

PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE INSULINRESISTENZ (IR)

Prof. Dr. L. Moltz, MSc.

München

04.06.-05.06.2010

Insulinresistenz: Definition

- reduzierter insulinvermittelter Glukoseverbrauch in den Zellen, insbesondere in Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Leber
- Mangelnde Ansprechbarkeit von endogenem (oder exogenem) Insulin in der Zelle

häufig:

Hyperinsulinämie in der Regel bereits vor

Hyperglykämie
Dyslipidämie
Adipositas
Metabolischem Syndrom



Min.	Glukose mg/dl	Insulin μU/ml	HOMA-IR
0	94,2 \pm 9,9	10,2 \pm 7,0	2,9 \pm 2,0
60	120,3 \pm 38,4	76,8 \pm 47,2	-
120	96,6 \pm 27,5	54,0 \pm 44,9	-

Tab. 1

Messwerte von Glukose und Insulin im o-GTT bei 289 gesunden, normgewichtigen Probandinnen (NW \pm Standardabweichung)

Min.	Glukose mg/dl	Insulin μU/ml	HOMA-IR
0	97	14,8	4,1
60	151	129,2	-
120	122	99,8	-

Tab. 2

Grenzwerte (90. Perzentile) von Glukose und Insulin im o-GTT sowie der HOMA-IR bei 289 gesunden, normgewichtigen Probandinnen

Grenzwerte der Insulinresistenz: Definition II

- Nüchtern-Insulin (I_0) $> 14,8 \mu\text{U/ml}$
- HOMA*-IR-Index $> 4,1 \left(\frac{I_0 \mu\text{U/ml} \times G_0 \text{ mmol/l}}{22,5} \right)$
- Belfiore-ISI-Index (Belfiore 1998) $> 1,5 \frac{2}{(\text{AUC}^{**}\text{-G} \times \text{AUC}\text{-I}) + 1}$
Berücksichtigung des o-GTT***

Goldstandard: Glucose-Clamp-Test (de Fronzo 1979)
4 h Insulin- und Glukoseinfusion, Messung der
Glukose alle 5-10 Minuten

*homeostasis-model-assesment

**AUC (area under the curve: Fläche unter der Kurve bei Messwerten 0, 60 und 120 Minuten)

***o-GTT: oraler Glukose-Toleranztest

Tab. 5: Stufendiagnostik zum Nachweis bei der IR

289 normgewichtigen, anscheinend gesunden Probandinnen	n	%
IR negativ	224	77,5%
IR positiv	65	22,5%
IR-Definition:		
↑ I₀ + ↑ HOMA-IR	43	14,9%
↑ I₀ + ↑ HOMA-IR + patholog. Glukosetoleranz im o-GTT (Belfiore-Index)	22	7,6%

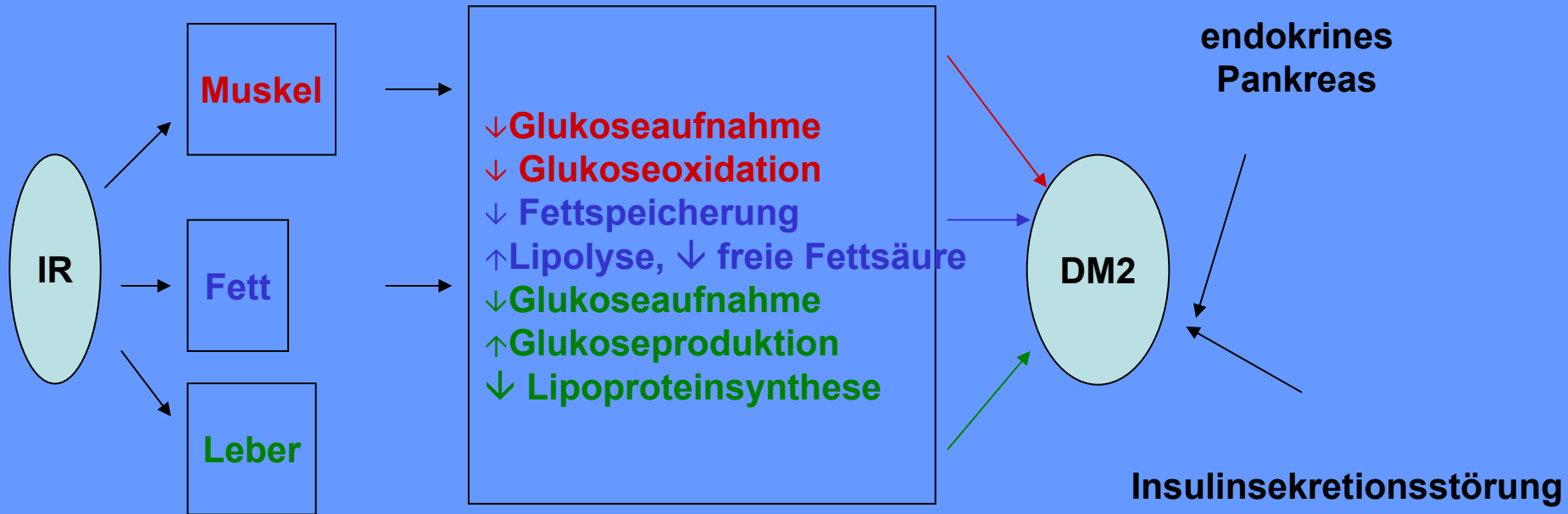
METABOLISCHES SYNDROM: DIAGNOSE

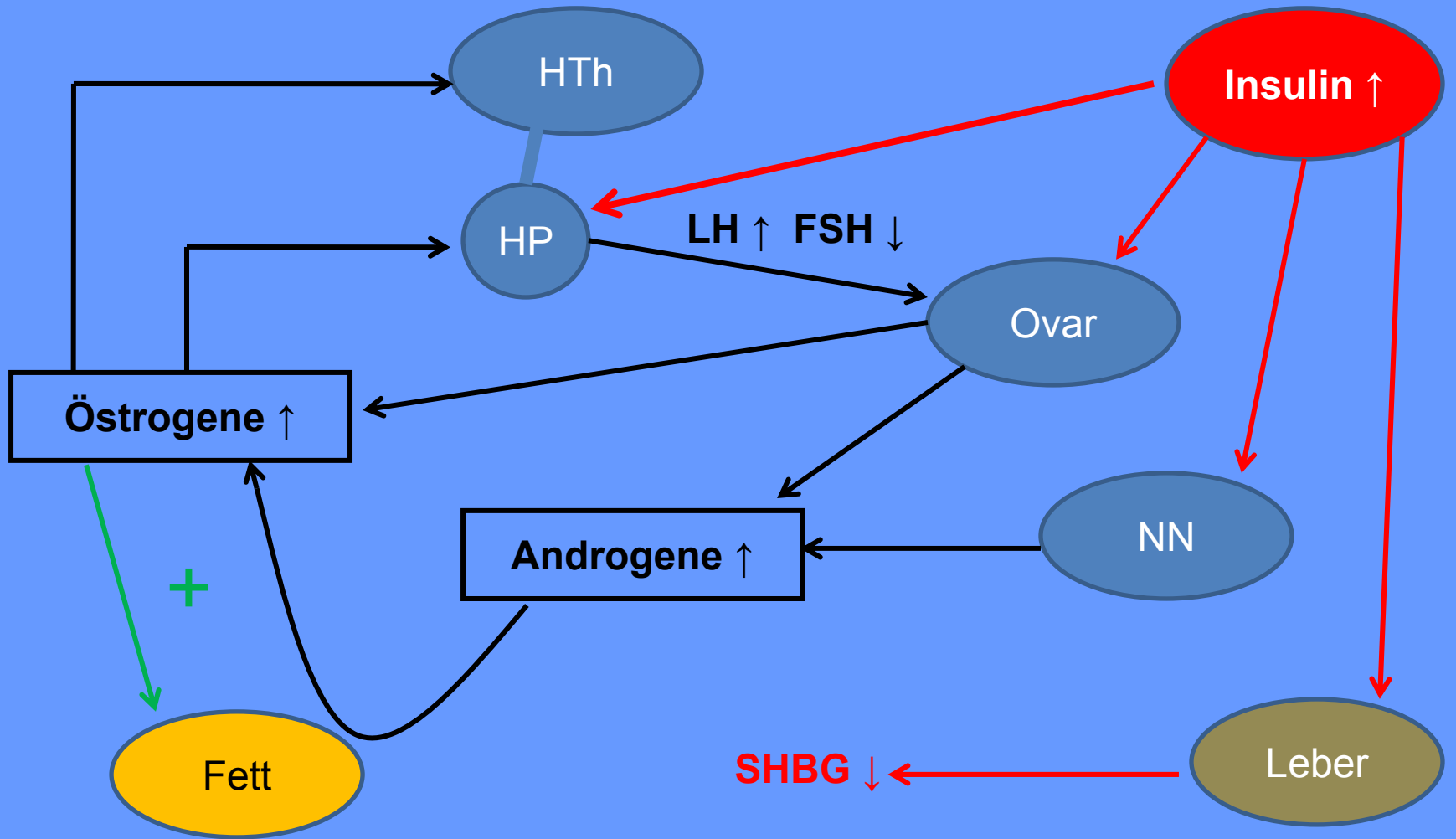
1. Adipositas
2. Fettstoffwechselstörung
3. Hypertonus
4. Insulinresistenz, Diabetes Typ II
Plus:
5. = pathogenetisches Faktor:

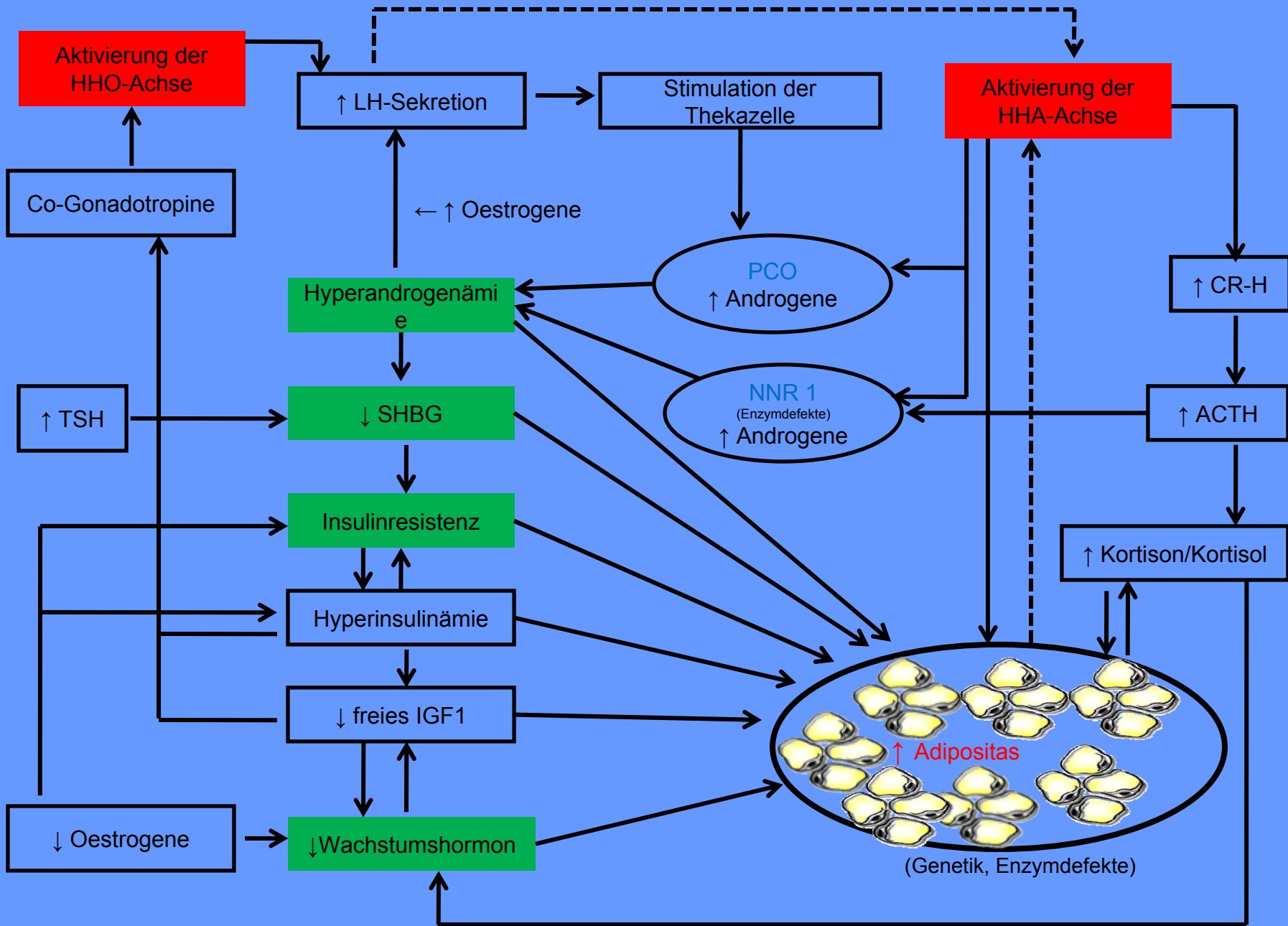
Hormonstörungen, insbesondere

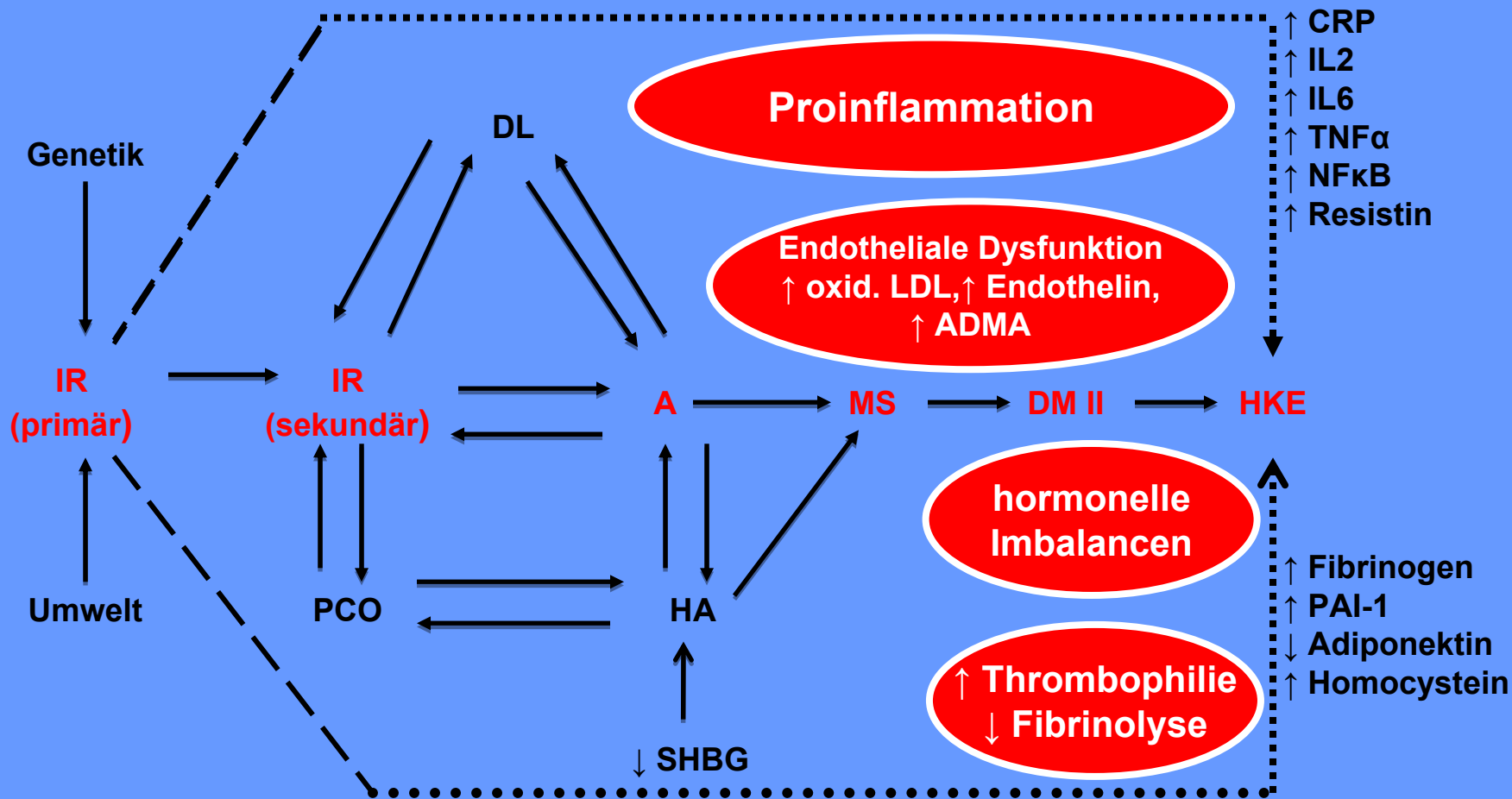
- Hyperandrogenämie der Frau
- Hypoandrogenämie des Mannes

Auch ↓ oder zu ↑ Östrogene,
Hypothyreose,
Hyperkortisolismus,
DHEA-Mangel u. a.









Die IR ist der gemeinsame zentrale pathologische Faktor für Metabolisches Syndrom (MS), Diabetes mellitus Typ II (DM II) und Herz-Kreislauf-erkrankungen (HKE)

Häufigkeit der Insulin Resistenz

Adipositas	60-70%
Pathologischer Glukosetoleranztest	60-70%
Metabolisches Syndrom	70-80%
Myokardinfarkt	70-80%
Hyperandrogenämie, PCO	80-90%
Diabetes mellitus Typ II (im Anfangsstadium)	80-90%
Patienten mit Normgewicht, ohne erkennbare Erkrankungen	10-30%

Blutzucker und Herz-Kreislaferkrankungen: Meta-Analyse

20 prospektive Studien veröffentlicht 1966-1996; 95 783 Personen,
94% männlich, 12 Jahre Follow - up ➔ 1 193 231 Personen - Jahre

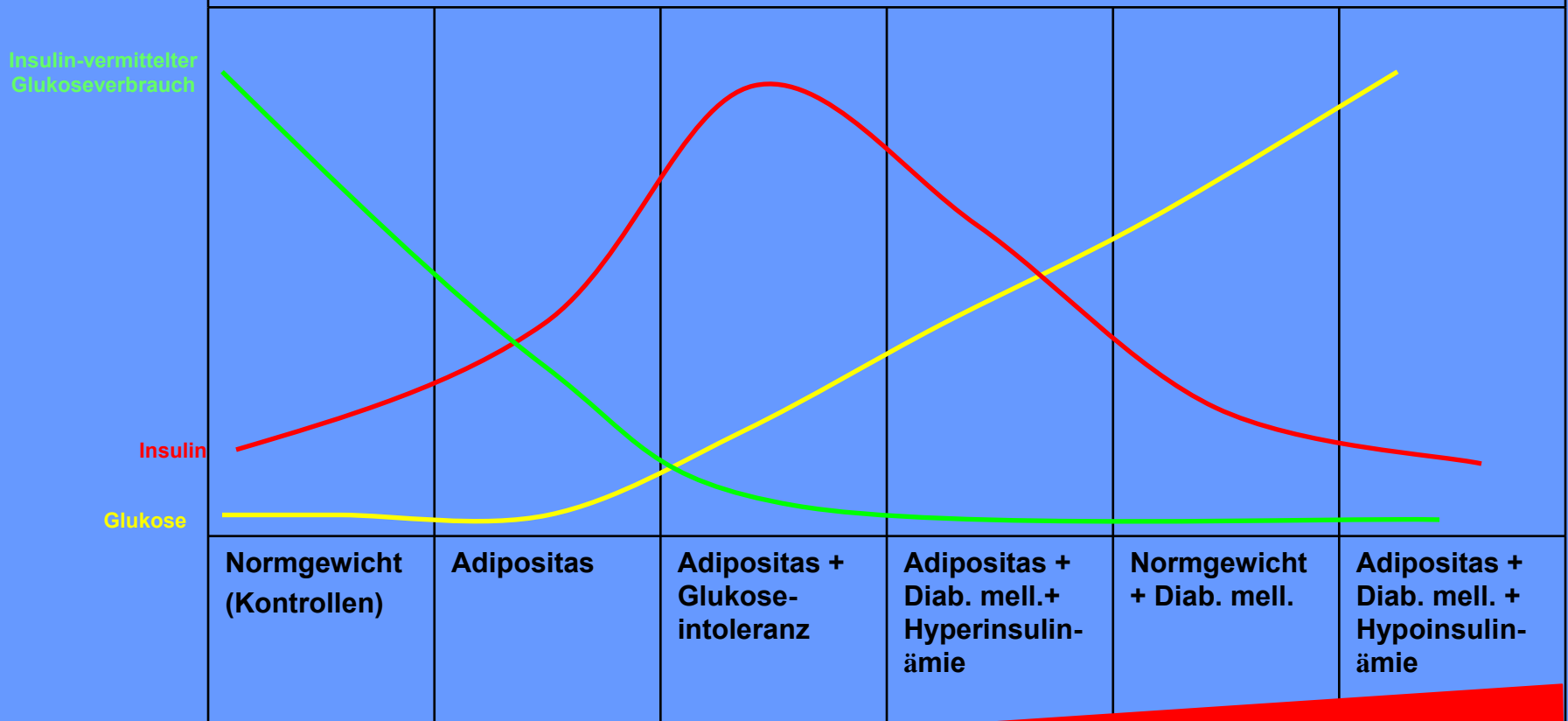
Ergebnisse:

Mit Anstieg der Blutzuckerkonzentration (im „normalen“ Bereich)
steigt das Risiko für Herz-Kreislaferkrankungen kontinuierlich

Beim Nüchtern-Schwellenwert zur Glukoseintoleranz
(**110 mg/dl bzw. 6,1 mmol/l**) ➔ Relatives Risiko: **1,33** (1,06 – 1,67)

Beim 2 Std.-Schwellenwert zur Glukoseintoleranz
(**140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l**) ➔ Relatives Risiko: **1,58** (1,19 – 2,10)

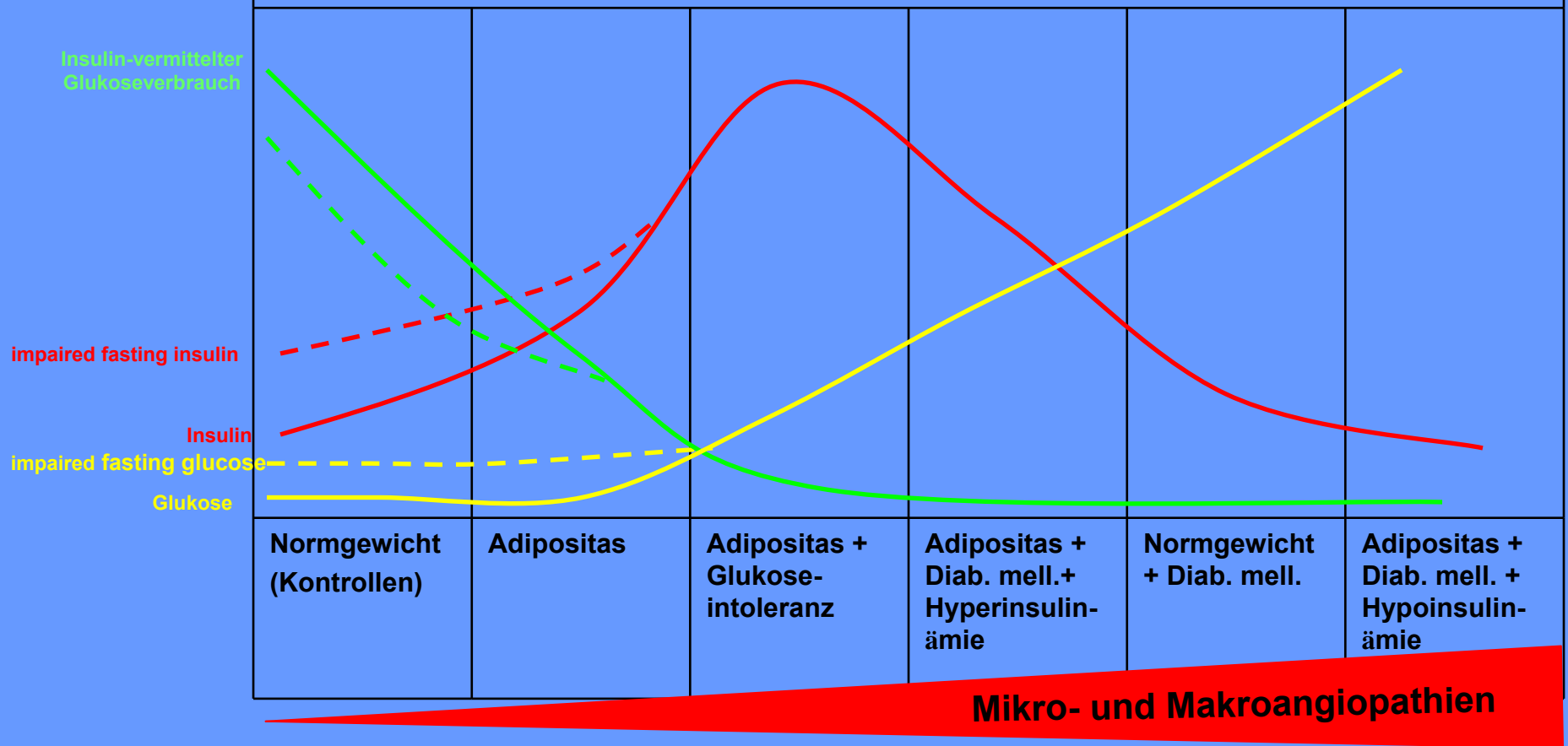
Beziehung zwischen peripherem Glukose-Verbrauch, Glukose- und Insulinplasmaspiegeln in Abhängigkeit von Gewicht und Diabetes



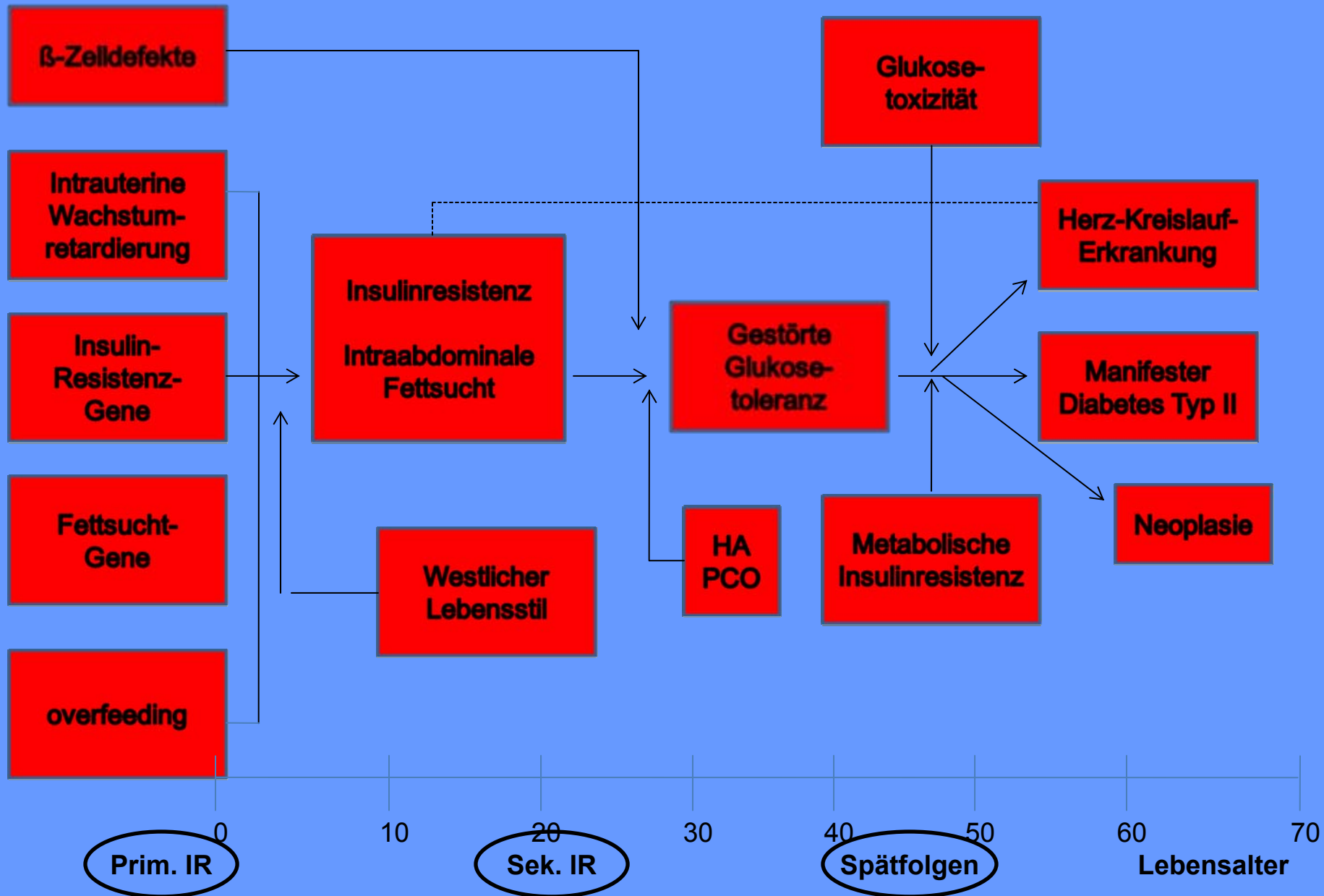
Mikro- und Makroangiopathien

Modifiziert nach De Fronzo, Diabetes 1988;37:676

Beziehung zwischen peripherem Glukose-Verbrauch, Glukose- und Insulinplasmaspiegeln in Abhängigkeit von Gewicht und Diabetes bei primärer Insulinresistenz



Modifiziert nach De Fronzo, Diabetes 1988;37:676



Kritische Lebensphasen: Aktivierung der Stressreaktion

In denen sich die IR oder das MS manifestiert

- Intrauterine bzw. perinatale Lebensphase
 - Prä- bzw. pubertäre Entwicklungsphase
 - Chronische Stressbelastung im Jugend- und Erwachsenenalter
 - Im Periklimakterium
- Aktivierung der HHA-Achse (latent: Hyperkortisolismus und Hyperandrogenämie)

Angeboren (Primäre I)

Defekte an:

- **Insulinrezeptoren**
- **Glukose-Transporter**
- **Signal-Proteinen**
- **intrauterine Fehlprogrammierung**

Noch unbekannte Faktoren: *

Erworben (Sekundäre IR)

Überernährung

Bewegungsmangel

Hormonstörungen

Alter

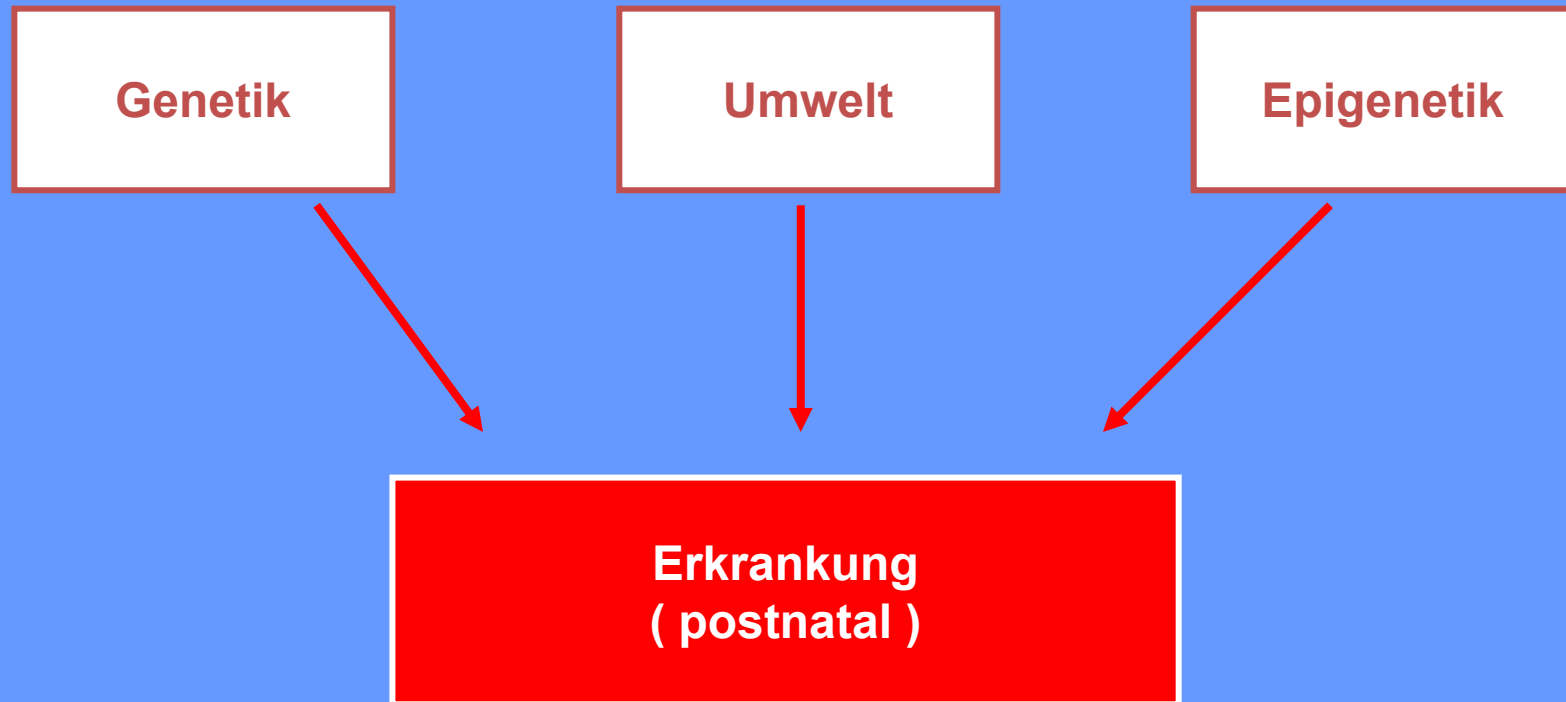
Medikamente

Blutzuckererhöhung

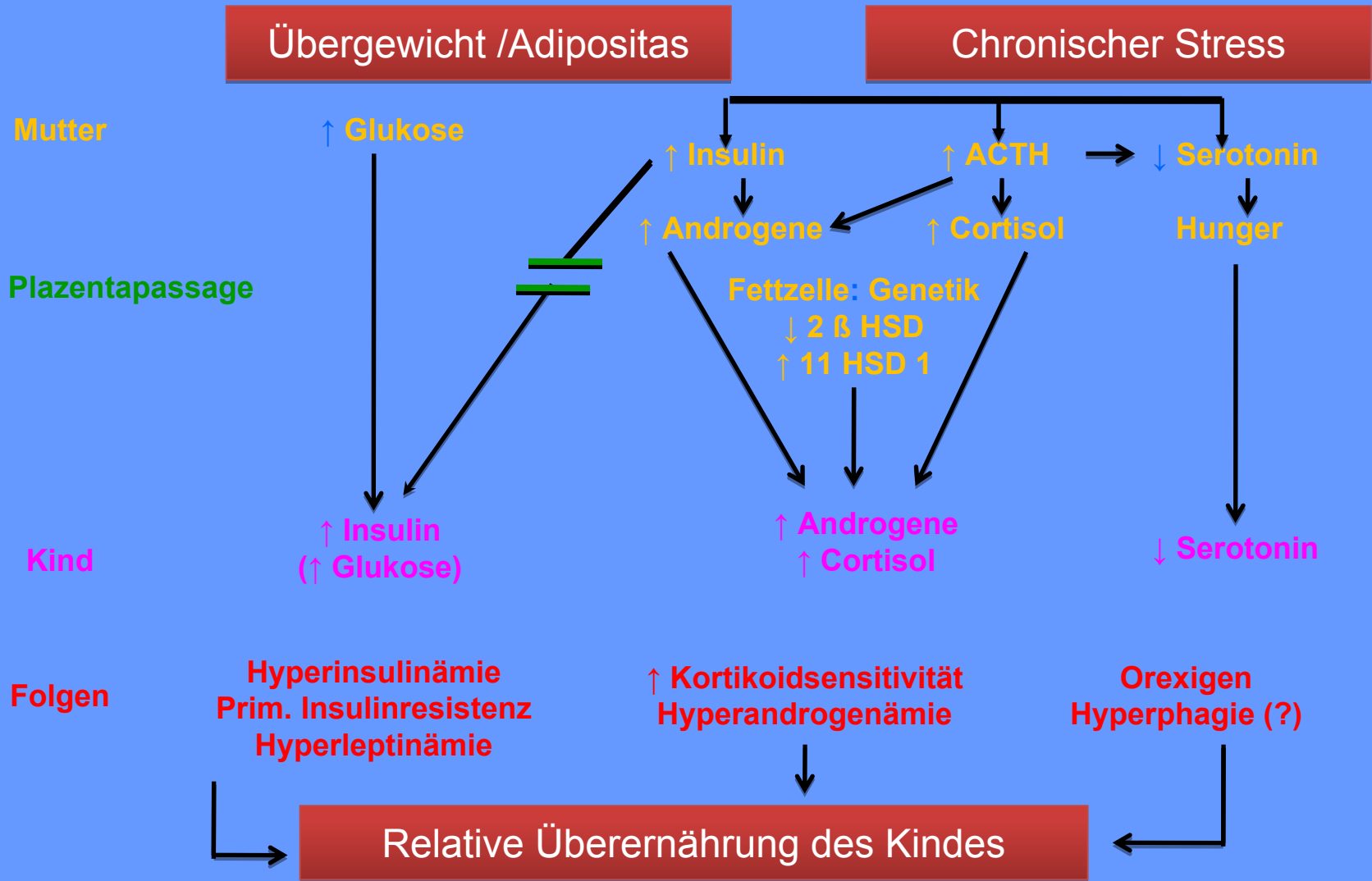
Erhöhung der freien Fettsäuren

* z. B. Polymorphismen im Bereich I-Sensitivität und G-Homöostase PPAR-Y-2-Gen (Peroxisene-Proliferator-Aktivierte-Rezeptoren) TCF7L2 Gen (Transscription-Faktor-7-like-2, Schneeberger 2008)

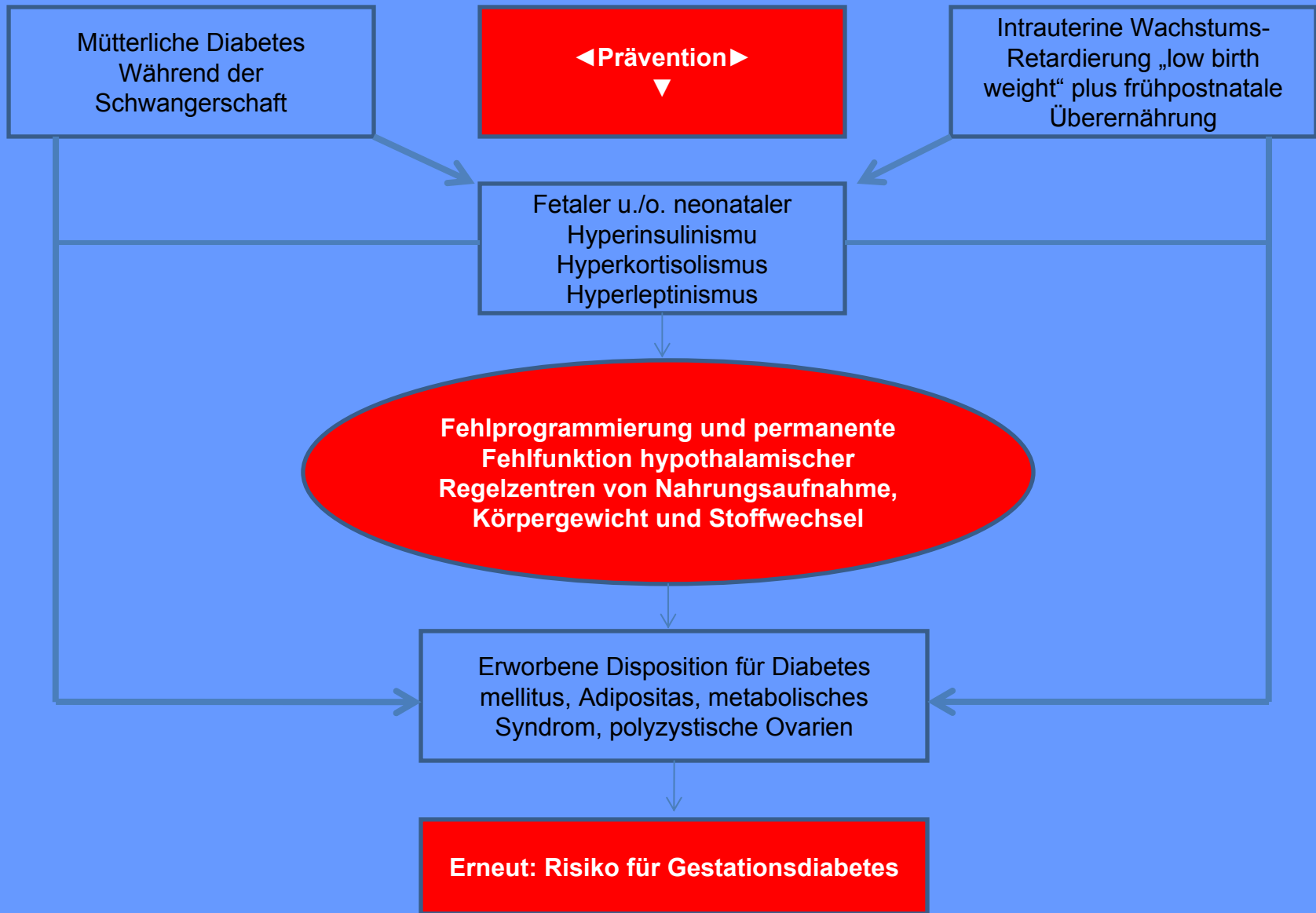
Fetalzeit und spätere Gesundheit (I)



Doetsch, J. Gynäkologie+Geburtshilfe 2004;5:26-28



Perinatale Fehlprogrammierung des Hypothalamus - nutritiv, metabolisch, endokrin, neurovegetativ



Primärprävention der fetalen Fehlprogrammierung des Hypothalamus

Frühdiagnose der Insulinresistenz

O-GTT:
(0`, 60`, 120`)

3 x Blutzucker
3 x Insulin
75 g Glukoselösung

Kosten: 60,00 €
Spezifität: 91,9%

Nüchtern-Glukose
Nüchtern-Insulin

1 x Blutzucker
1 x Insulin

Kosten: 18,00 €
Spezifität: 83,2%

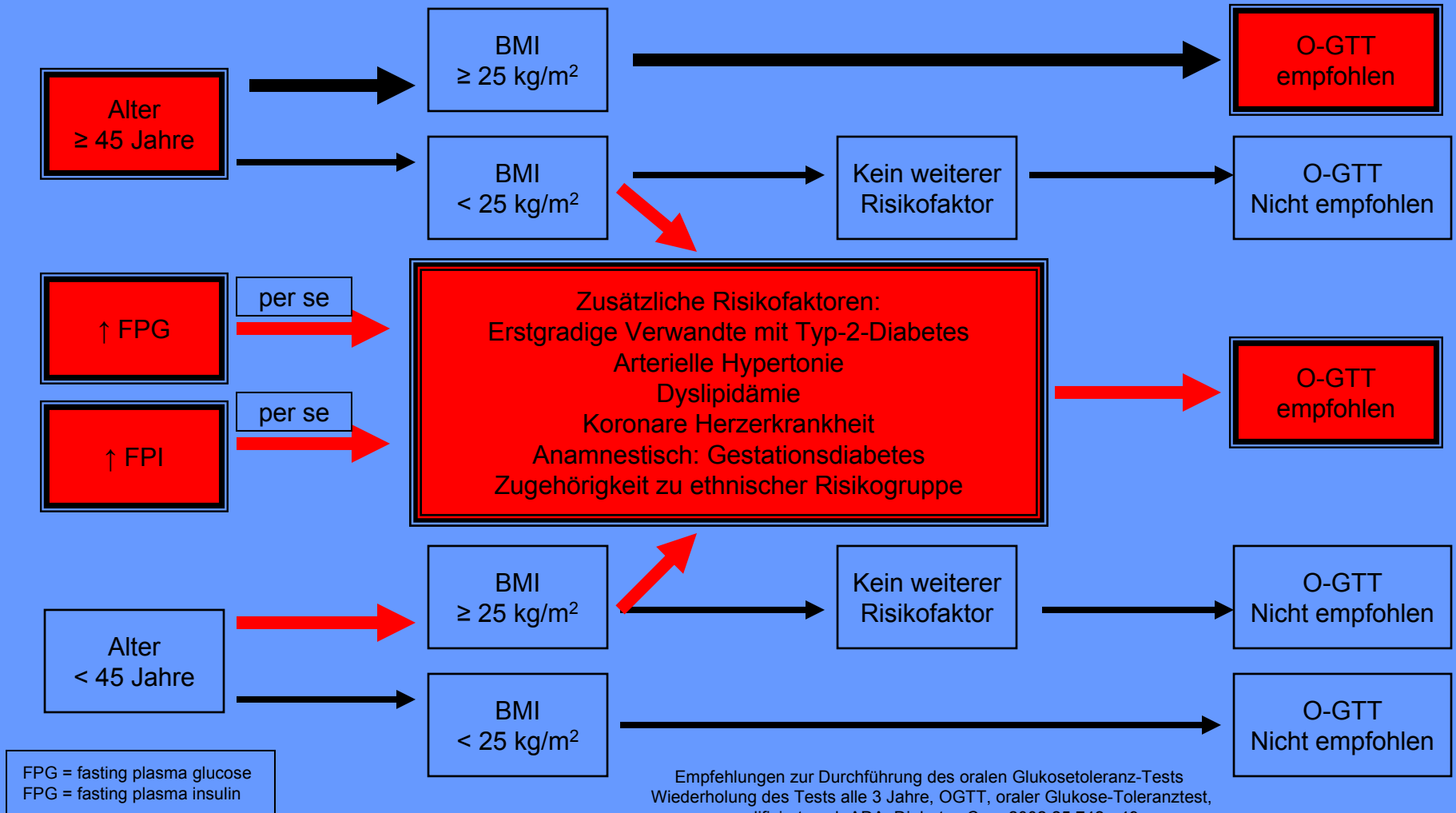
Moltz L. , Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 2006,66:284-93

Optimal plus: Proinsulin > 10 pmol/l
Adiponektin < 10 g/ml

Kosten 50,27 €
Kosten 50,27 €

Alles zusammen → Spezifität + Sensitivität von annähernd 100%

Diagnose einer eingeschränkten Glukosetoleranz und Diabetesprävention



Wen screenen auf Insulinresistenz?

Adipöse BMI > 30

Übergewicht mit „Bauch“

Z. n. Schwangerschaftsdiabetes

Schwangere zwischen der 18.-22. SSW

Zustand nach Herzinfarkt

Familiäre Diabetes-Belastung

ZIEL: JEDEN, DER AN PRIMÄRER PRÄVENTION INTERESSIERT IST