

Das EGIR-RISC-Projekt – erste Ergebnisse

Diese europaweite prospektive Studie bringt neue Erkenntnisse zur Bedeutung von Insulinresistenz auf die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



T. Konrad

F. Bär¹, S. Franke¹, F. Schneider¹, G. Schneckenburger¹, H. J. Böhles², T. Konrad¹

Insulinresistenz in der Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes

Die Insulinresistenz gilt nicht nur als charakteristisches Merkmal des Typ-2-Diabetes mellitus und neben der Insulinsekretionsstörung als wichtiger Aspekt in der Krankheitspathogenese, sondern auch für das Metabolische Syndrom und für kardiovaskuläre Prozesse (1, 2, 3). In der San Antonio Heart Study war z.B. die Nüchternhyperinsulinämie (als Marker der Insulinresistenz) ein Prädiktor für Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie und für eine Dyslipidämie mit niedrigen HDL-Cholesterin- und hohen Triglyzerid-Serumspiegeln (4).

Ein Kritikpunkt an diesen Studien ist jedoch, dass sie meist den Surrogatparameter der Hyperinsulinämie verwendeten. So lässt sich nicht zuordnen, ob das erhöhte kardiovaskuläre Risiko tatsächlich auf die Insulinresistenz zurückgeht – oder ob die Ursache eher die erhöhten Insulinspiegel oder aber andere mit der Insulinresistenz oder der Hyperinsulinämie assoziierte Faktoren darstellen könnten.

Bis heute ist daher trotz der nachgewiesenen Assoziationen nicht geklärt, welche Rolle die Insulinresistenz per se bei der Entstehung und Progression der Atherosklerose spielt und ob sie ein von den etablierten klassischen Risikofaktoren unabhängiger Parameter ist, der

Zusammenfassung

Einleitung: Seit den Jahren 1992/1993 gibt es die europäische Gruppe zum Studium der Insulinresistenz „EGIR“. Eins der zentralen Projekte der Gruppe ist die EU-geförderte prospektive RISC-Studie (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk), in der bei Gesunden die Einflüsse von Genen, Umwelt, Lebensstil und Atheroskleroseentstehung auf die Insulinsensitivität untersucht werden.

Methoden: Primäres Ziel der Studie ist, den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz (gemessen per euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp-Technik) und frühen arteriosklerotischen Veränderungen (gemessen anhand der Intima-Media-Dicke, IMD, in den Karotiden) in einer gesunden Population im Alter von 30 bis 60 Jahren über einen mehrjährigen Zeitraum zu prüfen. Die Rekrutierung von 1504 Teilnehmern in 14 europäischen Ländern war im

Sommer 2004 abgeschlossen. Die Verlaufsuntersuchungen nach drei Jahren werden im Juli 2007 beendet sein.

Ergebnisse: Erste Ergebnisse sind: Entgegen der Ausgangshypothese konnte keine lineare Korrelation zwischen dem Grad der Insulinresistenz und der IMD in den Basisuntersuchungen nachgewiesen werden. Die zunehmende Verdickung der Intima media spiegelt weniger frühe arteriosklerotische Prozesse als vielmehr den Alterungsgrad der Gefäße wider. Der Datenpool der RISC-Studie ermöglichte erstmals die Standardisierung der IMD, mit der Konsequenz, dass die Normwerte nach unten korrigiert und altersadaptiert werden konnten. Schließlich ergeben sich aus den Daten auch Hinweise darauf, dass sich – dosisabhängig – mit körperlicher Aktivität der frühzeitigen Alterung der Gefäße entgegenwirken lässt.

Schlüsselwörter

EGIR, Insulinresistenz, Intima-Media-Dicke, Arteriosklerose

The EGIR-RISC Project: Initial Results

Summary

Introduction: The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) was formed in 1992. One of its main projects, funded by the EU, is the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk (RISC) Study, which looks at how genetics, environment, lifestyle, and the formation of arteriosclerosis influence insulin sensitivity in non-diabetic subjects.

Method: The primary aim of this study is to examine the relationship between insulin resistance (measured using the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique) and the origin of arteriosclerosis (measured using Intima Media Thickness, IMD, in the carotid arteries), over many years. The study included 1504 participants from 14 European countries, all aged between 30 and 60. The

recruitment was completed in the summer of 2004, and the three-year follow-up was completed in July 2007.

Results: Contrary to the initial hypothesis, no linear correlation could be found between the severity of insulin resistance and the IMD. The increased thickness of the intima media was less a reflection of the early arteriosclerotic processes than of arterial degeneration. The RISC data pool did, however, result in a new standardization of the IMD, with the consequence that the norm value had to be altered downwards and adapted according to age. The data pool also gave credit to the assumption that physical activity, in certain amounts, may prevent early arterial degeneration.

Key words

EGIR, insulin resistance, intima media thickness, arteriosclerosis

1) Institut für Stoffwechselforschung – Frankfurt (isf) / (Institute for Metabolic Research), Akademische Lehr-einrichtung des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main; German Study Centre for the EU-RISC-Study "Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk" (QLRT-CT-2001-01252)

2) Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich erhöht.

Die EGIR-Gruppe

EGIR steht für European Group for the Study of Insulin Resistance. Es handelt sich um eine Gruppe von Wissenschaftlern mit unterschiedlichem Forschungshintergrund, die aus der Epidemiologie, der Endokrinologie, der Grundlagenforschung und dem öffentlichen Gesund-

heitswesen kommen. Die EGIR-Gruppe wird unterstützt von Merck Santé, Frankreich.

Die erste gemeinsame Aktivität bestand Mitte der 90er Jahre in der Erstellung eines Datenpools zur Insulinresistenz: Auf Vorschlag von Ele Ferrannini, Pisa, brachten europaweit 21 Forschungsinstitute ihre Messergebnisse zusammen, die mit Hilfe der euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-Technik, dem Goldstandard der Insulinresistenzmessung, erhoben worden waren. Es ent-

stand der größte Clamp-Datenpool der Welt mit Insulinresistenzwerten von nichtdiabetischen normotensiven Probanden unterschiedlichen Alters und Körpergewichts.

Aus diesem Datenpool sind inzwischen 14 Publikationen hervorgegangen. Diese Publikationen untersuchten die Korrelationen zwischen Insulinempfindlichkeit und verschiedenen anderen Faktoren, darunter Alter, Lipolyse, arterieller Blutdruck, Adipositas, Thermogenese und Diabetes-Familienanamnese. Auch wurden der Effekt der Insulinresistenz auf die Lipidspiegel sowie der Zusammenhang zwischen peripherer Insulinwirkung und hepatischer Glukoseproduktion analysiert (Liste der Publikationen siehe Tabelle 1).

Als Antwort auf die im Jahr 1998 vom „Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes“ der World Health Organisation (WHO) veröffentlichte Definition des Metabolischen Syndroms erarbeitete die EGIR-Gruppe zudem eine eigene „mehr praktische“ Definition des „Insulinresistenz-Syndroms“. Diese basierte auf einer nichtdiabetischen Population und erforderte nicht wie die WHO-Definition eine Messung der Insulinresistenz unter euglykämischen hyperinsulinämischen Bedingungen, sondern es wurde die Hyperinsulinämie als Marker der Insulinresistenz gewählt (siehe Tabelle 2).

In einem zweiten Datenpooling-Projekt analysierten verschiedene Gruppenmitglieder in ihren Probandenkohorten die Prävalenz des Insulinresistenz-Syndroms einmal anhand der WHO- und zum anderen anhand der EGIR-Definition. Die weite Variation der Prävalenz des Syndroms selbst, aber auch seiner einzelnen Komponenten in den verschiedenen Zentren in Europa überraschte: Das Syndrom wurde in einer 40- bis 55-jährigen nichtdiabetischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit zwischen 5 und 36 % nach WHO- und zwischen 1 und 22 % nach EGIR-Kriterien identifiziert (5).

Die EGIR-RISC-Studie – die Ziele

Mit ihrem derzeit laufenden zentralen Projekt, der prospektiven RISC-Studie, „Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease“, will

Liste der Publikationen der EGIR-Gruppe:

Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U on behalf of EGIR: Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-953

Ferrannini E, Camastra S, Coppack SW, Fliser D, Golay A, Mitrakou A on behalf of EGIR: Insulin action and non-esterified fatty acids. *Proceedings of The Nutrition Society* 1997; 56: 753-761

Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H on behalf of EGIR: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. Role of age and obesity. *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149

Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G on behalf of EGIR: Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 100: 1166-1173

Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laakso M, Smith U, Yki-Jarvinen H, Ferrannini E on behalf of EGIR: Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 863-868

Camastra S, Bonora E, Del Prato S, Rett K, Weck M, Ferrannini E on behalf of EGIR: Effect of obesity and insulin resistance on resting and glucose-induced thermogenesis in man. *International Journal of Obesity* 1999; 23: 1307-1313

Balkau B, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 442-443

Beck-Nielsen H on behalf of EGIR: General characteristics of the insulin resistance syndrome. *Drugs* 1999; 58 (Suppl 1): 7-10

Del Prato S, Maran A, Beck-Nielsen H on behalf of EGIR: The plurimetabolic syndrome in the European population: the experience of the European Group for the Study of Insulin Resistance. In: Crepaldi G, Tiengo A, Del Prato S (eds): *Insulin resistance, metabolic diseases and diabetic complications*. Elsevier Science, 1999: pp 25-30

Baldeweg SE, Golay A, Natali A, Balkau B, Del Prato S, Coppack SW on behalf of EGIR: Insulin resistance, lipid and fatty acid concentration in 867 healthy Europeans. *European Journal of Clinical Investigation* 2000; 30: 45-52

Natali A, Toschi E, Camastra S, Gastaldelli A, Groop L, Ferrannini E, on behalf of EGIR: Determinants of post-absorptive endogenous glucose output in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 2000; 43: 1266-1272

Vaag A, Lehtovirta M, Thye-Ronn P, Groop L: Metabolic impact of a family history of type 2 diabetes. Results of a European multicentre study (EGIR). *Diabetic Medicine* 2001; 18: 533-540

Ferrannini E, Balkau B: Insulin: in search of a syndrome. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 724-729

Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B: Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metabolism (Paris)* 2002; 20: 364-376

Tab. 1: Liste der Publikationen der EGIR-Gruppe.

Voraussetzung: Hyperinsulinämie und mindestens zwei weitere Kriterien:

Hyperinsulinämie: Nüchterninsulinkonzentrationen in der oberen Quartile der nichtdiabetischen alters- und geschlechtsadaptierten Bevölkerung

Hyperglykämie: Nüchternplasmaglukose $\geq 6,1$ mmol/l (110 mg/dl)

Hypertonie: Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg

Dyslipidämie: Plasma-Triglyzeride $> 2,0$ mmol/l (180 mg/dl) und/oder HDL-Cholesterin $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl)

zentrale Adipositas: Bauchumfang ≥ 94 cm bei Männern bzw. ≥ 80 cm bei Frauen

Tab. 2: Das Insulinresistenz-Syndrom nach EGIR-Kriterien (nichtdiabetische Bevölkerung).

RISC-Projekt-Zentren:

Pisa, Italien (E. Ferrannini, A. Natali) – Koordination

Amsterdam, Niederlande (J. M. Dekker)

Athen, Griechenland (A. Mitrakou)

Belgrad, Serbien, Montenegro (N. Lalic)

Dublin, Irland (J. Nolan)

Frankfurt, Deutschland (T. Konrad)

Genf, Schweiz (A. Golay)

Glasgow, Schottland, UK (J. Petrie, C. Perry)

Kuopio, Finnland (M. Laakso)

London, UK (S. Coppock)

Lyon, Frankreich (M. Laville)

Madrid, Spanien (R. Gabriel)

Malmö, Schweden (P. Nilsson, O. Melander)

Mailand, Italien (P. M. Piatti)

Newcastle-upon-Tyne, UK (M. Walker)

Odense, Dänemark (H. Beck-Nielsen)

Padua, Italien (A. Mari)

Perugia, Italien (G. Bolli)

Rom, Italien (G. Mingrone)

Wien, Österreich (W. Waldhäusl)

Villejuif, Frankreich (B. Balkau)

Tab. 3: RISC-Projekt-Zentren.

die EGIR-Gruppe die Frage nach der Rolle der Insulinresistenz in der Pathophysiologie kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren/Erkrankungen beantworten. Für die prospektive Kohortenstudie wird bei gesunden Probanden per hochauflösendem B-Mode-Ultraschall die Intima-Media-Dicke (IMD) in den Karotiden (Messstellen: Arteria carotis communis, Arteria carotis interna und Bulbus carotis) als früher Marker der Arteriosklerose bestimmt. Die Insulinresistenz wird direkt per standardisierter euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp-Technik gemessen. Das primäre Ziel von RISC ist herauszufinden(6), ob die Insulinresistenz bei gesunden Probanden ein Prädiktor für die Zunahme kardiovaskulärer Risikomarker, für Diabetes, Adipositas, Atherosklerose, Dyslipidämie und die klinische Manifestation kardiovaskulärer Ereignisse ist.

Die Studie hat noch zwei sekundäre Ziele:

- Es sollen genetische und Umweltfaktoren analysiert werden, die zu Insulinresistenz und zu kardiovaskulären Erkrankungen beitragen.
- Es soll eine praxistaugliche Methode zur Messung der Insulinresistenz, die auf einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) basiert, entwickelt und gegen die Clamp-Technik validiert werden. Die Studie wird von der Europäischen Union (QLG1-CT-2001-01252) sowie vom Unternehmen AstraZeneca unterstützt. Das deutsche Studienzentrum wird von GlaxoSmithKline gefördert.

Baseline-Untersuchungen

Die RISC-Studie findet in 19 Zentren in 14 europäischen Ländern statt (6, Liste siehe Tabelle 3). Ende Juli 2004 war die Rekrutierung von insgesamt 1 504 freiwilligen gesunden Probanden im Alter zwischen 30 und 60 Jahren abgeschlossen. Für 1 340 Probanden liegen die Ergebnisse der Clamp-Untersuchung vor – diese stellen nun die RISC-Population dar, die in den folgenden Jahren weiter beobachtet wird.

Bei den Studienteilnehmern handelt es sich um Menschen mittleren Alters (30 bis 60 Jahre) in allgemein gutem Gesundheitszustand mit eher niedrigem

kardiovaskulären Risiko. Die Einschlusskriterien für die Studie gibt Tabelle 4 wieder.

Neben der IMD-Messung und der Clamp-Untersuchung werden zahlreiche

Ziel von RISC ist herauszufinden, ob die Insulinresistenz bei Gesunden die Zunahme kardiovaskulärer Risikomarker vorhersagt.

weitere Untersuchungen und Messungen vorgenommen. Dazu zählen:

- körperliche Untersuchung mit Blutdruck, EKG, Größe, Gewicht, Bioimpedanzmessung des Körperfetts,
- Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) per Doppler als Hinweis auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK),
- Lipidbestimmungen aus dem Nüchternblut,
- oraler Glukosetoleranztest (OGTT),
- DNA-Extraktion aus der Blutprobe,
- quantitative Bestimmung der körperlichen Aktivität mittels eines Actigraphen, der am Gürtel getragen wird und Bewegungen über den Tagesverlauf aufzeichnet,
- Fragebogen über den Lebensstil mit Fragen u.a. nach eigenen und familiären Gewohnheiten, Rauchen, Alkohol, pAVK und Angina,

Einschlusskriterien für die RISC-Studienpopulation:

Alter: 30 bis 60 Jahre

guter Allgemeinzustand

keine Anzeichen einer kardiovaskulären Erkrankung

Blutdruck unter 140/90 mmHg

Gesamtcholesterin unter 300 mg/dl (7,8 mmol/l)

Triglyzeride unter 400 mg/dl (4,6 mmol/l)

Plasmaglukose nüchtern < 126 mg/dl (7 mmol/l) und 2 Stunden postprandial < 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

keine Behandlung gegen Diabetes, Hypertonie oder Dyslipidämie

Tab. 4: Einschlusskriterien für die RISC-Studienpopulation.

- Bestimmung der hepatischen Glukoseproduktion per Tracer-Methode bei 406 der Teilnehmer.

Die Studienteilnehmer werden in jährlichen Intervallen telefonisch kontaktiert, nach drei und nach zehn Jahren sind umfassende Follow-up-Untersuchungen geplant. Die Drei-Jahres-Follow-up-Untersuchung läuft derzeit und wird im Juli dieses Jahres beendet sein. Die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung werden in einem eigens dafür organisierten Symposium auf dem diesjährigen EASD-Kongress in Amsterdam vorgestellt werden.

Publikationen und Ergebnisse der Baseline-Untersuchung

Schon die Auswertung der Eingangsuntersuchungen führte zu interessanten Ergebnissen in einer Population von Personen mit niedrigem kardiovaskulären Risiko (Tabelle 5):

- Die Insulinresistenz erwies sich in dieser Querschnitt-Stichprobe einer Population mit niedrigem kardiovaskulären Risiko nicht als unabhängiger Prädiktor der IMD in den Karotiden (auswertbare Studienpopulation n = 1 146). Es fand sich kein linearer Zusammenhang zwischen dem Grad der Insulinresistenz und der Dicke der

Es fand sich eine positive Korrelation zwischen der IMD der Karotiden und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Intima-Media – der Zusammenhang scheint komplexer zu sein, als bislang angenommen. Die Baseline-Daten liefern damit keinen Anhaltspunkt dafür, dass bei gesunden Menschen mit Insulinresistenz die frühe Atherosklerose, gemessen an der IMD, akzeleriert verläuft (7). Die Endanalyse nach drei Jahren wird zeigen, ob die Insulinresistenz per se atherogen ist.

- Eine weitergehende Analyse ergab, dass die Zunahme der IMD mit dem Alter bei gesunden Probanden wohl vor allem durch eine Zunahme glatter Gefäßmuskelzellen in der Intima me-

	Männer*	Frauen*	p°
n	584	724	
Alter (Jahre)	43±9	44±8	0,001
postmenopausale Frauen (%)	–	22	–
familiäre Bel. mit Diabetes (%)	26	28	ns
nie geraucht (%)	46	48	ns
patholog. Glukosetoleranz (%)#	11,9	11,5	ns
Alkoholaufnahme (g/Woche) [§]	89 [120]	42 [54]	<0,0001
BMI (kg/m ²)	26,0 [4,4]	24,0 [5,3]	<0,0001
Fettmasse (%)	22±7	32±8	<0,0001
Taillenumfang (cm)	93 [14]	79 [16]	<0,0001
Hüftumfang (cm)	101 [11]	98 [12]	<0,0001
Taille/Hüfte (cm/cm)	0,902 [0,081]	0,802 [0,098]	<0,0001
Puls (Schläge/min)	66±10	70±10	<0,0001
systolischer Blutdruck (mmHg)	122±11	113±12	<0,0001
diastolischer Blutdruck (mmHg)	76±8	73±8	<0,0001
mittlerer Blutdruck (mmHg)	92±8	86±9	<0,0001

* Mittelwert ± SD (Standardabweichung) oder Median (interquartile range)
 ° Mann-Whitney-U-Test oder x²-Test; ns: nicht signifikant
 # gestörte Glukosetoleranz (IGT) und gestörte Nüchternglukose (IFG)
 § Daten für Teilnehmer mit Alkoholkonsum > 0 g

Tab. 5: Demographische Daten der EU-RISC-Studienpopulation (7).

dia bedingt ist. Diese Analyse nutzte eine neue Methode der Digitalisierung des Ultraschallbildes und der computervermittelten Analyse dieser Bilder (Videointensität), mit der sich Rückschlüsse auf die zelluläre Zusammensetzung des Intima-Media-Komplexes ziehen lassen. Die Ergebnisse (bei n = 874 Probanden) unterstützen die Hypothese, dass eine Verdickung der Intima media bei Gesunden nicht nur frühe atherosklerotische Prozesse

widerspiegelt, sondern Teil des normalen (und in manchen Fällen auch akzeleriert verlaufenden) Alterungsprozesses der Gefäße ist (8).

- Zum anderen fand sich in einer Multivariat-Analyse eine positive Korrelation zwischen der IMD der Karotiden und verschiedenen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Alter, männliches Geschlecht, Adipositas und Körperfettverteilung (Bauchumfang), den LDL-Cholesterinspiegeln

Unabhängige Einflussfaktoren:

Alter	X	X	X
Gewicht	X		
Hüftumfang		x	x
LDL-Cholesterin	X	X	X
systolischer Blutdruck	X		
männl. Geschlecht		x	x

Tab. 6: Unabhängige Einflussfaktoren auf die Intima-Media-Dicke von Arteria carotis communis, Bulbus und Arteria carotis interna (9, 11) (X = p < 0,01, x = p < 0,05).

und dem systolischen Blutdruck. Der Anstieg der IMD mit dem Alter scheint in allen untersuchten Abschnitten der Karotiden relativ gering zu sein, er beträgt zwischen 0,004 und 0,007 mm pro Jahr (9).

- Anhand des umfangreichen Datenpools der RISC-Population konnte die Intima-Media-Dicke erstmals standardisiert werden. Die bislang verwendeten Werte (bis 0,8 mm galt als normal, ab 1,0 mm wurde ein pathologischer Wert angenommen) wurden nun altersadaptiert und nach unten korrigiert: Bei einem 40-Jährigen gilt aufgrund dieser Standardisierung nun nur noch eine IMD von 0,6 mm als normal, Werte darüber bereits als pathologisch (9).
- Eine weitere Publikation untersuchte, wie viele der Studienteilnehmer die Kriterien für ein Metabolisches Syndrom erfüllten und ob dessen Vorliegen mit der Diagnose einer Insulinresistenz sowie der Intima-Media-Dicke korrelierte. Das Ergebnis: Je nach angewandter Definition lag die Prävalenz des Metabolischen Syndroms in der untersuchten Population ($n = 1\,104$) zwischen 4 und 25 %. Unabhängig von der Definition ergab sich stets eine enge Assoziation sowohl mit dem Vorliegen einer Insulinresistenz als auch mit einer erhöhten IMD (10).
- Eine andere Arbeit untersuchte protektive Faktoren. Sie ergab, dass körperliche Aktivität wahrscheinlich ein geeignetes Mittel ist, um die vorzeitige Alterung der Gefäße aufzuhalten: Der mit dem Actigraphen gemessene Grad der täglichen körperlichen Aktivität korrelierte sehr eng mit Markern der Gefäßsteifheit, die anhand der IMD und den systolisch-diastolischen Veränderungen im Lumendurchmesser der Arterien bestimmt wurden. Der günstige Effekt der körperlichen Aktivität stieg dabei mit deren Ausmaß an – dies über das gesamte Kontinuum der gemessenen Aktivität (11).
- Eine aktuelle Auswertung hat anhand der RISC-Daten untersucht, welchen Einfluss einzelne Faktoren, speziell Adipositas und Stammfettsucht sowie Insulinresistenz und Insulinantwort, auf das Cluster der kardiovaskulären Risikofaktoren haben. Das Ergebnis zeigt, dass wohl keiner dieser Faktoren

für sich alleine die treibende Kraft darstellt, sondern jeder seinen – unabhängigen – Beitrag zum Cluster kardiovaskulärer Risiken leistet (12).

- Schließlich zeigen die genetischen Untersuchungen, die Teil von RISC sind, dass die individuelle Insulinempfindlichkeit ganz entscheidend über bestimmte Genvarianten beeinflusst wird. Eine dieser Varianten findet sich z. B. im Gen für den PPAR γ -Kernrezeptor, über den die Thiazolidindione ihre insulinsensitivierende Wirkung entfalten (13). Eine Variation im Promotor des ACDC-Gens, das für das Fettzellhormon Adiponektin kodiert, war mit erhöhten IMD-Werten assoziiert (14).

Fazit und Ausblick

Die Insulinresistenz spielt in der Pathophysiologie verschiedener metabolischer und kardiovaskulärer Risikofaktoren/Erkrankungen wahrscheinlich eine wichtige, allerdings bis heute wissenschaftlich nicht vollständig geklärte Rolle. Die EGIR-Gruppe hat mit ihren Forschungsbemühungen in den vergangenen 14 Jahren ganz erheblich zu einem umfassenderen Verständnis der Insulinresistenz beigetragen.

Insulinresistenz ist aufwendig zu messen. Der europaweit erhobene EGIR-Datenpool von Insulinresistenz-Werten, die mit dem Goldstandard der euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-Technik gemessen wurden, stellt einen Datenschatz dar, der noch zahlreiche weitere Auswertungen ermöglicht. Es handelt sich um die weltweit größte Kohorte, für die derart exakte Insulinresistenzdaten vorliegen. Für die Praxis von besonderer Bedeutung wäre es, wenn es gelänge, aufgrund der im Rahmen der RISC-Studie ebenfalls vorgenommenen oralen Glukosetoleranztests (OGTT) eine praxistauglichere Methode zu validieren, um in Zukunft anhand des OGTT den Grad der Insulinresistenz abschätzen zu können.

Doch die Baseline-Daten der RISC-Studie liefern nicht nur wichtige Erkenntnisse zur Insulinresistenz, sondern auch zu der in dieser Studie angewandten Methode der Messung der IMD in den Karotiden mittels hochauflösendem Ul-

traschall. Die IMD-Messung stellt eine einfache, nichtinvasive Methode dar, die in jeder Praxis vorgenommen werden kann. Wie die RISC-Studie zeigt, ist sie, wenn sie nach einem standardisierten Protokoll erfolgt, vor allem geeignet,

Der europaweite EGIR-Datenpool stellt einen Datenschatz dar, der noch zahlreiche weitere Auswertungen ermöglicht.

um eine vorzeitige Alterung der Gefäße, etwa aufgrund eines erhöhten Risikofaktorenprofils, festzustellen. Bei einigen RISC-Studienteilnehmern, die auf den ersten Blick als kardiovaskulär weniger gefährdet eingeschätzt wurden, hat erst ein ausgeprägt pathologischer IMD-Wert gezeigt, wie dringend notwendig für diese Patienten strikte Präventionsbemühungen sind (Abbildung 1).

Die IMD-Messung ist in der Praxis wertvoll, weil sich damit – sozusagen auf einen Blick – die Auswirkungen verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren erfassen lassen. Sie eröffnet damit einen Zugang zum individuellen Alterungsprozess der Gefäße und ermöglicht eine individualisierte alters- und risikoadaptierte Prävention und Therapie.

Die Erkenntnisse zur Insulinresistenz aus der RISC-Studie geben außerdem erste Hinweise, welche Präventions- und Behandlungsstrategien für diese Patienten sinnvoll sein könnten. Die Messungen der körperlichen Aktivität mit der State-of-the-art-Methode, dem Actigraphen,

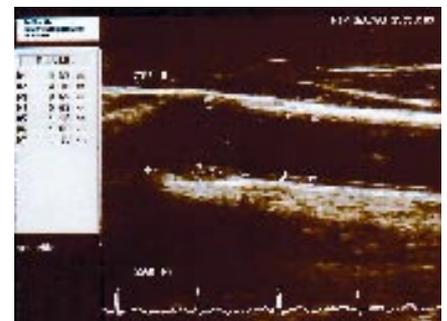


Abb. 1: Intima-Media-Dicke eines 32 Jahre alten Teilnehmers an der ER-RISC-Studie: Während die IMD an der Arteria carotis communis normal ist, lassen sich im Bulbus weiche Plaques nachweisen. Einzige Risikofaktoren (Triathlet): Vater und Mutter erlitten im Alter von 58 und 52 Jahren Herzinfarkte.

FÜR DIE PRAXIS

RISC – „Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease“:

- primäres Ziel: Rolle der Insulinresistenz in der Pathophysiologie kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren/Erkrankungen bei gesunden Probanden

Erste Ergebnisse:

- die Insulinresistenz einer Population mit niedrigem kardiovaskulären Risiko ist kein unabhängiger Prädiktor der IMD in den Karotiden
- die Zunahme der IMD mit dem Alter ist bei gesunden Probanden wohl vor allem durch eine Zunahme glatter Gefäßmuskelzellen in der Intima media bedingt
- eine Verdickung der Intima media spiegelt bei Gesunden wahrscheinlich nicht nur frühe atherosklerotische Prozesse wider, sondern ist Teil des normalen Alterungsprozesses der Gefäße
- es gibt eine positive Korrelation zwischen der IMD der Karotiden und verschiedenen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren
- Standardisierung der Intima-Media-Dicke: bei einem 40-Jährigen gilt eine IMD von 0,6 mm als normal, Werte darüber gelten als pathologisch
- der mit dem Actigraphen gemessene Grad der täglichen körperlichen Aktivität korreliert sehr eng mit Markern der Gefäßsteifheit
- bestimmte Genvarianten beeinflussen ganz entscheidend die individuelle Insulinempfindlichkeit
- die IMD-Messung ermöglicht eine individualisierte alters- und risikoadaptierte Prävention und Therapie

machen z.B. deutlich, dass körperliche Bewegung eine erfolgversprechende Strategie gegen eine vorzeitige Gefäßalterung darstellen könnte. Interessant ist dabei vor allem der festgestellte dosisabhängige Zusammenhang. Die derzeit laufenden Drei-Jahres-Follow-up-Untersuchungen von RISC und die Untersuchungen nach zehn Jahren werden ohne Zweifel noch viele wei-

M, Gnudi L, Passeri M, Reaven GM: Risk factors for coronary heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-706

3. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-425

4. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP: Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722

5. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European Cohort, and an Alternative Definition of an Insulin Resistance Syndrome. *Diab Metab* 2002; 28: 364-376

6. Hills SA, Balkau B, Coppack SW, Dekker JM, Mari A, Natali A, Walker M, Ferrannini E and the RISC Investigators: The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. Report prepared on behalf of the EGIR-RISC Study Group. *Diabetologia* 2004; 47: 566-570

7. Kozakova M, Ferrannini E, and the RISC Investigators: Relationship between insulin sensitivity and carotid artery intima-media thickness in healthy subjects: The RISC Study. European Association for the Study of Diabetes: Athens, Greece 2005, *Diabetologia* 48: A-222, verfügbar unter: www.egir.org/egirisc/pubpdf/easd2005-IMD.pdf

8. Kozakova M, Palombo C, Paterni M, Hills S, Balkau B, Landucci L, Mhamdi L, Ferrannini E, and the RISC Investigators: Age-related increase in videointensity of normal intima-media complex of the common carotid artery in a healthy population. European Society of Cardiology, Stockholm, Sweden 2005, verfügbar unter: www.egir.org/egirisc/pubpdf/esc2005.pdf

9. Kozakova M, Balkau B, Dekker J, Hills S, Konrad T, Ferrannini E, and the RISC Investigators: Intima-Media-Thickness and its Determinants in Different Carotid Artery Segments in a healthy Adult Caucasian Population. *Stroke* 2007, in press

10. Dekker JM, Balkau B, Kozakova M, Mari A, Natali A, Coppack S, Walker M, Hills S, Ferrannini E, and the RISC Investigators: Metabolic syndrome definitions in relation to intima media thickness and insulin sensitivity in healthy adult men and women. *American Heart Association*, 2005;112: II-788, verfügbar unter: www.egir.org/egirisc/pubpdf/aha2005-metsyn.pdf

11. Kozakova M, Palombo C, Mhamdi L, Konrad T, Balkau B, and the RISC Investigators: Habitual Physical Activity and Vascular Aging in a Young-to-middle-Aged Population at Low Cardiovascular Risk. *American Heart Association* 2005; 112: II-810, verfügbar unter: www.egir.org/egirisc/pubpdf/BalkauAHA.pdf

12. Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW, Dekker JM, Mari A, Nolan J, Walker M, Natali A, Beck-Nielsen H, and the RISC Investigators: Insulin Resistance, Insulin Response, and Obesity as Indicators of Metabolic Risk: the RISC Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, in press

13. Ibrahim I, Patel S, Walker M, and the RISC Investigators: The Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor g2 gene influences insulin sensitivity in healthy subjects participating in the RISC study. *European Association for the Study of Diabetes*, 2005: Athen, Griechenland. *Diabetologia* 2005; 48: A-142, verfügbar unter: www.egir.org/egirisc/pubpdf/easd2005-ppar.pdf

14. Walker M, Patel S, Flyvbjerg A, Kozakova M, Frystyk J, Ibrahim IM, and the RISC Investigators: Association between the C-11377G promoter variant of the ACDC gene and carotid intima media thickness in healthy subjects. *European Association for the Study of Diabetes*, 2006, Kopenhagen, Dänemark. *Diabetologia* 2006; 49: A-342

Korrespondenzadresse

Dr. Thomas Konrad
Institut für Stoffwechselforschung – Frankfurt (isf)/
(Institute for Metabolic Research), Akademische
Lehrinrichtung des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
German Study Centre for the EU-RISC-Study:
Relationship between Insulin Sensitivity and
Cardiovascular Risk (QLRT-CT-2001-01252)
Wissenschaftliche Leitung:
Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Konrad
Heidelberger Straße 13
60327 Frankfurt am Main
Tel.: 069/24 00-57 77
Fax: 069/24 24-63 99
www.stoffwechselforschung.eu

Manuskript eingegangen: 23. Mai 2007
Manuskript angenommen: 30. Juli 2007

Körperliche Bewegung könnte eine erfolgversprechende Strategie gegen eine vorzeitige Gefäßalterung darstellen.

tere spannende und möglicherweise auch überraschende Ergebnisse liefern. Sie werden mit Sicherheit unseren Erkenntnisstand zur Insulinresistenz, aber auch zur IMD-Messung noch um viele wertvolle Aspekte bereichern.

Literatur

1. Reaven GM: Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-1607
2. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglia E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani