

Insulin-Resistenz (IR) und Metabolisches Syndrom (MS)

Dr. med. Claas Hohmann

Einleitung

Eine wesentliche Grundlage und Begleitbedingung des metabolischen Syndroms (MS) stellt die periphere Insulinresistenz (IR) [1] und die dadurch verursachte chronische Hyperinsulinämie dar.

Daher stellen die möglichst frühe Aufdeckung und die konsequente Bekämpfung der IR die entscheidenden Maßnahmen zur Verhinderung und Bekämpfung des metabolischen Syndroms und des Diabetes mellitus Typ II dar.

Im Folgenden wird die Entstehung der IR, die Wirkung chronisch hoher Insulinspiegel auf das Fett- und Muskelgewebe, die (Früh-)Diagnostik und die Rückführung der IR in einem metabolisch gesunden Kohlenhydrat-Stoffwechsel behandelt.

Das metabolische Syndrom (MS) und die Insulinresistenz (IR)

Unter einem Metabolischen Syndrom (MS) wird die Kombination von gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Adipositas verstanden. Die Ursache des metabolischen Syndroms ist vermutlich ein zugrunde liegender Defekt der peripheren Insulinresistenz (IR) und der damit verbundenen chronischen Hyperinsulinämie [2].

Nach den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) von 2005 ist das metabolische Syndrom definiert durch:

- Zentrale (stammbetonte) Adipositas mit Taillenumfang von ≥ 80 cm (Frauen) bzw. ≥ 94 cm (Männer) sowie
- zusätzlich zwei der vier folgenden Faktoren
 - erhöhte Triglyzeride: ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L)
 - erniedrigtes HDL-Cholesterin: Frauen: < 50 mg/dL (1,29 mmol/L), Männer: < 40 mg/dL (1,03 mmol/L)
 - erhöhter Blutdruck systolisch ≥ 130 mmHg; diastolisch ≥ 85 mmHg
 - Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) oder Diabetes mellitus Typ 2

Erweiterte Kriterien sind Hyperurikämie, gestörte Fibrinolyse, Mikroalbuminurie, Hyperandrogenämie (bei Frauen). Sind aus diesen fünf Kriterien drei erfüllt, liegt ein MS vor.

Die Entstehung der IR

Die IR entsteht primär im Skelettmuskel. Durch die übermäßige Aufnahme von Kohlehydraten wird viel Insulin gebraucht, um die Glucose aus dem Blut in die Zellen zu schleusen. Sehen sich die Zellen jedoch über längere Zeit hohen Insulinspiegeln gegenüber, nimmt ihre Empfindlichkeit gegenüber Insulin ab. Zur Einschleusung der gleichen Menge Glucose in die Zelle wird dann mehr Insulin gebraucht. Dies führt dazu, dass die Insulinmenge weiter erhöht werden muss, um die Glucose aus dem Blut zu entfernen, was in der Folge zu einer weiteren Abnahme der Insulinwirkung führt. So entsteht folgender circulus vitiosus:

1. Aufnahme (zu)großer Kohlenhydratmengen
2. Erhöhte Insulinausschüttung
3. Nachlassende Wirkung des Insulins an der Zelle
4. Weitere Erhöhung der Insulinmenge
5. Weiter nachlassende Wirkung des Insulins an der Zelle.

Das geht so lange, bis die Insulinproduktion erschöpft ist und keine adäquaten Insulinmengen mehr ausgeschüttet werden. Während in der ersten Phase dieser Entwicklung der Blutzucker noch normal ist – da die erhöhte Insulinmenge noch in der Lage ist, die Glucose aus dem Blut zu entfernen – wird ab einem gewissen Punkt der Blut-Glucosespiegel trotz der hohen Insulin-Ausschüttung ansteigen. Ein Anstieg entsteht ab dem Moment, in dem das Pankreas nicht mehr in der Lage ist, die notwendige Insulinmenge auszuschütten und die Zellen aber durch die langanhaltenden hohen Insulinspiegel unempfindlich gegenüber dem Insulin geworden sind.

Die Wirkung chronisch hoher Insulinspiegel

Um die Folgen chronisch hoher Insulinspiegel auf Fett und Muskelgewebe zu verstehen, ist es nötig, die verschiedenen Effekte des Insulins zu betrachten. Hierbei können unterschieden werden:

- Effekte an der Zellmembran
 - Beschleunigung der Glucose-Aufnahme in die Muskel- und Fettzellen (Translokation der Glucosetransporter)
 - Beschleunigung der Aufnahme von Aminosäuren und Kalium in Muskel- und Fettzellen
 - Beschleunigung der Aufnahme von Triglyceriden in Muskel- und Fettzellen

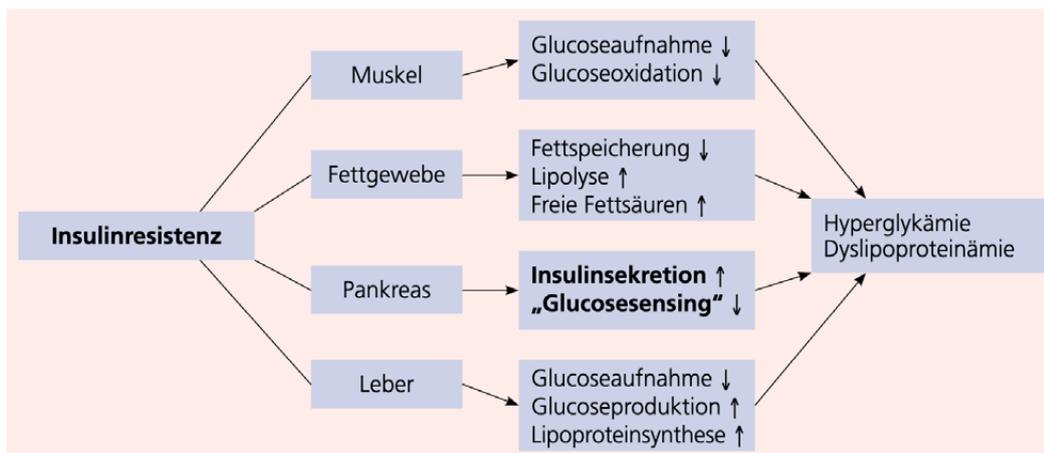


Abb. 1 Die Pathophysiologie der IR [3] (https://www.labor-karlsruhe.de/fileadmin/user_upload/pdf/infoschriften/Adipositas_A4_01-2019.pdf)

- Effekte auf die Metabolik von Zelle bzw. Gewebe
 - Glykogensynthese und -speicherung in Leber und Muskel
 - Erhöhung der Triglyceridsynthese in der Leber
 - Hemmung der Lipolyse
 - Hemmung der Gluconeogenese in der Leber
 - Hemmung der Glykogenolyse
 - Speicherung von Aminosäuren im Muskel
 - Hemmung des Proteinabbaus – Proteolyse
 - Zellwachstums und der Proliferation von Gewebe durch Aktivierung von Genen.

Es wird klar, dass diese Effekte der Speicherung von Energie und dem Aufbau von Gewebe dienen, ergo somit [7] Insulin einen anabolen Effekt hat.

Im Folgenden soll der Insulineffekt an Fett und Muskelgewebe genauer betrachtet werden:

Insulinwirkung an der Fettzelle

Insulin entfaltet an der Fettzelle zwei wesentliche Effekte: Zum einen wird vermehrt Glukose in die Zelle aufgenommen [4], zum anderen wird die Lipolyse gestoppt.

Beide Wirkungen sind physiologisch sinnvoll. Ist genügend Glucose im Blut – und ein erhöhter Insulinspiegel ist das Zeichen bzw. die Folge dessen – ist es sinnvoll, diese zu speichern. Einerseits, um die Glucose aus dem Blut zu entfernen, andererseits die Energie der Glukose für „schlechtere Zeiten“ zu speichern.

In dieser Situation ist es nicht sinnvoll noch weiter Energie in Form von Fettsäuren aus den Fettzellen freizusetzen, da ja genug Energie in Form von Glucose zur Verfügung steht. Die Lipolyse wird gestoppt.

Wird die Zelle jedoch resistent gegenüber der Insulinwirkung, verliert sich auch diese Wirkung. Die Lipasen werden nicht mehr gehemmt und es werden ver-

mehrt Fettsäuren ins Blut abgegeben.

In der Leber werden diese dann zu triglyzeridreichen Lipoproteine (insb. VLDL-Partikeln) umgebaut. Dies führt dazu, dass bereits in frühen Stadien der IR erhöhte Triglyceridwerte im Blut gefunden werden.

Gleichzeitig kommt es zu einem vermehrten Abbau des HDL-Cholesterins, da HDL seine Bestandteile an ApoE und ApoC an die VLDL-Partikel abgibt [5].

Weiter konkurrieren HDL und VLDL um die Apolipoproteine A-II, A-V, C-III, E.

Beides mündet dann in die, für die IR und das MS typische Lipidverteilung, welche aus

- erhöhten Triglyzeriden
- bei gleichzeitig erniedrigtem HDL-Cholesterin

besteht.

Die IR führt an der Fettzelle dazu, dass:

1. weniger Glucose aufgenommen wird – der Bz steigt [4]
2. die Lipolyse nicht gebremst wird – die Fettsäuren und die Triglyceride im Blut steigen
3. das HDL sinkt durch den Verbrauch von Apo C/E

Zusätzlich zu diesen metabolischen Effekten kommt es im Fettgewebe zu endokrinen Reaktionen, die die Situation weiter verschlechtern.

Die endokrinen Effekte der Fettzellen

Das Fettgewebe verstehen wir zunehmend – wie auch den Muskel (Myokine) -als endokrines Organ, wobei das viszerale Fett hierbei die bedeutende Rolle einnimmt. In der Analogie zu den Myokinen werden alle vom Fettgewebe gebildeten hormonähnlichen Stoffe als Adipokine bezeichnet. Wesentliche Wirkung haben die beiden Gegenspieler Leptin und Adiponektin.

Leptin

Der Leptinspiegel steigt mit der Fettmasse. Er stellt eine Art Füllstandsanzeige des Fettgehaltes und somit der Energiereserve dar. Große Adipozyten sekretieren viel Leptin, kleine Adipozyten hingegen weniger. Leptin führt durch seine zentrale Wirkung zu einem Sättigungsgefühl und damit zum Stopp der Nahrungsaufnahme. Niedrige Leptinspiegel wiederum signalisieren Hunger. Insofern besteht über das Leptin eine Steuerung der Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit der Fettreserven. Die Nettowirkung von Leptin besteht darin, den Appetit zu hemmen, die Thermogenese zu stimulieren, die Fettsäureoxidation zu steigern, die Glukose zu senken und Körpergewicht und Fett zu reduzieren [6].

Bei dauerhaft hohen Leptinspiegeln entsteht auch hier eine abnehmende Wirkung des Leptins an der Zielzelle. Wie auch beim Insulin entsteht eine Leptinresistenz [7]. Die oben beschriebene Wirkung auch hoher Leptinspiegel lässt immer mehr nach.

Der Gegenspieler des Leptins ist das Adiponektin.

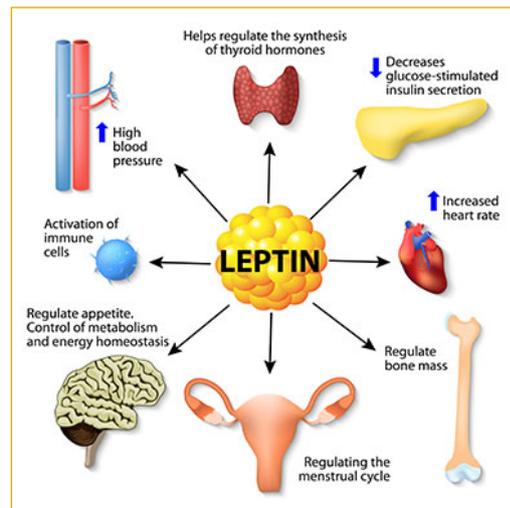


Abb. 2 Leptinwirkung [https://medlexi.de]

Adiponektin

Fettzellen, welche einen niedrigen Fettgehalt haben, sezernieren Adiponektin. Die Wirkung des Adiponektins wirkt auf eine Ausfüllung der Energieversorgung und der Fettzellen hin.

Adiponektin

- erhöht der Insulinsensitivität [8]
- hemmt die hepatische Produktion von Glucose und die Lipogenese,
- erhöht die Glucoseaufnahme der Muskulatur und Fettgewebe,
- erhöht die Fettsäureoxidation von Leber und Muskulatur,

- moduliert die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch und hemmt die Bildung proinflammatorischer Zytokine [9].

Somit steigern höhere Adiponektinspiegel die Insulinsensibilität, senken das Risiko eines Metabolischen Syndroms und eines Diabetes mellitus Typ 2 [10]. Adiponektin entfaltet zusätzlich eine gefäßprotective und antiatherosklerotische Wirkung [11, 12]. So deutet sogar ein niedriges Adiponektin eine Verkalkung der Herzkranzgefäße an. Je geringer die Menge des Hormons Adiponektin bei herzkrankem Patienten ist, desto stärker ist die Schädigung der Herzkranzgefäße fortgeschritten [13].

Bei zunehmender Adipositas und insbesondere bei hohen viszeralen Fettanteilen wird immer weniger Adiponektin gebildet, was mit hohen Blutzucker- und Insulinspiegeln sowie einer sich verstärkenden IR einher geht [14].

Die Wirkungen von Leptin und Adiponektin spielen demnach eine weitere, über das Fettgewebe vermittelte Rolle in der Entwicklung des MS.

So ist der Adiponektinspiegel bei Patienten mit metabolischem Syndrom erniedrigt, der Leptinspiegel hingegen erhöht. Ein weiterer Effekt ergibt sich durch zahlreiche Entzündungsfaktoren wie TNF-alpha, Resistin oder Interleukin-6, die durch das Fett infiltrierende Makrophagen und Monozyten gebildet werden. Diese haben ebenso eine wichtige Rolle in der Entwicklung des MS, die jedoch bislang in seinen Mechanismen nicht restlos geklärt sind.

Man sieht sich folgendem Kausalkreis gegenüber

- kohlenhydratreiche Ernährung
- hoher Insulinspiegel
- Entwicklung einer IR
- geringe BZ-Aufnahme in Muskel-, Leber- und Fettgewebe
- erhöhte Lipolyse im Fettgewebe durch Wegfall der antilipolytischen Wirkung des Insulins
- Erhöhung der Blut-Triglyceride, insb. der VLDL
- Erniedrigung des HDL
- Erhöhung des Fettanteils insb. des viszeralen Fettes
- vermehrte Leptinausschüttung
- Entwicklung einer Leptinresistenz
- spät einsetzendes Sättigungsgefühl
- weiter hohe oder gesteigerte Nahrungsaufnahme
- weitere Erhöhung des Fettgewebes
- Erniedrigung der Adiponektinspiegel
- Erhöhung von Entzündungsparametern wie TNF-alpha, Resistin, Interleukin-6
- Erniedrigung der Insulinsensibilität

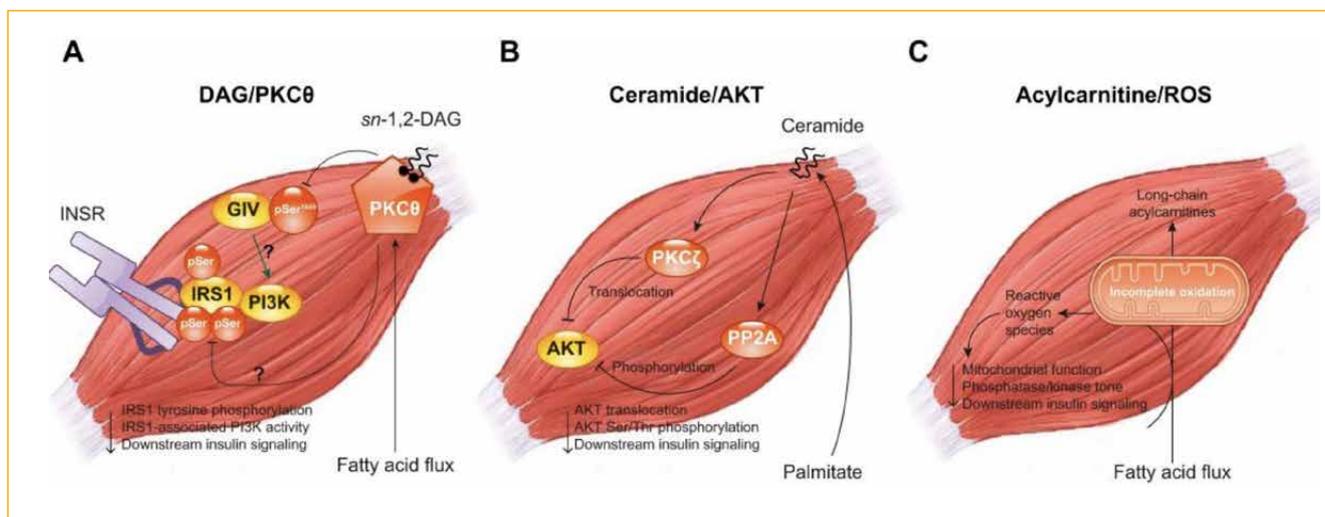


Abb. 3 Die angenommenen molekularen Mechanismen der Lipid-induzierten IR im Skelettmuskel [18]

A: Diacylglycerin (DAG) verursacht durch die Aktivierung der Proteinkinase C-θ (PKCθ) eine Muskel-IR. Die Ziele von PKCθ innerhalb der Insulinsignalkaskade sind unvollständig definiert, können aber Insulinrezeptorsubstrat 1 (IRS1) und GIV umfassen. PI3K, Phosphoinositid-3-Kinase.

B: Ceramide vermitteln die IR der Skelettmuskulatur, indem sie die AKT-Aktivität über mindestens zwei Mechanismen verringern. PP2A, Proteinphosphatase 2A.

C: Eine Störung der mitochondrialen Fettsäureoxidation entsteht entweder durch direkte Wirkung des Acylcarnitins oder durch die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies.

Insulinwirkung an der Muskelzelle

Die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate werden in Glucose gespalten, gelangen ins Blut und werden dann in erster Linie im Muskel und in der Leber als Glykogen gespeichert. Die Skelettmuskulatur stellt den größten Speicher für Glucose dar. Der Glykogenspeicher der Leber beträgt ca. 100 bis 150 Gramm, der der Skelettmuskulatur ca. 300 Gramm Glykogen bei einem Untrainierten und 600 Gramm bei einem gut trainierten Ausdauersportler.

Die Speicherfähigkeit der Muskulatur ist zum einen von der Muskelmasse, aber auch von der Funktion der Muskulatur, Glucose aufzunehmen und als Glykogen zu speichern, abhängig. So sind gut trainierte Sportler in der Lage, die doppelte Menge an Glykogen in der Muskulatur zu speichern.

Als größter Glukoseaufnahmepool spielt daher die Muskulatur in der Entwicklung der IR eine zentrale Rolle [15].

Auffällig sind vermehrte Fetteinlagerungen in der Muskulatur, die mit der Entwicklung der IR einher- bzw. dieser vorausgehen.

Das Fett bildet in den Zellen kleine Tröpfchen, welche im Lauf der Zeit miteinander verschmelzen und größere Fettdepots bilden. So korreliert der Grad der IR bei Typ II Diabetikern positiv mit der Größe der Fettaggregationen der Skelettmuskulatur.

An dieser Aggregation ist das Protein SNAP23 (Synaptosomal-associated Protein 23) beteiligt. Interessanterweise ist SNAP23 aber auch ein wichtiges Protein bei der Weitergabe des Insulinsignals. Es wird vermu-

tet, dass es durch den Verbrauch des SNAP23 bei der Fettaggregation zur Störung der Insulinwirksamkeit kommt [16].

Dies ist aber nicht der einzige Wirkmechanismus. Insbesondere die Umwandlung der Triglyceride in Ceramide und Diacylglycerin hat eine Insulinsensitivitätsabnahme der Muskelzelle zur Folge. Andere Daten zeigen, dass intramuskuläre Verfettung auch zu einer Verminderung der Aktivität der Insulin-stimulierten Glykogensynthese-Aktivität führt [17].

Diese Zusammenhänge zeigen, dass Lipide die Glukoseverwertung auf verschiedene Art und Weise hemmen [19].

Nun findet man insbesondere in den sehr trainierten Muskeln von Athleten ebenfalls hohe Fettablagerungen. Diese Athleten sind jedoch hoch insulinsensibel! Dieses Phänomen wird auch als das Sportlerparadoxon bezeichnet.

Der Unterschied zwischen beiden besteht im Ort der Fettablagerung, deren Größe und in der Fettumsetzung oder im zellulären Fettfluss [20] (cellular lipid flux). Bei Insulinresistenzen liegen die Lipide in großen subsarkolemmalen Fetttropfen, beim Sportler hingegen in kleinen Fetttropfen, welche intermyofibrillär liegen und zahlreicher sind (Abb. 4). Allein schon das hohe Verhältnis von Oberfläche zu Volumen ermöglicht dies eine schnellere Freisetzung ihrer Energiespeicher. Wird das Fett schnell umgesetzt und in den Mitochondrien verbrannt, bedingt dies den gegenteiligen Effekt – eine hohe Insulinsensibilität.

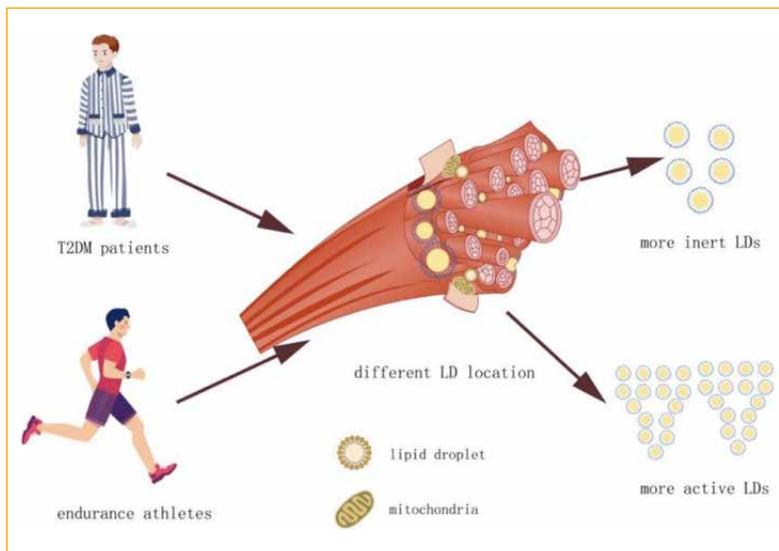


Abb. 4 Größe und Lage von Fetttropfen im Skelettmuskel [21]

Somit erscheint die Auflösung der Lipidtropfen durch die Förderung des Lipidflusses einen Weg zur Verhinderung der „Vergiftung“ der Muskelphysiologie durch Fette aufzuzeigen [22].

Diagnose der IR

Aus zuvor Beschriebenem ergibt sich, dass ein frühzeitiges Erkennen der IR höchste Priorität hat. Durch die übliche Messung des Nüchtern-BZ gelingt dies jedoch nicht. So kann der Nüchternblutzucker lange durch eine entsprechend hohe Insulin-Ausschüttung normal bleiben, ohne dass der dahinterstehende krankhafte Prozess erkannt wird. Im Folgenden sollen einfache und in der Praxis durchzuführende Methoden zur Früherkennung beschrieben werden:

HOMA-Index

Mit dem HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment) steht eine einfache Methode zur Verfügung, die IR zu diagnostizieren. Dabei wird nach 12-stündiger Nahrungskarenz morgens das Nüchterninsulin und die Nüchtern-glucose bestimmt und einander zugeordnet. Dadurch erst kann erkannt werden, mit welcher Insulinmenge welcher Nüchtern-BZ erreicht wird.

HOMA-Index-Werte [23]:

1,5 und kleiner ist gut

- > 2,0 = Hinweis auf IR
- > 2,5 = IR wahrscheinlich
- > 5,0 = Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern

Der HOMA-Score eignet sich besonders zur Erfassung früher und mittlerer Stadien einer IR. Eine Bestimmung des HOMA-Index sollte die Messung des Nüchternblutzucker in der Routinediagnostik ersetzen.

Triglyceride/HDL-Verhältnis

Die normalerweise im Routinelabor untersuchten Triglycerid-Konzentrationen und das HDL-Cholesterin sollten immer auch zur Bewertung einer ggf. vorliegenden IR genutzt werden.

Erhöhte Triglycerid-Spiegel und erniedrigtes HDL-Cholesterin sollten den dringenden Verdacht auf eine IR lenken.

Adipose-Insulin Resistance-Index

(Adipo-IR-Index)

In den letzten Jahren wurde der Fettgewebe-IR-Index (Adipo-IR-Index) etabliert, um die Insulinsensitivität des Fettgewebes zu beurteilen. Adipo-IR wird durch Multiplikation des Nüchterninsulins mit den nüchtern-freien Fettsäuren berechnet [24]. Das Vorgehen entspricht in etwa dem Prinzip bei der Messung des HOMA-Index nur wird Insulin hierbei gegenüber den freien Fettsäuren betrachtet. Der Adipo-IR stellt ein sensibler Marker zur Erkennung einer frühen IR dar und misst hierbei wesentlich die IR des Fettgewebes. Damit ist der Adipo-IR ein wichtiger Prädiktor für das metabolische Syndrom [25] und scheint insbesondere auch in der sehr frühen Erkennung des Polyzystischen Ovar Syndroms (POCS) ein guter Parameter zu sein.

Triglyceride-Glucose-Index (TyG-Index)

Der Triglyceride-Glucose-Index (TyG-Index) ist ein Parameter, der sich aus Triglyceriden und Glucose zusammensetzt. In dieser Kombination ergibt er einen aussagekräftigen Messwert für IR, der nur anhand der Nüchternblutzucker- und Triglyceridwerte berechnet wird. Der TyG-Index ist nicht nur kostengünstig, sondern korreliert auch stark mit dem IR-Index, der aus dem euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test ermittelt wurde [26]. Daher stellt der Triglyceridglucoseindex (TyG) einen leicht zugänglichen Ersatzmarker für die IR dar [27], welcher auch in der Lage zu sein scheint, in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko verlässliche Aussagen zu machen [28].

HBA1c-Bestimmung

Die Messung des HBA1C stellt einen Parameter zur Abschätzung des langfristigen (ca. 3 Monate) durchschnittlichen BZ dar. Er dient aber nur der Bewertung des Blutzuckers, nicht jedoch der Diagnose einer IR. So können die Werte über langen Zeitraum trotz erhöhter Insulinwerte normal bleiben und sind hinsichtlich des Erkennens einer IR untauglich.

Proinsulin-Bestimmung

Die IR bewirkt eine vermehrte Bildung und Ausschüttung von Insulin. Eine Vorstufe des Insulins – das Proinsulin – wird hierbei ebenfalls vermehrt gebildet. Mit zunehmender Erschöpfung der Insulinproduktion in

den β -Zellen kann dann das vermehrt gebildete Proinsulin nicht mehr vollständig in Insulin umgewandelt werden. Proinsulin und Split-Produkte reichern sich im Blut an. Steigende Proinsulinwerte sprechen daher für eine zunehmende Erschöpfung der β -Zellen und signalisieren ein spätes Stadium der IR. Somit ist der Wert zur Frühdiagnose nicht verwendbar, stellt aber einen Parameter zur Beurteilung der verminderten Insulinbildung dar.

Adiponektin

Wie oben beschrieben, ist Adiponektin ein endogener Insulinsensitizer.

Adiponektin ist auch in der Lage eine IR, welche durch andere Hormone wie z.B. Katecholamine und Glucocorticoide bestimmt werden zu lindern. Vermutlich ist die insulinsensibilisierende Wirkung einiger Antidiabetika wie Thiazolidindione (TZDs) und Metformin auch auf eine Adiponektin zurückzuführen [29]. Die Bestimmung der Adiponektin-Konzentrationen kann eine frühzeitige IR anzeigen und hat einen hohen prädiktiven Wert in Bezug auf die Entwicklung des Typ-2-Diabetes-mellitus [30] sowie der Arteriosklerose.

OGTT – oraler Glucosetoleranztest

Bei Verdacht auf eine IR wäre ein oraler Glucosetoleranztest mit Insulinbestimmung zu empfehlen. Dieser zeigt die reale Situation des Anstiegs des Blut-Glucosespiegels, der dadurch verursachten Insulinausschüttung und der Insulinwirkung. Wichtig hierbei ist die richtige Durchführung des Tests [31], insbesondere, dass in der Vorbereitung des Tests keine Kohlehydratrestriktion erfolgt, um die Phase 1 der Insulinausschüttung nicht zu kompromittieren. Auch sollte der Test nicht perimenstruell (3 Tage vor bis 3 Tage nach der Menstruation) durchgeführt werden (falsch positive Werte).

CGM – kontinuierliche Glucose-Messung

Auch wenn die CGM nicht der (Früh-)Diagnose der IR dienen kann, stellt sie bei Patienten, deren IR bereits erste Auswirkungen auf den BZ hat, eine wertvolle Methode dar.

Bei diesen Patienten empfiehlt sich eine zeitweise CGM. Durch die kontinuierliche Messung des BZ kann neben der absoluten BZ-Höhe auch die Dynamik von BZ-Anstieg und Abfall beurteilt werden.

Des Weiteren ist es ein außerordentlich wichtiges Mittel zur Einflussnahme auf die Therapie-Compliance des Patienten. So hat er die Möglichkeit, seine individuelle Reaktion auf verschiedene Lebensmittel, deren Menge, ja sogar der Reihenfolge, in der sie gegessen werden, auf seinen BZ kennenzulernen. Auch die Wirkung von Bewegung, Schlaf und Stress auf den Blutzuckerspiegel lässt sich eindrucksvoll zeigen. Der

Patient wird so in weit höherem Maß in sein Krankheitsgeschehen, seine individuellen Bedingungen und seine Verantwortung für sich selbst einbezogen.

Wichtig erscheint weiter, dass die Diagnostik der IR nicht erst ab einem bestimmten Alter oder nur bei vorliegender Fettleibigkeit erfolgen soll. Wie Shulmann, Petersen et. al [32] und zahlreiche andere Autoren gezeigt haben, bestehen bei zahlreichen jungen, normalgewichtigen und sonst völlig Gesunden bereits eine IR. Hierbei handelt es sich in erster Linie um Personen mit sitzendem Lebensstil. Die alleinige Tatsache, dass die Bewegung fehlt, kann bereits bei jungem Alter und Normalgewicht zur IR führen.

Zur Früherkennung und zum Screening auf eine IR ist der HOMA-Score zu empfehlen. Das Verhältnis von Triglyceriden zu HDL stellt einen einfachen Parameter dar, welcher aus jedem Routinelabor ableitbar ist. Ergibt sich ein Verdacht auf eine IR ist, ein OGTT zu empfehlen.

Für spätere Stadien, wenn eine Sekretionsstörung der β -Zellen hinzukommt, eignet sich vor allem die Bestimmung von Proinsulin im Serum zur Abschätzung der fortgeschrittenen IR.

Therapie der IR

Die Skelettmuskulatur als Regler des Blut-Glucosespiegels

Wie beschrieben, beginnt die IR in der Skelettmuskulatur [33]. So ist der Skelettmuskel für die Diabesentstehung entscheidend, denn er ist für 70–90% der postprandialen, also insulinstimulierten Glukoseaufnahme aus dem Blut verantwortlich [34]. Die IR beginnt mit der ektopischen Verfettung im Muskel. Wie die normalgewichtigen, jungen und sonst Gesunden, welche nur durch die fehlende Bewegung eine IR entwickeln zeigen, reicht die fehlende Bewegung allein völlig aus, den Prozess in Gang zu setzen. Demnach sollte eine kausale Therapie eben hier ansetzen. Die Therapie besteht dann in „Entfettung der Muskeln“, hierzu sollten:

1. die Kohlehydrataufnahme reduziert und
2. ein Sport- und Bewegungstraining mit dem Ziel der Stärkung der Ausdauerleistung ($VO_2\max$), der Kraftleistung und Zunahme der Muskelmasse begonnen werden.

Hinsichtlich der Aufnahme von Blutzucker aus dem Blut in den Muskel (größter BZ-Speicher) und der Verbrennung von Glucose und Fett im Muskel sind folgende Bedingungen der Muskeln von Bedeutung:

1. Zusammensetzung des Muskels – Fasertypen
2. Funktionsfähigkeit des Muskels
3. Muskelmasse

Ad 1. Grob werden 2 Muskelfasertypen unterschieden: fast-twitch und slow-twitch-Fasern.

In Bezug auf die Betrachtung ist es wichtig, dass einer der Unterschiede in diesen Fasern darin besteht, dass die slow-twitch-Fasern einen höheren Gehalt an Mitochondrien aufweisen und daher vermehrt in der Lage sind, Fette zu verbrennen. Diese Fasern dienen der Ausdauerleistung und werden beim Ausdauertraining trainiert.

Die fast-twitch-Fasern dienen hingegen der kurzzeitigen, aber sehr viel stärkeren Kraftentfaltung, haben deutlich weniger Mitochondrien und sind daher mehr auf die anaerobe Energiegewinnung angewiesen. Sie nehmen viel Glucose auf und verstoffwechseln diese in kurzer Zeit.

Ad 2. Mit der Funktionsfähigkeit des Muskels ist in erster Linie die Möglichkeit gemeint, Kraft zu entwickeln. Dies ist mit den wesentlichen metabolischen Fähigkeiten, wie der

- Speicherkapazität von Glucose (Glykogen) und der

- Möglichkeit, Fette zu verbrennen,

verbunden. Insofern geht das Training der Kraft und der Kraftausdauer auch immer mit einer Verbesserung dieser metabolischen Fähigkeiten einher.

Ad 3. Je größer die Masse an (funktionell gutem) Muskel ist, desto größer ist die Glucosespeicherkapazität sowohl in der Gesamtmenge, aber auch in der Aufnahmegeschwindigkeit von Glucose aus dem Blut.

Daraus ergibt sich, dass eine hohe Masse an funktionell hochwertigem Muskel den Königsweg aus der IR vorgibt.

Diese Anforderungen entsprechen ebenso denen im Sport, nämlich hohe Funktionalität und ein hohes Muskel-Körpergewicht-Verhältnis. Damit ergeben sich bei der Beendigung der IR und im sportlichen Training in Bezug auf den Muskel gleiche Trainingsziele. Die Trainingsmethoden des Sports können insofern auch auf die Beseitigung der IR angewendet werden. Ohne an dieser Stelle differenziert auf Trainingsmethoden zur Beseitigung der IR eingehen zu können, ist aber der Hinweis, dass solche Strategien sowohl ein Ausdauertraining als auch ein Krafttraining umfassen müssen, wichtig.

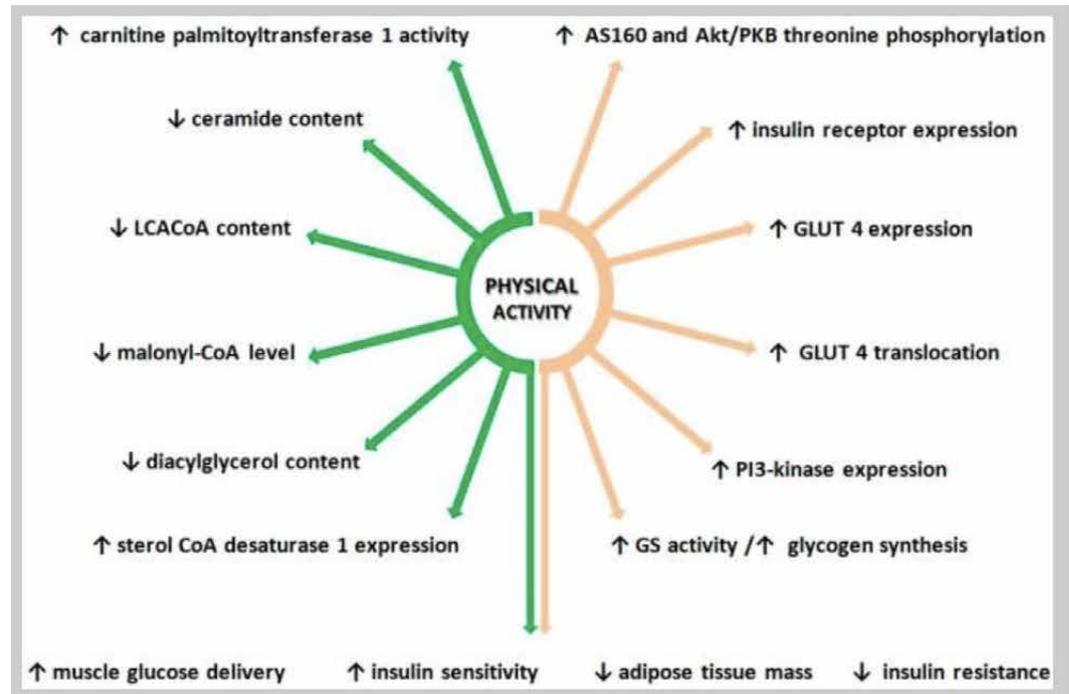


Abb. 4 Auswirkungen körperlicher Aktivität auf den Fettstoffwechsel und die Insulinsensitivität. Orangefarbene Pfeile - Einfluss von körperlicher Betätigung auf den Glukosestoffwechsel; grüne Pfeile - Einfluss körperlicher Aktivität auf den Fettstoffwechsel [35].

Sehr grob kann man sich das Ausdauertraining als Training der Fettverbrennung und damit als „Entfettung“ des Muskels vorstellen. Gleichzeitig kommt es zur Erhöhung des Fettflusses (Flux), welcher wiederum die Umwandlung in die schädlichen Formen der Ceramide und Diazetyltriglyceride verhindert. Das Training der Muskelkraft und der Hypertrophie dient dann der Erhöhung des Speichers für Glucose (Muskelmasse) und der schnellen Umsetzung von Glucose in den fast-twitch Fasern.

Bei der Entfernung der Glucose aus dem Blut ist auch der insulinunabhängige Glucose-Transport in die Muskelzelle zu beachten. Bei Anspannung ist die Muskelzelle auch ohne die Einwirkung von Insulin in der Lage, Glucose aufzunehmen [36, 37]. So führt körperliche Aktivität zur Steigerung der Glukose Clearance aus dem Blut (Glucoseaufnahme und Glukoseoxidation) bis um das 50-fache [38]. Im Muskel insulinresistenter Patienten ist zwar die insulinstimulierte, jedoch nicht die kontraktionsvermittelte Glukoseaufnahme gestört [39]. Das verschafft eine weitere Möglichkeit, zur Beeinflussung bereits erhöhter BZ-Werte. Die Fähigkeit des insulinunabhängigen, kontraktionsvermittelten Glucose-Transports in die Muskelzelle erhöht sich ebenso mit der verbesserten Muskelfunktion und der Muskelmasse.

Ein gezieltes Trainingsprogramm, welches die Grundlagenausdauer (messbar in der VO_2^{\max}), die Muskelkraft (messbar durch Kraftassessments) und Muskelmasse (messbar durch die Körperzusammensetzung (Bodycomposition) via DEXA, BMI o.ä.) als Ziel hat, ist in der Lage die IR zu beseitigen und diese wieder zu normalisierung oder sogar die Insulinsensibilität zu erhöhen.

Die Ernährung als Regler des Blut-Glucosespiegels

Die Ziele einer Ernährungsumstellung zur Beseitigung der IR sind die Verkleinerung der Fettzellen und die Beseitigung der Fetttropfen im Muskel. Letzteres gelingt wesentlich durch das sportliche Training.

Die übliche Formel mehr Bewegung und weniger Kalorienaufnahme hat bei Vorliegen der IR aber einen negativen Effekt. Die Reduktion der Kalorien erfolgt zum einen häufig durch den teilweisen Ersatz von Fett durch Kohlehydrate – was zu einer weiteren Stimulation der Insulinausschüttung führt. Zum anderen ist zu Beginn eines solchen Programms der Insulinspiegel noch hoch. Erfolgt nun bei diesen hohen Insulinspiegeln eine Kalorienreduktion, führt dies dazu, dass die weniger zugeführten Kalorien durch die Insulinwirkung schnell in den Zellen gespeichert werden. Dies löst im Gehirn, welches über keine Energiespeicher verfügt und auf ständige Zuführung von Energie ange-

wiesen ist, eine „panische“ Reaktion aus. Es kommt in die Lage, nicht mehr genug Energie zu erhalten. In der Folge gibt das Gehirn den Befehl zur Nahrungsaufnahme.

Sinnhafter ist es daher, zu Beginn die Gesamtkalorien nicht zu reduzieren, sondern den Insulinspiegel zu senken. Dies erfolgt durch die weitgehende Reduktion der Kohlehydrate. Gleichzeitig sollte die Kost proteinreich sein. Auch der Fettanteil sollte bei Reduktion der Kohlehydrate erhöht werden. Werden die Proteine über tierische Quellen zugeführt, ergibt sich dies ohnehin, da tierisches Protein immer mit höheren Fettanteilen verbunden ist. Das stellt aber kein Problem dar, da dies keinen insulin erhöhenden Effekt hat. So wird ein Sinken des Insulinspiegels erreicht und zunehmend die Fettverbrennung zur Bereitstellung der Energie genutzt. Im Körper entstehen hierbei Ketone, die eine ideale Nahrung für das Gehirn darstellen. Zum oben beschriebenen vom Hirn gesteuerten Hunger mit der Folge einer vermehrten Nahrungsaufnahme kommt es somit nicht. Infolge der Fettverbrennung werden die Fettzellen langsam „leerer“. Durch eine entsprechende Ernährung und Bewegung werden die Fette in den Muskelzellen mobilisiert und verbrannt. Es kommt zur „Entfettung“ von Muskel- und Fettgewebe und so zur Beseitigung der Ursache der IR.

Zusammenfassung

IR entsteht durch Zusammenwirken von dauerhaft zu hoher Energiezuführung durch Nahrung, der Hypertrophie der Fettzellen und der ektopischen Fettsammlung im Muskel. Die Fettsammlungen im Muskel und die übermäßige Beladung der Fettzellen führen zur Störung der Insulinwirkung [40]. Die verzögerte Aufnahme von Glucose aus dem Blut und deren Abspeicherung als Glykogen wird durch höhere Insulinausschüttung kompensiert. Die chronisch hohen Insulinspiegel führen zur Abnahme der Sensibilität der Zellen gegenüber dem Insulinsignal. Es entsteht ein Teufelskreis aus gesteigerter Insulinsekretion und abnehmender Insulinempfindlichkeit. Diese Entwicklung läuft der schleichenden Entwicklung eines Diabetes mellitus um Jahre, wenn nicht Jahrzehnte, voraus und ist eine wesentliche Ursache des metabolischen Syndroms. Durch die gesteigerte Sekretion von Insulin bleiben die Blutzuckerwerte lange im normalen oder hochnormalen Bereich.

Die IR führt auch zu einer Störung des Lipidmetabolismus. Die Lipolyse im Fettgewebe wird durch die abnehmende antilipolytische Wirkung des Insulins, durch Makrozyten Einwanderung und dadurch bedingte Entzündung angeregt.

Es kommt zur vermehrten Fettsäurefreisetzung, einer hepatischen Triglyceridsynthese (VLDL) und Hyperlipidämie. HDL gibt vermehrt Apolipoproteine an den größer werden VLDL-Anteil ab, so dass das der HDL-Anteil sinkt.

Um diesen Kreislauf früh zu unterbrechen, ist die frühzeitige Diagnose der IR notwendig. Das erfolgt durch eine Messung des Insulins in Verbindung mit dem Blutzuckerwert. Dies kann mithilfe des HOMA Index und der OGTT erfolgen. Einen Hinweis auf eine IR kann auch eine auffällige Triglyceride/HDL Verhältnis liefern.

Die Therapie besteht in einer „Entfettung“ der Muskel- bzw. Fettzellen. Hierzu ist ein gezieltes Bewegungs- und Sportprogramm, welches sowohl die Erhöhung der Ausdauerleistung (slow-twitch Muskelfasern), die Erhöhung der Kraftleistung (fast-twitch Fasern) und die Erhöhung der Muskelmasse (Muskelhypertrophie) zum Ziel hat. Die Ernährungsumstellung sollte primär die Senkung des Insulinspiegels durch Kohlehydratrestriction und nicht primär eine Kalorienrestriktion zum Ziel haben. Hierdurch gelingt es, die IR zu bessern, zu beseitigen und zu einer normalen Insulinsensibilität zurückzufinden.

Dr. med. Claas Hohmann
Obere Seeleite 24
82237 Wörthsee | Deutschland
c.Hohmann@buff-medical-resort.de

Literatur

- [1] S.a. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004. Epub 2017 Sep 8. PMID: 29241747.
- [2] https://flexikon.doccheck.com/de/Metabolisches_Syndrom (zuletzt abgerufen am 14.04.2024)
- [3] https://www.labor-karlsruhe.de/fileadmin/user_upload/pdf/infoschriften/Adipositas_A4_01-2019.pdf
- [4] Fettzellen sind zwar in der Lage, Fettsäuren aus Glukose aufzubauen, der Großteil der zum Fettaufbau herangezogenen Fettsäuren wird aber unmittelbar aus dem Blut aufgenommen. So werden ca. nur 2 bis 4 % der Glukose aus der Nahrung in den Fettzellen aufgenommen.
- [5] Die ApoC's kommen vornehmlich in den triglyceridreichen Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL und IDL) vor und werden aus dem Pool der HDL aufgenommen. S.a. Kostner G und W März. 2001. Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In P. Schwandt, W. O. Richter, K. G. Parhofer (Hrsg.) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. 2001. S. 1-57.
- [6] Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013 Feb 18;417:80-4. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23266767.
- [7] Henry BA, Clarke IJ. Adipose tissue hormones and the regulation of food intake. *J Neuroendocrinol.* 2008 Jun;20(6):842-9. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.1730.x. PMID: 18601708.
- [8] Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013 Feb 18;417:80-4. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23266767.
- [9] <https://www.labor-riegel.de/de/aktuelles/riegelnews/meldungen-riegelnews/2023-02-14-Die-Adipokine-Leptin-und-Adiponectin-und-das-metabolisches-Syndrom.php> (zuletzt abgerufen am 14.04.2024)
- [10] Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004;53(2):123-9. PMID: 15046547.
- [11] Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2017 Aug;28(4):347-354. doi: 10.1097/MOL.0000000000000431. PMID: 28463859.
- [12] Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013 Feb 18;417:80-4. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23266767.
- [13] von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Kreuzer J, Kuecherer H, Katus HA, Nawroth PP, Dugi KA. Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 16;47(10):2124-6. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.033. Epub 2006 Apr 24. PMID: 16697337.
- [14] Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens).* 2012 Jan-Mar;11(1):8-20. doi: 10.1007/BF03401534. PMID: 22450341.
- [15] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. PMID: 30067154; PMCID: PMC6170977.
- [16] Boström P, Andersson L, Rutberg M et al. SNARE proteins mediate fusion between cytosolic lipid droplets and are implicated in insulin sensitivity. *Nature Cell Biology* 2007; 9: 1286-93.
- [17] Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, Taylor R. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism.* 1996 Aug;45(8):947-50. doi: 10.1016/s0026-0495(96)90260-7. PMID: 8769349.
- [18] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. PMID: 30067154; PMCID: PMC6170977.

- [19] Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal*. 2000 Oct;12(9-10):583-94. doi: 10.1016/S0898-6568(00)00110-8. PMID: 11080610.
- [20] S.a. Mathiowetz AJ, Olzmann JA. Lipid droplets and cellular lipid flux. *Nat Cell Biol*. 2024 Mar;26(3):331-345. doi: 10.1038/s41556-024-01364-4. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38454048.
- [21] Li X, Li Z, Zhao M, Nie Y, Liu P, Zhu Y, Zhang X. Skeletal Muscle Lipid Droplets and the Athlete's Paradox. *Cells*. 2019 Mar 15;8(3):249. doi: 10.3390/cells8030249. PMID: 30875966; PMCID: PMC6468652.
- [22] Funai K, Semenkovich CF. Skeletal muscle lipid flux: running water carries no poison. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 Aug;301(2):E245-51. doi: 10.1152/ajpendo.00152.2011. Epub 2011 May 10. PMID: 21558546; PMCID: PMC3275151.
- [23] Berechnung: HOMA IR (mmol/l) = Nüchtern-Insulinspiegel (mU/l) * Nüchtern-Glukosespiegel (mmol/l) / 22,5.
- [24] Zhang K, Pan H, Wang L, Yang H, Zhu H, Gong F. Adipose Tissue Insulin Resistance is Closely Associated with Metabolic Syndrome in Northern Chinese Populations. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Mar 12;14:1117-1128. doi: 10.2147/DMSO.S291350. PMID: 33737823; PMCID: PMC7965693.
- [25] Zhang, K., Pan, H., Wang, L., Yang, H., Zhu, H., & Gong, F. (2021). Adipose Tissue Insulin Resistance is Closely Associated with Metabolic Syndrome in Northern Chinese Populations. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 14, 1117–1128. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S291350>
- [26] Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3347–51.
- [27] Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaiz D, Martinez-Bello D, Abat MEM, Alhabib KF, Avezum Á, Barbarash O, Chifamba J, Diaz ML, Gulec S, Ismail N, Iqbal R, Kelishadi R, Khatib R, Lanas F, Levitt NS, Li Y, Mohan V, Mony PK, Poirier P, Rosengren A, Soman B, Wang C, Wang Y, Yeates K, Yusuf R, Yusufali A, Zatonska K, Rangarajan S, Yusuf S. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2023 Jan;4(1):e23-e33. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00247-1. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36521498.
- [28] Araújo SP, Juvanhol LL, Bressan J, Hermsdorff HHM. Triglyceride glucose index: A new biomarker in predicting cardiovascular risk. *Prev Med Rep*. 2022 Aug 24;29:101941. doi: 10.1016/j.pmedr.2022.101941. PMID: 36161140; PMCID: PMC9502283.
- [29] *Dt Arztebl* 2004; 101: A 3491–3495 [Heft 51–52]
- [30] <https://www.diabsite.de/aktuelles/nachrichten/2003/030127.html>
- [31] s.a. https://www.imd-greifswald.de/de/fuer-arztpraxen/diagnostik/funktionstests/oraler-glukose-toleranztest-75g-ogtt-oder-https://www.bioscientia.info/diagnostik-app/de/labortests/oraler-glucose-toleranz-test/?a=listing&leistung_nr=15514 (zuletzt abgerufen am 14.04.2024).
- [32] Petersen KF, Dufour S, Morino K, Yoo PS, Cline GW, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance by weight reduction in young, lean, insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 22;109(21):8236-40. doi: 10.1073/pnas.1205675109. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547801; PMCID: PMC3361376.
- [33] Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 2006 May;119(5 Suppl 1):S10-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.01.009. PMID: 16563942; PMCID: PMC2995525.
- [34] Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, Witczak CA. Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training. *Nutrients*. 2019 Oct 12;11(10):2432. doi: 10.3390/nu11102432. PMID: 31614762 Free PMC article. Review.
- [35] Imierska M, Kurianiuk A, Błachnio-Zabielska A. The Influence of Physical Activity on the Bioactive Lipids Metabolism in Obesity-Induced Muscle Insulin Resistance. *Biomolecules*. 2020 Dec 12;10(12):1665. doi: 10.3390/biom10121665. PMID: 33322719; PMCID: PMC7764345.
- [36] Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake - regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Mar;13(3):133-148. doi: 10.1038/nrendo.2016.162. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27739515.
- [37] Whillier S. Exercise and Insulin Resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:137-150. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_9. PMID: 32342455.
- [38] Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake - regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Mar;13(3):133-148. doi: 10.1038/nrendo.2016.162. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27739515.
- [39] Jessen N, Goodyear LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Jul;99(1):330-7. doi: 10.1152/jappphysiol.00175.2005. PMID: 16036906 Free article. Review.
- [40] Andere bedeutende Ursachen einer IR wie Stress, Schlafmangel, genetische Dispositionen u.v.m. sind nicht Teil dieser Betrachtung und weiteren Artikeln vorbehalten.