt werden (p= 0,17).

3.2.3 Prävalenz der Hyperinsulinämie

Bei 191 der 197 Patienten wurde der Insulinserumspiegel zu den sechs Abnahme-zeitpunkten (0.; 15.; 30.; 60.; 120.; 180. Minute) erhoben und konnte zur Feststellung der Hyperinsulinämie und zur Insulinsekretionsanalyse herangezogen werden.

Bei 60,7% (n=116) der Patienten konnte eine Hyperinsulinämie mit einem Anstieg des Insulinserumspiegels ≥100 mU/l nachgewiesen werden. Bei den restlichen 39,3% (n=75) lag die Insulinsekretion nach Glukosebelastung unter 100 mU/l.

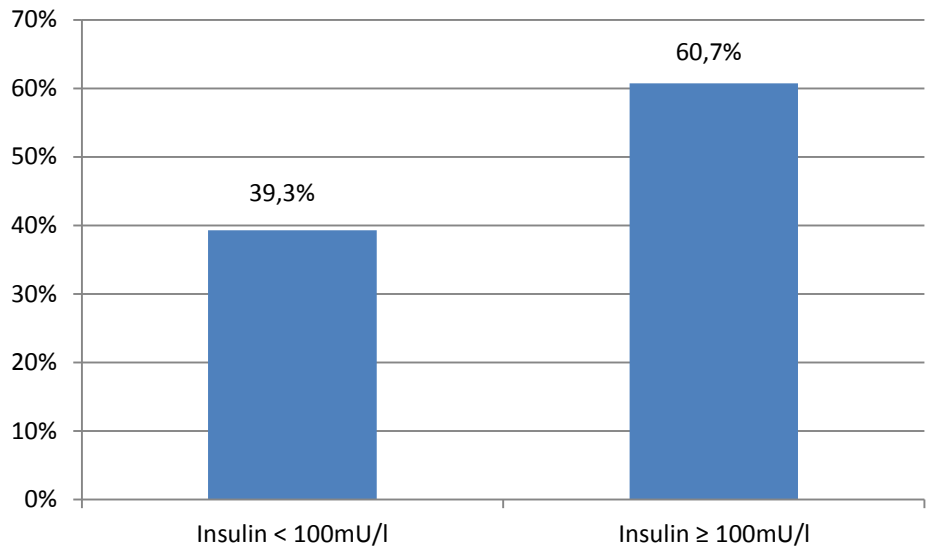


Abbildung 14: Darstellung der Häufigkeit der Hyperinsulinämie (Insulin≥ 100 mU/l) und der normalen Insulinsekretion (Insulin< 100mU/l) in Prozentwerten bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) . y-Achse: relative Häufigkeit in %. Gesamtzahl N= 191. BMI-Median des Kollektivs: 36,84 kg/m² (min:25,06; max:71,99); Durchschnittsalter: 44,54 Jahre (min: 18; max: 73); min: minimaler Wert, max: maximaler Wert.

3.2.4 Einfluss des Body-Mass-Index auf die Prävalenz der Hyperinsulinämie

Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab ein signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang zwischen BMI und Hyperinsulinämie. Der Korrelationskoeffizient betrug r= 0,296 und war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p< 0,01 signifikant.

Dieser Zusammenhang verdeutlicht sich bei der Betrachtung der Prävalenz des erhöhten Insulinanstieges zwischen den Gewichtsklassen. So haben 12,1% der Personen mit Präadipositas eine Hyperinsulinämie, 19,8% der Personen mit Adipositas Grad 1, 23,3% der Personen mit Adipositas Grad 2 und 44,8% der Personen mit einer Adiposiats Grad 3 eine Hyperinsulinämie. Diese Prävalenzunterschiede zwischen den Gewichtsklassen wurde mit p< 0,001 im Kruskal-Wallis-Test als signifikant errechnet.

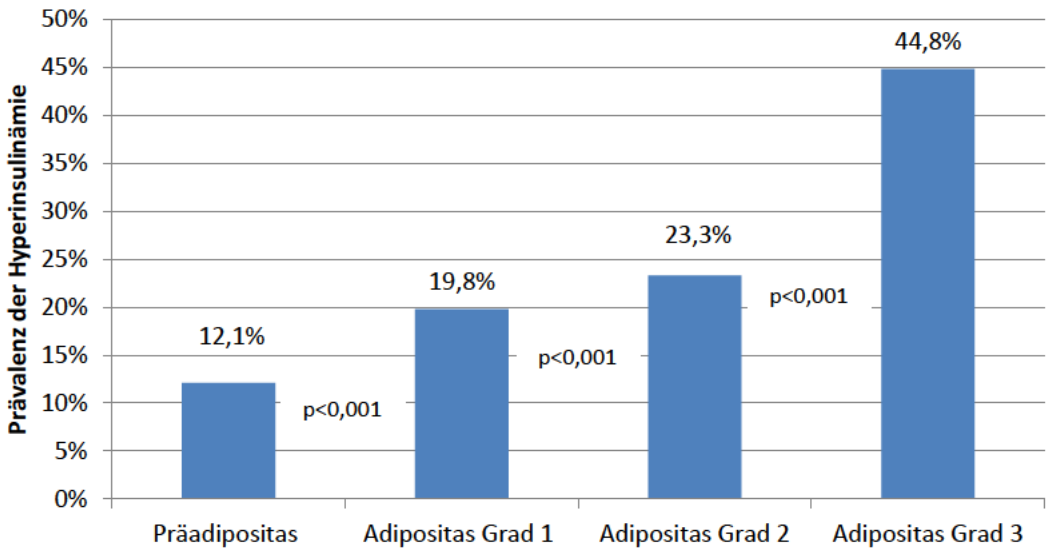


Abbildung 15: Prävalenz der Hyperinsulinämie unter den Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Abhängigkeit der Gewichtsklasse. Hyperinsulinämie: Insulin≥ 100 mU/l. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im Kruskal-Wallis-Test beträgt p< 0,001. Hohe Signifikanz, wenn p≤ 0,001. Damit steigt die Prävalenz der Hyperinsulinämie signifikant mit Zunahme der Gewichtsklasse. Gesamtzahl n= 191. Präadipositas: BMI 25-29,9kg/m². Adipositas Grad 1: BMI 30-34,9kg/m². Adipositas Grad 2: BMI 35-39,9kg/m². Adipositas Grad 3: BMI ≥40/m².BMI: Body Mass Index.

Vergleich des BMI-Medians zwischen den Personen mit Hyperinsulinämie und normaler Insulinsekretion:

Die Personen mit Hyperinsulinämie (n=116) hatten einen BMI-Median von 39,02 kg/m² (min: 25,06 kg/m²; max: 71,99 kg/m²) und Patienten mit normaler Insulinsekretion (n=75) einen BMI-Median von 31,58 kg/m² (min: 25,64 kg/m²; max: 55,98 kg/m²). Dieser Unterschied erwies sich mit einem p< 0,001 ebenfalls als signifikant.

3.2.5 Prävalenz der Insulinresistenz anhand des HOMA-Index

Bei 191 der 197 Patienten konnte der HOMA-Index anhand der im oGTT erhobenen Nüchterninsulin und Nüchternglukosewerten berechnet werden. Der HOMA-Index-Median des Kollektivs lag bei 3,0637 (min:0,5; max:29,1).

Teilt man die Patienten anhand des HOMA-Index in insulinsensitive und insulinresistente Personen auf, so sind 72,25% (n= 138) mit einem HOMA-Index von >2,0 insulinresistent und 27,75% (n=53) der Personen mit einem HOMA-Index von ≤2,0 insulinsensitiv.

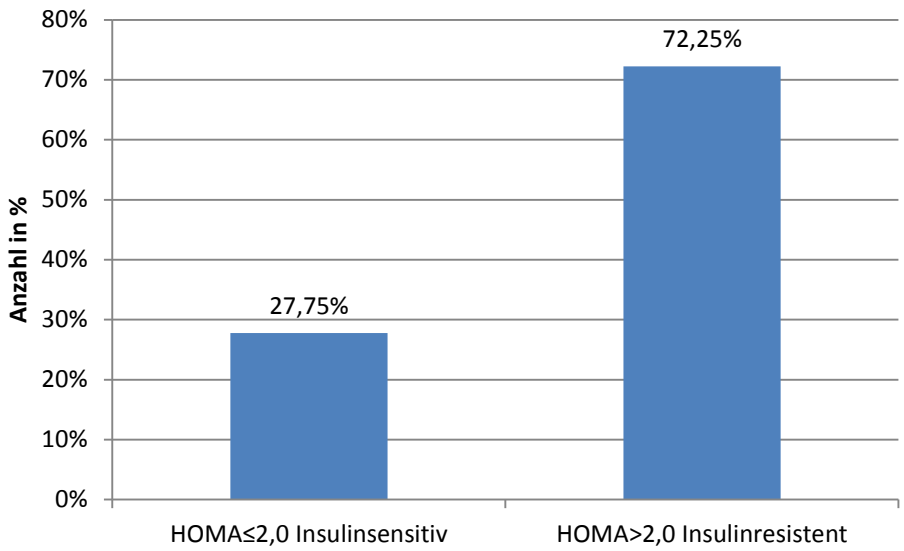


Abbildung 16: Einteilung des Patientenkollektivs mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) mittels HOMA-Index in Insulinsensitiv und Insulinresistent. Gesamtanzahl n=191; BMI-Median: 36,84 kg/m² (min: 25,06 kg/m²; 71,99kg/m²) ; Altersdurchschnitt 44,54 Jahre (min: 18; max: 73); min: minimaler Wert; max: maximaler Wert.BMI:Body Mass Index. HOMA: Homeostasis Model Assessment, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität.

3.2.6 Einfluss des Body-Mass-Index auf den HOMA-Index, als Maß der Insulinresistenz

Mittels der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte sich eine Korrelation zwischen dem HOMA-Index und dem BMI. Es ergab sich einen Korrelationskoeffizient von r= 0,451 mit einem hoch signifikanten p-Wert von p< 0,001.

In nachfolgender Abbildung wird der positive, lineare Zusammenhang zwischen BMI und HOMA-Index dargestellt.

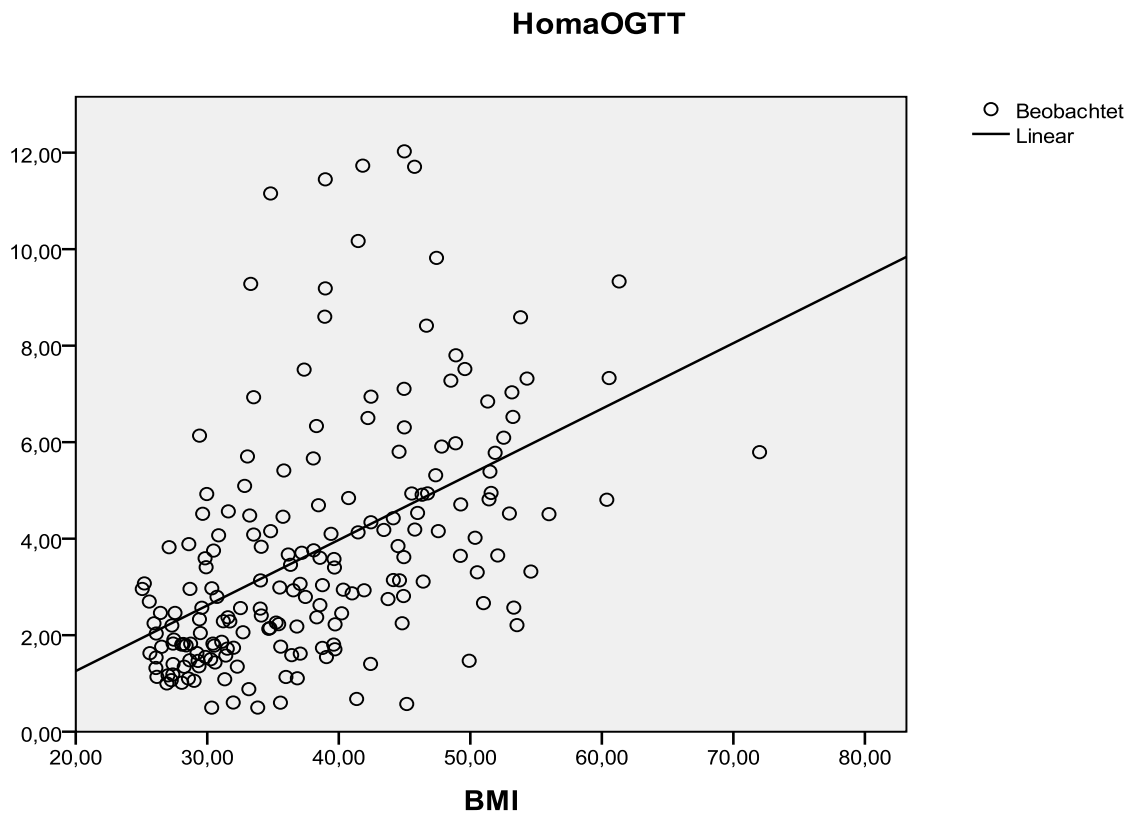


Abbildung 17: Darstellung des positiv, linearenZusammenhangs zwischen dem Body Mass Index und dem HOMA-Index bei Personen mit erfolgtem, erweitertem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson r= 0,451 zeigt einen gleichsinnigen, linearen Zusammenhang an. Die Verteilung der Punktewolke entlang der steigenden Korrelationsgeraden entspricht den 191 Personen, welche mit zunehmendem BMI einen steigenden HOMA-Index als Maß der Insulinresistenz aufweisen. (r= 0,451; Irrtumswahrscheinlichkeit p< 0,001; Gesamtanzahl n= 191). BMI-Median: 36,84 kg/m²; BMI= Body-Mass-Index. Hohes Signifikanzniveau, wenn p≤ 0,001. HOMA: Homeostasis Model Assessment.

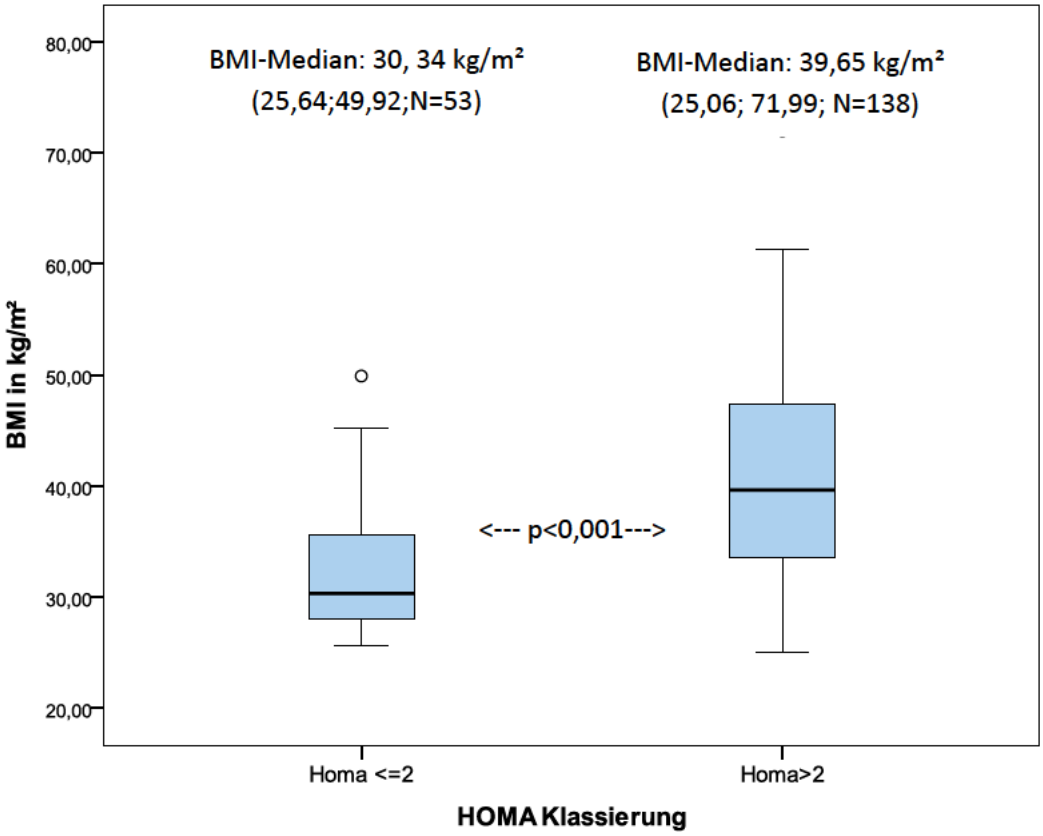


Abbildung 18: Darstellung der BMI-Mediane mittels Boxplots bei Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Abhängigkeit der Insulinsensitivität. HOMA≤ 2,0: insulinsensitiv; HOMA> 2,0: insulinresistent. Stat- Test: Mann Whitney-Test, zeigt einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den 2 Gruppen bezüglich der Höhe des BMI-Medians; In Klammern minimaler und maximaler Wert, N= Anzahl; Gesamtanzahl: 191. Hoch signifikantes Testergebniss, wenn p≤ 0,001. BMI: Body Mass Index. HOMA: Homeostasis Model Assessment, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität.

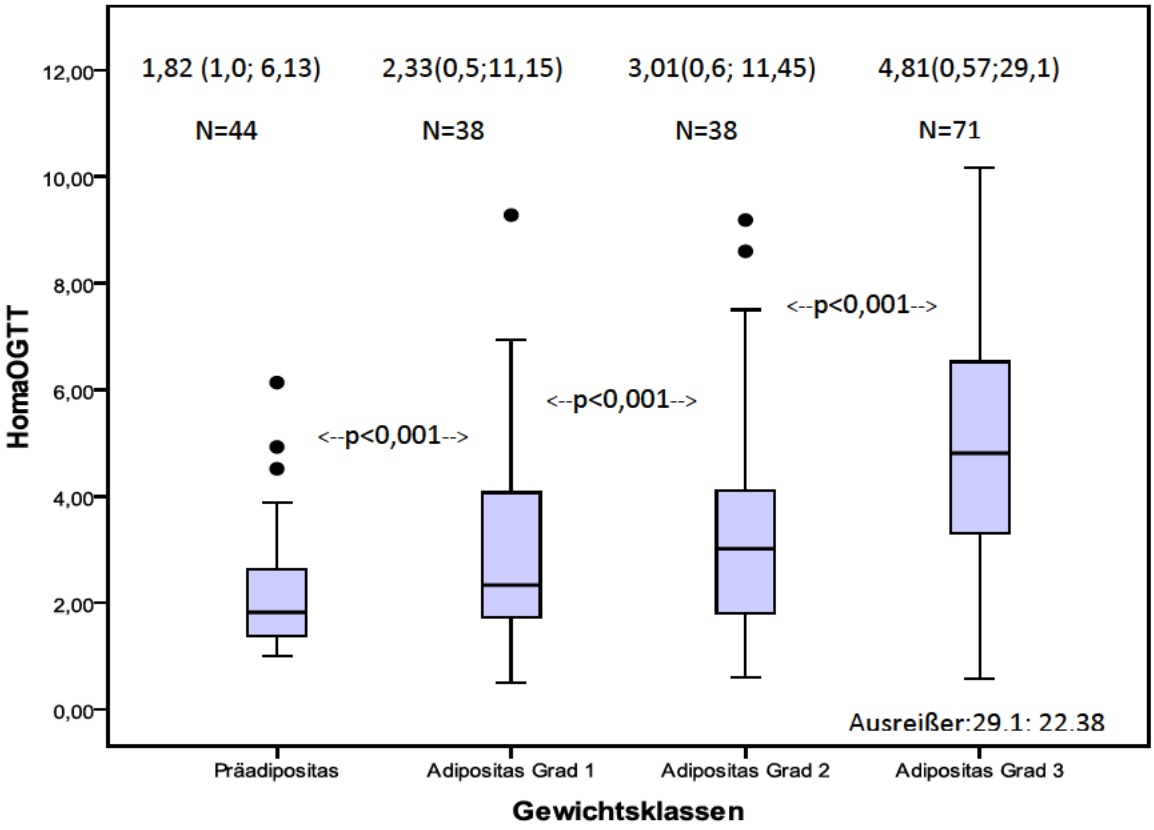


Abbildung 19: Darstellung der HOMA-Index-Mediane mittel Boxplots bei Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Abhängigkeit der Gewichtsklassifizierung. Dargestellt sind die HOMA-Mediane der jeweiligen Gruppe und in Klammern der minimale und maximale HOMA-Wert. Mittels Kruskal-Wallis-Test zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich der Höhe der HOMA-Indices zwischen den Gewichtsklassen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p< 0,001$. Hoch signifikanter Test, wenn $p\leq 0,001$. Damit steigt mit Zunahme der Gewichtsklasse ebenso der HOMA-Index, als Maß der Insulinresistenz. •= Ausreißer. N=Anzahl. HOMA: Homeostasis Model Assessment. Präadipositas: BMI 25-29,9kg/m². Adipositas Grad 1: BMI 30-34,9kg/m². Adipositas Grad 2: BMI 35-39,9kg/m². Adipositas Grad 3: BMI ≥40/m².Gesamtanzahl: 191.

3.3 Prävalenz der Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz unter den Diabetikern und Personen mit IFG, IGT oder Normaler Glukosetoleranz

3.3.1 Hyperinsulinämie

55,6% (n= 69) der Personen mit normaler Glukosetoleranz fallen durch einen erhöhten Insulinserumspiegel von≥ 100mU/l auf. D.h. über 50% der normoglykämen Personen benötigen bereits eine überschießende Insulinsekretion um einen normalen Blutglukose-spiegel nach Glukosebelastung zu halten.

70,1% (n= 47) der Patienten mit auffälligen Blutzuckerwerten, sei es erhöhte Nüchtern-glukose, gestörte Glukosetoleranz oder neu entdecktem Diabetes mellitus, haben erhöhte Insulinwerte.

Die Gruppe der Personen mit gestörter Glukosetoleranz hat mit 78,6% den höchsten Anteil an Hyperinsulinämie.

Unter den Diabetikern haben 46,2 % normale bzw. erniedrigte Insulinserumspiegel. Die restlichen 53,8% haben eine erhöhte Insulinsekretion mit ≥100 mU/l.

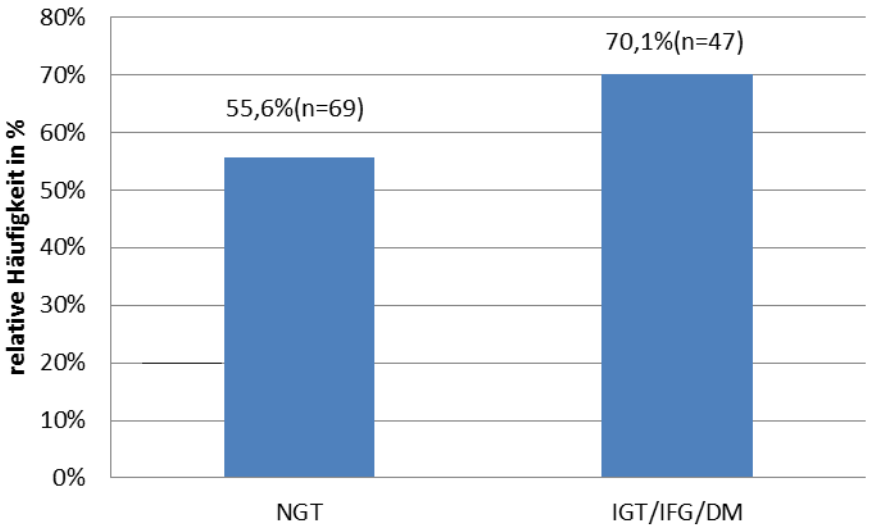


Abbildung 20: Prävalenz der Hyperinsulinämie (Insulin≥ 100mU/l) in Abhängigkeit der Stoffwechsellage im oralen Glukosetoleranztest(Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) N= Anzahl, Gesamtanzahl= 116; NGT= Normale Glukosetoleranz; IGT= gestörte Glukosetoleranz; IFG= erhöhte Nüchternglukose, DM= Diabetes mellitus Typ 2.

Tabelle 11: Prävalenz der Hyperinsulinämie (Insulin ≥100mU/l) in Abhängigkeit der Stoffwechsellage im oralen Glukosetoleranztest(Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). NGT= Normale Glukosetoleranz; IGT= gestörte Glukosetoleranz; IFG= erhöhte Nüchternglukose, DM neu = neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2.

	Hyperinsulinämie	
	ja	**nein**
NGT	**55,6%(n=69)**	44,4%(n=55)
IFG	69,2%(n=18)	30,8%(n=8)
IGT	78,6%(n=22)	21,4%(n=8)
DM neu	53,8%(n=7)	46,2%(n=6)

3.3.2 Insulinresistenz

Patienten mit gestörter Nüchternglukose und gestörter Glukosetoleranz haben mit einem HOMA-Index-Median von 4,8 und 4,7 die höchsten Werte. Dicht gefolgt von den neu diagnostizierten Diabetikern, welche mit einem Wert von 4,1 auch deutlich über dem Normwert liegen. Der HOMA-Index-Median bei den 124 Patienten mit normaler Glukosetoleranz liegt bei 2,4.

Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Stoffwechselgruppen bezüglich des HOMA-Index-Median als Maß der Insulinresistenz. Der Kruskal-Wallis-Test bestätigt den Unterschied mit einem p-Wert von $p< 0,001$.

Tabelle 12: Darstellung der HOMA-Indices-Mediane in Abhängigkeit der Stoffwechsellage bei Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009)NGT= Normale Glukosetoleranz, IFG= Abnorme Nüchternglukose, IGT= Gestörte Glukosetoleranz, DM= Diabetes mellitus; Gesamtanzahl = 191.Min: Median: Mittelwert. Minimaler Wert. Max: Maximaler Wert. HOMA: Homeostasis Model Assessment, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität.

	NGT	**IFG**	**IGT**	**DM**
Anzahl N	124	26	28	13
HOMA-Index-Median (Min; Max)	2,4 (0,5; 8,6)	4,8 (1,8; 22,4)	4,7 (0,5; 29,1)	4,1 (1,3; 12)

3.3.3 Prävalenz der Insulinresistenz bei Patienten mit normaler Glukosetoleranz

Von den 125 Patienten mit normaler Glukosetoleranz liegen von 124 Patienten die Insulinwerte vor. Der HOMA-Index-Median liegt wie bereits oben genannt bei 2,4.

Unter den Personen mit normaler Glukosetoleranz haben 62,1% (n= 77) einen HOMA-Index >2,0 und gelten damit als insulinresistent, versus 37,9% (n= 47) mit einem HOMA-Index von ≤2,0.

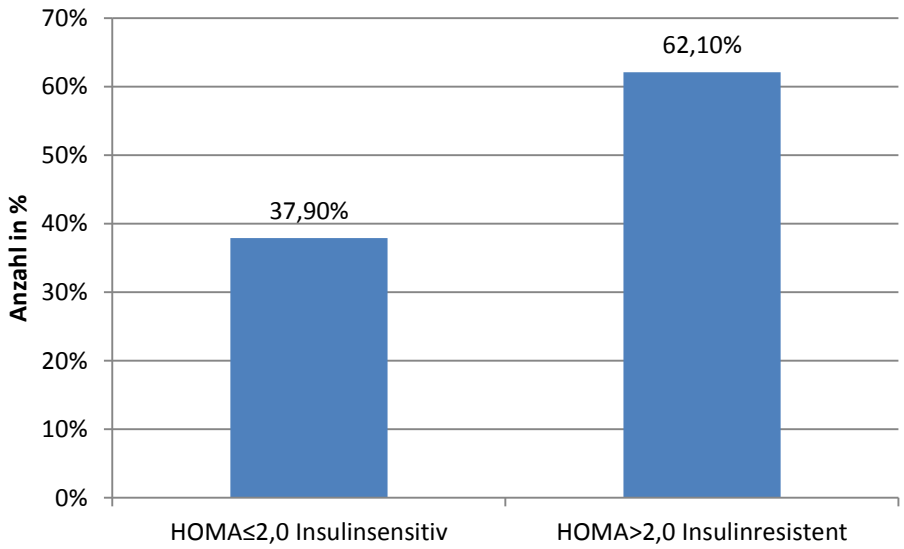


Abbildung 21: Einteilung der Personen mit normaler Glukosetoleranz bei erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Insulinsensitiv (HOMA≤ 2,0) und Insulinresistent (HOMA> 2,0). Gesamtzahl: n= 124, BMI-Median: 35,99kg/m². oGTT: oraler Glukosetoleranztest. BMI: Body Mass Index. HOMA: Homeostasis Model Assessment, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität

3.4 Insulin und C-Peptidsekretionsdynamik bzw. Sekretionskapazität in Abhängigkeit der Stoffwechsellage und dem Grad der Adipositas

3.4.1 Insulin

3.4.1.1 Insulin und Stoffwechsellage im oGTT

Betrachtet wurden die Insulinserumspiegel zu den sechs Abnahmezeitpunkten (0., 15., 30., 60., 120., 180. Minute). Es erfolgte der Vergleich der Höhe der Insulinsekretion in Abhängigkeit der Stoffwechselgruppe (NGT, IFG, IGT und Diabetiker).

Mit dem Kruskal-Wallis-Test konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Insulinserumspiegel zwischen den vier Stoffwechselgruppen (NGT, IGT, IFG und Diabetiker) in der 0., 30., 120. und 180. Minute bestätigt werden.

Es ist zu erkennen, dass die Gruppe der Diabetiker im Zeitraum der 0. bis einschließlich 60. Minute die niedrigsten Insulinserumspiegel hatten. In der 120. und 180. Minute überstiegen die gemessen Insulinspiegel der Diabetiker, die der anderen Gruppen. Die maximale Insulinsekretion der Diabetiker lag mit 101,1 mU/l in der 120. Minute. Der frühe 1. Peak der Insulinsekretion war nicht zu erkennen.

Personen mit normaler Glukosetoleranz hatten zum Zeitpunkt 0 einen Insulinserummedian von 11,05 mU/l. Der maximale Insulinspiegel war in der 60. Minute mit einem Seruminsulinspiegel von 97,95 mU/l nachzuweisen. 3 Stunden nach der Glukosebelastung lag der Insulinserumspiegel mit 17,9 mU/l noch immer über dem Ausgangswert.

Personen mit erhöhter Nüchternglukose starteten mit einem Insulinserumspiegel von 18,8 mU/l in die Glukosebelastung. Dies war der höchste Ausgangswert im Vergleich zu den anderen 3 Gruppen. Das Maximum der Insulinsekretion kam ebenfalls wie in der Gruppe der IFG in der 60. Minute zu liegen. Hier betrug der Insulinserummedian 110,8 mU/l und überstieg damit bereits die Grenze zur Hyperinsulinämie.

Personen mit gestörter Glukosetoleranz starteten mit einem Insulinserumspiegel von 17,65 mU/l in die Glukosebelastung und hatten ihre maximale Insulinsekretion, wie die Diabetiker in der 120. Minute mit 139,2 mU/l erreicht.

Damit lag der Gipfel der Insulinausschüttung unter den Diabetikern und Personen mit gestörter Glukosetoleranz in der 120. Minute. Personen mit normaler GT und IFG hatten wiederum ihren maximalen Anstieg in der 60. Minute. Insgesamt fiel die frühe, starke Insulinausschüttung bei den Diabetikern am geringsten aus, jedoch der Insulinserumspiegel in der 180. Minute am höchsten.

Die frühe, kurze und heftige Insulinsekretion war in keiner der vier Gruppen nachweisbar. Hingegen kam es bei fehlendem, frühen Peak zur kompensatorischen, späten und erhöhten Insulinsekretion.

Tabelle 13: Darstellung der Insulinserumkonzentrationen in mU/l zu den sechs Abnahmezeitpunkten beim erweiterten Glukosetoleranztest (0min=nüchtern; 15 min=15.Minute; 30 min=30.Minute; 60 min=60.Minute; 120 min=120.Minute;180 min=180.Minute) in Abhängigkeit der Stoffwechsellage im Glukosetoleranztest bei 191 untersuchten, übergewichtigen Personen (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) . In Klammern minimaler und maximaler Wert. N= Anzahl. (NGT= Normale Glukosetoleranz; IFG= Erhöhte Nüchternglukose; IGT= Gestörte Glukosetoleranz; DM(neu)= neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2) Statistischer Test: Kruskal-Wallis, Hoch signifikante Ergebnisse mit *** gekennzeichnet (p≤ 0,001). Signifikante Ergebnisse mit * gekennzeichnet (p≤0,05). p-Wert =Irrtumswahrscheinlichkeit. Gesamtzahl 191.

	0 min	**15 min**	**30 min**	**60 min**	**120 min**	**180 min**
NGT	11,05 (2,1; 40,5) N=124	51,9 (7; 233,6) N=107	87,6 (21,4; 421,1) N=123	97,95 (21,7; 698,1) N=122	57,35 (3,8; 315,7) N=124	17,9 (1,7; 127,4) N=124
IFG	18,8 (6,9; 78,8) N=26	66,1 (22,8; 175,2) N=23	107,7 (35,5; 295,9) N=26	110,8 (53,6; 301,9) N=26	62,1 (19,1; 167,5) N=26	20,55 (7,1; 65,4) N=26
IGT	17,65 (2,2; 121,5) N=28	61,9 (23,4; 294,4) N=22	84,45 (38,8; 542,3) N=28	106,1 (20,9; 1000) N=28	139,2 (42,2; 745,9) N=28	35,25 (9,1; 252) N=28
DM (neu)	12,3 (3,3; 39,6) N=13	44,9 (23,7; 81,4) N=10	61,6 (13; 106,9) N=13	87,8 (31,7; 205,1) N=13	101,1 (15,2; 341,8) N=13	52,75 (21,5; 102,1) N=13
p-Wert im Kruskal-Wallis-Test	0,000***	0,450	0,036*	0,183	0,000***	0,000***

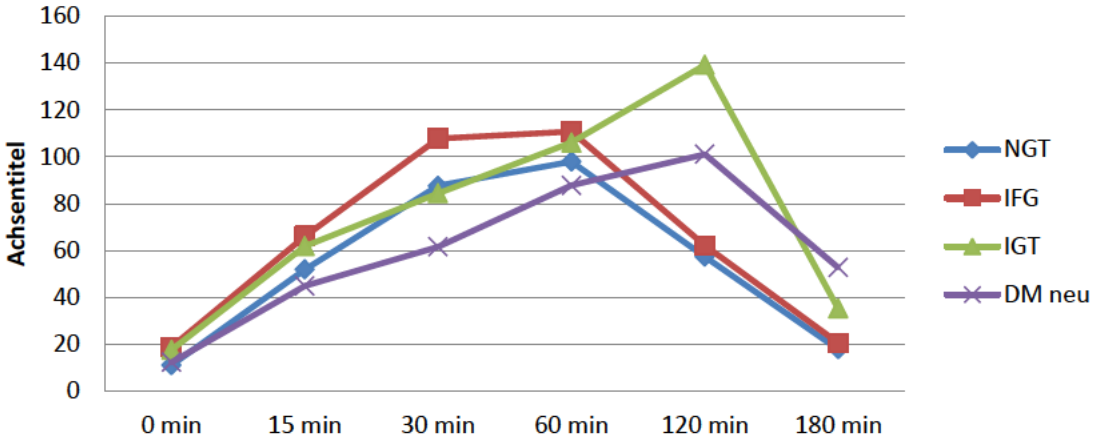


Abbildung 22 : Vereinfachte Darstellung der Insulinserumkonzentrationen (Insulinmedian) zu den sechs Abnahmezeitpunkten im erweiterten Glukosetoleranztest in Abhängigkeit der Stoffwechsellage (NGT, IFG, IGT, DM neu) im Glukosetoleranztest bei 191 untersuchten, übergewichtigen Personen (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) .NGT=Normale Glukosetoleranz=blau; IFG=Erhöhte Nüchternglukose=rot; IGT=Gestörte Glukosetoleranz=grün; DM(neu)= neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2= violett. y-Achse: Insulinserumkonzentration in mU/l; x-Achse: 6 Abnahmezeitpunkte. min: Minute.

3.4.1.2 Insulin und Grad des Übergewichts

Beim Vergleich der Nüchtern-Seruminsulinspiegel (Median) zeigten sich im Kruskall-Wallis Unabhängigkeitstest signifikante Unterschiede zwischen den Gewichtsklassen. Je höher der Fettleibigkeitsgrad und damit der BMI, desto höher waren die Nüchtern-Insulinserumspiegel.

Konform hierzu konnte zu den fünf weiteren Abnahmezeitpunkten (15., 30., 60., 120., 180. Minute) gleicher Zusammenhang beobachtet werden. Zu allen Abnahmezeiten zeigten sich hierbei signifikante Unterschiede bezüglich der Höhe des Insulin-serumspiegels in Abhängigkeit der Gewichtsklasse.

Bezüglich der Sekretionsdynamik zeichnete sich ab, dass in allen 4 Gewichtsgruppen der Gipfel der Insulinsekretion in der 60. Minute zum Liegen kam. Die frühe Insulin-ausschüttung, welche zum Zeitpunkt der 15. Minute zu erwarten gewesen wäre, war bei allen 4 Gruppen nicht zu vernehmen.

Tabelle 14: Darstellung der Insulinserumkonzentrationen zu den sechs Abnahmezeitpunkten im erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) bei den 191 untersuchten, übergewichtigen Personen (0min=nüchtern; 15 min= 15.Minute; 30 min= 30.Minute; 60 min= 60.Minute; 120 min= 120.Minute;180 min= 180.Minute) in Abhängigkeit der Gewichtsklassifikation (Präadipositas= BMI 25-29,9 kg/m²; Adipositas Grad 1= BMI 30-34,9 kg/m²; Adipositas Grad 2= BMI 35-39,9 kg/m²; Adipositas Grad 3= BMI≥ 40 kg/m²) Statistischer Test:Kruskal-Wallis, signifikante Ergebnisse mit * gekennzeichnet. p-Wert= Irrtums-wahrscheinlichkeit; signifikantes Ergebniss, wenn p≤ 0,05. N= Anzahl, BMI: Body Mass Index.

Insulinverlauf in mU/l in Abhängigkeit der Body-Mass-Index (BMI) Klassierung							
BMI-Klassierung		**0 min**	**15 min**	**30 min**	**60 min**	**120 min**	**180 min**
Prä-adipositas	N	44	32	44	43	44	39
	Median	**8,0**	**37,9**	**63,5**	**74,1**	**48,1**	**17,2**
	Minimum	3,3	10,2	13,0	25,3	14,3	3,0
	Maximum	24,6	104,1	111,4	204,5	431,8	252,0
Adipositas Grad 1	N	38	31	38	37	38	38
	Median	**10,4**	**46,6**	**79,5**	**93,1**	**56,7**	**19,5**
	Minimum	2,1	18,5	25,5	20,9	15,7	2,1
	Maximum	49,1	179,7	321,1	610,0	712,4	206,4
Adipositas Grad 2	N	38	33	38	38	38	36
	Median	**13,5**	**66,1**	**102,5**	**108,4**	**67,3**	**20,0**
	Minimum	2,9	7,0	37,9	35,0	3,8	1,7
	Maximum	38,7	192,8	281,2	309,6	270,8	216,7
Adipositas Grad 3	N	71	66	70	71	71	70
	Median	**19,5**	**62,3**	**95,6**	**131,6**	**89,3**	**26,5**
	Minimum	3,1	12,8	28,7	36,3	13,9	6,6
	Maximum	121,5	294,4	542,3	1000,0	745,9	237,1
p-Wert für Signifikanz der Unterschiede		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,007*	0,006*

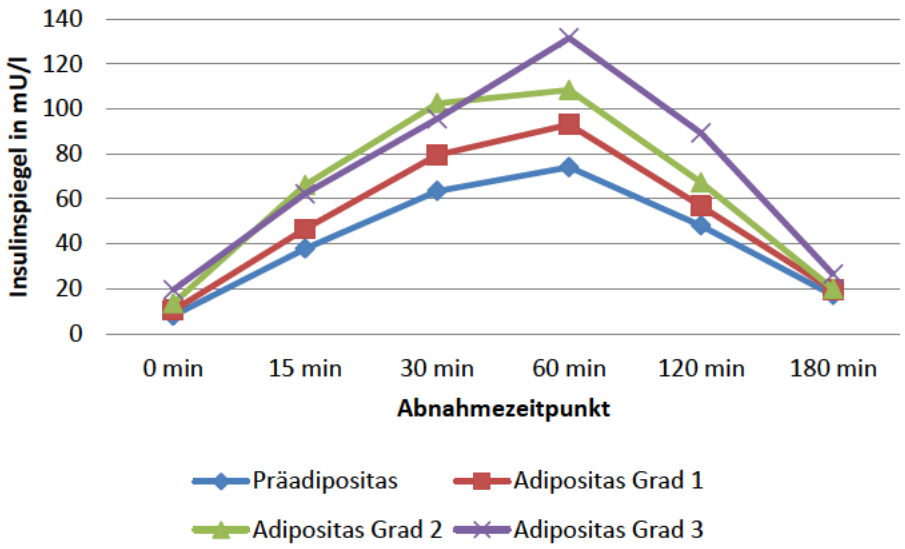


Abbildung 23: Schematische Darstellung der Insulinserumkonzentrationen zu den 6 Abnahmezeitpunkten im erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) bei den 191 untersuchten, übergewichtigen Personen in Abhängigkeit der Gewichtsklassifikation. Dargestellt ist der jeweils der Insulinmedian. Das Maximum der Insulinsekretion liegt bei allen 4 Gewichtsklassen in der 60.Minute. Die 4 verschieden farbigen Kurven stellen die 4 Gewichtsklassen dar. Zu allen Abnahmezeiten bestehen signifikante Unterschiede bezüglich der Höhe des Insulinserumspiegels.Stat. Test: Kruskal-Wallis Tets auf Unabhängigkeit. $p \leq 0{,}05$. Präadipositas: BMI 25-29,9kg/m². Adipositas Grad 1: BMI 30-34,9kg/m². Adipositas Grad 2: BMI 35-39,9kg/m². Adipositas Grad 3: BMI ≥40/m².BMI: Body Mass Index.

3.4.2 C-Peptid

3.4.2.1 C-Peptid und Stoffwechsellage im oGTT

Konform der Insulinsekretionsdynamik liegt das Maximum der C-Peptidkonzentration in der Gruppe der normalen Glukosetoleranz und der Gruppe mit erhöhtem Nüchtern-blutzuckerspiegel in der 60.Minute nach Glukosebelastung. Diabetiker und Personen mit gestörter Glukosetoleranz haben in der 120. Minute einen maximalen Serumspiegel. Wobei Personen mit gestörter Glukosetoleranz den insgesamt höchsten C-Peptidspiegel mit einem Median von 14,2 ng/ml aufweisen.

Tabelle 15 :Darstellung der C-Peptidserumkonzentrationen, der übergewichtigen Personen mit erfolgtem erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). in ng/ml (Median, minmaler und maximaler Wert in Klammern) zu den sechs Abnahmezeitpunkten in Abhängigkeit der Stoffwechsellage im Glukosetoleranztest (NGT= Normale Glukosetoleranz; IFG= Erhöhte Nüchternglukose; IGT= Gestörte Glukosetoleranz; DM(neu)= neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2) . 0min=nüchtern; 15 min= 15.Minute; 30 min= 30.Minute; 60 min= 60.Minute; 120 min= 120.Minute;180 min= 180.Minute. Statistischer Test:Kruskal-Wallis , signifikante Ergebnisse mit * gekennzeichnet. p-Wert= Irrtumswahrscheinlichkeit. Hoch signifikantes Ergebniss, wenn p≤ 0,001. Signifikantes Ergebniss, wenn p≤ 0,05. N= Anzahl.

	0 min	15 min	30 min	60 min	120 in	180 min
NGT	2,6 (1,2; 6,1) N=124	5,5 (2,0; 14,0) N=108	8,5 (3,1; 19,6) N=123	11,2 (4,8; 25,1) N=123	9,5 (2,7; 19,88) N=124	5,4 (1,3; 12,8 N=119)
IFG	4,0 (2,5; 11,2) N=25	7,2 (3,5; 16,3) N=22	8,7 (4,7; 22,1) N=25	12,3 (6,8; 23,4) N=25	10,2 (5,9; 23,5) N=25	5,3 (2,7; 15,6) N=25
IGT	3,6 (2,0; 10,2) N=28	6,3 (3,6; 111,0) N=22	8,1 (4,8; 23,1) N=28	11,7 (5,1; 33,8) N=28	14,2 (8,5; 29,5) N=28	8,6 (3,7; 20,8) N=28
DM (neu)	4,0 (1,7; 5,4) N=13	5,3 (3,8; 6,4) N=10	6,7 (2,6; 9,9) N=13	9,8 (5,1; 14,5) N=13	10,7 (4,9; 25,2) N=12	8,8 (6,5; 15,6) N=10
p-Wert für Abhängigkeit im Kruskal-Wallis-Test	0,000*	0,355	0,050*	0,113	0,000*	0,000*

3.4.2.2 C-Peptid und Grad des Übergewichts

Konform der Insulinsekretionsdynamik steigt der Nüchtern-C-Peptid-Spiegel (Median-vergleich) mit Zunahme der Fettleibigkeit. Personen mit Präadipositas und Adipositas Grad 1 haben ein Nüchtern-C-Peptid-Median von 2,5 ng/ml, Personen mit Adipositas Grad 2 haben ein Nüchtern-C-Peptid Wert von 3,2 ng/ml und Personen mit Adipositas Grad 3 ein Nüchtern-C-Peptid von 4,0 ng/ml.

Zu den weiteren Abnahmezeitpunkten, außer der 180. Minute, konnten ebenfalls signifkante Unterschiede bezüglich der Höhe des C-Peptidspiegels in Abhängigkeit der Fettleibigkeit gezeigt werden.

Bezüglich der Dynamik der C-Peptidsekretion lag der maximale C-Peptidspiegel der vier Gewichtsgruppen, konform der Insulinsekretion, in der 60. Minute.

Tabelle 16: Darstellung der C-Peptidserumkonzentrationen der übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). in ng/ml (Median, minmaler und maximaler Wert) zu den sechs Abnahmezeitpunkten (0min=nüchtern; 15 min=15.Minute; 30 min=30.Minute; 60 min=60.Minute; 120 min=120.Minute;180 min=180.Minute) in Abhängigkeit der Gewichtsklassifikation (Präadipositas= BMI 25-29,9 kg/m²; Adipositas Grad 1= BMI 30-34,9 kg/m²; Adipositas Grad 2= BMI 35-39,9 kg/m²; Adipositas Grad 3= BMI≥ 40 kg/m²) Statistischer Test:Kruskal-Wallis , signifikante Ergebnisse mit * gekennzeichnet. p-Wert= Irrtumswahrscheinlichkeit; N= Anzahl, BMI= Body-Mass-Index.

C-Peptidverlauf in ng/ml in Abhängigkeit der BMI-Klassierung							
BMI-Klassierung		**0 min**	**15 min**	**30 min**	**60 min**	**120 min**	**180 min**
Prä-adipositas	N	44	32	44	43	44	39
	Median	**2,5**	**4,7**	**7,3**	**9,4**	**9,0**	**5,5**
	Minimum	1,4	2,0	2,6	4,8	4,0	1,3
	Maximum	4,7	10,1	12,3	14,9	25,2	20,8
Adipositas Grad 1	N	37	30	37	37	36	37
	Median	**2,5**	**5,0**	**7,9**	**10,4**	**9,5**	**5,8**
	Minimum	1,4	3,2	4,0	5,0	3,7	1,9
	Maximum	5,9	11,6	17,5	27,1	29,5	15,6
Adipositas Grad 2	N	38	34	38	38	38	36
	Median	**3,2**	**6,8**	**9,2**	**12,3**	**9,8**	**5,5**
	Minimum	1,2	2,6	4,8	6,0	2,7	1,5
	Maximum	7,3	14,0	20,0	21,9	18,3	16,7
Adipositas Grad 3	N	71	66	70	71	71	70
	Median	**4,0**	**6,5**	**9,2**	**12,9**	**11,0**	**5,9**
	Minimum	1,4	2,4	3,9	5,3	4,5	2,7
	Maximum	11,2	111,0	23,1	33,8	28,5	15,6
p-Wert für Signifikanz der Unterschiede		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,022*	0,371

3.5 Prävalenz der Fettleber in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, BMI, Waist to hip ratio und dem Taillen- und Hüftumfang

3.5.1 Prävalenz der Steatosis hepatis

Bei 42,1% der Patienten (n= 83) wurde eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Beurteilung der Leber durchgeführt.

Von den 83 Patienten (100%), die eine Ultraschalluntersuchung erhielten, hatten 68 Personen (81,9%) eine Fettleber, unabhängig der Stärke der Ausprägung. Die restlichen 15 Patienten (18,1%) hatten einen unauffälligen Oberbauchstatus.

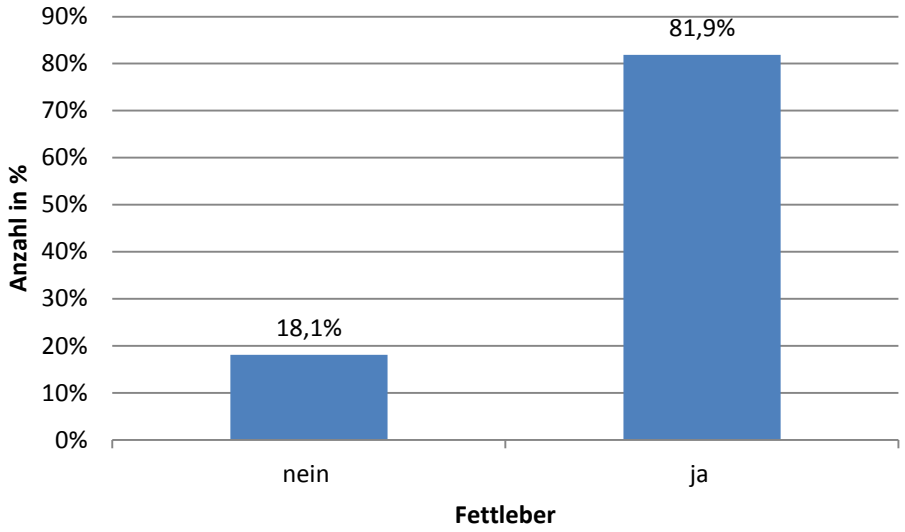


Abbildung 24: Prävalenz der Fettleber im Kollektiv der übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) Gesamtanzahl n= 83. BMI-Median der 83 Patienten: 35,51 kg/m² (min: 25,22 kg/m²; max: 61,31 kg/m²). BMI-Median der Personen ohne Fettleber (n= 15): 30,43 kg/m²(25,22; 43,43), BMI-Median mit Fettleber (n= 68): 37,06 kg/m² (26,12 kg/m²; 61,31 kg/m²). In Klammern jeweils minimaler (min) und maximaler (max) BMI-Wert.

3.5.2 Prävalenz der Steatosis hepatis in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von den 83 Patienten, die eine Ultraschalluntersuchung bekommen haben, sind 55 weiblich (66,3%) und 28 männlich (33,7%). Bei den Frauen hatten 74,5% (n= 41) und bei den Männern 96,4% (n= 27) eine Fettleber. Bevor die Untersuchung auf Abhängigkeit zwischen der Fettleberprävalenz und dem Geschlecht durchgeführt wurde, verglichen wir das Alter und den BMI der Frauen, mit dem der Männer. Es ergab bei den Männern ein BMI-Median von 34,1 kg/m² und ein Alters-Median von 45,5 Jahren. Bei den Frauen sahen die Werte ähnlich aus. Der BMI-Median betrug 35,9 kg/m² und der Alters-Median

46 Jahre. Diese minimalen Unterschiede stellten sich als nicht signifikant heraus. Somit sind die zwei Geschlechtsgruppen vergleichbar bezüglich Alter und BMI.

Das Signifikanzniveau bei der Testung auf Abhängigkeit zwischen Geschlecht und Auftreten einer Fettleber ergab ein p= 0,015 und ist somit als signifikant anzusehen.

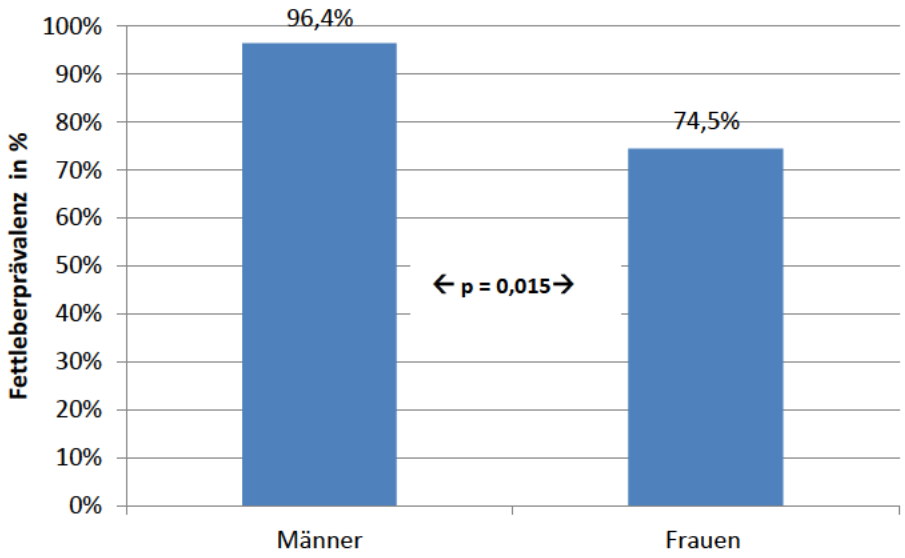


Abbildung 25: Prävalenz der Fettleber unter den 83 untersuchten, übergewichtigenPersonen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Abhängigkeit des Geschlechts. Anzahl n= 83; BMI-Median der Männer: 34,1 kg/m²; BMI-Median der Frauen: 35,9 kg/m². Alters-Median der Männer: 45,5 Jahre; Alters-Median der Frauen: 46 Jahre. Stat. Test: Mann-Whitney-Test. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikanter Test, wenn p≤ 5% (p≤ 0,05). Damit explorativ, signifikanter Unterschied der Fettleberprävalenz im Vergleich Männer versusu Frauen. Gesamtanzahl: N= 83.

3.5.3 Prävalenz der Steatosis hepatis in Abhängigkeit vom Alter

Bei allen 83 Personen bei denen eine Sonografie durchgeführt wurde, kann das Alter zur Analyse verwendet werden. Demnach liegt der Altersmedian bei neu diagnostizierter Fettleber bei 48 Jahren, wobei der Median der Personen mit einer unauffälligen Leber bei 39 Jahren lag.

Der Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters zwischen den 2 Gruppen (Fettleber ja/nein).

Der p-Wert liegt bei p= 0,04 und ist somit auf dem Niveau p≤ 0,05 als signifikant zu werten.

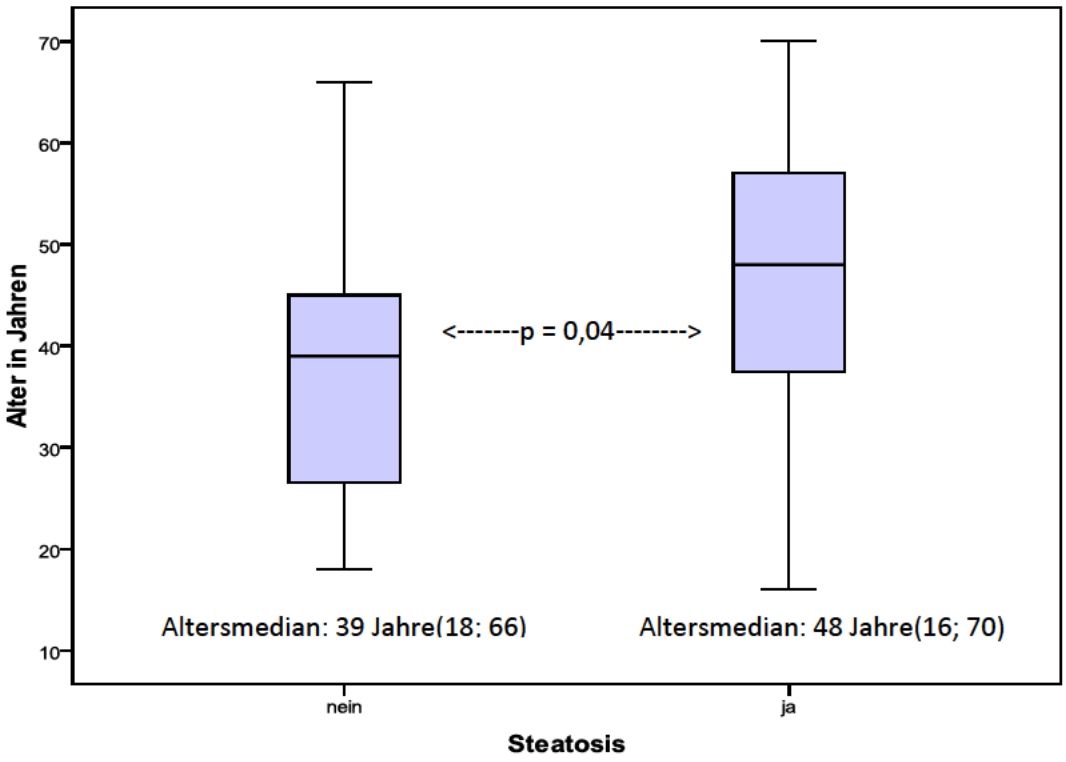


Abbildung 26: Darstellung des Altersmedians in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen einer Fettleber bei Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest(Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) . Anzahl n=83. BMI-Median der 83 Patienten: 35,51 kg/m² (min: 25,22kg/m²; max: 61,31kg/m²). Stat. Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest p≤ 0,05 = signifikantes Testergebnis. In Klammer minimale und maximale Ausprägung.Steatosis: Fettleber.

3.5.4 Prävalenz der Steatosis hepatis in Abhängigkeit vom BMI

Den Zusammenhang zwischen BMI und Fettleber lässt sich am besten erkennen, wenn man das Kollektiv in Personen mit und ohne Steatosis hepatis einteilt und dann den BMI-Median vergleicht. Dieser liegt bei den Patienten ohne Fettleber bei 30,43 kg/m²(25,22; 43,43) und bei den Patienten mit Fettleber bei 37,06 kg/m² (26,12; 61,31). Dieser Unterschied wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test bei einem p< 0,001 als signifikant errechnet. Die einfache Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Fettleberprävalenz und BMI ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Es errechnete sich ein Korrelationskoeffizient von r= 0,352 mit einem signifikanten p von 0,01.

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Fettleber und Body-Mass-Index (BMI) bei den untersuchten, übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) Korrelationsanalyse nach Spearman. r= Korrelationskoeffizient; p= Irrtumswahrscheinlichkeit.**= signifikantes Ergebnis. Anzahl n= 83

	Fettleber (ohne Gradangabe)
BMI	r= 0,352** p= 0,01

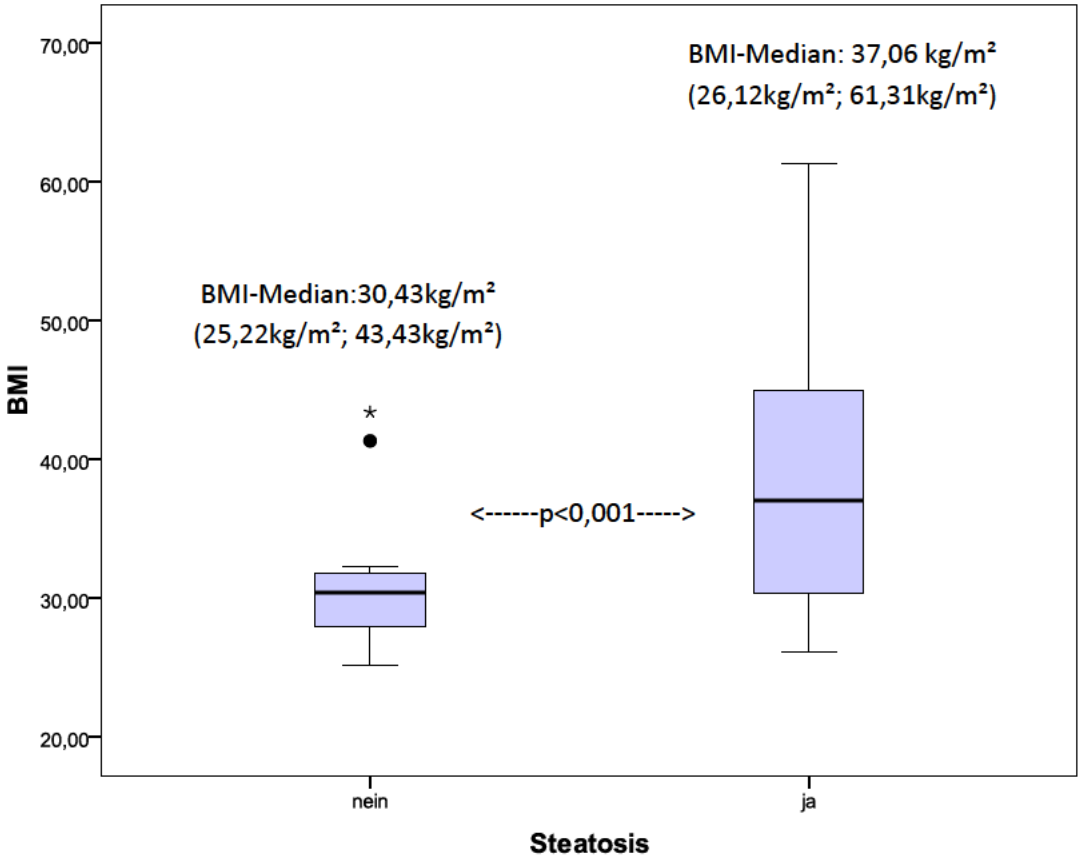


Abbildung 27: Darstellung der BMI-Mediane in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorliegen einer Fettleber bei den 83 übergewichtigen, untersuchten Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Personen mit Fettleber haben einen signifikant höheren BMI-Median. Stat. Test: Mann-Whitney-Unabhängkeitstest . p< 0,001. Hoch sig. Test, wenn p≤ 0,001. BMI= Body-Mass-Index. Gesamtanzahl N= 83, davon 15 Personen ohne Steatosis hepatis und 68 Personen mit Steatosis hepatis. In Klammern jeweils minimaler und maximaler BMI-Wert in kg/m². Steatosis: Fettleber.

Tabelle 18 : Darstellung der Fettleberprävalenz in Abhängigkeit der Gewichtsklassifikation bei Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Gesamtzahl N= 83. Steatosis: Fettleber. BMI: Body Mass Index. Dargestellt sind die relativen und absoulten Zahlen.

		Steatosis	
		nein	ja
Präadipositas BMI 25-29,9	Anzahl % innerhalb von Gewichtsklassen	6 27,3%	16 72,7%
Adipositas Grad 1 BMI 30-34,9	Anzahl % innerhalb von Gewichtsklassen	7 38,9%	11 61,1%
Adipositas Grad 2 BMI 35-39,9	Anzahl % innerhalb von Gewichtsklassen	0 0,0%	17 100,0%
Adipositas Grad 3 BMI ≥ 40	Anzahl % innerhalb von Gewichtsklassen	2 7,7%	24 92,3%

3.5.5 Prävalenz der Steatosis hepatis in Abhängigkeit vom WHR, Taillen-, und Hüftumfang

Von 34 Personen mit Fettleber hatten 55,9% (n= 19) einen erhöhten Taillen-Hüft-Quotient und 44,1% (n= 15) einen normalen WHR. Von den 6 Personen ohne Fettleber und vorliegendem WHR hatten 33,3% (n= 2) einen erhöhten und 66,7% (n= 4) einen normwertigen WHR.

Vergleicht man den Waist to hip ratio der Gruppe mit Fettleber mit dem der Personen ohne Fettleber, so lag der WHR bei Personen mit Fettleber bei 0,906 und bei Personen ohne Fettleber bei 0,812. Dieser Unterschied war mit p= 0,037 im Mann-Whitney-U-Test als signifikant zu verzeichnen.

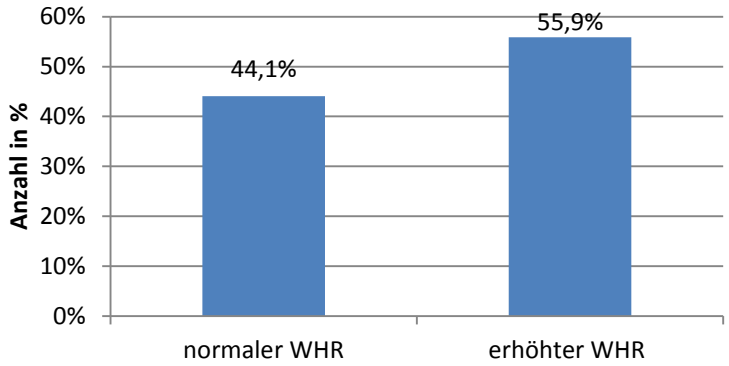


Abbildung 28: WHR-Klassierung bei übergewichtigen Personen mit Fettleber und erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Erhöhter WHR bedeutet ein WHR ≥0,85 bei Frauen und ≥1,0 bei Männern. Anzahl N= 34. WHR: Taillen-Hüft-Quotient. WHR: Taillen-Hüft-Quotient.

Beim Vergleich der Taillenumfangsmediane zwischen den Gruppen mit und ohne Fettleber lag der Taillenumfangsmedian in der Gruppe mit Fettleber bei 120 cm während er ohne Fettleber bei 92 cm lag. Die Gruppe mit Fettleber hatte einen Hüftumfang von 131 cm und die Gruppe ohne Fettleber einen Umfang von 111 cm. Beidesmal waren die Unterschiede zwischen der Gruppe mit und ohne Fettleber signifikant.

Da der Grad der Adipositas sowohl mit dem Auftreten der Fettleber, als auch mit dem Taillen- bzw. Hüftumfang und dem WHR korrelieren, wurde eine partielle Korrelations-analyse durchgeführt. Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer Fettleber und dem Taillenumfang (r= 0,355 p= 0,026; N= 37) und dem WHR (r= 0,336, p= 0,037; N= 37) unabhängig von der Höhe des BMI`s. Damit haben Personen mit Vorliegen einer Fettleber signifikant höhere Taillenumfänge und einen signifikant höheren WHR unabhängig von der Höhe des BMI`s.

Tabelle 19: Darstellung der Taillen-und Hüftumfangsmediane und des WHR-Medians bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen einer Fettleber. Statistischer Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest und partielle Korrelationsanalyse mit Body Mass Index als Kontrollvariable, da Personen mit Fettleber signifikant höhere Body Mass Indices haben. . Body Mass Index-Median der Personen mit Fettleber: 37,06 kg/m² (min: 26,12 kg/m²; max: 61,31 kg/m²). Body Mass Index-Median der Personen ohne Fettleber: 30,43 kg/m²(min: 25,22 kg/m² max: 43,43 kg/m²). p≤ 0,05=signifikantes Ergebnis.p≤ 0,001= hoch signifikantes Ergebnis. r= Korrelationskoeffizient. In Klammern minimale und maximale Ausprägung. WHR= Waist to hip ratio

	Personen mit Fettleber	Personen ohne Fettleber	Mann-Whitney-Test	Partielle Korrelations-analyse mit Body Mass Index als Kontrollvariable
Taillenumfangs-Median in cm	120 (91; 158)	92 (86; 107)	p=0,001 **signifikanter Unterschied**	r=0,355 p=0,026 **signifikanter Unterschied**
Anzahl	35	6		
Hüftumfangs-Median in cm	131 (89; 181)	111 (102; 132)	p=0,021 **signifikanter Unterschied**	r=0,266 p=0,08
Anzahl	34	6		
Waist hip ratio	0,906 (0,7; 1,31)	0,812 (0,77; 0,91)	p=0,037 **signifikanter Unterschied**	r=0,336 p=0,037 **signifikanter Unterschied**
Anzahl	34	6		

3.6 Benigne und maligne Adipositas - Differenzierung über das Fehlen bzw. Vorliegen einer Fettleber: Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Fettleber und dem Vorliegen einer Kohlenhydrat- oder Fettstoffwechselstörungen

3.6.1 Stoffwechsellage

Die Betrachtung der Prävalenz der Fettleber innerhalb der Stoffwechselgruppen zeigt folgende Erkenntnisse:

75,5% (37) der Patienten mit normaler Glukosetoleranz weisen eine Fettleber auf. Bei den Patienten mit gestörter Nüchternglukose sind es 92,9% und in der Gruppe der gestörten Glukosetoleranz 83,3%. Von den mittels oGTT neu diagnostizierten Diabetikern haben alle eine Steatosis hepatis. Die niedrigste Prävalenz der Fettleber liegt somit in der Stoffwechselkategorie der normalen Glukosetoleranz. Es konnte kein signifikanter Prävalenzunterschied mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Stoffwechselgruppen errechnet werden. Es ergab sich ein p= 0,07 und damit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe der Fettleberprävalenz.

Der BMI stellt in dieser Berechnung keinen systematischen Fehler dar, da zwischen Personen mit normaler Glukosetoleranz und mit pathologischer Glukosetoleranz keine signifikant unterschiedlichen Body-Mass-Indices bestehen.

Zusammengefasst hatten 91,2% der Personen mit pathologischem Glukosestoffwechsel (IFG= 92,9%, IGT= 83,3%; Dm Typ 2= 100%) versus 75,5% mit normaler Glukosetoleranz eine Steatosis hepatis. Beim Vergleich der Prävalenzen für das Vorliegen eines auffälligen Glukosetoleranztests (IFG, IGT oder Diabetes mellius) zwischen den 2 Gruppen mit und ohne Vorliegen einer Fettleber ergaben sich im Mann-Whitney-Unabhängkeitstest keine signifikanten Unterschiede.

Die Häufigkeit eines auffälligen Toleranztestes lag unter den Personen mit Fettleber bei 45,6% versus 20% unter den Personen ohne Fettleber. Hierfür ergab sich ein von p= 0,07.

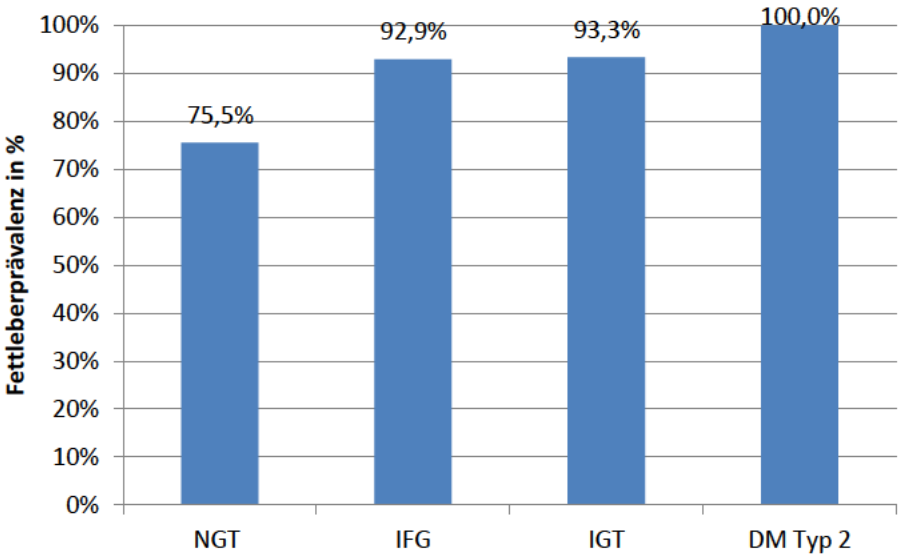


Abbildung 29: Darstellung der Fettleberprävalenzen in Prozentwerten in Abhängigkeit der Stoffwechsellage im durchgeführten oralen Glukosetoleranztest bei übergewichtigen Personen (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) NGT= Normale Glukosetoleranz, IGT= Gestörte Glukosetoleranz; IFG= Erhöhte Nüchternglukose; DM Typ 2: Diabetes mellitus Typ 2. Gesamtanzahl N= 83.

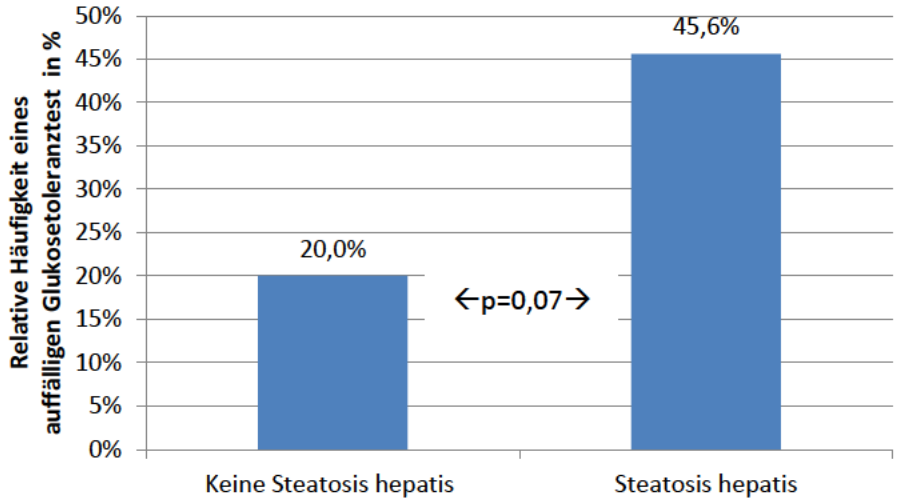


Abbildung 30: Darstellung der Prävalenz eines auffälligen Glukosetoleranztest(IFG, IGT, Diabetes mellitus neu) in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorhandensein einer Steatosis hepatis bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Statistischer Test: Mann-Whitney-Test, p-Wert= Irrtumswahrscheinlichkeit, zeigt keine signifikanten Prävalenzunterschiede. Sig. Test, wenn p≤ 0,05. Gesamtanzahl N= 33. IGT=gestörte Glukosetoleranz; IFG= erhöhte Nüchternglukose; DM Typ 2: Diabetes mellitus Typ 2.

3.6.2 Hyperinsulinämie

Von den 83 Personen, bei denen eine Oberbauchsonografie durchgeführt wurde, ist von 80 Personen bekannt, ob sie eine Hyperinsulinämie im Verlauf des oGTT`s hatten oder nicht.

Unter den Personen mit Fettleber waren 66,2% hyperinsulinäm, die restlichen 33,8% hatten normale Insulinwerte. Ohne Fettleber waren hingegen 40% hyperinsulinäm und 60% normoinsulinäm. Im Mann-Whitney-U Test ergab sich hierfür ein p=0,63 und damit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Prävalenz der Hyperinsulinämie in Abhängigkeit vom Oberbauchstatus.

In der reinen Korrelationsanalyse nach Pearson ergab sich ein Korrelationskoeffizient von p= 0,06 und damit keine signifikante Korrelation.

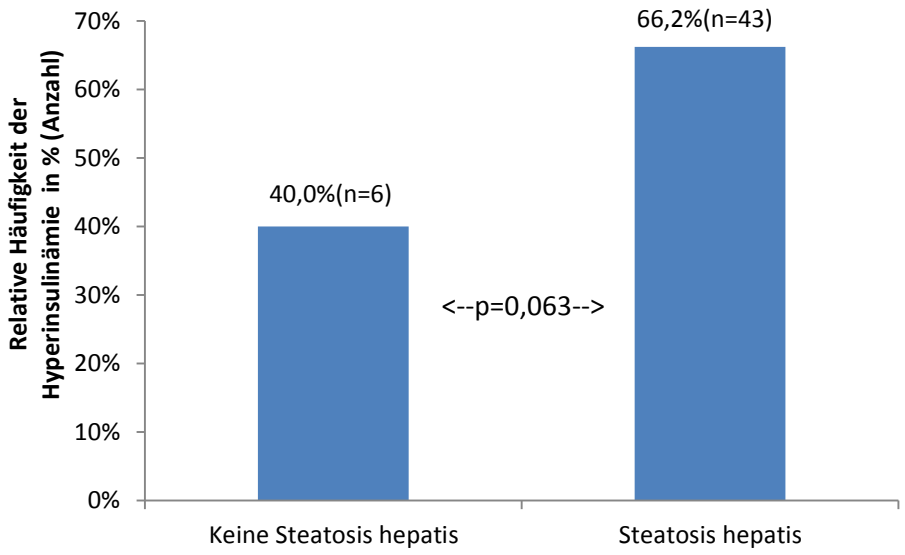


Abbildung 31: Darstellung der Prävalenz der Hyperinsulinämie (Insulin≥100mU/l) bei Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen einer Fettleber. Statistischer Test: Mann-Withney-U-Test, p-Wert= Irrtumswahrscheinlichkeit, zeigt keinen signifikanten Prävalenzunterschied zwischen den 2 Gruppen. Sig. Test, wenn p≤ 0,05.n=Anzahl.

3.6.3 Insulinresistenz

In der Spearman Korrelationsanalyse zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Fettleber und dem HOMA-Index. Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient r= 0,411 mit einem p<0,001 und damit ein hoch signifikanter Zusammenhang. D.h. der HOMA-Index als Maß für die Insulinresistenz korreliert mit dem Vorliegen einer Fettleber.

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen Fettleber und HOMA-Index, als Maß der Insulinresistenz bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009)
Statistischer Test: Spearman-Korrelationsanalyse. r= Korrelationskoeffizient; p= Signifikanzniveau. *= hoch signifikante Korrelation, wenn p≤ 0,001. Gesamtzahl= 80

	Fettleber (ohne Gradangabe)
HOMA-Index	r= 0,411*
	p< 0,001

Im Vergleich der HOMA-Indices zwischen der Gruppe mit und ohne Fettleber zeigte folgendes Ergebnis:

Bei den Patienten mit Fettleber lag der HOMA-Index mit 3,6(0,5; 29,10 mit n=65) deutlich höher als der Median der Patienten ohne Fettleber, welcher bei 1,74 (0,68; 4,18 mit n=15) zum liegen kam. Dieser Unterschied zwischen den zwei Gruppen konnte mit einem p<0,001 im Mann-Whitney-U-Unabhängigkeitstest als signifikant errechnet werden.

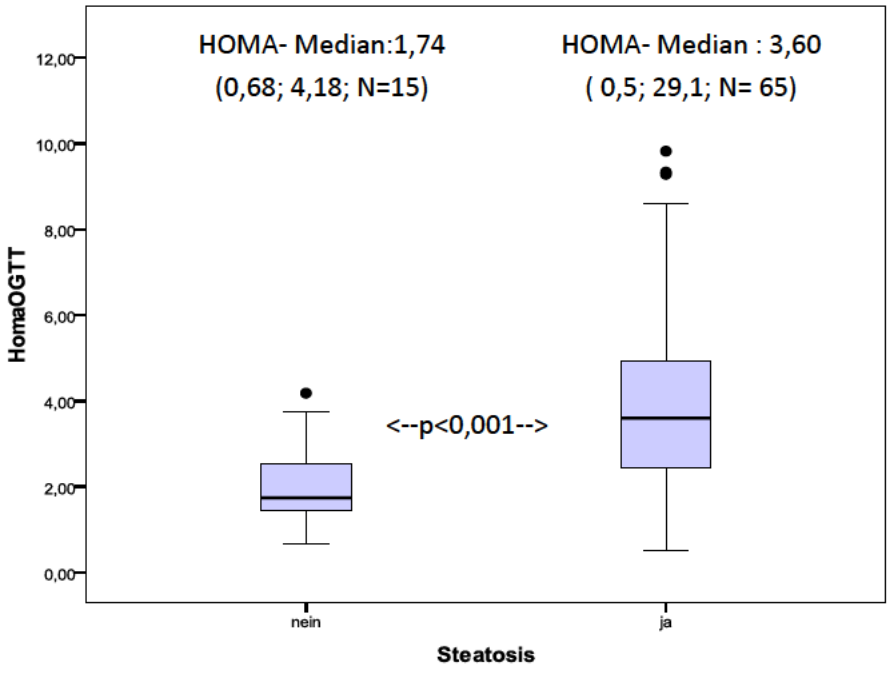


Abbildung 32: Darstellung der HOMA-Index-Mediane in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen einer Fettleber bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Gesamtzahl N= 80. HOMA OGTT= HOMA –Index, als Maß der Insulinresistenz von 0-12,0. In Klammer minimaler und maximaler Wert der HOMA-Indices, N= Anzahl. Stat.Test: Mann-Whitney-Test.. Hoch signifikanter Test, wenn p≤ 0,001. BMI-Median: 35,51kg/m² (25,22; 61,31); •=Ausreißer. HOMA: Homeostasis Model Assessment. BMI: Body Mass Index. Steatosis: Fettleber.

Im Vergleich der Prävalenz der Insulinresistenz (HOMA-Index > 2,0) zwischen den 2 Gruppen mit und ohne Vorliegen einer Fettleber ergab sich im Mann-Whitney-Unabhängkeitstest ein signifikanter Unterschied. Die Häufigkeit einer Insulinresistenz lag unter den Personen mit Fettleber bei 83,1% (n=54) versus 33,3% (n=5) unter den Personen ohne Fettleber. Hierfür ergab sich ein signifikantes $p< 0,001$.

Teilt man die Personen in Insulinsensitive (HOMA-Index ≤ 2) und Insulinresistente (HOMA-Index > 2,0) Personen, so stellt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen der Prävalenz der Fettleber mit dem Mann-Whitney Test heraus: Demnach hatten unter den 72,25 % insulinresistenten Personen 91,5% einen Steatosis hepatis. Unter den restlichen 27,75% insulinsensitiven Personen hatten nur 52,4% eine Fettleber.

Da sowohl die Insulinresistenz als auch die Fettleberprävalenz mit dem BMI korrelieren, wurde eine partielle Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable durchgeführt. Es zeigte sich unabhängig vom BMI eine signifikante Korrelation ($r=0,345$; $p=0,002$; $N=77$) zwischen der Insulinresistenz und dem Vorliegen einer Fettleber.

Tabelle 21 :Partielle Korrelationsanalyse zwischen HOMA-Index und Fettleber mit BMI als Kontrollvariable bei Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) r= Korrelationskoeffizient; p= Signifikanzniveau. Signifikant, wenn p ≤0, 05. BMI : Body Mass Index. HOMA: Homeostasis Model Assessment.

Partielle Korrelation zwischen Steatosis hepatis und HOMA-Klassierung mit BMI als Kontrollvariable	Korrelation	**r=0,345**
	Signifikanz (zweiseitig)	**p=0,002**
	Anzahl	**77**

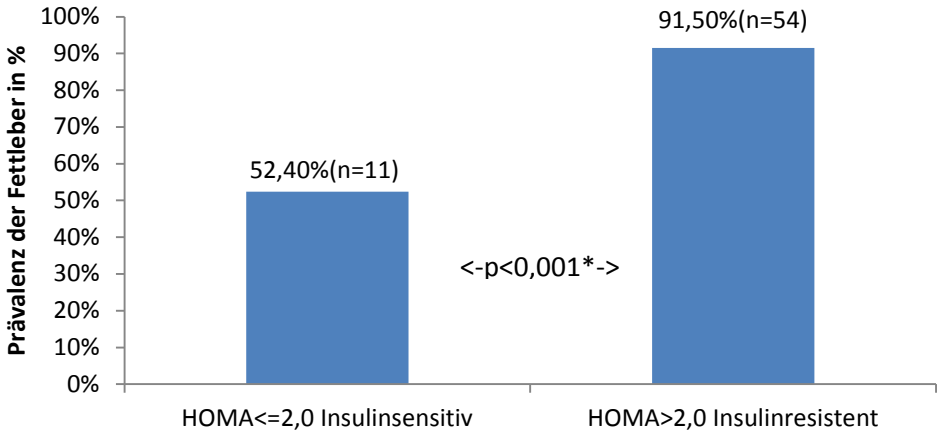


Abbildung 33: Darstellung der Fettleberprävalenzen in Abhängigkeit der Insulinsensitivität bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) Statistischer Test: Mann-Whitney-Test, p-Wert= Irrtumswahrscheinlichkeit, zeigt einen hoch signifikanten Prävalenz-unterschied zwischen den 2 Gruppen; Hoch sig. Test, wenn p≤ 0,001. HOMA: Homeostasis Model Assessment, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität.

3.6.4 Nüchternblutglukose

Bei allen 83 Patienten, welche eine Oberbauchsonografie erhielten, liegt der Nüchternblutglukosewert vor.

Da sowohl die Nüchternblutglukose als auch die Prävalenz der Fettleber mit dem BMI korrelieren, wurde zur Korrelationsberechnung zwischen Fettleber und Nüchternglukose die partielle Korrelationsanalyse verwendet. Kontrollvariable war hierbei der Body-Mass-Index.

Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient von r= 0,318 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p= 0,002. D.h. unabhängig von der Höhe des BMI`s korreliert der Nüchtern-blutzuckerspiegel positiv, linear mit dem Vorliegen einer Fettleber.

Der Glukosemedian bei unauffälligem Leberbefund lag bei 88 mg/dl und bei Vorliegen einer Fettleber bei 95,5 mg/dl. Mittels Mann-Whitney-U-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem $p < 0,01$.

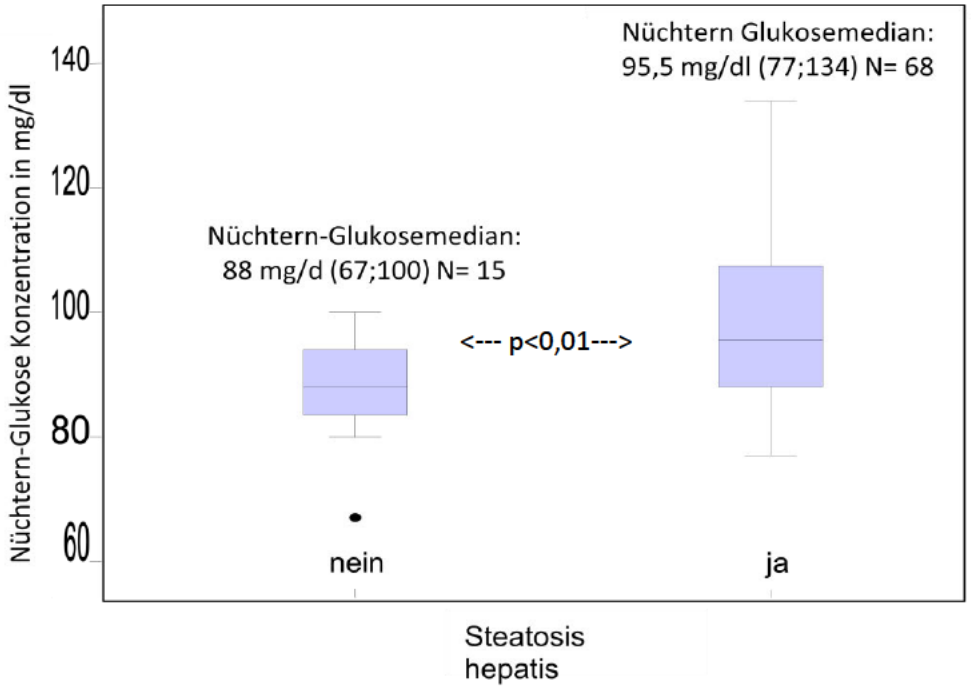


Abbildung 34: Darstellung der Glukosemediane mittels Boxplots in Abhängigkeit vom Vorliegen/Fehlen einer Fettleber bei Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Dargestellt sind Boxplots mit Median, minimalem und maximalem Wert, in Klammern aufgeführt. N= Anzahl. Mittels Mann-Whitney-Unabhängkeitstestzeigt sich ein hoch signifikantes p< 0,01, damit besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Glukosekonzentration zwischen den 2 dargestellten Gruppen. Hoch sig. Ergebnis, wenn p≤ 0,01. Gesamtanzahl: 83.

3.6.5 Insulinserumkonzentration

Es ergaben sich signifikante Unterschiede im Mann-Whitney U-Test zwischen der Gruppe mit und ohne Fettleber bezüglich der Nüchterninsulinserumkonzentration, des Insulinspiegels zum Zeitpunkt der 60. und der 120. Minute. Damit hatten Personen mit einer Fettleber höhere Insulinwerte als Personen ohne Steatosis hepatis (siehe Tabelle).

Zu den anderen Abnahmezeitpunkten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Da der Grad der Fettleibigkeit sowohl mit dem Auftreten einer Fettleber korreliert und auch die Höhe der Insulinserumkonzentration beeinflusst, wurde eine partielle Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable durchgeführt. Hierbei konnten keine signifikanten Korrelationen berechnet werden. Damit bleibt anzunehmen, dass der BMI die Höhe der Insulinserumkonzentration bestimmt und nicht unbedingt das Vorliegen einer Fettleber.

Tabelle 22 : Darstellung der Insulinkonzentrationen in der 0., 60. und 120. Minute in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorliegen einer Fettleber bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Stat. Tets: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. Signifikant, wenn p≤0,05. Hoch signifikant, wenn p≤0,001. D.h. Personen mit Vorliegen einer Fettleber haben signifikant höhere Insulinserumspiegel in der 60. und 120. Minute und hoch signifikant höhere Insulinserumspiegel in der 0.Minute.p= Irrtumswahrscheinlichkeit.

Steatosis		Insulinwerte im Verlauf in mU/l		
		0. Minute	60. Minute	120. Minute
Ja	Median (Min; Max)	14,8 (2,2; 121,5)	106,2 (20,9; 1000)	87,1 (3,8; 745,9)
Nein	Median (Min; Max)	8,4 (4,1; 20,4)	62,3 (32,6; 166,2)	48,4 (14,3; 159,8)
Mann-Whitney-Unabhängkeitstest		**p=0,001**	**p=0,004**	**p=0,018**

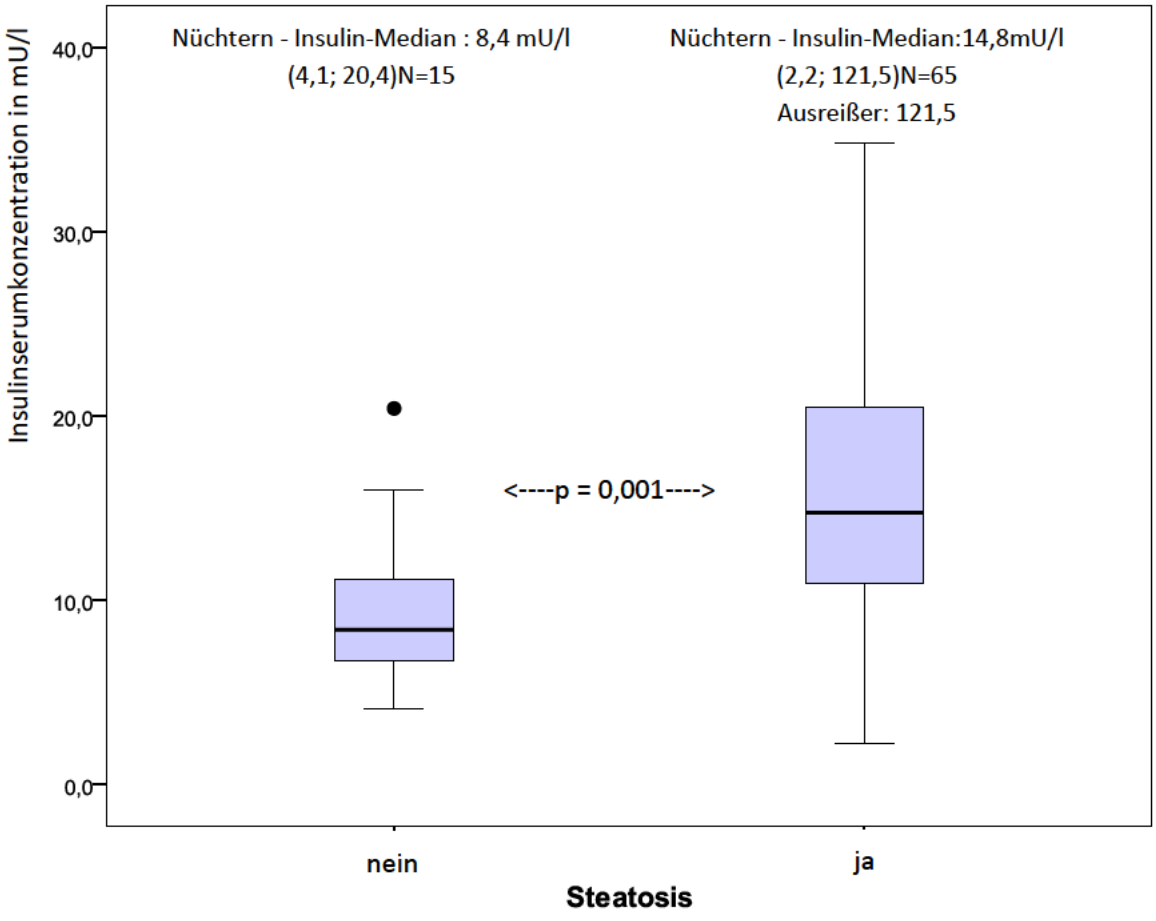


Abbildung 35: **Darstellung der Nüchtern-Insulinmediane mittels Boxplots in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorhandensein einer Steatosis hepatis bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).** Dargestellt sind Boxplots mit Median, minimalem und maximalem Wert, in Klammern aufgeführt. N= Anzahl. Mittels Mann-Whitney-Unabhängkeitstestzeigt sich ein hoch signifikantes p= 0,001 (p=Irrtumswahrscheinlichkeit), damit besteht ein hoch signifikanter Unterschied bezüglich der Insulinkonzentration zwischen den 2 dargestellten Gruppen. Hoch sig. Test, wenn p≤ 0,001. Gesamtzahl= 80. ●=Ausreißer.Steatosis: Fettleber.

3.6.6 Nüchtern C-Peptidserumkonzentration

Personen mit Vorliegen einer Steatosis hepatis hatten signifikant höhere C-Peptidplasmaspiegel versus Personen mit unaufälligem Leberbefund. Die Gruppe mit Fettleber hatte einen C-Peptid Median von 3,5 ng/ml versus 2,2 ng/ml für Personen ohne Fettleber. Hierfür ergab sich ein p< 0,001 im Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest und ein p= 0,02 mit einem r= 0,261 in der partiellen Korrelationsanalyse mit BMI als Kontroll-variable. Damit haben Personen mit Fettleber unabhängig vom BMI einen höheren Nüchtern-C-Peptid-Spiegel.

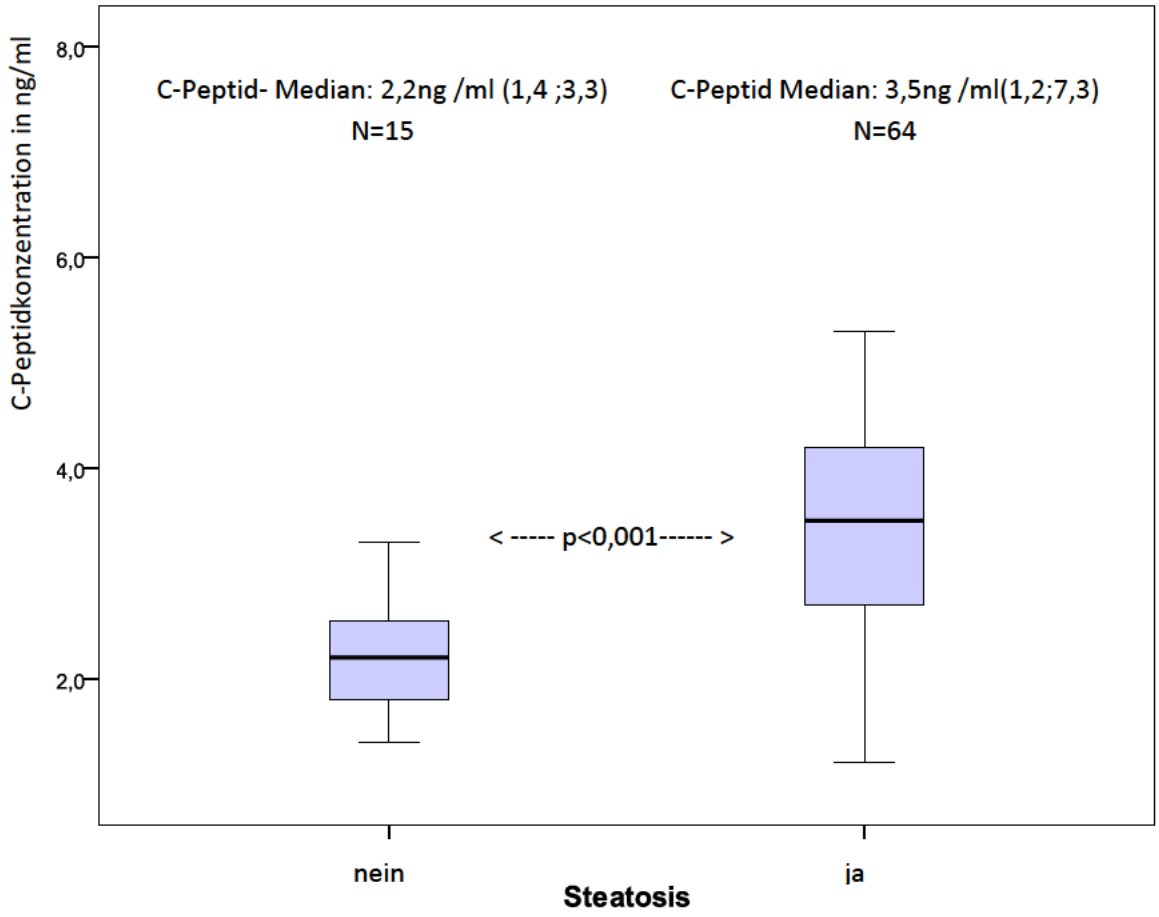


Abbildung 36: Darstellung der nüchtern C-Peptid-Mediane mittels Boxplots in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorhandensein einer Steatosis hepatis bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).. Dargestellt sind Boxplots mit Median, minimalem und maximalem Wert, in Klammern aufgeführt. N= Anzahl. Mittels Mann-Whitney-Unabhängkeitstestzeigt sich ein hoch signifikantes p< 0,001 (p= Irrtumswahrscheinlichkeit), damit besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der nüchtern C-Peptidkonzentrationen zwischen den 2 dargestellten Gruppen. Hoch sig. Test, wenn p≤ 0,001.Steatosis: Fettleber.

3.6.7 HbA1c

Bei 76 Patienten lagen der HbA1c und der Oberbauchstatus vor, so dass bei diesen 76 Patienten der Zusammenhang zwischen HbA1c und dem Vorliegen einer Steatosis hepatis betrachtet werden konnte.

Der HbA1c-Median in der Fettleber-Gruppe lag bei 5,7% (4,6; 7,3) und in der Gruppe ohne Fettleber bei 5,5% (4,7; 6,1). Es besteht kein signifikanter Unterschied (p= 0,074).

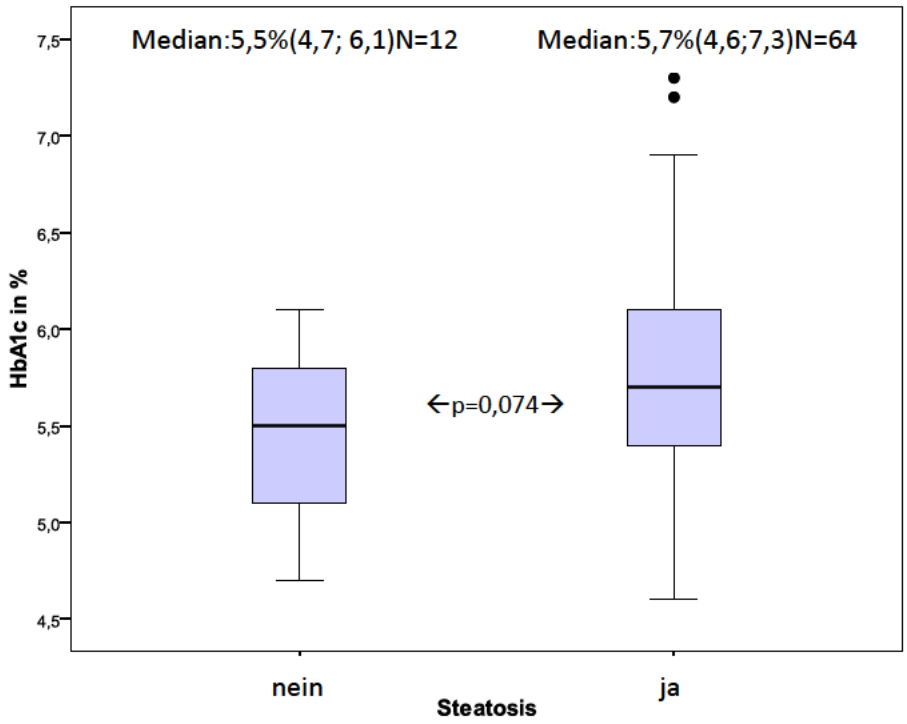


Abbildung 37: Darstellung der HbA1c-Mediane mittels Boxplots in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorliegen einer Steatosis hepatis bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Gesamtanzahl: 76. Dargestellt sind Boxplots mit Median, minimalem und maximalem Wert, in Klammern aufgeführt. N= Anzahl. •=Ausreißer. Sig. Test, wenn p≤ 0,05.

3.6.8 Blutfettwerte

3.6.8.1 Cholesterin

Bei insgesamt 62 Patienten lag sowohl der Cholesterinwert, als auch ein Ultraschallbefund vor. Der Median des Cholesterinwertes liegt beim Vorliegen einer Fettleber bei 5,2 mmol/l und bei einer unauffälligen Leber bei 4,8 mmol/l. Durch den Mann-Whitney-U-Test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (p= 0,169). Jedoch konnte man an den Werten eine deutliche Tendenz erkennen. Denn das Vorhandensein einer Fettleber erhöht höchstwahrscheinlich den Cholesterinspiegel im Blut.

3.6.8.2 Triglyzeride

Der Kruskal-Wallis-Test ergab für den Zusammenhang zwischen Fettleber ja/nein und den Triglyzeriden einen p-Wert von 0,014. Damit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Fettleber und keiner Fettleber bezüglich der Höhe der Triglyzeride!

Da die Triglyzeridserumkonzentration ebenso wie das Auftreten einer Fettleber mit dem BMI korreliert, wurde eine partielle Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierbei ergab sich ebenfalls eine signifikante, postive Korrelation unabhängig vom BMI (r= 0,263; p= 0,044).

3.6.8.3 LDL

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Fettlebergruppe und der Gruppe ohne Fettleber. Der p-Wert belief sich auf p= 0,203. Jedoch ist ein Zusammenhang erkennbar.

3.6.8.4 HDL

Frauen

Bezüglich der HDL-Konzentration ist kein Zusammenhang zwischen einer vorhandenen Fettleber und keiner Fettleber zu erkennen.

Männer

Alle 16 Männer, bei denen der HDL –Wert vorhanden war, haben im Ultraschall eine Fettleber diagnostiziert bekommen. Da es somit nur eine Gruppe mit vorhandener Fettleber gab, konnte kein Mann-Whitney-U-Test auf Unabhängigkeit durchgeführt werden.

3.6.8.5 Zusammenfassende Beurteilung der Blutfettwerte:

Tabelle 23: Darstellung der Blutfettwerte in mmol/l in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorhandensein einer Fettleber bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009)... Explorativ signifikante Ergebnisse wurden mit einem * gekennzeichnet, statistischer Test: Mann-Whitney-Test. In Klammer jeweil minimaler und maximaler Wert. p= Irrtumswahrschienlichkeit. Sig Test, wenn p≤ 0,05. LDL: low density lipoproteins, HDL: high density lipoproteins.

		Cholesterin Median (Min; Max)	Triglyzeride Median (Min; Max)	LDL Median (Min; Max)	HDL Median (Min; Max) Frauen	HDL Median (Min, Max) Männer
Steatosis hepatis	**ja**	5,2 (2,9; 10,2)	1,5 (0,5; 6,1)	3,4 (1,3; 5,0)	1,3 (0,8; 1,9)	0,95 (0,7; 1,4)
	Anzahl	n=51	n=51	n=49	n=35	n=16
	nein	4,8 (3,2; 6,4)	1,1 (0,2; 2,4)	3,1 (1,7; 4,2)	1,3 (1,0; 1,7)	
	Anzahl	n=11	n=11	n=11	n=11	n=0
Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest		p=0,169	**p=0,014***	p=0,203	p=0,577	fehlend

3.6.9 Leberwerte

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des Serumspiegels für ALT und AST. Im Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest ergab sich für die Aspartat-Aminotransferase (AST) ein p= 0,002 und für die Alanin-Aminotransferase (ALT) ein p= 0,001. Damit haben Personen mit Fettleber tendientiell höhere Transaminasen.

Tabelle 24 :Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Fettleber und den Leberenzymen ALT und AST bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).. r= Korrelationskoeffizient, N= Anzahl, p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Pearson Korrelationsanalyse zeigt sig. Ergebnisse für AST und ALT. Sig Test, wenn p≤ 0,05. AST:Aspartat-Aminotransferase. ALT: Alanin-Aminotransferase. Steatosis: Fettleber.

		AST	ALT
Steatosis	Korrelation nach Pearson	0,23	0,28
	Signifikanz p (2-seitig)	p=0,04	p=0,01
	Anzahl N	80	78

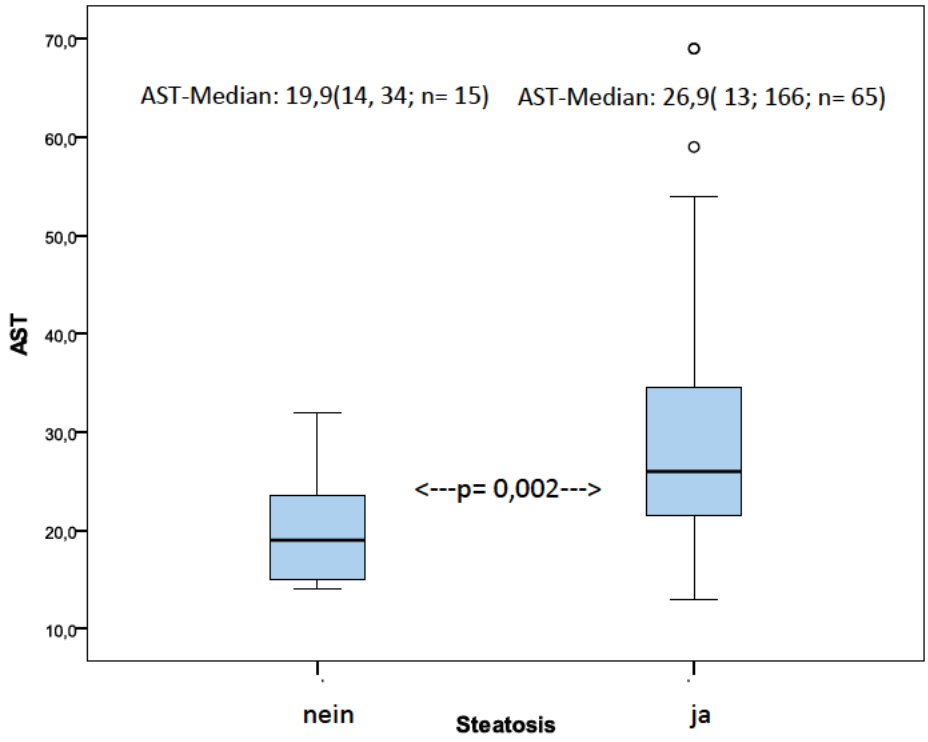


Abbildung 38: Darstellung des Aspartat-Aminotransferase-Medians in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorliegen einer Fettleber bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). AST= Aspartat-Aminotransferase; Stat. Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,05. Hoch sig. Test, wenn p≤ 0,01. n= Anzahl.

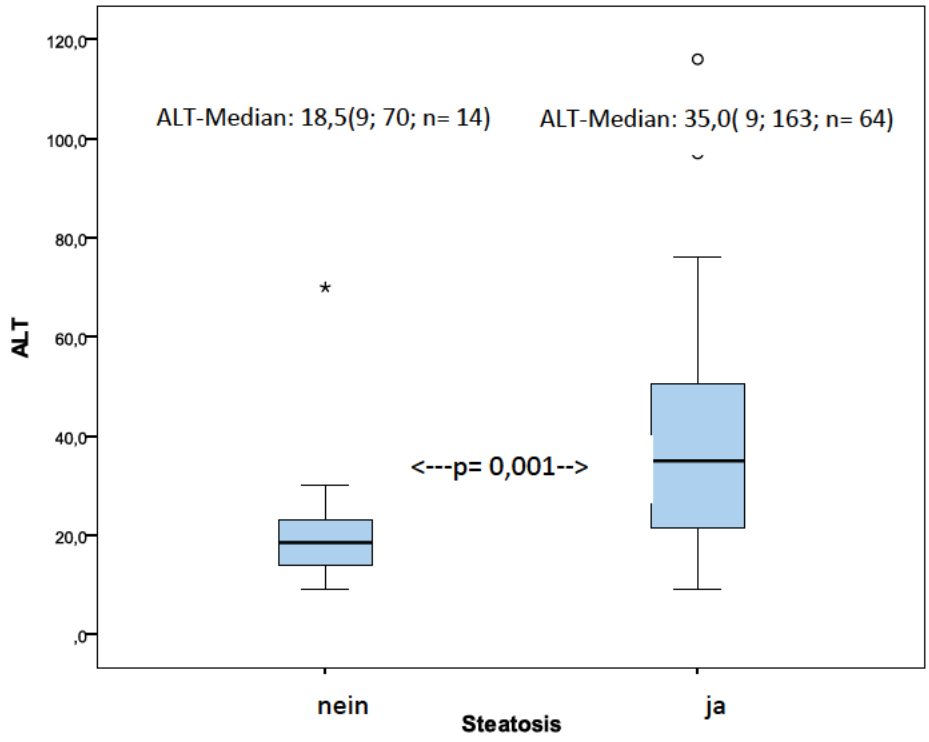


Abbildung 39: Darstellung des Alanin-Aminotransferase-Medians in Abhängigkeit vom Fehlen bzw. Vorliegen einer Fettleber bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). ALT= Alanin-Aminotransferase; Stat. Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Hoch signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,001.

3.7 Dyslipidämie in Abhängigkeit der Stoffwechsellage bzw. dem Grad des Übergewichts

Da für das High density Lipoprotein unterschiedliche Referenzwerte für Männer und Frauen gelten, wurde die Auswertung für Männer und Frauen getrennt durchgeführt.

3.7.1 Zusammenhang zwischen Dyslipidämie und dem Grad des Übergewichts

Frauen:

Es ergab sich ein negativer Zusammenhang zwischen BMI und HDL. Dieser errechnete sich in der Korrelationsanalyse nach Pearson mit p= 0,004 als signifikant. D.h. je höher der BMI, desto niedriger ist die protektive HDL-Konzentration im Blut. Zudem besteht ein signifikant, positiver Zusammenhang zwischen dem Triglyzeridserumspiegel und dem BMI. D.h. der Triglyzeridmedian steigt mit Zunahme des BMI`s gleichsam an. Für Cholesterin und LDL konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem BMI gezeigt werden.

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen den Blutfettwerten und dem BMI der untersuchten, übergewichtigen Frauen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).. TG: Triglyzeride, Cholesterin, LDL: low density lipoprotein und HDL: high density lipoprotein. Einheit: mmol/l. Die Korrelationsanalyse erfolgte nach Pearson. Zwischen den Triglyzeriden und dem BMI besteht ein positiver, linearer Zusammenhang. Für HDL und BMI ergibt sich ein gegensinniger, linearer Zusammenhang. p=Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,05; Hoch signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,01.N=Anzahl. BMI: Body Mass Index.

		TG	Cholesterin	LDL	HDL
BMI in kg/m²	Korrelation nach Pearson	0,267	0,062	0,109	-0,279
	Signifikanz (2-seitig)	**0,006***	0,523	0,270	**0,004***
	N	105	107	105	105

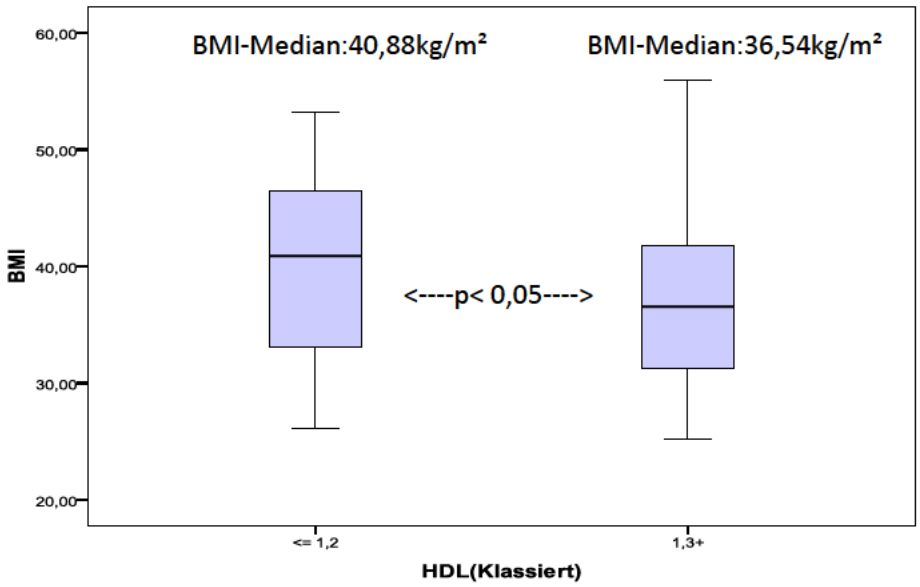


Abbildung 40: BMI-Median der untersuchten, übergewichtigen Frauen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008 - Juni 2009) in Abhängigkeit der HDL-Klassierung, eingeteilt in HDL≤ 1,2 mmol/l und HDL> 1,3 mmol/l. Signifikanter Unterschied der Höhe des BMI´s in Abhängigkeit des HDL`s. Stat. Test: Mann-Whitney-U-Unabhängigkeitstest.BMI= Body-Mass-Index. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Sig. Ergebnis, wenn p≤ 0,05. Gesamtanzahl N= 105.BMI: Body Mass Index. HDL: High denity lipoprotein.

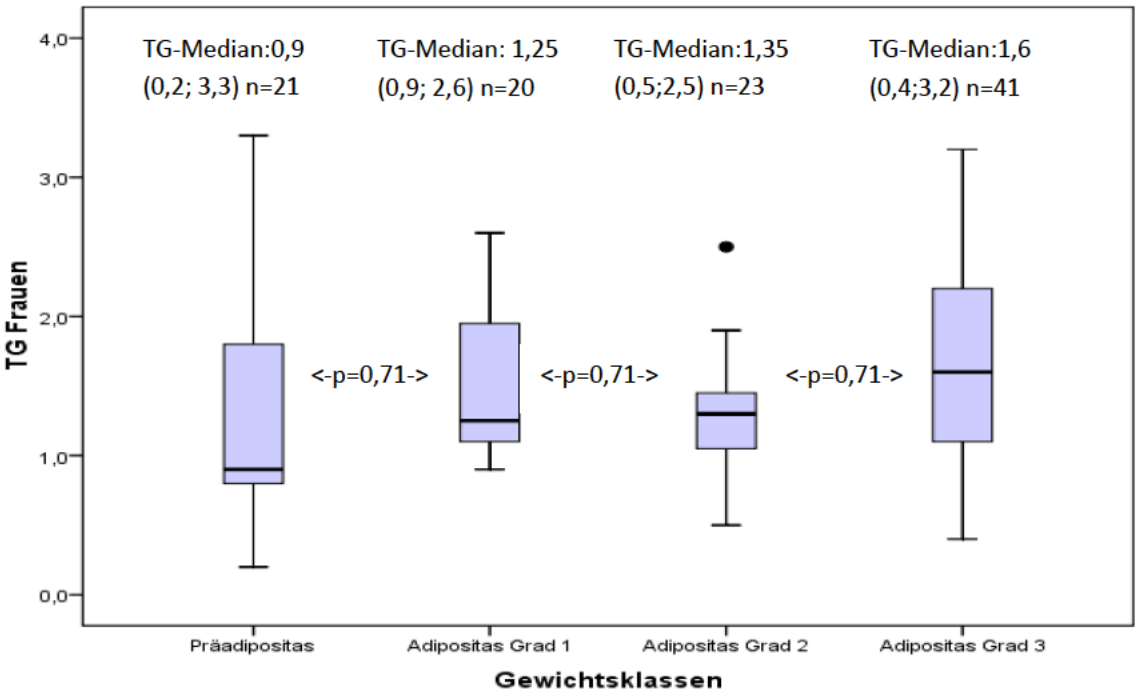


Abbildung 41: Triglyzerid-Median in mmol/l der untersuchten, übergewichtigen Frauen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008 - Juni 2009) in Abhängigkeit der Gewichtsklassifikation. TG: Triglyzeride. Stat.Test: Kruskall-Wallis-Unabhängigkeitstest. p= Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz: wenn p≤ 0,5. n= Anzahl. In Klammer minimaler und maximaler Wert. N= 105.

Männer:

Für die Männer ergaben sich keinerlei Korrelation zwischen BMI und den Bluttfettwerten. Die Korrelationskoeffizienten sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 26: Korrelationsanalyse nach Pearson: Zusammenhang zwischen BMI und Blutfettwerten der untersuchten, übergewichtigen Männer mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).. r= Korrelationskoeffizient; p= Irrtumswahrscheinlichkeit. TG= Triglyzeride; LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein, BMI= Body Mass Index. Sig. Test, wenn p≤ 0,05.

		TG	Cholesterin	LDL	HDL
BMI in kg/m²	Korrelation nach Pearson	r= -0,294	r= -0,280	r= -0,284	r= -0,187
	Signifikanz	p= 0,070	p= 0,076	p= 0,083	p= 0,242
	Anzahl	39	41	38	41

3.7.2 Zusammenhang zwischen Dyslipidämie und normaler Glukosetoleranz, gestörter Glukosetoleranz, erhöhter Nüchternglukose und einem Diabetes mellitus Typ 2

Tabelle 27 zeigt die Mediane der jeweiligen Parameter. Für die Triglyzeride zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit normaler Glukosetoleranz und der Gruppe mit einem auffälligem oGTT (IFG, IGT und DM neu). D.h. Personen mit normaler Glukosetoleranz haben signifikant niedrigere Triglyzeridspiegel als Personen mit einer mehr oder minder ausgeprägten Glukosestoffwechselstörung. Zudem besteht ein signifikanter Unterschied bei den Frauen bezüglich der HDL-Konzentration. Frauen mit normaler Glukosetoleranz haben ein HDL-Median von 1,3 mmol/l versus 1,2 mmol/l bei auffälligem oGTT. Eine partielle Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable musste nicht durchgeführt werden, da die Gruppe der normalen Glukosetoleranz nicht signifikant niedrigere BMI-Werte hatte.

Tabelle 27: Darstellung der Cholesterin-, Trigylzerid-, LDL (low density lipoprotein)-, und HDL (high density lipoprotein)-Mediane in mmol/l in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage eingeteilt nach normaler Glukosetoleranz versus mehr oder minder ausgeprägter Kohlenhydratstoffwechselstörung bei Personen . mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). IFG= erhöhte Nüchternglukose; IGT= gestörte Glukosetoleranz; DM Typ 2= Diabetes mellitus Typ 2 . Statistischer Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikant, wenn p≤ 0,05. Hoch signifikant, wenn p≤ 0,01. W:weiblich; m:männlich. n= Anzahl.

	NGT	IFG, IGT , DM Typ 2	Signifikanz des Unterschieds
Cholesterin	5,1(2,8; 10,2)n=97	5,3(3,3; 6,8)n=51	p=0,355
Triglyzeride	**1,3(0,2; 4,7)n=94**	**1,65(0,8; 5,0)n=50**	**p=0,003**
LDL	3,1(0,7; 5,2)n=93	3,3(1,7; 4,9)n=50	p=0,467
HDL	**w: 1,3(0,4; 1,8) n=70**	**w:1,2(0,8; 1,9)n=35**	**p=0,005**
	m:0,9(0,7; 1,5)n=25	m:1,05(0,7; 1,4)n=16	p=0,303

3.7.3 Zusammenhang zwischen einer Dyslipidämie und einer Hyperinsulinämie

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied mittels Mann-Whitney Test (p< 0,05) für die Höhe der Triglyzeride in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen einer Hyperinsulinämie. Für Cholesterin, HDL und LDL wiederrum ergab sich kein signifikanter Unterschied. Da Personen mit Vorliegen einer Hyperinsulinämie einen signifikant höheren BMI aufweisen, wurde eine partielle Korrelationsanalyse mit dem BMI als Kontrollvariable durchgeführt. Hierbei bestätigte sich ebenfalls der signifikante Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Hyperinsulinämie und der Höhe der Triglyzeride unabhängig von der Höhe des BMI`s (r= 0,174; p= 0,044).

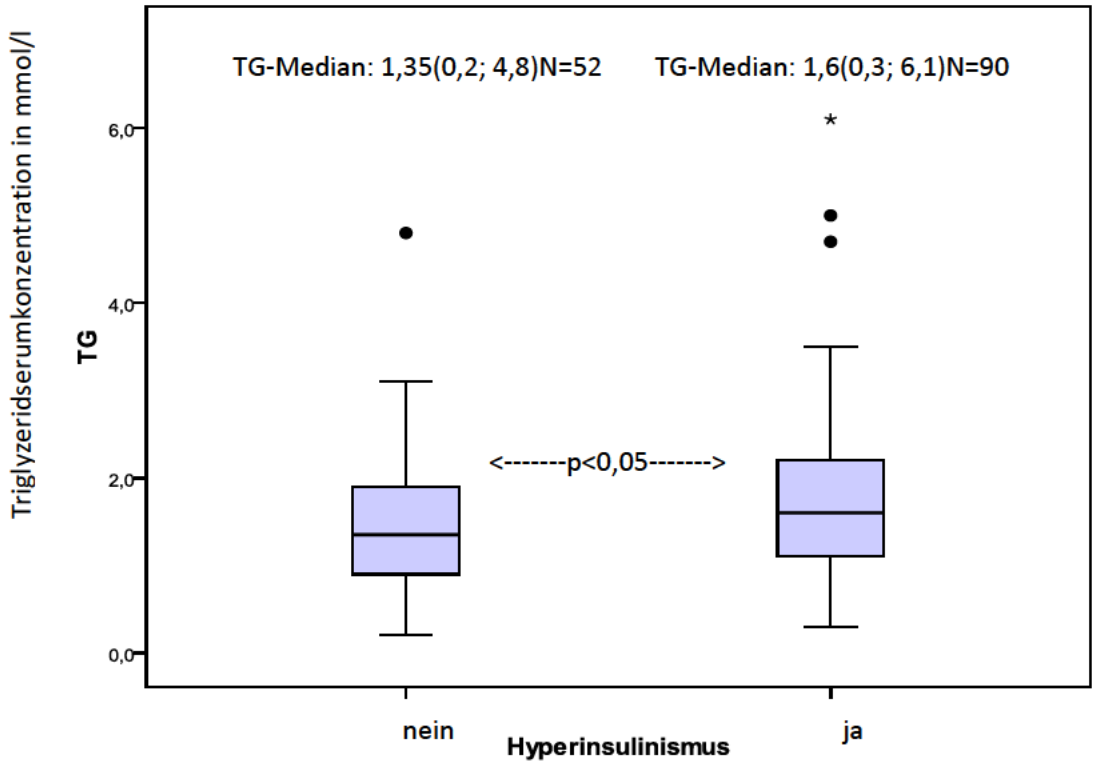


Abbildung 42: Darstellung der Triglyzeridmediane mittels Boxplots in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen eines Hyperinsulinismus bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Hyperinsulinismus : Seruminsulinkonzentration≥ 100 mU/l. Die Boxplots zeigen den Median, den minimalen und maximalen Wert. N= Anzahl. Mittels Mann-Whitney-Unabhängkeitstestergab sich ein signifikanter Unterschied (p< 0,05) bezüglich des Triglyzeridserumspiegels zwischen den zwei Gruppen. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Sig. Test, wenn p≤ 0,05. N= Anzahl. Gesamtzahl N= 142.TG: Triglyzerid.

3.7.4 Zusammenhang zwischen einer Dyslipidämie und einer Insulinresistenz

Es zeigte sich ein positiver, linearer Zusammenhang zwischen dem HOMA-Index und der Höhe der Triglyzeride im Serum. D.h. je stärker die Insulinresistenz ausgeprägt ist, desto höher ist die Triglyzeridserumkonzentration. Da sowohl die Triglyzeride, als auch der HOMA-Index vom BMI abhängig sind, wurde eine partielle Korrelationsanalyse mit der Kontrollvariable BMI durchgeführt. Damit konnte ein systematischer Fehler ausgeschlossen werden. Die partielle Korrelationsanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten r= 0,373 und einer signifikanten Irrtumswahrscheinlichkeit p< 0,001!

Teilt man die Personen in Insulinsensitive (HOMA-Index ≤2,0) und Insulinresistente (HOMA-Index >2,0) Individuen auf, so haben die Insulinsensitiven einen HDL-Median von 1,3 mmol/l (0,4; 2,4; N= 51) und die Insulinresistenten einen Median von 1,2 mmol/l (0,7;

1,9; N= 135). Dieser ersichtliche Unterschied ist mit einem p= 0,001 als signifikant zu werten (Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest). In der partiellen Korrelationsanalyse ein r= -0,219 und ein p= 0,004. Für die Triglyzeride ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Unter den insulinresistenten Personen kam der Triglyzerid-Median bei 1,7 mmol/l (0,4; 15,9; N= 134) zu liegen und bei den Insulinsensitiven bei 1,2 mmol/l (0,2; 19,1). Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p= 0,002. In der partiellen Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable ergab sich eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient r= 0,174 und einer signifikanten Irrtumswahrscheinlichkeit p= 0,023.

Für LDL und Cholesterin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 29).

Tabelle 28: Darstellung des partiellen Zusammenhangs zwischen dem HOMA-Index und den Blutfettwerten (BMI als Kontrollvariable) bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Statistischer Test: partielle Korrelationsanalyse, . r=Korrelationskoeffizient. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikanz, wenn p≤ 0,05. Hohe Signifikanz, wenn p≤ 0,01. TG: Triglyzeride; HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein. HOMA- Index: HOMA: Homeostasis Model Assessment-Index, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität, BMI: Body Mass Index.

BMI als Kontrollvariable		Cholesterin	TG	HDL	LDL
HOMA Klassierung	Korrelation	r=0,053	r=0,174	r=-0,219	r=0,023
	Signifikanz (zweiseitig)	p=0,491	p=0,023	p=0,004	p=0,768
	Anzahl	168	168	168	168

Tabelle 29: Darstellung des Cholesterin und LDL-Medians in Abhängigkeit der Insulinsensitivität bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) HOMA- Index: Homeostasis Model Assessment-Index, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität Insulinsensitiv: HOMA≤2 ; Insulinresistent:HOMA >2. Cholesterin und LDL in mmol/l. N= Anzahl., BMI: Body Mass Index. LDL: Low density lipoprotein.

HOMA Klassierung		Cholesterin in mmol/l	LDL in mmol/l
Homa≤2	N	52	48
	Median	5,2	3,15
	Maximum	9,9	7,4
Homa>2	N	136	126
	Median	5,3	3,3
	Minimum	2,8	0,7
	Maximum	10,2	5,7

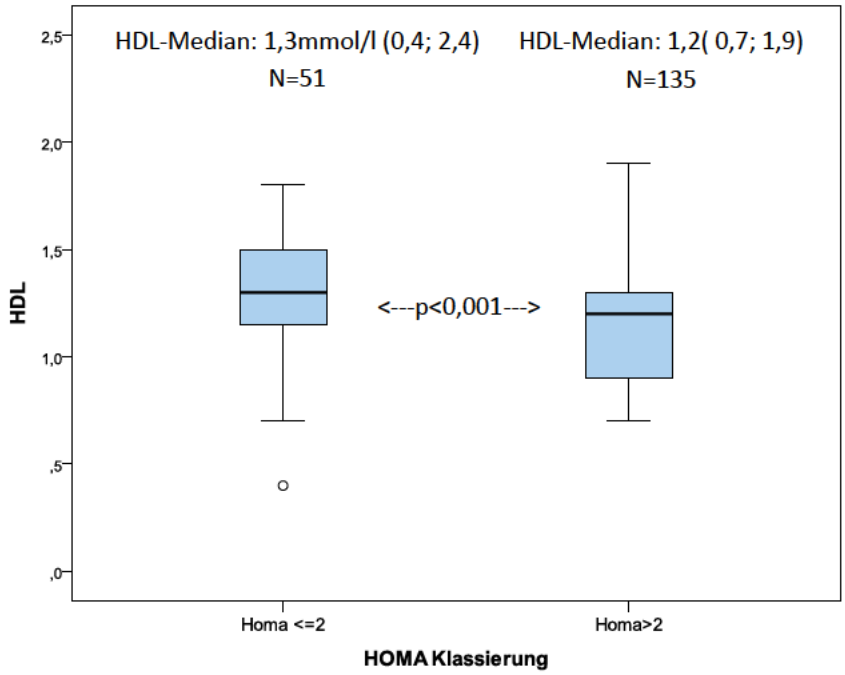


Abbildung 43: Darstellung der HDL-Mediane in Abhängigkeit der Insulinsensitivität bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). HOMA-Index: Homeostasis Model Assessment-Index, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität Homa≤ 2,0: Insulinsensitiv; Homa> 2,0: Insulinresistent; HDL= High density Lipoprotein; In Klammer: Minimum und Maximum; N= Anzahl; Statistischer Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. p=Irrtumswahrscheinlichkeit. Hoch signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,001. Gesamtanzahl N= 186.

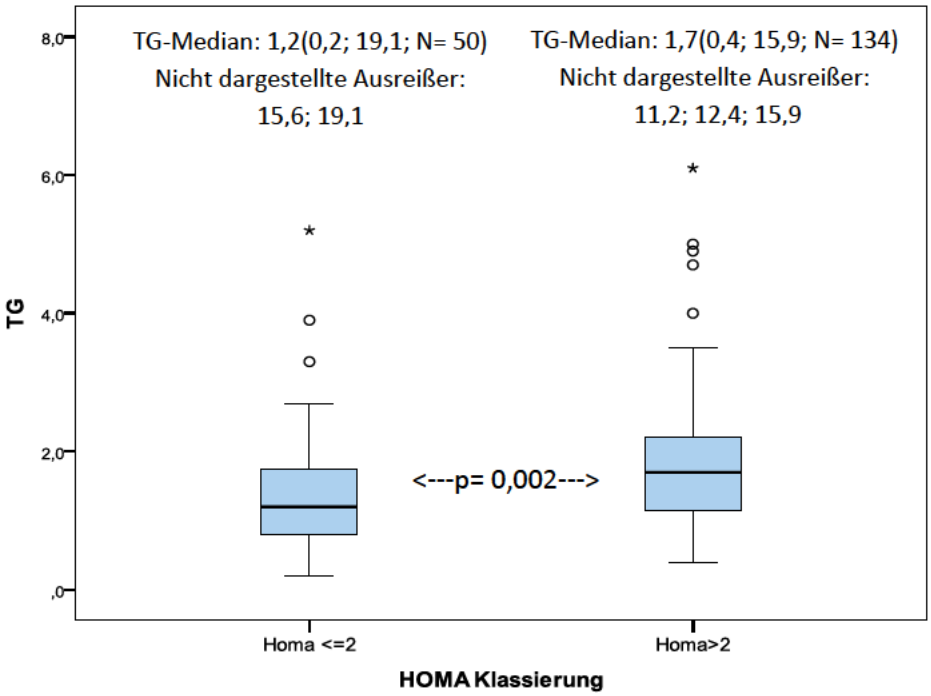


Abbildung 44: Darstellung der Triglyzeridmediane in Abhängigkeit der Insulinsensitivität bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). HOMA-Index: Homeostasis Model Assessment-Index, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität Homa≤ 2,0: Insulinsensitiv; Homa> 2,0: Insulinresistent; TG= Triglyzerid ; In Klammer: Minimum und Maximum; N=Anzahl ; Statistischer Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Hoch signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,01. * und o= Ausreißer.

3.8 Die Aussagekraft des Waist to hip ratio und des Taillen- und Hüftumfangs als Risikoparameter für das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 , den Prädiabetesformen und der Dyslipidämie

Die Auswertung erfolgte über die Klassifizierung in erhöhtem und normalem Waist to hip ratio, wobei für Frauen andere Normwerte als für Männer gelten (Männer≥1,0; Frauen≥0,85).

3.8.1 WHR, Taillen- und Hüftumfang in Abhängigkeit der Stoffwechsellage

Errechnet wurde der Anteil der Personen mit erhöhtem WHR innerhalb der jeweiligen Stoffwechselgruppe. Bei den Personen mit normaler Glukosetoleranz hatten 57,7% einen erhöhten WHR. Unter den Personen mit IGT und IFG lag der Anteil bei 61,1%. Bei den Personen mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus lag der Anteil bei 50,0%. Im Kruskall-Wallis Unabhängigkeitstest ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Prävalenz eines erhöhten WHR`s zwischen den Stoffwechselgruppen.

Bezüglich der Höhe des Taillen- und Hüftumfanges konnte zwischen den vier Stoffwechselgruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Teilte man das Kollektiv in Personen mit normaler Glukosetoleranz und pathologischem oGTT (IGT, IFG und Diabetes mellitus Typ 2 stellten eine Gruppe dar) so konnte mittels Kruskal-Wallis-Unabhägigkeitstest ein signifikanter Unterschied für die Höhe des Hüftumfanges berrechnet werden.

Tabelle 30: Darstellung des absoluten und prozentualen Anteils der übergewichtigen Personen mit normalem und erhöhtem Waist to hip ratio in Abhängigkeit der Stoffwechsellage beim durchgeführten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). WHR: Waist to hip ratio. NGT= Normale Glukosetoleranz IFG= erhöhte Nüchternglukose; IGT= gestörte Glukosetoleranz; DM Typ 2= Diabetes mellitus Typ 2 .

			Stoffwechsellage			
			NGT	IFG/IGT	DM Typ 2	Gesamt
WHR	Normaler WHR (Frauen <0,85; Männer<1,0)	Anzahl	30	12	3	45
		% innerhalb Stoffwechsellage	42,30%	38,90%	50,00%	43,30%
	Erhöhter WHR (Frauen ≥0,85; Männer≥1,0)	Anzahl	41	15	3	59
		% innerhalb Stoffwechsellage	57,70%	61,10%	50,00%	56,70%
Gesamt		Anzahl	71	27	6	104
		% innerhalb Stoffwechsellage	100%	100%	100%	100%

Tabelle 31: Taillen-und Hüftumfangsmediane bzw. Waist to hip ratio-Median in Abhängigkeit der Stoffwechsellage beim durchgeführten Glukosetoleranztest bei übergewichtigen Personen. (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). WHR= Waist to hip ratio, NGT= Normale Glukosetoleranz, IFG=erhöhte Nüchternglukose; IGT= gestörte Glukosetoleranz; DM Typ 2= Diabetes mellitus Typ 2 . N= Anzahl, Statistischer Test: Kruskal-Wallis-Test. Signifikant wenn p≤ 0,05, * markiert signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen. N= Anzahl. oGTT: oraler Glukosetoleranztest.

Stoffwechsellage		Taillenumfang in cm	Hüftumfang in cm	Waist to hip ratio
NGT	N	72	71	71
	Median	**116,00**	**127,00**	**0,9116**
	Minimum	75	89	0,70
	Maximum	163	167	1,31
IFG oder IGT	N	28	27	27
	Median	**123,00**	**147,00**	**0,9000**
	Minimum	87	104	0,76
	Maximum	152	181	1,07
DM Typ 2 neu	N	6	6	6
	Median	**127,50**	**131,50**	**0,9556**
	Minimum	99	120	0,75
	Maximum	143	150	1,08
Kruskal-Wallis-Test	Asymptotische Signifikanz	0,255	**0,045***	0,778

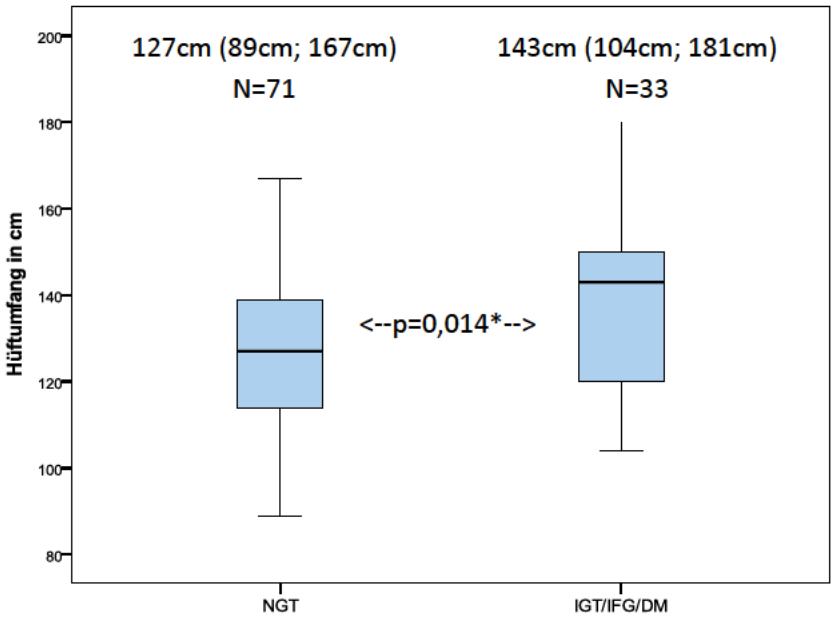


Abbildung 45: Darstellung der Hüftumfangsmediane mittels Boxplots in Abhängigkeit der Stoffwechsellage bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009); NGT= Normale Glukosetoleranz IFG=erhöhte Nüchternglukose; IGT=gestörte Glukosetoleranz; DM = Diabetes mellitus Typ 2. N= Anzahl. Statistischer Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikant, wenn p≤ 0,05.

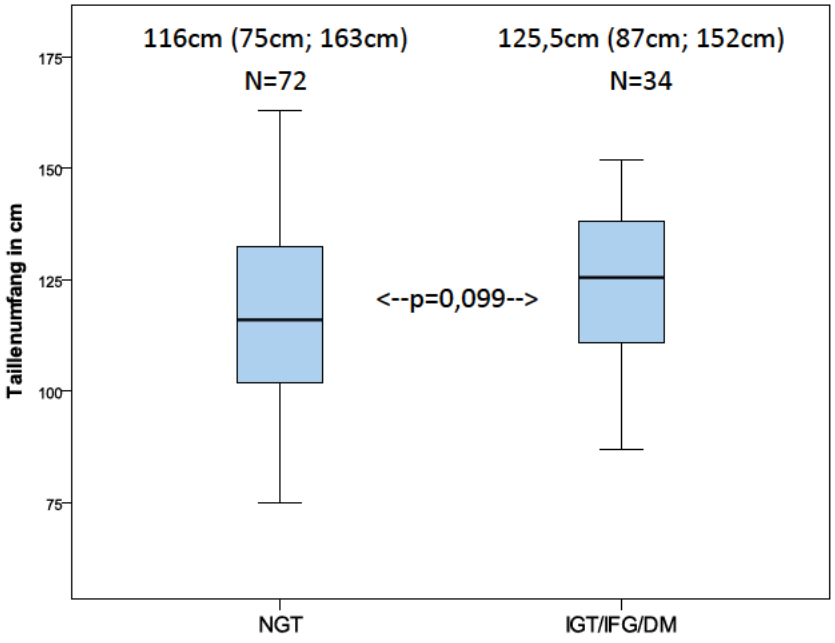


Abbildung 46 : Darstellung der Taillenumfangsmediane in Abhängigkeit der Stoffwechsellage bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009); ; NGT= Normale Glukosetoleranz IFG= erhöhte Nüchternglukose; IGT= gestörte Glukosetoleranz; DM Typ 2= Diabetes mellitus Typ 2 . N= Anzahl. Statistischer Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. p= Irrtumswahrschienlichkeit. Signifikant, wenn p≤ 0,05.

3.8.2 WHR, Taillen-, und Hüftumfang in Abhängigkeit von der Nüchternglukose, Nüchtern Insulinspiegel und Nüchtern - C -Peptidspiegel

3.8.2.1 Nüchternglukose

3.8.2.1.1 Nüchternglukose und WHR

Männer und Frauen wurden je in 2 Gruppen aufgeteilt, d.h. mit erhöhtem WHR (Männer≥1,0; Frauen≥0,85) und normalem WHR. Der Median der 2 Gruppen (normaler versus erhöhter WHR) lag jeweils bei 91 mg/dl. Mittels Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe des Nüchternblutzuckers zwischen den zwei Gruppen. In der einfachen Korrelationanalyse nach Pearson ergab sich ebenfalls keine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient r= 0,015 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p= 0,880.

Tabelle 32: Darstellung der Nüchternglukosemediane in Abhängigkeit des WHR`s bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009);Dargestellt ist jeweils der Median und in Klammern die minimale und maximale Ausprägung. WHR: Waist to hip ratio.

		normaler WHR	erhöhter WHR
		Männer<1,0 Frauen<0,85	Männer≥1,0 Frauen≥0,85
Nüchternglukose (mg/dl)	Median(Min; Max)	91(77; 151)	91(72; 129)
	Anzahl	45	59

3.8.2.1.2 Nüchternglukose und Taillen- und Hüftumfang

Der Taillen- und Hüftumfang korrelierte gleichsinnig mit der Nüchternblutglukose-konzentration. D.h. je höher der Taillen- bzw. Hüftumfang, desto höher war die Blut-glukoseserumkonzentration.

Tabelle 33: Darstellung der Korrelationskoeffizienten r und des Signifikanzniveaus p bezüglich der Korrelation zwischen Nüchternglukose und Taillen- bzw. Hüftumfang. bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009);Statistischer Test: Pearson Korrelationsanalyse. N= Anzahl . * markiert sig. Korrelation.. Sig. Test, wenn p≤ 0,05, Hoch signifikanter Test, wenn p≤ 0,01.

		Taillenumfang in cm	Hüftumfang in cm
Nüchternglukose	Korrelation nach Pearson	r=0,207	r=0,260
	Signifikanz p(2-seitig)	p=0,034*	p=0,008*
	N	106	104

3.8.2.2 Nüchterninsulin und C-Peptidserumkonzentration

3.8.2.2.1 Nüchterninsulin bzw. C-Peptidserumkonzentration und WHR

Zwischen Nüchtern-C-Peptid und dem WHR zeigte sich eine positiv, lineare Korrelation in der Pearson-Korrelationsanalyse.

Tabelle 34: Darstellung der Korrelationskoeffizienten r und der Signifikanzniveaus p bezüglich der Korrelation zwischen Nüchtern-C-Peptid bzw. Insulinserumspiegel und dem Waist to hip ratio bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009);Statistischer Test: Pearson Korrelationsanalyse. N= Anzahl . Signifikanz, wenn p≤ 0,05.

		C-Peptid (nüchtern)	Insulin (nüchtern)
Waist to hip ratio	Korrelation nach Pearson	r=0,245	r=0,127
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,012*	p=0,202
	N	103	103

3.8.2.2.2 Nüchterninsulin bzw. C-Peptidserumkonzentration und Taillen- bzw. Hüftumfang

Der Taillenumfang und der Hüftumfang korrelierten sowohl mit der nüchtern C-Peptid-, als auch der nüchtern Insulinserumkonzentration.

Tabelle 35: Darstellung der Korrelationskoeffizienten r und des Signifikanzniveaus p bezüglich der Korrelation zwischen Nüchtern-C-Peptid bzw. Insulinserumspiegel und dem Taillenumfang bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) Statistischer Test: Pearson Korrelationsanalyse. N= Anzahl . Hohe Signifikanz, wenn p≤ 0,001.

		C-Peptid (nüchtern)	Insulin (nüchtern)
Taillenumfang in cm	Korrelation nach Pearson	r=0,536	r=0,431
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,000	p=0,000
	N	105	105

Tabelle 36: Darstellung der Korrelationskoeffizienten r und des Signifikanzniveaus p bezüglich der Korrelation zwischen Nüchtern- C-Peptid bzw. Insulinserumspiegel und Hüftumfang bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Statistischer Test: Pearson Korrelationsanalyse. N= Anzahl . Hohe Signifikanz, wenn p≤ 0,001.

		C-Peptid (nüchtern)	Insulin (nüchtern)
Hüftumfang in cm	Korrelation nach Pearson	r=0,439	r=0,413
	Signifikanz (2-seitig)	p<0,0001	p<0,0001
	N	103	103

3.8.3 Hüft- und Taillenumfang bzw. WHR in Abhängigkeit des Hyperinsulinismus

Für den Taillen- und Hüftumfang ergaben sich signifikante Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test zwischen der Gruppe mit und ohne Vorliegen einer Hyperinsulinämie. Demnach waren die Umfangsmediane in der Gruppe der Hyperinsulinämen signifikant höher. Für den WHR ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den 2 Gruppen.

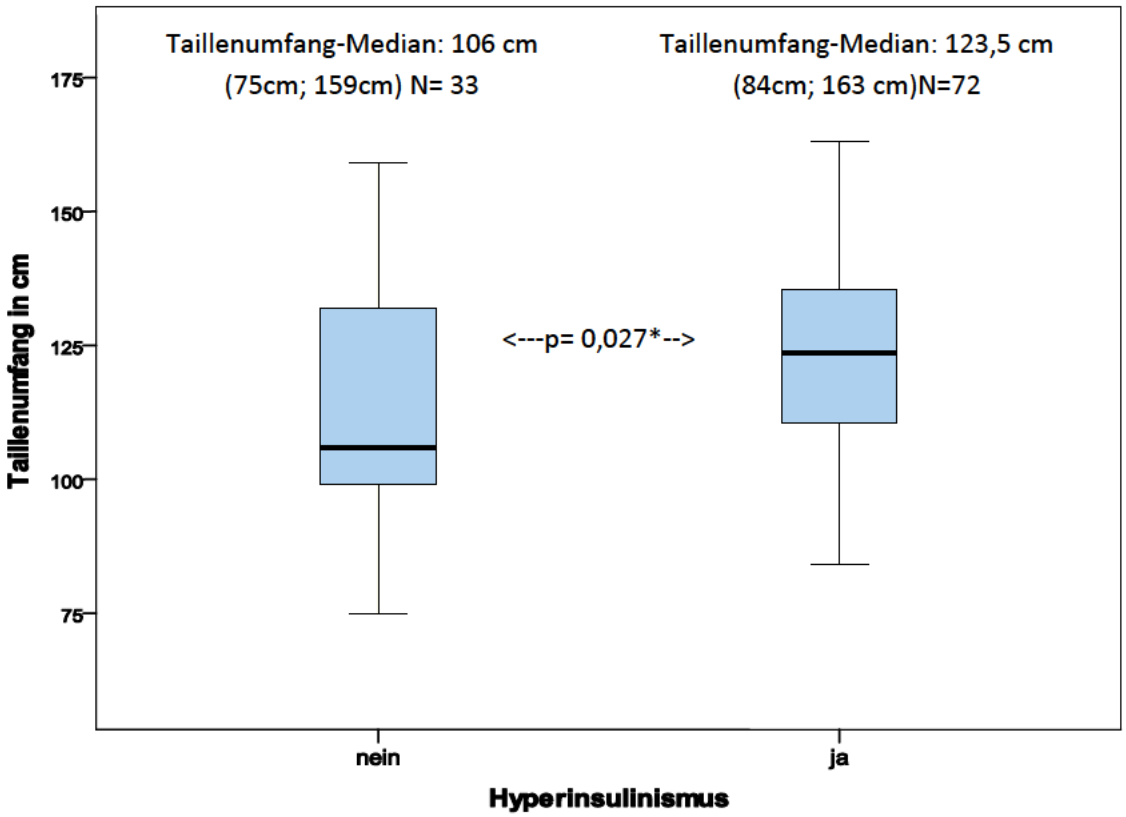


Abbildung 47: Darstellung der Taillenumfangsmediane in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen einer Hyperinsulinämie(Insulin≥100 mU/l) bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Dargestellt in Klammer sind minimaler und maximaler Wert der Ausprägung. N=Anzahl. Statistischer Test: Mann-Whitney-U-Unabhängigkeitstest. Signifikantes Ergebnis, wenn p≤0,05. p=Irrtumswahrscheinlichkeit.Gesamtanzahl: 105.

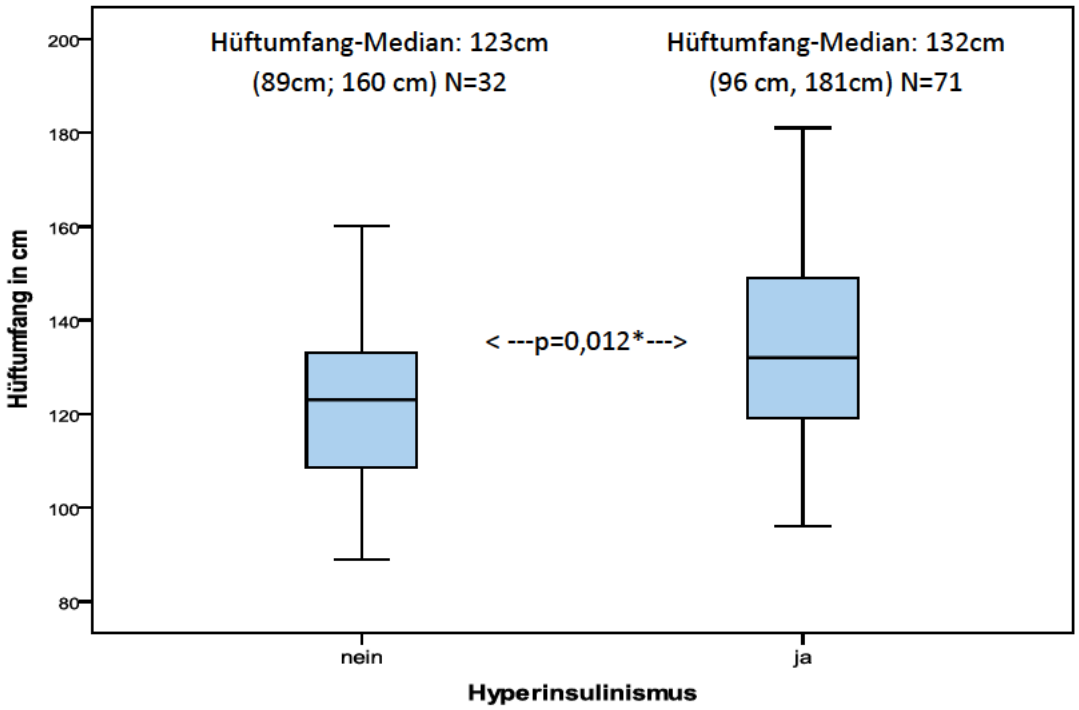


Abbildung 48: Darstellung der Hüftumfangsmediane in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen einer Hyperinsulinämie (Insulin≥100 mU/l) bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).. Dargestellt in Klammer sind minimaler und maximaler Wert der Ausprägung. N= Anzahl. Statistischer Test: Mann-Whitney-U-Unabhängigkeitstest. Signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,05. p= Irrtums-wahrscheinlichkeit.

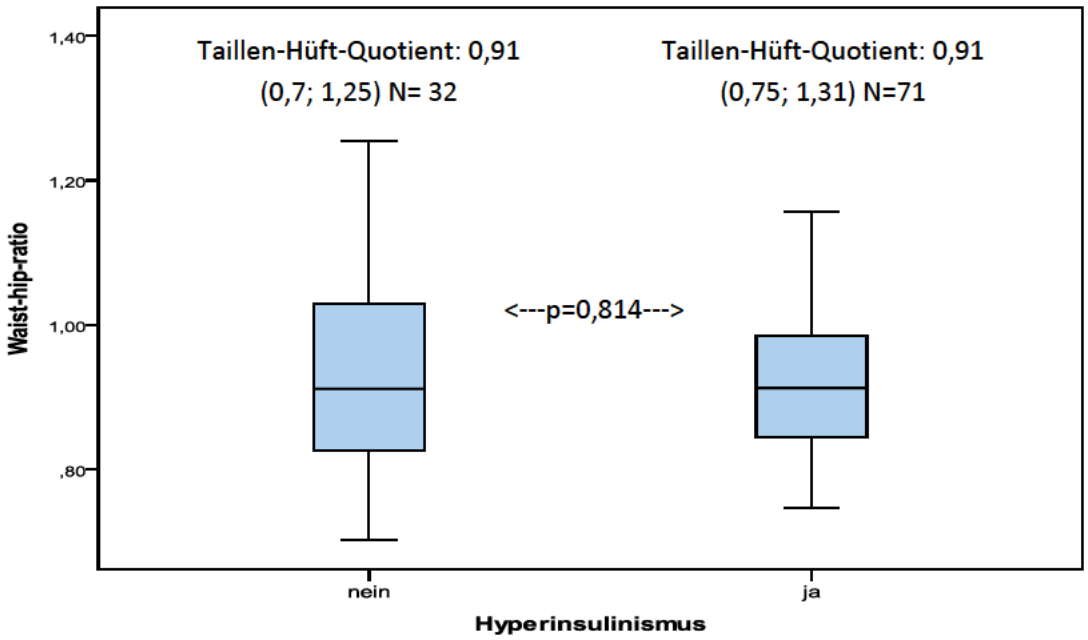


Abbildung 49: Darstellung der Taillen-Hüft-Quotienten (Mediane) in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Fehlen einer Hyperinsulinämie (Insulin≥100 mU/l) bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).. Dargestellt in Klammer sind minimaler und maximaler Wert der Ausprägung. N= Anzahl. Statistischer Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. Signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,05. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Damit kein signifikanter Unterschied.

3.8.4 Hüft- und Taillenumfang bzw. WHR in Abhängigkeit der Insulinresistenz

In der einfachen Korrelationsanalyse nach Pearson korrelierte der HOMA-Index signifikant mit dem Taillen-und Hüftumfang. Zwischen HOMA-Index und WHR ergab sich keine signifikante Korrelation (siehe Tabelle 38).

Tabelle 37: Darstellung der Korrelationskoeffizienten r und des Signifikanzniveaus p bezüglich der Korrelation zwischen dem HOMA-Index, als Maß der Insulinresistenz und den Umfangsparametern bzw. des Waist to hip ratio bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Statistischer Test: Pearson Korrelationsanalyse. N= Anzahl .Hohe Signifikanz, wenn p≤ 0,001. Signifikante Ergebnisse mit * markiert. HOMA oGTT: HOMA: Homeostasis Model Assessment-Index.

		Hüftumfang in cm	Taillenumfang in cm	Waist to hip ratio
HomaOGTT	Korrelation nach Pearson	r= 0,409	r= 0,419	r=0, 118
	Signifikanz (2-seitig)	p< 0,001	p< 0,001*	p= 0,234
	N	103	105	103

Teilte man das Kollektiv in insulinresistente und insulinsensitivite Personen, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Taillenumfangs zwischen den 2 Gruppen. So hatten die insulinresistenten Personen mit einem HOMA-Index >2 einen Taillenumfangsmedian von 125,5 cm und die Insulinsensitiven einen Umfang von 100 cm. Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich ein p< 0,001. Da die Insulinresistenten auch signifikant dicker waren wurde zusätzlich eine partielle Korrelationsanalyse mit dem BMI als Kontrollparameter durchgeführt. Hier konnte ebenfalls eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität bzw. Resistenz und dem Taillenumfang gesehen werden. Es ergab sich ein p= 0,008 und ein r= 0,261.

Für den Hüftumfang (114 cm versus 135 cm) und den WHR (0,86 vs. 0,92) konnte zwar im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied errechnet werden, jedoch ergab sich bei der partiellen Korrelationsanalyse mit dem BMI als Kontrollvariable ein p= 0,43 bzw. p= 0,56 und damit keinen signifikanten Unterschied.

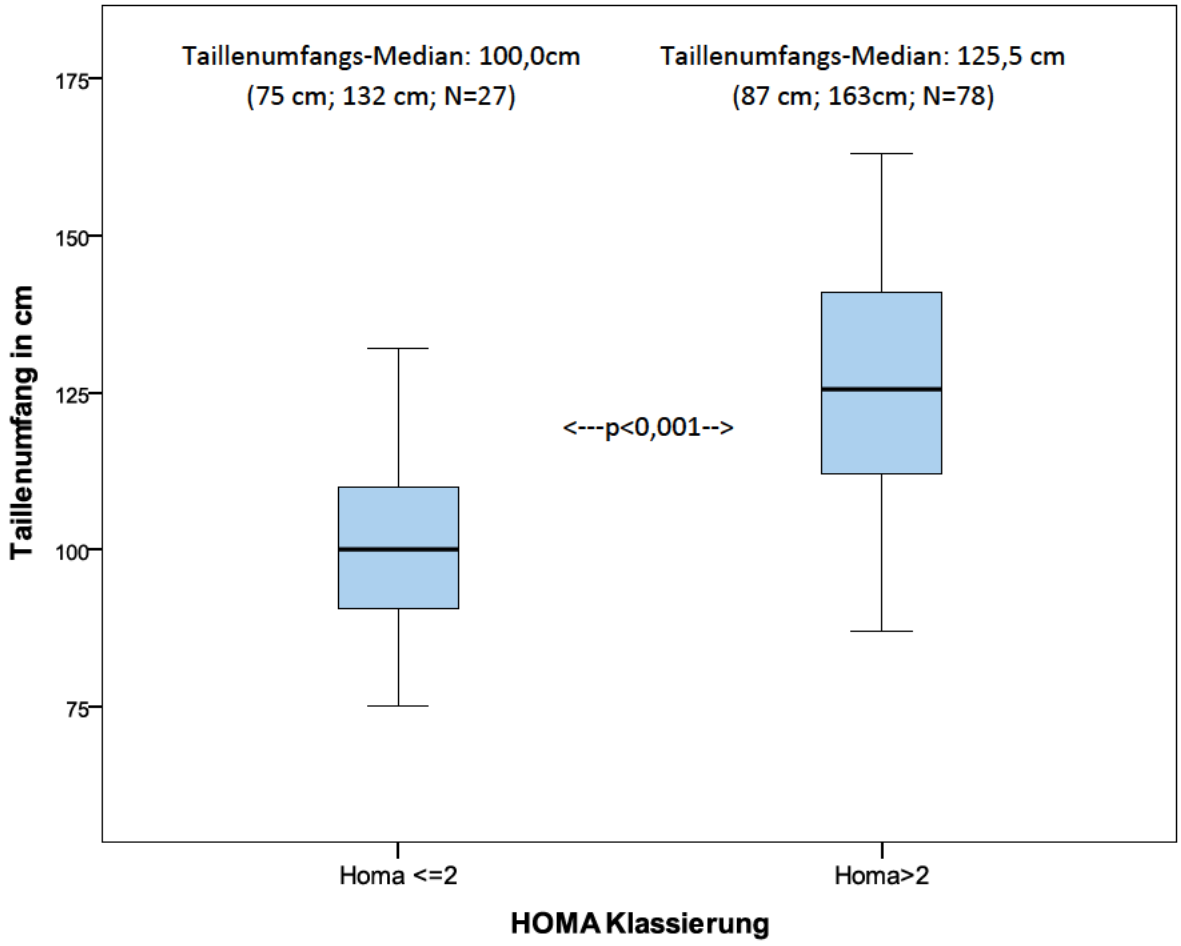


Abbildung 50 : Darstellung der Taillenumfangs-Mediane in Abhängigkeit der Insulinsensitivität bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). HOMA: Homeostasis Model Assessment, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität. Homa≤ 2: Insulinsensitiv; Homa> 2: Insulinresistenz, Hohe Signifikanz, wenn p≤ 0,001. Stat. Test: Mann-Whitney Unabhängigkeitstest, p= Irrtumswahrscheinlichkeit, zeigt einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den 2 Gruppen; N= Anzahl; In Klammern minimale und maximale Ausprägung. Gesamtanzahl: 105.

3.8.5 Waist to hip ratio, Taillen- und Hüftumfang in Abhängigkeit der Blutfettwerte

3.8.5.1 Waist to hip ratio

Teilt man die Patienten in 2 Gruppen auf, d.h. mit dem Kriterium erhöhter WHR (Frauen≥ 0,85 und Männer≥ 1,0) und normaler WHR (Frauen< 0,85 und Männer< 1,0) so konnte man feststellen, dass Personen mit erhöhtem WHR gleichsam erhöhte Serumspiegel für Triglyzeride aufweisen. Der Triglyzerid-Median der 51 Personen mit erhöhtem WHR lag bei 1,8 mmol/l (0,7; 6,1) und bei normalem WHR bei 1,2 mmol/l (0,2; 2,6). Der Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest bestätigte diese Unterschiede der 2 Gruppen mit einer Signifikanz von p< 0,01! Für Cholesterin und LDL zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Für HDL ergab sich in der partiellen Korrelationsanalyse (BMI als

Kontrollvariable) ein signifikant, inverser Zusammenhang und für die Triglyzeride ein signifikant, positiver Zusammenhang mit dem WHR (siehe Tabelle 38).

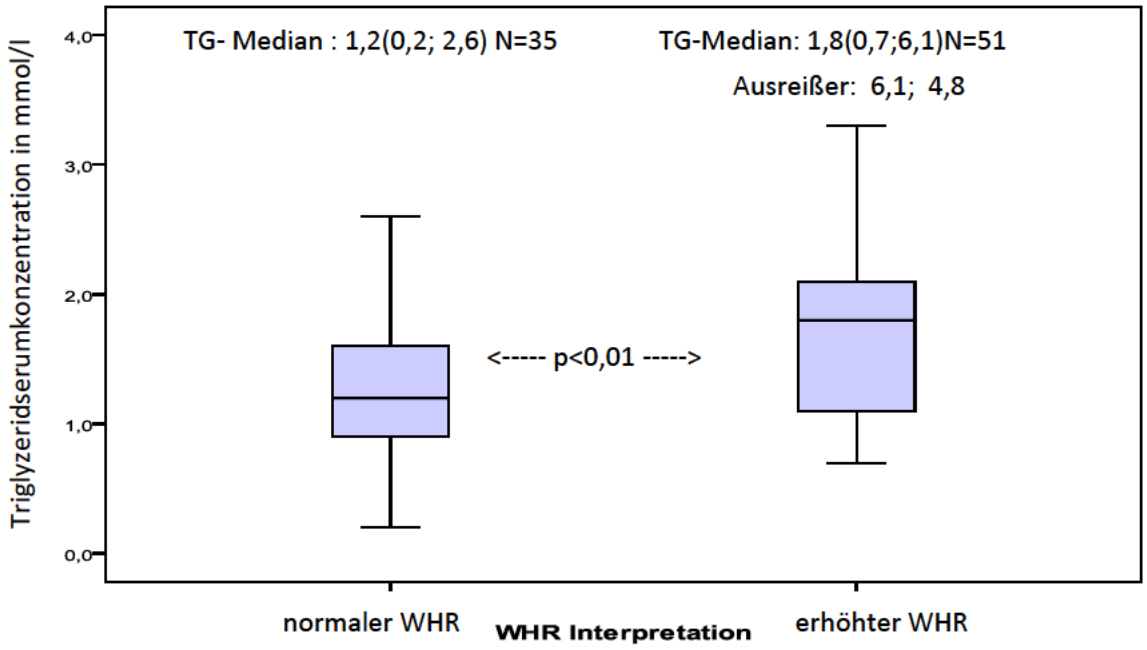


Abbildung 51: Darstellung der Triglyzeridmediane in Abhängigkeit eines normalen (Frauen< 0,85, Männer< 1,0) bzw. erhöhten WHR`s(Frauen ≥0,85, Männer ≥1,0) bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). N= Anzahl. TG: Triglyzeride. In Klammern jeweils minimaler und maximaler Wert. WHR= Waist to hip ratio. Stat. Test: Mann-Whitney-Test. p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Hohe Signifikanz, wenn p≤ 0,01.

Tabelle 38: Partielle Korrelationsanalyse (BMI als Kontrollvariable) zwischen dem Waist to hip ratio und den Serumlipiden bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; TG= Triglyzeride; HDL= High density lipoprotein; LDL= Low density lipoprotein. Signifikante Ergebnisse für Triglyzeride und High density Lipoprotein. BMI= Body-Mass-Index. Sig. Ergebnis, wenn p≤ 0,05.

		TG	Cholesterin	HDL	LDL
Waist to hip ratio	Partielle Korrelation (BMI Kontrollvariable)	**r= 0,256**	r= -0,046	**r= -0,268**	r= -0,064
	Signifikanz p (zweiseitig)	**p= 0,019**	p= 0,683	**p= 0,014**	p= 0,563
	Anzahl	81	81	81	81

3.8.5.2 Taillen- und Hüftumfang

Da im untersuchten Kollektiv annähernd 100% der Personen einen erhöhten Taillen-bzw. Hüftumfang haben, konnte zur Analyse des Zusammenhangs zwischen Taillen- bzw. Hüftumfang und den Lipiden im Serum kein Mann-Whitney-U-Test, d.h. kein Vergleich zweier Gruppen durchgeführt werden. Jedoch zeigte sich für den Taillenumfang in der

partiellen Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable ein positiver, signifikanter Zusammenhang mit den Triglyzeriden (r= 0,219; p= 0,047) und ein inverser, d.h. negativer Zusammenhang mit der HDL–Serumkonzentration (r= -0,221; p= 0,44). Der Hüftumfang korrelierte mit keinem der untersuchten Lipide.

Tabelle 39: Partielle Korrelationsanalyse (BMI als Kontrollvariable) zwischen dem Taillenumfang und den Serumlipiden bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) . r=Korrelationskoeffizient; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; Stat. Test: Partielle Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable. TG= Triglyzeride ; HDL= High density lipoprotein; LDL= Low density lipoprotein. Signifikante Ergebnisse für Triglyzeride und High density Lipoprotein. BMI= Body-Mass-Index. Sig. Test, wenn p≤ 0,05.

		TG	Cholesterin	HDL	LDL
Taillenumfang in cm	Partielle Korrelation (BMI Kontrollvariable)	**r= 0,22**	r= -0,04	**r= -0,22**	r= -0,06
	Signifikanz p (zweiseitig)	**0,05***	0,75	**0,04***	0,62
	Anzahl	81	81	81	81

Tabelle 40: Partielle Korrelationsanlyse (BMI als Kontrollvariable) zwischen dem Hüftumfang und den Serumlipiden bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). . r=Korrelationskoeffizient, p= Irrtumswahrscheinlichkeit; Stat. Test: Partielle Korrelationsanalyse mit BMI als KontrollvariableTG= Triglyzeride; HDL= High density lipoprotein; LDL= Low density lipoprotein. Keine signifikanten Ergebnisse . BMI= Body-Mass-Index.

		TG	Cholesterin	HDL	LDL
Hüftumfang in cm	Partielle Korrelation (BMI Kontrollvariable)	r=-0,08	r=0,07	r=0,12	r=0,07
	Signifikanz p (zweiseitig)	0,47	0,54	0,29	0,52
	Anzahl	81	81	81	81

3.9 Vergleich der Diabetesprävalenz im Kollektiv anhand unterschiedlicher Diagnosekriterien: oraler Glukosetoleranztest versus Nüchternglukose

Unter den 15 Diabetikern im Kollektiv, welche mittels oralem Glukosetoleranztest diagnostiziert wurden, haben 46,7 % (n= 7) eine Nüchternblutglukose zwischen 100 und 125 mg/dl. Die restlichen 53,3 % (n= 8) haben Nüchternblutzuckerwerte von ≥126 mg/dl und sind somit definitionsgemäß als Diabetiker zu deklarieren.

Betrachtet man die 2 Stunden Blutglukosekonzentration der 15 Diabetiker, so haben 86,7% (n= 13) Blutzuckerwerte von ≥200 mg/dl. Die restlichen 13,3% (n= 2) haben Blutglukosewerte zwischen 140 und 200 mg/dl.

Damit wären bei der reinen Betrachtung der Nüchternblutzuckerwerte als diagnostisches Kriterium nur 53,3 % (n= 8) der über den oGTT erkannten Diabetikern diagnostiziert worden. Die restlichen 46,7% (n= 7) wären bei der reinen Betrachtung der Nüchternblutzuckerspiegel unerkannt geblieben.

Vergleicht man nun die Diabetesprävalenz im Kollektiv (n= 197) so ergibt sich beim oralen Glukosetoleranztest als diagnostisches Kriterium eine Prävalenz von 7,6% (15 von 197). Bei der reinen Verwendung der Nüchternglukose als diagnostisches Kriterium ergibt sich eine Prävalenz von 4,1% (8 von 197).

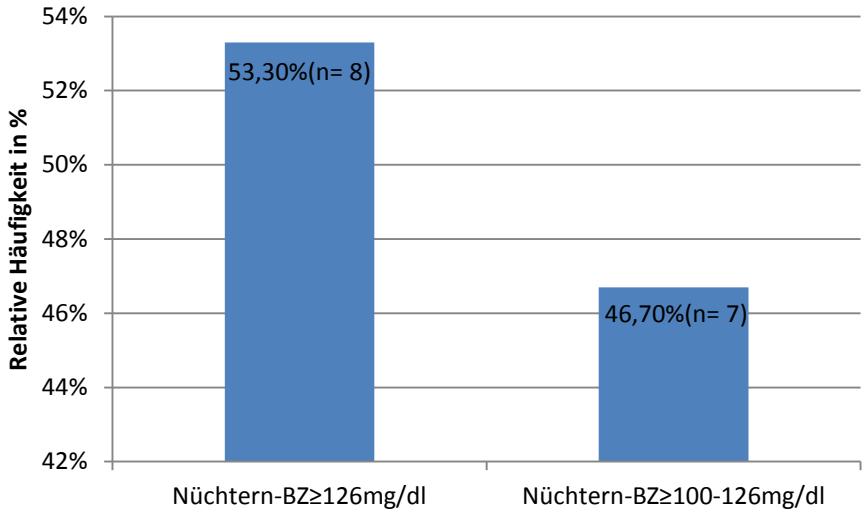


Abbildung 52: Darstellung der Nüchternblutzuckerspiegel der 15 übergewichtigen, mittels Glukosetoleranztest neu diagnostizierten Typ 2 Diabetiker (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). BZ: Blutzuckerspiegel. BMI-Median: 41,9 kg/m² (min: 26,1 kg/m², max: 60,4 kg/m²) Anzahl N= 15

3.10 HbA1c und dessen Sensitivität und Spezifität als diagnostisches Kriterium für einen Diabetes mellitus Typ 2 und dessen Vorformen

3.10.1 Erfassung des HbA1c

Bei 181 der 197 Patienten liegt der HbA1c- Wert vor. Der HbA1c-Median im Kollektiv kommt bei 5,6% zu liegen. 54,1% (n= 98) der Personen hatten einen HbA1c <5,7%, 37,6% (n= 68) der untersuchten Personen hatten einen HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. Die restlichen 8,2% (n= 15) hatten einen HbA1c von ≥ 6,5%. Der BMI-Median der 181 untersuchten Personen liegt bei 37,19 kg/m² (25,22; 71,99).

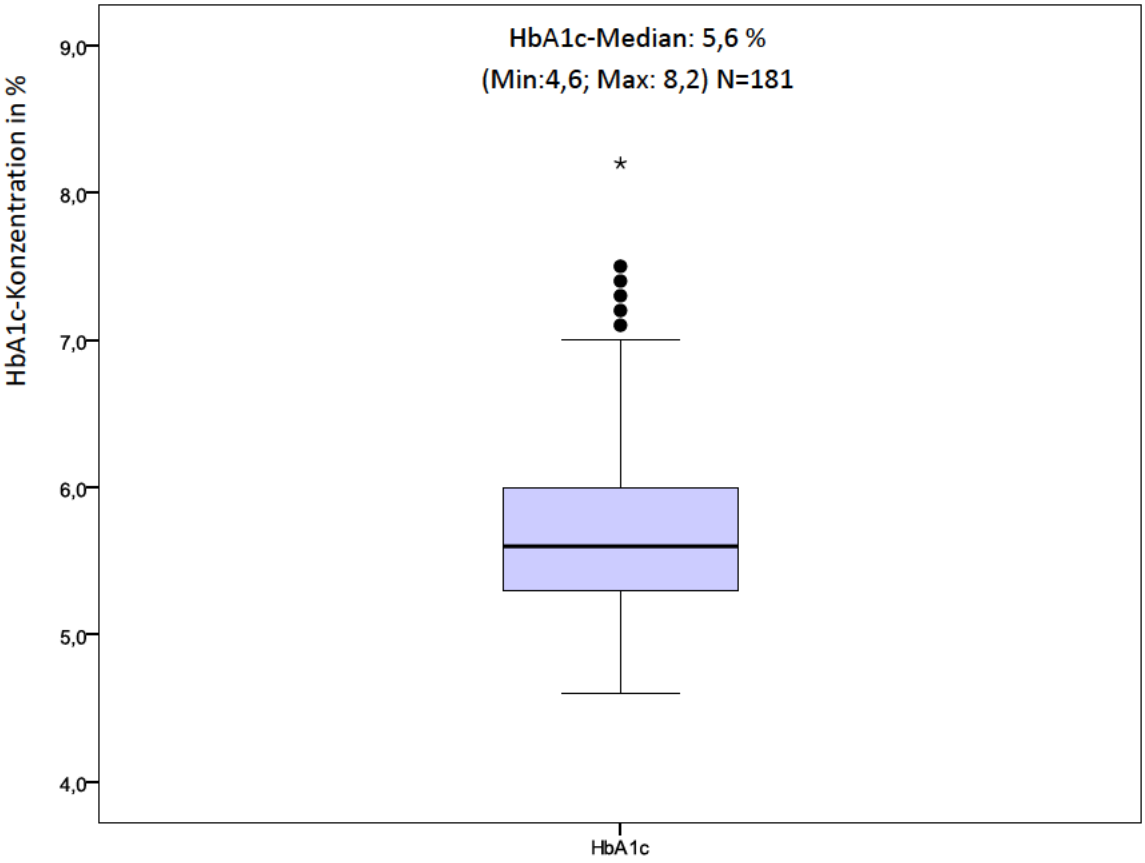


Abbildung 53: Darstellung des HbA1c –Median mittels Boxplot der untersuchten, übergewichtigen Personen mit erfolgtem erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). N=Anzahl. BMI-Median der 181 Personen: 37,19 kg/m² (25,22; 71,99). In Klammer jeweils minimaler und maximaler Wert. BMI= Body-Mass-Index.

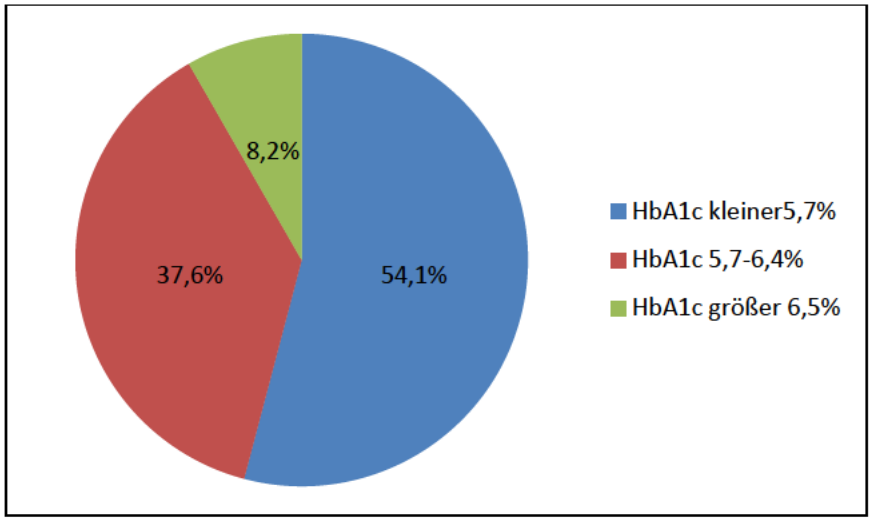


Abbildung 54: HbA1c-Verteilung, der untersuchten übergewichtigen Personen mit erfolgtem, Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) in Prozentwerten Gesamtzahl n= 181; blau= HbA1c <5,7%; rot= HbA1czwischen 5,7-6,4%; grün: HbA1c ≥6,5%. Gesamtanzahl= 181. Body Mass Index-Median der 181 Personen: 37,19 kg/m² (minmal: 25,22kg/m²; maximal: 71,99kg/m²).

3.10.2 HbA1c und Stoffwechsellage im oGTT

Tabelle 41: HbA1c-Median und HbA1c-Verteilung (HbA1c< 5,7%, ≥5,7-6,4 %und ≥6,5%) der untersuchten, übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) aufgeteilt nach der Stoffwechsellage im Glukosetoleranztest (oGTT). N= Anzahl; NGT= Normale Glukosetoleranz, IFG= Erhöhte Nüchternglukose; IGT= Gestörte Glukosetoleranz; Diabetes (neu)=über die Kriterien des oralen Glukosetoleranztest neu diagnostierter Diabetes mellitus Typ 2. Gesamtanzahl: 181.

	NGT	IFG	IGT	Diabetes (neu) mittels oGTT
N =	115	28	25	13
HbA1c-Median	5,5% (4,6; 6,4)	5,8% (5,3; 7,1)	6,0% (5,0; 7,0)	6,9% (5,2; 6,9)
HbA1c < 5,7%	77 (67%)	11(39,3%)	8(32%)	2(15,4%)
HbA1c ≥ 5,7-6,4%	38(33%)	13(46,4%)	14(56%)	3(23,1%)
HbA1c≥6,5%	0(0%)	4(14,3%)	3(12%)	8(61,5%)

Normale Glukosetoleranz im OGTT :

Unter den 115 Personen, welche im oGTT eine normale Glukosetoleranz hatten, haben 67% einen dazu passenden HbA1c mit< 5,7%. Die restlichen 33% der Personen mit normaler Glukosetoleranz haben einen HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. Keiner der

Personen mit im oGTT normaler Glukosetoleranz hatte korrekterweise einen HbA1c von >6,5%. Der HbA1c-Median lag in dieser Gruppe bei 5,5% (min:4,6%; max:6,4%).

Gestörte Glukosetoleranz im OGTT:

Die Gruppe der Personen mit gestörter Glukosetoleranz hatte zu 56% einen HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. 8 Personen (32%) blieben über den HbA1c unerkannt, da sie einen HbA1c< 5,7% hatten. 3 Personen (12%) mit gestörter Glukosetoleranz hatten einen HbA1c> 6,5%. Der HbA1c-Median in dieser Gruppe lag bei 6,0% (min: 5,0%; max: 7,0%).

Erhöhte Nüchternglukose im OGTT:

In der Gruppe der Personen mit erhöhter Nüchternglukose hatten 46,4% (n= 13) einen HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. Weitere 39,3% (n= 11) hatten einen HbA1c von< 5,7%.
14,3 % (n= 4) hatten einen HbA1c≥ 6,5%. Der HbA1c-Median kam bei 5,8% (min:5,3%; max: 7,1%) zu liegen.

Diabetes mellitus im OGTT:

In der Gruppe der über den oGTT diagnostizierten Diabetiker (n= 15) liegt von 13 Personen der HbA1c-Wert vor. 8 von diesen 13 Personen (61,5 %) hatten einen HbA1c von ≥6,5%. Weitere 23,1% (n= 3) hatten einen HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. Die restlichen 15,4% (n= 2) der Diabetiker hatten einen HbA1c< 5,7%.
Der HbA1c-Median in dieser Gruppe lag bei 6,9% (min: 5,2%; max: 6,9%).

3.10.3 Sensitivität und Spezifität des HbA1c zum Ausschluß bzw. der Diagnosesicherung eines Diabetes mellitus

Untersucht wurde zum einen die Sensitivität des HbA1c zur Sicherung der Diabetes-diagnose, d.h. der Anteil der durch den HbA1c richtig erkannten Diabetiker (oGTT). Zudem wurde die Spezifität des HbA1c`s errechnet. D.h. der Anteil derer, die laut dem HbA1c-Wert keinen Diabetes haben und auch im oGTT keinen Diabetes aufweisen. 8 der 13 über den oGTT diagnostizierten Diabetiker haben einen HbA1c ≥6,5%. Dies entspricht einer Sensitivität von 61,53%. Die restlichen 5 über den oGTT diagnostizierten Diabetiker wären nicht über den HbA1c als Diabetiker definiert worden. Dies entspricht einer Falsch-Negativ-Rate von 38,5%.

Tabelle 42: Vierfeldertafel zur Berechung der Sensitivität und Spezifität des HbA1c`s als diagnostisches Kriterium eines Diabtes mellitus Typ 2 bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). „Gesund“: Normale Glukosetoleranz+erhöhte Nüchternglukose+gestörte Glukosetoleranz. oGTT: oraler Glukosetoleranztest.

	Befund	
	HbA1c≥ 6,5%	HbA1c< 6,5%
Diabetiker im oGTT	8	5
"Gesund"laut oGTT	7	161

Sensitivität, ist der Anteil der richtig erkannten Diabetiker:

$$\frac{8}{8+5} = 0{,}6153 = 61{,}53\%$$

Spezifität, ist der Anteil der richtig erkannten Nicht-Diabetiker:

$$\frac{161}{161+7} = 0{,}9583 = 95{,}83\%$$

3.10.4 Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Hochrisikopatienten

In nachfolgender Untersuchung wurden die Sensitivität und die Spezifität des HbA1c zur Erkennung der Hochrisikopatienten errechnet. D.h. der Personen die im Glukose-toleranztest eine erhöhte Nüchternglukose oder gestörte Glukosetoleranz hatten. Nach den HbA1c-Kriterien gehören Personen mit einem HbA1c zwischen 5,7% und 6,4% zu den Hochrisikopatienten.

Die Sensitivität des HbA1c zur Erkennung von Hochrisikopatienten gibt den Anteil der richtig erkannten Personen mit erhöhter Nüchternglukose oder gestörter Glukosetoleranz an. D.h. der Anteil an Personen, welche einen HbA1c zwischen 5,7% und 6,4% haben und im oGTT ebenfalls eine IFG bzw. IGT aufweisen.

Die Spezifität gibt den Anteil der richtig erkannten Gesunden an. D.h. der Personen ohne IFG/IGT und ebenfalls unauffälligem HbA1c von <5,7%.

Tabelle 43: Vierfeldertafel zur Berechnung der Sensitivität, bzw. Spezifität des HbA1c`s zur Erkennung von Hochrisikopersonen (d.h. Personen mit IFG und IGT) nach erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).. IFG= erhöhte Nüchternglukose, IGT= gestörte Glukosetoleranz, NGT= Normale Glukosetoleranz, Gesund= Personen mit Noramler Glukosetoleranz. Gesamtzahl: N= 161.

	HbA1c 5,7 - 6,4%	HbA1c < 5,7%
IFG/IGT	27	19
"Gesund"(NGT)	38	77

Sensitivität:

$$\frac{27}{27+19} = 0{,}586956 = 58{,}7\%$$

Spezifität:

$$\frac{77}{77+38} = 0{,}6695 = 66{,}95\%$$

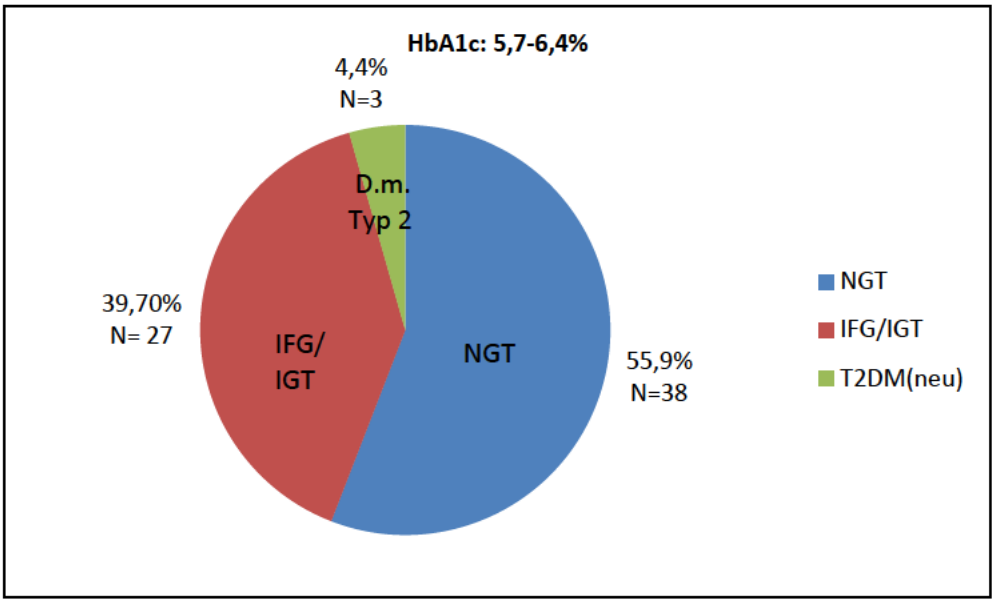


Abbildung 55: Darstellung der Personen mit einem HbA1c zwischen 5,7 und 6,4% und deren Stoffwechsellage im erfolgten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009).. NGT= normale Glukosetoleranz; IFG= erhöhte Nüchternglukose; IGT= gestörte Glukosetoleranz; T2 DM= Diabetes mellitus Typ 2. oGTT: oraler Glukosetoleranztest. N=Anzahl. Gesamtanzahl: 68.

3.11 Diabetesprävalenz unter Hinzunahme des HbA1c`s als Diagnosekriterium und deskriptive Beschreibung des metabolischen Profils von Personen mit erhöhtem HbA1c

3.11.1 Diabetesprävalenz unter Hinzunahme des HbA1c`s als Diagnosekrtierium eines Diabetes mellitus

Bei 181 der 197 Personen im Kollektiv liegt sowohl HbA1c als auch eine oGTT vor. Unter diesen 181 Personen hatten 15 mittels der alleinigen HbA1c-Betrachtung einen neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2. Dies entspricht einer Diabetesprävalenz von 8,2 % (15 von 181). Im Vergleich dazu lag die Prävalenz der Diabetiker, welche rein über den oralen Glukosetoleranztest diagnostiziert wurden bei 7,6% (15 von 197).

Die Schnittmenge der im oGTT diagnostizierten Diabetiker und der über den HbA1c diagnostizierten Diabetikern ist klein. Von den 15 über den HbA1c diagnostizierten Diabetikern haben nur 8 auch über die Kriterien des oralen Glukosetoleranztest einen Diabetes mellitus. Dies entspricht 53,3%. Die restlichen über den HbA1c diagnostizierten Diabetiker haben im oGTT eine erhöhte Nüchternglukose (n= 4; 26,7%) oder eine gestörte Glukosetoleranz (n= 3; 20%). Siehe Abbildung 56.

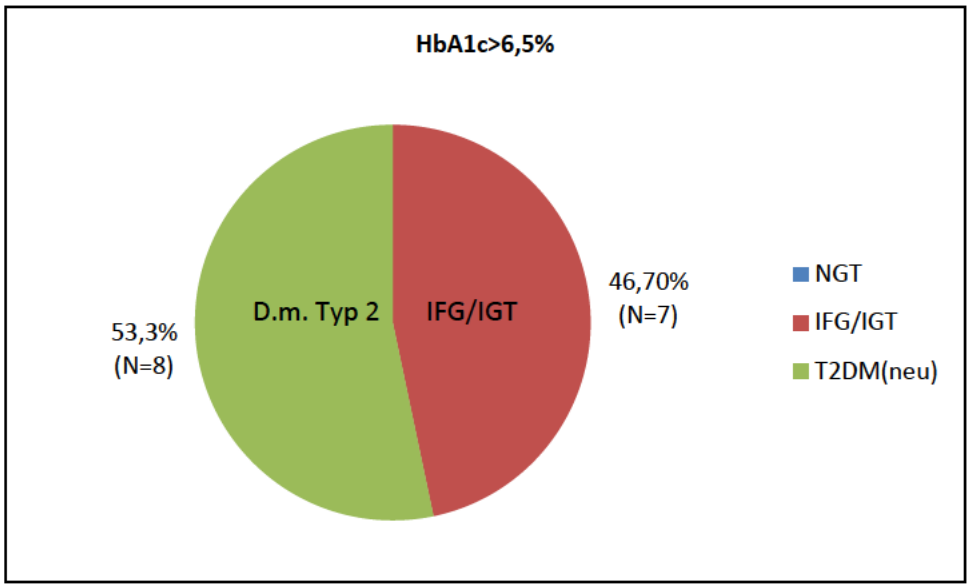


Abbildung 56: Darstellung der Personen mit einem HbA1c> 6,5% und deren Stoffwechsellage im erfolgten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008 - Juni 2009). 53,3% der Personen mit einem HbA1c> 6,5% haben auch im Glukosetoelranztest einen Diabetes mellitus Typ 2. Die restlichen 46,7% der Personen mit einem HbA1c von> 6,5% hatten im Glukosetoleranztest eine gestörte Glukosetoleranz oder erhöhte Nüchternglukose. Keiner der Personen mit Normaler Glukosetoleranz hat einen HbA1c > 6,5%. oGTT= oraler Glukosetoleranztest. NGT= normale Glukosetoleranz; IFG= erhöhte Nüchternglukose; IGT= gestörte Glukosetoleranz; T2 DM= Diabetes mellitus Typ 2.N= Anzahl. Gesamtanzahl: 15.

3.11.2 Metabolisches Profil der Personen mit erhöhtem HbA1c

3.11.2.1 Prävalenz der Hyperinsulinämie

Die Mehrheit, nämlich 55,5% (n= 61) der Personen mit Hyperinsulinämie (n= 110) weisen normwertige HbA1c-Spiegel (HbA1c< 5,7%) auf.

36,4% (n= 40) haben HbA1c-Werte zwischen 5,7 und 6,4% und gehören damit in die Gruppe mit erhöhtem Diabetesrisiko. Die restlichen 8,2% der Hyperinsulinämen haben einen HbA1c, der eine Diabetes Diagnose mit sich bringt.

Die HbA1c-Mediane der normo- und hyperinsulinämen Personen ist identisch. D.h. das Vorliegen einer Hyperinsulinämie geht nicht mit erhöhtem HbA1c einher.

Tabelle 44: HbA1c-Median und HbA1c-Verteilung (HbA1c< 5,7%, ≥5,7-6,4 %und ≥6,5%) aufgeteilt nach Insulinserumspiegel (Insulin≥ 100 U/l und Insulin< 100 mU/l) bei Personen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) N= Anzahl.

	Insulin ≥100mU/l	**Insulin <100mU/l**
Gesamtanzahl	110	65
HbA1c-Median	5,6%(4,6%; 7,2%)	5,6%(4,7%; 8,2%)
HbA1c ≤ 5,6%	N=61(55,5%)	N=34(52,3%)
HbA1c ≥ 5,7-6,4%	N=40(36,4%)	N=26(40,0%)
HbA1c≥6,5%	N=9(8,2%)	N=5(7,7%)

Analysiert man nur die Patienten mit normaler Glukosetoleranz so stellt man fest, dass etwas mehr als die Hälfte, nämlich 55,6% (n= 69) bereits eine Hyperinsulinämie haben. Von diesen 69 Personen liegen von 67 Personen die HbA1c-Werte vor. Es stellt sich heraus, dass 70,1% (n= 47) dieser Personen normale HbA1c-Werte haben, 29,9% (n= 20) haben einen HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. Keiner der Patienten mit NGT und kombinierter Hyperinsulinämie fällt durch erhöhte HbA1c-Werte (HbA1c≥ 6,5%) auf. D.h. diese Personen, welche zwar noch eine normale Glukosetoleranz haben, jedoch bereits erhöhte Insulinspiegel besitzen, fallen keineswegs durch erhöhte HbA1c-Spiegel auf!

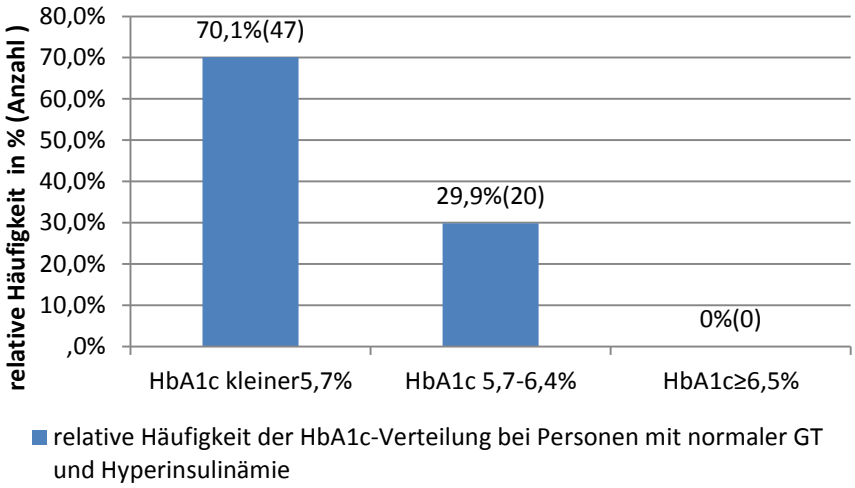


Abbildung 57: HbA1c-Verteilung bei übergewichtigen Personen mit normaler Glukosetoleranz und zudem bestehender Hyperinsulinämie (Insulin≥ 100 mU/l) im erfolgten, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). GT= Glukosetoleranz. Gesamtzahl N= 67.

3.11.2.2 Prävalenz der Insulinresistenz

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem HOMA-Index und der Höhe des HbA1c`s. Die Korrelationanalyse wurde anhand der partiellen Korrelationsanlyse durchgeführt, denn der HbA1c und HOMA-Index korrelieren beide mit dem BMI und somit wurde der BMI als Kontrollvariable verwendet. Der Korrelationskoeffizient r beträgt r= 0,282 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p< 0,001.

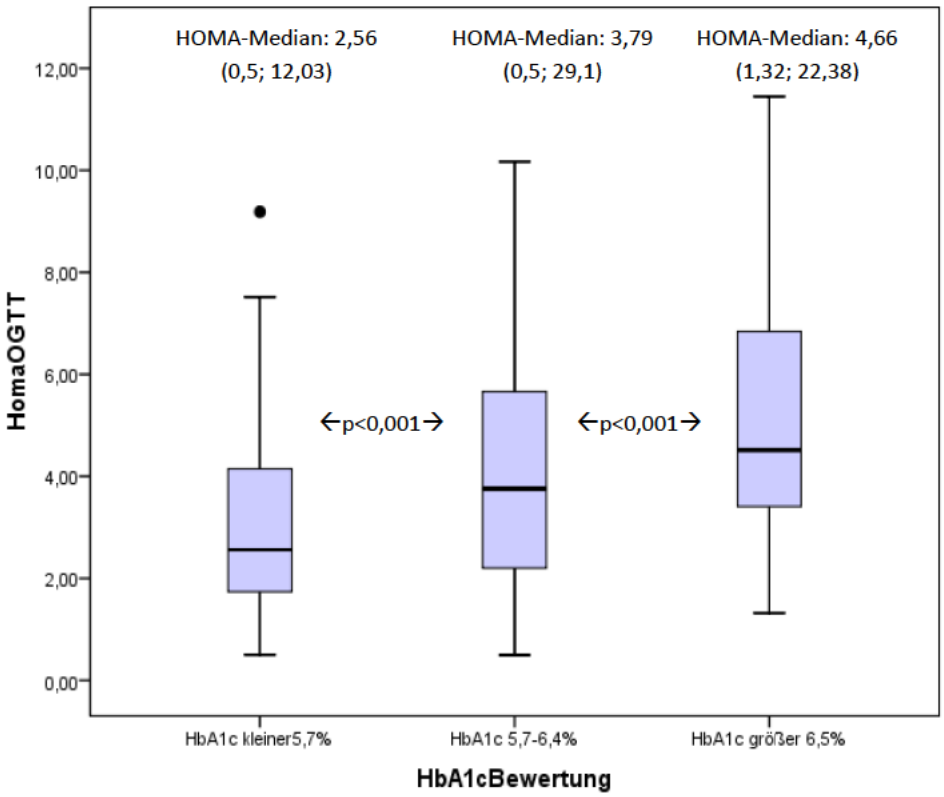


Abbildung 58: Darstellung der HOMA-Indices in Abhängigkeit der HbA1c-Einteilung bei übergewichtigen Personen .mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009)
HOMA: Homeostasis Model Assessment, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität . Statistischer Test: Kruskal-Wallis-Test . p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Hohe Signifikanz wenn p≤ 0,001. Dargestellt sind die HOMA-Index-Mediane mit in Klammern minimaler und maximaler Ausprägung. •= Ausreißer. Gesamtzahl N= 175.

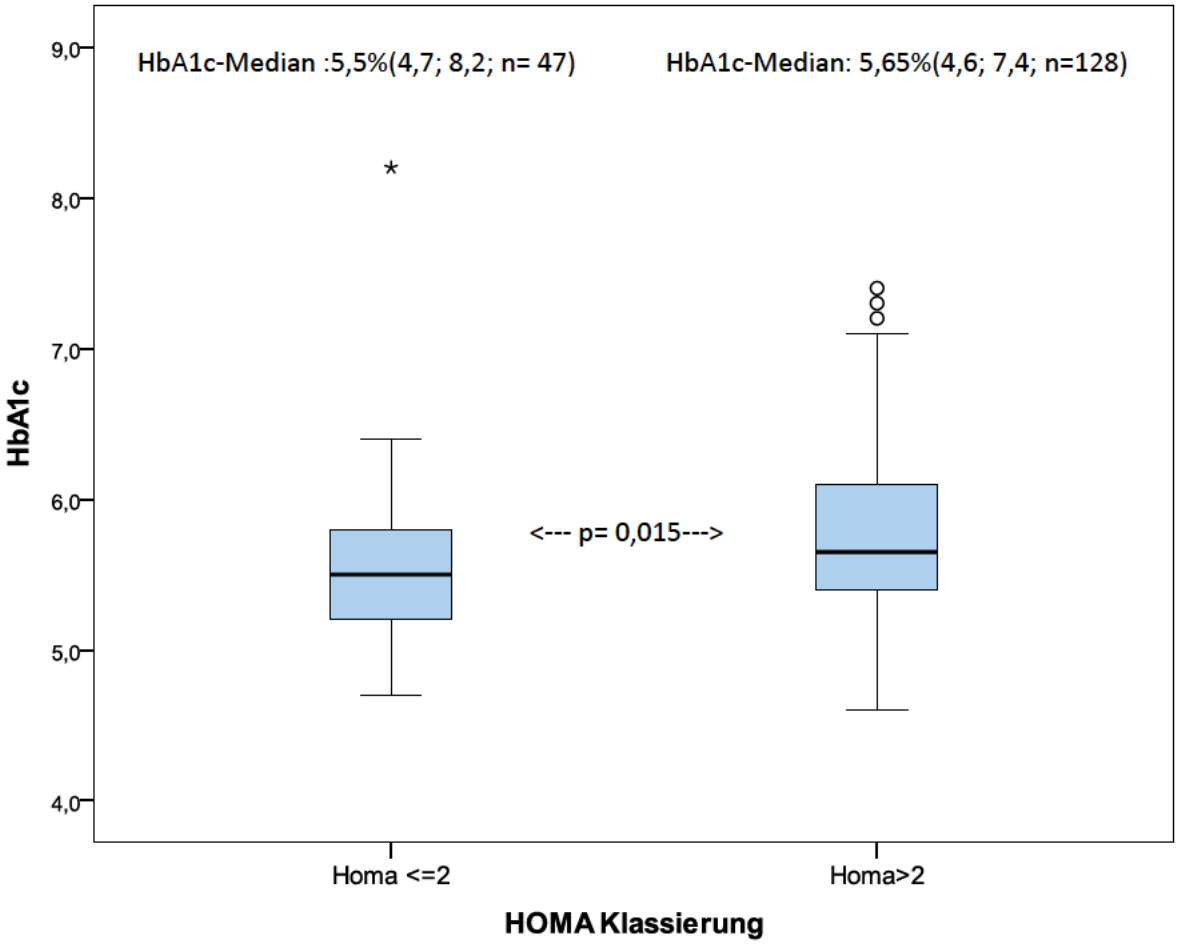


Abbildung 59: Darstellung der HbA1c-Mediane in Abhängigkeit der Insulinsensitivität/Insulinresistenz bei übergewichtigen Personen mit erfolgtem, erweiterten Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). HOMA: Homeostasis Model Assessment, als Maß der Insulinresistenz/Insulinsensitivität. Homa≤ 2,0 : Insulinsensitiv; Homa> 2,0: Insulinresistent; In Klammer: Minimum und Maximum; N= Anzahl ; Statistischer Test: Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest. p= Irrtumswahrscheiblichkeit. Signifikantes Ergebnis, wenn p≤ 0,05. * und o =Ausreißer. Gesamtzahl N= 175.

3.12 Zusammenhang zwischen Testosteronserumkonzentration und Adipositas bzw. Stoffwechellage

Von den 61 männlichen Personen lag von 35 Personen der Testosteronspiegel vor. Unter den 136 Frauen wurde von 80 der Testosteronspiegel bestimmt.

3.12.1 Zusammenhang zwischen BMI, WHR, Taillen- und Hüftumfang und der Testosteronserumkonzentration

<u>Männer:</u>

Bei der Untersuchung der männlichen Patienten zeigte sich ein starker, negativer Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel im Blut und dem Body-Mass-Index. Das heißt ein hoher BMI geht mit einer niedrigeren Testosteronkonzentration einher und umgekehrt. Der Korrelationskoeffizient beträgt r= -0,458 mit einem Irrtumswahrscheinlichkeit von p< 0,01. Für den Taillen- und Hüftumfang wie auch dem WHR konnte kein Zusammenhang mit dem Testosteronspiegel eruiert werden.

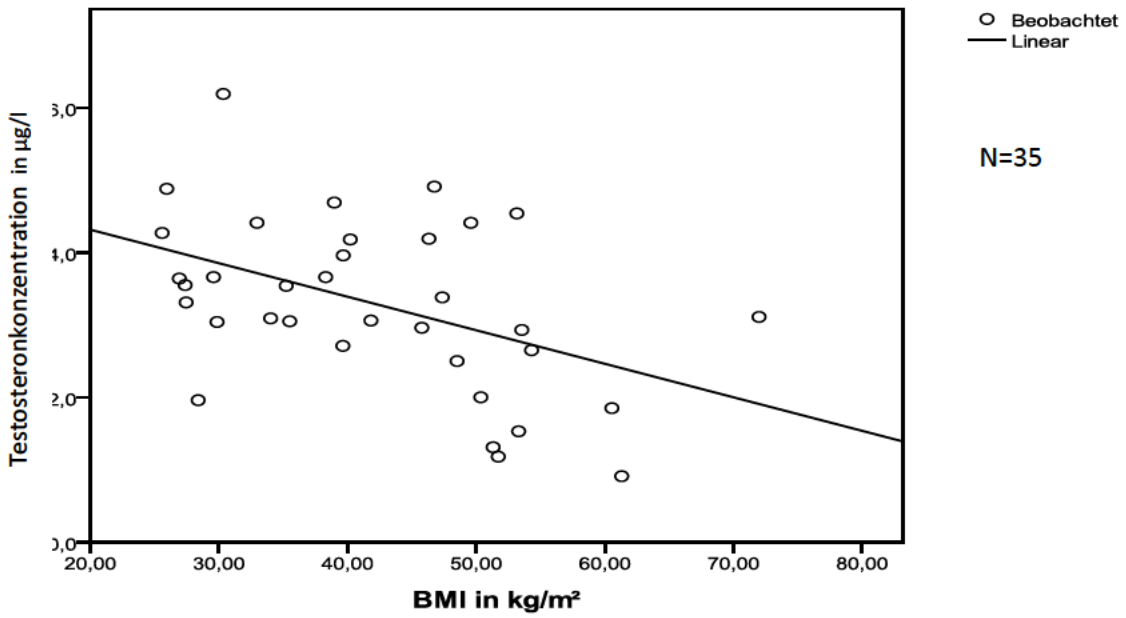


Abbildung 60: Zusammenhang zwischen dem BMI und der Serumtestosteronkonzentration übergewichtiger Männer mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Die Verteilung der Punktwolke entlang der sinkenden Korrelationsgeraden entspricht den 35 männlichen Personen. Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0,458 und zeigt einen inversen Zusammenhang an. (r= -0,458; p< 0,01; n= 35). Stat. Test: Pearson Korrelationsanalyse. Abkürzungen: r= Korrelationskoeffizient; p= Irrtumswahrscheinlichkeit; n= Anzahl; BMI= Body-Mass-Index, Sig. Test, wenn p≤ 0,01.

Frauen:

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und den untersuchten Parametern. Siehe Tabelle 46.

Tabelle 45: Zusammenhang zwischen Serumtestosteron Hüft, -Taillenumfang, WHR und BMI der untersuchten, übergewichtigen Frauen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) WHR= Waist to hip ratio; BMI= Body-Mass-Index; Korrelationsanalyse nach Pearson. r= Korrelations-koeffizient, p= Irrtumswahrschienlichkeit, N= Anzahl; Sig. Test, wenn p≤ 0,05.

		Taillenumfang in cm	Hüftumfang in cm	Waist to hip ratio	BMI in kg/m²
Testosteron	Korrelation nach Pearson	r=0,18	r=0,20	r=0,04	r=0,20
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,24	p=0,19	p=0,81	p=0,07
	N	44	44	44	80

3.12.2 Zusammenhang zwischen Hyperinsulinämie/ Insulinresistenz/ HbA1c/ Nüchternblutglukose und dem Testosteronspiegel

Männer:

Es konnte weder ein Zusammenhang zwischen der Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, dem HbA1c oder der Nüchternglukosekonzentration mit dem Testosteronspiegel festgestellt werden.

Im Vergleich der Serumtestosteronkonzentrationen zwischen der Gruppe mit der normalen Glukosetoleranz und dem auffälligen Glukosetoleranztest zeigte sich trotz ersichtlichem Unterschied keine Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test. Die Gruppe der Männer mit normaler Glukosetoleranz hatte einen Testosteron-Median von 3,54 µg/l (1,5 µg/l; 6,2 µg/l; n= 21) wohingegen der Median unter den Männern mit auffälligem oGTT bei 3,185 µg/l (0,9 µg/l; 4,9 µg/l) lag.

Tabelle 46: Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, HbA1c und Nüchternblutglukose mit dem Testosteronspiegel im Serum bei übergewichtigen Männern mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009) Test: Pearson-Korrelationsanalyse . r= Korrelationskoeffizient, N= Anzahl, p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Hyperinsulinämie: Insulinserumkonzentration ≥100mU/l. HOMA-Index= Homeostasis Model Assessment-Index, als Maß der Insulinresistenz. Nüchtern-BZ= Nüchternblutglukose. Sig. Test, wenn p≤ 0,05.

		HOMA-Index	Hyperinsulinämie	HbA1c	Nüchtern–BZ
Testosteron	Korrelation nach Pearson	r=-0,31	r=0,16	r=-0,08	r=-0,24
	Signifikanz p (2-seitig)	p=0,07	p=0,37	p=0,65	p=0,17
	N	34	34	34	35

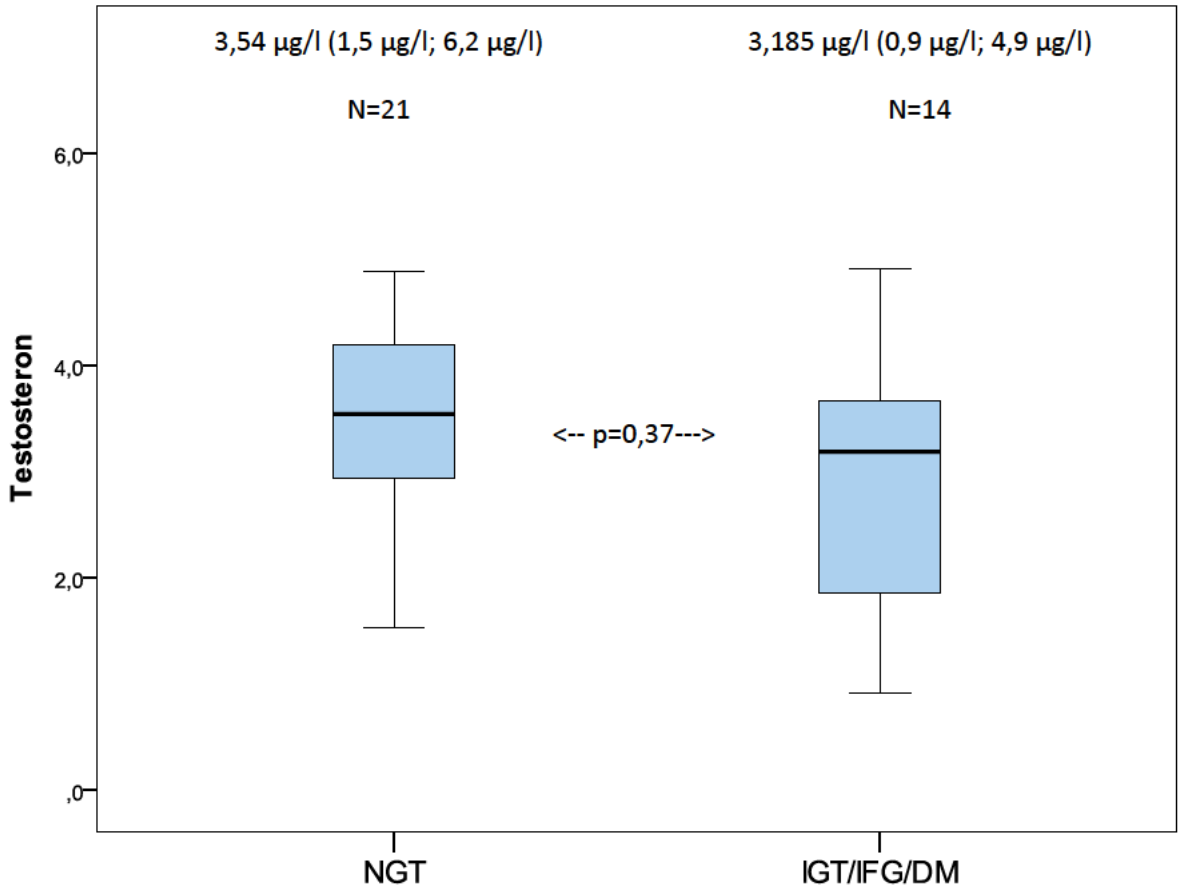


Abbildung 61: Darstellung der Testosteron-Mediane mittels Boxplots in Abhängigkeit der Glukosetoleranz bei übergewichtigen Männern mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). NGT= Normale Glukosetoleranz; IGT= Gestörte Glukosetoleranz; IFG= Erhöhte Nüchternglukose; DM= Diabetes mellitus Typ 2. N= Anzahl der Fälle; Dargestellt ist der Median mit minimaler und maximaler Ausprägung, y-Achse: Testosteronkonzentration in µg/l . Statistischer Test: Mann-Whitney-U-Unabhängigkeitstest, p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikant, wenn p≤ 0,05 damit kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen.

Frauen:

Bei den Frauen konnte zwischen der Höhe des HbA1c`s und dem Testosteronspiegel ein negativ, linearer Zusammenhang gesehen werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p betrug 0,02.

Für den HOMA-Index, die Hyperinsulinämie oder den Nüchternblutglukosespiegel ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Testosteronserumkonzentration.

Tabelle 47: Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, HbA1c und Nüchternblutglukose mit dem Testosteron- bzw. Östradiolspiegel im Serum bei übergewichtigen Frauen mit erfolgtem Glukosetoleranztest (Universitätsklinikum Ulm 2008-Juni 2009). Test: Pearson-Korrelationsanalyse. r= Korrelationskoeffizient, N= Anzahl, p= Irrtumswahrscheinlichkeit. Hyperinsulinämie: Insulinserumkonzentration ≥100mU/l. HOMA-Index= Homeostasis Model Assessment , als Maß der Insulinresistenz. Nüchtern-BZ= Nüchternblutglukose. Signifikante Korrelation zwischen Testosteron und HbA1c. Sig. Test, wenn p≤ 0,05.

		HOMA-Index	Hyperinsulinämie	HbA1c	Nüchtern-BZ
Testosteron	Korrelation nach Pearson	r=0,08	r=0,05	**r=-0,26**	r=-0,12
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,51	p=0,66	**p=0,02**	p=0,28
	N	77	77	**76**	80

4 Diskussion

4.1 Auswahl der Patienten/ Größe des Kollektivs

Beim untersuchten Kollektiv handelt es sich um 197 übergewichtige Personen mittleren Alters (Mittelwert: 44,24 Jahre), welche in der endokrinologischen Ambulanz wegen Verdacht auf eine Stoffwechselstörung vorstellig wurden. Damit ergibt sich ein vorselektioniertes Patientengut, d.h. Personen welche bereits beim Hausarzt durch Übergewicht und andere prädisponierende Faktoren für das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 auffielen. Wegen dieser Vorselektion ist die hohe Prävalenz an Kohlenhydratstoffwechselstörungen als eingeschränkt repräsentiv zu bewerten.

4.2 Diskussion gegliedert nach Fragestellungen

4.2.1 Berechnung der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 und den Prä-Diabetesformen (IFG, IGT, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz) im Kollektiv Übergewichtiger und deren Abhängigkeit vom Grad der Fettleibigkeit

Beim untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich ausschließlich um übergewichtige Personen. Der BMI-Median der 197 untersuchten Personen lag bei 36,84 kg/m² (Min: 25,06 kg/m²; Max: 71,99 kg/m²). Von den 197 Patienten hatten 22,8% (n= 45) eine Präadipositas, 20,3% (n= 40) eine Adipositas Grad 1, 19,3% (n= 38) eine Adipositas Grad 2 und 37,6% (n= 74) eine Adipositas Grad 3.

Studien zur Folge steigt mit zunehmendem Körpergewicht das Risiko für eine Glukosestoffwechselstörung. So ist eine gestörte Glukosetoleranz ebenso wie ein manifester Diabetes mellitus mit Übergewicht assoziiert (Chan JM et al. 1994; Colditz GA et al., 1995)

Die in dieser Arbeit errechnete Prävalenz für das Vorliegen eines neu über den oGTT diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 lag bei 7,6% (n= 15). Weitere 14,2% (n= 28) der untersuchten, übergewichtigen Personen hatten eine erhöhte Nüchternglukose. Eine gestörte Glukosetoleranz lag bei 14,7% (n= 29) der Personen vor.

Zusammengefasst lag bei insgesamt 36,5% (n= 72) der Personen bereits eine mehr oder minder ausgeprägte Kohlenhydratstoffwechselstörung vor. Die restlichen 63,5% (n= 125) hatten eine noch normale Glukosetoleranz im Glukosetoleranztest.

Verglichen mit der 2003 erschienen Veröffentlichung der Augsburger KORA-Survey 2000, in der knapp über 1300 vermeintlich gesunde, übergewichtige Personen einen oralen Glukosetoleranztest erhielten, liegt die Prävalenz eines über den oralen Glukosetoleranztest neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 in vergleichbarer Höhe. Das in der KORA Studie untersuchte Augsburger Kollektiv hatte zwar einen etwas niedrigeren BMI-Mittelwert (29 kg/m²), als in dem hier vorliegenden Patientengut (36,84 kg/m²), jedoch handelte es sich bei den untersuchten Personen der KORA-Studie um ein etwas älteres Patientenkollektiv (55-74 Jahren versus 44,24 Jahre). Da mit steigendem Alter und mit steigendem Gewicht das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu bekommen zunimmt, (Böhm B., Hien P., 2010 c; Chan et al., 1994; Colditz GA et al., 1995; Giani G. et al., 2004) relativieren sich die beiden Einflussfaktoren. Damit werden die zwei Studien miteinander vergleichbar. In der KORA-Studie lag die Prävalenz des unentdeckten Diabetes mellitus Typ 2 bei 8,2%, die der gestörten Glukosetoleranz bei 16,4% und die der erhöhten Nüchternglukose bei 7,2% (Rathmann W., 2003). Damit hatten zusammengefasst 31,5% einen bereits auffälligen Glukosetoleranztest. Die restlichen 69,5% hatten eine noch normale Glukosetoleranz.

Die vorbekannte Diabetesprävalenz kam im Augsburger Kollektiv bei 8,7% zu liegen. Die somit errechnete Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus wäre in dieser Bevölkerungsgruppe doppelt so hoch wie angenommen (Rathmann W., 2003).

Das bedeutet, dass 50% der Diabetiker nicht diagnostiziert sind und die Dunkelziffer an Diabetikern sehr hoch zu sein scheint! Laut dem aktuellen „Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2012“ steigt die Diabetesprävalenz seit mehreren Jahren kontinuierlich an. Im Jahr 1998 lag sie bei 5,9% und stieg auf 8,9% im Jahr 2007 an (Hauner H., 2012). Gründe hierfür werden in der erhöhten Lebenserwartung und der Zunahme von Risikofaktoren, wie die zunehmende Fettleibigkeit und ein bewegungsarmer Lebensstil gesehen (Kolb, Mandrup-Poulsen, 2010; van Dieren et al., 2010). Zudem beschrieb Hauner im bereits oben genannten „Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2012“, dass aktuell keine bevölkerungsbasierten Schätzungen zur Diabetesprävalenz, welche auf etablierte Methoden wie dem HbA1c oder dem oralen Glukosetoleranztest beruhen, für Deutschland vorliegen (Hauner H., 2012). Fest steht, dass in Deutschland eine Vielzahl an Diabetikern nicht diagnostiziert

sind und damit die tatsächliche Prävalenz eines Diabetes mellitus bei über 10% zu liegen kommt (Rathmann et al., 2004; Hauner H., 2012).

Der Zusammenhang zwischen der Adipositas und dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 ist bekannt und bereits in einer Vielzahl von Studien beschrieben (Nguyen NT et al., 2008; Hauner H. et al., 2007; Böhm B., Hien P., 2010 b; Chan et al., 1995; Colditz GA et al., 1995). Demnach sind 85% der Diabetiker adipös (Böhm, Hien, 2010 b).

In der KORA-Studie hatten die neu diagnostizierten Diabetiker ebenfalls höhere Body-Mass-Indices als normoglykäme Personen (Rathman et al., 2003). Aus der Nurses Health Study geht hervor, dass Frauen mit einem Body-Mass-Index von über 30 kg/m^2 ein 28 mal höheres Risiko haben einen Diabetes zu entwickeln, als Frauen mit Normalgewicht. Bei einem BMI von über 35 kg/m² ist das Risiko sogar um 93 mal höher als bei Frauen mit einem BMI <22 kg/m² (Colditz et al., 1995).

Auch bei Männern ist das Risiko ab einem BMI von 35 kg/m² um das 60 fache erhöht. Dies konnte in der Health Professional Follow-up-Studie gezeigt werden (Chan JM et al., 1994).

All diese Studien zeigen auf, dass Diabetes mellitus mit Adipositas einhergeht, bzw. es wurde das Diabetesrisiko von Normalgewichtigen mit Übergewichtigen verglichen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden explizit nur übergewichtige Personen untersucht, so dass ein Diabetes mellitus Prävalenzvergleich zwischen Normalgewichten und Übergewichtigen nicht möglich war. Jedoch konnte untersucht werden ob mit Zunahme des Grades der Adipositas auch die Prävalenz einer pathologischen Stoffwechsellage zunimmt, d.h. ob ein lineares Verhältnis zwischen dem Grad der Fettleibigkeit und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus besteht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gruppe der Personen mit normaler Glukosetoleranz einen niedrigeren BMI-Median (35,9 kg/m²) hatten, als die Gruppe der Personen mit auffälligem oGTT (38,9 kg/m²). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Damit konnte kein lineares Verhältnis zwischen dem Grad des Übergewichts und dem Auftreten eines Diabetes mellitus gezeigt werden.

Gleiche Fragestellung, d.h. die Frage nach dem linearen Zusammenhang zwischen Adipositas und Diabetes mellitus Typ2 wurde in einer kleinen Studie unter Pima-Indianern und Europäern untersucht. Der Stamm der Pima-Indianer eignet sich aufgrund ihrer

Homogenität und überdurchschnittlich hohen Neigung zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 hervorragend für Studien zur Untersuchung der Genese der Erkrankung. Im Rahmen dieser Studie wurde gezeigt, dass mit zunehmender Adipositas die Insulinsensitivität zwar abfällt, dieser Zusammenhang jedoch nicht streng linear zu sein scheint. Demnach kam es bei schwer adipösen Pima-Indianern trotz weiterer Zunahme der Adipositas zu keinem weiteren Absinken der Insulinsensitivität und damit zu keinem weiteren Anstieg der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2(Bogardus C et al., 1985).

4.2.2 Prävalenz der Hyperinsulinämie und Analyse der Insulinsekretionsdynamik in Abhängigkeit der Glukosetoleranz

Die im vorliegenden Patientengut errechnete Prävalenz für das Vorliegen einer Hyperinsulinämie lag bei 60,73%. Das heißt bei mehr als der Hälfte der untersuchten übergewichtigen Personen lag ein Seruminsulinspiegel von >100mU/l vor. Interessanterweise waren unter den Personen, welche nach den oGTT-Kriterien eine „normale Glukosetoleranz“ hatten, bereits 55,6% hyperinsulinäm.

In der Insulinsekretionsanalyse zeigte sich, dass in keiner der vier Stoffwechselgruppen (normale Glukosetoleranz, erhöhte Nüchternglukose, gestörte Glukosetoleranz und neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2) eine physiologisch frühe, kurze Insulinausschüttung nach Glukosereiz zu vernehmen war. Hingegen kam es zu einer späten, kompensatorischen und lang anhaltenden Insulinausschüttung. Der maximale Insulinserumspiegel kam in der Gruppe der normalen Glukosetoleranz und der erhöhten Nüchternglukose in der 60. Minute zu liegen. Bei den Personen mit gestörter Glukosetoleranz und den neu diagnostizierten Diabetikern lag das Sekretionsmaxium in der 120. Minute nach Glukosereiz.

Das Fehlen der ersten Phase der Insulinsekretion und die kompensatorische, überhöhte und späte Insulinausschüttung welche für einen Diabetes mellitus Typ 2 charakteristisch ist, konnte bereits in allen vier Stoffwechselgruppen gesehen werden (Böhm B., Hien P; 2010 b). Damit wurde gezeigt, dass selbst unter den übergewichtigen Personen mit scheinbar normaler Glukosetoleranz eine bereits pathologische Insulinsekretionsdynamik vorliegt! So lag bei den Personen mit normaler Glukosetoleranz der Insulinmedian-Peak

bei überhöhten 97,95 mU/l in der 60.Minute. Selbst 3 Stunden nach der Glukosebelastung lag die Insulinkonzentration im Serum noch deutlich über dem Ausgangswert. Dies spiegelt die bereits bestehende Insulinresistenz und die reaktiv, überhöhte Insulinsekretion zum Erreichen eines normalen Glukoseserumspiegels unter den übergewichtigen, normoglykämen Personen wieder.

Die Aussage von Böhm (Böhm B., Hien P., 2010 b), dass im Rahmen des metabolischen Syndroms bzw. Diabetes mellitus Typ 2 die frühe Insulinantwort kontinuierlich abnimmt konnte somit sehr gut nachvollzogen werden. Konform der Beschreibung von Böhm, dass der früh entdeckte Diabetiker noch erhöhte Insulinwerte aufweisen kann, hatten die hier neu diagnostizierten Diabetiker ebenfalls noch erhöhte Insulinserumspiegel mit einem späten Insulinpeak von 101,1 mU/l in der 120 Minute.

4.2.3 Prävalenz der Hyperinsulinämie und Insulinsekretionsdynamik in Abhängigkeit vom Grad der Adipositas

Als weiteres Ziel der Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hyperinsulinämie und dem Grad des Übergewichts analysiert. Laut einem Artikel von Wirth haben die meisten Menschen mit einem BMI über 30 kg/m² eine postprandiale Hyperinsulinämie (Wirth, 2006).

Im hier untersuchten Kollektiv konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Vorliegen einer überschießenden Insulinsekretion gezeigt werden. Demnach stieg die Prävalenz der Hyperinsulinämie gleichsam mit dem Grad der Adipositas an. Damit konnte gezeigt werden, dass mit Zunahme des Grades der Fettleibigkeit, die Insulinresistenz und die daraus resultierende Hyperinsulinämie signifikant zunimmt. So lag die Prävalenz der Hyperinsulinämie in der Gruppe der Präadipositas bei 12,1%, der Adipositas Grad 1 bei 19,8%, Adipositas Grad 2 bei 23,3% und beim Adipositas Grad 3 bei 44,8%. Konform dessen hatte die Gruppe der Hyperinsulinämen einen BMI-Median von 39,02 kg/², wobei der BMI-Median der Normoinsulinämen bei nur 31,58 kg/m² lag.

In der einfachen Korrelationsanalyse konnten signifikante Zusamenhänge zwischen dem BMI und der Insulinserumkonzentrationen zu allen sechs Abnahmezeitpunkten errechnet

werden. Je höher der BMI desto stärker stieg der Insulinserumspiegel nach Glukosereiz an. Für die Nüchtern-Insulinspiegel ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gewichtsgruppen. Demnach hatten Personen mit einer Präadipositas einen Nüchtern-Insulinspiegel von 8,0 mU/l (min: 3,3 mU/l; max 24,6 mU/l) und die Adipösen 3. Grades einen Nüchtern-Insulin-Median von 19,5mU/l (min: 3,1 mU/l; max: 121,5 mU/l). Vergleicht man den maximalen Insulinpeak zwischen den Gruppen, so hatten die Präadipösen einen maximalen Peak von 74,1mU/l (min: 25,3 mU/l; max: 204,5 mU/l), wobei die Adipösen 3.Grades einen deutlich höheren Peak von 131,6mU/l (min: 36,3 mU/l; max: 1000 mU/l) aufzeigten. Der Insulinsekretionspeak lag in allen Adipositas-Gruppen in der 60. Minute.

Auch in bereits vorliegenden Studien wurde der Zusammenhang zwischen BMI und Hyperinsulinämie beschrieben. Nach Lakka haben Männer mit Übergewicht (BMI ≥26,7 kg/m²) ein 6 mal höheres Risiko für die Entwicklung einer Hyperinsulinämie als Männer mit Normalgewicht (BMI <24,4 kg/m²) (Lakka HM et al., 2002).

Die Biosynthese des Hormons Insulin erfolgt über ein Vorläuferpeptid, das Präproinsulin bzw. Proinsulin. Das Proinsulin unterscheidet sich vom fertigen Insulin nur noch durch die C-Sequenz. Beim Ansteigen des Blutglukosespiegels schneiden Peptidasen intrazellulär die C-Sequenz aus dem Proinsulin heraus und es entsteht das aktive Insulin. Das aktive Insulin wird dann mit seinem C-Peptid aus den Langerhanszellen des Pankreas ins Blut ausgeschüttet. Während das aktive Insulin bereits nach seiner Sekretion bis zu 50% in der Leber wirkt und abgebaut wird, wird das C-Peptid nicht über die Leber extrahiert. Dadurch scheint das C-Peptid im Vergelich zum Insulin eine bessere Information zur Sekretionsleistung der ß-Zellen zu geben (Böhm, Hien; 2010 a; Horn F. et al., 2005).

Bislang liegen keine Normwerte für den C-Peptid-Anstieg nach Glukosereiz, bzw. für die C-Peptid-Nüchternkonzentration vor. Laut Böhm ist bei Gesunden eine Nüchtern-C-Peptid-Konzentration von 1,0 - 2,0 ng/ml zu erwarten. Der postprandiale Anstieg sollte zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml sein. Im Gegensatz dazu ist bei Personen mit Vorliegen eines metabolischen Syndroms sowohl mit einem erhöhten Nüchtern-C-Petidspiegel als auch einem erhöhten C-Peptid-Anstieg nach Glukosereiz zu rechnen. So werden bei diesen Personen C-Peptid-Werte von über 4 - 20 ng/ml postprandial erwartet (Böhm, Hien; 2010 a).

Im hier untersuchten Kollektiv konnte gezeigt werden, dass mit Zunahme des Übergewichts die C-Peptidkonzentration im Serum zu allen Abnahmezeitpunkten signifikant zunahm.

Die Nüchtern-C-Peptidspiegel lagen im Kollektiv zwischen 2,6 - 4,0 ng/ml. Der 2 Stunden-Wert nach Glukosebelastung kam zwischen 9,5 - 14,2 ng/ml zu liegen.

Selbst Personen mit im oGTT normaler Glukosetoleranz, hatten einen erhöhten Nüchtern-C-Peptidspiegel und einen überhöhten Anstieg nach Glukosereiz. Der Nüchtern-C-Peptid-Wert stieg von 2,6 ng/ml auf einen in der 60. Minute maximalen Wert von 11,2 ng/ml an.

4.2.4 Prävalenz der Insulinresistenz und deren Abhängigkeit vom Grad der Adipositas und der Glukosetoleranz

Für die der Hyperinsulinämie vorausgehende Insulinresistenz, welche in der vorliegenden Studie mittels dem HOMA-Index erfasst wurde, konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden: Der HOMA-Index-Median des Kollektivs kam bei erhöhten 3,0637 (min: 0,5; max: 29,1) zu liegen.

Interessanterweise lag der HOMA-Index-Median unter den Personen mit im oGTT normaler Glukosetoleranz bei bereits erhöhten 2,4.

Teilt man die Probanden anhand des HOMA-Index in insulinsensitive und insulinresistente Personen auf, so sind 72,25% mit einem Insulinindex von >2,0 insulinresistent und 27,75% der Personen insulinsensitiv. Die Gruppe der Insulinsensitiven hatte hierbei einen signifikant niedrigeren BMI, als die Gruppe der Insulinresistenten (30,34 kg/m² versus 39,65 kg/m²).

Bereits 1993 beschreiben Kahn et al. einen inversen Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und Insulinsensitivität (Kahn et al., 1993). So steigt die Insulinresistenz mit zunehmender Fettmasse an (Wirth, 2006).

Auch hier konnte ähnlich der Hyperinsulinämie ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen dem HOMA-Index-Median, als Maß der Insulinresistenz und dem Body-Mass-Index bestätigt werden. Die Korrelationsanalyse nach Pearson für die Korrelation zwischen HOMA-Index und BMI ergab einen Korrelationskoefizient von r= 0,451 mit

einem signifikanten p-Wert von p< 0,001! D.h. je höher der BMI, desto höher liegt der HOMA-Index und damit die Insulinresistenz.

Anzumerken bleibt, dass nicht alle Personen mit einem BMI von >30 kg/m² erhöhte HOMA-Indices haben, gleichwohl es signifikante Unterschiede bezüglich des HOMA-Medians zwischen den Gewichtsgruppen gibt.

Im Jahr 2000 wurde in einer kardiologischen Fachzeitschrift von Joost veröffentlicht, dass die Insulinresistenz eine obligatorische Folge von Adipositas zu sein scheint und zu 100% bei einem BMI von >30 kg/m² auftrete (Joost, 2000). Dies konnte im hier vorliegenden Kollektiv widerlegt werden. Wie bereits oben genannt sind unter den übergewichtigen Personen nicht 100% insulinresistent, sondern 27,75% der Personen sind insulinsensitiv. Zudem wurde ein lineares Verhältnis zwischen dem Grad der Fettleibigkeit und dem Grad der Insulinresistenz von Joost beschrieben (Joost, 2000). Wiederlegt wurde diese Aussage durch die bereits oben erwähnte Studie unter Pima-Indianern und Europäern welche zeigte, dass mit zunehmender Adipositas die Insulinsensitivität zwar abfällt, hier jedoch kein streng linearer Zusammenhang besteht. Demnach kam es bei schwer adipösen Pima-Indianern, trotz weiterer Zunahme der Adipositas, zu keinem weiteren Absinken der Insulinsensitivität (Bogardus C et al., 1985). In einer weiteren Studie zur Identifizierung von insulinresistenten Individuen waren 17% der übergewichtigen und adipösen Probanden relativ insulinsensitiv (McLaughlin T et al., 2003). Diese Ergebnisse und auch andere Studien lassen darauf schließen, dass es durchaus auch adipöse Personen gibt, die keine Kohlenhydratstoffwechselstörung haben. Damit scheint es eine benigne Form der Adipositas zu geben (Reaven GM, 2008; Stefan N et al., 2008 b).

4.2.5 Benigne und Maligne Adipositas - Differenzierung über das Fehlen bzw. Vorliegen einer Fettleber?

Studien zur Folge haben circa 25 - 30 % der übergewichtigen Menschen eine gutartige, benigne Form der Adipositas. Bei dieser benignen Form der Adipositas soll trotz Übergewicht kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diabetes Typ 2, Insulinresistenz und den daraus resultierenden kardiovaskulären Erkrankungen vorliegen (Reaven GM, 2008; Stefan N. et al., 2008 b). Wie bereits oben erwähnt gibt es auch in dem hier

untersuchten Kollektiv übergewichtige Personen, die weder einen Diabetes noch einen Prädiabetes, wie eine Insulinresistenz, eine Hyperinsulinämie oder eine gestörte Glukoseoleranz haben. Es konnten zwar signifikante Zusammenhänge zwischen dem BMI und den untersuchten Formen der Glukosestoffwechselstörungen gezeigt werden, jedoch sind bei weitem nicht alle untersuchten, übergewichtige Personen von einer Stoffwechselstörung betroffen.

Ein Ziel dieser Studie war es die Personen mit maligner Adipositas, das heißt übergewichtige Personen mit resultierender Kohlenhydratstoffwechselstörung, zu typisieren und einen Phänotyp zu identifizieren. Dadurch könnten diese kranken Übergewichtigen besser erkannt werden. Zudem könnte man bereits vor der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 oder gar resultierenden kardiovaskulären Ereignissen intervenieren.

4.2.6 Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Fettleber und dem Vorliegen einer Kohlenhydrat- oder Fettstoffwechselstörung

Laut Professor Stefan und seinen Kollegen der Universität Tübingen sind die gefährdeten, insulinresistenten Übergewichtigen am besten über das Vorliegen einer Fettleber zu identifizieren. In der hierzu 2008 veröffentlichten Studie bekamen 314 übergewichtige Personen eine MRT-Untersuchung zur Analyse der Körperfettverteilung und einen oralen Glukosetoleranztest zur Untersuchung der Insulinresistenz. Als insulinresistent wurden Personen mit einem HOMA-Index von ≥2,5 definiert. Es wurde gezeigt, dass die Fettleber (ektopes Fett) ein wichtigerer Prädiktor für die Insulinresistenz und somit der Entwicklung eines Diabetes mellitus darstellt, als das viszerale Bauchfett (Stefan N. et al, 2008 b). 2010 erschien hierüber eine Dissertation von Gros K. mit dem Titel: „Identifizierung und Charakterisierung der benignen Adipositas“ (Gros K, 2010).

Laut Professor Stefan unterschieden sich die gesunden, insulinsensitiven Übergewichtigen von den kranken, insulinresistenten Übergewichtigen nicht in der Höhe des BMI`s, des Taillenumfang oder bezüglich des Volumens der viszeralen Fettmasse. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den insulinresistenten Übergewichtigen und den insulinsensitiven Übergewichtigen sei der Leberfettgehalt (Stefan N. et al, 2008 b;

Stiefelhagen ,2012). Bestärkt wurde diese Aussage durch eine weitere Studie von Kantartzis. Dieser publizierte im Jahr 2010, dass die Fettleber der wichtigste Faktor für das Fortschreiten eines Prädiabetes darstellt (Kantartzis K., 2010).

Konform der Tübinger Studie hatten im hier untersuchten Kollektiv Übergewichtige mit Vorliegen einer Fettleber signifikant höhere HOMA-Indices, als Personen ohne Fettleber (Stefan N. et al, 2008 b). So lag der Median des HOMA-Index bei den Patienten mit Fettleber mit 3,6 (min: 0,5; max: 29,10 bei n= 65) deutlich höher als der Median der Patienten ohne Fettleber. Dieser lag bei lediglich 1,74 (min: 0,68; max: 4,18 bei n= 15). Dieser ersichtliche Unterschied zwischen den zwei Gruppen konnte mit einem $p< 0,001$ im Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest als signifikant errechnet werden. In der Spearman Korrelationsanalyse ergab sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Fettleber und dem HOMA-Index. Es ergab sich ein $r= 0,411$ mit einem $p< 0,001$.

Teilte man das Kollektiv in insulinresistente und insulinsensitive Personen auf, so hatten von den 72,25% insulinresistenten übergewichtigen Personen im Kollektiv 91,5% (n= 54) eine Steatosis hepatis. Im Vergleich dazu, lag die Fettleberprävalenz unter den 27,75% insulinsensitiven übergewichtigen Personen bei nur 52,4% (Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest, $p< 0,001$). Da jedoch sowohl die Insulinresistenz, als auch die Prävalenz der Fettleber mit dem BMI korrelieren, wurde eine partielle Korrelationsanalyse mit dem BMI als Kontrollvariable durchgeführt. Auch hier bestätigte sich die signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Insulinresistenz und dem Auftreten einer Fettleber unabhängig vom BMI ($r= 0,345$; $p= 0,002$).

Damit scheint das Auftreten einer Fettleber, unabhängig vom BMI, signifikant häufiger mit dem Vorliegen einer Insulinresistenz einherzugehen.

Für die anderen Vorformen eines Diabetes mellitus Typ 2 wie der Hyperinsulinämie, der gestörten Glukosetoleranz oder dem Vorliegen einer erhöhten Nüchtern-Glukose ergaben sich folgende Zusammenhänge mit dem Vorliegen einer Fettleber:
Personen mit Fettleber hatten zu 66,2% eine Hyperinsulinämie. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz einer Hyperinsulinämie unter den Personen ohne Fettleber bei nur 40,0% Diese Prävalenzunterschiede errechneten sich als nicht signifikant. Die Rolle des Hyperinsulinismus in der Ätiologie und Pathogenese der Fettleber ist bislang noch unklar.

Einerseits kommt es durch die Hyperinsulinämie zur hepatischen De-novo-Lipogenese und damit zur Fettleber (Browning et al., 2004) und anderseits reduziert eine konsquente Insulintherapie bei manifestem Diabetes mellitus den Fettgehalt der Leber (Hatzitolios A. et al., 2004).

Bezüglich der Stoffwechsellage im oralen Glukosetoleranztest ergab sich bezüglich der Fettleberprävalenz folgender Zusammenhang:

Unter den Personen mit Fettleber hatten 45,6% im oGTT eine mehr oder minder ausgeprägte Kohlenhydratstoffwechselstörung (IFG, IGT oder einen neu diagnostizierten Diabetes mellitus). Im Vergleich dazu hatten Personen ohne Fettleber nur zu 20% eine Kohlenhydratstoffwechselstörung im oGTT. Im Kruskall-Wallis-Test zeigte sich hierfür jedoch kein signifikanter Unterschied.

Geht man von der Fettleber als Prädiktor eines Diabetes aus, so wäre anzunehmen, dass die Prävalenz der Fettleber unter den Personen mit manifestem Diabetes bei 100% liegt. Tatsächlich liegt nach aktueller Studienlage die Prävalenz der Fettleber unter Personen mit Übergewicht und Diabetes bei nur 70 - 90% (Stefan N. et al., 2011, Bellantani S et al, 2000).

Im hier untersuchten Kollektiv hatten jedoch 100% der Diabetiker, 92,9% der Personen mit erhöhter Nüchternglukose, 83,3% der Personen mit gestörter Glukosetoleranz, 91,5% der Insulinresistenten und 87,8% der Hyperinsulinämen eine Fettleber. Dies ergibt zusammengefasst eine Fettleberprävalenz von 90,16% unter den Personen mit jeglicher Form einer Kohlenhydratstoffwechselstörung. Diese Prävalenzunterschiede waren nicht signifikant.

Damit scheint das Auftreten einer Fettleber nur signifikant häufiger mit einer Insulinresistenz einherzugehen.

Nach aktueller Studienlage stellt die Fettleber nicht nur eine hepatologische Manifestation des Metabolischen Syndroms dar, sondern wird als eine zentrale Komponente in der Pathophysiologie der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen(Pustl et al., 2011). Weitere Studien sind nötig um die genaue Pathophysiologie zu klären. Zudem sprechen neue Forschungsergebnisse dafür, dass die Fettleber keinesfalls nur eine Begleiterscheinung bzw. Folge des Typ-2 Diabetes ist, sondern ein unabhängiger Risikofaktor für metabolische und kardiovaskuläre Ereignisse darstellt (Stefan N., 2011; Stefan N. et al., 2011; Stiefelhagen, 2012).

Im Gegensatz zur Tübinger Studie, bei der sich die insulinresistenten von den insulinsensitiven Personen nur signifikant bezüglich des Fettlebergehalts unterschieden, konnten im hier untersuchten Kollektiv für die Höhe der Triglyzeride, des HDL`s, dem HbA1c und dem Taillenumfang signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen (insulinsensitiv versus insulinresistent) bestätigt werden.

Anzumerken bleibt jedoch, dass die Insulinresistenz am stärksten mit der Prävalenz einer Fettleber korreliert, gefolgt vom HbA1c, HDL-Spiegel, Triglyzeridspiegel und dem Taillenumfang. Verglichen wurden hierbei die Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen, welche sich in der partiellen Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable ergaben. Die partielle Korrelationsanalyse wurde durchgeführt um einen systematischen Fehler auszuschließen, da die insulinresistenten Personen einen signifikant höheren BMI hatten, als insulinsensitive Personen.

4.2.7 Phänotypisierung der Personen mit Vorliegen einer Steatosis hepatis

81,9% der sonografierten übergewichtigen Personen hatten eine Fettleber. Dabei waren Personen mit Fettleber signifikant dicker (37,06 kg/m² versus 30,43 kg/m²), häufiger männlich (96,4% versus 74,5%) und im Durchschnitt älter (48 Jahre versus 39 Jahre) als Personen ohne Fettleber.

Um bei den folgenden Korrelationsberechnungen einen systematischen Fehler auszuschließen musste bei allen untersuchten Parametern eine partielle Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable durchgeführt werden. Das heißt es wurden die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Fettleber und den untersuchten Parametern unabhängig vom BMI untersucht. Dabei zeigten sich folgende signifikante Zusammenhänge:

Personen mit Fettleber hatten signifikant höhere Taillenumfänge (120cm versus 92cm) und einen höheren WHR (0,91 versus 0,81). Zudem ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich des Nüchternblutglukosespiegels (95,5 mg/dl versus 88 mg/dl) und der Nüchtern-C-Peptidserumkonzentration (3,5 ng/ml versus 2,2 ng/ml). Bezüglich der Serumlipiden hatten Personen mit Fettleber signifikant höhere Triglyzerid-serumspiegel (1,5 mmol/l versus 1,1 mmol/l) als Personen ohne Fettleber.

Für die restlichen Parameter wie Insulinserumkonzentration, Hüftumfang, HbA1c, Cholesterin, LDL und HDL ergaben sich unabhängig vom BMI keine signifikanten Korrelationen mit der Fettleberprävalenz.

Damit haben Personen mit Fettleber höhere Taillenumfänge, einen erhöhten WHR, erhöhte Nüchternglukosespiegel, erhöhte Nüchtern-C-Peptidspiegel und erhöhte Serum-triglyzeride.

Wie im vorherigen Kapitel bereits beschrieben, sind Personen mit Fettleber zudem signifikant häufiger insulinresitent als Personen ohne Fettleber.

Konform dazu ist der Literatur zu entnehmen, dass bei Menschen mit Übergewicht und bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 die Prävalenz einer Steatosis hepatis deutlich erhöht ist (Leite NC et al., 2009; Stefan N et al., 2008 a). Zudem geht das Vorliegen einer Fettleber mit einem erhöhten Diabetesrisiko einher (Ridker PM et al., 2008). Vor allem scheint die viszerale Adipositas eine zentrale Rolle einzunehmen. So wurde in einem Artikel des Deutschen Ärzteblatts über die Pathogenese und Prävalenz der Fettleber publiziert, dass die Prävalenz und der Schweregrad der nicht alkoholischen Fettleber mit dem Ausmaß der viszeralen Adipositas korreliert (Dancygier, Henryk, 2006; Stefan N, 2011). Dancygier beschrieb einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Taillen-Hüft-Quotienten und dem Grad der Leberverfettung (Dancygier et al., 2006).

Pathogenetisch kommt es durch die vermehrte Kalorienzufuhr bei Übergewicht als erstes zur Zunahme des subkutanen Fettgewebes. Ist diese Speicherkapazität ausgeschöpft, so muss die überschüssige Energie viszeral oder hepatisch gespeichert werden (Hensley K et al., 2000; Sass DA. et al., 2005; Pustl et al., 2011). Durch die Vermehrung des viszeralen Fettgewebes kommt es zur gesteigerten Lipolyse und damit vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren. Diese werden in der Leber in Form von Triglyzeriden abgelagert, d.h. eine Fettleber resultiert. Das Anfluten von freien Fettsäuren bewirkt in anderen Geweben wie z.B. den Skelettmuskeln eine Insulinresistenz. Die systemische Insulinresistenz hat wiederum eine vermehrte Insulinsekretion des Pankreas zur Folge. Es resuliert eine Hyperinsulinämie. Diese induziert die hepatische Lipogenese. Damit kommt es zur Ausbildung einer Fettleber. Zusätzlich fällt bei der Insulinresistenz die hemmende Wirkung des Insulins auf die hepatische Glukoneogenese weg. Damit kommt es zu einer gesteigerten endogenen Glukoseproduktion in der Leber (Stefan N et al., 2008 a; Stefan

N., 2011; Stefan N. et al., 2011; Bergmann RN, 2000; Pusl et al., 2011; Ridker PM et al., 2008). Dies erklärt grob den Zusammenhang zwischen dem viszeralen Fett, der Entwicklung einer Insulinresistenz und der Fettleber. Der genaue Pathomechanismus zwischen Insulinresistenz und Entstehung einer Fettleber ist noch nicht erklärbar.
Als einfache Laborparameter für das Vorliegen einer Fettleber stehen zusätzlich die Lebertransaminasen zur Verfügung, diese haben jedoch einen sehr geringen prädiktiven Wert (Angulo P., 2002; Tilg H et al., 2010; Tiniakos DG et al., 2010). Im hier untersuchten Kollektiv hatten Personen mit Fettleber signifikant höhere Lebertransaminasen (AST und ALT).

4.2.8 Dyslipidämie in Abhängigkeit der Stoffwechsellage bzw. dem Grad des Übergewichts

Neben den Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels geht die Fettleibigkeit bzw. das metabolische Syndrom sehr häufig mit Störungen des Fettstoffwechsels einher (Depres JP, 1994). Typischerweise kommt es zu einer Vermehrung der Triglyzeride und Erniedrigung des protektiven HDL-Cholesterins im Serum (Depres JL, 1994; Wechsel JG et al., 1981). Der Zusammenhang zwischen dem LDL-Cholesterin und Übergewicht ist weniger quantitativ als qualitativ ausgeprägt (Depres JL, 1994). So kommt es zur Vermehrung der Small-dense LDL, welche klein, dicht und einen höheren Triglyzeridanteil besitzen. Zudem besteht eine höhere Atherogenität (Depres JL, 1994). Gleiches Ergebnis, d.h. die Korrelation zwischen BMI und dem Lipidprofil erbrachte die PROCAM-Studie (Assmann G. et al, 1992).

Konform diesen Literaturangaben konnte im vorliegenden Patientengut bei den Frauen eine positive Korrelation zwischen den Triglyzeriden und dem BMI und eine inverser Zusammenhang zwischen HDL und BMI festgestellt werden. Damit scheinen die Triglyzeride mit Zunahme des BMI`s anzusteigen und das HDL mit Zunahme des BMI`s zu sinken. Bei den Männern konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden, dies könnte daran liegen, dass die Gruppe der Männer ein zu kleines Kollektiv darstellten.

Unter den Personen mit Diabetes mellitus Typ 2, gestörter Glukosetoleranz oder erhöhter Nüchternglukose zeigten sich ebenfalls im Vergleich mit den Normoglykämen signifikant höhere Triglyzeridserumspiegel und erniedrigte HDL-Spiegel.

Interessanterweise haben Personen mit Vorliegen einer Hyperinsulinämie im Vergleich mit zu den Normoinsulinämen bereits signifikant höhere Triglyzeridspiegel. HDL, LDL und Cholesterinspiegel waren hingegen noch normwertig.

Bereits in einer im Jahr 2000 erschienen Veröffentlichung „The Hyper Triglyzeridemic waist“ wurde die Erkenntnis gewonnen, dass eine Erhöhung der Triglyzeride im Serum und ein erhöhter Taillenumfang in Kombination gute Prädiktoren für eine Hyperinsulinämie darstellen (Lemieux I et al., 2000).

Die Ursache für die typische Hypertriglyzeridämie, als erste pathognomonische Veränderung des Lipidprofils bei insulinresistenten und sekundär hyperinsulinämen Personen kann wie folgt erklärt werden: Durch die Insulinresistenz kommt zur vermehrten Lipolyse im intraabdominellen Fettgewebe und damit zu einer Vermehrung der freien Fettsäuren und den dadurch erhöhten Triglyzeriden im Serum. Normalerweise wirkt Insulin diesem Prozess, d.h. der Lipolyse entgegen. Bei Insulinresistenten geht dieser hemmende Effekt auf die Lipase frühzeitig verloren, so dass die Hypertriglyzeridämie zu den sehr früh und häufig auftretenden Folgen der Insulinresistenz führt. Zudem findet der Abbau gefäßprotektiven HDL`s beschleunigt statt. Dieser Zusammenhang zwischen der Prävalenz der Insulinresistenz und dem vermehrten Auftreten von erhöhten Triglyzeridspiegeln und erniedrigtem HDL-Spiegel, konnte bereits 1998 in der Bruneck-Studie gezeigt werden und wurde in einer Vielzahl von anderen Studien bestätigt (Bonora et al., 1998).

4.2.9 Bewertung der Aussagekraft des WHR`s, Taillen- und Hüftumfangs bezüglich des Auftretens eines Diabetes mellitus, eines Prädiabetes oder einer Dyslipidämie.

Die Bestimmung des BMI`s ist eine der geläufigsten Methoden zur Quatifizierung der Adipositas. Jedoch wird mit der Bestimmung des BMI`s weder Fettmasse noch Fettverteilungsmuster erfasst. Im hier untersuchten Kollektiv konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Dyslipoproteinämie und einer erhöhten Fettleberprävalenz gezeigt werden.

Ein hoher BMI ist statistisch gesehen mit einer erhöhten Rate an kardiometabolischen Erkrankungen assoziiert. Jedoch ist die Korrelation zwischen BMI und kardiometabolischem Risiko bzw. der Mortalität widersprüchlich. Ein normaler BMI ist nicht mit der geringsten Mortalität assoziiert. Zwei große Metaanalysen ergaben einen optimalen BMI zwischen 22,5 und 25 kg/m² (Pfannenberg et al, 2010). Zudem liegen vermehrt Daten aus Einzelstudien vor, in denen ein BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m² mit der niedrigsten Mortalität einherging (Freedland, 2004). Diese widersprüchlichen Daten können damit erklärt werden, dass nicht der BMI allein, sondern die Körperfettverteilung ausschlaggebend für das kardiovaskuläre Risiko und die damit einhergehende Mortalität ist.

Um die Körperfettverteilung zu verifizieren gibt es drei Parameter: Taillenumfang, Hütfumfang und Waist-to-hip-ratio.

Bereits in den 80iger und 90iger Jahren untersuchte Després den Zusammenhang zwischen der Körperfettverteilung und den Lipiden im Serum. Er konnte zeigen, dass der BMI nicht allein die Lipidserumkonzentration bestimmt, sondern die Fettverteilung. Demnach haben Personen mit viszeraler Adipositas bis zu 30 - 50% höhere Triglyzerid-spiegel und 20% niedrigere HDL-Spiegel, als Personen mit gynoider Adipositas. Für LDL ließen sich nur geringfügige Differenzen eruieren (Després et al, 1990).

Weitere Studien haben gezeigt, dass das Fettverteilungsmuster nicht nur besseren Aufschluss über das Vorliegen einer Dyslipidämie, sondern auch für das Auftreten jeglicher Art von Kohlenhydratstoffwechselstörungen und dem damit einhergehenden erhöhten kardiovaskulären Risiko zu geben scheint (Lean ME et al., 1995; Hauner H., 2006).

Zur Bestimmung der Fettverteilung wurde der Taillen- und Hüftumfang bemessen und zur Auswertung verwendet. Der Taillenumfang gilt als der einfachste Parameter zur Abschätzung des viszeralen Fetts, da er mit viszeralen Fettmasse korreliert (Kiefer et al., 2006; Klöting et al., 2007).
Aus Taillen- und Hüftumfang kann der Taillen-Hüft-Quotient (WHR) bestimmt werden. Der Taillen-Hüft-Quotient ist ebenfalls ein guter Marker für die viszerale Adipositas (Qiao Q, et al., 2010; Rachael W et al., 2000).
In einer 2006 veröffentlichen Studie von Ruano M. wurde beschrieben, dass Patienten mit erhöhtem WHR (Männer >1,1 +/- 0,1 und Frauen >0,94 +/- 0,1) ein signifikant erhöhtes Auftreten von erhöhten Insulinspiegeln, Glukosespiegeln, Triglyzeriden und erhöhten HOMA-Indices haben.

Laut aktueller Studienlage gibt es kontroverse Meinungen über die prognostische Ausagekraft der drei genannten Parameter.

Studien bzw. Metaanalysen besagen, dass der WHR kritisch bewertet werden sollte, da dieser auch bei Vorliegen extremer Adipositas normal sein kann und immer mit dem BMI zusammen betrachtet werden sollte (Qiao Q et al., 2010). Dieses Phänomen kann im Kollektiv beobachtet werden: Alle untersuchten Personen hatten einen BMI von ≥25 kg/m², annähernd 100% der Personen hatten erhöhte Taillen- und Hüftumfangsmaße wobei der Waist-to-hip-Ratio nur bei 59,5% der Frauen und 50% der Männer erhöht war.

Auch Molarius et al. beschreibt, dass der WHR und der Taillenumfang zwar beides Messinstrumente für die viszerale Adipositas sind, jedoch unterschiedliche Aspekte gemessen werden. Demnach klassifiziert der Taillenumfang vor allem der Grad der Adipositas (Molarius A et al., 1999).

Eine weitere Studie von Calle et al. aus dem Jahr 1999 besagte, dass die Korrelation zwischen Taillenumfang und BMI sehr groß ist, jedoch das Taillen-Hüft-Verhältnis der beste Marker für kardiovaskuläre Risikofaktoren zu sein scheint.

Mittels einer groß angelegten Meta-Analyse von 2007 wurde gezeigt, dass der WHR, der Taillenumfang und der BMI einen ähnlichen Stellenwert einnehmen (Vazquez G et al., 2007). Kontrovers dazu ergab sich in der CODA-Studie (Collaborative Study of Obesity and Diabetes in Adults) für den Taillenumfang im Vergleich zum BMI und dem WHR ein

geringfügig besserer prognostischer Wert bezüglich der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Duval S et al., 2007).
Weitere aktuelle Studien zeigen, dass die Bemessung des Taillenumfangs der valideste Prädiktor für das kardiometabolischen Risiko zu sein scheint, gefolgt vom Taillen-Hüft-Quotient und dem BMI (Qiao Q et al., 2010; McQuaid et al, 2010).
Konform dazu bestätigte sich die bessere Aussagekraft des Taillen- bzw. des Hüftumfangs gegenüber dem Waist-to-hip-ratio im hier untersuchten Patientenkollektiv.

Personen mit Hyperinsulinämie hatten einen signifikant höheren Taillen- und Hüftumfang als Personen mit normaler Insulinsekretion. Beim Vergleich der insulinresistenten gegenüber insulinsensitiven Personen gab es unabhängig vom BMI einen signifikanten Unterschied bezüglich des Taillenumfangs. Demnach hatten insulinresistente Personen signifikant höhere Taillenumfangs-Mediane als die Insulinsensitiven (125 versus 125 cm).

Zudem korrelierte der Nüchtern-C-Peptid-Spiegel, Nüchtern-Insulin und Nüchtern-Glukosespiegel mit dem Taillen- und dem Hüftumfang. Der Waist to hip ratio korrelierte lediglich mit dem Nüchtern-C-Peptid-Spiegel.
Auch hatten Personen mit im oGTT normaler Glukosetoleranz einen signifikant niedrigeren Hüftumfang als Personen mit Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ2, gestörter Glukosetoleranz oder erhöhter Nüchternglukose.

Personen mit Fettleber hatten signifikant höhere Waist-to-hip-ratio-Mediane als auch Taillenumfangs-Mediane (unabhängig vom BMI) im Vergleich zu Personen ohne Fettleber. Anzumerken bleibt, dass der Taillenumfang stärker als der WHR mit der Fettleber korrelierte.

Unabhängig vom BMI hatten Personen mit einem normalen WHR einen signifikant höheren HDL und signifikant niedrigeren Triglyzeridspiegel. Zudem korrelierte der Taillenumfang in der partiellen Korrelationsanalyse mit BMI als Kontrollvariable positiv, signifikant mit den Triglyzeriden ($r= 0,219$; $p= 0,047$) und negativ, d.h. invers mit der HDL-Serumkonzentration ($r= -0,221$; $p= 0,044$).

Vergleicht man die Korrelationskoeffizienten und das Signifikanzniveau p in der partiellen Korrelationsanalyse zwischen WHR bzw. Taillenumfang und den Serumlipiden, so korreliert der WHR stärker als der Taillenumfang mit den Serumlipiden.

Damit scheint der Waist-to-hip Ratio der bessere prädiktive Marker für das Vorliegen einer Dyslipidämie zu sein. Für alle anderen untersuchten Parameter, wie dem Vorliegen einer Insulinresistenz, einer Hyperinsulinämie oder einer manifesten Kohlenhydratstoffwechselstörung und auch dem Vorliegen einer Fettleber, scheint ein erhöhter Taillenumfang der bessere prognostische Marker zu sein.

4.2.10 Vergleich der Diabetesprävalenz im Kollektiv anhand unterschiedlicher Diagnosekriterien: Nüchternglukose versus oraler Glukosetoleranztest.

Die Durchführung des oralen Glukosetoleranztest wird in zahlreichen Leitlinien, so auch in der neusten Leitlinie bzw. Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2, empfohlen (Kerner W. et al, 2010). Zu untersuchen war die diagnostische Sensitivität des oralen Glukosetoleranztest. Interessanterweise wurden 46,7% (7 von 15) der in meinem Kollektiv neu diagnostizierten Diabetiker nur über den 2-Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranztest erfasst. Das heißt diese 46,7% hatten zwar bereits leicht erhöhte Nüchterblutglukosespiegel, welche zwischen 100 - 125 mg/dl lagen, jedoch wären sie ohne den 2-Stunden-Wert nicht als Diabetiker erkannt worden.

Damit liegt die Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2, welcher mittels der alleinigen Bestimmung der Nüchternglukose diagnostiziert wurde bei nur 4,1% (versus 7,6% mittels oGTT).

In der Augsburger KORA F4 Studie wurden ebenfalls 40% der Diabetiker nur durch einen pathologischen 2-Stunden-Glukoseserumspiegel entdeckt. Das heißt, dass diese 40% der neu diagnostizierten Diabetiker durch eine reine Bestimmung der Nücherglukose unentdeckt geblieben wären (Meisinger et al., 2010). Auch andere Studien haben gezeigt, dass der 2-Stunden-Wert zuverlässiger als die Fastenglukose oder gar der HbA1c ist (Engelgau et al., 1997; Fajans SS et al., 2009). Nach Balkau hatten ein Drittel der Diabetiker eine normale Nüchternglukose, bei bereits erhöhtem 2-Stunden-Wert (Balkau B., 2000). In der „the insulin resistance atherosclerosis study" wurden über die alleinige Bestimmung der Nüchternglukose sogar weniger als 50% der im oGTT diagnostizierten

Diabetiker erfasst (Prävalenzunterschiede: 15,4% über den oGTT versus 7,1% über Nüchternglukose) (Lorenzo C, Haffner SM, 2010).

Damit scheint die gemeinsame Schnittmenge von Diabetikern, die mittels Nüchternblutzucker oder mittels Glukosetoleranztest diagnostiziert werden klein zu sein. Ein größerer Teil wird durch den oGTT erkannt (Coutinho M et al., 1999). Mittels der großen DECODE-Metaanalyse wurden verschiedene europäische Kohortenstudien bezüglich deren prädiktiven Aussagekraft für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Es zeigte sich, dass ein über den oGTT diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 eine höhere prädiktive Kraft für kardiovaskuläre Krankheiten und Tod besitzt, als ein Diabetes mellitus, der mittels Nüchternblutglukose diagnostiziert wurde. Ein weiterer Aspekt, der für die Durchführung eines oGTT`s spricht, ist die Erkennung von Hochrisikopatienten, das heißt, Personen mit gestörter Glukosetoleranz oder erhöhter Nüchternglukose um hier vor Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 zu intervenieren. Das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen, welches mit einer gestörten Glukosetoleranz einhergeht, lag in der DECODE-Metaanalyse zwischen dem Risiko für über den oGTT und Nüchtern-Messung diagnostizierten Diabetes mellitus (DECODE study group, 1998, 1999, 2001, 2003).

Diese Ergebnisse sprechen klar für die Anwendung eines oralen Glukosetoleranztestes. Jedoch gibt es auch Arbeiten, welche sich gegen eine Anwendung des oGTT`s aussprechen (Egidi G., 2005; Mayer B. Davidson, 2002). So bleibt der zwar besseren Sensitivität des oGTT`s gegenüber der Nüchternblutzuckerbestimmung die schlechtere Reliabilität entgegenzusetzen. Dies wurde in einigen Arbeiten aus Europa und den USA beschrieben (Feskens EJ et al, 1991; Mooy JM et al, 1996; Burke JP et al, 1998; Ko Get al, 1998; Eschwège E et al, 2001; de Vegt F 2003). Demnach liegt die Reliabilität des OGTT`s, d.h. die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei lediglich 60% (Schousboe Ket al, 2002; Sievenpieper J, 2002). Dies liegt unter anderem daran, dass die Testergebnise von der Ernährung des Patienten an den Tagen vor der Durchführung des Tests abhängen. Zudem bleibt anzumerken, dass die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztest sehr viel zeitintensiver und kostenaufwendiger ist, als die reine Blutzuckerbestimmung. Eine Benutzung von Handmessgeräten zur Blutzuckerbestimmung ist auf Grund der Messungenauigkeit nicht zulässig. Auch darf der Raum in dem der oGTT durchgeführt

wird maximal 25 Grad warm sein und die Glukoselösung sollte Raumtemperatur haben. Zusammengefasst ist der oGTT in seiner Durchführbarkeit recht störanfällig und aufwändig, weshalb er laut dem 2005 erschienen Artikel „Brauchen wir den oralen Glukose-Toleranz-Test?“ nicht für die routinemäßigen Anwendung in einer hausärztlichen Praxis geeignet zu sein scheint (Egidi, G., 2005).

4.2.11 Beurteilung der Sensitivität und Spezifität des HbA1c zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 und den Prädiabetesformen (IFG, IGT, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz)

Die American Diabetes Association (ADA, 2010) empfiehlt seit dem Jahr 2010 einen HbA1c von ≥6,5% als alternatives Diabeteskriterium. Als Reaktion hierauf wurde der Langzeitparameter HbA1c ebenfalls von der Deutschen Diabetes Gesellschaft als Biomarker für die Diagnose eines Diabetes mellitus anerkannt und in der neuen Diabetesleitlinie von 2010 als alternatives Diagnosekriterium legitimiert. Definitionsgemäß liegt ein Diabetes mellitus Typ 2 bei einem HbA1c-Wert von ≥6,5% vor. Vorteil bei der Verwendung des HbA1c ist, dass die Diabetesdiagnose mit einer einzigen Blutentnahme unabhängig vom Nüchternzustand des Patienten möglich ist (Kerner W. et al, 2010). Ein weiterer Vorteil ist, dass der HbA1c nicht durch eine kurzfristige Lifestyleänderung „preparation for doctors visit“ beeinflusst wird. Zudem unterliegt der HbA1c keinen tageszeitlichen Schwankungen (Saudek CD et al., 2008; Schröder et al., 2011). Jedoch muss angemerkt werden, dass es zu „falsch-hohen“ HbA1c-Werten kommen kann, wenn es durch beispielsweise Hämoglobinopathien, Eisenmangelanämie oder einer Splenektomie zu einer Verlängerung der Erythrozytenüberlebungsdauer kommt (Landgraf et al, 2011). Auch beeinflusst das Alter die Höhe des HbA1c`s. Laut Pani et al. ist der HbA1c bei identischem Glukosespiegel bei 70-jährigen um 0,3 - 0,5% höher als bei 40-jährigen (Pani et al, 2008). Des weiteren haben Afroamerikaner, Asiaten und Hispanoamerikaner einen bis zu 1% höheren HbA1c-Werte als Europäer (Landgraf et al, 2011). In der Schwangerschaft kann es zu „falsch-niedrigen“ HbA1c-Werten kommen. Darum ist der HbA1c als Diagnoseparameter in der Schwangerschaft nicht zugelassen (Kerner W. et al., 2010; Landgraf et al, 2011). Auch kann es beispielsweise bei

hämolytischen Anämien, chronischer Nierenisuffizienz oder hohem Alkoholkonsum zu „falsch-niedrigen“ HbA1c-Werten kommen.

Eine Arbeitsgruppe der DDG beschrieb, dass die Schnittmenge der durch die Glukosebasierten Kriterien diagnostizierten und die durch den HbA1c diagnostizierten Diabetiker relativ gering ist und es weiteren Studien bedarf (Brückel, 2010). Trotz alledem wurde beschlossen, dass die Spezifität eines HbA1c von ≥6,5% groß genug ist, um die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 zu stellen. Zudem reiche die Sensitivität eines HbA1c von <5,7% aus um einen Diabetes mellitusTyp 2 auszuschließen. Ein HbA1c zwischen 5,7 und 6,4% weise auf ein hohes Diabetesrisiko oder gar eine Vorform hin. Hier sollte laut Leitlinie ein oraler Glukosetoleranztest angeschlossen werden. Wahlweise kann die Nüchternglukose bestimmt werden.

Ob sich der HbA1c, als eigentlicher Langzeitparameter, nun wirklich als Screening-parameter verwenden lässt wurde untersucht und im Folgenden diskutiert.

Blickt man auf die in dieser Studie errechneten Daten, so erkennt man die geringe Sensitivität des HbA1c-Wertes. Demnach wurden nur 8 der insgesamt 13 über den oGTT diagnostizierten Diabetiker auch mittels HbA1c als Diabetiker deklariert. Dies entspricht einer Sensitivität von 61,5 %. Damit wurden 5 von 13 Diabetikern übersehen, wenn man nur den HbA1c als diagnostisches Kriterium verwenden würde. Dies entspricht einer Falsch-negativ-Rate von 38,5%. Diese Ergebnisse lassen an der Anwendung des HbA1c als Screeningparameter für einen vorliegenden Diabetes zweifeln. Jedoch bleibt anzumerken, dass es von der DDG nicht empfohlen ist den HbA1c als alleinigen Parameter zu verwenden. Geht man wie in den DDG Leitlinien empfohlen vor und untersucht bei Personen mit einem HbA1c zwischen 5,7 und 6,4% die Nüchternglukose oder führt einen oGTT durch, so verbessert sich die Sensitivität. Unter die im oGTT diagnostizierten Diabetiker haben wie bereits erläutert 61,5% (n= 8) einen passenden HbA1c von ≥6,5%. Die restlichen 38,5% hatten einen HbA1c <6,5%. Davon hatten 23,1% (n= 3) einen HbA1c zwischen 5,7 - 6,4%. 15,4% (n= 2) hatten einen HbA1c <5,7%!

Damit erhöht sich die Sensitivität auf 84,6%. Nicht desto trotz blieben 2 von 13 Diabetiker gänzlich unentdeckt, da sie einen HbA1c von <5,7% hatten und somit laut DDG Leitlinie keiner weiteren Untersuchung mehr unterzogen würden.

Auch andere Studien weisen auf eine geringe Sensitivität des HbA1c und die damit einhergehende Reduktion der Diabetesdiagnose um circa 30 - 60% hin (Kowall B, et al.; 2011). In der finnischen Diabetes Prevention Study (Pajunen P.et al., 2011) wurde gezeigt, dass 60% der Diabetiker (über 2 unabhängige oGTT bestätigt) durch den HbA1c nicht diagnostiziert worden wären. Das heißt 60% der im oGTT diagnostizierten Diabetiker hatten einen HbA1c von <6,5%. Zudem hatte einer von 7 manifesten Diabetiker einen HbA1c <5,7% und wäre damit gänzlich unerkannt geblieben! Im hier untersuchten Kollektiv hatten wie bereits oben genannt 15,4% (n= 2) der manifesten Diabetiker einen HbA1c <5,7%.

In einer Tübinger Studie wurden ebenfalls 50% der über den oGTT diagnostizierten Diabetiker nicht erkannt (Peter A et al., 2011). Diese Zahlen beschränkten sich auf die alleinige Anwendung des HbA1c`s.

Wie auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlen, sollte nach Valdé der HbA1c-Wert möglichst mit einer Blutzuckermessung (Nüchtern-oder Gelegenheitsblut-zucker) oder gar einem oGTT kombiniert werden (Valdè, 2011). In einer weiteren Studie, die im Januar 2011 erschien und bei der Personen mit einem durchnittlichen Alter von 47 (±1) Jahren und einem BMI von 33 (±0,3) kg/m² einen oGTT erhielten, ergab sich eine vergleichbar schlechte Sensitivität für den HbA1c als Diabeteserkennungsparameter. So hatten nur 151 (68,01%) von den 222 über den Glukosetoleranztest diagnostizierten Diabetikern einen HbA1c-Wert von ≥6,5%. Von den restlichen 71 Diabetikern hatten sogar 13,96% (n= 31) einen HbA1c-Wert von <5,7% (Kanat M., 2011), die restlichen 18,03% (n= 40) hatten HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. Fazit von Kanat`s Studie war, dass der oGTT ein weitaus besseres Messinstrument zur Erkennung von Personen mit ß-Zellfunktions-störung ist als der HbA1c. Kanat plädierte zudem für eine Herabsetzung des HbA1c Cut-Points auf 6,0%. Durch eine Herabsetzung des Cut-Points auf 6,0% wären in seinem Studienkollektiv nur noch 4,6% der Diabetiker undiagnostiziert geblieben (Kanat M., 2011). Auch in anderen Studien wurde ein optimaler Grenzwert für den HbA1c bestimmt und kam fast immer unter 6,5 % zum liegen! Ein HbA1c Grenzwert von 6,5% bedeutet zwar einen hohe Spezifität, aber eben auch eine geringe Sensitivität (Dagogo-Jack S ,2010; Fajans SS et al., 2011). Eine weitere Studie vom Jahr 2011 plädierte ebenfalls für einen idealen HbA1c-Diagnosewert von 6,0% (Silverman RA et al., 2011). Laut der holländischen

Hoorn-Studie scheint der optimale Grenzwert mit dem besten Verhältnis von Sensitivität (72%) und Spezifität (91%) sogar bei einem HbA1c von 5,8% zu liegen (Van't Riet E. et al., 2010).

Der aktuell geltende Schwellenwert von 6,5% wurde anhand von epidemiologischen Daten über eine häufige mikroangiopathische Folgekrankheit des Diabetes, nämlich der nicht-proliferativen Retinopathie, festgesetzt. Jedoch beschreibt Landgraf et al. in einem im Diabetolgen 2011 erschienenen Artikel „HbA1c-Ein Alleskönner?", dass es wohl bereits bei HbA1c-Werten von <5,6% bei Nicht-Diabetikern zu einem vermehrten Auftreten von makrovaskulären Komplikationen kommt. Makrovaskuläre Erkrankungen stellen die Haupttodesursache von Diabetikern dar (Landgraf et al., 2011).

Die Dunkelziffer eines manifesten Diabetes ist bereits heute sehr hoch (Meisinger C et al., 2010). Es ist anzunehmen, dass durch die Anwendung des HbA1c`s, mit einem Cut off-Wert von 6,5%, es zu einer Verzögerung der Frühdiagnose des Diabetes mellitus Typ 2 kommen wird. Anderseits bleibt zu hoffen, dass es durch die einfache Handhabung und resultierende höhere Akzeptanz des Tests im Vergleich zum oGTT es möglicherweise zu einer höheren Zahl an Untersuchungen kommt. Dies führt wiederrum zur Erhöhung der Diagnose eines Diabetes mellitus in den Kliniken und ärztlichen Praxen (Landgraf et al., 2011).

4.2.12 Berechnung der Diabetesprävalenz im Kollektiv unter Hinzunahme von HbA1c als Screeningparameter

Durch die geringe Sensitivität des HbA1c als Diagnoseparameter könnte man annehmen, dass die Diabetesprävalenz durch die alleinige Anwendung des HbA1c als Diagnoseparameter sinkt. Doch ist die Schnittmenge zwischen den HbA1c-basierten Diabetikern und den glukosebasierten Diabetesfällen, wie von der DDG bereits befürchtet (Brückel, 2010) und auch bereits in bereits mehreren anderen Studien beschrieben gering (Cowie CC et al., 2010; Christensen DL et al., 2010; Lorenzo C et al; 2010; Kowall B et al., 2011). Im hier analysierten Kollektiv liegt die Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2, der über den Glukoesetoleranztest diagnostiziert wurde bei 7,6%.

Verglichen dazu liegt die Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2, welcher über den HbA1c diagnostiziert wurde bei 8,2%. Das heißt 8,2% der untersuchten Personen hatten einen HbA1c von ≥6,5%. Interessanterweise handelt es sich bei den 8,2% über den HbA1c diagnostizierten Diabetikern nur zu 53,3% (n= 8) um die durch den oGTT diagnostizierten Diabetiker. Bei den restlichen 46,7% (n= 7) der über den HbA1c deklarierten Diabetikern handelt es sich um 3 Patienten mit im oGTT gestörter Glukosetoleranz und 4 Personen mit erhöhter Nüchternglukose. Keiner der Personen mit im oralen Glukosetoleranztest normaler Glukosetoleranz hatte einen HbA1c von ≥6,5%.

Auch in der im Raum Augsburg durchgeführten KORA-Studie konnte die geringe Überlappung der beiden Diagnosekriterien bestätigt werden. Hier erfüllten nur 25 von 125 Personen beide Diabetesdiagnosekriterien. Dies entspricht lediglich 20% (Rathmann W. et al, 2010).

4.2.12.1 Sensitivität und Spezifität des HbA1c zur Erkennung von Hochrisikopatienten

Wie bereits oben beschrieben, ist die geringe Sensitivität des HbA1c als Diabeteskriterium ein gravierender Nachteil in der Anwendbarkeit des HbA1c-Wertes. Es stellt sich die Frage ob diese schlechte Sensitivität nur für die Erkennung der Diabetiker oder auch für die Hochrisikopersonen (gestörte Glukosetoleranz oder gestörte Nüchternglukose nach WHO-Kriterien) gilt.

Laut einer Studie von 2011, bleibt eine große Gruppe der Hochrisikopersonen, d.h. die mit gestörter Glukosetoleranz oder erhöhter Nüchternglukose bei den angewandten Diagnosekriterien unerkannt (Kanat M, 2011).

Im hier untersuchten Kollektiv lag bei über 50% der Personen mit einem HbA1c von kleiner 5,7% bereits eine Störung des Glukosestoffwechsels vor (IGT oder IFG). In einer im Mai 2011 von Bersoux S publizierten Studie wurde ebenfalls der HbA1c zur Erkennung von Diabetesvorformen (IFG und IGT) getestet. Es wird die Aussage bestätigt, dass der HbA1c allein nicht ausreicht um Personen mit Frühformen zu erkennen. So hatten lediglich 65,3% der Patienten mit IFG oder IGT einen dazu passenden HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. In meinem Patientenkollektiv lag der Anteil an erhöhtem HbA1c unter den Personen mit gestörter Glukosetoleranz bzw. abnormer Nüchternglukose ähnlich niedrig.

Nur 56% der Personen mit IGT und 46,4% der Personen mit erhöhter Nüchternglukose hatten einen HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%. Von den restlichen 44% der Personen mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) hatten 32% einen HbA1c <5,7% und 12% einen HbA1c ≥6,5%. Unter den Personen mit abnormer Nüchternglukose (IFG) hatten 39,3% einen HbA1c <5,7% und 14,3% einen HbA1c ≥6,5%.

Damit würde man 39,3% der Patienten mit IFG und 32% der Personen mit IGT gänzlich übersehen, da sie einen normalen HbA1c von <5,7% hatten und somit nach der aktuellen Praxisleitlinie 2010 keine Blutzuckerbestimmung folgen würde!

Anzumerken bleibt, dass unter den Personen mit einem HbA1c zwischen 5,7 - 6,4% eine hohe Anzahl von Personen mit normaler Glukosetoleranz nach WHO Kriterien eingeschlossen werden. So haben im hier untersuchten Kollektiv 33% der Personen mit normaler Glukosetoleranz einen HbA1c zwischen 5,7 - 6,4% und gelten somit nach den HbA1c-Kriterien als Hochrisikopatienten, bzw. Prädiabetiker. In einer Vielzahl von Studien wurde bereits gezeigt, dass es mittels Lebensstilintervention bei den Hochrisikopatienten (nach glukosebasierten WHO-Kriterien) zu einer signifikanten Reduktion der Diabetes mellitus Typ 2 Inzidenz kam (Diabetes Prevention Program Research Group ,2002; Kosaka K et al., 2005; Lindström J. et al., 2003; 2006; Pan XR et al., 1997; Ramachandran A. et al, 2006). Jedoch ist bisher noch nicht geklärt, ob die Personen, die alleinig über den HbA1c-Wert als Hochrisikopatienten gelten, ebenfalls von einer solchen Lebensstilmodifikation profitieren.

Für die Spezifität (Richtig-negativ erkannte Personen) des HbA1c-Wertes ergeben sich bessere Werte als für die Sensitivität. Von den Personen, welche im OGTT eine normale Glukosetoleranz hatten, hatte keiner einen HbA1c von ≥6,5%.

4.2.12.2 Metabolisches Profil von Personen mit erhöhtem HbA1c: Einfluss der Hyperinsulinämie,Insulinresistenz und Fettleber auf den HbA1c

Daten aus der Literatur weisen darauf hin, dass Personen, die mittels HbA1c als Diabetiker diagnostiziert werden ein anderes metabolisches Profil aufweisen, als Diabetiker, die mittels glukosebasierter Kriterien diagnostiziert werden (Kowall B et al., 2011; Rathmann W et al., 2010). Es bleibt zu klären, ob der HbA1c oder die Glukoseplasmakonzentration der bessere prognostischer Marker für die Mortalität und

die diabetische Vaskulopathien darstellt. Hierfür bedarf es noch weiteren prospektiven Studien. Bezüglich dieser Fragestellung konnte bereits in einer 2010 veröffentlichten, prospektiven Follow-up Studie (ADDITION Studie) gezeigt werden, dass die Gesamt-mortalität unter den Personen mit erhöhtem HbA1c (≥6,5%), jedoch normaler Glukose-toleranz signifikant erhöht war (Skriver et al., 2010). Demzufolge ist ein erhöhter HbA1c unabhängiger Prädiktor für die Mortalität.

Betrachtet man den Hyperinsulinismus als Vorstufe des Diabetes und untersucht die Auswirkungen auf den HbA1c-Wert, so stellt man fest, dass der HbA1c kein guter Indikator für eine bereits vorliegende Hyperinsulinämie ist. So hatte die Mehrzahl (55,5%) der Patienten mit Hyperinsulinämie einen normwertigen HbA1c (HbA1c <5,7%). 36,4% hatten einen HbA1c zwischen 5,7 und 6,4% und wären somit einer Blutzuckerkontrolle unterzogen worden. Die restlichen 8,2% (n= 9) hatten HbA1c-Werte von ≥6,5%.

Interessant ist die Betrachtung der Personen mit normaler Glukosetoleranz im oGTT. Unter diesen Personen hatten 55,6% einen Hyperinsulinismus und damit ein hohes Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Von diesen hyperinsulinämen, jedoch noch euglykämen Personen hatte die Mehrzahl (70,1%) einen normalen HbA1c. Die restlichen 29,9% hatten einen HbA1c-Wert zwischen 5,7 und 6,4%. Damit fällt die Mehrzahl (70,1%) der bereits hyperinsulinämen, jedoch noch euglykämen Personen nicht durch einen veränderten HbA1c auf.

Die der Hyperinsulinämie vorausgehende Insulinresistenz, als erste metabolische Veränderung in der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ2, wurde ebenfalls untersucht (Abdul-Ghani MA et al., 2006,2009; Groop LC et al, 1989). Bislang liegen nur einige, wenige Studien vor, welche den Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und der Insulinresistenz untersucht haben. Im hier untersuchten Kollektiv zeigte sich in der partiellen Korrelationsanalyse (BMI als Kontrollvariable, da sowohl der HbA1c also auch der HOMA-Index mit dem BMI korrelieren) ein signifikanter Unterschied bezüglich den HOMA-Indices zwischen den HbA1c-Gruppierungen. So haben Personen mit einem HbA1c-Wert von <5,7% einen HOMA-Median von 2,56 (0,5; 12,03), Personen mit einem HbA1c zwischen 5,7 und 6,5% einen HOMA-Median von 3,79 (0,5; 29,1) und Personen mit einem HbA1c von ≥6,5% einen HOMA-Index-Median von 4,66 (1,32; 22,38). Diese Unterschiede waren signifikant (p≤ 0,001). Im Vergleich der HbA1c-Mediane zwischen

insulinresistenten und insulinsensitiven Personen zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied. So lag der HbA1c-Median der Insulinresistenten bei 5,5% gegenüber 5,65 % unter den insulinsensitiven Personen. Aussagekonform bezüglich dieses Sachverhaltes sind die Studienergebnisse der oben genannten Kanat Studie (Kanat M et al, 2011). So wird bereits bei einem HbA1c von >6,0% eine verminderte Insulinsensitivität und eine verminderte ß-Zellfunktion beschrieben. In einer weiteren Studie wurden die HOMA-Indices und die HbA1c-Werte bei Nicht-Diabetikern verglichen und man kam ebenfalls zu der Erkenntnis, dass der HbA1c-Wert gleichsam mit dem HOMA-Index ansteigt (Bae et al., 2010).

4.2.13 Zusammenhang zwischen Adipositas, Stoffwechsellage und dem Testosteronspiegel

Serumtestosteronkonzentration und Adipositas

Im hier untersuchten Kollektiv der Männer konnte ein starker, inverser Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Testosteronserumspiegel nachgewiesen werden. Demnach ging bei den männlichen Personen ein hoher Body-Mass-Index mit niedrigen Testosteronwerten einher ($r= -0,458$; $p< 0,01$; $n= 35$).

Nach aktueller Studienlage besteht eine signifikante Korrelation zwischen einem niedrigen Serumtestosteronspiegel und Adipositas bei Männern (Kapoor D. et al, 2005; Rice D. et al., 2008).

Bei Diabetikern liegen unabhängig von der Höhe des BMI`s gehäuft niedrigere Testosteronspiegel vor (Svatberg et al, 2004).

Laut Laaksonen stellt ein erniedrigter Testosteronspiegel beim Mann ein Indikator für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bzw. eines Diabetes mellitus Typ 2 dar (Laaksonen DE et al., 2004). Dhindsa S et al veröffentlichte 2004, dass jeder dritte männliche Patient mit Altersdiabetes hypogonadal ist (Dhindsa et al., 2004).

Ding et al. publizierten 2006 einen systematischen Review und Metaanalysen aus 43 Querschnitts- und prospektiven Studien über den Zusammenhang des Serumtestosteron-spiegels und dem Risiko an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken. In den Querschnittstudien zeigte sich, dass die Männer mit Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 im Mittel um 0,77 ng/ml niedrigere Testosteronserumkonzentrationen aufwiesen als die Kontrollprobanden. Im hier untersuchten Kollektiv hatten die Männer mit auffälligem oGTT einen um 0,355 µg/l niedrigeren Testosteronmedian, als Männer mit normaler Glukosetoleranz. Im Mann-Whitney-Unabhängkeitstest ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Für den HbA1c zeigte sich kein Zusammenhang mit dem Serumtestosteron.

Tchernof et al. fanden bereits 1995 Indizien hierfür, dass bei Männern die Beziehung zwischen erniedrigtem Androgenspiegel und der Insulinresistenz im Wesentlichen durch das Gesamtkörperfett und auch das viszerale Fett zustande kommt. Tsai et al. bestätigte im Jahr 2004 diese inverse Beziehung zwischen Testosteron und Insulinresistenz in Abhängigkeit der Höhe des Körperfetts bzw. des BMI`s. In einer weiteren großen Tromsø-

Studie von Svatberg et al. aus dem Jahr 2004 konnte gezeigt werden, dass vor allem Männer mit erhöhtem Taillenumfang, aber relativ niedrigem BMI, einen niedrigen Serumtestosteronspiegel aufwiesen (Svatberg et al., 2004). So nimmt vor allem die viszerale Adipositas Einfluss auf den Testosteronspiegel. Im hier untersuchten Kollektiv der Männer konnte kein Zusammenhang zwischen dem Fettverteilungsmuster in Form eines erhöhten Waist-to-hip ratio oder erhöhten Taillen- oder Hüftumfangs errechnet werden.

Für den Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinismus mit dem Serumtestosteronspiegel ergab sich im hier untersuchten Kollektiv weder für die Männer noch für die Frauen ein signifikanter Zusammenhang. Ebenfalls konnte für die Männer kein Zusammenhang zwischen der Nüchternblutglukose oder dem HbA1c mit der Testosteronkonzentration im Serum errechnet werden.

Prospektive Studien zeigten, dass bei Männern mit höheren Testosteronspiegeln das Risiko einen Diabetes zu entwickeln, um 42% niedriger war als bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln. In verschiedenen kleineren Studien aus jüngster Vergangenheit wurden hypogonadale Typ 2 Diabetiker mit Testosteron behandelt. Es zeigte sich eine Reduktion des Körperfetts und des Bauchumfangs. Zudem kam es zur Besserung der Insulinsensitivität und Verbesserung metabolischer Parameter wie dem HbA1c und dem Lipidprofil (Heufelder A. 2008; Simon et al. ,2001; Kapoor D et al., 2006). Es fehlen noch große Endpunktstudien die darüber Aufschluss geben, ob es durch eine Testosteron-Substitution bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom, zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos kommt.

Laut aktueller Studienlage haben Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Mittel höhere Testosteronkonzentrationen als Kontrollpersonen. Im Folgeschluss minimierte sich das Risiko auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus, wenn der Testosteronspiegel normwertig war. D.h. bei den Frauen sind im Gegensatz zu den Männern erhöhte Testosteronspiegel mit dem metabolischen Syndrom assoziiert (Ding El et al., 2006). Das Polyzystische Ovar mit der ebenfalls bestehenden Hyperandrogenämie, Oligo- bzw. Anovulation und gestörter Gonadotropinausschüttung sollte in diesem Rahmen ebenfalls kurze Erwähnung finden, da es mit einem erhöhten Risiko an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken einhergeht. In einer aktuelleren amerikanischen Studie von Keller (Keller

JL, 2011) wurde an Nicht-Fettleibigen jungen Frauen gezeigt, dass die Höhe des Serumtestosteronspiegels nicht von der Fettverteilung sondern von der Körperfettmasse selbst abhängt.

In dem hier vorliegenden Kollektiv der Frauen konnte kein Zusammenhang zwischen BMI und Testosteron, als auch zwischen dem WHR, Taillen- oder Hüftumfang und dem Serumtestosteron nachgewiesen werden. Zwischen HbA1c und der Serumtestosteron-konzentration der Frauen errechnete sich jedoch ein negativ, linearer Zusammenhang.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz der Adipositas assoziierten Folgeerkrankungen, wie Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselstörungen und das Vorliegen einer Fettleber in Abhängigkeit vom Grad des Übergewichts, zu untersuchen. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass es nicht obligat zu diesen adipositasbedingten Komplikationen kommen muss und es eine benigne Adipositas zu geben scheint. Zur Analyse der Glukosetoleranz und der Insulinsekretionsdynamik wurde bei allen Personen ein erweiterter, oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Hierfür wurden in regelmäßigen Abständen die Glukose-, Insulin- und C-Peptidserumkonzentrationen bestimmt. Als Maß der Insulinresistenz wurde der Homeostasis Model Assessment-Index (HOMA) verwendet. Zudem sollte analysiert werden, ob der Taillenumfang, Hüftumfang oder der Waist to hip ratio (WHR) der bessere prognostische Marker für das Vorliegen einer Kohlenhydrat- bzw. Fettstoffwechselstörung und dem Auftreten einer Steatosis hepatis darstellt. Auch sollte die diagnostische Sensitivität des Glukosetoleranztest im Vergleich zur alleinigen Bestimmung der Nüchternglukose oder des Langzeitblutzuckerwertes HbA1c und dessen Sensitivität und Spezifität untersucht werden. Wie bereits durch eine Vielzahl von Studien bekannt, bestätigte sich auch in diesem Kollektiv der positiv, lineare Zusammenhang zwischen Body Mass Index (BMI) und Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Steatosis hepatis und der Dyslipoproteinämie. Bei den Männern bestand zudem eine positiv, lineare Korrelation zwischen BMI und Testosteronspiegel. Anzumerken bleibt, dass trotz des linearen Zusammenhangs nicht bei allen untersuchten adipösen Personen eine Stoffwechselstörung vorlag. Mittels oGTT stellte sich heraus, dass nur 63,5% der übergewichtigen Personen eine noch normale Glukosetoleranz hatten. Interessanterweise waren unter den Personen mit vermeintlich „normaler Glukosetoleranz“ bereits mehr als die Hälfte insulinresistent oder hyperinsulinäm. Bezüglich der Insulinsekretionsdynamik konnte bei keiner der untersuchten Personen, unabhängig der Stoffwechsellage im oGTT oder des Grades der Adipositas, eine physiologische kurze, starke Insulinsekretion beobachtet werden. Stattdessen war eine späte und überhöhte Insulin- und C-Peptidsekretion zu sehen, welche mit dem BMI korrelierte.

Bei der Phänotypisierung der Personen mit Vorliegen einer Fettleber zeigte sich, dass diese signifikant höhere BMI-Werte hatten. Zudem hatten Personen mit Fettleber im Vergleich zu Personen ohne Fettleber, unabhängig vom BMI, einen signifikant höheren

Waist to hip ratio, Taillenumfang, Triglyzeridserumspiegel, Nüchtern-Glukosespiegel und C- Peptidspiegel. Bezüglich der Insulinresistenz hatten Personen mit Fettleber signifikant höhere HOMA-Indices. Die Fettleberprävalenz unter den mittels oGTT diagnostizierten Diabetikern lag bei 100%. Damit scheint das Vorliegen einer Fettleber ein guter Prädiktor für das Vorliegen einer malignen, mit einer Insulinresistenz einhergehenden Adipositas zu sein.

Die Auswertung des oGTT`s zeigte, dass bereits 7,6% der untersuchten Personen einen bis dahin nicht diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 hatten. Damit scheint es eine hohe Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Diabetikern unter Übergewichtigen zu geben. Interessanterweise hatten die neu diagnostizierten Diabetiker keinen signifikant höheren BMI, WHR, Taillen- oder Hüftumfang. Zusammenfassend korrelierte der Taillenumfang stärker und häufiger mit den untersuchten Parametern, als der Waist to hip ratio oder der Hüftumfang. Lediglich bezüglich der untersuchten Dyslipoproteinämie zeigte der WHR eine bessere prognostische Aussagekraft. Die mittels Nüchternglukose bestimmte Diabetesprävalenz im Kollektiv lag bei nur 4,1%. Damit wurden 46,7% der neu diagnostizierten Diabetiker nur mittels 2 Stunden-Blutglukosewert erfasst. Dies weist auf die Notwendigkeit der Durchführung eines oGTT`s zur frühen Diagnosesicherung eines Diabetes mellitus Typ 2 hin. Der HbA1c als diagnostisches Kriterium zeigte mit 61,5% eine ebenfalls geringe diagnostische Sensitivität. Demnach wurden 38,5% der mittels oGTT diagnostizierten Diabetiker nicht über den HbA1c als Diabetiker erkannt. Trotz dieser geringen Sensitivität des HbA1c ergab sich bei der Diagnosestellung über den HbA1c eine höhere Diabetesprävalenz als über den oGTT. Dies weist auf eine nur geringe Schnittmenge der über die Blutglukose und den HbA1c diagnostizierten Diabetiker hin. Die Spezifität des HbA1c erwies sich als hoch, denn keiner der Personen, mit im oGTT normaler Glukosetoleranz, hatte einen HbA1c von ≥6,5%. Die Sensitivität zur Erkennung von Hochrisikopatienten war ebenfalls sehr schlecht. Wie bereits in anderen Studien beschrieben, scheint der HbA1c nicht sensitiv genug zu sein, um als alleiniges Diagnosekriterium für einen Diabetes mellitus Typ 2 verwendet zu werden.

Es bedarf weiteren Untersuchungen, die klären inwieweit ein erhöhter HbA1c als unabhängiger Mortalitätsprädiktor dient und ob Personen, die mittels HbA1c als Diabetiker diagnostiziert werden, ein anderes metabolisches Profil aufweisen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA: Pathophysiology of prediabetes. Curr Diab Rep 9: 193–199 (2009)

2. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA.: Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. Diabetes55: 1430–1435 (2006)

3. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA.: Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 29:1130–1139 (2006)

4. ADA, American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 33: 62-69 (2010)

5. Adams LA, Waters OR, Knuiman MW, Elliott RR, Olynyk JK.: NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. Am J Gastroenterol. 104: 861–867 (2009)

6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet. 366:1059-1062(2005)

7. Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B.: Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity versus insulin resistance as the central abnormality. International journal of Obesity 25: 1782 (2001)

8. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. N England Journal Med. 346:1221-1231 (2002)

9. Arner P, Hellström L, Wahrenberg H, Brönnegård M: Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions. J Clin Invest. 86 : 1595–1600 (1990)

10. Assman G, Schulte H.: Obesity and hyperlipidemia: results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. Obesity: 502-511 (1992)

11. Bae JC, Cho YK, Lee WY, Seo HI, Rhee EJ, Park SE, Park CY, Oh KW, Sung KC, Kim BI.: Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. Am J Gastroenterol. 105:2389-2395 (2010)

12. Balkau B. : The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab. 26:282-286 (2000)

13. Bellentani S., Saccoccio G. , Masutti F Crocè LS, Brandi G. , Sasso F. , Cristanini G. , Tiribelli C. : Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 132: 112–117 (2000)

14. Bellentani S., Bedogni G., Miglioli, L., Tiribelli C: The epidemiology of fatty liver; Eur.J.Gastroenterology. Hepatol. 16: 1087-1093 (2004)

15. Bergmann RN: Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? Diabetologica 43:946-952,(2000)

16. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G: Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am J Physiol. 248:286-291(1985)

17. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. : Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. Diabetes. 47:1643-9 (1998)

18. Böhm B., Hien P.: Labordiagnostik. In: Böhm B.O., Hien P. (Hrsg) Diabetes-Handbuch, 6.Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S.7 (2010 a)

19. Böhm B., Hien P.: Pathophysiologie und Klinik des Typ 2-Diabetes mellitus. In: Hien, Böhm , Springer Verlag (Hrsg) : Diabetes-Handbuch , 6.Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S.33-34 (2010 b)

20. Böhm B., Hien P.: Prävention des Typ 2-Diabetes mellitus. In: Böhm B.O., Hien P.(Hrsg) Diabetes-Handbuch, 6.Auflage , Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 42 (2010 c)

21. Browning JD, Horton JD : Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest 114:147–152 (2004)

22. Brückel J., Joost H.G., Kerner W., Müller U.A., Schleicher E., Schulze M., Ziegler A.,: Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, diabetesDE und des Kompetenznetztes Diabetes mellitus zur Verwendung des HbA1c- Wertes als Biomarker zur Diabetesdiagnose (2010)

23. Burke JP, Haffner SM, Gaskil SP, Williams KL, Stern MP.: Reversion from type 2 diabetes to nondiabetic status. Diab Care 21: 1266–1270 (1998)

24. Calle E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., Heath, C. W. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 341: 1096–1105 (1999)

25. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC.: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men : Diabetes Care 17: 961-969 (1994)

26. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J.: NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology 35: 373-379 (2002)

27. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Mohan V, Shaw JE, Tabák AG, Vistisen D: Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has

a different impact on prevalence in different ethnic groups. Diabetes Care.33:580-582 (2010)

28. Colditz GA. : Economic costs of obesity.Am J Clin Nutr., 55: 503-507 (1992)

29. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 122:481–486 (1995)

30. Coutinho M, Gerstein HC,Wang J, Yusuf S.: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. Diab Care 22: 233–240 (1999)

31. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE.: Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care. 33: 562-8 (2010)

32. Dabiel W. Foster: Diabetes mellitus, Harrisons Innere Medizin. Verlag Mcgraw-Hill Publ.Comp: 16.Auflage, (2005)

33. Dagogo-Jack S Pitfalls in theuse of HbA1c as a diagnostic test: the ethnic conundrum. Nat Rev Endocrinol 6:589–593 (2010)

34. Dancygier, Henryk: The pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases – from fatty liver to cirrhosis Dtsch Arztebl 103: A-1301 / B-1106 / C-1066 (2006)

35. DECODE study group. Will the new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. BMJ 317: 371–375 (1998)

36. DECODE study group. Glucose tolerance andmortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 354: 617–621 (1999)

37. DECODE study group. Glucose tolerance and cardiovascularmortality. Arch Intern Med 161: 371–404 (2001)

38. DECODE study group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diab Care 26: 688–696(2003)

39. Denk H; LangerC. : AWMF Leitlinie: Histopathologische Diagnose der nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung: Definitionen S. 3-4 (2009)

40. Depres JP: Dyslipidaemia and obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab 8: 629-660 (1994)

41. Després JP, Tremblay A, Dussault J, Nadeau A, Bouchard C, Theriault G Serresse O,Boulay MR:Long-term exercise training with constant energy intake. 1: Effect on body composition and selected metabolic variables. International Journal of Obesity 14:57-73 (1990)

42. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas. www.adipositas-gesellschaft.de (2007)

43. Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG: Stellungsnahme zur Verwendung des HbA1c als Biomarker zur Diabetesdiagnose, 2010: http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Stellungnahmen_Positionspapiere/2010/diabetesDE_DDG_Stellungnahme_HbA1c_Biomarker_10.2010.pdf , Downloaddatum 12.01.2011. (2010)

44. Deutscher Diabetes Risikotest: http://www.dife.de/de/presse/Diabetes_Test_Fragebogen.pdf

45. de Vegt F. Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the World Health Organization and American Diabetes Association glucose tolerance categories. The Hoorn Study. Diab Care 23: 40–44 (2003)

46. DGE, Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Referenzwert für die Nährstoffzufuhr, (2000)

47. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P.Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 89:5462-8 (2004)

48. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346:393–403 (2002)

49. Duval S, Vazquez G, Baker WL, Jacobs DR Jr; CODA study group.The Collaborative Study of Obesity and Diabetes in Adults (CODA) project: meta-analysis design and description of participating studies. Obes Rev. 8:263-76 (2007)

50. Eckel R, Grundy S, Zimmet Z : The metabolic syndrome. LANCET 365: 1415 -1428 (2005)

51. Egidi, G.: Brauchen wir den oralen Glukose--Toleranz--Test? Zeitschrift Allgemein Medizin, 81: 423--428 (2005)

52. Engelgau MM, Thompson TJ, Hermann WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA.: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care 20:785-791 (1997)

53. Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older woman. J Am Geriatr Soc 51: 1740-1747 (2003)

54. Eschwège E, Charles MA, Simon D, Thibult N, Balkau B: Reproducibility of the diagnosis of diabetes over a 30-month follow-up. The Paris Prospective Study: Diab Care 24: 1941–1944 (2001)

55. Fajans SS, Herman WH: Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. Pol Arch Med Wewn. 120:37-40 (2010)

56. Fajans SS, Herman WH, Oral EA: Insufficient sensitivity of hemoglobin A(1C) determination in diagnosis or screening of early diabetic states. Metabolism 60: 86–91 (2011)

57. Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D: Intra- and interindividual variability of glucose tolerance in an elderly population. J Clin Epidemiol 40: 947–953 (1991)

58. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM: Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. Science 237:405-408 (1987)

59. Folsom, A. R., Kaye, S. A., Sellers, T. A.: Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. JAMA 269: 483–487 (1993)

60. Fontaine KR. Redden DT. Wang C. Westfall AO. Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA. 289:187-193 (2003)

61. Freedland Eric S: Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review Nutr Metab (Lond). 1: 12 (2004)

62. Giani G H. U. Janka, H. Hauner, E. Standl, R. Schiel, A. Neu, W. Rathmann, J. Rosenbauer: Aktualisierung der ersten Auflage vom Juli 2000: Janka HU, Redaelli M, Gandjour A, Giani G, Hauner H, Michaelis D, Standl E. : Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. (05/2004)

63. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance: J Clin Invest 84:205–213 (1989)

64. Gros, Katharina Beate Felicitas : Identifikation und Charakterisierung der benignen Adipositas, Medizinische Dissertation , Universität Tübingen (2010)

65. Hanefeld M, Breidert M. Das metabolische Syndrom-Adipositas und Hypertonie. In: Adipositas (Wechsler JG, Hrsg). Blackwell Verlag , Berlin ; 154-158 (2003)

66. Harris MI: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health tissues. Diabetes care (1993)

67. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G et al Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. Indian J Gastroenterol 23:131–134 (2004)

68. Hauner H., Michaelis D, Standl E: Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland i. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Aktualisierung 05/2004 (2004)

69. Hauner H.: Die viszerale Adipositas-Dreh und Angelpunkt des metabolischen Syndrom. Cardiovasc.; 6 : 32-34 (2006)

70. Hauner H , Buchholz G., Hamann A., Husemann B., Koletzko B., Liebermeister H., Wabitsch M., Westenhöfer J., Wirth A., Wolfram G. : Evidenzbasierte Leitlinien: Prävention und Therapie der Adipositas, Deutsche Adipositas Gesellschaft, S. 4- 7 (2007)

71. Hauner H.: Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012. Seite 8-13. (2012)

72. Haslam D, James W.: Obesity. LANCET 366:1197-1209 (2005)

73. Hensley K, Kotake Y, Sang H , Pye QN, Wallis GL, Kolker LM, Tabatabaie T, Stewart CA, Konishi Y, Nakae D, Floyd RA: Dietary choline restriction causes complex I dysfunction and increased H(2)O(2) generation in liver mitochondria. Carcinogenesis 21:983–989 (2000)

74. Herold G., Gerd Herold: Innere Medizin , S.609-620 (2006)

75. Heufelder A: Testosteron, the metabolic syndrome and diabetes mellitus : J Men`s Health 5: S 11-17 (2008)

76. Horn Florian, Moc Isabelle, Schneider Nadine, Grillhösel Christian, Berghold Silke, Lindenmeier Gerd: Hormone - Insulin. In: Biochemie des Menschen , Thieme Verlag Stuttgart, 3.überarbeitete Auflage 2005, S.352-357. (2005)

77. IDF, International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 3rd edn. Brussels, Belgium: IDF, (2006)

78. IDF, http://www.idf.org/idf-worldwide-definition-metabolic-syndrome: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, S.1 Table 1 :The new International Diabetes Federation(IDF) definition , Downloaddatum 10.05.2011 (2011)

79. Internist (Berl) 52:389-94 (2011)

80. Joost H.G., Giesen K., Kluge R., Ortlepp J., Plum L.: Insulinresistenz und metabolisches Syndrom. Clincal Research in Cardiology 89:377-382 (2000)

81. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, et al.Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. Diabetes. 42:1663-72 (1993)

82. Kanat Mustafa, MD, Diedre Winnier, PHD, Luke Norton, PHD, Nazik Arar, MD, Chris Jenkinson, PHD, Ralph A. DeFronzo, MD and Muhammad A. Abdul-Ghani: The Relationship Between β-Cell Function and Glycated Hemoglobin Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study, I: Diabetes Care 34: 1006-1011 (2011)

83. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N.The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. Diabetologia. 53:882-889 (2010)

84. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH.Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. Clin Endocrinol (Oxf). 63:239-250 (2005)

85. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 154:899-906 (2006)

86. Keller JL, Casson PR, Toth MJ : Relationship of androgens to body composition, energy and substrate metabolism and aerobic capacity in healthy, young women (2011)

87. Kelley DE, Mc Kolanis TM, Hegazi Ra, Kuller LH, Kalhan SC:Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance; Am J Physiol Endocrinol Metab 285: 906-916 (2003)

88. Kerner W., Brückel J., Böhm B.O., 1/2001, Aktualisierung 10/2004 : Evidenzbasierte Leitlinie DDG: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, Seite 3-6 (2004)

89. Kerner W., Brückel J., 5/2002, Aktualisierung 7/2010:Praxisleitlinie der DDG: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Diabetologie und Stoffwechsel 5 :S109-112 (2010)

90. Kershaw EE, Flier JS.Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 89:2548-2556 (2004)

91. Kiefer I, Rathmann T, Meidlinger B, Baritsch C, Lawrence K, Eng B, Dorner T, Kunze M.: Erster Österreichischer Adipositasbericht 2006. Grundlage für zukünftige Handlungsfehler: Kinder Jugendliche, Erwachsene. Hsg. Altern mit Zukunft 36-41 (2006)

92. Klöting N, Stumvoll M, Blüher M. : Biologie des viszeralen Fetts. Internist 48:126-133 (2007)

93. Kluwe J., Lohse A.W.: Therapieoptionen für die nicht-alkoholinduzierte Fettleber und Fettleberhepatitis, Internist 46 : 1324-1330 (2005)

94. Koch CA, Uwaifo Gl.: Are Gastrointestinal Symptoms Related to Diabetes mellitus and Glycemic control? Eur.J.Gastroenterol. & Hepatol. 20 : 592-596 (2008)

95. Ko G, Chan, JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, Cockram CS. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. Ann Clin Biochem 35: 62–67 (1998)

96. Kolb H, Mandrup-Poulsen T:The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. Diabetologia 53 : 10–20 (2010)

97. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 67:152–162 (2005)

98. Kowall B, Rathmann W: Konsequenzen eines Wechsels von Glukose- zu HbA1c-basierten Kriterien für die Diabetesdiagnose: ein narratives Review aus epidemiologischer Sicht. Diabetol Stoffwechs 6:32–42 (2011)

99. Kurioka S, Murakami Y,Nishiki M,Sohmiya M,Koshimura K, Kato Y. Relationship between visceral fat accumulation and anti-lipolytic action of insulin in patients with type 2 diabetes mellitus.Endocrine Journal 49:459-464 (2002)

100. Laaksonen DE,Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT.: Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetes Care.27:1036-1041 (2004)

101. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA.288:2709-2716 (2002)

102. Lakka HM, Salonen JT, Tuemiletho J, Kaplan GA, Lakka TA: Obesity and weight gain are associated with increased incidence of hyperinsulinemia in non-diabetic men. Horm Metab Res. 34:492-498 (2002)

103. Landgraf R., Kowall B., Rathmann W.: HbA1c-ein Alleskönner? Therapiekontrolle, Screening und Diagnose des Diabetes. Diabeteologe 335-346 (2011)

104. Lean ME, Han TS, Morrison CEWaist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ 311 :158-161 (1995)

105. Lehnert H, Iwen K.A., Perwitz N., Klein J: Adipositas-valider Prädiktor für das kardiometabolische Risiko? Internist 52:352-361 (2011)

106. Lehnert H., Mössner J.: Das metabolische Syndrom, Internist 48 S. 115 (2007)

107. Leite NC, Salles GF, Araujo AL , Villela-Nogueira CA, Cardoso CR.Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int 29:113–119 (2009)

108. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després JP.HyperTriglyzeridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? Circulation.102:179-184 (2000)

109. Lieber CS, Leo MA, Mak KM, Xu Y, Cao Q, Ren C, Ponomarenko A, DeCarli LM: Acarbose attenuates experimental non-alcoholic steatohepatitis. Biochem Biophys Res Commun 315:699–703 (2004)

110. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R., Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-depent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N England journal. (1988-1992)

111. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M , Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group: The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 26:3230–3236 (2003)

112. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 368:1673–1679 (2006)

113. Lorenzo C, Haffner SM.: Performance characteristics of the new definition of diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes Care. 33:335-337 (2010)

114. Maffeis C, N Corciulo, C Livieri, I Rabbone, G Trifirò, Falorni A, Guerraggio L, Peverelli P, Cuccarolo G, Bergamaschi G, Di Pietro M, Grezzani A: Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. In: Journal of Clinical Nutrition 57: 566-572 (2003)

115. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR.: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation.110:1245-1250 (2004)

116. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergmann RN, Soeldner JS, Kahn CR: Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-years follow-up study. Lancet (1992)

117. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assesment: Insulin Resistance and Beta-cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. Diabetologia 28: 412-419 (1985)

118. Mayer B. Davidson : Counterpoint: the oral glucose tolerance test is superfluous. Diabetes Care no. 10: 1883-1885 (2002)

119. Mc Cance DR, Hanson RL, PettittDJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC: Glucose, insulin concentrations and obesity in childhood and adolescence as predictor of NIDDM. Diabetologia 37 (1994)

120. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G:Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant.In: Ann Intern Med. 18:802-809 (2003)

121. McQuaid SE , Humphreys S. ,Hodson L.,Fielding B.A., Karpe F., Frayn K.N. : Femoral Adipose Tissue May Accumulate the Fat That Has Been Recycled as VLDL and Nonesterified Fatty Acids Diabetes. 59: 2465–2473 (2010)

122. Meisinger C., Strassburger K., Heier M.,Thorand B., Baumeister S.E. , G. Giani G., Rathmann W.: Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35–59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study, 2010: Diabetic Medicine, 27: 360-362 (2010)

123. Mensink GB, Lampert T, Bermann E: Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984-2003: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 48:1348-65 (2005)

124. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K.: Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. Int J Obes Relat Metab Disord. 23:116-125 (1999)

125. Montague CT, O'Rahilly S.The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. Diabetes.49:883-888 (2000)

126. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ.: Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrationsmeasured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. Diabetologia 39: 298–305 (1996)

127. Müller M.J, Mast M, Bosy-Westphal A, Danielzik S.: Diagnostik und Emidemiologie. In: (Petermann F, Pudel V); Hogrefe–Verlag, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle,In: Übergewicht und Adipositas 31. (2003)

128. Nesto RW 2003, The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease, Rev Cardiovasc Med 4 :11 –18 (2003)

129. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS., Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. In: J Am Coll Surg. 207:928-934 (2008)

130. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K , Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G.: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus . 13.5 years of follow-up. Diabetes 34: 1055-1058 (1985)

131. Pan XR, Li GW, Hu YH Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 20:537–544 (1997)

132. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Uusitupa M, Tuomilehto J, Lindström J; Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) : HbA1c in diagnosing and predicting type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabet Med 28:36–42 (2011)

133. Pani LN, Korenda L., James B., Meigs JB, Driver C., Chamany S., Fox C.S., Sullivan L., D'Agostino R.B.,. Nathan D.M. : Effect of Aging on A1C Levels in Individuals Without Diabetes Evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. In : Diabetes Care.31: 1991–1996 (2008)

134. Pantanetti P, Garrapa GG, Mantero F, Boscaro M, Faloia E, Venarucci D.: Adipose tissue as an endocrine organ? A review of recent data related to cardiovascular complications of endocrine dysfunctions. Clin Exp Hypertens. 26:387-398 (2004)

135. Peeters A. ,Barendregt JJ., Willekens F., Mackenbach JP., Al Mamun A. ,Bonneux L.: NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Annals of Internal Medicine 138:24-32 (2003)

136. Peter A, Fritsche A, Stefan N , Heni M, Häring HU, Schleicher E.: Diagnostic value of hemoglobin A1c for type 2 diabetes mellitus in a population at risk. Exp Clin Endocrinol Diabetes 119:234–237 (2011)

137. Pfannenberg C, Werner MK, Ripkens S, Stef I, Deckert A, Schmadl M, Reimold M, Häring HU, Claussen CD, Stefan N.: Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. Diabetes.59:1789-1793 (2010)

138. Polonsky KS, Given BB, Hirsch LJ et al.: Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus, N Engl J Med, 318: 1231-1239 (1988)

139. Pott, Gerhard: Diabetes mellitus In: Das metabolische Syndrom , Schattauer GmBh, 2.Auflage. S: 63-105 (2007)

140. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV ,John M, Bandgar T, Joshi SR, Shah SR, Rathi PM, Joshi AS, Thakkar H, Menon PS, Shah NS: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India 57:205–210 (2009)

141. Pratley RE, Weyer C. : The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. Diabetologia 44:929-945 (2001)

142. Pusl T., Rust C., Parhofer K. G. : Diabetes und Fettleber im Doppelpack, Entstehung, Hintergrund und Therapiekonzepte In: Diabetologe 5 : 653-665 (2009)

143. Qiao Q, Nyamdorj R.: The optimal cutoff values and their performance of waist circumference and waist-to-hip ratio for diagnosing type II diabetes. Eur J Clin Nutr. 64:23-29 (2010)

144. Rachael W Taylor, Ianthe E Jones, Sheila M Williams and Ailsa Goulding: Evaluation of waist circumference,waistto-hip ratio, and the conicity indexas screening tools for high trunkfat mass, as measured bydual-energyX-ray absorptiometry, in children aged3-19y.Am J Clin Nutr 72:490-495 (2000)

145. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP): The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestylemodification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance . Diabetologia 49:289–297 (2006)

146. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia 46: 182–189 (2003)

147. Rathmann W, Kowall B, Tamayo T Giani G, Holle R, Thorand B, Heier M, Huth C, Meisinger C. Hemoglobin A1c and glucose criteria identify different subjects as having type 2 diabetes in middle-aged and older populations: The KORA S4/F4 Study. Ann Med, Ann Med.: 44:170-177 (2012)

148. Reaven GM: Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. Endocrinol Metab Clin North Am.37:581-601 (2008)

149. Rice D, Brannigan RE, Campbell RK, Fine S, Jack L Jr, Nelson JB, Regan-Klich J. : Men's health, low testosterone, and diabetes: individualized treatment and a multidisciplinary approach. Diabetes Educ. 34 : 97-112 (2008)

150. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group.Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 359:2195–2207 (2008)

151. Sass DA, Chang P, Chopra KB: Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. Dig Dis Sci 50:171–180 (2005)

152. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. : A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 93:2447-2453 (2008)

153. Schousboe K, Henriksen JE, Kyrik KO, Sørensen TI, Hyltoft Petersen P.: Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. Scand J Clin Lab Invest 62: 623–630 (2002)

154. Schröder F., Siegel E: HbA1c Eignung zum Diabetesscreening in der Klinik. Diabetologe 7: 487-488 (2011)

155. Schwarz Peter E.H., Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) http://mk3.uniklinikumdresden.de/html/de/diabetologieversorgung/prventiondesdiabetes.html, Downloaddatum: 21.10.2011 (2011)

156. Seppäla-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvia A, Halavaara J, Yki-Järvinen: Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin supression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men; J Clin Endocrinol Metab 87: 3023-3028 (2002)

157. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ.: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030.In: Diabetes Res Clin Pract. 87:4-14 (2010)

158. Sievenpieper J.: Intrasubject coefficient-of-variation corresponds to diagnostic reproducibility in diabetes screening. Can J Diabetes (2002)

159. Silverman RA, Thakker U, Ellman T Wong I, Smith K, Ito K, Graff K.: Hemoglobin A1c as a screen for previously undiagnosed prediabetes and diabetes in an acute-care setting. Diabetes Care 34:1908–1912 (2011)

160. Simon D, Charles MA, Lahlou N, Nahoul K, Oppert JM, Gouault-Heilmann M, Lemort N, Thibult N, Joubert E, Balkau B, Eschwege E. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone: a 3-month randomized placebo-controlled trial. Diabetes Care. 24:2149-2151 (2001)

161. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, Bengtsson C, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Jacobson P, Karason K, Karlsson J, Larsson B, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Carlsson LM: Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. Lancet Oncol. 10:640-641 (2009)

162. Skriver MV, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A: HbA1c as predictor of all-cause mortality in individuals at high risk with NGT identified by screening. A follow-up of the ADDITION study of intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care. Diabetologia 53:2328–2333 (2010)

163. Sorensen TI. Holst C. Stunkard AJ.: Adoption study of environmental modifications of the genetic influences on obesity. International Journal of Obesity. 22:73-81 (1998)

164. Statistisches Bundesamt, Mehr als jeder Zweite in Deutschland hat Übergewicht, Pressemitteilung Nr. 194 (2010)

165. Stefan N, Kantarzis K, Häring HU: Causes and metabolic consequences of Fatty liver. Endocr Rev. 29: 939-960 (2008 a)

166. Stefan N., Kantartzis K., Machann J., Schick F., Thamer C., Rittig K., Balletshofer B., Machicao F., Andreas Fritsche A., Häring H.-U.: Identification and

Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans, In : Arch Intern Med. 168:1609-1616 (2008 b)

167. Stefan N.: Diabetes und Atherosklerose Welche Rolle spielt die Fettleber beim kardiovaskulären Risiko? CardioVasc 11 : 40-43 (2011)

168. Stefan N., Häring H.-U.: Nichtalkoholische Steatohepatitis –Prädiktor und Folge des Diabetes. Internist 52:389-394 (2011)

169. Stiefelhagen P.: Fettleber bei Typ-2-Diabetes. Ein wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse . CardioVasc 12 : 18 (2012)

170. Stunkard AJ. Harris JR. Pedersen NL. McClearn GE: The body-mass index of twins who have been reared apart. N Engl J Med. 322:1483-1487 (1990)

171. Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R.: Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. Eur J Epidemiol. 19:657-663 (2004)

172. Tchernof A, Després JP, Dupont A, Bélanger A, Nadeau A, Prud'homme D, Moorjani S, Lupien PJ, Labrie F.Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men. Importance of visceral adipose tissue. Diabetes Care. 18:292-299 (1995)

173. Thamer C, Machann J, Stefan N et al. High visceral fat mass and high liver fat are associated with resistance to lifestyle intervention. Obesity(Silver Spring).15:531-538 (2007)

174. Tilg H, Moschen AR Evolution of inflammation in nonalcoholic liver disease: the multiple parallel hits hypothesis.Hepatology 52:1836-1846 (2010)

175. Tiniakos DG Vos MB, Brunt EMv: Nonalcoholic fatty liver disease:pathology and pathogenesis.Annu Rev Pathol 5:145-171 (2010)

176. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ.Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. Diabetes Care. 27:861-868 (2004)

177. Vague J.: The degree of masculine differentiationof obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease.Am J Clin Nutr 4: 20-34 (1956)

178. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Díaz-Cadórniga F: HbA(1c) in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The Asturias study (1998-2005).In : Diabetes Metab. 37:27-32. (2011)

179. Van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B.: The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 17 : 3–8 (2010)

180. Van't Riet E, Alssema M, Rijkelijkhuizen JM , Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM: Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. Diabetes Care 33: 61–66 (2010)

181. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K: Comparison of Body-Mass-Index, waist circumference, and waist /hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. Epidemiol Rev 29:115-28 (2007)

182. Wechsler JG, HuttV, Wenzel H, Kloer HU, Ditschuneit H: Lipids and lipoproteins during a very low calorie diet. Int J Obes 6:325 (1981)

183. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series. 894: 1-253 (2000)

184. Wiegand J., Mössner J., Tillmann H.L., Nichtalkoholische Fettleber und Steatohepatitis. Internist 48, Seite 154-163 (2007)

185. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H., : Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 In : Diabetes Care. 27:1047-1053 (2004)

186. Wilson Peter W. F., Ralph B. D'Agostino, Lisa Sullivan,; Helen Parise, William B. Kannel, MD . Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk The Framingham Experience Arch Intern Med.;162:1867-1872 (2002)

187. Wirth A., Adipositas und metabolisches Syndrom: Mit den Kilos schwinden auch Blutzucker und Fette. Cardiovasc 3 : 22-30(2003)

188. Wirth A., Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Komplikationen. Clin Res Cardiol :55-67 (2006)

189. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, Flicker L, Hankey GJ.Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. J Clin Endocrinol Metab.94:2353-2359 (2009)

190. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators.: INTERHEART Study Investigators, Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries : a case control study. Lancet 366:1640-1649 (2005)

191. Zierath JR, Livingston JN, Thörne A, Bolinder J, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Arner P.: Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. Diabetologia. 41:1343-1354 (1998)

192. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The Metabolic Syndrome:A Global Public Health Problem and a New Definition. J. Atheroscler.Thromb. :295-300 (2005)

DANKSAGUNG aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.