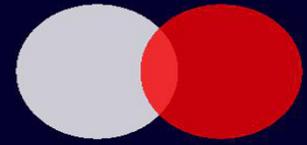


ENTWICKLUNG VON

INSULINRESISTENZ UND TYP-2-DIABETES



**Statintherapie und
Lebensstilintervention zur
Prävention**

Lutz Weber



Entwicklung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes Statintherapie und Lebensstilintervention zur Prävention

1. [Vorwort](#)
2. [Entwicklung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes](#)

Vorwort

Die Entwicklung von Typ-2-Diabetes

Typ-2-Diabetes tritt meist im Erwachsenenalter auf, wird aber auch immer häufiger bei jüngeren Menschen und Kindern diagnostiziert.

Bei der Bestimmung des Diabetesrisikos spielen Umweltfaktoren wie Nahrungsaufnahme und Bewegung bekanntlich eine wichtige Rolle.

Die Erkrankung an Typ-2-Diabetes ist meistens auf ungesunde Ernährung und mangelnde Bewegung zurückzuführen.

Vererbte Faktoren sind ebenfalls von Bedeutung. Bei seltenen Diabetes-Formen können Mutationen eines Gens zu einer Erkrankung führen, während beim Typ-2-Diabetes oftmals viele Gene beteiligt sind.

Entwicklung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes

Eine Schwierigkeit beim Verständnis der genetischen Rolle besteht darin, dass Gene, die mit Diabetes in Verbindung stehen, möglicherweise nur eine subtile Variation in ihrer Sequenz aufweisen, und diese Variationen können sehr häufig sein.

Daher kann es sehr schwierig sein, solche häufigen Genvariationen, die als Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) bekannt sind, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Diabetes in Verbindung zu bringen.

Eine Methode zum Auffinden dieser Diabetes-Gene sind Whole-Genom-Linkage-Studien, bei denen nach Assoziationen zwischen Teilen des Genoms und dem Risiko für die Entwicklung von Diabetes gesucht wird.

Bisherige Studien haben mehrere Kandidatengene identifiziert, die mit Typ-2-Diabetes in Verbindung stehen, obwohl viele Ergebnisse schwer zu replizieren waren. Die Liste der Gene, für die es gute Evidenz aus Metaanalysen gibt, umfasst Gene, die für PPAR γ , Calpain 10, Kir 6.2 und Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS1) kodieren.

Diese Gene haben eine Vielzahl von Wirkungen; Der PPAR γ -P12A-Polymorphismus ist mit einer erhöhten Insulinsensitivität verbunden und schützt vor Typ-2-Diabetes.

Zwei SNPs im Gen, das für die Cystein-Protease Calpain 10 (CAPN10) kodiert, verleihen eine erhöhte Anfälligkeit für Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes.

Kir 6.2 ist an der Glucose-stimulierten Insulinsekretion in Pankreaszellen beteiligt. Und es wurde gezeigt, dass Träger eines Polymorphismus im IRS1-Gen einen reduzierten Inselinsulingehalt in Pankreasinseln aufweisen.

Sechs Prozent der untersuchten Menschen im Alter von 18 bis 70 Jahren entwickelten Typ-2-Diabetes.

Das wichtigste Ergebnis war, dass Varianten in den Genen PPARG und CAPN10 das zukünftige Risiko für Typ-2-Diabetes erhöhen, insbesondere bei Personen mit anderen Risikofaktoren.

Bei Personen mit hohem Diabetesrisiko - mit einer Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) von 5,6 Millimol pro Liter und einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 Kilogramm pro Quadratmeter - erhöhte sich die Hazard Ratio auf 21,2 für die Kombination des PPARG PP und CAPN10 SNP43/44 GG/TT-Genotypen im Vergleich zu denen mit Niedrigrisiko-Genotypen mit normalem FPG und BMI von weniger als 30 Kilogramm pro Quadratmeter.

Die Forscher fanden heraus, dass das Ersetzen der Familienanamnese durch die PPARG- und CAPN10-Varianten in einem Vorhersagemodell (insbesondere in Kombination) fast die gleiche starke Vorhersage für nachfolgenden Typ-2-Diabetes ergab.

Diese Genotypen beeinflussten auch die Beziehung zwischen BMI und FPG, d. h. bei Trägern von Risikogenotypen gab es einen steileren Anstieg des FPG für jeden gegebenen BMI.

Die Autoren argumentieren, dass der Vergleich aller wichtigen Genvarianten nebeneinander in einer großen Studie wesentlich zu früheren Arbeiten beiträgt, die den

Einfluss einzelner Genvarianten auf das Risiko einer Umwandlung in Typ-2-Diabetes in interventionellen Studien untersucht haben.

Es sei jedoch wichtig, die Wirkung dieser Varianten auf das Krankheitsrisiko in einer großen, prospektiven Beobachtungsstudie zu verstehen, bevor additive oder synergistische Effekte mit Wechselwirkungen wie Änderungen des Lebensstils untersucht werden.

Eines der Probleme anderer Studien war, dass die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Untergruppen unterschiedlich waren.

Obwohl diese Studie eine begrenzte Aussagekraft hat, deutet sie als größte ihrer Art darauf hin, dass genetische Varianten in Kandidatengenomen den zukünftigen Typ-2-Diabetes vorhersagen können, insbesondere in Verbindung mit konventionellen Risikofaktoren wie Fettleibigkeit und abnormaler Glukosetoleranz.

Mit der Anhäufung von Daten aus prospektiven Studien sollte es möglich sein zu definieren, ob die genetische Vorhersage des Typ-2-Diabetes zukünftig eine Rolle spielen wird oder ob diese Varianten das Ansprechen auf Prävention oder Behandlung beeinflussen.

Hintergrund

Experimentelle und Beobachtungsstudien haben einen Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko an Typ-2-Diabetes (T2D) zu erkranken bei Bevölkerungen, die Statine zur Primärprävention von atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung (ASCVD) einnehmen, nahegelegt.

Allerdings haben nur wenige Studien den mit Statinen verbundenen Nutzen und Schaden direkt verglichen oder die Heterogenität nach Bevölkerungsuntergruppen oder vermuteten Behandlungseffekten untersucht.

Daher wurde die ASCVD-Risikoreduktion und der Anstieg der T2D-Inzidenz in drei Statin-Behandlungsrichtlinien oder -Empfehlungen bei Erwachsenen ohne ASCVD- oder T2D-Anamnese, die für eine Statin-Behandlung in Frage kamen verglichen.

Methoden und Erkenntnisse

Die Simulationen wurden unter Verwendung von Markov-Modellen durchgeführt, die Daten aus zeitgenössischen bevölkerungsbasierten Studien von Afroamerikanern und weißen Erwachsenen im Alter von 40 bis 75 Jahren mit veröffentlichten Metaanalysen integrierten.

Die Eignung für eine Statin-Behandlung wurde anhand des vorhergesagten 10-Jahres-ASCVD-Risikos (5 %, 7,5 % oder 10 %) bestimmt.

Es wurde die Number Needed to Treat (NNT) berechnet, um ein ASCVD-Ereignis zu verhindern, und die Number Needed to Harm (NNH), um einen T2D-Vorfall zu verursachen.

Die Heterogenität des Statin-assoziierten Nutzens wurde nach Geschlecht, Alter und Statin-assoziiertem relativen T2D-Risiko (RR) untersucht (Spanne: 1,11-1,55).

Insgesamt 61.125.042 Erwachsene (58,5% weiblich; 89,4% weiß; Durchschnittsalter = 54,7 Jahre) bildeten die Primärpräventionspopulation, unter denen 13-28 Millionen Erwachsene für eine Statineinleitung in Frage kamen.

Insgesamt war die Zahl der verhinderten ASCVD-Ereignisse mindestens doppelt so groß wie die Zahl der aufgetretenen T2D-Vorfälle (LHH-Bereich: 2,26-2,90).

Allerdings überstieg die Zahl der aufgetretenen T2D-Fälle die Zahl der verhinderten ASCVD-Ereignisse, wenn höhere Statin-assoziierte T2D-RRs angenommen wurden (LHH-Bereich: 0,72-0,94).

Darüber hinaus erhielten Frauen (LHH-Bereich: 1,74-2,40) und Erwachsene im Alter von 40-50 Jahren (LHH-Bereich: 1,00-1,14) einen geringeren absoluten Nutzen einer Statin-Behandlung im Vergleich zu Männern (LHH-Bereich: 2,55-3,00) und Erwachsene im Alter von 70-75 Jahre (LHH-Bereich: 3,95-3,96).

Die prognostizierten LHH-Unterschiede nach Alter und Geschlecht wurden mit zunehmender Statin-assoziiertes T2D-RR ausgeprägter, wobei die meisten Szenarien LHHs < 1 für Frauen und Erwachsene im Alter von 40-50 Jahren prognostizieren.

Die Haupteinschränkung dieser Studie war die Unsicherheit bei den Schätzungen des mit Statinen verbundenen T2D-Risikos, was Bereiche hervorhebt, in denen zusätzliche klinische und öffentliche Gesundheitsforschung erforderlich ist.

Schlussfolgerungen

Die Prognosen deuten darauf hin, dass Frauen und jüngere erwachsene Bevölkerungsgruppen die höchste relative Belastung durch das Statin-assoziierte T2D-Risiko tragen.

Zusammenfassung