

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

**Effekte von Cerivastatin auf die Insulinsensitivität und
das intramyozelluläre Fett (IMCL) in der Skelett-
muskulatur – eine placebokontrollierte, explorative
Pilotstudie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

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

**vorgelegt von
Stefan Posth
aus
Reutlingen**

2005

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. S. Jacob

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. K. Winkler

Meiner Oma gewidmet

Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzym
AS	Aminosäuren
AT1	Angiotensin 1
BF	Körperfett (Body Fat)
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
Chol	Cholesterin
CoA	Coenzym A
CPK	Kreatin-Phosphokinase
CRP	C-reaktives Protein
DM2	Typ 2 Diabetes mellitus
ED	Endotheliale Dysfunktion
EMCL	Extramyozelluläres Fett (Extramyocellular Lipids)
FAS	Fatty-Acid-Synthase
FFS	Freie Fettsäuren
FHDM	Familiäre Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus (Family History of Diabetes Mellitus)
FHDM Frauen	Frauen mit familiärer Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus
FHDM Männer	Männer mit familiärer Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus
GIR	Glukose-Infusionsrate
GLUT4	insulinregulierter Glukosetransporter
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
¹ H-MRS	Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie
HDL	High Density Lipoproteins
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A
IDL	Intermediate Density Lipoproteins
IMCL	Intramyozelluläres Fett (Intramyocellular Lipids)
IMCLS	Intramyozelluläres Fett, M. soleus
IMCLT	Intramyozelluläres Fett, M. tibialis ant.
Ins	Insulin
IR	Insulinresistenz
IS	Insulinsensitivität
ISI	Insulin Sensitivity Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoproteins
LPL	Lipoproteinlipase
M	Männer
m	männlich
MCR	Metabolic Clearance Rate
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat

NFHDM	Keine familiäre Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus (No Family History of Diabetes Mellitus)
NO	Stickoxyd
p-Wert	Signifikanz des Unterschiedes von Ergebnissen
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PPAR γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ
ppm	Parts per Million
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Mode
T ₃	Triiodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin (Thyroxin)
T _E	Echozeit
TML	Gesamte Muskellipide (Total Myocellular Lipids)
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor α
T _R	Repetitionszeit
Trig	Triglyzeride
TÜFF	Tübinger Familien-Früherfassungs-Studie
VLDL	Very Low Density Lipoproteins
VOI	Volume of Interest
W	Frauen
w	weiblich
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	1
Inhaltsverzeichnis	3
Referenzbereiche.....	7
1. Einleitung	8
<i>1.1 Einführung.....</i>	<i>8</i>
1.1.1 Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus.....	10
1.1.2 Glukosestoffwechsel.....	11
1.1.3 Fettstoffwechsel	11
1.1.4 Intramyozelluläres Fett.....	12
1.1.5 Störungen im Fettstoffwechsel	12
<i>1.2 Fragestellung.....</i>	<i>13</i>
2. Probandenkollektiv und Methoden	14
<i>2.1 Probandenkollektiv.....</i>	<i>14</i>
2.1.1 Tübinger Familien-Früherfassungs-Studie	14
2.1.2 Studienpopulation	14
2.1.3 Studienmedikation	14
2.1.4 Methodik	15
2.1.5 Ausschlusskriterien.....	15
<i>2.2 Studienablauf.....</i>	<i>15</i>
<i>2.3 Methoden.....</i>	<i>17</i>
2.3.1 Glukose-Clamp.....	17
2.3.2 Magnetresonanz-Spektroskopie der Skelettmuskulatur.....	18
2.3.2.1 ¹ H-MRS Untersuchung	19
2.3.2.2 Nachbearbeitung und Auswertung der Spektren	19

2.3.3 Anthropometrische Methoden.....	22
2.3.4 Analyse der Substrate.....	22
2.4 Auswertung.....	22
2.4.1 Statistische Methoden.....	22
2.4.2 Weitere deskriptive Betrachtungen.....	23
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Beschreibung der Studienpopulation.....	25
3.2 Studienverlauf.....	25
3.2.1 Drop outs.....	25
3.2.2 Sicherheit.....	26
3.3 Subgruppen.....	26
3.3.1 Verum- und Placebogruppe.....	26
3.3.2 Insulinresistenz- und Insulinsensitivitäts-Gruppe.....	26
3.3.3 Unterteilung in Geschlechter.....	27
3.3.4 Gruppen ohne und mit familiärer Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus.....	27
3.4 Metabolische Charakteristika der gesamten Studienpopulation.....	28
3.5 Effekte der Behandlung durch Verum / Placebo bei den Probanden.....	29
3.6 Effekte der Behandlung durch Verum / Placebo in der Gesamtgruppe... ..	31
3.7 Effekte der Behandlung mit Cerivastatin bei Probanden mit Insulinresistenz / Insulinsensitivität.....	35
3.8 Effekte der Behandlung mit Cerivastatin – Einfluss des Geschlechts.....	38
3.9 Effekte der Behandlung mit Cerivastatin bei Probanden ohne und mit familiärer Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus.....	39
3.10 Effekte der Behandlung mit Cerivastatin im Vergleich Frauen und Männern mit familiärer Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus.....	42
3.11 Zusammenhänge zwischen Insulinsensitivität, intramyozellulärem Fett und Parametern des Lipidstoffwechsels.....	44

3.11.1 Assoziation zwischen Indikatoren des Glukose- und Fettstoffwechsel	44
3.11.2 Assoziation zwischen Indikatoren des Fettstoffwechsels und IMCLT	50
4. Diskussion	53
4.1 <i>Zusammenhang zwischen Glukose- und Fettstoffwechsel</i>	53
4.1.1 Sterol Regulatory Element-Binding Proteins	53
4.1.2 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ	55
4.1.3 Tumor-Nekrosefaktor- α	55
4.1.4 Endotheliale Dysfunktion	56
4.2 <i>Cerivastatin</i>	56
4.2.1 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A-Reduktase	56
4.2.2 Wirkung	57
4.3 <i>Effekte von Cerivastatin auf die Insulinsensitivität</i>	57
4.3.1 Arbeitshypothese	58
4.3.2 Sterol Regulatory Element-Binding Proteins	59
4.3.3 Tumor-Nekrosefaktor- α	59
4.3.4 Chronische subklinische Entzündung	59
4.3.5 Endotheliale Dysfunktion	59
4.4 <i>Diskussion der Studienergebnisse</i>	60
4.4.1 Glukosestoffwechsel	60
4.4.1.1 Metabolic Clearance Rate	60
4.4.1.2 Serum-Glukose	63
4.4.2 Fettstoffwechsel	64
4.4.2.1 Gesamt-Cholesterin	64
4.4.2.2 Low Density Lipoproteins	65
4.4.2.3 Triglyzeride	67
4.4.2.4 Intramyozelluläres Fett, Musculus tibialis anterior	70
4.4.3 Interaktion zwischen Glukose- und Fettstoffwechsel	72
4.4.3.1 Glukosestoffwechsel und IMCLT	72

4.4.3.2 Glukosestoffwechsel und Cholesterin	74
4.4.4 Interaktion der Parameter des Fettstoffwechsels mit IMCLT	77
4.5 <i>Schlussfolgerungen</i>	81
4.5.1 Effekte der Behandlung	81
4.5.2 Ausblick	83
4.5.3 Fazit.....	84
5. Zusammenfassung	86
5.1 <i>Einleitung</i>	86
5.2 <i>Probandenkollektiv und Methoden</i>	86
5.3 <i>Ergebnisse</i>	87
6. Literatur	89
Nota bene.....	99
Danksagung	100
Lebenslauf.....	101

Referenzbereiche

Parameter im Serum	Abkürzung	Referenzbereich	Einheit
Insulin	Ins	3 – 20	mU/l
Blutzucker	BZ	70 – 115	mg/dl
Cholesterin	Chol	100 – 200	mg/dl
Triglyzeride	TG	40 – 200	mg/dl
Low Density Lipoproteins	LDL	< 160	mg/dl
High Density Lipoproteins	HDL	35 – 200	mg/dl
Freie Fettsäuren	FFS	300 – 1000	µmol/l

Referenzbereiche des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen

1. Einleitung

1.1 Einführung

Statistiken der World Health Organization (WHO) ist zu entnehmen, dass etwa 3% der Weltbevölkerung, 150 Millionen Menschen, an Typ 2 Diabetes mellitus (DM2) erkrankt sind, im Jahr 2025 werden es 300 Millionen Menschen sein. In der Gruppe der über 65-jährigen leiden knapp 20% an dieser Krankheit. Alleine in Deutschland gibt es geschätzte 1,4 Millionen Diabetes-Patienten, ihre Zahl wird bis zum Jahr 2025 um 25% auf etwa 1,8 Millionen ansteigen.

DM2 verursacht enorme Kosten. Alleine in den USA, in denen es laut WHO 15 Millionen Diabetiker gibt, wurden 1997 98,2 Milliarden US\$ zur Behandlung dieser Krankheit ausgegeben (Quelle: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease/NIH, USA). Dazu kommen indirekte Kosten durch Krankheitstage und frühzeitige Rente.

Wird bei einem Patienten erst einmal die Diagnose DM2 gestellt, geht man davon aus, dass dies der Endpunkt einer jahre- bis jahrzehntelangen Krankheitsgeschichte ist [1, 2]. Die so genannte „prädiabetische“, da normoglykämische Phase ist häufig durch das metabolische Syndrom charakterisiert, das durch das gemeinsame Auftreten der kardiovaskulären Risikofaktoren, das heisst von Übergewicht mit androider Fettverteilung, essentieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Hyperurikämie und Glukoseverwertungsstörungen, gekennzeichnet ist [1, 3]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass zum Zeitpunkt der Diagnose bereits bei 50 % der Patienten mit DM2 Folgekrankheiten wie Arteriosklerose, Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie vorliegen. Somit kommt man zu spät, wenn erst bei manifestem DM2 therapiert wird.

Andererseits kann im prädiabetischen Stadium durch diese Maßnahmen die Entwicklung des DM2 verlangsamt und Begleitrisikofaktoren verringert werden [4, 5]. Die Stop-NIDDM-Studie [4] zeigte sogar eine klare Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen auf.

Aufgrund der multiplen Risikofaktoren sollte beim DM2 das breite kardiovaskuläre Risikofaktor-Management bereits frühzeitig erfolgen. Hierzu gehört vor allem eine Veränderung der Lebensgewohnheiten, vor allem Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität, aber auch Medikamente wie Lipidsenker und Antihypertensiva. Hierbei wäre es wünschenswert, wenn vor allem Substanzen verwendet würden, die günstig oder zumindest nicht ungünstig auf die Insulinsensitivität (IS) wirken.

Die Insulinresistenz (IR), das heisst eine verminderte insulinstimulierte Glukoseaufnahme, ist ein wesentlicher pathogenetischer Faktor in der Entwicklung des DM2.

In der medikamentösen Therapie der essentiellen Hypertonie wurden unterschiedliche metabolische Nebenwirkungen beobachtet. Neben der angestrebten Senkung des Blutdrucks greifen die gängigen Antihypertensiva auch in den Glukosestoffwechsel ein. Nichtselektive Betarezeptorenblocker und β 1-selektive Betarezeptorenblocker erhöhen die Inzidenz für DM2, indem sie die IS reduzieren [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Auch Diuretika reduzieren die IS [7, 9, 11, 12]. Einen positiven Effekt auf die IS haben Inhibitoren des ACE (Angiotensin Converting Enzym) [7, 10, 11, 12, 13] und vasodilatierende Betarezeptorenblocker [7, 11], eine neutrale Glukosestoffwechselwirkung haben Calciumkanalblocker [7, 8] und Antagonisten des AT1- (Angiotensin 1) [7].

Auch der Fettstoffwechsel wird von antihypertensiven Wirkstoffen beeinflusst. ACE-Hemmer und vasodilatierende Betarezeptorenblocker verbessern das atherogene Lipidprofil, während dieses durch Diuretika und nichtselektive Betarezeptorenblocker verschlechtert wird [11].

Lipidsenker, insbesondere Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A), werden zunehmend in der Sekundär- und Primärprävention eingesetzt. In der hier durchgeführten Studie sollte untersucht werden, ob Cerivastatin neben seiner Wirkung auf den Fettstoffwechsel eine

weitere Wirkung auf die IS besitzt und ob dies die IS bei Risikopersonen mit IR verbessert.

Angesichts der Zahl der Patienten, der Folgen der Krankheit und der Kosten für das Gesundheitssystem sollte versucht werden, die Entwicklung des DM2 im Sinne der Primärprävention zu verhindern.

Die Pathogenese der IR und des DM2 ist multifaktoriell, die folgenden Faktoren spielen hierbei eine Rolle.

1.1.1 Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus

DM2 ist eine Stoffwechselerkrankung mit Störungen im Bereich des Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsels. Diese Störungen manifestieren sich an verschiedenen Orten:

- Kennzeichnend ist eine verminderte insulinstimulierte Glukoseaufnahme. Die Signalübermittlung nach Bindung des Insulins an seinen Rezeptor sowie die Weiterleitung des Rezeptorsignals in die Zelle sind gestört und resultieren in vermindertem intrazellulärem Glukosestoffwechsel sowie in reduziertem Glukosetransport durch die Zellmembran [1].
- Im Pankreas kommt es zu qualitativen und quantitativen Störungen der Insulinsekretion [14].
- Die hepatische Glukoneogenese ist gesteigert, obwohl im Blut schon ein stark erhöhter Glukosespiegel vorhanden ist [3].
- Im Blut steigen die Freien Fettsäuren (FFS) [3] und die Triglyzeride an, die HDL-Spiegel (High Density Lipoproteins) sinken ab, die Zusammensetzung der LDL (Low Density Lipoproteins) ändert sich [15].

Die genauen Ursachen für die Entwicklung von IR und DM2 sind nach wie vor ungeklärt. Man geht davon aus, dass neben genetische Faktoren Umweltfaktoren wie Überernährung, Adipositas und Bewegungsmangel eine entscheidende Rolle spielen [16, 14].

1.1.2 Glukosestoffwechsel

Energie kann im Zellstoffwechsel unter Beteiligung von Sauerstoff prinzipiell aus Freien Fettsäuren (FFS) und Glukose gewonnen werden.

Unter Nüchternbedingungen sind FFS Hauptenergiequellen in Skelettmuskel [17, 18], Herz und Leber, nach der Aufnahme von Kohlenhydraten mit der Nahrung ändert sich dies zugunsten von Glukose [19, 20].

Während der Transport von Glukose in Leber, Niere und Gehirn konzentrationsabhängig und nicht insulin-mediert ist, funktioniert deren Aufnahme in Muskel- und Fettgewebe durch Bewegung und Insulinstimulation [21]. Insulin spielt also eine wichtige Rolle im Glukosestoffwechsel des menschlichen Körpers.

Diese Fähigkeit von Insulin, die Glukoseaufnahme in die Zelle zu stimulieren, variiert auch bei Gesunden stark [3].

Mit den Veränderungen im Glukosestoffwechsel gekoppelt sind Störungen im Stoffwechsel der Lipide.

1.1.3 Fettstoffwechsel

Nahrungslipide werden, nachdem sie aus dem Darm resorbiert wurden, in Chylomikronen eingebaut. In der Leber wird das in den Chylomikronen enthaltene Cholesterin unter anderem durch PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) [22], reguliert durch SREBPs (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins) [23], Cortisol, T₃ (Triiodthyronin), T₄ (Tetraiodthyronin), Noradrenalin, Adrenalin u.v.a., weiter zu VLDLs (Very Low Density Lipoproteins) verstoffwechselt. Diese werden in den Leberkapillaren über IDL (Intermediate Density Lipoproteins) in cholesterinreiche LDL umgewandelt. Das LDL wird entweder wieder in die Leber aufgenommen, oder es wird in peripheren Zellen verarbeitet. Überschüssiges Cholesterin wird durch HDL wieder zur Leber zurücktransportiert, von wo aus es mit der Galle ausgeschieden oder wieder zu VLDL verarbeitet werden kann [16].

1.1.4 Intramyozelluläres Fett

Neuere Studien belegen, dass es neben dem subkutanen und dem intraabdominellen Kompartiment einen weiteren Bereich der Fettverteilung gibt. Im Skelettmuskel gibt es das intramyozelluläre Fett (IMCL) [24, 25]. Das IMCL wird im Zytoplasma der Muskelzellen gespeichert und dient als wichtige Energiequelle bei länger dauernder Aktivität [26, 27]. Die Lipidspeicher der Skelettmuskulatur stehen wie das Fettgewebe selbst unter hormoneller Kontrolle [28, 29], hauptsächlich von Insulin, aber auch von Katecholaminen [30].

Das muskulär gelegene Fett ist bei IR signifikant erhöht [31, 32, 33], ebenso das IMCL [34]. Dies stellt möglicherweise einen frühen Schritt in der Pathogenese der IR dar. Studien von Jacob et al. zeigen, dass im Vergleich mit Insulinsensiblen bei insulinresistenten Nachkommen von Patienten mit DM2 das IMCL im Musculus soleus um 84% und das IMCL im Musculus tibialis anterior um 57% erhöht ist. Da die Fette intrazellulär liegen, wird angenommen, dass sie viel schneller und leichter als Fette aus dem Blut auf die Insulinsignaltransduktion und damit auf die Glukoseaufnahme einwirken [27].

Der Gehalt an IMCL ermöglicht eine bessere Voraussage der Insulinsensitivität als Body Mass Index (BMI), Body Fat (BF) oder gesamte Muskellipide (TML) [34, 35, 36]. IMCL im Musculus tibialis anterior (IMCLT) korreliert bei untrainierten Probanden negativ mit der IS [27, 34, 37].

1.1.5 Störungen im Fettstoffwechsel

Das muskuläre Fett wird durch sehr niedrige physiologische Insulinkonzentrationen eng reguliert [29]. Es wird sehr schnell, innerhalb von Stunden, vermehrt gespeichert, wenn gleichzeitig hohe Konzentrationen von Insulin und FFS im Plasma vorliegen [37, 38].

Beim Stoffwechselgesunden inhibiert Insulin die Lipolyse sehr rasch. Wenn die Wirkung dieses Hormons nachlässt oder eine IR besteht, werden in den Muskelzellen vermehrt Fette freigesetzt [19], die muskuläre Lipolyse scheint inadäquat supprimiert zu werden [29]. Es ist gut vorstellbar, dass die dadurch ver-

mehrt freigesetzten FFS die zelluläre Glukoseaufnahme und –oxidation verringern, die IR der Zelle größer wird, und dadurch der Einfluss von Insulin auf den Stoffwechsel dieser Zelle noch schwächer wird [39, 40].

Die Regulation der Insulinsensitivität wird auch von SREBPs [23], PPAR γ [41], Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) [42] und Leptin [43] beeinflusst.

1.2 Fragestellung

In dieser Studie sollte geklärt werden, ob eine Behandlung mit dem Statin Cerivastatin (Lipobay®) über drei Monate einen Einfluss auf die IS und die IMCL im Skelettmuskel hat. Dies wurde bei insulinresistenten und insulinsensiblen gesunden Probanden überprüft.

Durch eine Aufteilung der Probandengruppe, die Cerivastatin einnahm, in Untergruppen von Probanden mit und ohne familiäre Belastung mit DM2 sollte deskriptiv der Frage nachgegangen werden, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit des Medikaments gibt.

2. Probandenkollektiv und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

2.1.1 Tübinger Familien-Früherfassungs-Studie

In der Tübinger Familien-Früherfassungs-Studie (TÜFF-Studie) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung mehr als 800 nichtdiabetische Nachkommen von Patienten mit DM2 metabolisch charakterisiert. Bei jedem Probanden wurden ein Glukose-Clamp sowie die in Tabelle 1 dargestellten Untersuchungen durchgeführt. Den Ergebnissen der Glukose-Clamp-Untersuchungen nach wurde die Studienpopulation arbiträr in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine wurde als insulinresistente Gruppe bezeichnet ($MCR < 7,0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), die andere als insulinsensible Gruppe ($MCR > 7,0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$).

Tabelle 1: Untersuchungen im Rahmen der TÜFF-Studie

Gewicht
Größe
BMI
Hip-to-waist-ratio
BF
Laboruntersuchungen: Serum-Glukose, Insulin, Cholesterin, LDL, HDL, FFS, Glycerol

2.1.2 Studienpopulation

Zu Beginn der Studie wurden 35 gesunde, nichtdiabetische Probanden mittels Glukose-Clamp und Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) untersucht. Probanden mit Angehörigen, die an DM2 erkrankt sind, wurden in die TÜFF-Studie eingeschlossen. Nach den Voruntersuchungen wurden 20 Probanden für die vorliegende Studie rekrutiert. Letztendlich konnten die Untersuchungsergebnisse von 18 Probanden ausgewertet werden.

2.1.3 Studienmedikation

Statine sind eine Gruppe von Medikamenten, die mittels kompetitiver Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, dem Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, den Lipidstoffwechsel beeinflussen [44]. Unter den Statinen ist Cerivastatin ein

hochpotenter Wirkstoff [45]. Er wurde im Jahr 2001 vom Markt genommen, die Untersuchungen für diese Studie wurden Ende 2000 abgeschlossen.

Statine senken vor allem Plasma-Cholesterin und Plasma-LDL, ihr Einfluss auf die HDL im Blut ist umstritten [46].

2.1.4 Methodik

In dieser placebokontrollierten, randomisierten, explorativen Studie erhielten die Probanden über einen Zeitraum von drei Monaten entweder Cerivastatin (0,3 mg Lipobay®, n=13) oder Placebo (n=5)

2.1.5 Ausschlusskriterien

An der Studie konnten keine schwangeren oder stillenden Frauen sowie keine Patienten, die an schwerwiegenden anderen Erkrankungen mit klinischer Relevanz litten, teilnehmen. Das Tragen eines Herzschrittmachers bedeutet eine Kontraindikation für die Untersuchung durch die MRS, Patienten mit Herzschrittmachern wurden aus diesem Grund aus der Studie ausgeschlossen.

Des Weiteren führten alle Interventionen, die die IS beeinflussen, zum Studienausschluss. Hierzu gehörten vor allem Veränderungen des Lebensstils wie Gewichtsverlust und vermehrte körperliche Aktivität.

2.2 Studienablauf

Der Probandenpool wurde einfachblind nach dem Zufallsprinzip in eine Verumgruppe und in eine Placebogruppe aufgeteilt. Die Gruppen Verum und Placebo wurden im Verhältnis 3 : 1 eingeteilt.

Die Probanden wurden dazu aufgefordert, sich mindestens drei Tage lang vor jeder Untersuchung konstant zu ernähren und keinen Sport zu betreiben. Während des Studienverlaufes sollten die Probanden Ernährungsweise und Lebensstil nicht verändern. Vor und nach der 12-wöchigen Einnahme von Cerivastatin (0,3 mg pro Tag, Lipobay® 0,3, Bayer, Leverkusen), beziehungsweise

Placebo (Placebo-Kapseln, Universitätsapotheke Tübingen, Füllstoff Mannit/Aerosil DAB) wurden folgende Messparameter bestimmt:

- IS mit Hilfe des euglykämischen hyperinsulinämischen Glukose-Clamps durch Ermittlung von
 - Glukose-Infusionsrate (GIR)
 - Metabolic Clearance Rate für Glukose (MCR)
 - Insulin Sensitivity Index (ISI)
- Insulin (Ins) und Blutzucker (BZ) vor und nach dem Clamp
- IMCL des Musculus tibialis anterior und des Musculus soleus mit der MRS
- Body Mass Index (BMI)
- BF mit der Bioimpedanzmethode
- Cholesterin (Chol), Triglyzeride (Trig), LDL und HDL

Während der 12-wöchigen Einnahme von Cerivastatin bzw. Placebo wurden alle vier Wochen Sicherheitskontrollen von GOT (Glutamat-Oxalazetat-Transferase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transferase) und CPK (Kreatin-Phosphokinase) durchgeführt (Abb. 1).

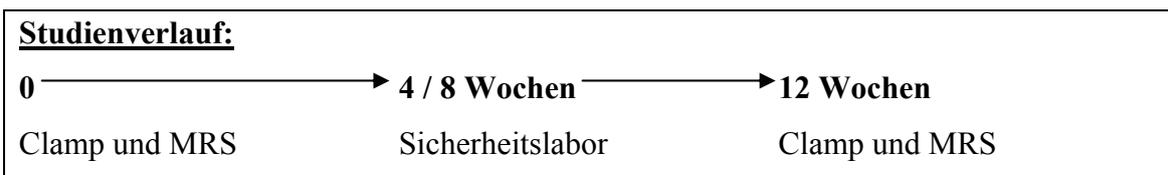


Abb. 1: Studienverlauf

MRS = Magnetresonanz-Spektroskopie

2.3 Methoden

2.3.1 Glukose-Clamp

Zur Bestimmung der MCR wurde der euglykämische hyperinsulinämische Glukose-Clamp nach der Methode von de Fronzo et al. [47] verwendet, abgewandelt von Jacob et.al. [48]. Diese Technik erlaubt die Quantifizierung der insulinstimulierten Glukoseaufnahme unter standardisierten Bedingungen. Sie wird international als der „Goldene Standard“ zur Quantifizierung der Insulinsensitivität angesehen.

Hierbei wurde eine Venenverweilkanüle (Vasofix® Braunüle®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) in eine Ellenbeugevene des einen Armes und eine zweite Verweilkanüle anterograd, d.h. mit der Kanülenspitze in Richtung der Finger, in eine Handrückenvene der anderen Hand gelegt. Die Ellenbeugekanüle diente zur Infusionsgabe, die Handrückenkanüle zur Blutprobenentnahme. Um eine Arterialisierung des Blutes zu erreichen, wurde die Heated-Hand-Technik angewandt, die Hand wurde mittels eines Heizkissens kontinuierlich erwärmt [49].

Zu Beginn des zweistündigen Tests wurde mittels einer Insulin-Bolusgabe (Insulin H, Hoechst Marion Roussel, Frankfurt) der Insulinspiegel auf ein hochphysiologisches Niveau angehoben. In diesem Bereich wurde er durch eine kontinuierliche Insulininfusion mit der Rate von $1,0 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ gehalten. Gleichzeitig mit dem Insulin wurde eine variable Menge Glukose (Glukose 40 %, Delta-Pharma, Boehringer Ingelheim) verabreicht, um einen euglykämischen Zustand aufrecht zu erhalten (Ausgangs-Serumglukose-Wert $\pm 20\%$) [47]. Hierzu wurde der Blutzuckerwert alle fünf Minuten kontrolliert und die GIR gegebenenfalls adjustiert.

Zu folgenden Zeitpunkten wurden zusätzliche Blutproben entnommen und die jeweiligen Blutwerte bestimmt:

0: Insulin, Serum-Glukose, Cholesterin, Triglyzeride, LDL, HDL

120: Insulin, Serum-Glukose

Die im Steady-State erreichten Plasmaspiegel für Glukose sowie für Insulin wurden in Relation zur GIR gesetzt. Dadurch wurde die MCR in ml/kg*min und der ISI in (mg/kg*min pro μ U/ml)*100 angegeben.

Die MCR wurde errechnet aus Glukose-Infusionsrate in ml pro Minute geteilt durch Körpergewicht in Kilogramm (ml*min/kg), die GIR aus Glukosemenge in mg pro Minute dividiert durch Körpergewicht in kg (mg*min/kg), der ISI aus der Glukoseinfusionsmenge in mg geteilt durch das Körpergewicht in kg, multipliziert mit der Glukose-Infusionsrate in ml pro Minute dividiert durch die Insulinmenge in μ U (mg/kg*min/ μ U/ml).

2.3.2 Magnetresonanz-Spektroskopie der Skelettmuskulatur

Die Methode der volumenselektiven Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie (1 H-MRS) bietet die Möglichkeit, gering konzentrierte Stoffwechsel-Metabolite aus selektierten Volumina von wenigen Kubikzentimetern sensitiv zu bestimmen, die mit bildgebenden Verfahren nicht dargestellt werden können. In der menschlichen Skelettmuskulatur können aufgrund unterschiedlicher geometrischer Anordnung zwei Fettkompartimente spektroskopisch separiert werden. Das Fett ausserhalb der Muskelzellen (extramyozelluläres Fett, EMCL) ist in länglichen Septen um die Muskelfaserbündel angelagert. In den Muskelzellen findet man kugelförmige Fetttröpfchen (intramyozelluläres Fett, IMCL). Die Trennung der Signale kommt durch diese unterschiedliche geometrische Anlagerung zustande und beruht auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften – so genannten Suszeptibilitätsunterschieden. Die Trennung der Signale hängt von der Orientierung der Muskelfasern zum statischen Magnetfeld ab. Dieser Effekt wurde 1993 von Schick et al. zum ersten Mal beschrieben [24] und 1997 von Boesch et al. bestätigt [26]. Mittlerweile ist die Methode etabliert und wird von verschiedenen Arbeitsgruppen in der Forschung eingesetzt [26, 27, 50]. In gemischtem Gewebe wie der Muskulatur ist die Spektroskopie der Muskelbiopsie sogar klar überlegen [25].

2.3.2.1 ^1H -MRS Untersuchung

Der IMCL-Gehalt im M. tibialis ant. und im M. soleus wurde bei allen Probanden an einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) mittels volumenselektiver ^1H -MRS im rechten Unterschenkel bestimmt [27]. Zur Volumenselektion wurde ein so genanntes STEAM-Verfahren (stimulated echo acquisition mode) eingesetzt. Hierbei wurde eine Repetitionszeit T_R von 2s und eine kurze Echozeit T_E von 10 ms verwendet. Um ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen, wurden 40 Akquisitionen aufgenommen [50].

Das dominierende Wassersignal wurde durch Vorschaltung eines zusätzlichen frequenzselektiven Sättigungspulses, der der eigentlichen STEAM-Sequenz vorgeschaltet ist, unterdrückt.

Zur Untersuchung wurden die Probanden in möglichst bequemer Position in einer Extremitätenspule gelagert. Die Positionierung der Volumes of Interest (VOI) mit jeweils $2,4\text{ cm}^3$ Größe erfolgte in einem T_1 -gewichteten Tomogramm des rechten Unterschenkels [27] (Abb. 2). Im M. tibialis ant. wurde als Lokalisation eine Region gewählt, die möglichst frei von makroskopischen Fettsepten war, um Kontaminationen von EMCL-Komponenten im Spektrum zu minimieren. Im nahezu homogen von Fettschichten durchzogenen M. soleus wurde eine repräsentative Stelle gewählt.

2.3.2.2 Nachbearbeitung und Auswertung der Spektren

Die in der Zeitdomäne akquirierten Signale wurden zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses mit einer Gaußfunktion gefiltert (Maximum bei 0 ms, Halbwertsbreite bei 150 ms), bevor eine Fouriertransformation und eine Phasenkorrektur nullter und erster Ordnung durchgeführt wurde. Die Signalintensitäten wurden durch Integration in festen Integrationsgrenzen möglichst objektiv bestimmt, die Basislinie wurde vom Auswerter festgelegt. Als interne Referenz zur Skalierung der chemischen Verschiebung und der Signalintensität diente das Methyl-Signal von Kreatin bei 3,05 ppm. Hierbei ist zu bemerken, dass innerhalb einer Muskelgruppe von einer homogenen Kreatinkonzentration ausge-

gangen werden kann, die auch interindividuell relativ geringe Schwankungen aufweist und unabhängig von der Insulinsensitivität ist [50].

Zur Bestimmung der Lipidanteile wurden die Integrale der CH₂-Signale von IMCL im Bereich von 1,3-1,5 ppm, die von EMCL im Bereich von 1,5-1,8 ppm bezogen auf das Integral des Methyl-Signals des Kreatins im Bereich von 3,0-3,1 ppm bestimmt.

Der Gehalt an IMCL wird in willkürlichen Einheiten (Arbitrary Units) ausgedrückt. Diese ergeben sich aus dem Verhältnis zwischen dem Integral des IMCL-Signals und dem Integral des Methyl-Signals des Kreatins.

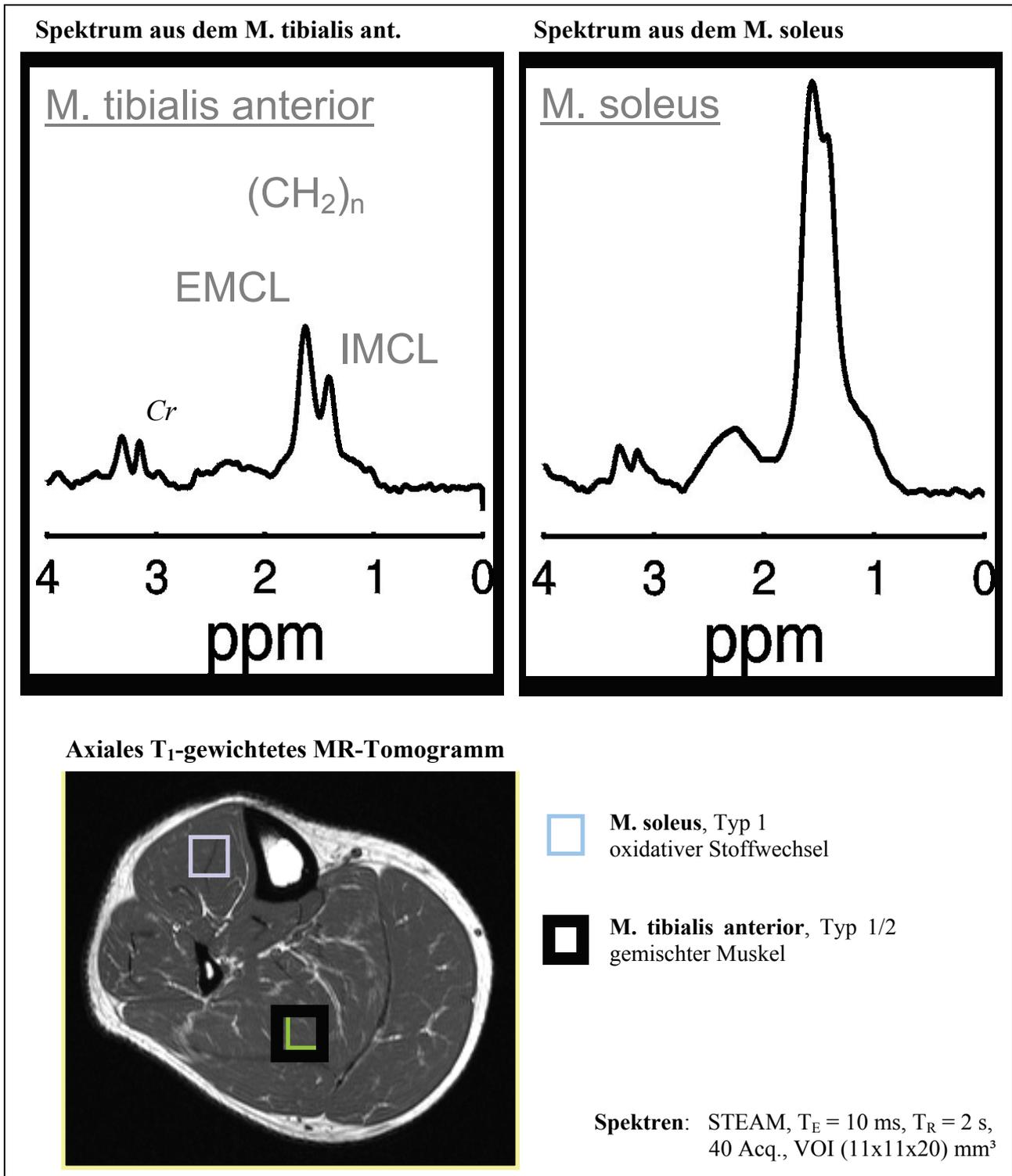


Abb. 2: ¹H-MR-Spektren aus der Wadenmuskulatur

EMCL = Extramyozelluläres Fett; IMCL = Intramyozelluläres Fett; Cr = Methyl-Kreatinin; STEAM = Stimulated Echo Acquisition Mode; T_E = Echozeit, T_R = Repetitionszeit; Acq. = Akquisitionen; VOI = Volumes of Interest; ppm = Parts per Million (1 ppm entspricht bei einer Feldstärke von 1,5 T ca. 62,5 Hz)

2.3.3 Anthropometrische Methoden

Der BMI wurde errechnet aus Körpergewicht in kg dividiert durch Größe in Metern im Quadrat (kg/m^2). Der prozentuale Körperfettanteil (BF) wurde per Bioimpedanzmethode bestimmt (BIA-101, RJL Systems, Detroit, USA). Diese Methode ist eine validierte und gut reproduzierbare Methode zur Messung des BF [51, 52, 53].

2.3.4 Analyse der Substrate

Die Untersuchungen erfolgten unter Standardbedingungen im Labor.

Serumglukosewerte wurden mit einem automatischen Messgerät (YSI 2300 STAT plus, Yellow Spring Instrument Co. Inc., Yellow Spring, USA) nach der Glukose-Oxidase-Methode bestimmt [54]. Das Seruminsulin wurde durch einen Mikropartikel-Enzym-Immunoassay (MEIA, Abbot, Wiesbaden) ermittelt [54].

Die Werte für Cholesterin, Triglyzeride, LDL und HDL wurden nach den jeweiligen Standardmethoden im Labor ermittelt.

2.4 Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel erfasst und verwaltet. Die Auswertung erfolgte durch Dr. Walter Renn aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen.

2.4.1 Statistische Methoden

Soweit nicht anders beschrieben, sind die Daten als Mittelwerte \pm Standardfehler angegeben.

Unterschiede bezüglich vor und nach Behandlung innerhalb einer Gruppe wurden mit dem gepaarten t-Test beurteilt.

Die Anfangswerte in den verschiedenen Gruppen wurden mittels des ungepaarten t-Test miteinander verglichen.

Die Unterschiede bezüglich vor und nach Behandlung in Abhängigkeit von Verum beziehungsweise Placebo wurden mit der Varianzanalyse für wiederholte Messungen mittels des Statistikprogramms SPSS (Statistical Program for the Social Sciences, SPSS inc., Chicago-Illinois, USA) durchgeführt.

Ein Wert für $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant beurteilt. Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen 0,05 und 0,1 wurden als Trend bezeichnet.

2.4.2 Weitere deskriptive Betrachtungen

Der Probandenpool wurde im Verhältnis 3:1 in eine 13 Probanden umfassende Verum- und in eine 5 Probanden umfassende Placebogruppe blind aufgeteilt.

Probanden der Verumgruppe mit einem MCR-Wert $< 7 \text{ ml} \cdot \text{min} / \text{kg}$ wurden arbiträr in die Gruppe der Insulinresistenten (IR), solche mit einem MCR-Wert $> 7 \text{ ml} \cdot \text{min} / \text{kg}$ in die der Insulinsensiblen (IS) eingeteilt [54].

Die Verumgruppe wurde für die Subgruppenanalyse in eine Männer- und eine Frauen-gruppe aufgeteilt (Abb. 3).

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde innerhalb der Verumgruppe unterschieden zwischen Probanden ohne familiäre Belastung mit DM2 (NFHDM) und mit familiärer Belastung mit DM2 (FHDM).

Die Subgruppe der Probanden mit FHDM wurde wiederum in Geschlechter aufgeteilt. Alle Probanden der Frauengruppe wiesen eine FHDM auf, die in der Abbildung grau unterlegten Boxen entsprechen sich.

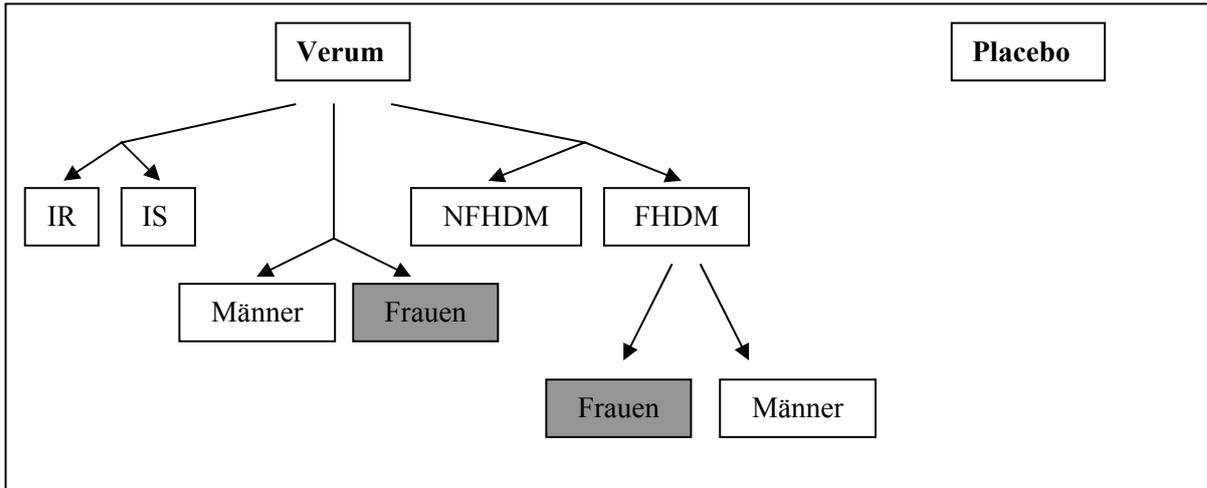


Abb. 3: Gruppenaufteilung

IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Von den zu Beginn untersuchten 35 Probanden wurden 20 rekrutiert. Nach dem Studienabbruch durch zwei Probanden konnten die Ergebnisse von 18 Studienteilnehmern ausgewertet werden (Abb. 4, Tabelle 2).

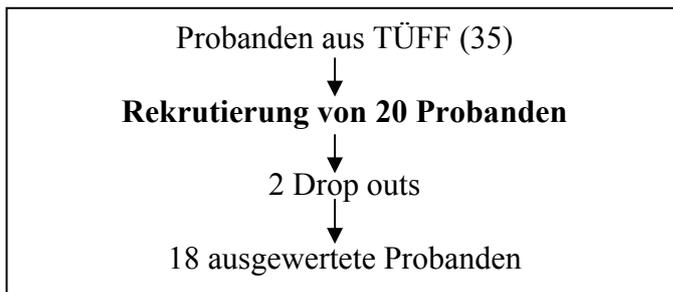


Abb. 4: Studienpopulation

TÜFF = Tübinger Familien-Früherfassungs-Studie

Tabelle 2: Gruppenmerkmale der ausgewerteten Studienpopulation

Mittelwerte \pm Standardfehler

	Studienpopulation	Range
Geschlecht	11 m / 7 w	-
NFHDM / FHDM	6 NFH / 12 FH	-
Alter (Jahre)	29,4 \pm 1,7	20 - 48
BMI (kg/m²)	24,4 \pm 0,6	21,3 - 31,5
BF (%)	24,1 \pm 1,2	14 - 31

3.2 Studienverlauf

3.2.1 Drop outs

Die Gründe für den Studienabbruch von zwei Probanden lagen im ersten Fall in einer längerwierigen, von der Medikamenteneinnahme unabhängigen Infektionserkrankung, im zweiten Fall in einem während der Studienzeit begonnenen und intensiv betriebenen Ausdauertraining, welches die Laborwerte und den IMCL stark beeinflusste.

3.2.2 Sicherheit

Bei den nach vier und nach acht Wochen durchgeführten Routinekontrollen waren keine Auffälligkeiten zu beobachten, insbesondere keine Hinweise auf Rhabdomyolyse.

3.3 Subgruppen

3.3.1 Verum- und Placebogruppe

Die Verumgruppe bestand aus 13, die Placebogruppe aus fünf Personen. Diese beiden Gruppen wiesen die in Tabelle 3 beschriebenen Merkmale auf (Mittelwerte \pm Standardfehler).

Tabelle 3: Gruppenmerkmale Verum / Placebo

Gruppenname (Probandenzahl); p-Wert = Signifikanz des Unterschiedes; Mittelwerte \pm Standardfehler

	Verum (13)	Range	Placebo (5)	Range	p-Wert
Geschlecht	9 m / 4 w	-	2 m / 3 w	-	-
NFHDM / FHDM	5 NFH / 8 FH	-	1 NFH / 4 FH	-	-
Alter (Jahre)	30,9 \pm 2,1	20-48	25,6 \pm 1,9	23-33	0,082
BMI (kg/m²)	25,0 \pm 0,8	22-31,6	22,7 \pm 0,6	21,3-24,5	0,034
BF (%)	23,8 \pm 1,5	14-29	24,8 \pm 2,1	17-29	0,713

Die Placebogruppe war im Durchschnitt jünger und schlanker als die Verumgruppe. Der Unterschied im BMI war statistisch signifikant.

Zur weiteren explorativen Analyse wurden innerhalb der mit Verum Behandelten folgende Gruppen betrachtet: insulinresistente und insulinsensible Probanden (IR / IS), Männer und Frauen, Probanden ohne und mit familiärer Belastung mit DM2 (NFHDM / FHDM).

3.3.2 Insulinresistenz- und Insulinsensitivitäts-Gruppe

Zuordnungskriterien für diese Gruppen waren eine MCR $<7,0$ ml/kg/min für die Gruppe der insulinresistenten Probanden ($n = 10$) und eine MCR $>7,0$

ml/kg/min für die Gruppe der insulinsensiblen Probanden (n = 3). Die beiden Gruppen wiesen die in Tabelle 4 beschriebenen Merkmale auf.

Tabelle 4: Gruppenmerkmale IR / IS unter Cerivastatin

Gruppenname (Probandenzahl); p-Wert = Signifikanz des Unterschiedes; Mittelwerte \pm Standardfehler

	IR (10)	Range	IS (3)	Range	p-Wert
Geschlecht	7 m / 3 w	-	2 m / 1 w	-	-
NFHDM / FHDM	4 NFH / 6 FH	-	1 NFH / 2 FH	-	-
Alter (Jahre)	29,7 \pm 1,9	20-38	35,0 \pm 7,0	23-48	0,532
BMI (kg/m²)	25,0 \pm 1,0	20,9-31,6	25,1 \pm 0,4	23,2-26	0,914
BF (%)	23,4 \pm 1,7	14-31	25,5 \pm 1,5	14-27	0,421

Bei kleiner Gruppengröße lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

3.3.3 Unterteilung in Geschlechter

Die Gruppe der Männer umfasste neun, die der Frauen vier Probanden. Die Gruppenmerkmale sind in Tabelle 5 beschrieben.

Tabelle 5: Gruppenmerkmale Männer / Frauen unter Cerivastatin

Gruppenname (Probandenzahl); p-Wert = Signifikanz des Unterschiedes; Mittelwerte \pm Standardfehler

	Männer (9)	Range	Frauen (4)	Range	p-Wert
NFHDM / FHDM	5 NFH / 4 FH	-	4 NFH	-	-
Alter (Jahre)	31,0 \pm 2,7	23-48	30,8 \pm 3,8	20-38	0,959
BMI (kg/m²)	25,5 \pm 1,0	22-31,6	23,9 \pm 1,1	20,9-26	0,295
BF (%)	22,1 \pm 1,8	14-27	26,8 \pm 1,9	23-31	0,123

Erneut lag bei kleiner Probandenzahl kein relevanter Unterschied im Vergleich vor.

3.3.4 Gruppen ohne und mit familiärer Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus

Hier wurde die Verumgruppe mit Hinblick darauf aufgeteilt, ob die Probanden eine familiäre Belastung mit DM2 aufwiesen. Keine solche Belastung hatten fünf Probanden, belastet waren acht. Die Gruppenmerkmale sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Gruppenmerkmale ohne / mit familiärer Belastung mit DM2 unter Cerivastatin

Gruppenname (Probandenzahl); p-Wert = Signifikanz des Unterschiedes; Mittelwerte \pm Standardfehler

	NFHDM (5)	Range	FHDM (8)	Range	p-Wert
Geschlecht	5 m	-	4 m / 4 w	-	-
Alter (Jahre)	33,0 \pm 4,2	24-48	29,6 \pm 2,4	20-38	0,503
BMI (kg/m²)	25,1 \pm 1,7	22-31,6	25,0 \pm 0,8	20,9-29,1	0,947
BF (%)	17,7 \pm 2,0	14-21	26,1 \pm 1,0	23-31	0,032

Der Unterschied zwischen den Gruppen war bis auf den Parameter BF nicht signifikant, die Probandenzahl war klein.

3.4 Metabolische Charakteristika der gesamten Studienpopulation

In der gesamten Studienpopulation lagen folgende Werte der wichtigsten Parameter vor (Tabelle 7). Wie schon vorher beschrieben, lag in Verum- und Placebo-gruppe eine ähnliche metabolische Ausgangslage vor.

Tabelle 7: Vergleich Studienpopulation

Studienpopulation vor 12-wöchiger Einnahme der Studienmedikation; Mittelwerte \pm Standardfehler

		Range
MCR (ml/kg/min)	6,6 \pm 0,6	3,7 - 14,8
GIR (mg/kg/min)	5,6 \pm 0,5	3,8 - 12,4
ISI (mg/kg*min/μU/ml)	9,1 \pm 1,1	3,3 - 24,5
Ins0 (μU/ml)	9,8 \pm 1,4	3,9 - 28,5
Ins120 (μU/ml)	67,8 \pm 4,6	40,8 - 120,1
BZ0 (mg/dl)	87,9 \pm 2,1	86 - 103
BZ120 (mg/dl)	87,3 \pm 2,2	74 - 105
Chol (mg/dl)	194,1 \pm 14,8	67 - 308
Trig (mg/dl)	133,3 \pm 35,5	15 - 688
LDL (mg/dl)	123,3 \pm 11,8	17 - 231
HDL (mg/dl)	54,7 \pm 2,9	36 - 77
IMCLT (Arbitrary Units)	5,0 \pm 0,6	1,6 - 9,3
IMCLS (Arbitrary Units)	13,8 \pm 1,1	7,9 - 26,3

Die MCR lag mit 6,6 \pm 0,6 ml/kg/min nahe dem arbiträren Mittel, zeigte jedoch eine große Streubreite auf. Die Werte für Insulin, Serum-Glukose, Choles-

terin, Triglyzeride, LDL und HDL lagen zu Untersuchungsbeginn in der Gesamtpopulation im Normbereich. Auch hier lag eine große Streubreite vor.

3.5 Effekte der Behandlung durch Verum / Placebo bei den Probanden

Zu Beginn werden die individuellen Untersuchungsergebnisse der Gesamtgruppe einzeln aufgeführt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Individuelle Untersuchungsergebnisse Gesamtgruppe

Cerivastatin/Placebo vor/nach 12-wöchiger Einnahme; Init = Initialien; Medi = Medikation; Pl = Placebo; Ceri = Cerivastatin; Geschl = Geschlecht; m = männlich; w = weiblich; FHDM = familiäre Belastung mit DM2; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; _v = vor Einnahme; _n = nach Einnahme; 0 = Nüchternwert; 120 = Wert bei Clampende; Ins = Insulin; Chol = Cholesterin; Trig = Triglyzeride; n.v. = nicht vorhanden

Init	Medi	Geschl	Alter	FHDM	BMI_v	BMI_n	BF_v	BF_n	MCR_v
	0=Pl;1=Ceri	0=m; 1=w	Jahre	0=NFHDM 1=FHDM	kg/m ²	kg/m ²	%	%	ml/kg/min
FE	1	0	25	1	29,06	26,26	27	23	6,33
EM	1	1	32	1	24,91	25,26	29	31	6,78
TS	1	0	27	0	24,18	24,16	18	23	5,98
JW	1	0	38	1	25,35	24,34	23	n.v.	6,61
PB	1	0	27	1	24,94	25,22	25	n.v.	5,8
WS	1	0	32	0	23,24	23,89	21	n.v.	6,29
HW	1	0	48	0	24,49	24,49	n.v.	n.v.	7,35
KW	1	1	33	1	25,95	25,95	24	28	14,79
AL	1	1	20	1	23,72	24,06	31	n.v.	5,16
AG	1	1	38	1	20,9	17,72	23	17	5,72
ES	1	0	24	1	24,88	24,02	27	20	7,5
SP	1	0	24	0	21,98	22,28	14	12	5,6
SPE	1	0	34	0	31,58	31,3	n.v.	33	3,74
EH	0	1	23	1	24,45	25,16	28	29	5,1
SVB	0	0	24	1	22,22	21,6	17	13	6,2
CT	0	1	33	1	21,61	21,96	29	30	5,06
BK	0	1	23	1	21,26	21,61	25	17	9,74
MW	0	0	25	1	23,89	22,4	25	21	4,49

Init	MCR_n	GIR_v	GIR_n	ISI_v	ISI_n	Ins0_v	Ins0_n	Ins120_v
	ml/kg/min	mg/kg/min	mg/kg/min	mg/kg* min/ μ U/ml	mg/kg* min/ μ U/ml	μ U/ml	μ U/ml	μ U/ml
FE	7,87	3,81	7,24	5,57	9,46	5,4	7,4	68,4
EM	5,75	6,48	4,08	10,96	7,33	9,6	4,7	59,1
TS	5,89	5,21	5,4	7,54	6,67	3,9	6,6	69,1
JW	7,89	4,97	n.v.	5,91	n.v.	9,8	7,6	84,1
PB	10,94	5,49	9,28	6,41	13,26	10,3	6,8	85,6
WS	7,65	5,4	6,62	8,08	10,68	7,7	4,7	66,8
HW	5,57	6,36	5	8,21	4,88	28,5	9,8	77,5
KW	14,82	12,44	14,22	24,54	20,88	4,7	3,9	50,7
AL	10,36	4,44	8,8	8,38	13,17	7,6	6,5	53
AG	4,75	4,52	4,33	7,06	6,22	9,8	7,5	64
ES	8,97	6,84	9,05	10,13	13,19	6,84	5,6	67,5
SP	6,2	5,13	5,55	10,26	9,95	8,5	n.v.	50
SPE	3,44	3,95	3,4	3,29	3,37	15,9	16,4	120,1
EH	4,67	4,24	4,09	7,64	12,17	11,6	7,6	55,5
SVB	9,49	6,34	8	10,24	13,09	10,1	14,5	61,9
CT	5,25	4,32	4,3	10,59	7,03	5,3	4,9	40,8
BK	7,66	7,44	5,96	15,15	9,88	5,6	7	49,1
MW	7,08	4,17	6,22	4,32	10,33	15,2	10,1	96,5

Init	Ins120_n	BZ0_v	BZ0_n	BZ120_v	BZ120_n	Chol_v	Chol_n	Trig_v	Trig_n
	μ U/ml	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
FE	76,5	86	81	90	92	249	234	186	107
EM	55,7	103	83	97	71	189	135	58	39
TS	81	90	89	89	90	252	252	95	139
JW	68,5	72	n.v.	74	n.v.	298	191	688	534
PB	70	91	85	96	85	189	138	91	133
WS	62	99	84	100	85	188	163	118	127
HW	102,4	90	93	86	95	308	264	260	231
KW	68,1	86	93	83	98	136	101	53	30
AL	66,8	82	83	84	91	191	137	82	44
AG	69,6	82	80	74	93	181	200	155	253
ES	68,6	89	89	84	90	67	72	15	20
SP	55,8	82	88	80	89	130	109	67	52
SPE	97,8	103	103	105	93	281	247	162	163
EH	33,6	78	84	75	88	181	181	110	138
SVB	61,1	97	101	95	90	130	129	42	61
CT	61,2	86	71	85	80	190	210	76	66
BK	60,3	73	77	78	77	165	165	67	37
MW	60,2	94	89	96	90	169	240	74	114

Init	LDL_v	LDL_n	HDL_v	HDL_n	IMCLT_v	IMCLT_n	IMCLS_v	IMCLS_n
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	Arbitrary Units	Arbitrary Units	Arbitrary Units	Arbitrary Units
FE	186	n.v.	42	n.v.	3,86	2,7	13,11	10,1
EM	121	n.v.	64	n.v.	5,17	4,9	11,05	10,81
TS	187	n.v.	45	n.v.	2,9	2,61	21,19	21,78
JW	145	n.v.	47	n.v.	8,17	5,44	26,31	27,4
PB	134	75	41	40	4,62	4,93	10,24	9,87
WS	108	94	53	56	5,89	5	19,43	16,93
HW	181	194	57	52	3,21	3,7	11,23	10,83
KW	74	35	53	66	2,87	3,17	11,53	11,47
AL	110	77	77	62	8,37	3,73	13,54	16,23
AG	124	101	56	48	9,3	7	15,34	12,84
ES	17	22	49	55	4,65	3	15,21	14,12
SP	89	56	53	56	1,63	1,31	12,26	13,04
SPE	231	182	36	41	7,9	9,13	10,05	13,97
EH	99	68	75	68	3,76	4,97	8,36	10,9
SVB	78	82	44	49	1,64	1,51	7,89	6,52
CT	122	150	65	65	4,25	n.v.	14,74	10,79
BK	92	94	76	84	6,74	3,83	10,13	7,86
MW	121	n.v.	51	n.v.	4,43	4,4	16,16	16,11

3.6 Effekte der Behandlung durch Verum / Placebo in der Gesamtgruppe

Zusammengefasst ergaben sich pro Gruppe die folgenden Veränderungen der für die Untersuchung wichtigsten Parameter (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich Verum/Placebo

Cerivastatin/Placebo vor/nach 12-wöchiger Einnahme; Mittelwerte \pm Standardfehler; p vor/nach = Vergleich der Werte zwischen den Gruppen vor/nach Verum-/Placebogabe; p Vergl. = Varianzanalyse der Veränderung zwischen den Paaren

	Verum vor	Verum nach	Placebo vor	Placebo nach	p vor	p nach	p Vergl.
Geschlecht	9 m / 4 w		2 m / 3 w		-	-	-
NFHDM / FHDM	5 NFH / 8 FH		1 NFH / 4 FH		-	-	-
Alter (Jahre)	30,9 \pm 2,1	-	25,6 \pm 1,9	-	0,082	-	-
BMI (kg/m²)	25,0 \pm 0,8	24,5 \pm 0,8	22,7 \pm 0,6	22,6 \pm 0,7	0,034	0,081	0,368
BF (%)	23,8 \pm 1,5	23,4 \pm 2,5	24,8 \pm 2,1	22,0 \pm 3,3	0,713	0,749	0,524
MCR (ml/kg/min)	6,7 \pm 0,7	7,7 \pm 0,8	6,1 \pm 1,0	6,8 \pm 0,9	0,613	0,486	0,916
GIR (mg/kg/min)	5,8 \pm 0,6	6,9 \pm 0,9	5,3 \pm 0,7	5,7 \pm 0,7	0,615	0,308	0,529
ISI (mg/kg*min/μU/ml)	9,0 \pm 1,4	9,9 \pm 1,4	9,6 \pm 1,8	10,5 \pm 1,1	0,786	0,744	0,958
Ins0 (μU/ml)	9,9 \pm 1,8	7,3 \pm 1,0	9,6 \pm 1,9	8,8 \pm 1,6	0,901	0,448	0,412
Ins120 (μU/ml)	70,5 \pm 5,2	72,5 \pm 3,9	60,8 \pm 9,6	55,3 \pm 5,4	0,406	0,031	0,508
BZ0 (mg/dl)	88,9 \pm 2,5	87,6 \pm 1,9	85,6 \pm 4,6	84,4 \pm 5,2	0,553	0,586	0,758
BZ120 (mg/dl)	87,9 \pm 2,7	89,3 \pm 2,0	85,8 \pm 4,3	85,0 \pm 2,7	0,696	0,232	0,833
Chol (mg/dl)	204,5 \pm 19,6	172,5 \pm 17,6	167,0 \pm 10,3	185,0 \pm 19,0	0,110	0,640	0,017
Trig (mg/dl)	156,2 \pm 47,9	144,0 \pm 38,5	73,8 \pm 10,9	83,2 \pm 18,5	0,117	0,175	0,327
LDL (mg/dl)	131,3 \pm 15,6	92,9 \pm 19,9	102,4 \pm 8,5	98,5 \pm 18,0	0,123	0,839	0,119
HDL (mg/dl)	51,8 \pm 3,0	52,9 \pm 2,9	62,2 \pm 6,4	66,5 \pm 7,2	0,191	0,153	0,756
IMCLT (Arbitrary Units)	5,3 \pm 0,7	4,4 \pm 0,6	4,2 \pm 0,8	3,7 \pm 0,8	0,322	0,499	0,680
IMCLS (Arbitrary Units)	14,7 \pm 1,4	14,6 \pm 1,4	11,5 \pm 1,7	10,4 \pm 1,7	0,172	0,086	0,553

Der Unterschied des **Ins120**-Wertes zwischen Verum- und Placebogruppe war am Versuchsende mit $p = 0,031$ signifikant, er lag in der Verumgruppe bei $72,5 \pm 3,9 \mu\text{U/ml}$, in der Placebogruppe bei $55,3 \pm 5,4 \mu\text{U/ml}$. Dies war aber im Vergleich der Veränderung zwischen Versuchsbeginn und –ende zwischen den Paaren nicht signifikant.

Der Wert für **Cholesterin** verminderte sich bei der Verumgruppe nicht signifikant um 19 % von $204,5 \pm 19,6 \text{ mg/dl}$ auf $172,5 \pm 17,6 \text{ mg/dl}$, in der Placebogruppe erhöhte er sich nicht signifikant um 10 % von $167 \pm 10,3 \text{ mg/dl}$ auf $185,0 \pm 19,0 \text{ mg/dl}$, dies war in der Varianzanalyse der Veränderung zwischen den Paaren mit $p = 0,017$ statistisch signifikant (Abb. 5).

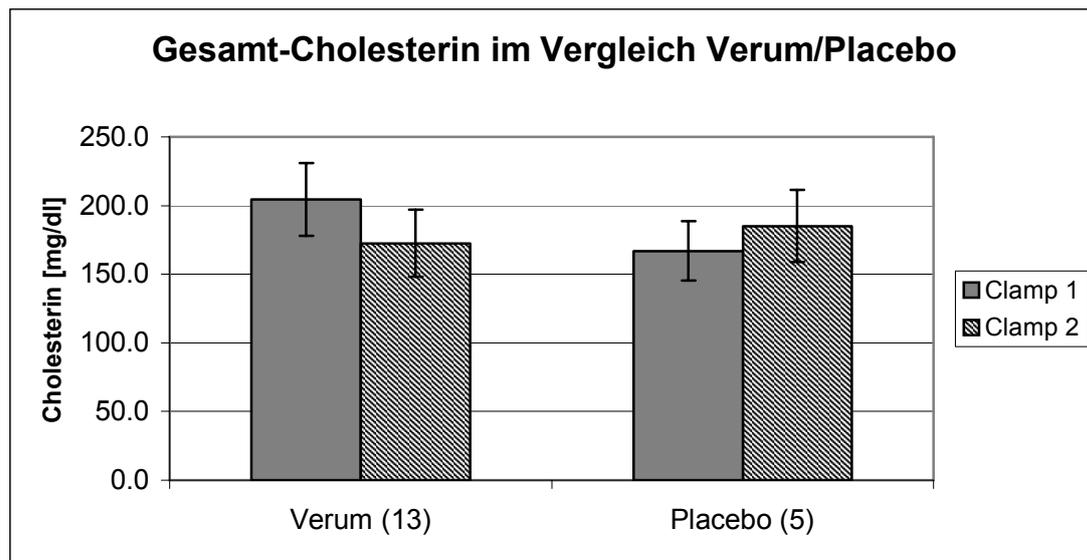


Abb. 5: Gesamt-Cholesterin im Vergleich Verum/Placebo zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; p der Veränderung zwischen den Paaren = 0,017

Alle übrigen Veränderungen im Vergleich zwischen Verum- und Placebogruppe waren statistisch nicht signifikant. Beim Parameter GIR fanden sich nach Therapie höhere Werte in der Verumgruppe als in der Placebogruppe, dies war jedoch nicht signifikant. Dasselbe trifft für die MCR zu (Abb. 6). Das IMCLT sank bei beiden Gruppen ab (Abb. 7).

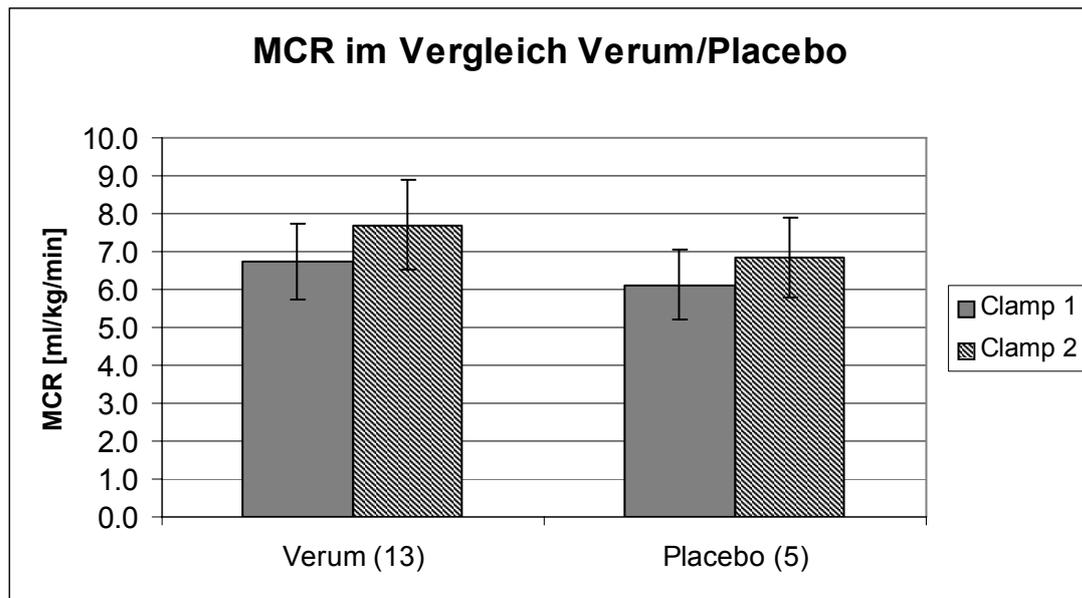


Abb. 6: MCR im Vergleich Verum/Placebo zu Beginn und Ende der Studie
() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; MCR = Metabolic Clearance Rate; $p > 0,05$

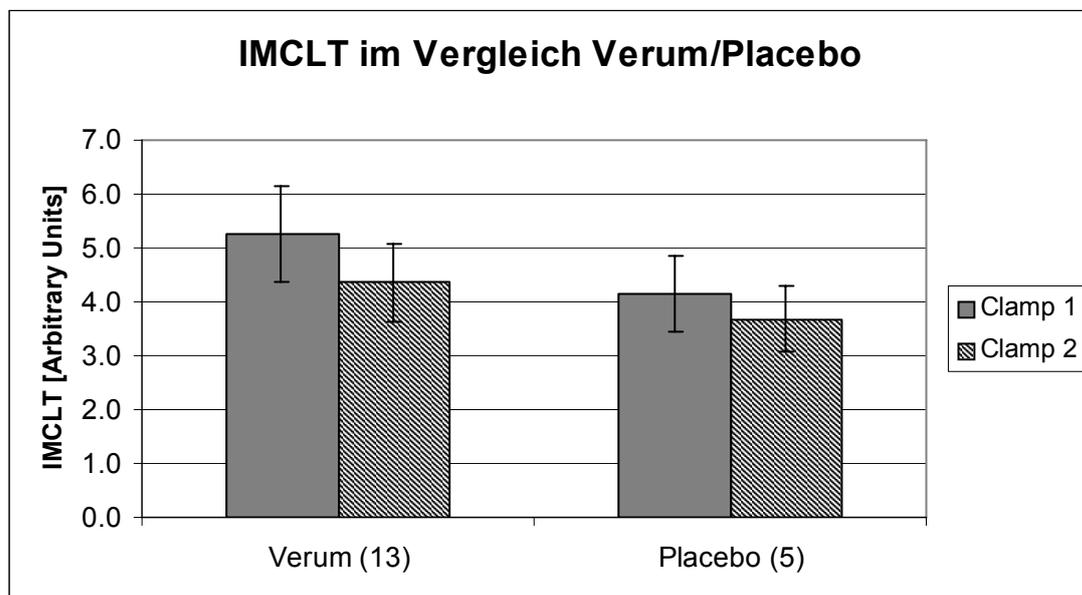


Abb. 7: IMCLT im Vergleich Verum/Placebo zu Beginn und Ende der Studie
() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; IMCLT = Intramyocelluläres Fett M. tibialis ant.;
 $p > 0,05$

3.7 Effekte der Behandlung mit Cerivastatin bei Probanden mit Insulinresistenz / Insulinsensitivität

Die Verumgruppe wurde in die Untergruppen insulinresistente Probanden (IR) und insulinsensible Probanden (IS) aufgeteilt. Hierbei ist anzumerken, dass die IS-Gruppe nur aus drei Probanden bestand. Die **MCR** lag in der IR-Gruppe um 19 % niedriger als in der IS-Gruppe (Abb. 9), die **GIR** um 57 %, wegen der geringen Probandenzahl in der IS-Gruppe sind diese Unterschiede jedoch nicht signifikant voneinander unterschiedlich. Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, lag bei Studienbeginn in der IS-Gruppe ein signifikant niedrigerer **IMCLT**-Wert vor als in der IR-Gruppe ($p = 0,049$) (Abb. 10). Die übrigen Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Im Vergleich der Gruppen untereinander lag nach Abschluss der Behandlung kein signifikanter Unterschied bei den absoluten Werten vor.

Tabelle 10: Vergleich der Verumbehandlung in IR/IS

Gruppe mit IR/IS vor/nach 12-wöchiger Cerivastatineinnahme; Mittelwerte \pm Standardfehler; p vor/nach = Vergleich der Werte zwischen den Gruppen vor/nach Verumgabe; p Vergl. = Varianzanalyse der Veränderung zwischen den Paaren

	IR vor	IR nach	IS vor	IS nach	p vor	p nach	p Vergl.
Geschlecht	7 m / 3 w		2 m / 1 w		-	-	-
NFHDM / FHDM	4 NFH / 6 FH		1 NFH / 2 FH		-	-	-
Alter (Jahre)	29,7 \pm 1,9	-	35,0 \pm 7,0	-	0,532	-	-
BMI (kg/m²)	25,0 \pm 1,0	24,5 \pm 1,1	25,1 \pm 0,4	24,8 \pm 0,6	0,914	0,765	0,514
BF (%)	23,4 \pm 1,7	23,2 \pm 3,0	25,5 \pm 1,5	24,0 \pm 4,0	0,421	0,884	0,943
MCR (ml/kg/min)	5,8 \pm 0,3	7,1 \pm 0,7	9,9 \pm 2,5	9,8 \pm 2,7	0,237	0,423	0,230
GIR (mg/kg/min)	4,9 \pm 0,3	6,1 \pm 0,7	8,6 \pm 2,0	9,4 \pm 2,7	0,204	0,336	0,870
ISI (mg/kg*min/μU/ml)	7,4 \pm 0,7	8,9 \pm 1,1	14,3 \pm 5,2	13,0 \pm 4,6	0,309	0,472	0,355
Ins0 (μU/ml)	8,9 \pm 1,0	7,6 \pm 1,1	13,4 \pm 7,6	6,4 \pm 1,8	0,615	0,616	0,438
Ins120 (μU/ml)	72,0 \pm 6,5	70,4 \pm 4,0	65,2 \pm 7,8	79,7 \pm 11,4	0,533	0,504	0,132
BZ0 (mg/dl)	89,0 \pm 3,2	86,2 \pm 2,3	88,3 \pm 1,2	91,7 \pm 1,3	0,850	0,069	0,044
BZ120 (mg/dl)	88,9 \pm 3,4	87,7 \pm 2,3	84,3 \pm 0,9	94,3 \pm 2,3	0,224	0,086	0,038
Chol (mg/dl)	214,8 \pm 16,6	180,6 \pm 16,4	170,3 \pm 71,7	145,7 \pm 59,8	0,602	0,623	0,634
Trig (mg/dl)	170,2 \pm 59,1	159,1 \pm 46,4	109,3 \pm 76,1	93,7 \pm 68,7	0,557	0,474	0,856
LDL (mg/dl)	143,5 \pm 14,0	97,5 \pm 18,1	90,7 \pm 48,1	83,7 \pm 55,3	0,388	0,831	0,215
HDL (mg/dl)	51,4 \pm 3,9	50,5 \pm 3,7	53,0 \pm 2,3	57,7 \pm 4,3	0,729	0,258	0,335
IMCLT (Arbitrary Units)	5,8 \pm 0,8	4,7 \pm 0,7	3,6 \pm 0,6	3,3 \pm 0,2	0,049	0,093	0,496
IMCLS (Arbitrary Units)	15,3 \pm 1,7	15,3 \pm 1,8	12,7 \pm 1,3	12,1 \pm 1,0	0,254	0,150	0,268

Vergleichend zur Untersuchung vor Medikamentengabe zeigten sich die in Tabelle 10 aufgeführten Veränderungen.

Signifikant waren die Veränderungen des **BZ0** ($p = 0,044$). In der Gruppe der insulinresistenten Probanden sank der Nüchternblutzucker um 3 % (von $89,0 \pm 3,2$ mg/dl auf $86,2 \pm 2,3$ mg/dl), während er in der Gruppe der insulinsensitiven Probanden um 4 % (von $88 \pm 1,2$ mg/dl auf $91,7 \pm 1,3$ mg/dl) stieg. Ebenfalls signifikant war die Veränderung des **BZ120** ($p = 0,038$). In der IR-Gruppe sank er um 1 % (von $88,9 \pm 3,4$ mg/dl auf $87,7 \pm 2,3$ mg/dl), in der IS-Gruppe stieg er um 11 % (von $84 \pm 0,9$ mg/dl auf $94,3 \pm 2,3$ mg/dl) (Abb. 8).

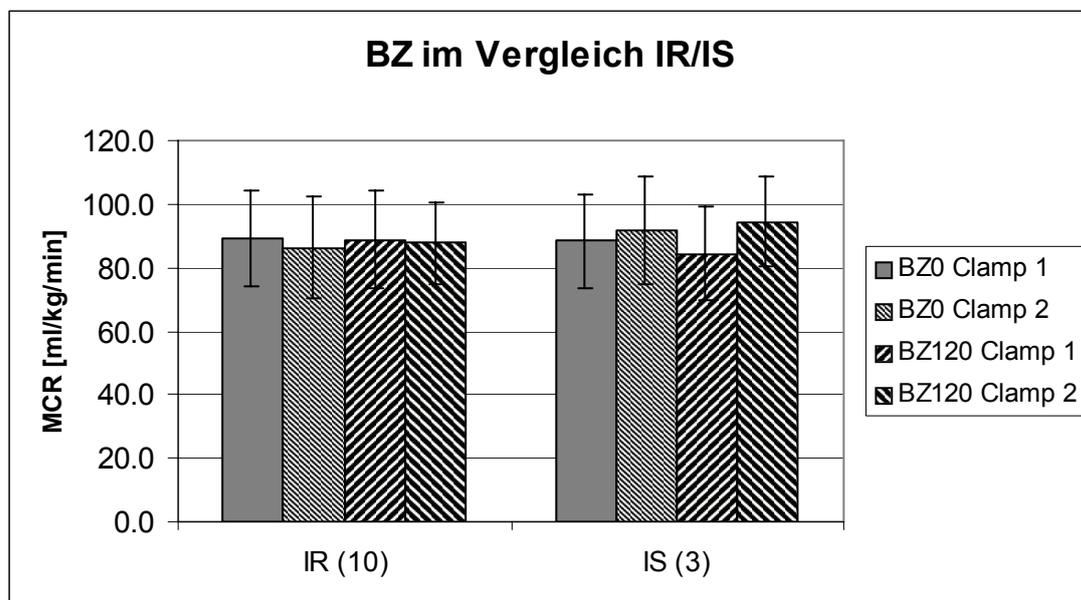


Abb. 8: BZ im Vergleich IR/IS zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; BZ = Serum-Glukose; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; BZ0 = Serum-Glukose bei Clampbeginn; BZ120 = Serum-Glukose bei Clampende
 p der Veränderung zwischen den Paaren: p (BZ0) = 0,044; p (BZ120) = 0,038

Die übrigen Veränderungen waren nicht signifikant. Tendenziell stiegen sowohl MCR als auch GIR und ISI leicht an, während das IMCLT absank.

Prozentual stieg die **MCR** in der IR-Gruppe um 22 % an, in der IS-Gruppe sank sie um 1 % (Abb. 9). Die **GIR** stieg in der IR-Gruppe um 24% an, in der IS-Gruppe nur um 9 %. Das **IMCLT** sank in beiden Gruppen ab (Abb. 10).

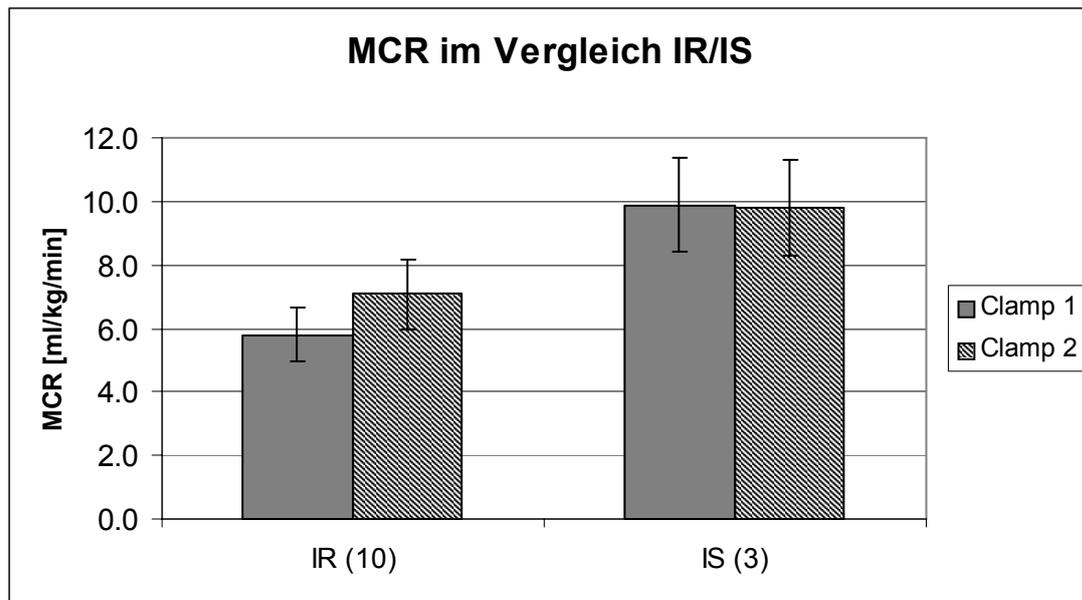


Abb. 9: MCR im Vergleich IR/IS zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; MCR = Metabolic Clearance Rate; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; $p > 0,05$

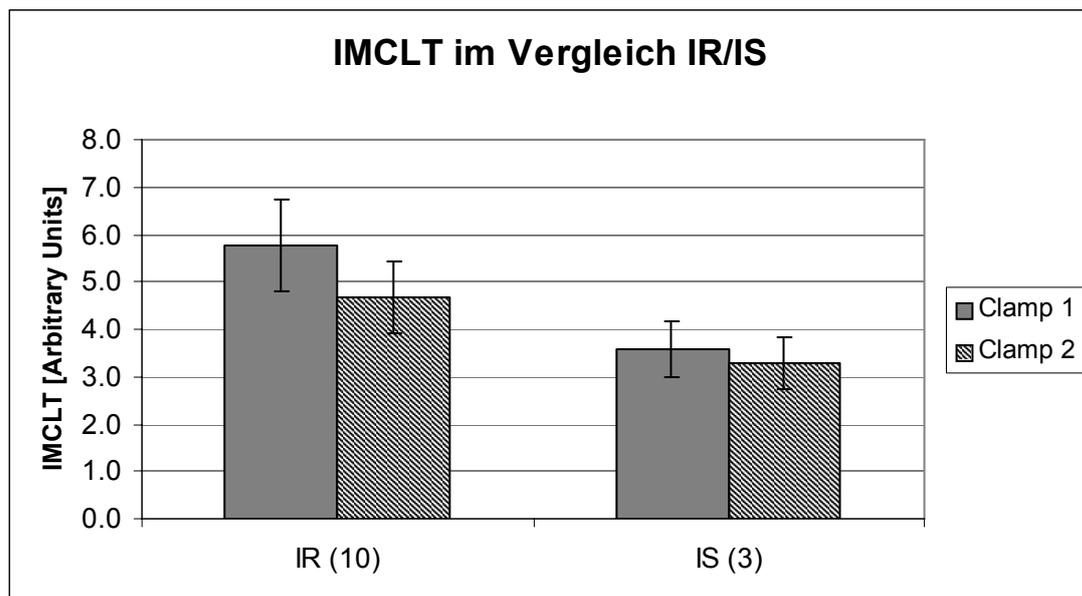


Abb. 10: IMCLT im Vergleich IR/IS zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; IMCLT = Intramyocelluläres Fett M. tibialis ant.; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden
 p (Unterschied zwischen den Gruppen vor Verumgabe) = 0,049; sonstige $p > 0,05$

3.8 Effekte der Behandlung mit Cerivastatin – Einfluss des Geschlechts

Vor Verumgabe lag das Insulin bei Clampende (**Ins120**) in der Gruppe der Frauen signifikant niedriger als in der der Männer ($p = 0,019$; Tabelle 11). Im Trend höher lag zu Untersuchungsbeginn im Vergleich zu den Männern bei den Frauen der **HDL**-Wert (High Density Lipoproteins; $p = 0,055$). Die übrigen Werte waren nicht signifikant verschieden.

Während die meisten Werte sich nicht unterschieden, zeigten sich folgende Auffälligkeiten im Vergleich der Geschlechter. Der BMI lag bei den Frauen während der gesamten Studie niedriger als bei den Männern. Bei den Frauen gab es keine Probanden mit positiver Familienanamnese bezüglich DM2. Die Insulinsensitivität war bei den Frauen nicht signifikant besser als bei den Männern. Die Werte des Fettstoffwechsels lagen bei den Frauen niedriger als bei den Männern, die Werte der IMCLT jedoch höher, die der IMCLS niedriger.

Vergleichend zu den Werten bei Untersuchungsbeginn ergaben sich durch Therapie keine signifikanten Unterschiede zwischen Männer- und Frauengruppe.

Tabelle 11: Vergleich der Verumbehandlung bei Männern/Frauen

Gruppe Männer/Frauen vor/nach 12-wöchiger Cerivastatineinnahme; Mittelwerte \pm Standardfehler; p vor/nach = Vergleich der Werte zwischen den Gruppen vor/nach Verumgabe; p Vergl. = Varianzanalyse der Veränderung zwischen den Paaren

	Männer vor	Männer nach	Frauen vor	Frauen nach	p vor	p nach	p Vergl.
Probanden	9		4		-	-	-
NFHDM / FHDM	5 NFH / 4 FH		4 NFH		-	-	-
Alter (Jahre)	31,0 \pm 2,7	-	30,8 \pm 3,8	-	0,959	-	-
BMI (kg/m²)	25,5 \pm 1,0	25,1 \pm 0,9	23,9 \pm 1,1	23,3 \pm 1,9	0,295	0,416	0,827
BF (%)	22,1 \pm 1,8	22,2 \pm 3,4	26,8 \pm 1,9	25,3 \pm 4,3	0,123	0,592	0,640
MCR (ml/kg/min)	6,1 \pm 0,4	7,2 \pm 0,7	8,1 \pm 2,3	8,9 \pm 2,3	0,446	0,512	0,881
GIR (mg/kg/min)	5,2 \pm 0,3	6,4 \pm 0,7	7,0 \pm 1,9	7,9 \pm 2,4	0,429	0,603	0,891
ISI (mg/kg*min/μU/ml)	7,3 \pm 0,8	8,9 \pm 1,3	12,7 \pm 4,0	11,9 \pm 3,4	0,268	0,457	0,347
Ins0 (μU/ml)	10,8 \pm 2,7	8,1 \pm 1,3	7,9 \pm 1,2	5,7 \pm 0,8	0,327	0,140	0,816
Ins120 (μU/ml)	76,6 \pm 6,5	75,8 \pm 5,2	56,7 \pm 3,0	65,1 \pm 3,2	0,019	0,104	0,205
BZ0 (mg/dl)	89,1 \pm 3,0	89,0 \pm 2,4	88,3 \pm 5,0	84,8 \pm 2,8	0,888	0,288	0,851
BZ120 (mg/dl)	89,3 \pm 3,3	89,9 \pm 1,3	84,5 \pm 4,7	88,3 \pm 5,9	0,433	0,805	0,662
Chol (mg/dl)	218,0 \pm 27,1	185,6 \pm 23,1	174,3 \pm 12,9	143,3 \pm 20,6	0,174	0,203	0,946
Trig (mg/dl)	186,9 \pm 67,0	167,3 \pm 50,1	87,0 \pm 23,5	91,5 \pm 53,9	0,191	0,332	0,548
LDL (mg/dl)	142,0 \pm 21,4	103,8 \pm 28,4	107,3 \pm 11,5	71,0 \pm 19,3	0,181	0,371	0,514
HDL (mg/dl)	47,0 \pm 2,2	50,0 \pm 3,1	62,5 \pm 5,4	58,7 \pm 5,5	0,055	0,252	0,604
IMCLT (Arbitrary Units)	4,8 \pm 0,7	4,2 \pm 0,8	6,4 \pm 1,5	4,7 \pm 0,9	0,363	0,674	0,470
IMCLS (Arbitrary Units)	15,5 \pm 1,9	15,8 \pm 2,0	12,9 \pm 1,0	12,8 \pm 1,2	0,251	0,300	0,750

3.9 Effekte der Behandlung mit Cerivastatin bei Probanden ohne und mit familiärer Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus

Vor der Medikation mit Cerivastatin lag trotz vergleichbaren Gewichts der Körperfett-Anteil (**BF**) bei den Probanden ohne familiäre Belastung mit DM2 signifikant niedriger als in der Gruppe mit Probanden mit familiärer Belastung ($p = 0,032$). Die übrigen Werte waren nicht signifikant verschieden (Tabelle 12).

Es lag jedoch in der FHDM-Gruppe eine geringere Insulinsensitivität und ein erhöhtes IMCLT im Vergleich zur NFHDM-Gruppe vor. Prozentual lag die **MCR** in der NFHDM-Gruppe um 21 % niedriger als in der FHDM-Gruppe ($5,8 \pm 1,1$ ml/kg/min zu $7,3 \pm 1,1$ ml/kg/min) (Abb. 11), die **GIR** um 15 % ($5,2 \pm 0,4$ mg/kg/min zu $6,1 \pm 1,0$ mg/kg/min). Dagegen lag das **IMCLT** lag zu Beginn der Studie in der FHDM-Gruppe um 27 % höher als in der NFHDM-Gruppe ($4,3 \pm 1,1$ Arbitrary Units zu $5,9 \pm 0,8$ Arbitrary Units) (Abb. 12).

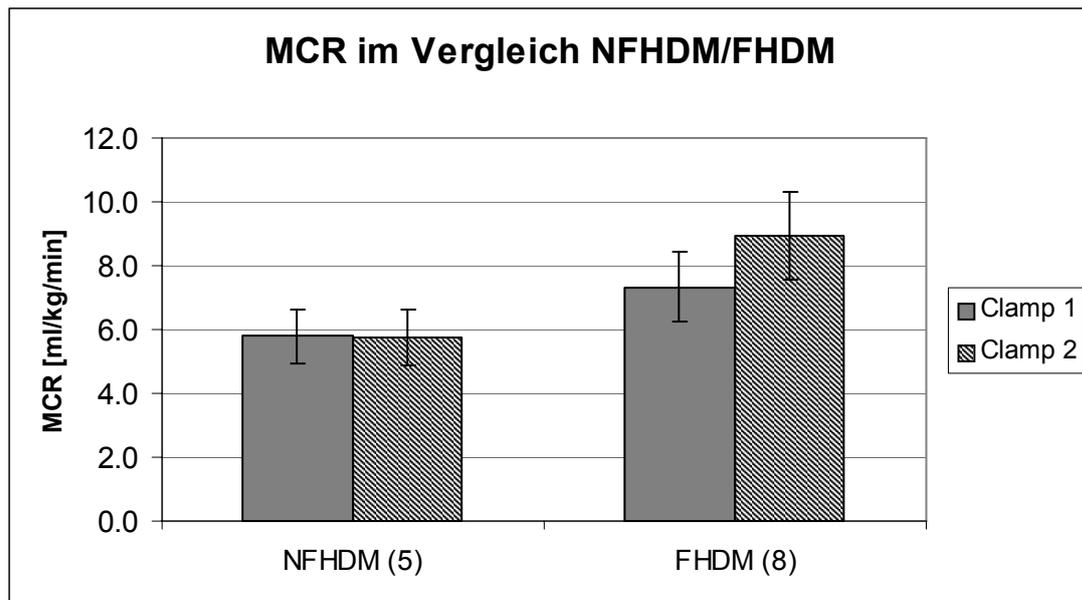


Abb. 11: MCR im Vergleich NFHDM/FHDM zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; MCR = Metabolic Clearance Rate; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung
 p (Unterschied zwischen den Gruppen nach Verumgabe) = 0,035; sonstige $p > 0,05$

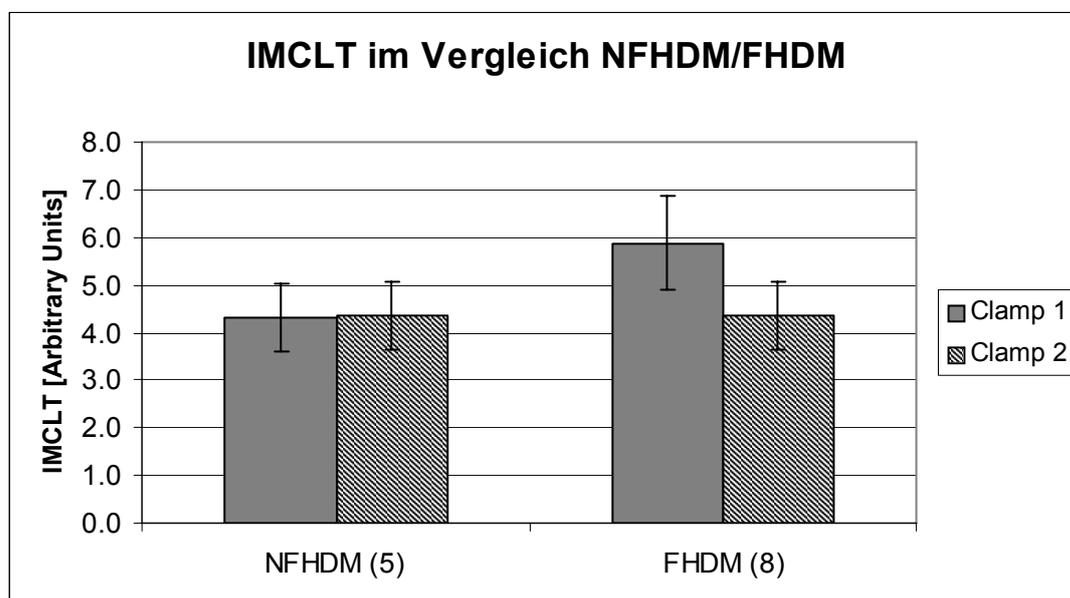


Abb. 12: IMCLT im Vergleich NFHDM/FHDM zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; IMCLT = Intramyocelluläres Fett M. tibialis ant.;
 NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; $p > 0,05$

Unter Medikation mit Cerivastatin lagen die Werte für die **MCR** in der Gruppe signifikant auseinander ($p = 0,035$). In der NFHDM-Gruppe blieb die MCR un-

verändert auf $5,8 \pm 0,6$ bzw. $0,7$ ml/kg/min, in der FHDM-Gruppe stieg sie um 22 % von $7,3 \pm 1,1$ ml/kg/min auf $8,9 \pm 1,1$ ml/kg/min. Somit lagen nach Behandlung die MCR-Werte in der NFHDM-Gruppe um 35% niedriger als in der FHDM-Gruppe (Abb. 11).

Auch die **GIR** lag am Ende der Studie in der NFHDM-Gruppe um 36% niedriger als in der FHDM-Gruppe, während das **IMCLT** am Studienende in beiden Subgruppen gleich war.

Tabelle 12: Vergleich der Verumbelastung in Probanden ohne/mit familiärer Belastung mit DM2

Gruppe Probanden ohne/mit familiärer Belastung mit DM2 vor/nach 12-wöchiger Cerivastatineinnahme; Mittelwerte \pm Standardfehler; p vor/nach = Vergleich der Werte zwischen den Gruppen vor/nach Verumgabe; p Vergl. = Varianzanalyse der Veränderung zwischen den Paaren

	NFHDM vor	NFHDM nach	FHDM vor	FHDM nach	p vor	p nach	p Vergl.
Probanden	5		8		-	-	-
Geschlecht	5 m		4 m / 4 w		-	-	-
Alter (Jahre)	$33,0 \pm 4,2$	-	$29,6 \pm 2,4$	-	0,503	-	-
BMI (kg/m²)	$25,1 \pm 1,7$	$25,2 \pm 1,6$	$25,0 \pm 0,8$	$24,1 \pm 1,0$	0,947	0,561	0,102
BF (%)	$17,7 \pm 2,0$	$22,7 \pm 6,1$	$26,1 \pm 1,0$	$23,8 \pm 2,6$	0,032	0,875	0,471
MCR (ml/kg/min)	$5,8 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,7$	$7,3 \pm 1,1$	$8,9 \pm 1,1$	0,242	0,035	0,165
GIR (mg/kg/min)	$5,2 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,5$	$6,1 \pm 1,0$	$8,1 \pm 1,3$	0,405	0,070	0,174
ISI (mg/kg*min/μU/ml)	$7,5 \pm 1,1$	$7,1 \pm 1,4$	$9,9 \pm 2,2$	$11,9 \pm 1,9$	0,358	0,066	0,456
Ins0 (μU/ml)	$12,9 \pm 4,9$	$9,4 \pm 2,6$	$8,0 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,5$	0,327	0,312	0,571
Ins120 (μU/ml)	$76,7 \pm 11,7$	$79,8 \pm 9,3$	$66,6 \pm 4,6$	$68,0 \pm 2,0$	0,455	0,276	0,883
BZ0 (mg/dl)	$92,8 \pm 3,7$	$91,4 \pm 3,2$	$86,4 \pm 3,1$	$84,9 \pm 1,8$	0,218	0,123	0,663
BZ120 (mg/dl)	$92,0 \pm 4,6$	$90,4 \pm 1,7$	$85,3 \pm 3,1$	$88,6 \pm 3,3$	0,260	0,633	0,679
Chol (mg/dl)	$231,8 \pm 32,3$	$207,0 \pm 30,3$	$187,5 \pm 24,4$	$151,0 \pm 19,0$	0,305	0,161	0,478
Trig (mg/dl)	$140,4 \pm 33,7$	$142,4 \pm 28,9$	$166,0 \pm 77,1$	$145,0 \pm 61,9$	0,768	0,970	0,454
LDL (mg/dl)	$159,2 \pm 26,4$	$131,5 \pm 33,6$	$113,9 \pm 17,8$	$62,0 \pm 14,6$	0,195	0,129	0,613
HDL (mg/dl)	$48,8 \pm 3,8$	$51,3 \pm 3,5$	$53,6 \pm 4,3$	$54,2 \pm 4,7$	0,414	0,632	0,663
IMCLT (Arbitrary Units)	$4,3 \pm 1,1$	$4,4 \pm 1,3$	$5,9 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,5$	0,298	0,995	0,055
IMCLS (Arbitrary Units)	$14,8 \pm 2,3$	$15,3 \pm 1,9$	$14,5 \pm 1,8$	$14,1 \pm 2,1$	0,923	0,674	0,286

Vergleichend zur Erstuntersuchung vor Intervention mit Cerivastatin veränderte sich das **IMCLT** im Verlauf der Studie im Trend ($p = 0,055$; NFHDM +1 % von $4,3 \pm 1,1$ Arbitrary Units auf $4,4 \pm 1,3$ Arbitrary Units, FHDM -27 % von $6 \pm 0,8$ Arbitrary Units auf $4,4 \pm 0,5$ Arbitrary Units) (Abb. 12), die Veränderungen der übrigen Werte waren nicht signifikant.

3.10 Effekte der Behandlung mit Cerivastatin im Vergleich Frauen und Männern mit familiärer Belastung mit Typ 2 Diabetes mellitus

Unterteilt man die FHDM-Gruppe in eine Männer- und eine Frauengruppe, dann ergeben sich einige Trends (Tabelle 13). Es ist voranzustellen, dass alle Probandinnen der Verumgruppe eine FHDM aufwiesen.

Vor Behandlung wiesen die Männer mit FHDM gegenüber den Frauen einen höheren BMI und eine schlechtere Insulinsensitivität auf.

Während in der Männergruppe unter Verumgabe die **MCR** um 26% anstieg (von $6,6 \pm 0,4$ ml/kg/min auf $8,9 \pm 0,7$ ml/kg/min), stieg sie in der Frauengruppe nur um 9 % an (von $8,1 \pm 2,3$ ml/kg/min auf $8,9 \pm 2,3$ ml/kg/min). Jedoch war die MCR zu Untersuchungsbeginn in der Frauengruppe höher als in der Männergruppe (Abb. 13).

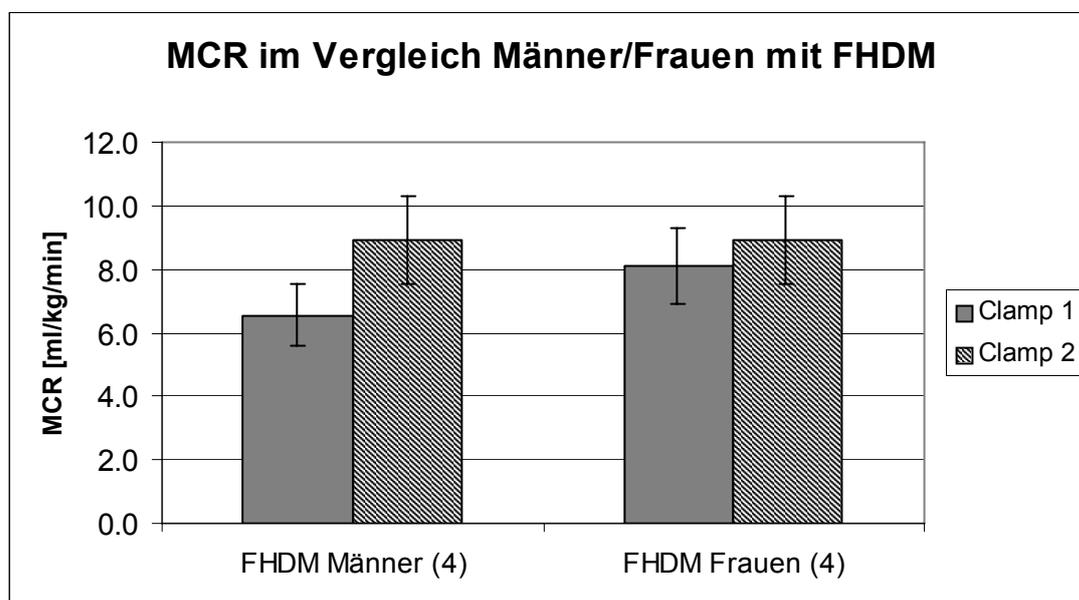


Abb. 13: MCR im Vergleich Männer/Frauen mit FHDM zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; MCR = Metabolic Clearance Rate; FHDM = familiäre Belastung mit DM2; $p > 0,05$

Ebenso verhielt es sich mit **GIR** (+40% von $5,3 \pm 0,6$ mg/kg/min auf $8,5 \pm 0,7$ mg/kg/min bei den Männern, +11% von $7,0 \pm 1,9$ mg/kg/min auf $7,9 \pm 2,4$

mg/kg/min bei den Frauen) und **ISI** (+42% von $7,0 \pm 1,1$ mg/kg*min/ μ U/ml auf $12,0 \pm 1,3$ mg/kg*min/ μ U/ml bei den Männern, -7% von $12,7 \pm 4,0$ mg/kg*min/ μ U/ml auf $11,9 \pm 3,4$ mg/kg*min/ μ U/ml bei den Frauen). Der Vergleich der **ISI**-Werte in den beiden Gruppen vor und nach Verumgabe ergab jeweils statistisch einen Trend ($p = 0,098$ vor bzw. $p = 0,077$ nach Verumgabe).

Es fällt auf, dass die Frauen mit FHDM, wie bereits beschrieben, im Vergleich zu den Männern trotz eines höheren IMCLT eine höhere MCR aufwiesen. Das **IMCLT** nimmt bei den Männer um 32,6 % ab (von $5,3 \pm 1,0$ Arbitrary Units auf $4,0 \pm 0,7$ Arbitrary Units), bei den Frauen um 36,8 % (von $6,4 \pm 1,5$ Arbitrary Units auf $4,7 \pm 0,9$ Arbitrary Units) (Abb. 14). Bei den Werten für IMCLS gibt es keine wesentlichen Veränderungen.

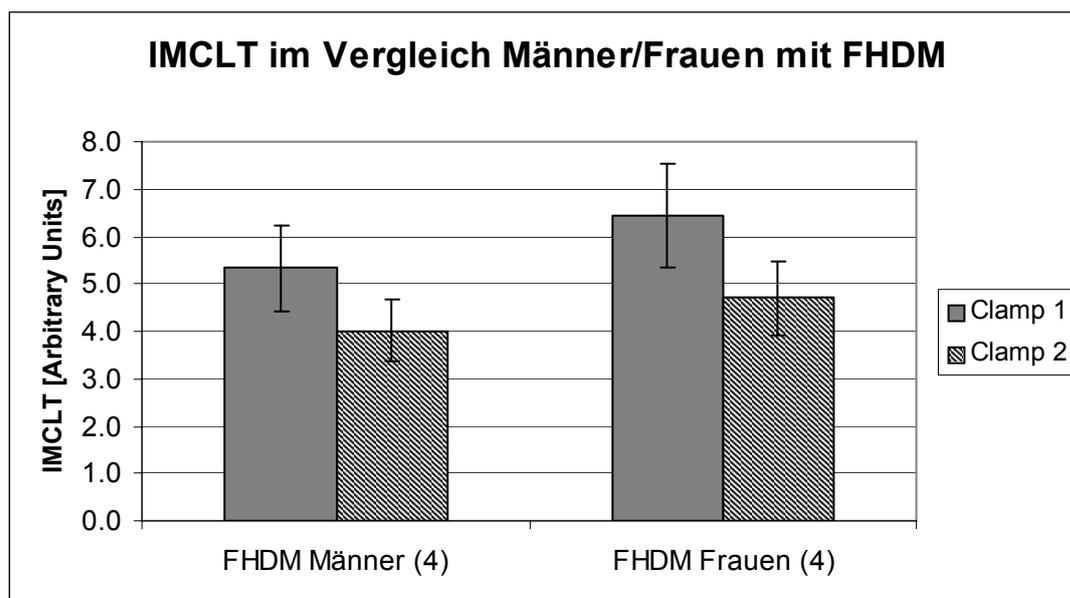


Abb. 14: IMCLT im Vergleich Männer/Frauen mit FHDM zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.; FHDM = familiäre Belastung mit DM2; $p > 0,05$

Tabelle 13: Vergleich der Verumbehandlung in Probanden mit familiärer Belastung mit DM2

Gruppe Männer/Frauen mit familiärer Belastung mit DM2 vor/nach 12-wöchiger Cerivastatineinnahme; Mittelwerte \pm Standardfehler; p vor/nach = Vergleich der Werte zwischen den Gruppen vor/nach Verumgabe

	FHDM Männer vor	FHDM Männer nach	FHDM Frauen vor	FHDM Frauen nach	p vor	p nach
Probanden	4		4		-	-
Alter (Jahre)	28,5 \pm 3,2	-	30,8 \pm 3,8	-	0,669	-
BMI (kg/m²)	26,1 \pm 1,0	25,0 \pm 0,5	23,9 \pm 1,1	23,3 \pm 1,9	0,398	0,433
BF (%)	25,5 \pm 1,0	21,5 \pm 1,5	26,8 \pm 1,9	25,3 \pm 4,3	0,118	0,762
MCR (ml/kg/min)	6,6 \pm 0,4	8,9 \pm 0,7	8,1 \pm 2,3	8,9 \pm 2,3	0,214	0,112
GIR (mg/kg/min)	5,3 \pm 0,6	8,5 \pm 0,7	7,0 \pm 1,9	7,9 \pm 2,4	0,267	0,110
ISI (mg/kg*min/μU/ml)	7,0 \pm 1,1	12,0 \pm 1,3	12,7 \pm 4,0	11,9 \pm 3,4	0,098	0,077
Ins0 (μU/ml)	8,1 \pm 1,2	6,9 \pm 0,5	7,9 \pm 1,2	5,7 \pm 0,8	0,516	0,931
Ins120 (μU/ml)	76,4 \pm 4,9	70,9 \pm 1,9	56,7 \pm 3,0	65,1 \pm 3,2	0,644	0,581
BZ0 (mg/dl)	84,5 \pm 4,3	85,0 \pm 2,3	88,3 \pm 5,0	84,8 \pm 2,8	0,409	0,419
BZ120 (mg/dl)	86,0 \pm 4,7	89,0 \pm 2,1	84,5 \pm 4,7	88,3 \pm 5,9	0,442	0,327
Chol (mg/dl)	200,8 \pm 49,8	158,8 \pm 35,0	174,3 \pm 12,9	143,3 \pm 20,6	0,765	0,801
Trig (mg/dl)	245,0 \pm 151,8	198,5 \pm 114,4	87,0 \pm 23,5	91,5 \pm 53,9	0,375	0,398
LDL (mg/dl)	120,5 \pm 36,3	48,5 \pm 26,5	107,3 \pm 11,5	71,0 \pm 19,3	0,989	0,663
HDL (mg/dl)	44,8 \pm 1,9	47,5 \pm 7,5	62,5 \pm 5,4	58,7 \pm 5,5	0,214	0,283
IMCLT (Arbitrary Units)	5,3 \pm 1,0	4,0 \pm 0,7	6,4 \pm 1,5	4,7 \pm 0,9	0,144	0,664
IMCLS (Arbitrary Units)	16,2 \pm 3,5	15,4 \pm 4,1	12,9 \pm 1,0	12,8 \pm 1,2	0,323	0,326

3.11 Zusammenhänge zwischen Insulinsensitivität, intramyozellulärem Fett und Parametern des Lipidstoffwechsels

Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen Parametern des Glukosestoffwechsels mit Parametern des Fettstoffwechsels und IMCLT sowie der Zusammenhang zwischen Parametern des Fettstoffwechsels mit IMCLT betrachtet. Grundsätzlich liegt eine große Streubreite vor, es konnte kein eindeutiger statistischer Zusammenhang festgestellt werden.

3.11.1 Assoziation zwischen Indikatoren des Glukose- und Fettstoffwechsels

In Abb. 15 sind die Zusammenhänge zwischen MCR und IMCLT in der Gesamtgruppe dargestellt.

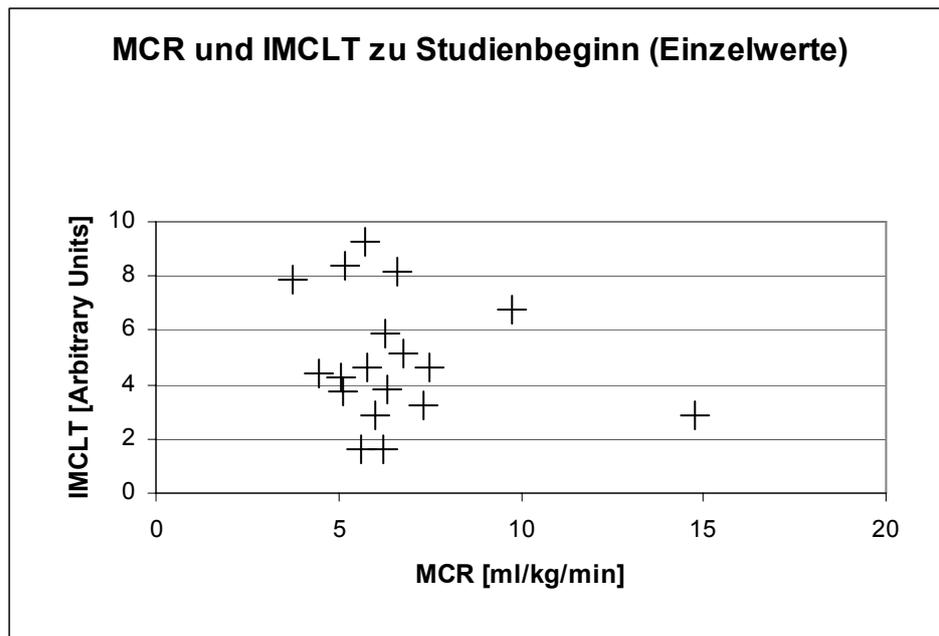


Abb. 15: Zusammenhänge zwischen MCR und IMCLT in der Gesamtgruppe zu Studienbeginn (Einzelwerte)

MCR = Metabolic Clearance Rate; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.

In der Untergruppe IS entsprach ein niedriges IMCLT einer hohen MCR und GIR, in der Untergruppe IR entsprach ein hohes IMCLT einer niedrigen MCR und GIR (Abb. 16).

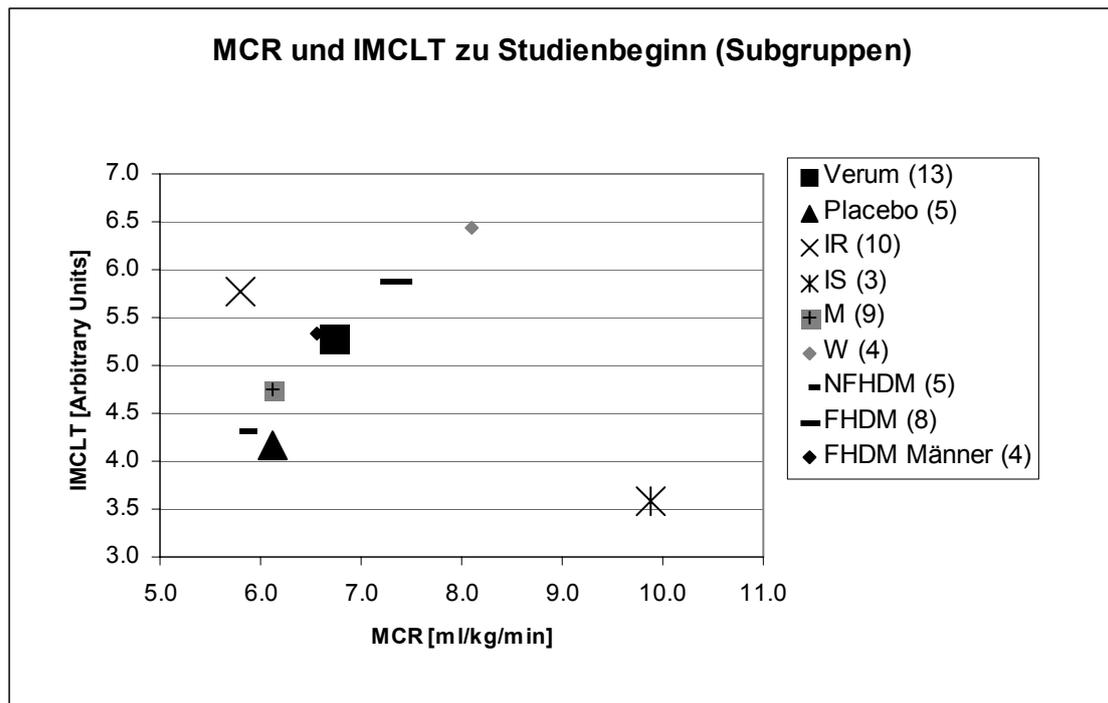


Abb. 16: Zusammenhänge zwischen MCR und IMCLT in den Subgruppen zu Studienbeginn (Mittelwerte)

MCR = Metabolic Clearance Rate; IMCLT = Intramyocelluläres Fett M. tibialis ant.; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

In Abb. 17, Abb. 19 und Abb. 21 sind die Zusammenhänge in der Gesamtgruppe zwischen MCR und Cholesterin, LDL sowie Triglyzeriden dargestellt.

Hohe Cholesterin-, LDL- und Triglyzerid-Werte entsprachen mit Ausnahme der Placebogruppe einer niedrigen MCR, niedrige Werte in den Parametern des Fettstoffwechsels entsprachen außer in der Placebogruppe hohen MCR-Werten (Abb. 18, Abb. 20, Abb. 22). In der Placebogruppe lag bei niedrigen Fettwerten eine niedrige MCR vor.

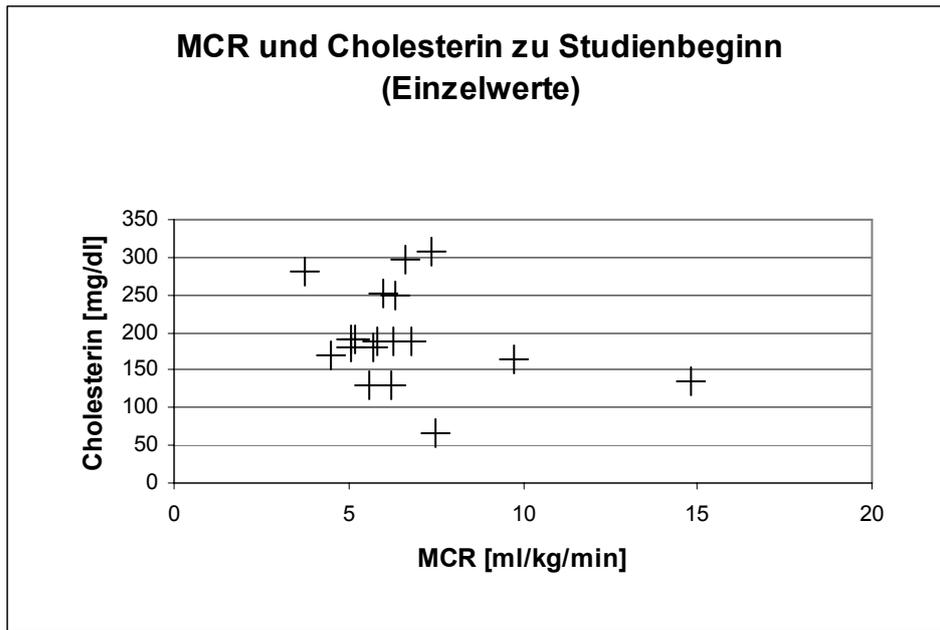


Abb. 17: Zusammenhänge zwischen MCR und Cholesterin in der Gesamtgruppe zu Studienbeginn (Einzelwerte)
 MCR = Metabolic Clearance Rate

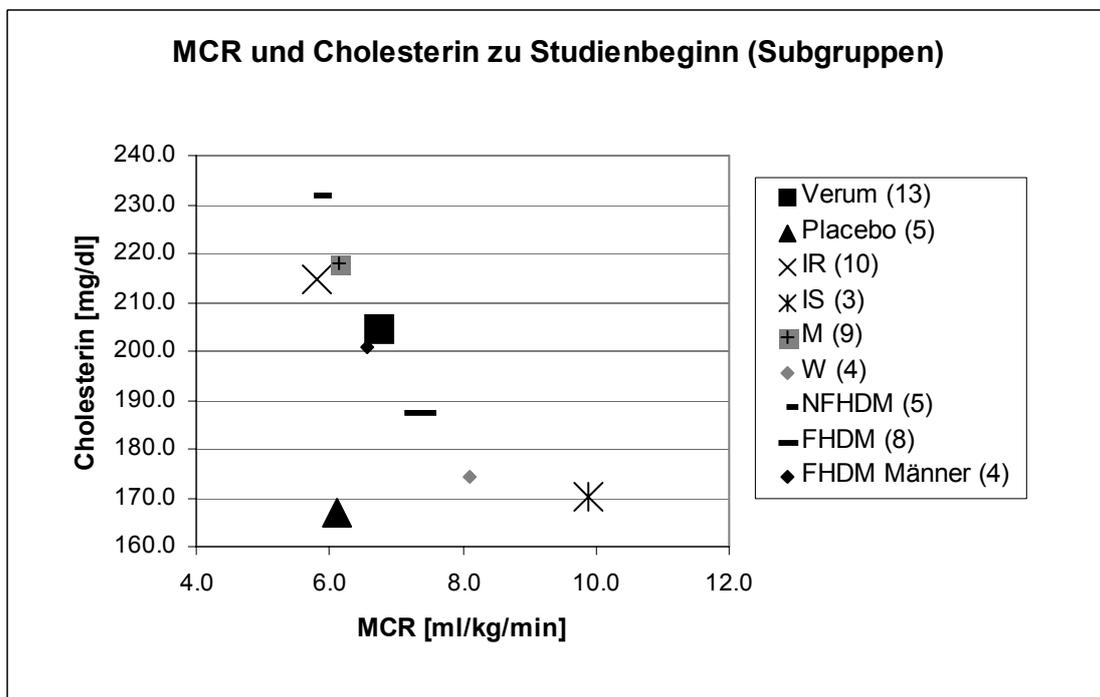


Abb. 18: Zusammenhänge zwischen MCR und Cholesterin in den Subgruppen zu Studienbeginn (Mittelwerte)
 MCR = Metabolic Clearance Rate; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

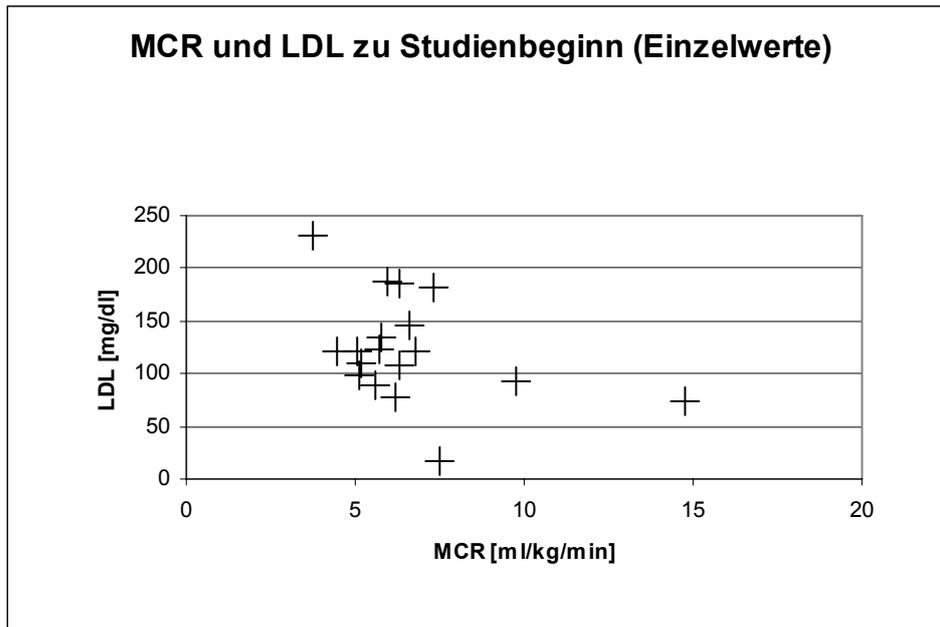


Abb. 19: Zusammenhänge zwischen MCR und LDL in der Gesamtgruppe zu Studienbeginn (Einzelwerte)

MCR = Metabolic Clearance Rate; LDL = Low Density Lipoproteins

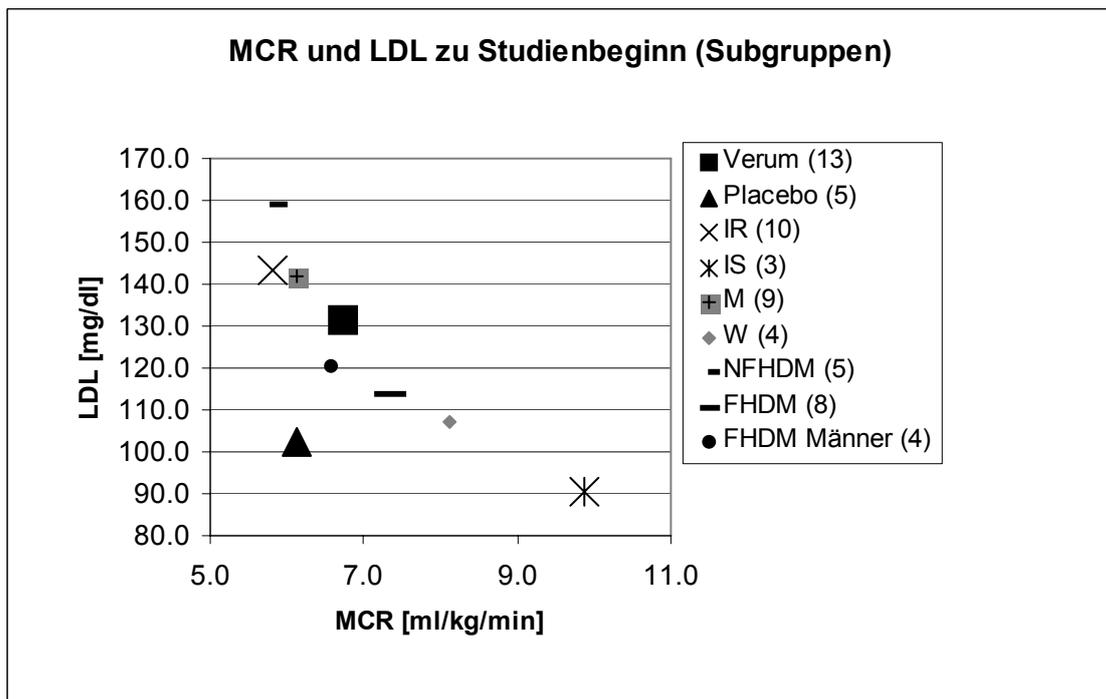


Abb. 20: Zusammenhänge zwischen MCR und LDL in den Subgruppen zu Studienbeginn (Mittelwerte)

MCR = Metabolic Clearance Rate; LDL = Low Density Lipoproteins; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

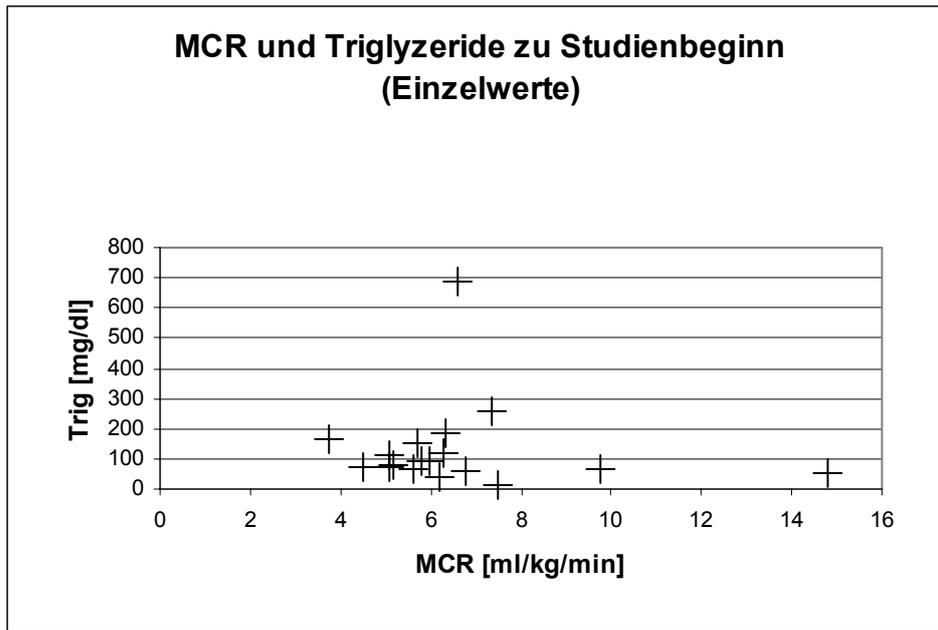


Abb. 21: Zusammenhänge zwischen MCR und Triglyzeriden in der Gesamtgruppe zu Studienbeginn (Einzelwerte)
 MCR = Metabolic Clearance Rate; Trig = Triglyzeride

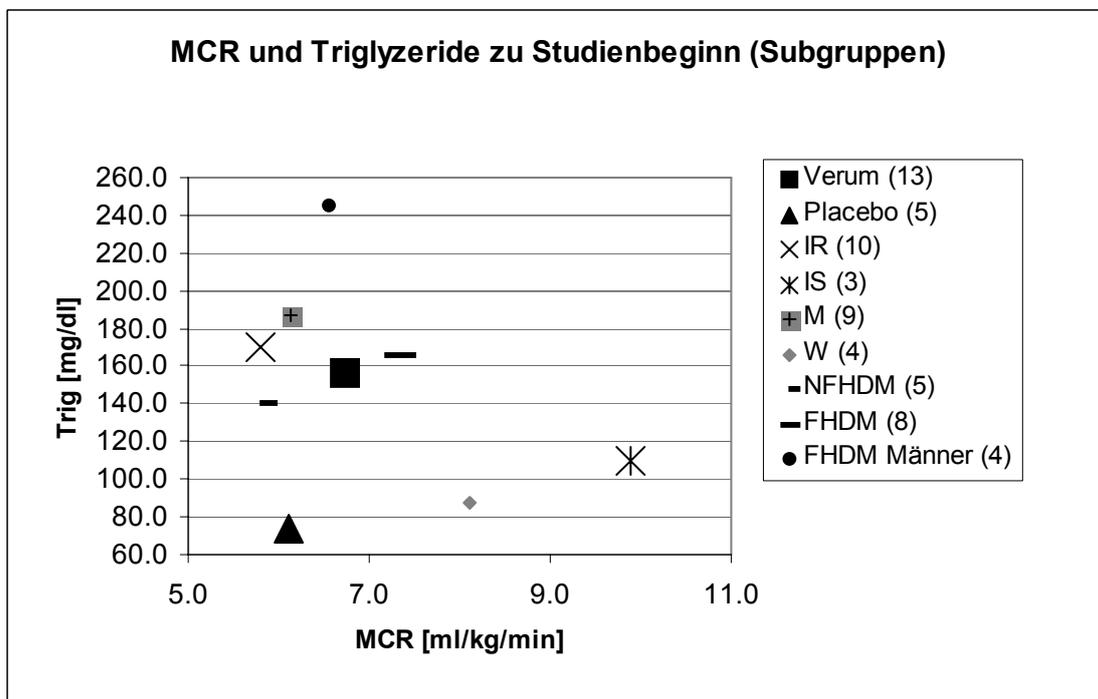


Abb. 22: Zusammenhänge zwischen MCR und Triglyzeriden in den Subgruppen zu Studienbeginn (Mittelwerte)
 MCR = Metabolic Clearance Rate; Trig = Triglyzeride; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

3.11.2 Assoziation zwischen Indikatoren des Fettstoffwechsels und IMCLT

Die Zusammenhänge zwischen Cholesterin bzw. LDL und IMCLT zu Studienbeginn in der Gesamtgruppe sind in Abb. 23 und Abb. 25 dargestellt.

Lagen in den Subgruppen niedrige Cholesterinwerte bzw. LDL-Werte vor, war ein hohes IMCLT messbar (Abb. 24, Abb. 26). Von diesen Beobachtungen wichen die Gruppen Placebo und IS ab, hier lag bei niedrigen Cholesterin- und LDL-Spiegeln auch ein niedriges IMCLT vor.

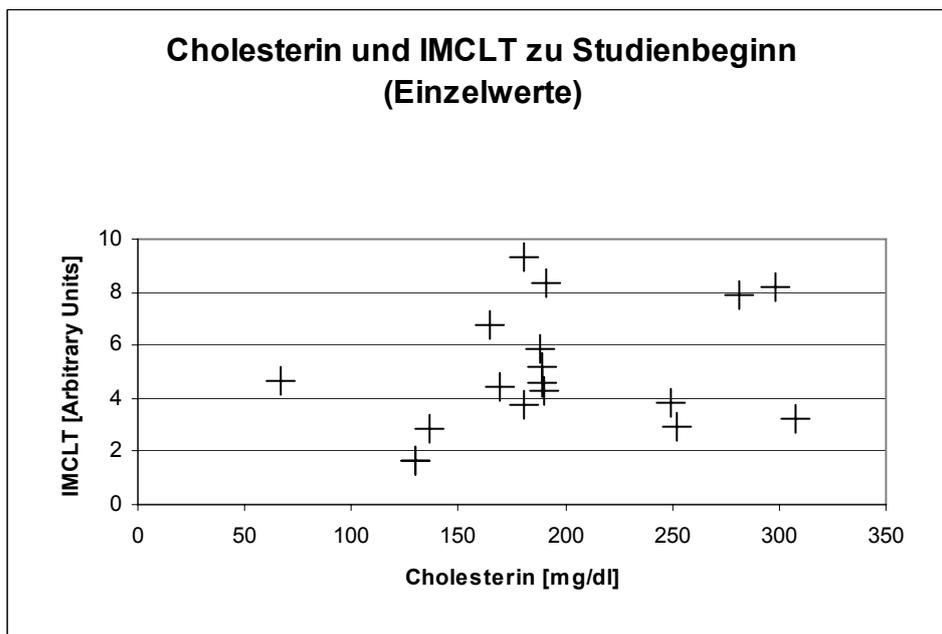


Abb. 23: Zusammenhänge zwischen Cholesterin und IMCLT in der Gesamtgruppe zu Studienbeginn (Einzelwerte)
IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.

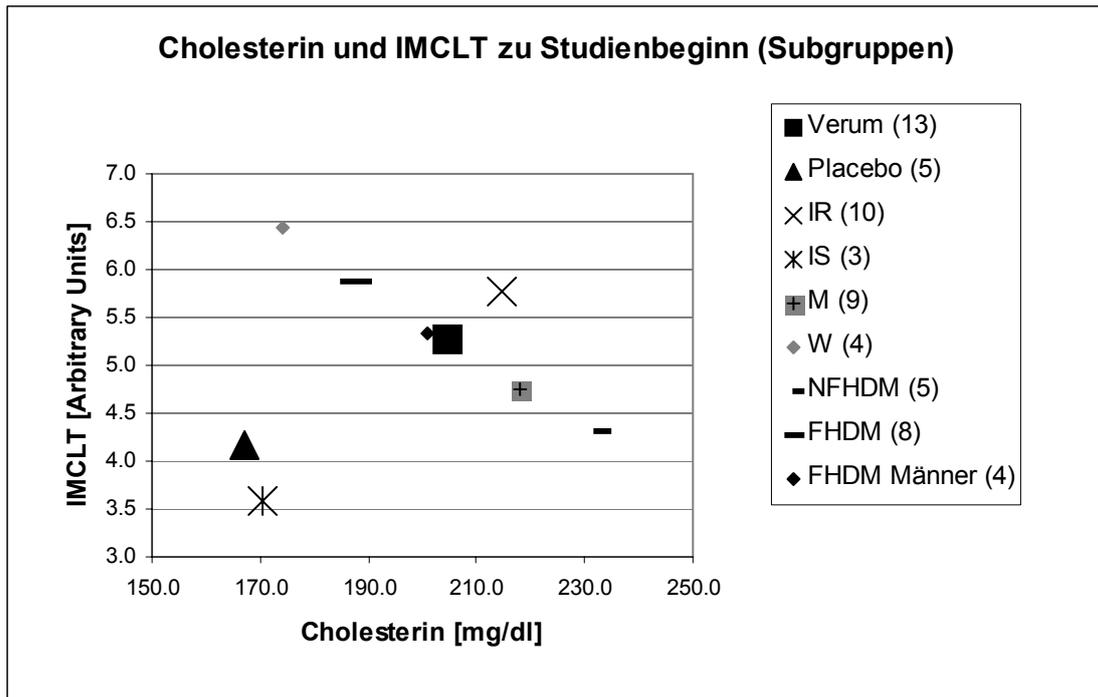


Abb. 24: Zusammenhänge zwischen Cholesterin und IMCLT in den Subgruppen zu Studienbeginn (Mittelwerte)

IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

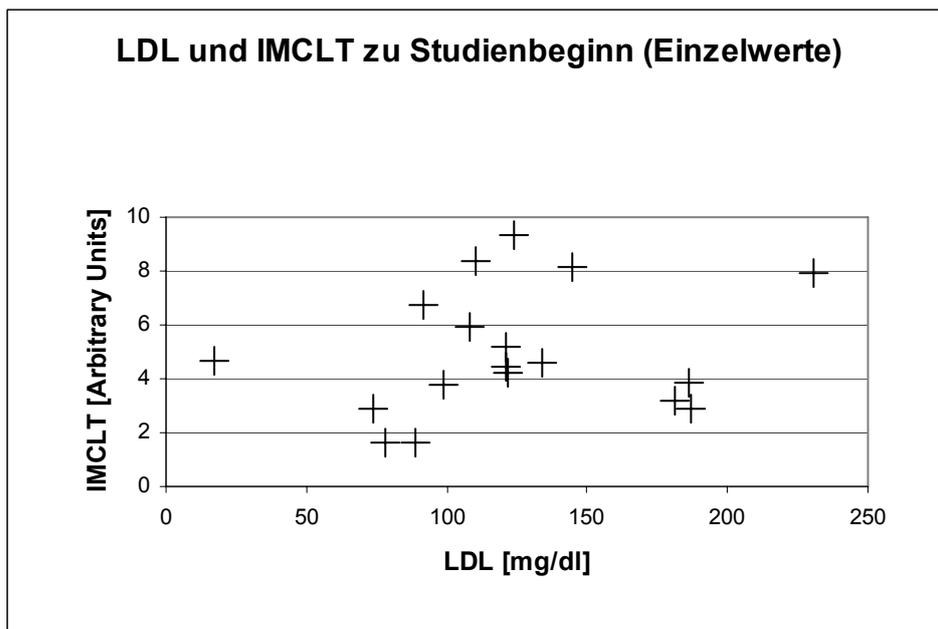


Abb. 25: Zusammenhänge zwischen LDL und IMCLT in der Gesamtgruppe zu Studienbeginn (Einzelwerte)

LDL = Low Density Lipoproteins; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.

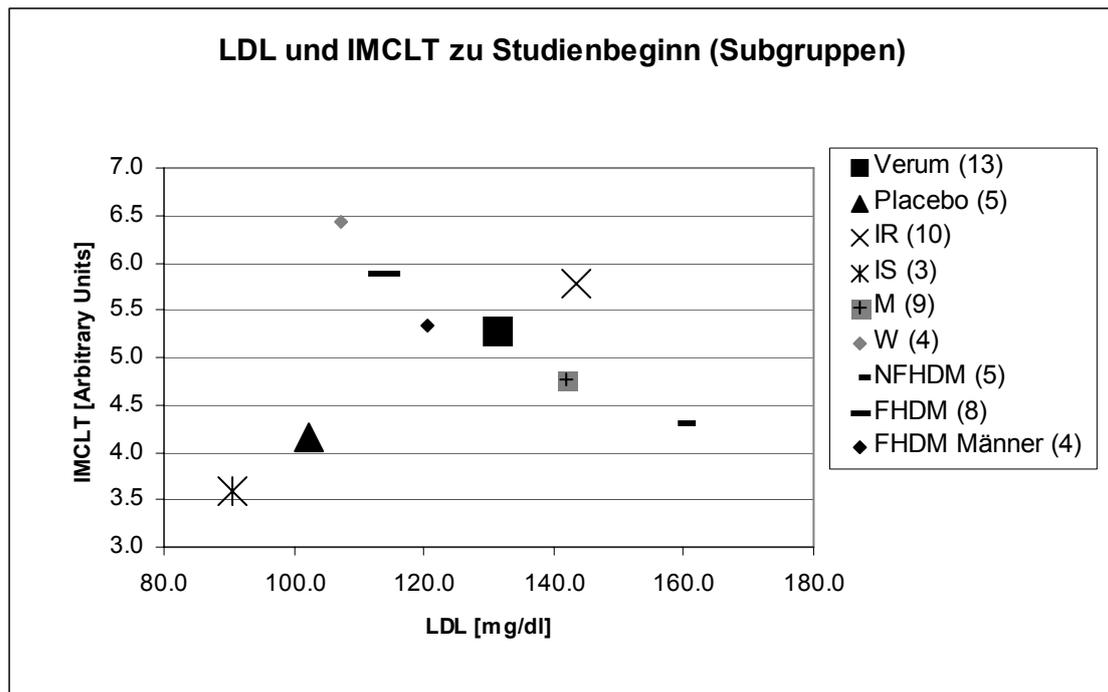


Abb. 26: Zusammenhänge zwischen LDL und IMCLT in den Subgruppen zu Studienbeginn (Mittelwerte)

LDL = Low Density Lipoproteins; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

4. Diskussion

Das Ziel der Studie war herauszufinden, ob Cerivastatin neben der bekannten Beeinflussung des Fettstoffwechsels und des IMCLT auch Veränderungen im Glukosestoffwechsel bewirkt.

Diese Überlegung gründet auf den Beobachtungen, dass auch für lipidsenkende Wirkstoffe Hinweise für eine potentiell positive Wirkung im Glukosestoffwechsel gefunden werden konnten. Die WOSCOP-Studie findet, dass Pravastatin das Risiko mindert, an DM2 zu erkranken [55]. Für Simvastatin wurde beschrieben, dass die Gabe bei Patienten mit DM2 die IS verbesserte [56]. In einer ähnlichen Untersuchung wurde auch mit Atorvastatin und Simvastatin gezeigt, dass neben einer Verbesserung von Triglyzeriden, Cholesterin und LDL auch die IR günstig beeinflusst wurde [57].

4.1 Zusammenhang zwischen Glukose- und Fettstoffwechsel

Fett- und Glukosestoffwechsel sind eng miteinander verknüpft, auch bei der Entwicklung des DM2. Dabei spielen vier Faktoren – SREBPs (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins), PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ), TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor- α) und FFS – eine wichtige Rolle.

4.1.1 Sterol Regulatory Element-Binding Proteins

SREBPs entfalten ihre Hauptwirkung im Lipidmetabolismus der Leber, sie sind aber durch eine Vermittlung der Insulinwirkung auch am Glukosemetabolismus beteiligt [23, 58].

SREBPs regulieren die Genexpression sowohl im Lipid- als auch im Glukosemetabolismus der Leber, unter Umständen auch in der Skelettmuskulatur (Tabelle 14, Abb. 27) [23].

Tabelle 14: Funktion von SREBPs

SREBP = Sterol Regulatory Element-Binding Protein; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A; FFS = Freie Fettsäuren; CoA = Coenzym A; PPAR γ = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ

Funktion von SREBPs	
<i>Lipoprotein-Stoffwechsel</i>	Regulation von Produktion und Sekretion
<i>Cholesterin-Stoffwechsel</i>	Regulation von Synthese und Aufnahme (HMG-CoA-Synthase, HMG-CoA-Reduktase, Farnesyl-Diphosphat-Synthase, Squalen-Synthase)
<i>FFS-Stoffwechsel</i>	Regulation von Synthese und Aufnahme (Acetyl-CoA-Carboxylase, Fatty-Acid-Synthase)
<i>Triglyzerid-Stoffwechsel</i>	Stimulation
<i>Insulinwirkung</i>	Mitwirkung in der Insulinwirkungskaskade?
<i>PPARγ</i>	Steigerung der Transkription

Wird experimentell SREBP-1c in einer Zelle überexprimiert, führt dies zu einer Förderung der Adipozyten-Differenzierung, einer Reduktion von PPAR γ , einer Erhöhung des Spiegels von TNF- α , schließlich zu IR, DM2 und einer Fettleber [59, 60]. Das zeigt den möglichen Einfluss der SREBPs auch auf die Pathogenese von IR und DM2.

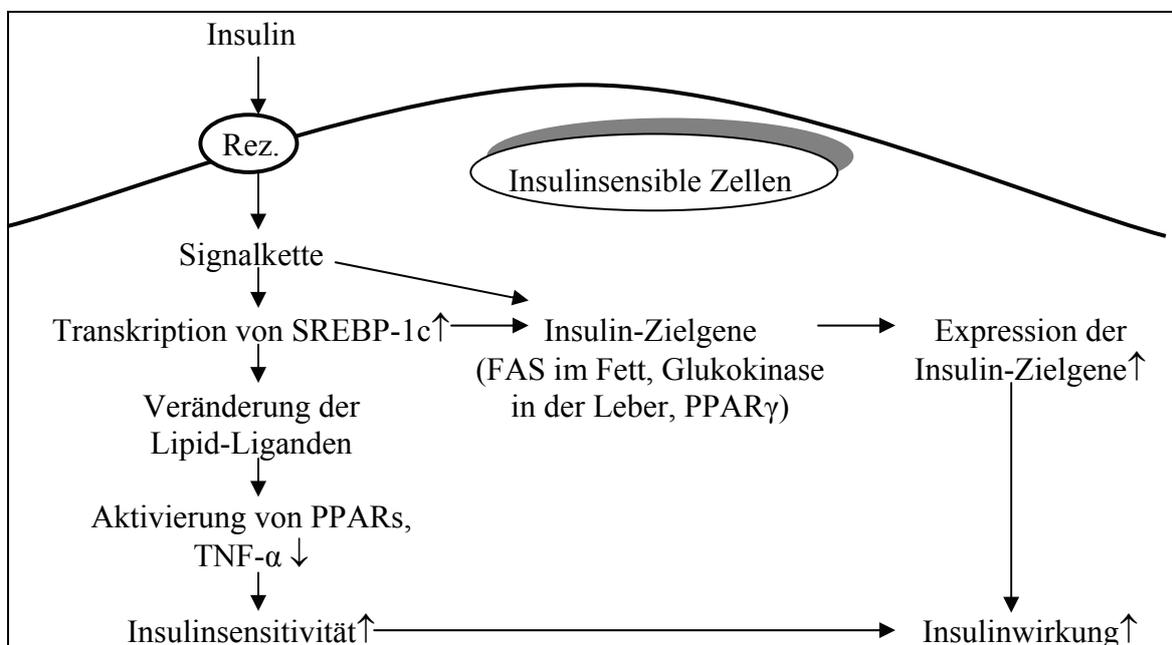


Abb. 27: Einbindung von SREBP, PPAR γ und TNF- α in die Insulinwirkung [23]

Rez. = Insulinrezeptor, SREBP = Sterol Regulatory Element-Binding Protein, PPAR γ = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ , PPAR = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor; FAS = Fatty-Acid-Synthase, TNF- α = Tumor-Nekrosefaktor- α

4.1.2 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ

Die Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) [60] sind Proteine, die zur Gruppe der Steroid-/Thyroid-Hormonrezeptoren zu rechnen sind.

Die PPARs sind in verschiedene Untergruppen aufgeteilt [22]. Am interessantesten im Bezug auf Glukose- und Lipidstoffwechsel ist die Unterform PPAR γ , die in der Muskulatur, aber vor allem im Fettgewebe vorkommt [61, 22, 62]. Die Wirkungen von PPAR γ sind in Tabelle 15 und Abbildung 27 dargestellt.

Tabelle 15: Wirkungen von PPAR γ

PPAR γ = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; TNF- α = Tumor-Nekrosefaktor- α ; LPL = Lipoproteinlipase; GLUT4 = insulinregulierter Glukosetransporter

Wirkungen von PPARγ	
<i>Differenzierung von Adipozyten</i>	
<i>Effiziente Fettspeicherung</i>	
<i>Induktion der Adipozyten-Apoptose</i>	
<i>Regulation des Lipidstoffwechsels</i>	Verminderung der Leptin- und TNF- α -Konzentration
	Induktion der Expression von LPL \rightarrow effizientere Triglyzerid-Clearance
<i>Regulation des Glukosestoffwechsels</i>	Verbesserung der Insulinsensitivität
	Induktion der Expression von GLUT4

PPAR γ hat seine Hauptwirkung im Lipid- und Glukosestoffwechsel.

4.1.3 Tumor-Nekrosefaktor- α

TNF- α ist ein zentraler Mediator in der Verbindung zwischen IR und Adipositas, DM2, Gewebsverletzungen und Karzinomen [42, 63, 64, 65] sowie bei der Expression von Akute-Phase-Proteinen wie CRP (C-reaktives Protein) [66]. Er wird im Fettgewebe synthetisiert [41, 64, 67].

TNF- α vermittelt seine Wirkung parakrin, Fettzellen, die TNF- α ausschütten, beeinflussen also den Stoffwechsel des Skelettmuskels (Abb. 27) [43, 67, 68, 69].

4.1.4 Endotheliale Dysfunktion

Die Endotheliale Dysfunktion (ED) geht den morphologischen vaskulären Veränderungen im DM2 voraus. Sie ist signifikant mit der IR, höherem Alter, Rauchen, Hypercholesterinämie und essentiellm Hypertonus assoziiert. Bei Gesunden gibt es eine positive Relation zwischen endothelialer Produktion von Stickoxid (NO) und der IS [70].

IR und ED scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen. Liegt eine IR und eine Hyperinsulinämie vor, so könnte das zu einer Abschwächung der endothelvermittelten Wirkung führen, durch die verminderte Produktion von NO verschlechtert sich die Erschlaffung der Gefäße [71, 72]. Eine verminderte Produktion von NO durch oxidativen Stress scheint auch in einer Verminderung der IS zu resultieren.

4.2 Cerivastatin

4.2.1 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A-Reduktase

Die 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) ist das Schlüsselenzym des Cholesterinstoffwechsels. Sie katalysiert die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonat, welches dann weiter zu Cholesterin verstoffwechselt wird (Abb. 28). Cholesterin ist auch gleichzeitig ein Inhibitor der Reduktase.

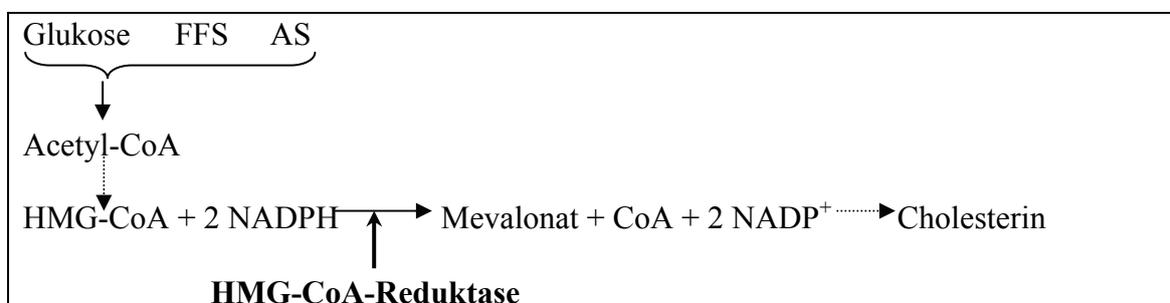


Abb. 28: Wirkung der HMG-CoA-Reduktase

HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A; FFS = Freie Fettsäuren; AS = Aminosäuren; NADP = Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat

Das Enzym ist ein integrales Membran-Glykoprotein des endoplasmatischen Retikulums und der Peroxisomen. Die größte Aktivität hat es in der Leber.

4.2.2 Wirkung

Durch Statine wird die de novo-Synthese des Cholesterins reduziert. Als Reaktion darauf wird die Expression von LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten vermehrt, um die LDL-Aufnahme zu verstärken [73].

Dadurch werden Serum-Cholesterin und Serum-LDL reduziert [45, 46, 56, 73, 74, 75, 76, 77, 78]. Die Reduktion des LDL liegt bei Cerivastatin bei 30% bzw. 33% nach 72 Wochen [45, 46].

Statine haben auch einen antiateriosklerotischen Effekt, herrührend aus der Verminderung der Migration und Proliferation glatter Muskelzellen, der Reduktion der Cholesterinakkumulation in Makrophagen, und aus der Modifizierung der Hypercholesterinämie und der Arterienwände [79]. Bei Patienten mit DM2 können im Sinne der sekundären Prävention die Inzidenz koronarer Herzkrankheiten bei Einnahme von Statinen um 25-55%, die Sterblichkeit um 15% gesenkt werden [44, 75, 76].

Die Wirkung der Statine auf die IS ist noch nicht eindeutig geklärt. Für Simvastatin und Atorvastatin wurde eine Verbesserung der IR beschrieben [57], für Pravastatin gibt es ebenfalls Hinweise darauf [55]. In einer anderen Studie wurde für Simvastatin kein Einfluss auf die IS nachgewiesen [73].

4.3 Effekte von Cerivastatin auf die Insulinsensitivität

Diese Studie untersuchte die Effekte von Cerivastatin auf die Insulinsensitivität und auf den intramyozellulären Fettgehalt bei gesunden Normalpersonen mit erhöhtem Risiko für DM2.

4.3.1 Arbeitshypothese

Es ist denkbar, dass Cerivastatin neben dem Lipidspiegel im Plasma auch den Lipidgehalt in der Skelettmuskulatur und damit die Insulinsensitivität positiv beeinflusst. Dieser Zusammenhang zwischen Lipid- und Glukosestoffwechsel könnte über Signalketten, an denen SREBPs, PPAR γ , TNF- α , CRP und die ED beteiligt sind, erklärt werden (Abb. 29).

Dem lag folgende Überlegung zugrunde. Durch Cerivastatin wird die Cholesterin-Synthese inhibiert. Die Hepatozyten exprimieren vermehrt LDL-Rezeptoren, dadurch werden größere Mengen an LDL in diese Zellen aufgenommen, der Plasmaspiegel der LDL sinkt. Sind extrazellulär weniger LDL vorhanden, können auch weniger LDL ins periphere Gewebe und damit in die Muskelzellen aufgenommen werden, dort nehmen die intrazellulären LDL ab.

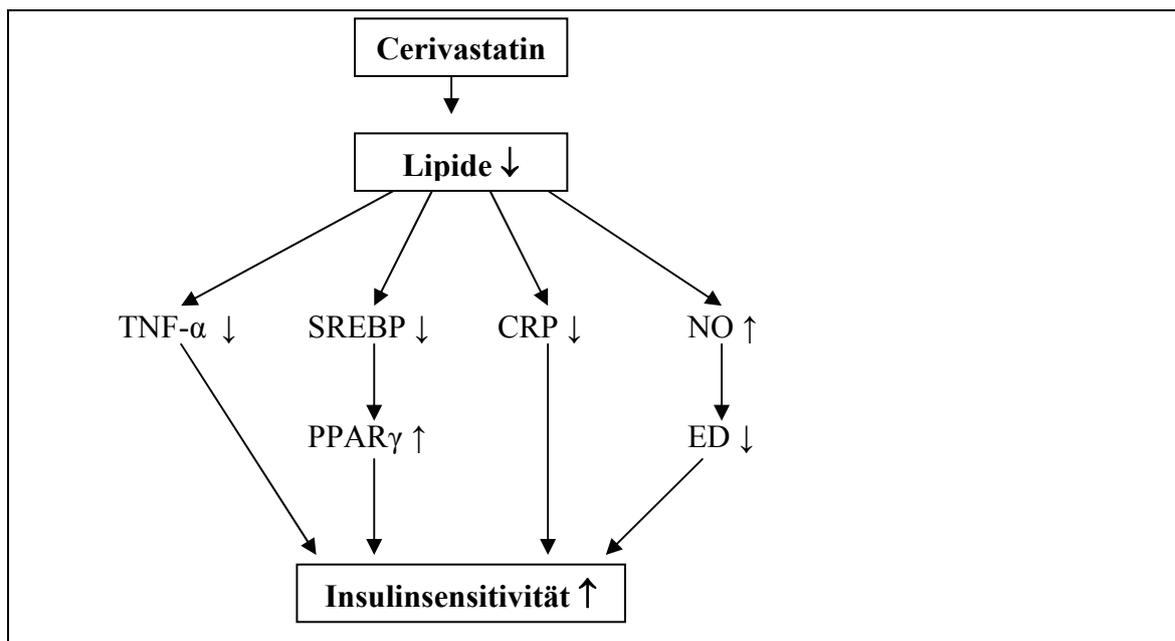


Abb. 29: Vermuteter Einfluss von Cerivastatin auf die Insulinsensitivität

SREBP = Sterol Regulatory Element-Binding Protein; PPAR γ = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; TNF- α = Tumor-Nekrose-Faktor α ; ED = Endotheliale Dysfunktion; CRP = C-reaktives Protein; NO = Stickoxid

Diese theoretische Wirkung von Cerivastatin rührte aus mehreren Annahmen her.

4.3.2 Sterol Regulatory Element-Binding Proteins

In der Literatur wurde berichtet, dass Adipozyten, in denen SREBP experimentell überexprimiert wurde, der PPAR γ -Spiegel abnahm und im Gegenzug TNF- α anstieg. Dadurch konnte eine IR induziert werden, wobei nicht geklärt ist, ob dieser Mechanismus auch in der Skelettmuskulatur eine Rolle spielt [59].

SREBP wird durch Sterole, also auch durch Cholesterin induziert [80]. Eine Überlegung war, dass ein durch Cerivastatin gesenkter Cholesterinspiegel zu einer verminderten Stimulation der SREBPs und damit über PPAR γ und TNF- α indirekt zu einer verbesserten IS der Muskelzellen führen würde.

4.3.3 Tumor-Nekrosefaktor- α

TNF- α beeinflusst die IS auf verschiedenen Wegen. Zum einen interferiert es mit der Insulinwirkungskaskade, zum anderen beeinflusst es die ED. Eine Verminderung von TNF- α kann auf diesen beiden Wegen die IS verbessern. Eine dritte Wirkung auf die IS hat TNF- α über seine Auswirkungen auf die Expression von Akute-Phase-Proteinen wie CRP [64, 65, 66, 67, 69].

Eine Reduktion von TNF- α würde durch die beschriebenen Mechanismen die IS verbessern.

4.3.4 Chronische subklinische Entzündung

TNF- α scheint für die Induktion von Akute-Phase-Proteinen, darunter CRP, verantwortlich zu sein. Erhöhte CRP-Werte sind mit einem erhöhten KHK-Risiko sowie durch eine vermehrte IR mit einem erhöhten Risiko für DM2 verbunden. Würde also CRP gesenkt, z.B. durch Statine, könnte dies zu einem verminderten Risiko für DM2 führen [66, 81].

4.3.5 Endotheliale Dysfunktion

Eine Reduktion von TNF- α , FFS und CRP würde zu einer Verminderung des oxidativen Stresses führen. Damit würde sich die Verfügbarkeit von NO erhöhen, die Endothelfunktion würde gebessert. Dies hätte einen positiven Einfluss auf die IS zur Folge [70].

4.4 Diskussion der Studienergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte den Effekt einer Therapie mit Cerivastatin auf die IS bei nichtdiabetischen Gesunden. Die IS und die IMCL wurden mittels euglykämischem hyperinsulinäischem Glukose-Clamp und MRS zu Beginn und nach Therapie quantifiziert. Es zeigte sich zwar in der Gesamtgruppe kein signifikanter Effekt, allerdings deuten die Subgruppenanalysen an, dass bestimmte Risikogruppen besonders von der Einnahme eines HMG-CoA-Reduktase-Hemmers profitieren könnten, die IS stieg im Wesentlichen nur dort an.

Alle weiblichen Probanden wiesen eine FHDM auf. Bei der Unterteilung der Subgruppe FHDM in Geschlechter wurde daher auf eine erneute Darstellung der Gruppe der weiblichen Probanden verzichtet, zum Vergleich mit den männlichen Probanden mit FHDM ist daher die Gruppe der Frauen (W) heranzuziehen.

4.4.1 Glukosestoffwechsel

4.4.1.1 Metabolic Clearance Rate

Die MCR-Werte stiegen in den meisten Gruppen im Verlauf der Untersuchung an, davon ausgenommen waren nur die Subgruppen der insulinsensiblen Probanden sowie der Probanden ohne familiäre Belastung mit DM2 (Abb. 30).

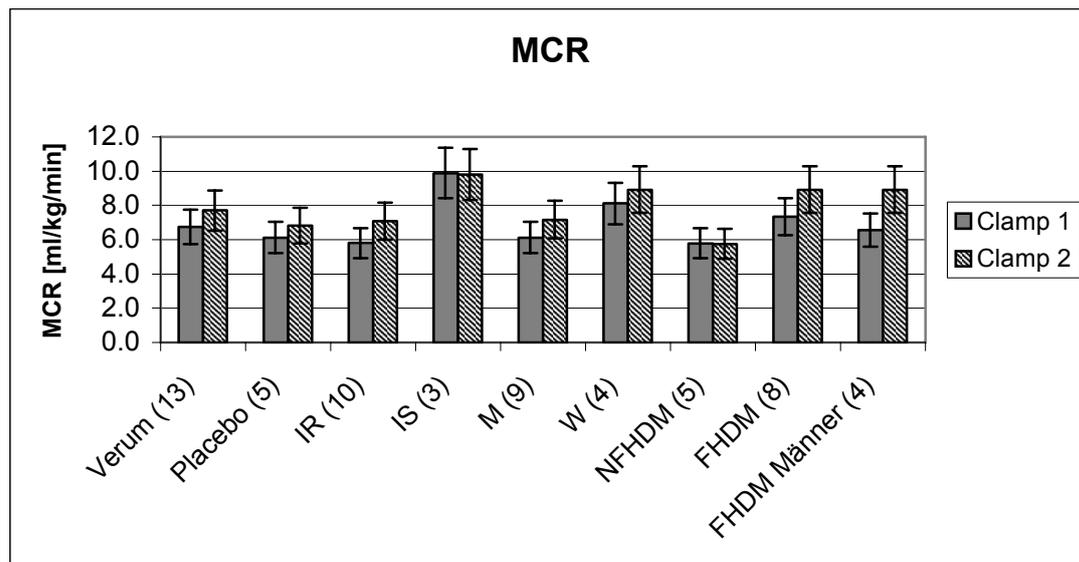


Abb. 30: MCR zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; MCR = Metabolic Clearance Rate; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

Der MCR-Anstieg in den einzelnen Subgruppen war statistisch nicht signifikant (Abb. 31).

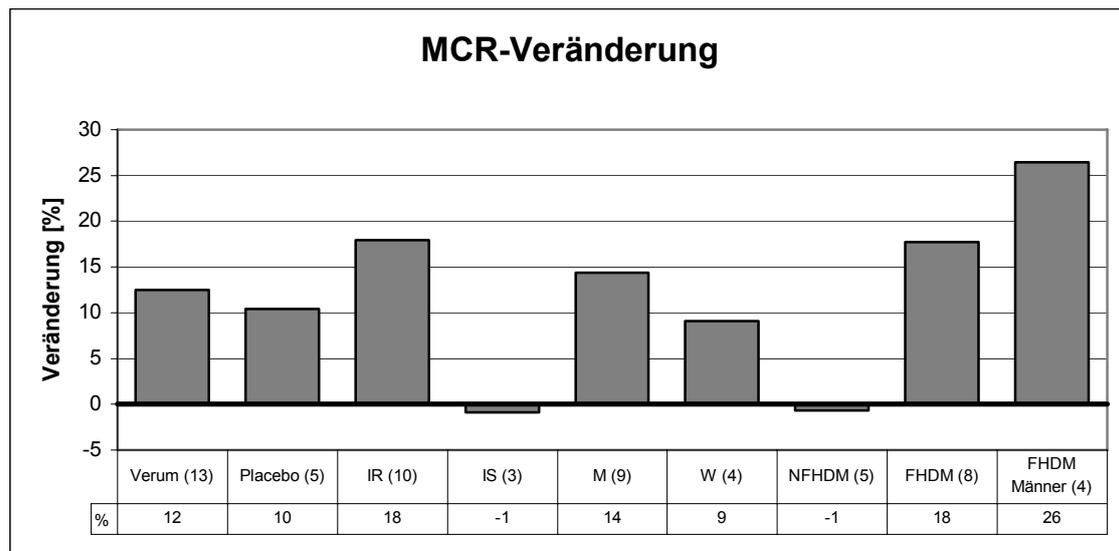


Abb. 31: MCR-Veränderung

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; MCR = Metabolic Clearance Rate; p = Signifikanz der Veränderung versus Ausgangswert in der jeweiligen Gruppe; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung; $p > 0,05$

In der Betrachtung der Subgruppen sind die Veränderungen in zwei Gruppenpaaren auffällig. Während das MCR in der Gruppe der Insulinresistenten um 18% ansteigt, fällt es in der Gruppe der Insulinsensiblen um 1% ab.

Deutlich auch die Unterschiede in NFHDM und FHDM. In der NFHDM-Gruppe sinkt die MCR leicht, während sie in der FHDM-Gruppe um 18% ansteigt. Hier scheint sich bei Probanden mit genetischer Belastung bezüglich DM2 im Gegensatz zu Probanden ohne genetische Belastung unter Behandlung mit Cerivastatin die IS zu verbessern.

Im Geschlechtervergleich fallen allerdings nur geringe Unterschiede auf. In der Männergruppe steigt die MCR um 14% an, während sie in der Frauengruppe nur um 9% steigt.

Spaltet man die FHDM-Gruppe in eine Männer- und in eine Frauengruppe auf, dann zeigt sich analog, dass die MCR in dieser Männergruppe um 27% ansteigt, während der Anstieg in dieser Frauengruppe nur 9% beträgt, was allerdings aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant ist.

Bei den anderen Parametern der IS, GIR und ISI, sind ähnliche Veränderungen wie bei der MCR zu beobachten.

4.4.1.2 Serum-Glukose

Bei der Betrachtung der Serum-Glukose fallen die im Ergebnisteil beschriebenen signifikant unterschiedlichen Veränderungen in den Gruppen der insulinresistenten und insulinsensiblen Probanden unter Cerivastatin auf. In der IR-Gruppe sanken die BZ 0- und die BZ 120-Werte ab (um 3% respektive 1%), während dieselben Werte in der IS-Gruppe anstiegen (um 4% bzw. 11%) (Abb. 32). Diese kleinen Veränderungen haben jedoch sicherlich keine klinische Relevanz. Fraglich ist, ob diese Unterschiede durch die Medikation bei unterschiedlichen Risikofaktoren zu erklären sind, oder aber doch durch die kleine Fallzahl bedingt sind.

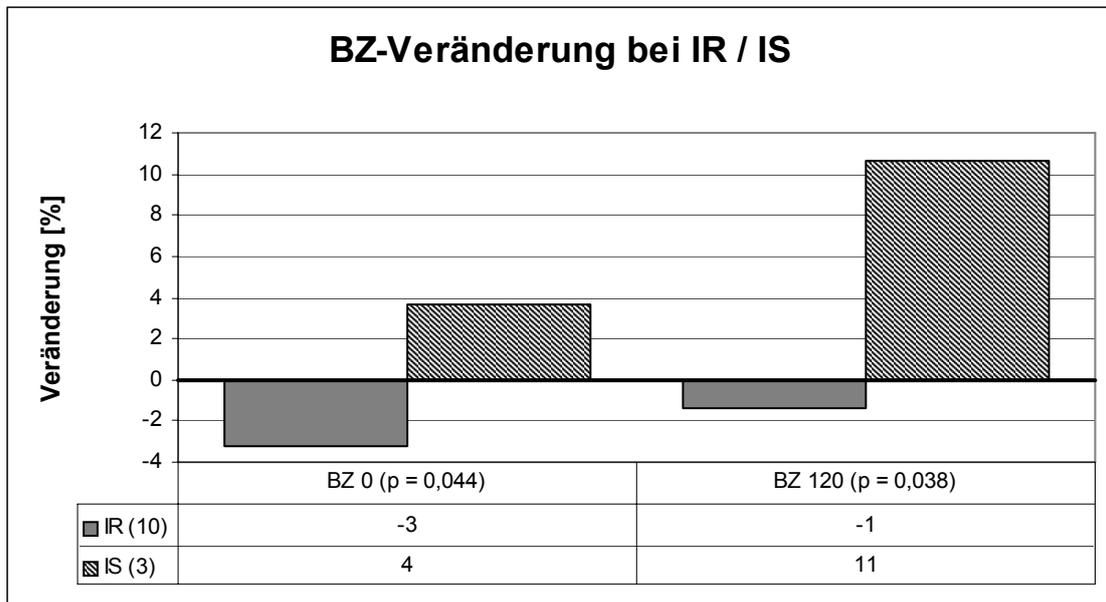


Abb. 32: BZ-Veränderung bei IR / IS

BZ = Serum-Glukose; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; BZ 0 = Serum-Glukose bei Clampbeginn; BZ 120 = Serum-Glukose bei Clampende; p = Varianzanalyse der Veränderung zwischen den Paaren; () = Anzahl der Probanden pro Gruppe

4.4.2 Fettstoffwechsel

Obwohl die in der Studie Behandelten keine Hypercholesterinämie aufwiesen, wurden sowohl das Gesamtcholesterin als auch das LDL signifikant gesenkt, während Triglyzeride und HDL unverändert blieben.

4.4.2.1 Gesamt-Cholesterin

Wie im Ergebnisteil beschrieben, sank in allen Gruppen außer der Placebo-Gruppe im Verlauf der Studie der Cholesterinspiegel ab (Abb. 33, Abb. 34). Die Reduktion der Cholesterinwerte in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe war statistisch signifikant ($p = 0,017$).

Im Vergleich der übrigen Subgruppen untereinander waren die Veränderungen bei deutlich kleineren Fallzahlen nicht signifikant.

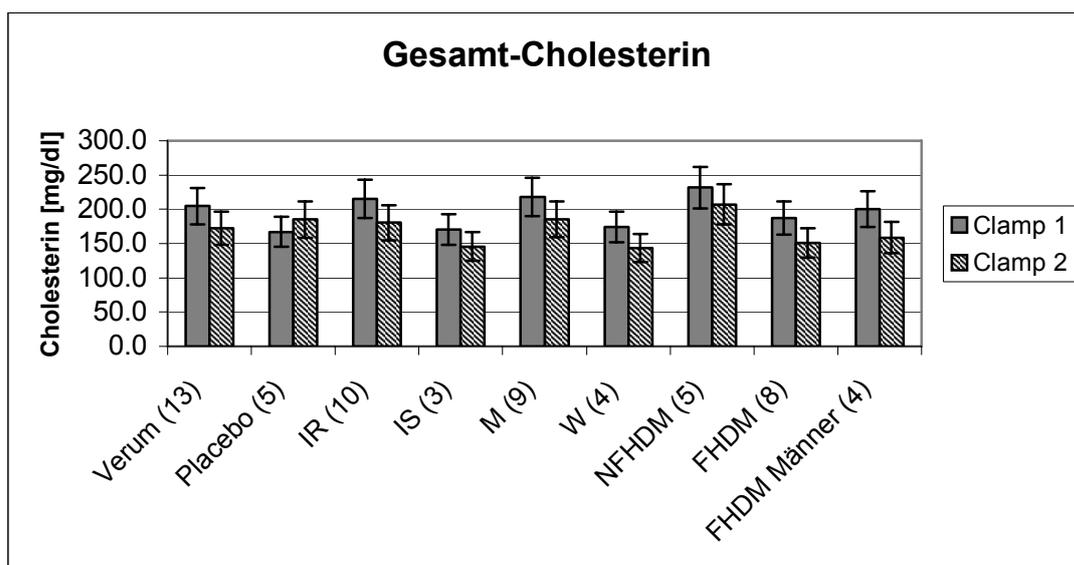


Abb. 33: Gesamt-Cholesterin zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinresistente Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

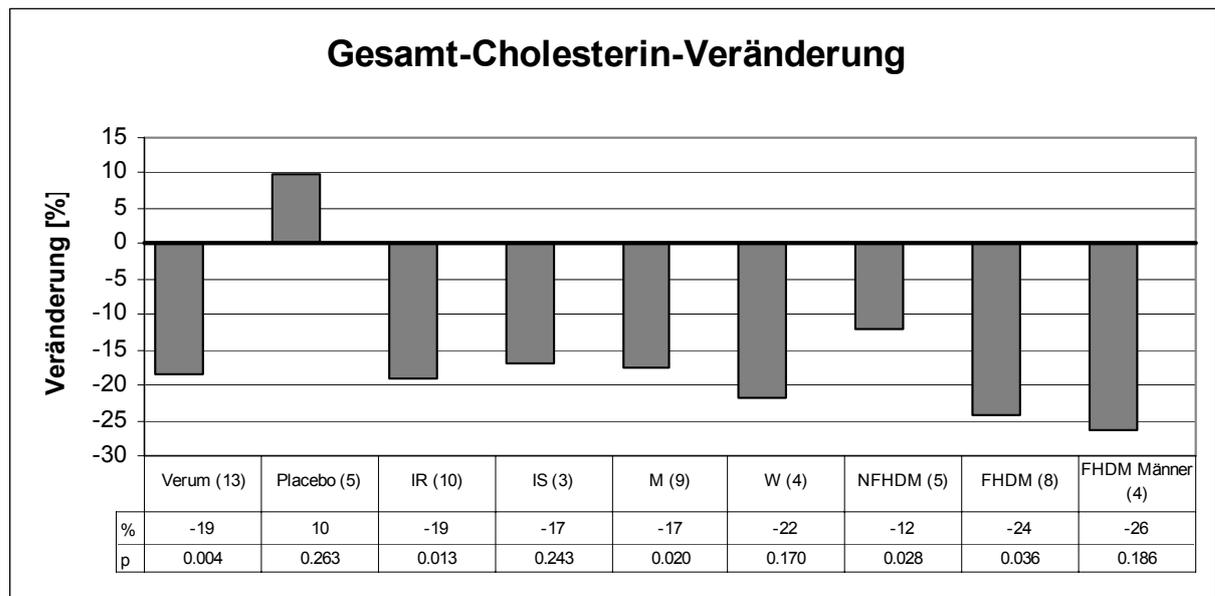


Abb. 34: Gesamt-Cholesterin-Veränderung

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; p = Signifikanz der Veränderung versus Ausgangswert in der jeweiligen Gruppe; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

In den Subgruppen fällt vor allem die unterschiedliche Senkung des Cholesterins in den Gruppen NFHDM und FHDM auf. Bei nicht signifikant unterschiedlichen Ausgangswerten betrug der Abfall der Gesamt-Cholesterin-Werte in der NFHDM-Gruppe 12%, in der FHDM-Gruppe jedoch 24%. Die Reduktion war in beiden Subgruppen signifikant ($p = 0,028$ bzw. $p = 0,036$).

Hier zeigt sich, ähnlich wie beim Vergleich der Werte des Glukosestoffwechsels, eine Beeinflussung der Risikogruppen für ein metabolisches Syndrom durch Cerivastatin.

Auffällig ist, dass der Abfall des Gesamt-Cholesterins bei den Männern in der FHDM-Gruppe 26% betrug, während er sich bei Männern in der NFHDM-Gruppe auf 12% belief. Diese Veränderung ist jedoch nicht signifikant.

4.4.2.2 Low Density Lipoproteins

Das LDL-Cholesterin sank während der Studie in allen Gruppen ab, dieses Absinken war im Vergleich der Subgruppen untereinander statistisch nicht signifikant. Auffällig im Vergleich Verum – Placebo war jedoch die Differenz zwischen 41% LDL-Senkung unter Cerivastatin und 4% unter Placebo (Abb. 35, Abb. 36).

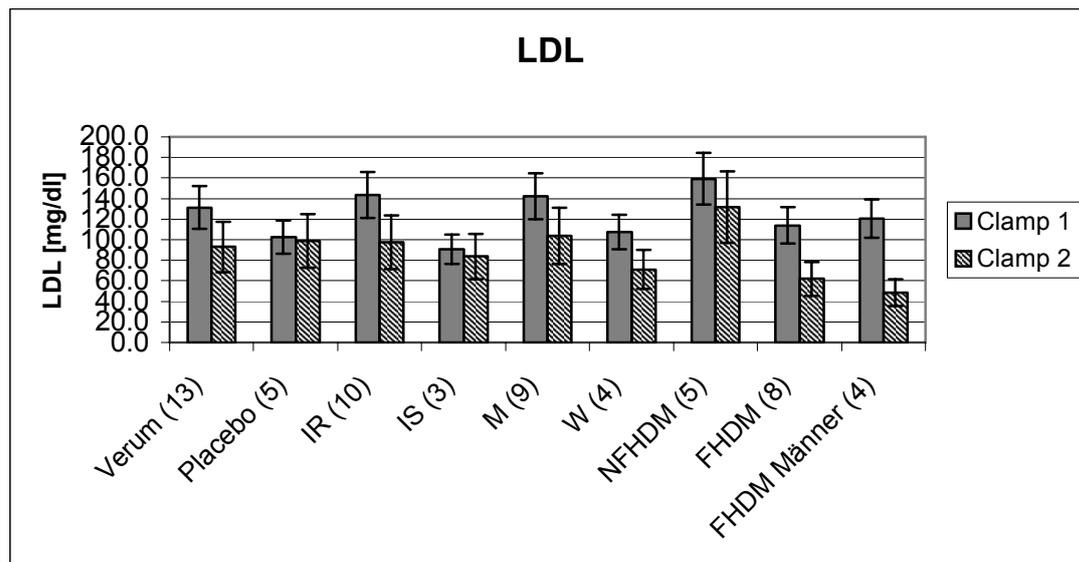


Abb. 35: LDL zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; LDL = Low Density Lipoproteins; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

Auch im Subgruppenvergleich zwischen Probanden mit IR und IS fiel auf, dass der LDL-Spiegel in der IR-Gruppe um 47% signifikant sank, während er in der IS-Gruppe um nur 8% abnahm. In der NFHDM-Gruppe fielen die LDL-Werte um 21%, in der FHDM-Gruppe hingegen signifikant um 84%.

Allerdings ist anzumerken, dass bei fünf Probanden der Verumgruppe der zweite LDL-Wert nicht bestimmt wurde. Dies verfälscht bei der sowieso kleinen Fallzahl die Ergebnisse weiter.

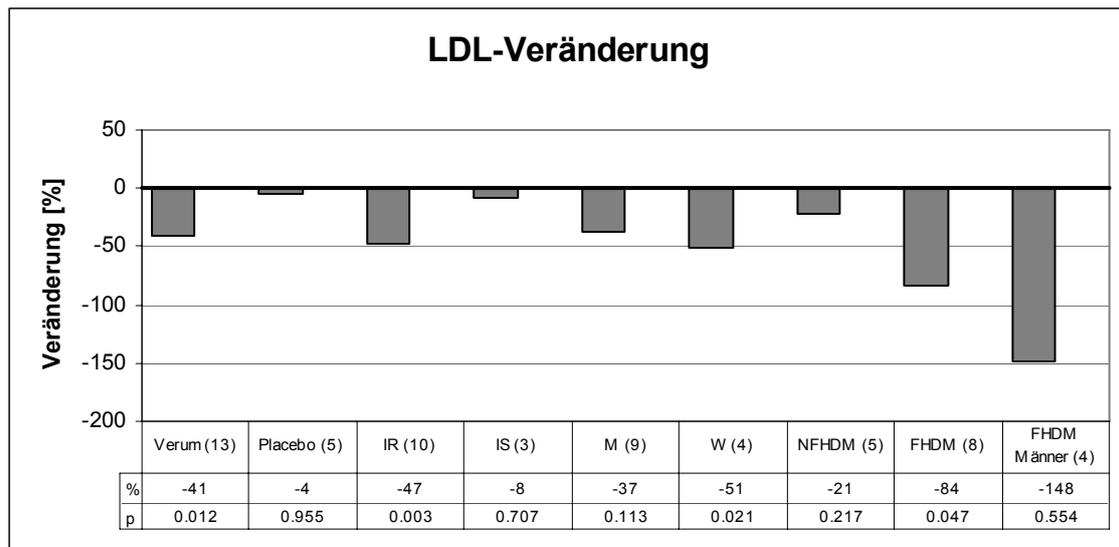


Abb. 36: LDL-Veränderung

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; LDL = Low Density Lipoproteins; p = Signifikanz der Veränderung versus Ausgangswert in der jeweiligen Gruppe; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

Die LDL-Senkung in der nur aus Männern bestehenden NFHDM-Gruppe beträgt, wie schon beschrieben, 21%, in der Gruppe der Männer innerhalb der FHMD-Gruppe 148%.

Demnach wurden auch hier im Vergleich Verum - Placebo, wie in der Literatur beschrieben, unter Cerivastatin die LDL-Werte signifikant reduziert [45, 77, 78], im Falle der beiden Risiko-Subgruppen IR und FHDM ergäbe sich dann der interessante Aspekt, dass die LDL-Senkung durch Cerivastatin bei für DM2 gefährdeten Personen stärker ausfällt als bei nicht gefährdeten.

4.4.2.3 Triglyzeride

Cerivastatin hatte weder in der Gesamtgruppe noch in den Subgruppen einen wesentlichen Effekt auf die Triglyzeride. Die Triglyzeride stiegen in den Gruppen Placebo, Frauen und NFHDM leicht an, in den übrigen Gruppen sank der Triglyzerid-Spiegel im Verlauf der Behandlung ab (Abb. 37, Abb. 38).

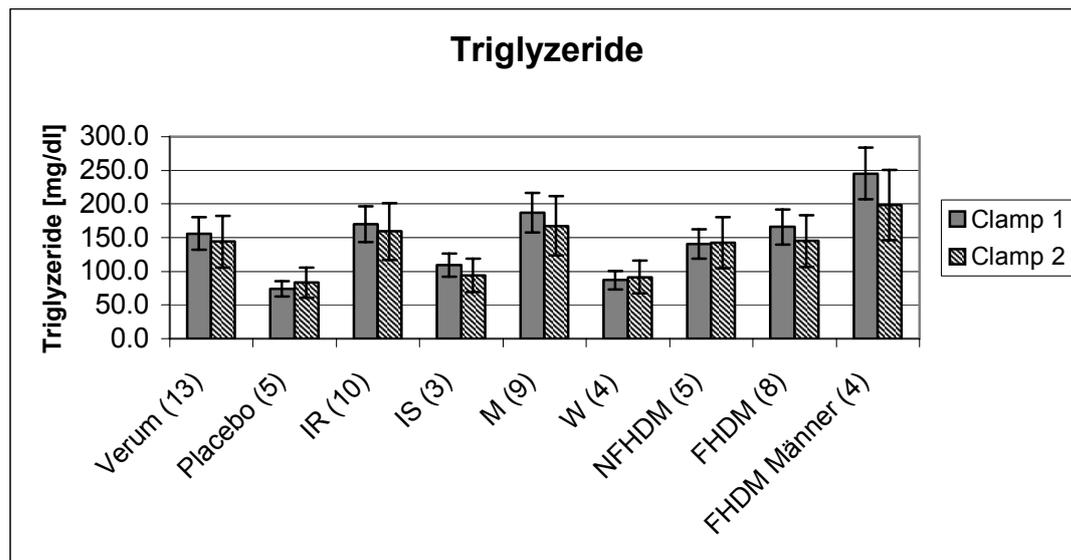


Abb. 37: Triglyzeride zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

Unter Behandlung mit Cerivastatin stiegen die Triglyzeride in der aus Männern bestehenden NFHDM-Gruppe um 1% an, bei den Männern mit FHDM sanken sie um 23% ab. Diese Gruppe war auch diejenige mit den höchsten Ausgangswerten.

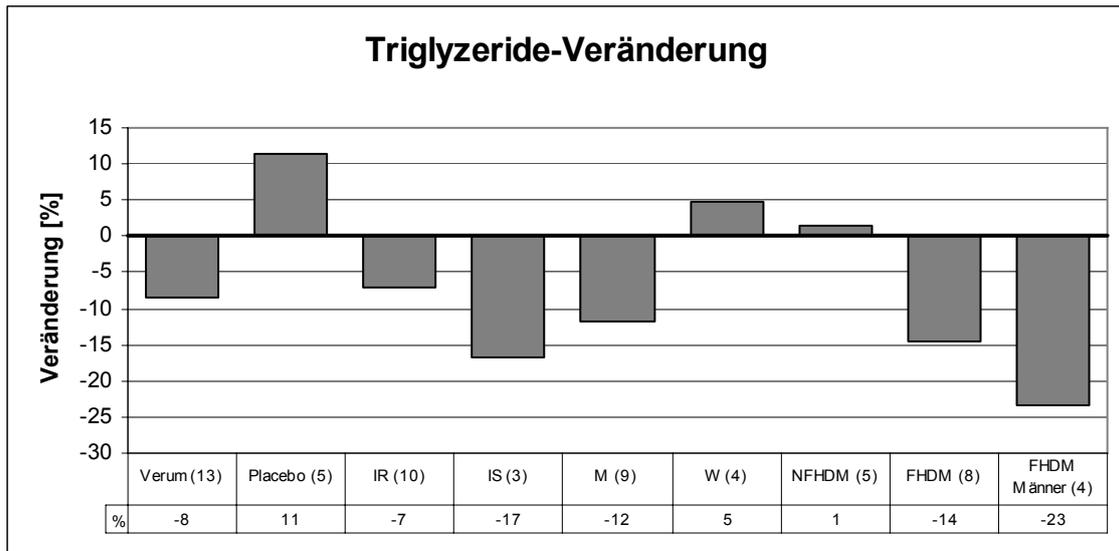


Abb. 38: Triglyzerid-Veränderung

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; p = Signifikanz der Veränderung versus Ausgangswert in der jeweiligen Gruppe; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung; p > 0,05

4.4.2.4 Intramyozelluläres Fett, Musculus tibialis anterior

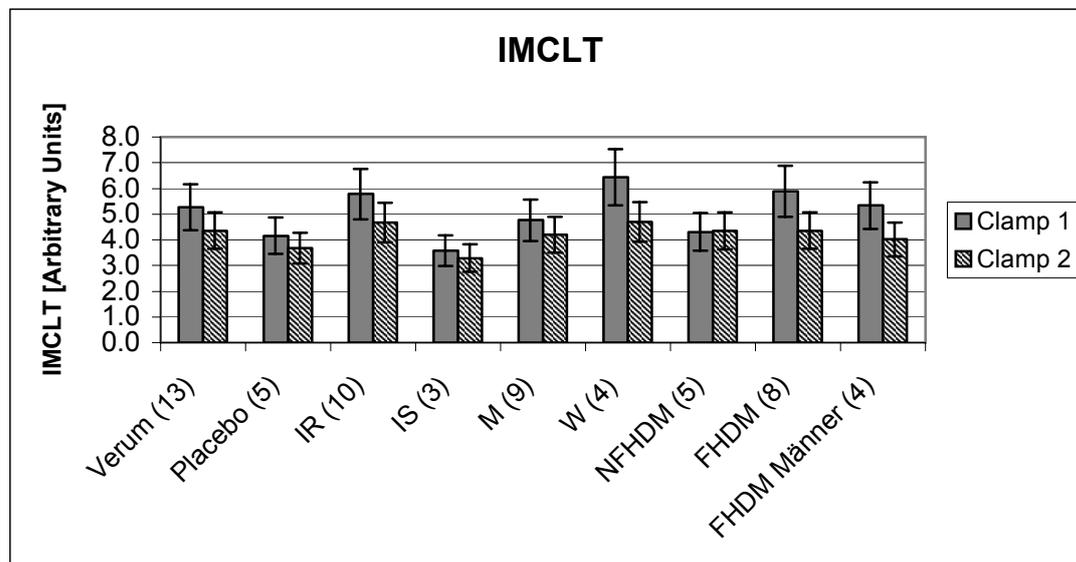


Abb. 39: IMCLT zu Beginn und Ende der Studie

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

Zieht man die Veränderungen des IMCLT in der Placebogruppe, dann belief sich die zusätzliche Verminderung des IMCLT in der Verumgruppe auf 8% (Abb. 39, Abb. 40).

Die Verminderung des IMCLT war im Vergleich in der NFHDM-Gruppe (+1%) stärker als in der FHDM-Gruppe (-35%; $p = 0,055$). Die Verminderung des IMCLT war auch innerhalb der FHDM-Gruppe signifikant ($p = 0,039$)

Bei Insulinresistenz ist das IMCLT erhöht [27, 29, 34, 43, 50], dies ließ sich auch in dieser Studie nachweisen. Bereits vor Therapie lagen die IMCLT-Werte in der IR-Gruppe signifikant höher als in der IS-Gruppe ($p = 0,049$), auch die Absenkung des IMCLT durch die Therapie war unter Insulinresistenz ausgeprägter.

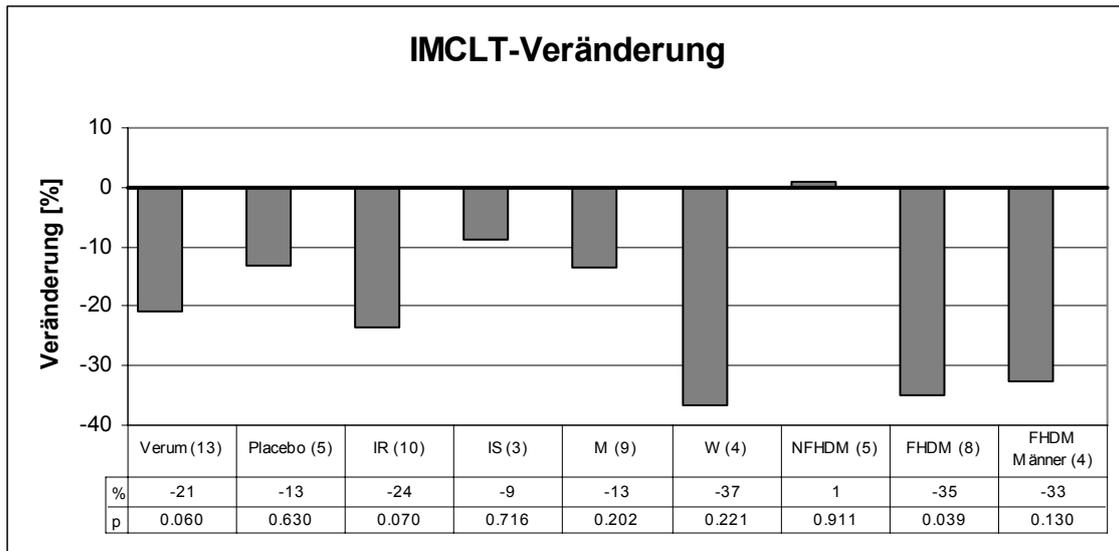


Abb. 40: IMCLT-Veränderung

() = Anzahl der Probanden pro Gruppe; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.; p = Signifikanz der Veränderung versus Ausgangswert in der jeweiligen Gruppe; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

4.4.3 Interaktion zwischen Glukose- und Fettstoffwechsel

Im Folgenden wurden die Zusammenhänge zwischen den Werten des Glukose- und des Fettstoffwechsels betrachtet (Tabelle 16).

Tabelle 16: Veränderung von MCR, Cholesterin, Triglyzeriden, LDL und IMCLT bei den Probanden

Cerivastatin/Placebo vor/nach 12-wöchiger Einnahme; Init = Initialien; Medi = Medikation; PI = Placebo; Ceri = Cerivastatin; Geschl = Geschlecht; m = männlich; w = weiblich; Chol = Cholesterin; Trig = Triglyzeride; LDL = Low Density Lipoproteins; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.; n.v. = nicht vorhanden

Init	Medi	Geschl	Alter	MCR	Chol	Trig	LDL	IMCLT
	0=PI;1=Ceri	0=m; 1=w	Jahre	ml/kg/min	mg/dl	mg/dl	mg/dl	Arbitrary Units
FE	1	0	25	1,54	-15	-79	n.v.	-1,16
EM	1	1	32	-1,03	-54	-19	n.v.	-0,27
TS	1	0	27	-0,09	0	44	n.v.	-0,29
JW	1	0	38	1,28	-107	-154	n.v.	-2,73
PB	1	0	27	5,14	-51	42	-59	0,31
WS	1	0	32	1,36	-25	9	-14	-0,89
HW	1	0	48	-1,78	-44	-29	13	0,49
KW	1	1	33	0,03	-35	-23	-39	0,3
AL	1	1	20	5,2	-54	-38	-33	-4,64
AG	1	1	38	-0,97	19	98	-23	-2,3
ES	1	0	24	1,47	5	5	5	-1,65
SP	1	0	24	0,6	-21	-15	-33	-0,32
SPE	1	0	34	-0,3	-34	1	-49	1,23
EH	0	1	23	-0,43	0	28	-31	1,21
SVB	0	0	24	3,29	-1	19	4	-0,13
CT	0	1	33	0,19	20	-10	28	-4,25
BK	0	1	23	-2,08	0	-30	2	-2,91
MW	0	0	25	2,59	71	40	n.v.	-0,03

Bisherige Querschnittsuntersuchungen zeigen einen negativen Zusammenhang zwischen IS und IMCLT. Es ist nun von Interesse zu beobachten, ob die Therapie mit Cerivastatin diese Zusammenhänge beeinflusst – geht eine Reduktion des IMCLT mit einer vermehrten Insulinsensitivität einher oder gibt es hier unterschiedliche Auswirkungen.

4.4.3.1 Glukosestoffwechsel und IMCLT

Sinkt das IMCLT, so steigt bei den meisten Probanden (Abb. 41) sowie in den meisten Subgruppen, außer bei IS und NFHDM, die MCR an (Abb. 42). Die negativen Zusammenhänge zwischen IMCL und MCR entsprechen der Studienlage [27, 29, 34, 37].

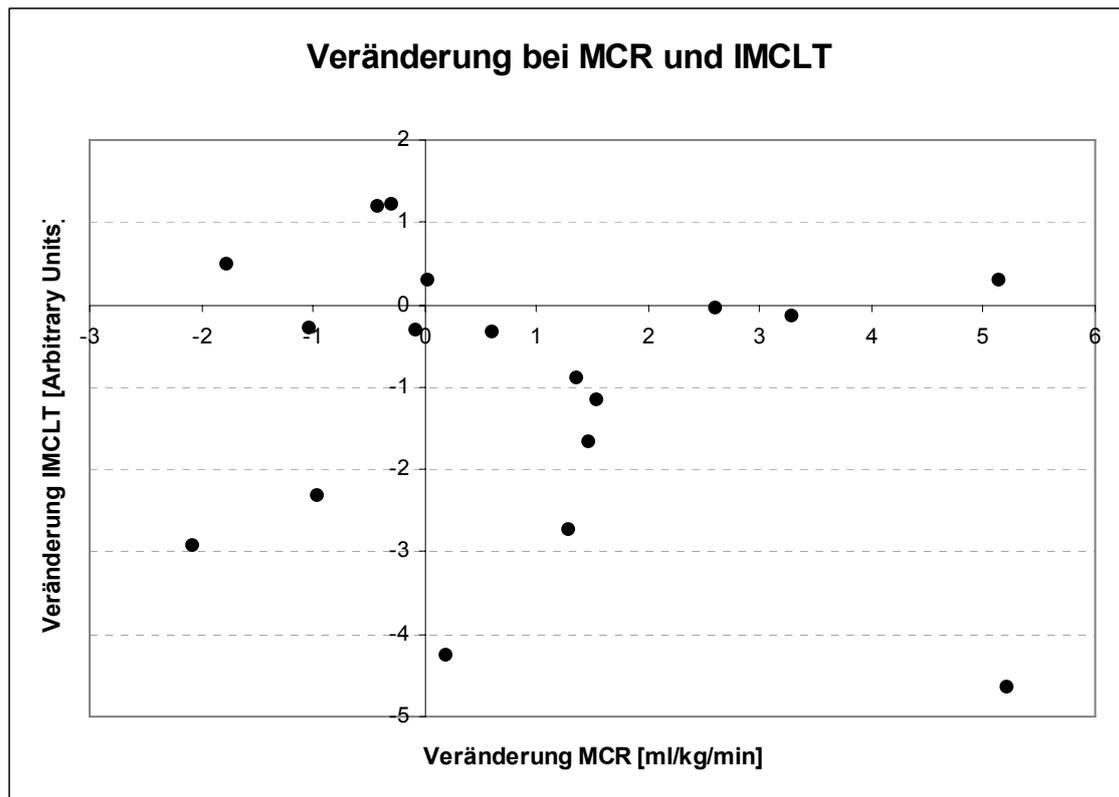


Abb. 41: Zusammenhänge zwischen Veränderungen von MCR und IMCLT bei den Probanden

MCR = Metabolic Clearance Rate; IMCLT = Intramyocelluläres Fett M. tibialis ant.

Ein besonders großer Anstieg der MCR liegt in der Gruppe der Männer mit FHDM vor. Hier zeigte sich bei einem Rückgang des IMCLT von 33% ein Anstieg der MCR um 26%. In der Gruppe der Frauen mit FHDM sank das IMCLT unter Cerivastatin ähnlich stark ab wie in der Männergruppe, es lag jedoch nur ein MCR-Anstieg um 9% vor. In dieser Gruppe zeigte sich im Vergleich der höchste Abfall von IMCLT beim niedrigsten Anstieg der MCR. Der hohe IMCLT-Anteil bei Probanden mit positiver Familienanamnese bezüglich DM ist vorbe-schrieben [36, 43, 50].

Wahrscheinlich profitieren deshalb vor allem die Männer mit FHDM von der Sta-tingabe, weil bei ihnen die schlechteren metabolischen Ausgangswerte vorla-gen.

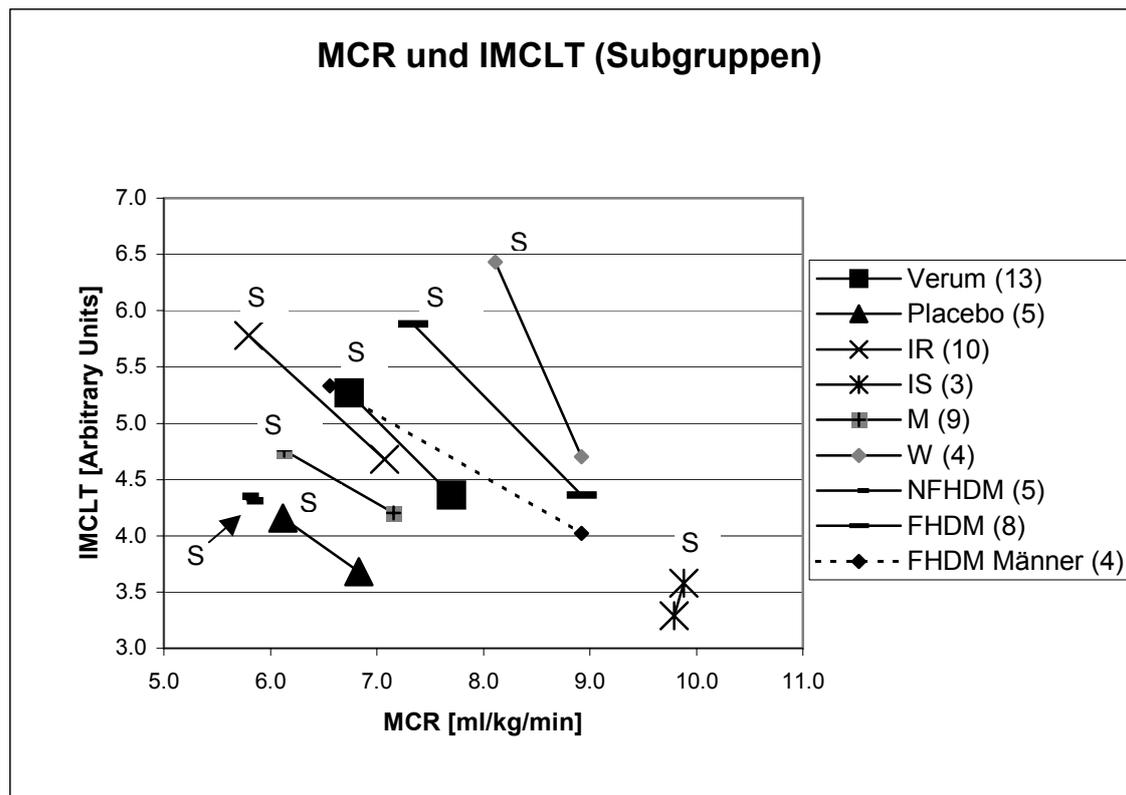


Abb. 42: Zusammenhänge zwischen MCR und IMCLT in den Subgruppen

S = Studienbeginn; MCR = Metabolic Clearance Rate; IMCLT = Intramyocelluläres Fett M. tibialis ant.; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung; FHDM Männer = Männer mit familiärer Belastung

4.4.3.2 Glukosestoffwechsel und Cholesterin

Die Insulinsensitivität zeigt einen negativen Zusammenhang mit den Cholesterinwerten (Abb. 43), dies entspricht der Studienlage [82, 83]. Bei den meisten Probanden liegt bei sinkendem Cholesterinspiegel eine steigende MCR vor, so wie das für Simvastatin sowohl vorbeschrieben [57] als auch verneint war [73].

Bei insulinsensiblen Probanden sowie bei Probanden ohne diabetische Familienanamnese blieb das MCR in etwa gleich, nur das Cholesterin sank ab.

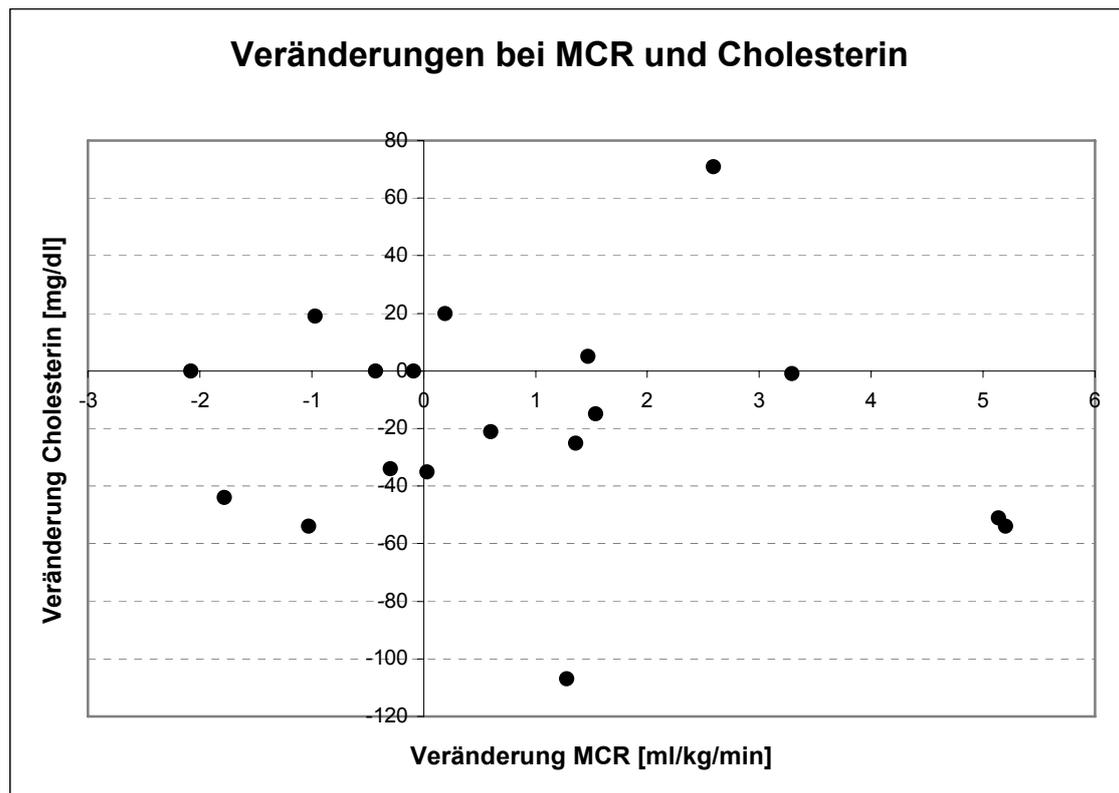


Abb. 43: Zusammenhänge zwischen Veränderungen von MCR und Cholesterin bei den Probanden

MCR = Metabolic Clearance Rate

In der hier durchgeführten Untersuchung ergab sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen MCR und Triglyzeriden (Abb. 44). In einer Studie mit Atorvastatin und Simvastatin wurde beschrieben, dass die Verbesserung der MCR signifikant mit dem Rückgang der Triglyzeride verknüpft ist [57]. In dieser Studie fiel bei Probanden in den Gruppen FHDM und FHDM Männer, bei denen die Triglyzeride stark abfielen, ein besonders starker Anstieg der MCR auf.

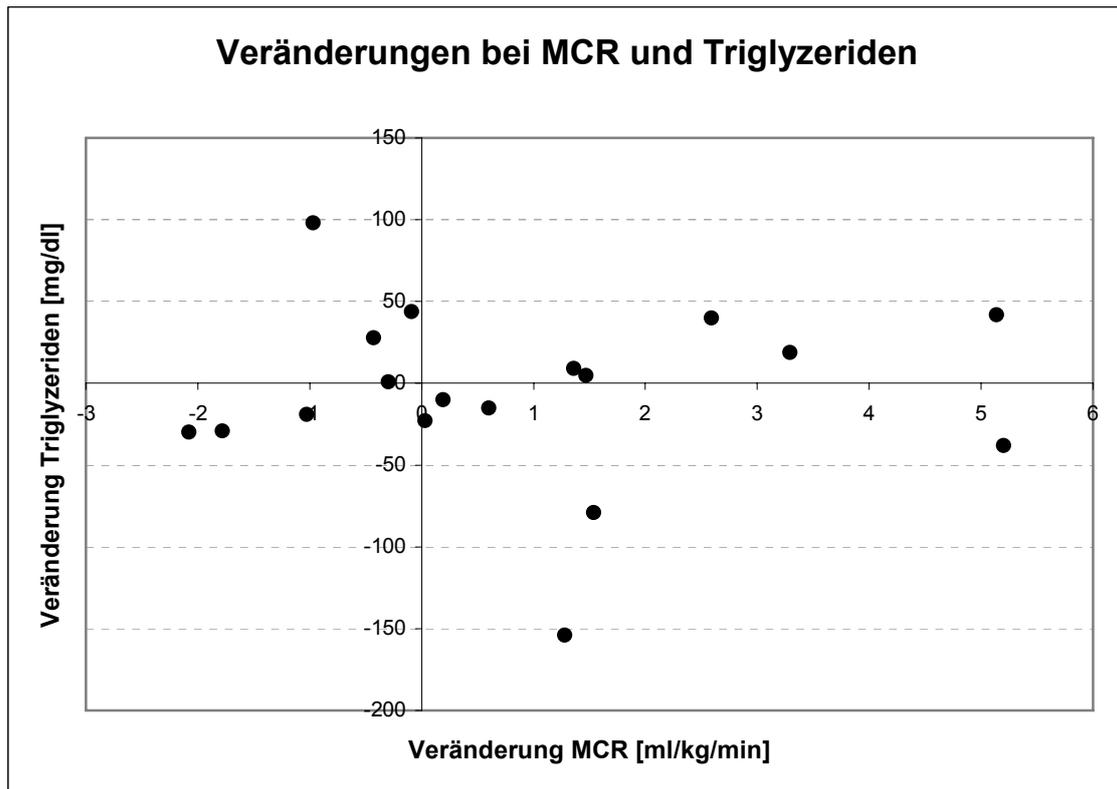


Abb. 44: Zusammenhänge zwischen Veränderungen von MCR und Triglyzeriden bei den Probanden

MCR = Metabolic Clearance Rate

Auch zwischen MCR und den LDL gab es negative Zusammenhänge, allerdings waren diese nicht signifikant (Abb. 45).

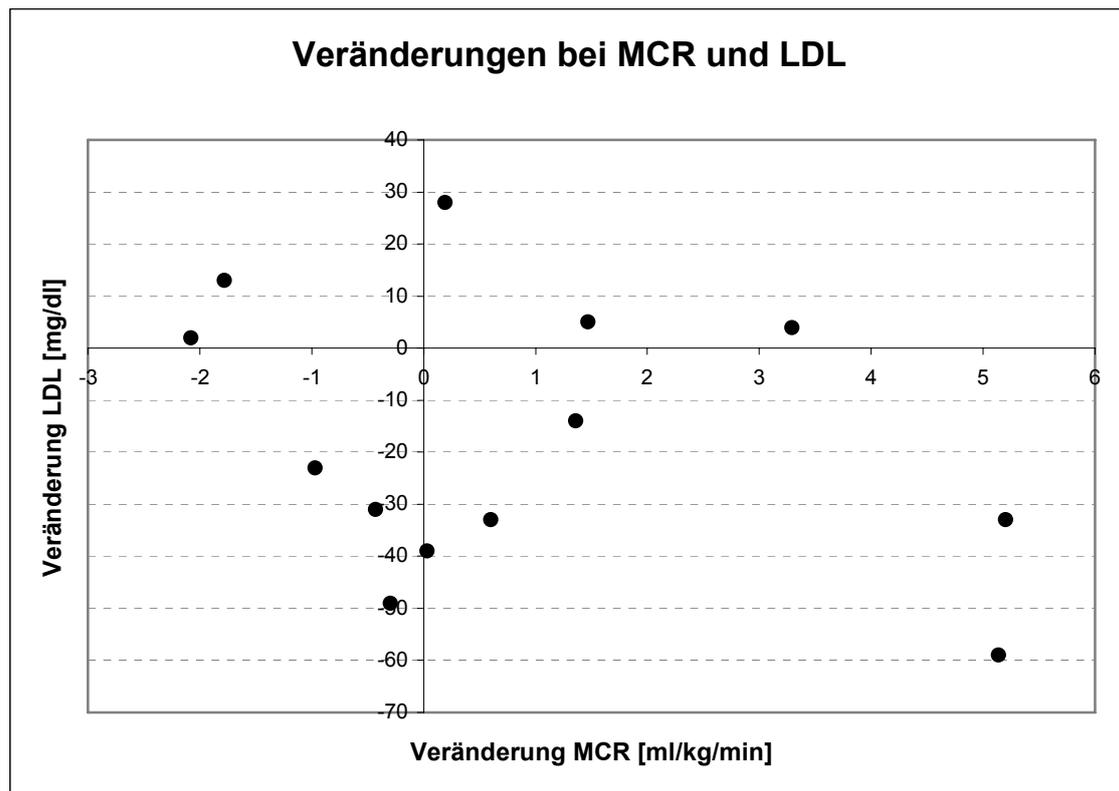


Abb. 45: Zusammenhänge zwischen Veränderungen von MCR und LDL bei den Probanden

MCR = Metabolic Clearance Rate; LDL = Low Density Lipoproteins

Zusammengefasst bestehen zwischen den Parametern des Glukosestoffwechsels, vor allem MCR, sowie den Parametern des Fettstoffwechsels, hier hauptsächlich IMCLT und Cholesterin, negative Assoziationen.

4.4.4 Interaktion der Parameter des Fettstoffwechsels mit IMCLT

Zwischen den Cholesterinwerten und dem IMCLT bestehen positive Zusammenhänge (Abb. 46), bei sinkendem Cholesterin nimmt auch das IMCLT ab. Dies trifft nicht auf die Placebogruppe zu, hier reduziert sich das IMCLT, während das Cholesterin leicht ansteigt. Man hat den Eindruck, dass in der NFHDM-Gruppe das Cholesterin ohne entsprechende IMCLT-Reduktion – bei allerdings relativ niedrigem IMCLT – sinkt, während sich das IMCLT in der IS-Gruppe nur wenig verringert.

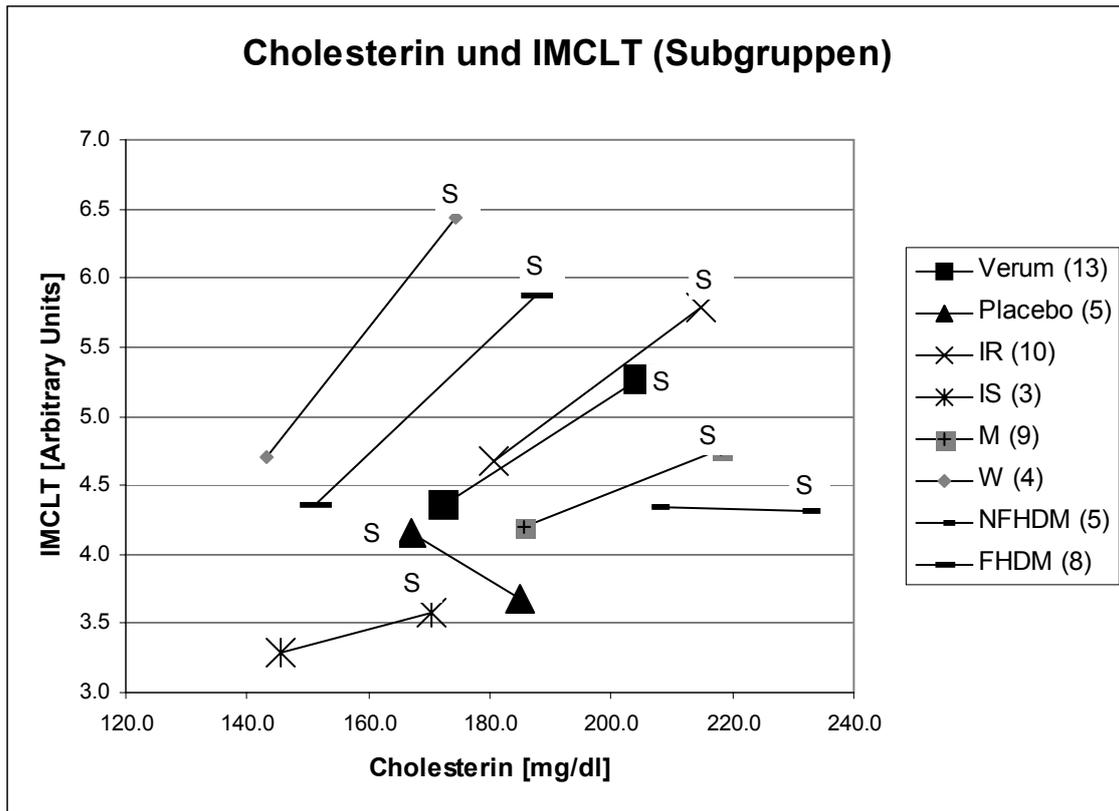


Abb. 46: Zusammenhänge zwischen Cholesterin und IMCLT in den Subgruppen

S = Studienbeginn; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung

Auch in den Einzelbetrachtungen zeigt sich, dass die Abnahme des Cholesterins bei einer Mehrzahl der Probanden mit einer Abnahme des IMCLT verbunden ist (Tabelle 16, Abb. 47).

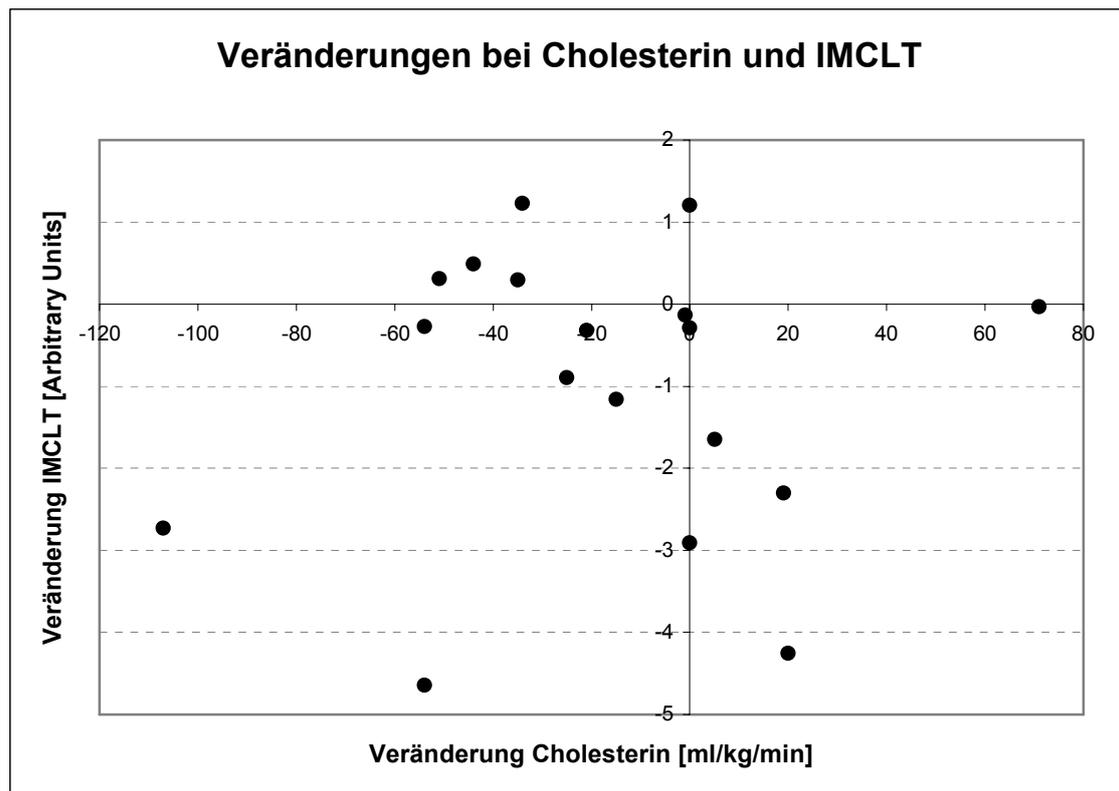


Abb. 47: Zusammenhänge zwischen Veränderungen von Cholesterin und IMCLT bei den Probanden

IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.

Eine ähnliche, bei Betrachtung der Veränderungen bei den einzelnen Probanden jedoch nicht so eindeutige Assoziation findet sich zwischen den LDL und dem IMCLT (Abb. 48, Abb. 49).

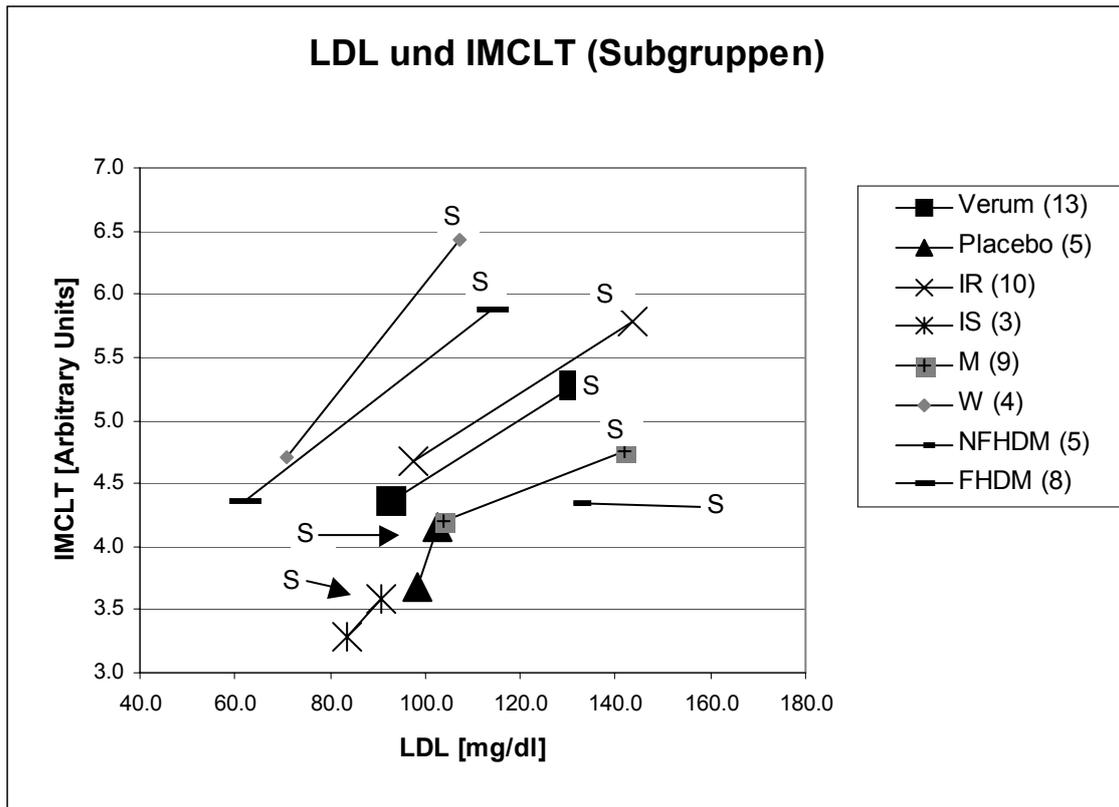


Abb. 48: Zusammenhänge zwischen LDL und IMCLT in den Subgruppen

S = Studienbeginn; LDL = Low Density Lipoproteins; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.; IR = insulinresistente Probanden; IS = insulinsensible Probanden; M = Männer; W = Frauen; NFHDM = keine familiäre Belastung mit DM2; FHDM = familiäre Belastung

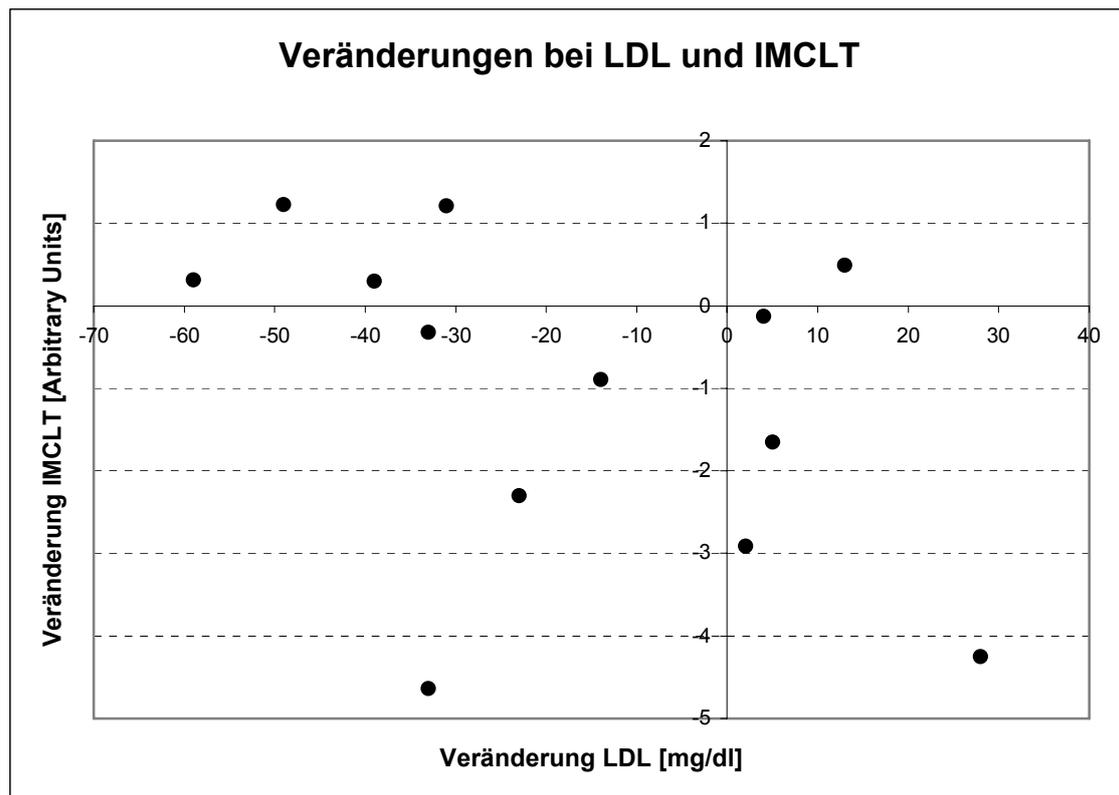


Abb. 49: Zusammenhänge zwischen Veränderungen von LDL und IMCLT bei den Probanden

LDL = Low Density Lipoproteins; IMCLT = Intramyozelluläres Fett M. tibialis ant.

4.5 Schlussfolgerungen

4.5.1 Effekte der Behandlung

In der vorliegenden Studie wurde der Effekt von Cerivastatin auf die IS und auf das IMCL bei Gesunden im Vergleich zu Placebo untersucht. Dabei ergaben sich in der Gesamtgruppe keine signifikanten Veränderungen unter Cerivastatin.

Möglicherweise war die Gesamtgruppe zu „gesund“, teilt man allerdings die Verumgruppe in weitere Subgruppen auf, ergeben sich einige Auffälligkeiten. Es ist anzufügen, dass sich durch die weitere Aufteilung die Anzahl der Probanden in den Subgruppen weiter verkleinerte, die Veränderungen können deshalb nur beschrieben werden.

MCR, GIR und ISI stiegen in der IR- und in der FHDM-Gruppe stark an, während dieselben Werte in der IS- und in der NFHDM-Gruppe absanken bzw. im Falle der GIR in der IS-Gruppe nur geringfügig anstiegen. Am deutlichsten waren der MCR-Anstieg unter Medikation in den Gruppen IR und FHDM. Es scheinen vor allem mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines DM2 behaftete Probanden von einer Behandlung mit Cerivastatin zu profitieren, nämlich die Gruppe der insulinresistenten Probanden.

Die Ausgangswerte bei den Parametern Cholesterin, Triglyzeride und LDL lagen ursprünglich im Normbereich, dennoch profitierten unter Statintherapie, wie schon bei den Parametern des Glukosestoffwechsels, die Subgruppen IR und FHDM, in dieser Untergruppe vor allem die Männer, am meisten.

Beim IMCLT gab es Differenzen in denselben Gruppen. In der IR-Gruppe lag das IMCLT schon zu Beginn signifikant höher als in der IS-Gruppe, im Laufe der Studie sank es dann unter Cerivastatintherapie in der Gruppe der Insulinresistenten deutlich stärker ab als in der Gruppe der Insulinsensiblen. In der FHDM-Gruppe sank das IMCLT nach Intervention um 35% ab, während es in der NFHDM in etwa gleich blieb.

Glukose- und Fettstoffwechsel zeigten Zusammenhänge miteinander auf. In der Verumgruppe verringerten sich IMCLT, Cholesterin und LDL unter Intervention, die Werte für MCR und GIR stiegen an. Auffällig waren diese Zusammenhänge in der Gruppe der Männer mit FHDM. Hierin könnten Ansätze für neue Studien liegen.

Zwischen den Veränderungen von MCR und Cholesterin sowie LDL besteht in der Verumgruppe ein negativer Zusammenhang – bei einer Mehrzahl der Probanden sanken unter Therapie die Cholesterin- und LDL-Werte, die MCR stieg an.

Innerhalb des Fettstoffwechsels bestanden in den Subgruppen positive Zusammenhänge zwischen Veränderungen von Cholesterin, LDL und IMCLT. Bei der Mehrzahl der Probanden, bei denen das Cholesterin unter Therapie absank, verminderte sich auch das IMCLT.

In einer retrospektiven Analyse der WOSCOP-Studie zeigte sich in der Pravastatingruppe ein 30% reduziertes Risiko, an DM2 zu erkranken [55]. Dies wurde hauptsächlich auf die Absenkung der Triglyzeridspiegel durch das Statin zurückgeführt, andere Erklärungen wie die antiinflammatorischen Wirkungen von Statinen in Zusammenhang mit den Auswirkungen auf das Endothel wurden ebenfalls diskutiert.

Die auffälligen Differenzen im Gruppenvergleich in der vorliegenden Studie treffen auf Probanden zu, die mit einem erhöhten Risiko bezüglich DM2 behaftet sind. Dies sind vor allem erhöhte Werte des Fettstoffwechsels (Cholesterin, Triglyzeride, LDL) und des IMCLT sowie eine niedrige MCR. Es kann vermutet werden, dass bei diesen Risikogruppen SREBP und TNF- α stärker sowie PPAR γ schwächer aktiviert sind als bei den Vergleichsgruppen ohne Risikofaktoren, so dass Cerivastatin hier stärker in die Regelkreise eingreifen konnte und dann letztendlich auch einen größeren Effekt auf die IS hatte.

Es ist anzunehmen, dass bei einer größeren Probandenzahl diese Differenzen auch statistisch signifikant geworden wären.

4.5.2 Ausblick

Weiterführende Studien sollten mit größerer Fallzahl überprüfen, ob Cerivastatin neben der Senkung des Cholesterinspiegels auch die IS, und dies vor allem bei Probanden mit einem erhöhten Risiko für DM2, positiv beeinflusst. Ein besonders geeignetes Kollektiv könnten die hier untersuchten Subgruppen IR und FHDM sein.

Eine weitere Möglichkeit zur Verdeutlichung des Ergebnisses wäre eine Studie mit unterschiedlich hohen Dosierungen von Cerivastatin. Sollten bei höheren

Cerivastatindosen stärkere Senkungen der Cholesterinspiegel erreicht werden können, dann wäre unter Umständen auch eine stärkere Beeinflussung der Parameter von Glukose- und Fettstoffwechsel zu erreichen.

Für die günstigen metabolischen Effekte von Statinen bei Patienten mit DM2 gibt es neben der WOSCOP-Studie [55] noch weitere Beispiele. In einer Studie mit Simvastatin und Atorvastatin wurde neben einer signifikanten Senkung von LDL und Triglyzeriden auch eine signifikante Verbesserung der IR beobachtet, wobei Atorvastatin einen besseren Effekt hatte als Simvastatin [57].

Allerdings zeigten Daten aus der Arbeitsgruppe von Hwu et al. widersprüchliche Befunde. Bei Patienten mit DM2 wurde dies durch eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht verändert [73].

4.5.3 Fazit

Diese Studie mit Cerivastatin bei Gesunden fand in der Gesamtgruppe im Vergleich mit Placebo keinen signifikanten Einfluss von Cerivastatin auf die IR. Nur in der Subgruppe mit insulinresistenten Probanden zeigte sich ein deutlicher Effekt. Ein ähnlicher Einfluss deutet sich in der Subgruppe mit FHDM an. Zwischen Parametern des Glukosestoffwechsels (MCR, GIR, ISI) und IMCLT lassen sich in den erwähnten Gruppen negative Assoziationen finden.

Die Fallzahl der Studie war zu klein, so dass bei den Veränderungen meist keine Signifikanz vorlag. Die Dosis war vermutlich zu gering gewählt.

Eine abnehmende Inzidenz von DM2 bei einem Hochrisikokollektiv für Diabetes durch Statine war schon durch retrospektive Beobachtungen in der WOSCOP-Studie gezeigt worden [55]. Hier gibt es jedoch widersprüchliche Aussagen, es liegen ebenso Studien mit einem positive Effekt von Statinen auf die Insulinsensitivität vor [55, 57] wie Studien, die das Gegenteil zeigen [73]

Es ist gegenwärtig noch unklar, durch welche Mechanismen Statine eine Verbesserung der Insulinsensitivität bewirken. Als solche Mechanismen werden die

Reduktion der Triglyzeride, eine Verminderung von LDL und Cholesterin, eine schwächere Aktivierung von SREBP und TNF- α sowie eine schwächere Aktivierung von PPAR γ und letztendlich die Reduktion von CRP und eine Beeinflussung der endothelialen Dysfunktion diskutiert.

In einer neuen Studie wäre eine höhere Fallzahl notwendig, um die Ergebnisse zu verifizieren. Es sollte insbesondere auf die Hochrisikogruppen für DM2, insulinresistente Probanden und Probanden mit FHDM, welche zusätzlich eine Dyslipidämie aufweisen, eingegangen werden. Gegebenenfalls sollte das Statin deutlich höher dosiert werden.

5. Zusammenfassung

5.1 Einleitung

Die IR, die reduzierte insulinstimulierte Glukoseaufnahme im peripheren Gewebe, ist ein wichtiger Pathomechanismus in der Entwicklung des DM2. Im Rahmen der IR spielt vor allem die Skelettmuskulatur eine Rolle.

Die Ursachen der IR sind noch nicht letztendlich geklärt, es spielen sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren eine Rolle.

Die IR in der Skelettmuskulatur ist signifikant mit dem Gehalt an IMCL verknüpft, insulinresistente Nachkommen von Patienten mit DM2 haben erhöhte IMCL-Werte.

Grundüberlegung der Studie war, zu überprüfen, ob auch bei Statinen, wie bei anderen zum kardiovaskulären Risikomanagement gehörenden Medikamenten wie β -Blockern, metabolische Nebenwirkungen zu beobachten sind. Es sollte überprüft werden, ob und in welchem Ausmaß Cerivastatin die IS und das IMCL beeinflusst.

5.2 Probandenkollektiv und Methoden

Zu Beginn der Studie wurden 35 gesunde, nichtdiabetische Probanden mittels Glukose-Clamp und MRS untersucht. Nach den Voruntersuchungen wurden 20 Probanden rekrutiert, letztendlich konnten die Untersuchungsergebnisse von 18 Probanden deskriptiv ausgewertet werden.

Die Verumgruppe bestand aus 13 Personen, darunter neun Männer und vier Frauen. Acht Probanden wiesen eine FHDM auf. Die Placebogruppe setzte sich aus fünf Personen (zwei Männer und drei Frauen, alle Probanden mit FHDM) zusammen. Die Gruppen wurden im Verhältnis 3 : 1 (Cerivastatin 0,3 mg/d zu Placebo) randomisiert.

Vor und nach der 12-wöchigen Einnahme der Studienmedikation wurden IS, IMCLT, IMCLS und Parameter des Lipidstoffwechsels bestimmt.

Die IS wurde durch einen hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp ermittelt, zur Untersuchung der IMCL wurde die MRS verwendet. Von den Lipidstoffwechselfparametern waren insbesondere Cholesterin, Triglyzeride, LDL und HDL von Interesse. Als Sicherheitsparameter fanden Kontrollen von GOT, GPT und CPK statt.

5.3 Ergebnisse

Zu Studienbeginn war die IS in der Gesamtgruppe gegenüber den Normwerten leicht vermindert, die IMCLT leicht erhöht. In der Subgruppe FHDM war die IS besonders stark reduziert, das IMCLT stark erhöht, wobei keiner der Probanden dieser Gruppen eine ausgeprägte Hypercholesterinämie aufwies.

Im Vergleich Verum – Placebo konnte die Studie keinen Einfluss von Cerivastatin auf die IS und auf das IMCL feststellen, während eine Senkung von Cholesterin- und LDL-Spiegeln im Plasma bestätigt werden konnte.

Unter Intervention mit Cerivastatin zeigte sich gerade in den Subgruppen mit besonders gestörtem Stoffwechsel (IR, FHDM) eine ausgeprägte Verbesserung von MCR / GIR und ein Abfall des IMCLT, während in Subgruppen mit geringerer Stoffwechselstörung (IS, NFHDM) praktische keine Veränderungen gesehen wurden.

Der Cholesterin- und LDL-senkende Effekt von Cerivastatin war verstärkt bei Probanden mit IR und FHDM zu sehen.

Zwischen den Veränderungen der Parameter des Glukosestoffwechsels (MCR, GIR) und denen des Fettstoffwechsels (IMCLT, Cholesterin, LDL) bestand ein negativer Zusammenhang. Hiervon ausgenommen waren wieder die Gruppen

IS und NFHDM, in denen die MCR in etwa gleich blieb, während die Fettwerte sanken.

Im Vergleich der Veränderungen zwischen den IMCLT-Werten mit Cholesterin und LDL bestand ein positiver Zusammenhang.

Eine mögliche prophylaktische Wirkung von Cerivastatin auf DM2 deutet sich bei Risikogruppen für DM2 an, so wie dies in der WOSCOP-Studie für Pravastatin beschrieben wurde. In Folgestudien müssten die Probandenzahl erhöht und höhere Dosierungen von Cerivastatin verwendet werden, um dies weiter zu untermauern.

Die beobachteten Zusammenhänge zwischen Parametern der Glukosestoffwechsels und des Fettstoffwechsels könnten einen Ansatz für weitere Studien bieten.

6. Literatur

1. Häring HU, Mehnert M (1993)
Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle.
Diabetologia, 36, 176-182
2. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR (1990)
Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents.
Ann Intern Med, 113, 909-915
3. Reaven GM (1995)
Pathophysiology of insulin resistance in human disease.
Physiol Rev, 75, 473-486
4. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M (2002)
Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial.
Lancet, 359 (9323), 2072-2077
5. Krempf M, Louvet JP, Allanic H, Miloradovich T, Joubert JM, Attali JR (2003)
Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity.
Int J Obes Relat Metab Disord, 27 (5), 591-597
6. Keulen L, Lang R, Henriksen EJ, Jacob S (2001)
Antihypertensive Treatment and Cardiovascular Risk Management with the Metabolic Syndrome - Focus on SNS and Insulin Resistance.
J Clin Basic Cardiol, 4, 193-195
7. Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ, Volk A, Mehnert B, Löblein K, Häring HU, Rett K (1999)
Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers.
Blood Pressure, 8, 261-268
8. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL (2000)
Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study.
N Engl J Med, 342, 905-912

9. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M, Haffner SM (1994)
Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects.
J Hypertens, 12, 1425-1432
10. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, Haenni A, Byberg L, Lithell H (2000)
Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril.
J Hum Hypertens, 14, 175-180
11. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ (1998)
Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents?
Am J Hypertens, 11, 1258-1265
12. Pollare T (1990)
Insulin sensitivity and blood lipids during antihypertensive treatment with special reference to ACE inhibition.
J Diabet Complications, 4, 75-78
13. Feldman RD, Schmidt ND (2001)
Quinalapril treatment enhances vascular sensitivity to insulin.
J Hypertens, 19, 113-118
14. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E (1992)
Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview.
Diabetes Care, 15, 318-368
15. Howard BV (1999)
Insulin resistance and lipid metabolism.
Am J Cardiol, 84, 28J-32J
16. Muller-Wieland D, Krone W (1995)
Fettstoffwechselstörungen bei Insulinresistenz.
Herz, 20, 33-46
17. Kelley DE, Simoneau JA (1994)
Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
J Clin Invest, 94, 2349-2356

18. Froesch ER, Assal JP, Liniger C (1986)
Diabetes Mellitus: Physiology and pathophysiology of glucose, fat, and ketone metabolism, 756-777
In: Labhart A (Hrsg.): *Clinical Endocrinology theory and practice*;
2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg

19. Saloranta C, Groop L (1996)
Interactions between glucose and FFA metabolism in man.
Diabetes Metab Rev, 12, 15-36

20. Randle PJ, Priestman DA, Mistry S, Halsall A (1994)
Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus.
Diabetologia, 37 Suppl 2, 155-161

21. Müller MJ (1989)
Glukosestoffwechsel, 582-592
In: Hesch RD (Hrsg.): *Endokrinologie*, Band A;
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

22. Loviscach M, Rehman N, Carter L, Mudaliar S, Mohadeen P, Ciaraldi TP, Veerkamp JH, Henry RR (2000)
Distribution of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human skeletal muscle and adipose tissue: relation to insulin action.
Diabetologia, 43, 304-311

23. Flier JS, Hollenberg AN (1999)
ADD-1 provides major new insight into the mechanism of insulin action.
Proc Natl Acad Sci USA, 96, 14191-14192

24. Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O (1993)
Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue.
Magn Reson Med, 29, 158-167

25. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT (1999)
Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo.
Am J Physiol, 276, E977-989

26. Boesch C, Slotboom J, Hoppeler H, Kreis R (1997)
In vivo determination of intra-myocellular lipids in human muscle by means of localized 1 H-MR-spectroscopy.
Magn Reson Med, 37, 484-493

27. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthei S, Schick F, Claussen CD, Haring HU (1999)
Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean non-diabetic offspring of type 2 diabetic subjects.
Diabetes, 48, 1113-1119
28. Maggs DG, Jacob R, Rife F, Lange R, Leone P, During MJ, Tamborlane WV, Sherwin RS (1995)
Interstitial fluid concentrations of glycerol, glucose, and amino acids in human quadriceps muscle and adipose tissue. Evidence for significant lipolysis in skeletal muscle.
J Clin Invest, 96, 370-377
29. Jacob S, Hauer B, Becker R, Artzner S, Grauer P, Loblein K, Nielsen M, Renn W, Rett K, Wahl HG, Stumvoll M, Haring HU (1999)
Lipolysis in skeletal muscle is rapidly regulated by low physiological doses of insulin.
Diabetologia, 42, 1171-1174
30. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM (1994)
In vivo regulation of lipolysis in humans.
J Lipid Res, 35, 177-193
31. Falholt K, Jensen I, Lindkaer Jensen S, Mortensen H, Volund A, Heding LG, Noerskov Petersen P, Falholt W (1988)
Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type 2 diabetic patients.
Diabet Med, 5, 27-31
32. Pan DA, Lillioja S, Milner MR, Kriketos AD, Baur LA, Bogardus C, Storlien LH (1995)
Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action.
J Clin Invest, 96, 2802-2808
33. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlien LH (1997)
Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action.
Diabetes, 46, 983-988
34. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI (1999)
Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study.
Diabetologia, 42, 386

35. Koyama K, Chen G, Lee Y, Unger RH (1997)
Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity.
Am J Physiol, 273, E708-713
36. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L (1999)
Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1 H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents.
Diabetes, 48, 1600-1606
37. Thamer C, Machann J, Bachmann O, Haap M, Dahl D, Wietek B, Tschritter O, Niess A, Brechtel K, Fritsche A, Claussen C, Jacob S, Schick F, Häring HU, Stumvoll M (2003)
Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity.
J Clin Endocrinol Metab, 88, 1785-1791
38. Brechtel K, Dahl DB, Machann OP, Wenzel I, Maier T, Claussen CD, Häring HU, Jacob S, Schick F (2001)
Fast elevation of the intramyocellular lipid content in the presence of circulating free fatty acids and hyperinsulinemia: a dynamic 1H-MRS study.
Magn Reson Med, 45, 179-183
39. Charles MA, Eschwege E, Thibault N, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Girard J, Balkau B (1997)
The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study.
Diabetologia, 40, 1101-1106
40. Stumvoll M, Jacob S, Wahl HG, Hauer B, Loblein K, Grauer P, Becker R, Nielsen M, Renn W, Häring H (2000)
Suppression of systemic, intramuscular, and subcutaneous adipose tissue lipolysis by insulin in humans.
J Clin Endocrinol Metab, 85, 3740-3745
41. Auwerx J (1999)
PPAR gamma, the ultimate thrifty gene.
Diabetologia, 42, 1033-1049
42. Del Aguila LF, Claffey KP, Kirwan JP (1999)
TNF-alpha impairs insulin signalling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells.
Am J Physiol, 276, E849-855

43. Häring HU (1999)
Pathogenesis of type II diabetes: are there common causes for insulin resistance and secretion failure?
Exp Clin Endocrinol Diabetes, 107 Suppl 2, S17-24
44. Farnier M (1999)
The hyperlipidemias. Role of various statins.
Presse Med, 28, 2002-2010
45. Stein E, Sprecher D, Allenby KS, Tosiello RL, Whalen E, Ripa SR (1997)
Cerivastatin, a new potent synthetic HMG Co-A reductase inhibitor: effect of 0.2 mg daily in subjects with primary hypercholesterolemia.
J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2, 7-16
46. Leiter LA, Hanna K (1999)
Efficacy and safety of cerivastatin in primary hypercholesterolemia: a long term comparative titration study with simvastatin.
Can J Cardiol, 15, 545-555
47. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979)
Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.
Am J Physiol, 237, E214-223
48. Jacob S, Augustin HJ, Dietze GJ (1995)
Quantifying insulin resistance: with special reference to the euglycaemic, hyperinsulinaemic glucose clamp technique.
Diabetes, 16, 5-8
49. McGuire EA, Helderan JH, Tobin JD, Andres R, Berman M (1976)
Effects of arterial versus venous sampling on analysis of glucose kinetics in man.
J Appl Physiol, 41 (4), 565-573
50. Brechtel K, Machann J, Jacob S, Stempfer A, Schick F, Häring HU, Clausen CD (1999)
In-vivo ¹H-MR spectroscopy: the determination of the intra- and extramyocellular lipid content depending on the insulin effect in the direct offspring of type-2 diabetics.
Rofo Fortgeschr Geb Rontgenstr Neue Bildgeb Verfahr, 171, 113-120
51. Zarowitz BJ, Pilla AM (1989)
Bioelectrical impedance in clinical practice.
DICP, 23, 548-555

52. Kushner RF, Kunigk A, Alspaugh M, Andronis PT, Leitch CA, Schoeller DA (1990)
Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity.
Am J Clin Nutr, 52, 219-223
53. Jackson AS, Pollock ML, Graves JE, Mahar MT (1988)
Reliability and validity of bioelectrical impedance in determining body composition.
J Appl Physiol, 64, 529-534
54. Volk A, Renn W, Overkamp D, Mehnert B, Maerker E, Jacob S, Balletshofer B, Haring HU, Rett K (1999)
Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight.
Exp Clin Endocrinol Diabetes, 107, 140-147
55. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A (2001)
Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study.
Circulation, 103, 357-362
56. Paolisso G, Sgambato S, De Riu S, Gambardella A, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F (1991)
Simvastatin reduces plasma lipid levels and improves insulin action in elderly, non-insulin dependent diabetics.
Eur J Clin Pharmacol, 40, 27-31
57. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, Varricchio M (2000)
Effect of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non insulin dependent diabetic patients.
Atherosclerosis, 150, 121-127
58. Osborne TF (2000)
Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): Key regulators of nutritional homeostasis and insulin action.
J Biol Chem, 275, 32379-32382

59. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, Ikemoto S, Bashmakov Y, Goldstein JL, Brown MS (1998)
Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy.
Genes Dev, 12, 3182-3194
60. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Satoh S, Nakano R, Ishii C, Sugiyama T, Eto K, Tsubamoto Y, Okuno A, Murakami K, Sekihara H, Hasegawa G, Naito M, Toyoshima Y, Tanaka S, Shiota K, Kitamura T, Fujita T, Ezaki O, Aizawa S, Kadowaki T (1999)
PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance.
Mol Cell, 4, 597-609
61. Zierath JR, Ryder JW, Doebber T, Woods J, Wu M, Ventre J, Li Z, McCrary C, Berger J, Zhang B, Moller DE (1998)
Role of skeletal muscle in thiazolidinedione insulin sensitizer (PPAR gamma agonist) action.
Endocrinology, 139, 5034-5041
62. Stumvoll M, Wahl HG, Loblein K, Becker R, Machicao F, Jacob S, Haring H (2001)
Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma2 is associated with increased antilipolytic insulin sensitivity.
Diabetes, 50, 876-881
63. Itoh H, Doi K, Tanaka T, Fukunaga Y, Hosoda K, Inoue G, Nishimura H, Yoshimasa Y, Yamori Y, Nakao K (1999)
Hypertension and insulin resistance: role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma.
Clin Exp Pharmacol Physiol, 26, 558-560
64. Qi C, Pekala PH (2000)
Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in adipocytes.
Proc Soc Exp Biol Med, 223, 128-135
65. Holden RJ, Pakula IS, Mooney PA (1999)
Tumor necrosis factor-alpha: a continuum of liability between insulin-dependent diabetes mellitus, non-insulin-dependent diabetes mellitus and carcinoma.
Med Hypotheses, 52, 319-323

66. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM (2000)
Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome.
Circulation, 102, 42-47
67. Kruszynska YT, Mukherjee R, Jow L, Dana S, Paterniti JR, Olefsky JM (1998)
Skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus.
J Clin Invest, 101, 543-548
68. Boden G (1997)
Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM.
Diabetes, 46, 3-10
69. Kellerer M, Haering HU (1995)
Pathogenesis of insulin resistance: modulation of the insulin signal at receptor level.
Diabetes Res Clin Pract, 28 Suppl, S173-7
70. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JMC (1995)
Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity.
Circulation, 93, 1331-1333
71. Naruse M, Tanabe A, Tagaki S, Tago K, Takano K (2000)
Insulin resistance and vascular function.
Nippon Rinsho, 58, 344-347
72. Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, Toda N, Kikkawa R (1999)
Free radical production in endothelial cells as a pathogenetic factor for vascular dysfunction in the insulin resistance state.
Diabetes Res Clin Pract, 45, 199-203
73. Hwu CM, Kwok CF, Chen HS, Shih KC, Lee SH, Hsiao LC, Lin SH, Ho LT (1999)
Lack of effect of simvastatin on insulin sensitivity in Type 2 diabetic patients with hypercholesterolaemia: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study.
Diabet Med, 16, 749-754
74. Hung YJ, Pei D, Wu DA, Kuo SW, Fuh MM, Jeng C (1999)
Effects of lovastatin and gemfibrozil in subjects with high ratios of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol.
J Formos Med Assoc, 98, 104-110

75. Haffner SM (1998)
Management of dyslipidemia in adults with diabetes.
Diabetes Care, 21, 160-178
76. Gylling H, Miettinen TA (1997)
Treatment of lipid disorders in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Curr Opin Lipidol, 8, 342-347
77. Ose L, Luurila O, Eriksson J, Olsson A, Lithell H, Widgren B (1999)
Efficacy and safety of cerivastatin, 0.2 mg and 0.4 mg, in patients with primary hypercholesterolaemia: a multinational, randomised, double-blind study. Cerivastatin Study Group.
Curr Med Res Opin, 15, 228-240
78. Betteridge DJ (1999)
International multicentre comparison of cerivastatin with placebo and simvastatin for the treatment of patients with primary hypercholesterolaemia. International Cerivastatin Study Group.
Int J Clin Pract, 53, 243-250
79. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F (1999)
New insight into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins.
Pharmacol Ther, 84, 413-428
80. Kotzka J, Muller-Wieland D, Roth G, Kremer L, Munck M, Schurmann S, Knebel B, Krone W (2000)
Sterol regulatory element binding proteins (SREBP)-1a and SREBP-2 are linked to the MAP-kinase cascade.
J Lipid Res, 41, 99-108
81. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles S, Gotto AM (2001)
Measurement of c-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events.
N Engl J Med, 344, 1959-1965
82. Grundy SM (1999)
Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome.
Am J Cardiol, 83 (9B), 25F-29F
83. Murakami T, Yamada N (1999)
Molecular mechanism of insulin resistance in hyperlipidemia.
Nippon Rinsho, 57 (12), 2657-2661

Nota bene

Cerivastatin unter dem Handelsnamen Lipobay® wurde im August 2001 von der Firma Bayer weltweit vom Markt genommen. Das Unternehmen reagierte auf Hinweise, dass es bei der Einnahme von Lipobay® zu Todesfällen durch Rhabdomyolysen gekommen war, vor allem bei der Kombinationstherapie mit Gemfibrozil.

Danksagung

Die Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Dissertation wurde von der Bayer AG, Leverkusen finanziell unterstützt.

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater, PD Dr. S. Jacob, für die Bereitstellung des Themas und für die Betreuung während der Erstellung der Arbeit bedanken.

In der Arbeitsgruppe hätte ich ohne die Unterstützung von E. Steuernagel, E. Maerker und Dr. D. Dahl die Dissertation nicht beenden können.

Dr. W. Renn erklärte sich freundlicherweise bereit, bei den statistischen Berechnungen behilflich zu sein.

Dr. J. Machann korrigierte die Beschreibung der Magnetresonanz-Spektroskopie der Skelettmuskulatur.

Lebenslauf

- Name:** Stefan Posth
- Geburtsdatum / –ort:** 13.09.1974, Reutlingen
- Familienstand:** ledig
- Schulbildung:**
- 1981 – 1985 Ludwig-Uhland-Grundschule, Leinfelden-Echterdingen
- 1985 – 1994 Immanuel-Kant-Gymnasium, Leinfelden-Echterdingen mit Abschluss Abitur
- Zivildienst:** 07/94 – 09/95 Rettungshelfer beim DRK KV Esslingen
- Studium:**
- 1995 – 1996 Magisterstudium Politologie, Geschichte, Nordische Philologie an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
- 1996 – 2001 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
- 19.03.1998 Physikum
- 14.04.1999 1. Staatsexamen
- 09.04.2001 2. Staatsexamen
- 04/01 – 03/02 PJ in Kreiskrankenhaus Böblingen und LSU University Hospital New Orleans, USA
- 16.05.2002 3. Staatsexamen
- Berufserfahrung:**
- 08 – 09/94 Ausbildung zum Rettungshelfer
- 1994 – 1996 Rettungshelfer beim DRK KV Esslingen
- 1994 – 1997 Studienbegleitender Pflegedienst
- 09/96 Ausbildung zum Rettungssanitäter
- 1996 – 1999 Rettungssanitäter beim DRK KV Esslingen und Tübingen
- 07 – 08/98 Famulatur in Allgemeinchirurgie
Klinikum Idar-Oberstein
- 08 – 10/98 Famulatur in Innerer Medizin und Chirurgie
Nowrangpur Christian Hospital, Nowrangpur,
Orissa, Indien
- 08 – 09/99 Famulatur in Pädiatrie
Visby Lasarett, Barnklinik, Visby, Schweden
- 09/99 Famulatur in Pädiatrie
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Linz,
Österreich
- 04/01 – 03/02 PJ in Chirurgie, Innerer Medizin und Pädiatrie
Kreiskrankenhaus Böblingen
LSU University Hospital New Orleans, USA
- 01.07.2002 Beginn der Tätigkeit als AiP
Innere Abteilung, Kreiskrankenhaus Böblingen
- 01.01.2004 Beginn der Tätigkeit als Assistenzarzt
Innere Abteilung, Kreiskrankenhaus Böblingen