



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Zentrums für Innere Medizin
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl

Nicht-invasive Screeningverfahren für das Risiko der Entwicklung eines metabolischen Syndroms - Daten der DELIGHT-Studie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt

Tilman Klähn, Korschbroich

Hamburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am 20.7.2010 :

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Eberhard Windler

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/ in: Prof. Dr. Franz Rinninger

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/ in: Priv.-Doz Dr. Petra Algenstaedt

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Definition metabolisches Syndrom.....	2
1.2	Definitionen von Diabetes mellitus, IFG, IGT	3
1.3	Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 und Komorbidität in Deutschland.....	4
1.4	Pathophysiologie des Typ 2-Diabetes.....	7
1.5	Insulinresistenz und Arteriosklerose.....	8
2	Ziele und Fragestellungen	10
3	Materialien und Methoden	111
3.1	Studiendesign der DELIGHT- Studie	111
3.1.1	Taillenumfangsmessungen	133
3.1.2	Körpergewicht und Körpergewichtsentwicklung	133
3.1.3	Bestimmung des Gesamtkörperfetts und des prozentualen Körperfettanteils.	133
3.1.4	Puls und Blutdruckmessungen.....	13
3.1.5	Fragebögen	144
3.1.6	Oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT).....	144
3.2	FINDRISK.....	155
3.3	Der Deutsche Diabetes Risiko-Score (EPIC-Score).....	166
4	Ergebnisse	188
4.1	Charakterisierung der Studienkohorte.....	188
4.2	Körpergewichtsentwicklung.....	20
4.3	Prozentuale Verteilung von Teilnehmern mit metabolischem Syndrom und Kontrollen innerhalb von kombinierten Klassifikationskategorien aus Taillenumfang und Körpergewichtszunahme von + 5kg und + 10kg	22
4.4	Prozentuale Verteilung von Teilnehmern mit Prädiabetes und Teilnehmern mit Normoglykämie innerhalb von kombinierten Klassifikationskategorien aus Taillenumfang, Hypertonus und Körpergewichtszunahme von + 5kg und + 10 kg ..	30
4.5	Die Korrelation von Risikoeinschätzungen von FINDRISK mit den Nüchternblutzuckerwerten und den Blutzuckerwerten nach oralem Glukosetoleranztest.....	38
4.6	Die Korrelation von Risikoeinschätzungen des EPIC-Score mit den Nüchternblutzuckerwerten und den Blutzuckerwerten nach oralem Glukosetoleranztest.....	41
5	Diskussion	44
6	Zusammenfassung	46
7	Literaturverzeichnis	47
8	Anhang	58

1 EINLEITUNG

Prävention, angelehnt an die Übersetzung aus dem Lateinischen „*praevenire*“ = zuvorkommen, wird als „Summe vorbeugender Maßnahmen definiert, um ein unerwünschtes Ereignis oder eine unerwünschte Entwicklung zu vermeiden“ (1). Die „unerwünschte Entwicklung“ kann sehr gut auf die Manifestation des Typ 2-Diabetes übertragen werden, da diese Formulierung die Prozesshaftigkeit seiner Entstehung und seiner Folgeerkrankungen widerspiegelt. Zur Detektion von Erkrankungen im Frühstadium (Sekundärprävention), die zu diesem Zeitpunkt überwiegend symptomlos sind, werden verschiedene Untersuchungsverfahren (Screenings) praktiziert. Das UK national screening committee definiert Screening „als öffentliche Gesundheitsleistung, bei denen Mitgliedern einer definierten Kohorte, die nicht wissen, dass Sie gefährdet sind, eine Krankheit zu entwickeln, oder schon von dieser Erkrankung betroffen sind, Fragen oder Testverfahren angeboten werden, um diejenigen zu identifizieren, denen durch weitere Untersuchungen oder Behandlungen, die das Risiko für die Entstehung einer Krankheit reduzieren, mehr geholfen werden kann, als ihnen durch die Untersuchungen an Schaden zugefügt wird (2)“. Die Krankheit, die man detektieren will, muss eine große Prävalenz in der Bevölkerung aufweisen (3-6), in einer frühen Phase der Erkrankung bestimmbar und in ihrer Pathophysiologie und Möglichkeiten der Therapie gut untersucht sein (7-33). Außerdem muss bewiesen sein, dass eine frühzeitige Entdeckung der Erkrankung und dadurch ermöglichte Behandlungen, die Chancen auf Heilung, oder zumindest auf die Verzögerung ihrer Progression, deutlich erhöht.

Bei genetischer Disposition beeinflussen in erster Linie Umweltfaktoren bzw. der Lebensstil die Manifestation des Typ 2-Diabetes. Das erklärt dessen weltweit zunehmende Inzidenz, beinhaltet aber auch Möglichkeiten der Prävention. Dem Typ 2-Diabetes gehen typischerweise eine jahrelange Insulinresistenz und eine gestörte Glukosetoleranz voraus (12,13).

Auch wenn in diesen Stadien bereits Folgeerkrankungen vorliegen (15-18), kann diesen und der Progredienz zum Vollbild des Diabetes mellitus effektiv entgegengewirkt werden (34-41). Zum Beispiel konnte im Verlauf der dreijährigen DELIGHT-Studie der Anteil der Probanden, der aufgrund einer gestörten Glukosetoleranz gefährdet war, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, durch niedrig schwellige Lebensstilinterventionen unter die zu erwartende Konversionsrate gesenkt werden (42).

Die generelle Kosteneffektivität von Screeningprogrammen für Diabetes mellitus ist aufgrund der eingesparten Kosten bei Folgeerkrankungen, z.B. durch Berechnungen der CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group belegt (43). Der Nutzen von Populationsscreenings ist aber dennoch umstritten (44), so dass aktuell nur Screenings von Personen mit mindestens einem Risikofaktor für ökonomisch sinnvoll erachtet werden (45). Bei der DELIGHT-Studie war dieser Risikofaktor der erhöhte Taillenumfang, der als Einschlusskriterium festgelegt wurde.

1.1 DEFINITION DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Liegen mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren gleichzeitig vor, spricht man gemäß der Definition der "International Diabetes Federation (IDF)" von einem metabolischen Syndrom, wenn neben einer zentralen Adipositas zwei der in der folgenden Tabelle aufgeführten Kriterien erfüllt sind (46).

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für ein metabolisches Syndrom

Taillenumfang Frauen (cm)	> 80
Taillenumfang Männer (cm)	> 94
und 2 der folgenden Kriterien:	
HDL- Cholesterin Frauen (mg/ dl):	< 50
HDL- Cholesterin Männer (mg/ dl)	< 40
Triglyzeride (mg /dl)	≥ 150
Blutdruck (mm Hg)	≥ 130 / 85
Nüchternblutzucker (mg /dl)	≥ 100

1.2 DEFINITIONEN VON DIABETES MELLITUS, IFG, IGT

Gemäß der WHO-Definition (47) liegt ein Diabetes mellitus bei einem Glukosegehalt des Nüchternblutplasmas von >125 mg/dl (6,7 mmol/l) bzw. einer Blutplasma-glukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl zwei Stunden nach Aufnahme von 75 Gramm Zucker (oraler Glukose-Toleranz-Tests) vor.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus

	Nüchternglukose	OGTT 2-h-Wert
Plasma, venös mg/dl	≥ 126	≥ 200
Plasma, venös mmol/l	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$
Vollblut, kapillär (hämolysiert) mg/dl	≥ 110	≥ 200
Vollblut, kapillär (hämolysiert) mmol/l	$\geq 6,1$	$\geq 11,1$

Eine IFG (impaired fasting glucose) besteht bei einem Glukosegehalt des Nüchternblutplasmas von $\geq 100 < 126$ mg/dl ($\geq 5,6 < 7,0$ mmol/l), eine IGT (impaired glucose tolerance) bei einem Blutzuckergehalt von $\geq 140 < 200$ mg/dl ($\geq 7,8 < 11,1$ mmol/l) zwei Stunden nach der Einnahme von 75 Gramm Zucker.

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien für IFG und IGT

	IFG Nüchternglukose	IGT OGTT 2-h-Wert
Plasma, venös mg/dl	$\geq 100 - < 126$	$\geq 140 - < 200$
Plasma, venös mmol/l	$\geq 5,6 - < 7,0$	$\geq 7,8 - < 11,1$
Vollblut, kapillär (hämolysiert) mg/dl	$\geq 90 - < 110$	$\geq 140 - < 200$
Vollblut, kapillär (hämolysiert) mmol/l	$\geq 5,0 - < 6,1$	$\geq 7,8 - < 11,1$

1.3 INZIDENZ DES DIABETES MELLITUS TYP 2 UND KOMORBIDITÄT IN DEUTSCHLAND

Die Bedeutung des Diabetes mellitus Typ 2 erschließt sich bei Betrachtung der Inzidenz und der Inzidenz assoziierter Erkrankungen in Deutschland. Basierend auf einer Stichprobe in den Jahren 1998-2001 von 300.000 Versicherten der AOK Hessen wurde für das Jahr 2001 eine Inzidenz von 6,9 % diagnostizierter Diabetiker in der Bundesbevölkerung berechnet. Für 2004 wurde diese Zahl auf 7,6 % geschätzt, was etwa 6,4 Millionen Bundesbürgern entsprach (3). Die vermutete Dunkelziffer für nicht diagnostizierte Diabetiker einberechnet, wird aktuell der Anteil der Diabetiker an der deutschen Gesamtbevölkerung auf 10 %, das entspricht etwa 8 Millionen Betroffenen, geschätzt (4).

In der KORA-Studie wurde im Jahr 2000 an einer Studienkohorte im Raum Augsburg die Inzidenz, der an einem Diabetes mellitus, einer IFG oder IGT Erkrankten bestimmt (6). Diese Studie ergab bei 1353 Untersuchten im Alter zwischen 55-74 Jahren ein etwa ausgeglichenes Verhältnis von neu-erkannten Diabetikern (8,2 %) zu bereits diagnostiziert und erneut bestätigten Diabetikern (8,7 %). 16,2 % der Untersuchten dieser Studie fielen mit erhöhten Nüchternblutzuckerwerten oder erhöhten Blutzuckerwerten nach Glukosetoleranztest (≥ 140 mg/dl < 200 mg/dl) auf. Insgesamt wurde also bei über 33,1 % der Untersuchten eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne einer IFG, IGT oder eines manifesten Diabetes mellitus festgestellt (6). Hierbei ist zu erwähnen, dass in dieser Studie ein Nüchternblutzuckergrenzwert von ≥ 110 mg/dl verwendet wurde, die tatsächliche Anzahl der Teilnehmer mit einer gestörten Glukosetoleranz gemäß aktueller Definition also noch höher lag. 2-5% der Patienten mit einer IFG und/ oder IGT entwickeln innerhalb eines Jahres einen manifesten Typ 2-Diabetes (13). In einem Zeitraum von zehn Jahren sind dies demnach ca. 40% (14).

Die folgende Tabelle aus „Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland“ (49) gibt eine Übersicht über das Risiko der Entwicklung der Folgekrankheiten bei Vorliegen eines Diabetes mellitus im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (50).

Tabelle 4: Alters- und geschlechtsadjustierte Odds Ratio für Komorbiditäten von Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus

Komorbidität	Odds Ratio	95 prozentiges Konfidenz- Intervall
KHK	3,3	3,1 bis 3,5
PAVK	3,1	2,8 bis 3,5
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	2,3	1,9 bis 2,6
Arterielle Hypertonie	2,8	2,7 bis 2,9
Augenerkrankungen	3,1	2,9 bis 3,3
Nierenerkrankungen	4,6	3,9 bis 5,5
Periphere Nervenerkrankungen	2,3	2,0 bis 2,6

(Rendell et al., 1993)

Häufig ist die Kombination der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer erhöhten Infektanfälligkeit und des reduzierten Schmerzempfindens der Diabetiker in Folge einer Diabetes-assoziierten Polyneuropathie für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms verantwortlich. Das generelle relative Risiko für eine Amputation der unteren Extremität ist bei Diabetikern laut Trautner (49) mehr als 22fach erhöht, bei Vorliegen einer Fußläsion erhöht sich das Risiko laut Angaben im „Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2007“ auf das Fünzigfache (51). Das Risiko der Erblindung ist für Diabetiker im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa 5fach erhöht (49). Retinopathien werden oft bereits bei der Erstdiagnose des Diabetes mellitus festgestellt.

Tabelle 5: Odds Ratio für Komplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nicht-Diabetikern bzw. zur Normalbevölkerung

Komplikation	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall	Referenz
Myokardinfarkt	Männer: 3,7 ¹ Frauen: 5,9 ¹	Männer: 3,5 bis 5,9 Frauen: 5,5 bis 6,4	Loew et al.1999
Herz-Kreislauf-Tod	Diagnose vor dem 30. Lebensjahr: 9,1 ¹ Diagnose nach dem 30. Lebensjahr: 2,3 ¹	Diagnose vor dem 30. Lebensjahr: 6,6 bis 12,2 Diagnose nach dem 30. Lebensjahr: 2,1 bis 2,5	Moss et al.1991
Apoplex	2-4 ¹	nicht bekannt	Kuller 1999 EK IV
Erblindung	5,2 ²	3,8 bis 7,1	Trautner et al EK III
Niereninsuffizienz bei Männern	12,7 ¹	10,5 bis 15,4	Brancati et al. 1997 EK III
Amputationen der unteren Extremität	22,2 ¹	13,6 bis 36,2	Trautner et al 1996 EK III
Fußulzera	vielfach 45 ¹	nicht bekannt	Standl et al. 1996 EK IV

¹ Bezugspopulation: Nicht-Diabetiker

² Bezugspopulation: Allgemeinbevölkerung

Die häufigsten Ursachen für die etwa doppelt so hohe jährliche Mortalität von Typ 2-Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern, sind kardiovaskuläre Folge-Erkrankungen (52,53). So sind im Vergleich zu Nichtdiabetikern Männer mit Diabetes etwa zwei- bis dreimal so häufig, und Frauen mit Diabetes drei- bis sechsmal so häufig von kardiovaskulären Ereignissen betroffen.

75% der Diabetiker versterben an ischämischen Gefäßkrankheiten wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall (54-56). Nahezu jedem zweiten Sterbefall an koronarer Herzkrankheit liegt auch eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels zugrunde (57-59). Das hohe kardiovaskuläre Risiko für Patienten mit Typ 2-Diabetes spiegelt sich auch in den amerikanischen Leitlinien (NCEP ATP III) wider, die an Diabetes erkrankte Patienten derselben Hochrisikogruppe zuordnen wie Patienten nach einem Myokardinfarkt (60). Chronische Nierenerkrankungen, an denen etwa 30-40 % aller Diabetiker nach einer Diabetesdauer von 15-20 Jahren leiden (61), tragen ebenfalls zur erhöhten Mortalität der Diabetiker bei (62).

1.4 PATHOPHYSIOLOGIE DES TYP 2-DIABETES

Um die Ursachen für die aufgeführten Komplikationen des Diabetes mellitus Typ-2 besser verstehen zu können, muss man dessen Pathophysiologie detaillierter betrachten. Der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes geht eine Insulinresistenz voraus. Umstände, die zur Ausbildung einer Insulinresistenz führen können, sind neben genetischen Faktoren (8) und fortgeschrittenem Alter (9), Bewegungsmangel (10) und zentrale Adipositas (11).

Bei adipösen Menschen sind in der Regel, sowohl der Spiegel der freien Fettsäuren, als auch der Insulinspiegel deutlich erhöht. Gemäß der „RANDLE-Theorie“ (63) besteht eine direkte Interferenz zwischen einer erhöhten Konzentration freier Fettsäuren und der Glukoseverwertung. So ist z. B. der Grad der Glucoseverbrennung des Muskels umso niedriger, je höher das Angebot an freien Fettsäuren und Triglyceriden für die Muskelzelle ist. Die verminderte Glucose-Aufnahmerate der Muskelzellen führt zu erhöhten Blutzuckerspiegeln. Dies wird durch das bei der Lipolyse vermehrt anfallende Glycerin, das die Gluconeogenese steigert, noch verstärkt. Zusätzlich wird TNF-Alpha, das bei Adipösen deutlich vermehrt exprimiert wird, als wichtiger Mediator der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz diskutiert. (64)

Die erhöhten Blutzuckerkonzentrationen können anfangs durch die vermehrte Ausschüttung von Insulin ausgeglichen werden. Im weiteren Verlauf der diabetischen Erkrankung folgt die Phase der gestörten Glukosetoleranz (IGT) (64), wenn sich zu der schon vorhandenen Insulinresistenz eine beginnende Dekompensation der pankreatischen Beta-Zellen einstellt. Patienten in diesem Stadium der Erkrankung weisen typischerweise einen unauffälligen oder nur leicht erhöhten nüchternen, aber einen pathologischen postprandialen Blutzuckerwert auf.

Beim manifesten Typ 2-Diabetes kann die glykämische Homöostase aufgrund der zunehmenden Degeneration der Beta-Zellen und dem damit assoziierten starken Abfall der Insulinproduktion, zusätzlich zu einer Dysregulation der Gluconeogenese, nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es liegt jetzt ein absoluter Insulinmangel bei erhöhtem Glukagon, und in dessen Folge, deutlich erhöhte Nüchternblutzuckerwerte vor.

1.5 INSULINRESISTENZ UND ARTERIOSKLEROSE

Dass Patienten mit einer Insulinresistenz ein deutlich erhöhtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Schädigungen und insbesondere ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben, ist in vielen Studien nachgewiesen (16-19). HAFFNER et al. postulierten bereits 1990 die Hypothese der „tickenden Uhr“, die besagt, dass makrovaskuläre Schäden sich schon in dieser Prädiabetes-Phase, also bereits bei dem Vorliegen einer Insulinresistenz oder einer gestörten Glukosetoleranz entwickeln (20).

Entsprechend weisen viele Typ-2-Diabetiker bei Erstdiagnose ihrer Erkrankung schon irreversible mikro- und makrovaskuläre Schädigungen auf (17,66-67,70). Dies ist auch die Folge von häufig schon in der Prädiabetes-Phase vorliegenden zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie und Hypertonus (68,70-76).

Die Dyslipidämie bei Insulinresistenz ist meist durch erhöhte Triglyceride bei niedrigem HDL-Cholesterin und mäßig erhöhtem LDL-Cholesterin charakterisiert. Das erniedrigte HDL-Cholesterin erklärt sich aus der, durch die Hyperinsulinämie gesteigerten Synthese der VLDL-Lipoproteine (77,78). Die Bedeutung der Dyslipidämie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist in zahlreichen Studien wie z.B. der „West of Scotland Coronary Prevention Study“ oder der „PROCAM-Study“ untersucht worden (71,80-82).

Auch wenn die zugrunde liegenden Mechanismen nicht abschließend geklärt sind, leiden Patienten mit einer Insulinresistenz häufiger an Bluthochdruck als Gesunde (83, 84). Ein erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko für Bluthochdruckpatienten konnte in vielen Studien nachgewiesen werden (71,86-89). Prädiabetiker weisen häufig auch einen erhöhten Body-Mass-Index auf, der mit einer Verkürzung der Lebenserwartung, insbesondere durch kardiovaskuläre Ereignisse und Krebserkrankungen positiv korreliert (90-94). Eine stammbetonte Adipositas ist mit einem besonders hohen Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert (95-96).

Das gemeinsame Vorliegen dieser Risikofaktoren in der Form des metabolischen Syndroms führt zu einer Verdopplung des kardiovaskulären Risikos und ist mit einem fünffach erhöhten Risiko für das Vorliegen eines Typ 2-Diabetes mellitus assoziiert (97-102).

Gerstein und Yussuf betonen aber, dass die Insulinresistenz per se die Entwicklung insbesondere von Makroangiopathien begünstigt (103-104). Im Rahmen der „IRAS-Study“ (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) und anhand von Daten der „Honolulu Heart

Study“ konnte nachgewiesen werden, dass eine niedrige Insulinsensitivität mit einer erhöhten Inzidenz der koronaren Herzerkrankung korreliert (66,105-106). Zeng et al. erklärten das gesteigerte Arteriosklerose-Risiko bei Vorliegen einer Insulinresistenz molekular mit einer assoziierten verminderten Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3-K), dessen Folge eine Störung der Stickstoffmonoxid-Sekretion im Endothelium mit konsekutiver peripherer Vasokonstriktion ist (107).

Savage hingegen sieht durch die Insulinresistenz induzierte inflammatorische Prozesse an den Gefäßwänden als Ursache für deren arteriosklerotisches Potenzial (108). Die Bildung von Prostazyklin wird bei Hyperinsulinämie gehemmt, wodurch die Wahrscheinlichkeit für Thrombenbildungen durch vermehrte Thrombozytenadhäsion gesteigert wird (109).

Ferner scheint eine erhöhte Insulinkonzentration für die Myozyten der Gefäßwandmuskulatur ein Wachstumsanreiz, was zu einer Zunahme der Gefäßwanddicke und einer Verkleinerung des Gefäßlumens führt (110,111). Hohe Insulinkonzentrationen induzieren apoptotische Prozesse an den Endothelzellen, was die Permeabilität des Gefäßendothels für LDL-Partikel erhöht. Der resultierende verstärkte Einstrom dieser Lipoproteine in das Subendothel fördert die Bildung atherosklerotischer Plaques (112).

Die chronische Hyperglykämie beim manifesten Diabetes mellitus beschleunigt anscheinend das Fortschreiten der Arteriosklerose (113). Dies könnte unter anderem durch eine vermehrte Aktivierung der Proteinkinase C bedingt sein, die negative Effekte auf die Endothelfunktion und die Gefäßmuskulatur hat (114,115).

Weitere mögliche Ursachen sind das vermehrte Vorliegen von oxidativem Stress (113,116-117), die vermehrte Bildung von Adhäsionsmolekülen (118,119) und die aufgrund der Insulinresistenz vorliegende Hypertriglyzeridämie (120). Folgen der zunehmenden Arteriosklerose sind insbesondere mikroangiopathische Schädigungen, z.B. an Augen, Nieren und dem Nervensystem und makroangiopathische Veränderungen, die ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle und Erkrankungen der peripheren Arterien mit sich führen.

2 ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN

Ziel der Promotion ist es, anhand der Daten der DELIGHT-Studie (Delay of Impaired Glucose Tolerance by a Healthy Lifestyle Trial) Parameter zu identifizieren, die das Risiko für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms, einer IFG (impaired fasting glucose), einer IGT (impaired glucose tolerance) und eines Diabetes mellitus Typ 2 aufzeigen.

Um diese Parameter zu identifizieren, werden die Korrelationen der Inzidenz eines metabolischen Syndroms und der Inzidenz von IFG, IGT und/oder eines neu manifestierten, bisher nicht bekannten und daher nicht behandelten Diabetes mellitus, die als Prädiabetes zusammengefasst werden, für das Kollektiv der DELIGHT-Studie mit den Häufigkeiten einzelnen oder kombiniert für die Parameter Taillenumfang, Körpergewichtsentwicklung und Bluthochdruck berechnet.

Im Einzelnen soll untersucht werden:

- in wieweit das Vorliegen eines erhöhten Taillenumfangs mit der Inzidenz eines metabolischen Syndroms, erhöhter Nüchternblutzuckerwerte oder einer gestörten Glukosetoleranz korreliert.
- ob und in wieweit das gemeinsame Vorliegen eines erhöhten Taillenumfangs mit den Risikofaktoren erhöhter Blutdruck und/ oder Körpergewichtszunahme von 5 bzw. 10 kg, mit der Inzidenz eines metabolischen Syndroms, erhöhten Nüchternblutzuckerwerten, oder einer gestörten Glukosetoleranz besser als ein erhöhter Taillenumfang allein korreliert.

Außerdem soll überprüft werden, wie gut die Risikoeinschätzungen nach „FINDRISK“ (125) und de „EPIC-Score“ (128), einen Diabetes mellitus zu entwickeln, mit den ermittelten Blutzuckerwerten bei den DELIGHT-Probanden korrelieren.

3 MATERIALIEN UND METHODEN

3.1 DESIGN DER DELIGHT- STUDIE

Die **DELIGHT**-Studie (**Delay of Impaired Glucose Tolerance by a Healthy Lifestyle Trial**) ist eine Machbarkeitsstudie zur Diabetesprävention. Sie wurde von der AOK Schleswig-Holstein, die die Studie mit der Präventionsinitiative „Gesund leben- Diabetes vermeiden“ begleitete, finanziert.

In der **DELIGHT**-Studie wurden 300 Frauen und Männer in fünf Betrieben Schleswig-Holsteins (AOK Schleswig-Holstein Kiel-Wellsee, Hobby Wohnwagenwerk Fockbek/Rendsburg, Flensburger Schiffbaugesellschaft FSG, Campbells Germany GmbH Lübeck, Ethicon Johnson & Johnson Medical GmbH Norderstedt) auf das Vorliegen eines Prädiabetes, definiert als IFG (impaired fasting glucose) und/ oder IGT (impaired glucose tolerance) und/oder Diabetes mellitus Typ 2 untersucht.

Die Mitarbeiter der teilnehmenden Firmen wurden über die Ziele und die Möglichkeit der Teilnahme an der Eingangsuntersuchung der DELIGHT-Studie aufgeklärt, deren Hauptziel die Detektion eines bisher unbekanntem Prädiabetes war. Um das primäre Screening von mehreren tausend Betriebsangehörigen machbar zu gestalten, wurden Interessierte gebeten, mit zur Verfügung gestellten Maßbändern selbst ihren Taillenumfang auszumessen. Frauen mit einem Taillenumfang von 80 cm und Männer mit einem Taillenumfang von 94 cm oder höher, konnten an der Eingangsuntersuchung teilnehmen. Die Selbstmessung der Teilnehmer war mit 96% richtiger Zuordnung in die Referenzgruppe sehr präzise.

Die Referenz für Taillengrenzwerte (121,122) wurde von 241 der 300 Mitarbeiter (137 Frauen, 104 Männer) erfüllt, die sich nach der Selbstmessung zum Screening meldeten. Interessierte, deren Taillenumfang knapp unter den definierten Grenzwerten lag, schlossen wir ebenfalls in die DELIGHT-Studie ein. Sie bildeten eine Art Kontrollgruppe.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren das Vorliegen einer Schwangerschaft und ein bekannter Diabetes mellitus.

Die Eingangsuntersuchung beinhaltete:

- anthropometrische Messungen (3.1.1)
- die Bestimmung des Gesamtkörperfetts und des prozentualen Körperfettanteils (3.1.2)
- die Messung von Puls und Blutdruck (3.1.3)
- laborchemische Bestimmungen
- Fragebögen (3.1.4)

Die anthropometrischen Werte umfassten:

- Taillenumfang (in cm)
- Körpergewicht (in kg)
- Körpergröße (in cm)

Die Teilnehmer erhielten zwei umfangreiche Fragebögen, in die die Fragen von FINDRISK (125) und des EPIC-Score (128) integriert waren. Bei jedem Teilnehmer wurde der Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und die Triglyceride bestimmt. Im Anschluss daran wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) (3.1.5.) durchgeführt.

Die Studienteilnehmer, bei denen eine gestörte Glukosetoleranz oder ein Diabetes mellitus festgestellt wurde, erhielten Aufklärung über die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse und die Möglichkeiten für therapeutische Interventionen. Diesen, im Verlauf als Prädiabetiker bezeichneten Untersuchten, wurde angeboten, über drei Jahre kostenfrei an Kursen zu Ernährungsberatung und körperlicher Aktivität mit praktischer Anleitung zum „Walking“, und an Folgeuntersuchungen nach 6, 12, 24 und 36 Monaten teilzunehmen.

Zu Beginn der Kurse wurden bei allen Teilnehmern die Herzfrequenz nach dreiminütiger Fahrrad-Ergometer-Belastung von 50 Watt, und sich anschließender ebenfalls dreiminütiger Belastung von 100 Watt, falls dies von den Teilnehmern erreicht wurde, bestimmt.

Bei den Folgeuntersuchungen wurden die bei dem ersten Screening erfassten stoffwechselrelevanten Laborparameter und anthropometrischen Messgrößen untersucht. Zusätzlich wurden nach 12 und 36 Monaten die Herzfrequenz nach Fahrrad-Ergometer-Belastung wie bei der Eingangsuntersuchung bestimmt und die Fragen zu Ernährungsgewohnheiten, psychischem Befinden und körperlicher Aktivität gestellt.

3.1.1 Taillenumfangsmessungen

Der Taillenumfang wurde genau in der Mitte zwischen Rippenbogen und Beckenknochen mit einem flexiblen Maßband gemessen.

3.1.2 Körpergewicht und Körpergewichtsentwicklung

Das Körpergewicht wurde mit einer elektronischen Messwaage mit einer Präzision von 0,1 kg bestimmt. Die Probanden blieben während der Körpergewichtsmessung angezogen, wurden jedoch gebeten, sich schwerer Kleidungsstücke und Gegenstände zu entledigen und die Schuhe auszuziehen. Die Entwicklung des Körpergewichts wurde durch anamnestische Angaben zu Körpergewicht in 10 Jahres-Intervallen seit dem 20. Lebensjahr und durch die Körpergewichtsmessung im Rahmen der Screeninguntersuchungen aufgezeigt.

3.1.3 Bestimmung des Gesamtkörperfetts und des prozentualen Körperfettanteils

Das Gesamtkörperfett und der prozentuale Körperfettanteil wurden mit Hilfe einer Impedanzmessung mit dem Omron BF 300 Körperfett-Messgerät bestimmt. Der bioelektrischen Impedanzmessung liegt die Eigenschaft des menschlichen Körpergewebes zugrunde, elektrischen Strom zu leiten. Die fettfreie Körpermasse oder genauer ihr Wasseranteil, bildet durch ihren Elektrolytgehalt das leitfähige Körpermedium, während sich das Körperfettgewebe dem elektrischem Strom gegenüber als Isolator verhält. Somit kann anhand des gemessenen Körperwiderstands gegen einen Stromfluss von definierter Frequenz und Stärke auf die Masse oder den Anteil an leitfähiger Substanz geschlossen und damit im Umkehrschluss der prozentuale Anteil des Fettgewebes bestimmt werden.

3.1.4 Puls und Blutdruckmessungen

Blutdruck und Puls wurden, nachdem die Studienteilnehmer etwa fünf Minuten in sitzender Position geruht hatten, nach der Methode von Riva Rocci gemessen. Jeweils drei Blutdruckmessungen wurden durchgeführt, wobei der Durchschnitt der zweiten und dritten Messung in die Analysen einging.

Gemäß der WHO (100) wurden diejenigen Studienteilnehmer, die die Einnahme antihypertensiver Medikation angaben oder bei denen Blutdruckwerte systolisch ≥ 140 oder diastolisch ≥ 90 mm Hg gemessen wurden, als Hypertoniker klassifiziert.

3.1.5 Fragebögen

Jeder Studienteilnehmer musste schriftlich zwei umfangreiche Fragebögen mit Fragen zu Ernährungsgewohnheiten, zum aktuellen physischen und psychischen Befinden, zur Krankheits-, Medikamenten-, Sozial- und Familienanamnese, zu Umfang und Art der körperlichen Aktivität sowie zur familiären Belastung mit Diabetes mellitus beantworten.

Diese Fragen basierten auf zwei evaluierten Fragebögen des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung, wie sie auch in der EPIC-Studie eingesetzt werden (123), erweitert um evaluierte Fragen zum Essverhalten und dem subjektiven Gesundheitsbefinden.

3.1.6 Oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT)

Bei jedem Teilnehmer wurde der Nüchternblutzucker bestimmt und anschließend ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Nach der Blutentnahme zur Nüchtern-Blutzucker-Bestimmung nahmen alle Teilnehmer 75 Gramm, in 300 ml Flüssigkeit aufgelöste Glukose in einem Fertigpräparat der Firma Roche zu sich. Die Flüssigkeit sollte innerhalb von fünf Minuten ausgetrunken werden. Zwei Stunden nach Einnahme dieser Zucker-Lösung erfolgte eine zweite Blutentnahme, um zu bestimmen, in welchem Ausmaß die zugeführte Zuckermenge innerhalb dieses Zeitraumes abgebaut werden konnte.

Da es nicht allen Teilnehmern möglich war, eine zweistündige Ruhepause einzuhalten, wie der orale Glukose-Toleranz-Test vorschreibt, wurden diejenigen Teilnehmer, die arbeiten mussten, gebeten, das Maß ihrer körperlichen Aktivität bis zur abschließenden Blutentnahme möglichst gering zu halten. An diese Teilnehmer wurden aus Sicherheitsgründen schnell resorbierbare Traubenzucker (DEXTRO-Energeen-Plättchen) verteilt, um einer eventuellen Unterzuckerung am Arbeitsplatz schnell und selbstständig entgegenwirken zu können. Bei Gebrauch wurde der Blutzucker nach zwei Stunden nicht verwertet.

3.2 FINDRISK

Der Fragebogen FINDRISK wurde 1987 im Rahmen der National FINDRISK Study in Helsinki von Jaana Lindström und Jaako Tuomilehto entwickelt (126,127). Insgesamt 4435 nicht an Diabetes mellitus Erkrankte, ansonsten zufällig ausgewählte finnische Teilnehmer im Alter zwischen 35 und 64 Jahren wurden nach Alter, Body-Mass-Index, Taillenumfang, dem täglichen Maß an körperlicher Aktivität, Obst- und Gemüsekonsum, erhöhtem Blutdruck oder erhöhten Blutzuckerwerten in der Vorgeschichte befragt.

Anhand des nationalen Krankenversicherungsregisters konnte festgestellt werden, dass sich bei 182 Teilnehmern dieser Kohorte im Verlauf von 10 Jahren ein medikamentös behandlungspflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 manifestierte. Aus den Angaben dieser Teilnehmer wurde mithilfe mathematischer Verfahren (multivariablen Regressionsanalysen) der Risikoscore FINDRISK entwickelt.

FINDRISK umfasst Fragen nach: Alter, Taillenumfang, familiärer Belastung mit Diabetes mellitus, täglicher körperlicher Aktivität, täglichem Gemüse- und Obstkonsum, erhöhtem Blutdruck, oder erhöhter Blutzuckerwerte in der Vergangenheit. Diesen abgefragten Diabetes-Risikofaktoren, werden je nach Vorliegen und Ausprägung Punktwerte zugeordnet. Die Skala der Gesamtpunktzahl reicht hierbei von 0 bis 26 Punkten. Auf der Grundlage der Punktwerte, der im Beobachtungszeitraum an Diabetes erkrankten Untersuchten der National FINDRISK Study, wurde das Risiko, innerhalb von zehn Jahren an Diabetes mellitus zu erkranken, abgeschätzt.

Den individuell durch Ausfüllen des Fragebogens bestimmbareren Punktwerten sind die folgenden Kategorien, mit dazu gehöriger prozentualer Abschätzung des Risikos für eine Neuerkrankung an Diabetes mellitus Typ-2 innerhalb der nächsten zehn Jahre, zugeordnet.

< 7	Punkte	niedriges Risiko	1 %
7-11	Punkte	leicht erhöhtes Risiko	4 %
12-14	Punkte	Mittleres Risiko	18 %
15-20	Punkte	Hohes Risiko	33 %
> 20	Punkte	sehr hohes Risiko	50 %

Grundlage für die Berechnungen der DELIGHT-Probanden ist die adaptierte, deutsche Version von FINDRISK (128).

Da nach dem Verzehr von Roggenbrot nicht explizit gefragt wurde, wie in FINDRISK verlangt, wurden alle Probanden, die nicht täglich Obst oder Gemüse essen, aber den täglichen Verzehr von Vollkornbrot angaben, mit 0 Punkten gewertet.

3.3 DER DEUTSCHE DIABETES RISIKO-SCORE (EPIC-SCORE)

Das Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke unter Leitung von Herrn Professor Joost publizierte 2009 den deutschen Diabetes Risikoscore (EPIC-Score), der auf der Grundlage von Studiendaten der Potsdamer EPIC Studie erstellt worden ist (123). Ziel des EPIC-Score ist es, durch das Ausfüllen einfacher, auch für den Laien verständlicher Fragen, das 5-Jahres Risiko, an Typ 2-Diabetes zu erkranken, abzuschätzen.

Die EPIC–Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) ist eine, seit 1992 in zehn europäischen Ländern mit insgesamt 519.000 Teilnehmern durchgeführte prospektive Studie, die die Beziehungen von Ernährungsverhalten und dem Auftreten von Krankheiten (insbesondere Krebserkrankungen) mit Hilfe von anthropometrischen Messungen, Interviews, Follow-up-Fragebögen und medizinischen Aufzeichnungen untersuchen sollte (128).

In der Potsdamer EPIC-Studie konnten vollständige Datensätze von 9729 männlichen und 15438 weiblichen Teilnehmern aus der Potsdamer Allgemeinbevölkerung im Alter zwischen 35 und 65 Jahren für einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren gewonnen werden. Die Eingangsuntersuchung beinhaltete anthropometrische Messungen, eine ausführliche Sozial-, Krankheits- und Raucheranamnese, sowie detaillierte, validierte Fragen zu aktuellem körperlichen Empfinden und aktueller Medikation, Essverhalten inklusive Abschätzung der Essportionen und körperlicher Aktivität. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, ärztlich bestätigte Neuerkrankungen an Diabetes mellitus Typ 2 zu melden. Außerdem wurden alle 2-3 Jahre die initial verwendeten Fragen in Follow-up-Fragebögen erneut gestellt. 849 Untersuchte dieser Kohorte gaben im Zeitraum von 7 Jahren eine ärztlich bestätigte Neumanifestation eines Typ 2-Diabetes an.

Mit Hilfe von Multivarianzanalysen wurden Koeffizienten entsprechend den unterschiedlichen Bedeutungen einzelner Faktoren für die Manifestation eines Typ 2-Diabetes berechnet und eine komplexe Gleichung zur Abschätzung des individuellen Diabetes-Risikos erstellt (123). Diese Berechnungen werden in der online-Version des Tests automatisch durchgeführt.

Der EPIC-Score gibt für den Punktebereich zwischen 423 und 658 Punkten folgende prozentuale Abschätzung des Risikos einer Neuerkrankung an Diabetes mellitus Typ-2 innerhalb der nächsten fünf Jahre an (121):

Score	Risiko (%)
< 423	< 1
423 - < 493	1 - < 2
493 - < 534	2 - < 3
534 - < 586	3 - < 5
586 - < 658	5 - < 10
≥ 658	≥ 10

Für die Berechnung der EPIC-Score-Werte der DELIGHT-Probanden muss berücksichtigt werden, dass das Ausmaß körperlicher Aktivität wie Gartenarbeit und Radfahren nicht explizit abgefragt wurde. In die Berechnungen gingen stattdessen die für praktizierten Sport angegebenen Zeiten ein.

4 ERGEBNISSE

4.1 CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENKOHORTE

Von 300 Männern und Frauen, die an der Eingangsuntersuchung teilnahmen, erfüllten 241 die Referenz für die Taillengrenzwerte. In Tabelle 6 sind Werte der Eingangsuntersuchung dieser Teilnehmer als Gesamtkohorte, in Tabelle 7 klassifiziert in Prädiabetiker (etwa 1/3 dieser Untersuchten) und Teilnehmer mit Normoglykämie wiedergegeben. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer beträgt sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen 44 Jahre. Etwa die Hälfte aller männlichen und knapp 40% der weiblichen Untersuchten wurden als Hypertoniker eingestuft. Bei den Prädiabetikern sind dies sogar 2/3 der männlichen und die Hälfte der weiblichen Teilnehmer.

Die durchschnittlichen Werte für das Körpergewicht, das prozentuale Körperfett und den Taillenumfang sind bei den Prädiabetikern höher als bei den Untersuchten mit Normoglykämie. Die Prädiabetiker sind trotz eines männlichen und vier weiblichen normalgewichtigen Untersuchten im Durchschnitt gemäß WHO-Kriterien adipös (124).

Tabelle 6: Charakterisierung DELIGHT-Studienkohorte

	Männer	Frauen
Teilnehmer (Anzahl)	104	137
Durchschnittsalter (Jahre)	44	44
Prädiabetes (%)	28,2	30,3
IFG + IGT (%)	26,0	27,3
Diabetiker (%)	2,2	3,0
Hypertoniker (%)	49,0	39,0

Tabelle 7: Charakterisierung der DELIGHT-Studienkohorte klassifiziert in Teilnehmer mit Normoglykämie und Prädiabetiker

	Normoglykämie	Prädiabetes
Anzahl: Männer	66	38
Anzahl: Frauen	87	50
Körpergewicht (kg) : Männer	97,0 ± 11,9	99,6 ± 14,5
Körpergewicht (kg) : Frauen	78,2 ± 11,8	83,8 ± 17
BMI (kg/m ²) : Männer	29,2 ± 3,1	30,6 ± 3,5
BMI (kg/m ²) : Frauen	29,1 ± 5,1	31,3 ± 5,7
prozentuales Körperfett (%) : Männer	23,7 ± 5,1	27,3 ± 4,9
prozentuales Körperfett (%) : Frauen	33,6 ± 6,6	36,8 ± 6,2
Hypertonus (%) : Männer	40,0	65,8
Hypertonus (%) : Frauen	30,2	52,0
Taillenumfang (cm) : Männer	103 ± 7,7	106,3 ± 9,9
< 94 cm (%)	86,2	13,8
≥ 94 - < 102 cm (%)	67,9	32,1
≥ 102 cm (%)	58,8	41,2
Taillenumfang (cm) : Frauen	90,6 ± 8,9	96,0 ± 11,0
< 80 cm (%)	79,3	20,7
≥ 80 - < 88 cm (%)	77,8	22,2
≥ 88 cm (%)	56,0	44,4

4.2 KÖRPERGEWICHTSENTWICKLUNG

In Tabelle 8 sind die Körpergewichtsentwicklungen bei den Teilnehmern mit Normoglykämie und mit Prä-Diabetes dargestellt. Sowohl bei den prädiabetischen Männern als auch bei den prädiabetischen Frauen zeigen sich zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr die größten durchschnittlichen Körpergewichtszunahmen. Bei den prädiabetischen Männern ist der Unterschied der Körpergewichtszunahme im Vergleich zu den normoglykämischen Teilnehmern zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr am ausgeprägtesten. Bei den prädiabetischen Frauen ist dies zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr der Fall. In diesen Zeitintervallen liegen jeweils auch die größten Unterschiede des absoluten Körpergewichts zwischen Prädiabetikern und Teilnehmern bzw. Teilnehmerinnen mit Normoglykämie vor.

Tabelle 8: Entwicklung des Körpergewichts

	Normoglykämie	Prädiabetes
im Alter von 20 Jahren		
Anzahl (n): Gesamt /Männer /Frauen	131/ 55/ 76	74/ 33/ 41
Körpergewicht (kg ± 1SD): Gesamt	67,9 ± 13,9	68,7 ± 12,8
Körpergewicht (kg ± 1SD): Männer	78,3 ± 9,8	79,1 ± 8,6
Körpergewicht (kg ± 1SD): Frauen	60,3 ± 11,3	60,4 ± 8,8
im Alter von 30 Jahren		
Anzahl (n): Gesamt /Männer /Frauen	130/ 56 / 74	72/ 33/ 39
Körpergewicht (kg ± 1SD): Gesamt	75,0 ± 15,1	77,3 ± 16,6
Körpergewicht (kg ± 1SD): Männer	85,9 ± 11,8	87,7 ± 12,5
Körpergewicht (kg ± 1SD): Frauen	66,7 ± 11,8	68,6 ± 14,4
im Alter von 40 Jahren		
Anzahl (n): Gesamt /Männer /Frauen	90/ 36/ 54	58/ 27/ 31
Körpergewicht (kg ± 1SD): Gesamt	76,7 ± 14,5	80,8 ± 15,7
Körpergewicht (kg ± 1SD): Männer	88,4 ± 10,6	89,7 ± 11,3
Körpergewicht (kg ± 1SD): Frauen	68,9 ± 11,2	73,1 ± 14,9
Im Alter von 50 Jahren		
Anzahl (n): Gesamt /Männer /Frauen	39/ 15/ 23	30/ 15/ 15
Körpergewicht (kg ± 1SD): Gesamt	82,4 ± 13,1	87,5 ± 16,2
Körpergewicht (kg ± 1SD): Männer	91,6 ± 10,5	97,5 ± 13,6
Körpergewicht (kg ± 1SD): Frauen	76,1 ± 10,9	77,5 ± 12,1
Im Alter von 60 Jahren		
Anzahl (n): Gesamt /Männer /Frauen	1/ 0/ 1	3/ 3/ 0
Körpergewicht (kg ± 1SD): Gesamt	77	96,7 ± 25,3
Körpergewicht (kg ± 1SD): Männer		96,7 ± 25,3
Körpergewicht (kg ± 1SD): Frauen	77 ± 0	

4.3 VERTEILUNG VON TEILNEHMERN MIT METABOLISCHEM SYNDROM UND KONTROLLEN NACH TAILLENUMFANG UND KÖRPERGEWICHTSZUNAHME VON + 5 KG UND + 10 KG

Die Abbildungen 1-10 und Tabelle 9 und 10 zeigen die prozentuale Verteilung der männlichen und weiblichen Teilnehmer in „Kontrollen“ und „metabolisches Syndrom“ pro Taillenumfangskategorie und innerhalb einer Taillenkategorie, unterschieden durch das zusätzliche Vorliegen der Parameter Gewichtsentwicklung + 5 und +10 kg Körpergewicht. Aufgrund der unterschiedlich großen Anzahl der Teilnehmer, die jeweils die Parameter einer Kategorie aufweisen, ist ein direkter Vergleich zwar unmöglich, eine Zunahme des prozentualen Anteils der Untersuchten mit einem metabolischen Syndrom mit Zunahme des Taillenumfangs lässt sich aber dennoch feststellen. Die deutlichste Diskrimination zwischen Kontrollen und metabolischem Syndrom findet sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen bei einem Taillenumfang von ≥ 105 cm. Das Vorliegen einer erhöhten Körpergewichtszunahme von mehr als 5 kg scheint bei Männern bei Taillenumfängen $\geq 94 - \leq 119$ cm und bei Frauen $\geq 88 - \leq 105$ cm ein zusätzlicher Parameter für eine bessere Unterscheidung in beide Gruppen zu sein.

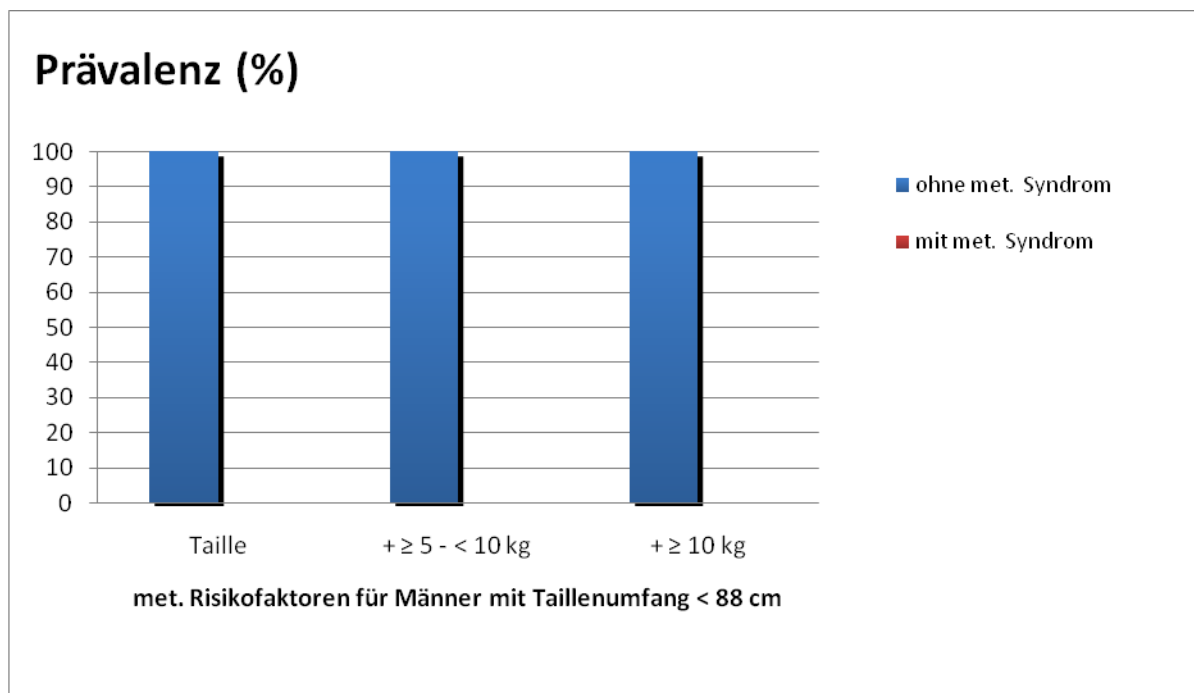


Abb. 1: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Männern mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie < 88cm

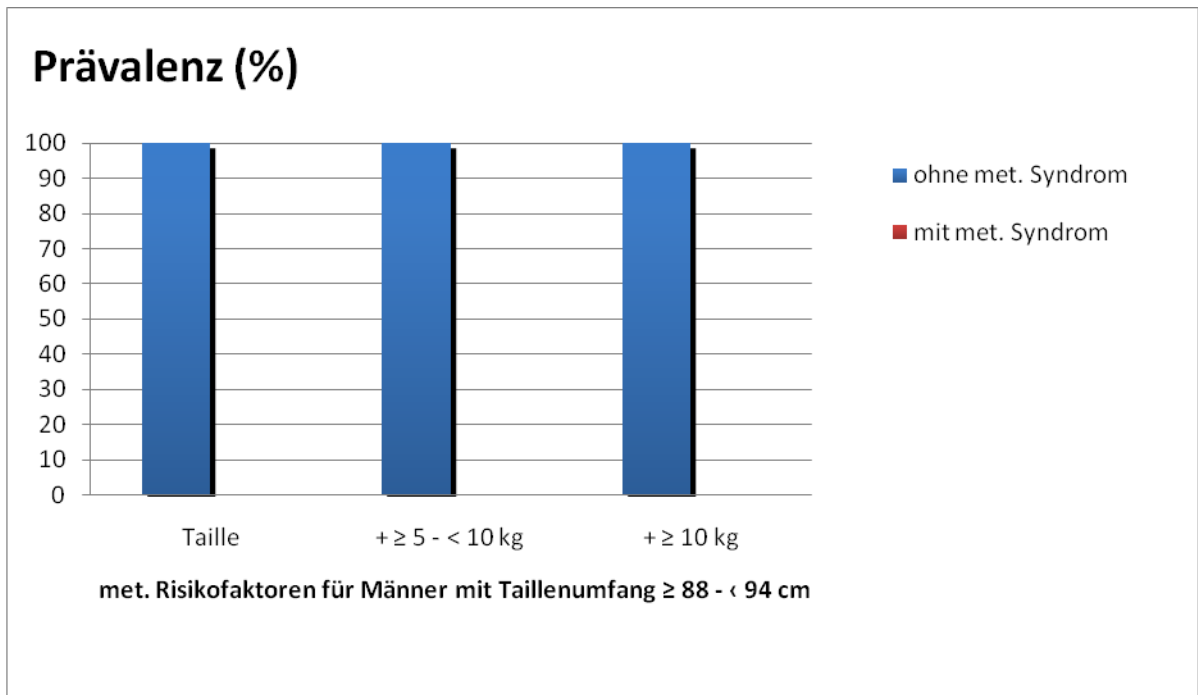


Abb. 2: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Männern mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 88 - < 94 cm

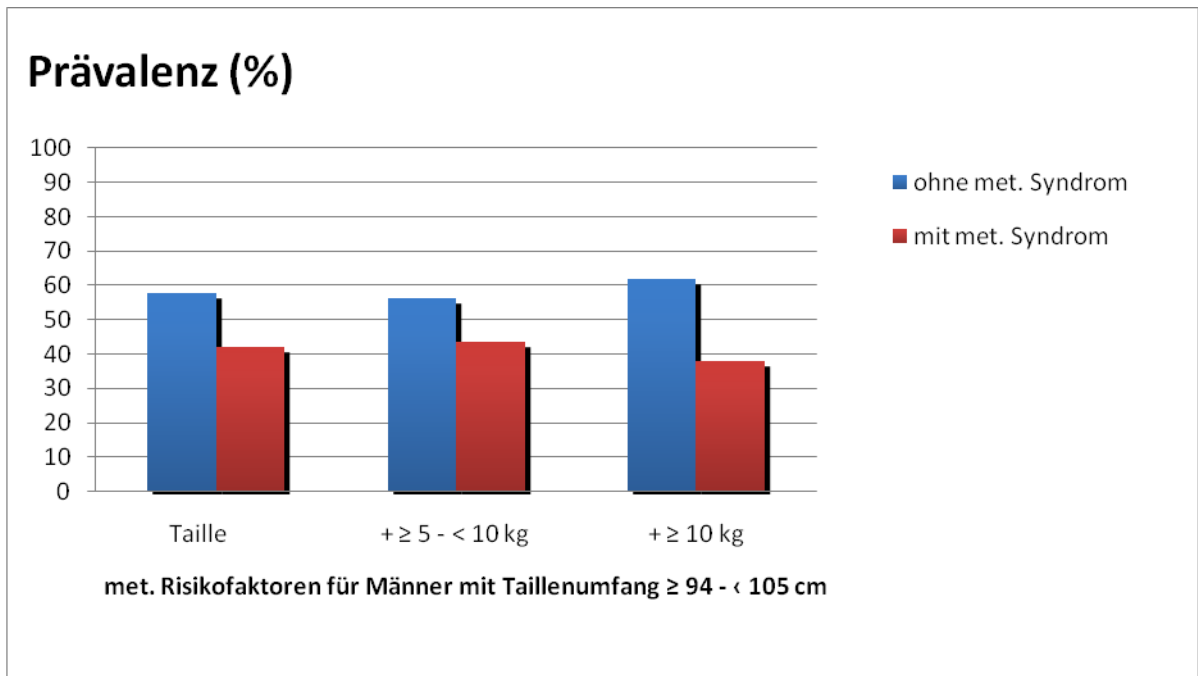


Abb. 3: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Männern mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 94 - < 105 cm

Prävalenz (%)

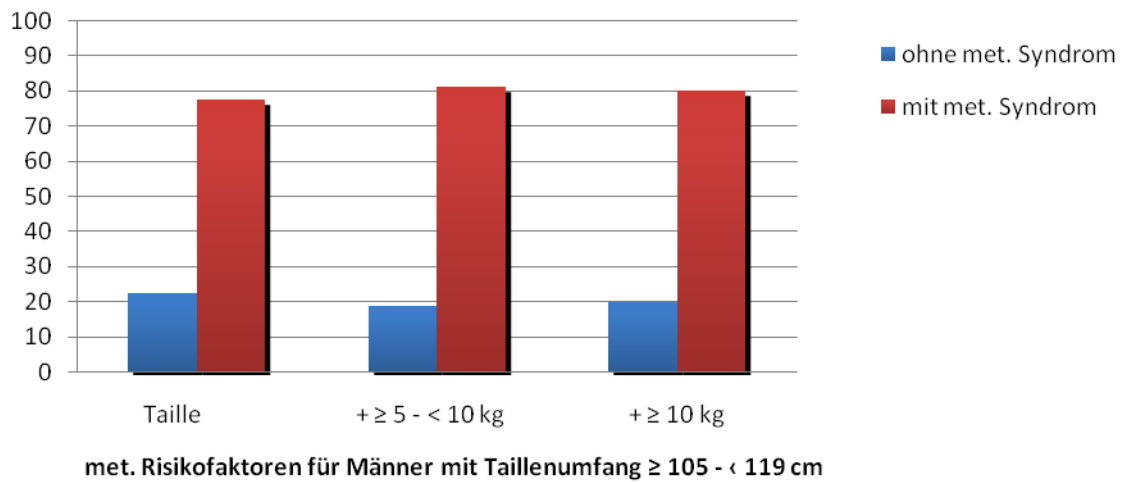


Abb. 4: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Männern mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie $\geq 105 - < 119$ cm

Prävalenz (%)

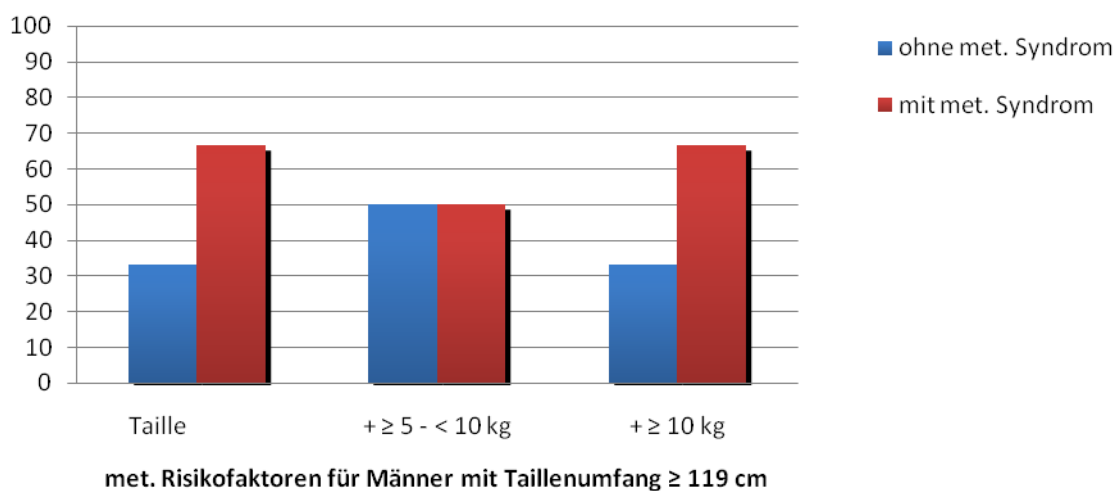


Abb. 5: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Männern mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 119 cm

Prävalenz (%)

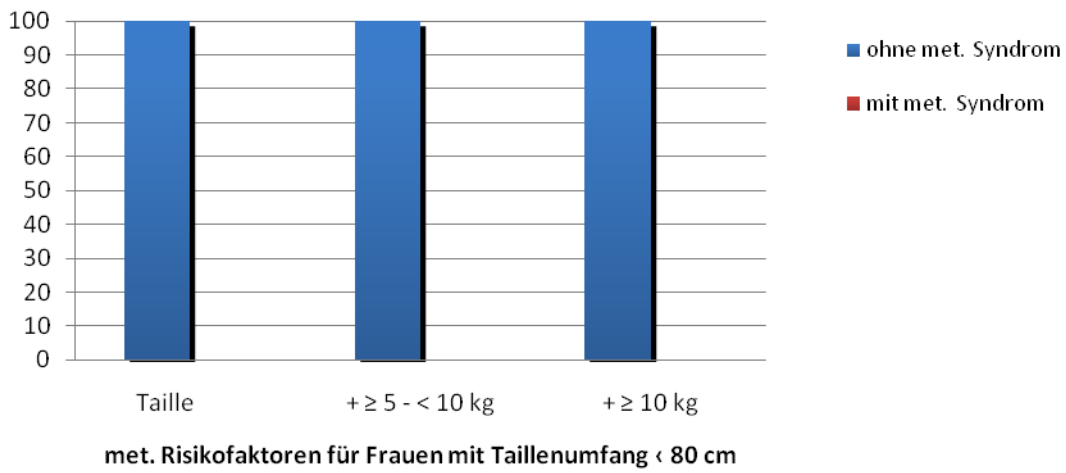


Abb. 6: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Frauen mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie < 80cm

Prävalenz (%)

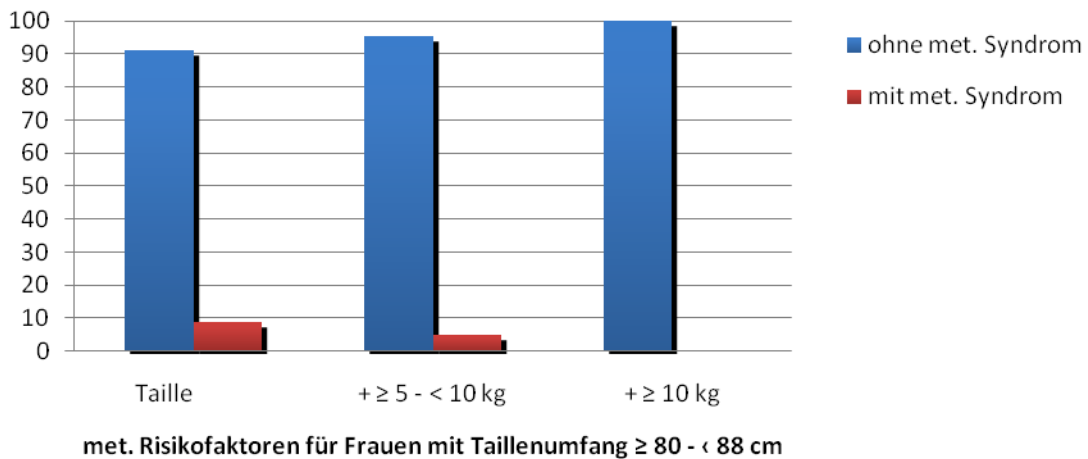


Abb. 7: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Frauen mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 80 - < 88 cm

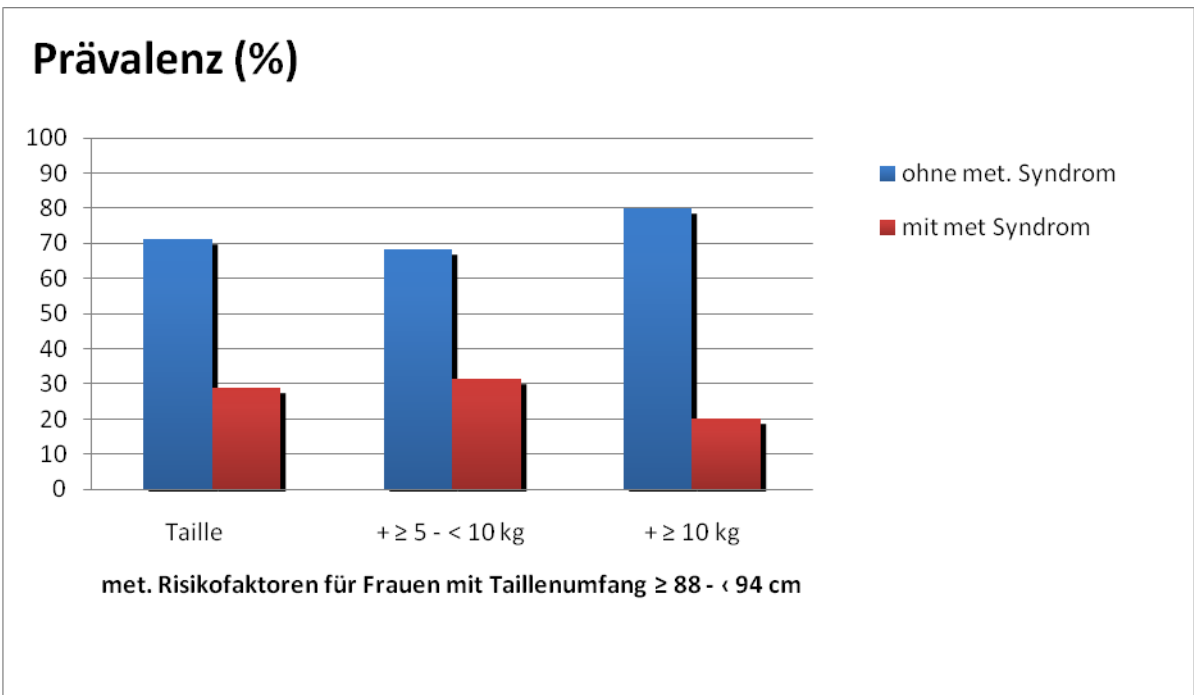


Abb. 8: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Frauen mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 88 - < 94 cm

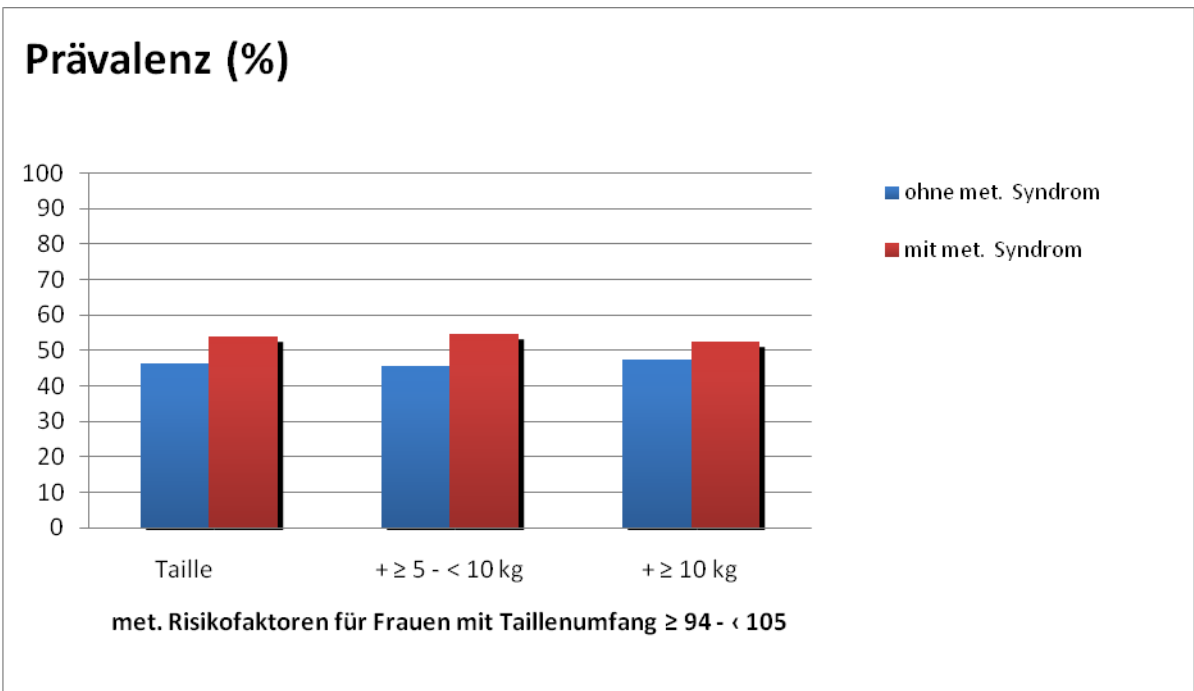


Abb. 9: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Frauen mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 94 - < 105 cm

Prävalenz (%)

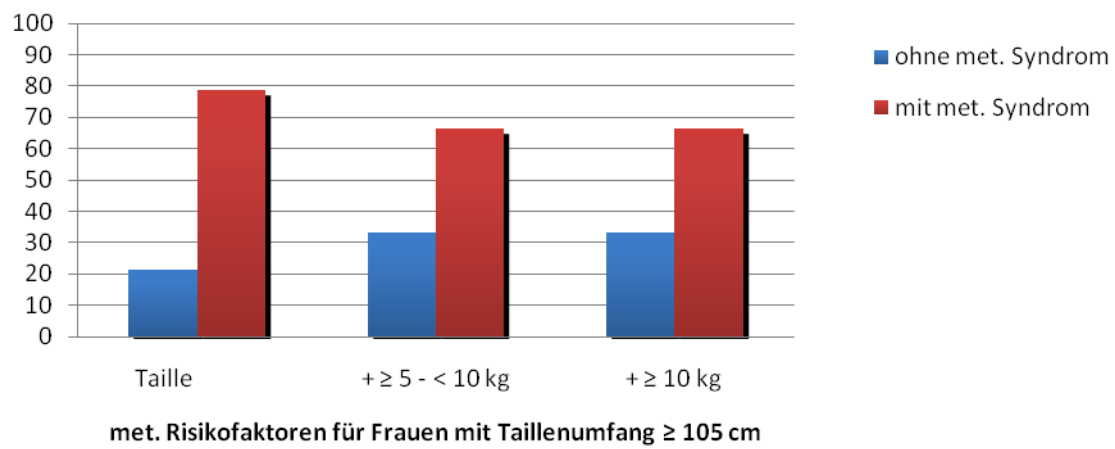


Abb. 10: Prozentuale Verteilung von Kontrollen und Frauen mit metabolischem Syndrom mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 105 cm

Tabelle 9: Männer Taillenumfangskategorien + Risikofaktoren für metabolisches Syndrom

Metabolisches Syndrom	ohne	mit
Männer Taillenumfänge (%)		
< 88 cm	100	0
< 88 cm + ≥ 5 - < 10 kg	100	0
< 88 cm + ≥ 10 kg	0	0
≥ 88 - < 94	100	0
≥ 88 - < 94 + ≥ 5 - < 10 kg	100	0
≥ 88 - < 94 + ≥ 10 kg	100	0
≥ 94 - < 105 cm	57,8	42,2
≥ 94 - < 105 cm + ≥ 5 - < 10 kg	56,3	43,7
≥ 94 - < 105 cm + ≥ 10 kg	62,0	38,0
≥ 105 cm - < 119	22,6	77,4
≥ 105 cm - < 119 + ≥ 5 - < 10 kg	18,8	81,2
≥ 105 cm - < 119 + ≥ 10 kg	20	80
≥ 119 cm	33,3	66,6
≥ 119 cm + ≥ 5 - < 10 kg	50	50
≥ 119 cm + ≥ 10 kg	33,3	66,6

Tabelle 10: Frauen Taillenumfangskategorien + Risikofaktoren für metabolisches Syndrom

Metabolisches Syndrom	ohne	mit
Frauen Taillenumfänge (%)		
< 80 cm	100	0
< 80 cm + ≥ 5 - < 10 kg	100	0
< 80 cm + ≥ 10 kg	100	0
≥ 80 - < 88 cm	91,1	8,9
≥ 80 - < 88 cm + ≥ 5 - < 10 kg	95,2	4,8
≥ 80 - < 88 cm + ≥ 10 kg	100	0
≥ 88 cm - < 94 cm	71,1	28,9
≥ 88 cm - < 94 cm + ≥ 5 - < 10 kg	68,4	31,6
≥ 88 cm - < 94 cm + ≥ 10 kg	80	20
≥ 94 - < 105 cm	46,2	53,8
≥ 94 - < 105 cm + ≥ 5 - < 10 kg	45,5	54,5
≥ 94 - < 105 cm + ≥ 10 kg	47,4	52,6
≥ 105 cm	21,4	78,6
≥ 105 cm + ≥ 5 - < 10 kg	33,3	66,7
≥ 105 cm + ≥ 10 kg	33,3	66,7

4.4 VERTEILUNG VON TEILNEHMERN MIT PRÄDIABETES UND NORMOGLYKÄMIE NACH TAILLENUMFANG, HYPERTONUS UND KÖRPERGEWICHTSZUNAHME VON + 5 KG UND + 10 KG

Die Abbildungen 11-20 und Tabelle 11 und 12 zeigen die prozentuale Verteilung der männlichen und weiblichen Teilnehmer mit Normoglykämie und Prädiabetes unterschieden nach Taillenumfangskategorien und innerhalb einer Taillenkategorie klassifiziert durch das Vorliegen von Zusatzparametern wie Bluthochdruck, Körpergewichtszunahme von + 5 und +10 kg und deren Kombination.

Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Teilnehmer, die jeweils die Parameter einer Kategorie aufweisen, ist ein direkter Vergleich zwar unmöglich, aber Tendenzen abschätzbar.

Der prozentuale Anteil der Prädiabetiker ist bei beiden Geschlechtern in den Kategorien für den Taillenumfang im Vergleich zu Untersuchten mit Normoglykämie zu höheren Taillenkategorien verschoben. Dennoch finden sich auch unter den männlichen Teilnehmern mit einem Taillenumfang < 94 cm und bei den weiblichen Teilnehmern mit einem Taillenumfang < 80 cm Prädiabetiker.

Ein erhöhter Taillenumfang scheint sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen das wesentliche Unterscheidungskriterium für das Vorliegen eines Prädiabetes oder Normoglykämie zu sein. Zusätzlich scheint zumindest innerhalb einer jeweiligen Taillenumfangskategorie eine Körpergewichtszunahme von mehr als 5 kg, eine genauere Diskrimination zwischen Prädiabetes und Normoglykämie zu ermöglichen. Dies zeigt sich bei den Männern durchgehend in allen Taillenumfangs-Kategorien und bei weiblichen Untersuchten insbesondere bei Frauen mit einem Taillenumfang < 80cm.

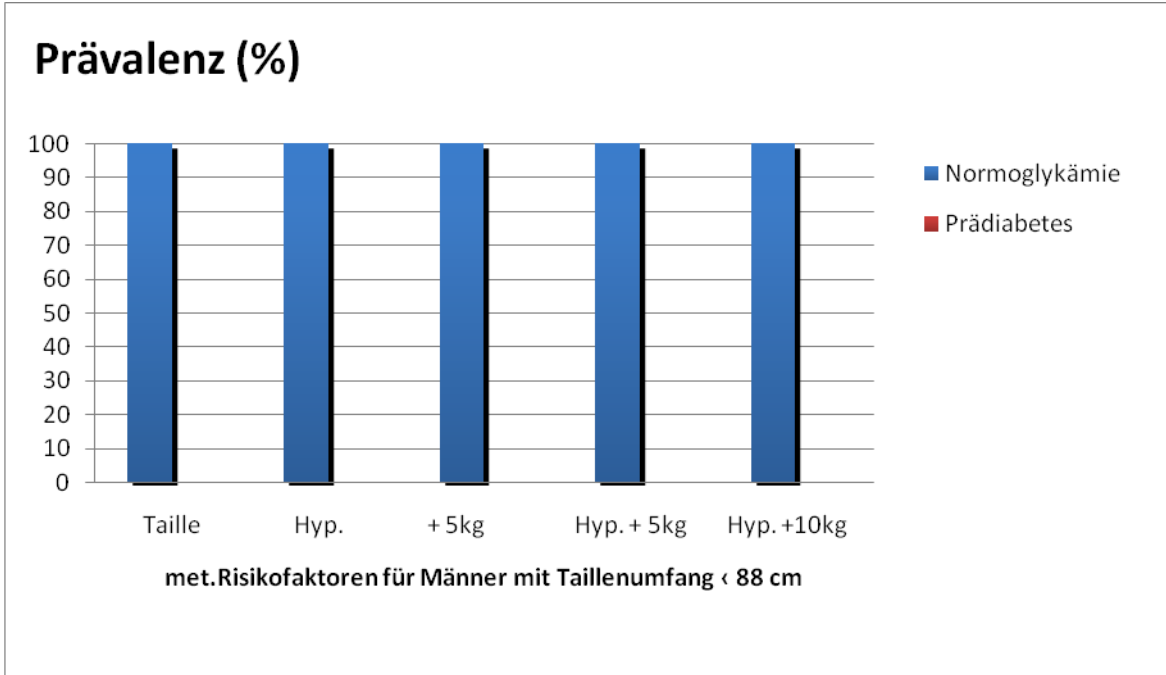


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Männer mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie < 88cm

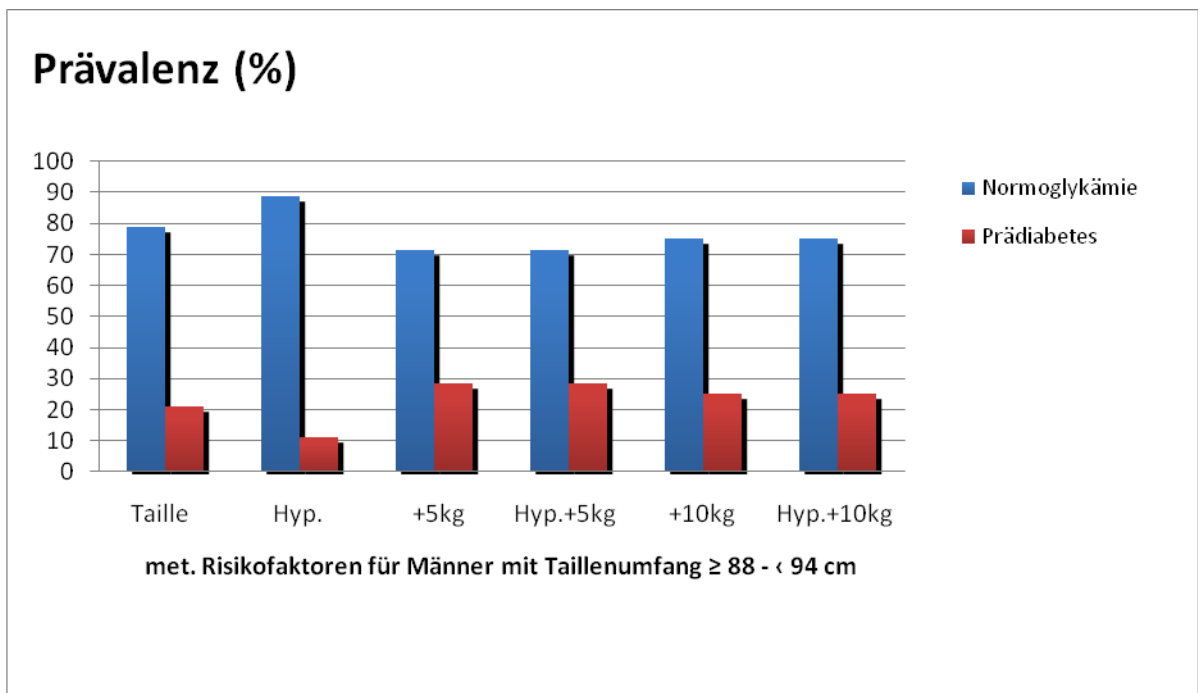


Abb. 12: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Männer mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 88cm - < 94 cm

Prävalenz (%)

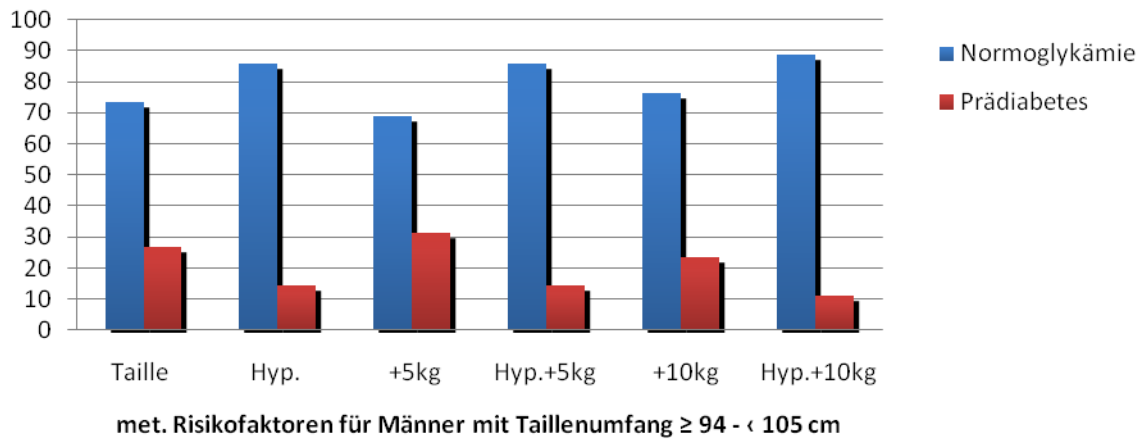


Abb. 13: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Männer mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie $\geq 94 - < 105$ cm

Prävalenz (%)

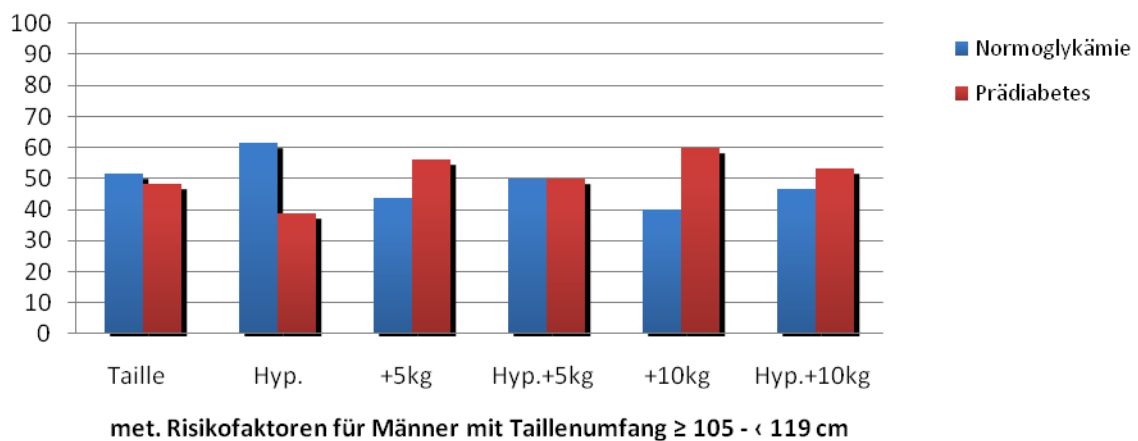


Abb. 14: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Männer mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie $\geq 105 - < 119$ cm

Prävalenz (%)

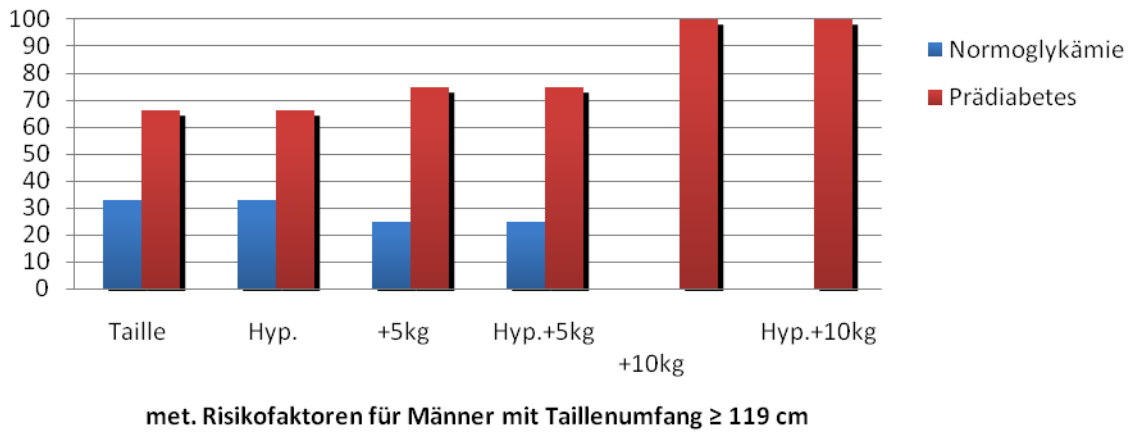


Abb. 15: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Männer mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie ≥ 119 cm

Prävalenz (%)

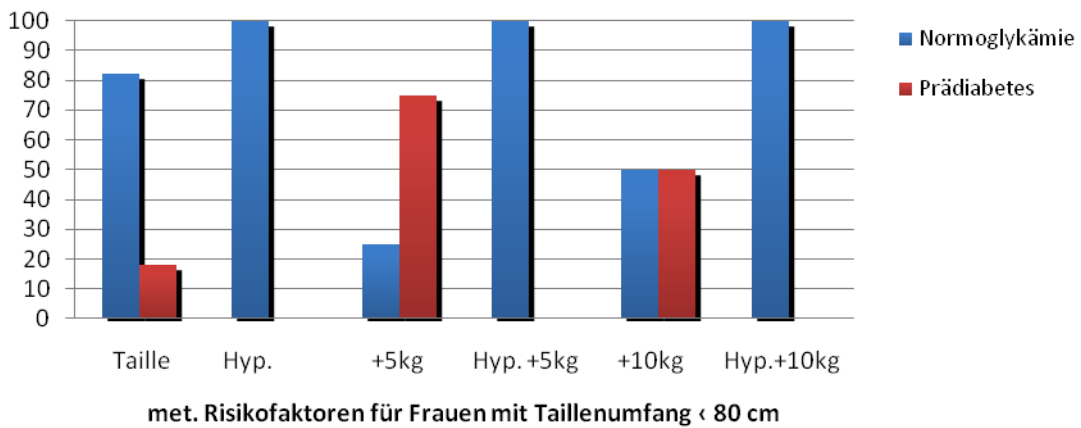


Abb. 16: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Frauen mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie < 80 cm

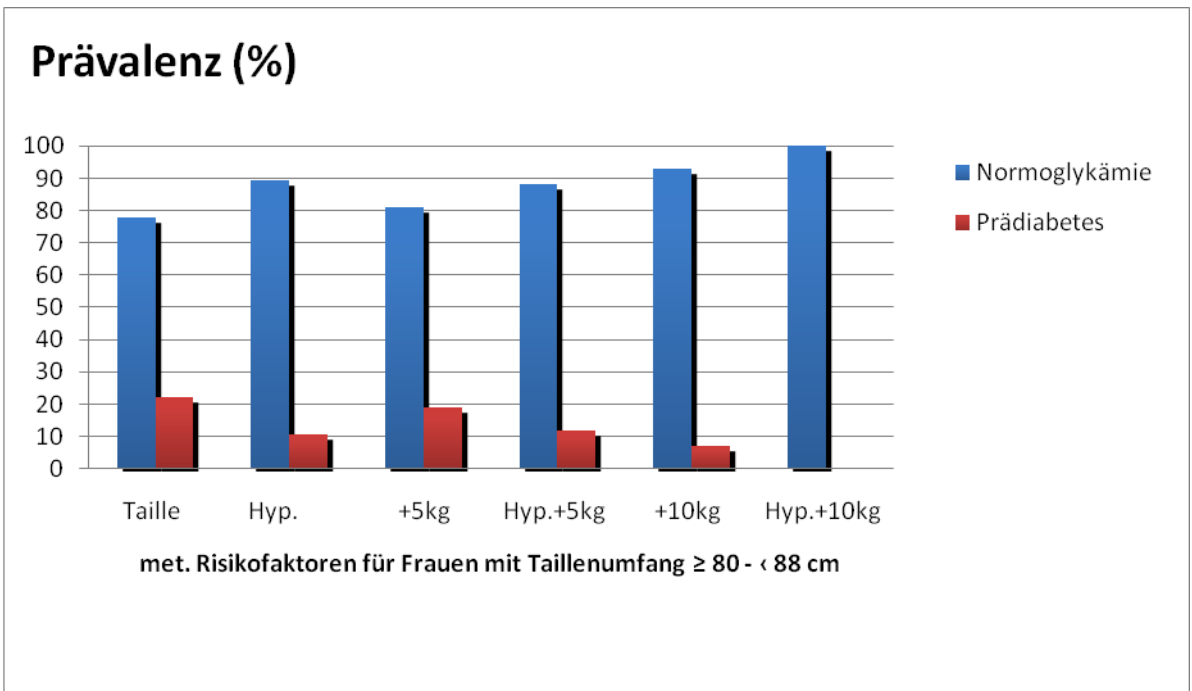


Abb. 17: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Frauen mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie $\geq 80 - < 88$ cm

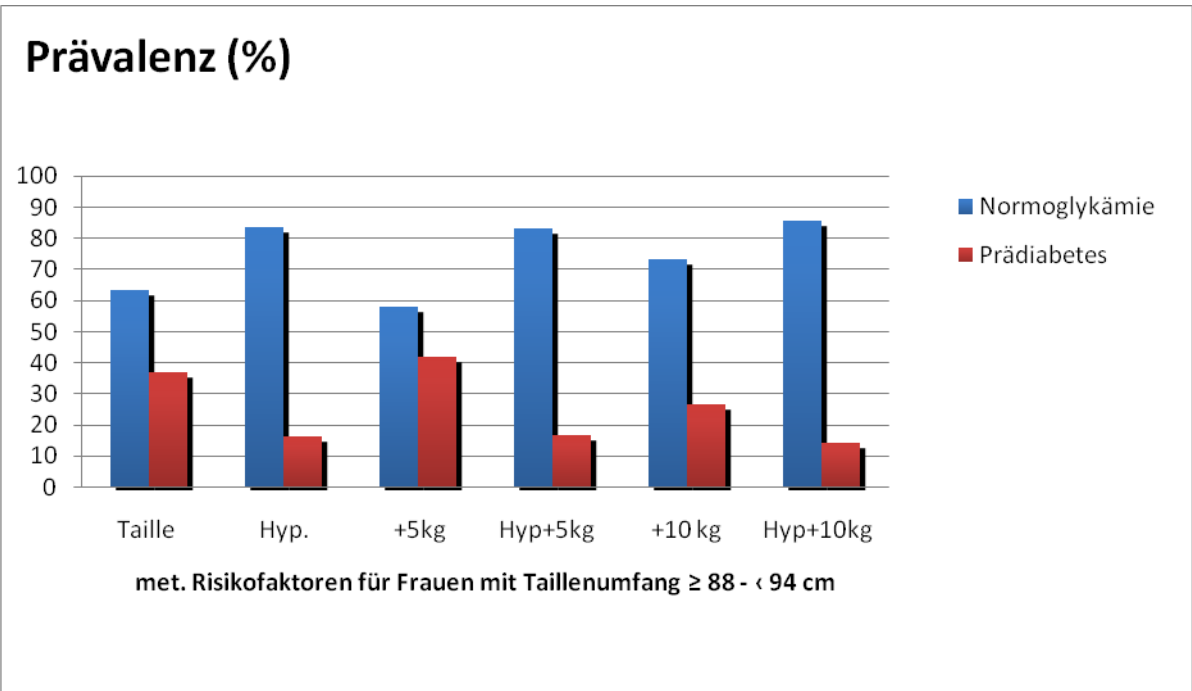


Abb. 18: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Frauen mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie $\geq 88 - < 94$ cm

Prävalenz (%)

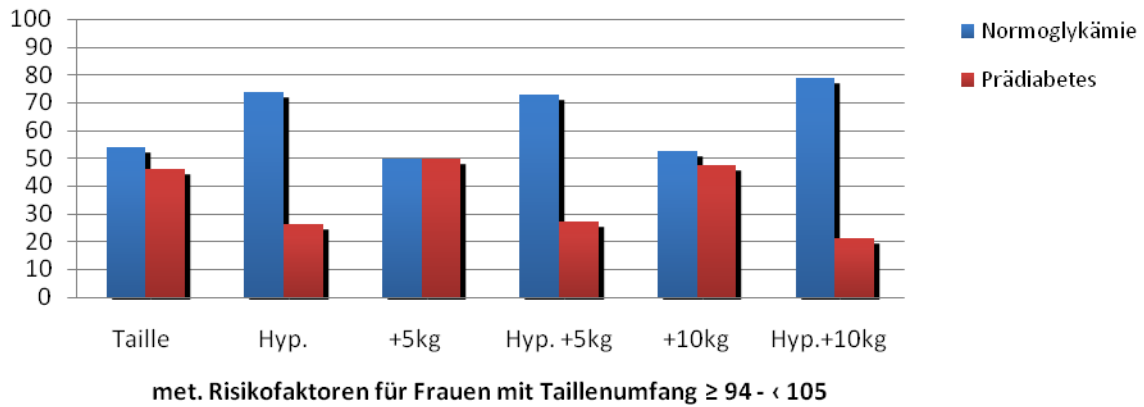


Abb. 19: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Frauen mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie $\geq 94 - < 105$ cm

Prävalenz (%)

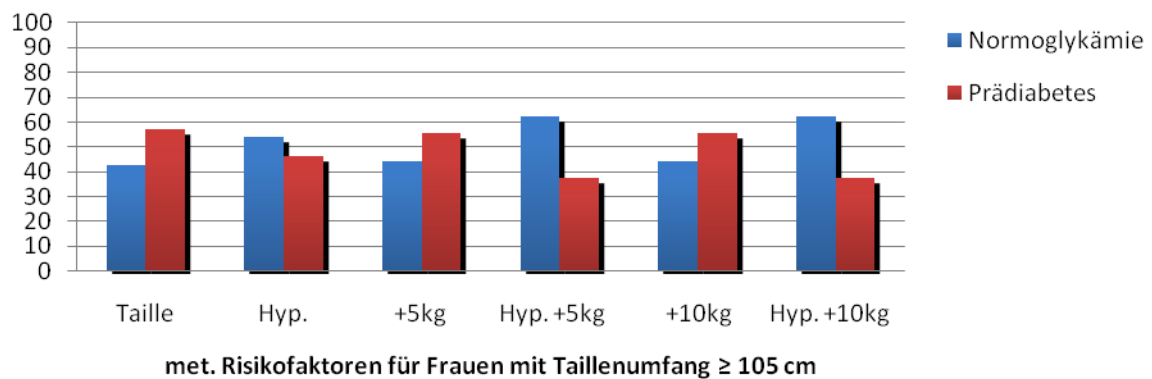


Abb. 20: Prozentuale Verteilung der prädiabetischen und der normoglykämischen Frauen mit einzelnen oder kombinierten Risikofaktoren auf die Taillenumfangskategorie > 105 cm

Tabelle 11: Taillenumfangskategorien und Risikofaktoren für Prädiabetes bei Männern

Männer Taillenumfänge (%)	Normoglykämie	Prädiabetes
< 88 cm	100	0
< 88 cm+ ≥ 5 - < 10 kg	100	0
< 88 cm + ≥ 10 kg	0	0
< 88 cm + Hypertonus	100	0
< 88 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	100	0
< 88 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	0	0
≥ 88 - < 94 cm	79,0	21,0
≥ 88 - < 94 cm + ≥ 5 - < 10 kg	71,4	28,6
≥ 88 - < 94 cm + ≥ 10 kg	75,0	25,0
≥ 88 - < 94 cm + Hypertonus	88,9	11,1
≥ 88 - < 94 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	71,4	28,6
≥ 88 - < 94 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	75	25
≥ 94 - < 105 cm	73,4	26,6
≥ 94 - < 105 cm + ≥ 5 - < 10 kg	68,8	31,2
≥ 94 - < 105 cm + ≥ 10 kg	76,5	23,5
≥ 94 - < 105 cm + Hypertonus	85,7	14,3
≥ 94 - < 105 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	85,7	14,3
≥ 94 - < 105 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	88,9	11,1
≥ 105 - < 119 cm	51,6	48,4
≥ 105 - < 119 cm + ≥ 5 - < 10 kg	43,8	56,2
≥ 105 - < 119 cm + ≥ 10 kg	40	60
≥ 105 - < 119 cm + Hypertonus	61,3	38,7
≥ 105 - < 119 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	50	50
≥ 105 - < 119 cm + Hypertonus+ ≥ 10 kg	46,7	53,3
≥ 119 cm	33,3	66,6
≥ 119 cm + ≥ 5 - < 10 kg	25,0	75,0
≥ 119 cm + ≥ 10 kg	0	100
≥ 119 cm + Hypertonus	44,4	55,6
≥ 119 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	25	75
≥ 119 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	0	100

Tabelle 12: Taillenumfangskategorien und Risikofaktoren für Prädiabetes bei Frauen

Frauen Taillenumfänge (%)	Normoglykämie	Prädiabetes
< 80 cm	79,3	20,7
< 80 cm + ≥ 5 - < 10 kg	25	75
< 80 cm + ≥ 10 kg	50	50
< 80 cm + Hypertonus	100	0
< 80 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	100	0
< 80 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	100	0
≥ 80 - < 88 cm	77,8	22,2
≥ 80 - < 88 cm + ≥ 5 - < 10 kg	81,0	19,0
≥ 80 - < 88 cm + ≥ 10 kg	92,9	7,1
≥ 80 - < 88 cm + Hypertonus	89,5	10,5
≥ 80 - < 88 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	88,2	11,8
≥ 80 - < 88 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	100	0
≥ 88 - < 94 cm	63,2	36,8
≥ 88 - < 94 cm + ≥ 5 - < 10 kg	57,9	42,1
≥ 88 - < 94 cm + ≥ 10 kg	73,3	26,7
≥ 88 - < 94 cm + Hypertonus	83,8	16,2
≥ 88 - < 94 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	83,3	16,7
≥ 88 - < 94 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	85,7	14,3
≥ 94 - < 105 cm	53,8	46,2
≥ 94 - < 105 cm + ≥ 5 - < 10 kg	50	50
≥ 94 - < 105 cm + ≥ 10 kg	52,6	47,4
≥ 94 - < 105 cm + Hypertonus	73,7	26,3
≥ 94 - < 105 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	72,7	27,3
≥ 94 - < 105 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	78,9	21,1
≥ 105 cm	42,9	57,1
≥ 105 cm + ≥ 5 - < 10 kg	44,4	55,5
≥ 105 cm + ≥ 10 kg	44,4	55,5
≥ 105 cm + Hypertonus	53,8	46,2
≥ 105 cm + Hypertonus + ≥ 5 - < 10 kg	62,5	37,5
≥ 105 cm + Hypertonus + ≥ 10 kg	62,5	37,5

4.5 DIE KORRELATION DER RISIKOEINSCHÄTZUNGEN NACH FINDRISK UND NACH NÜCHTERNBLUTZUCKERWERTEN UND DEN BLUTZUCKERWERTEN NACH ORALEM GLUKOSETOLERANZTEST

In den Abbildungen 21-23 und den Tabellen 11 und 12 wird die prozentuale Verteilung der Prädiabetiker auf die ermittelten FINDRISK-Kategorien wiedergegeben. Es zeigt sich, dass mit Zunahme der in den FINDRISK-Kategorien geschätzten Diabetes-Risiken auch der prozentuale Anteil der Prädiabetiker steigt. Dies gilt insbesondere für die Hoch-Risiko-Kategorien bei den Männern. Dennoch ist der Anteil der in die Niedrig-Risiko-Kategorien klassifizierten Prädiabetiker sehr hoch. Der FINDRISK-Mittelwert für die Prädiabetiker weist weder bei den Männern, noch bei den Frauen auf ein erhöhtes Diabetes-Risiko hin.

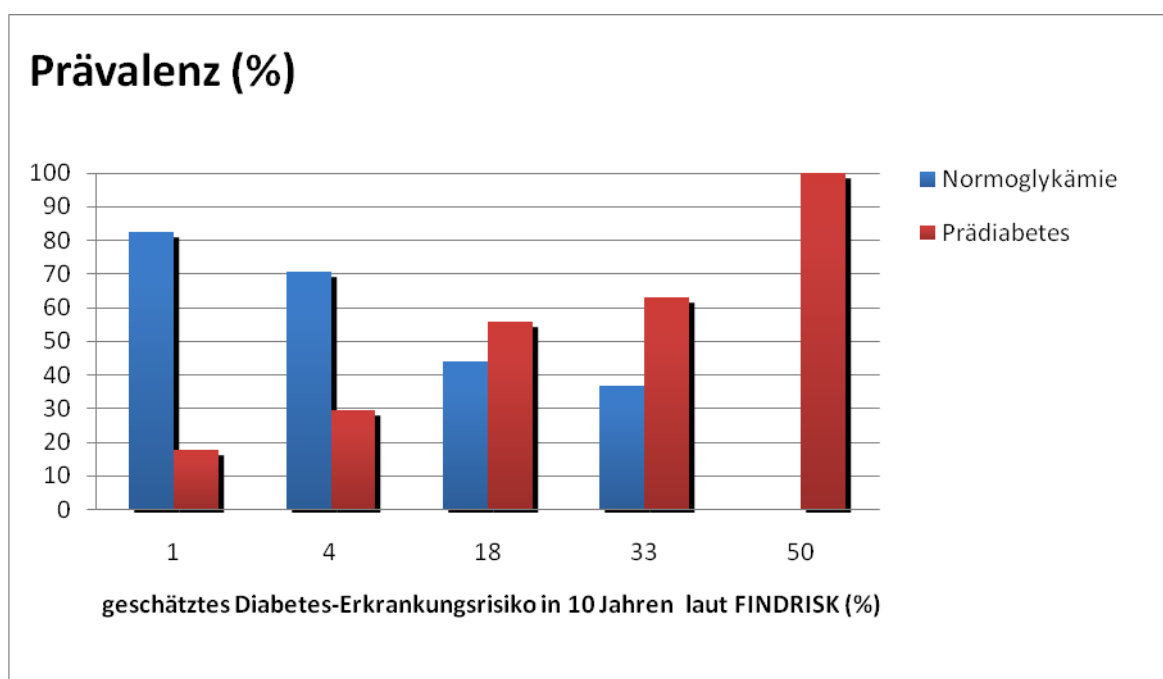


Abb. 21: Prozentuale Verteilung aller Prädiabetiker und Normoglykämiker auf FINDRISK-Diabetes-Risiko-Kategorien

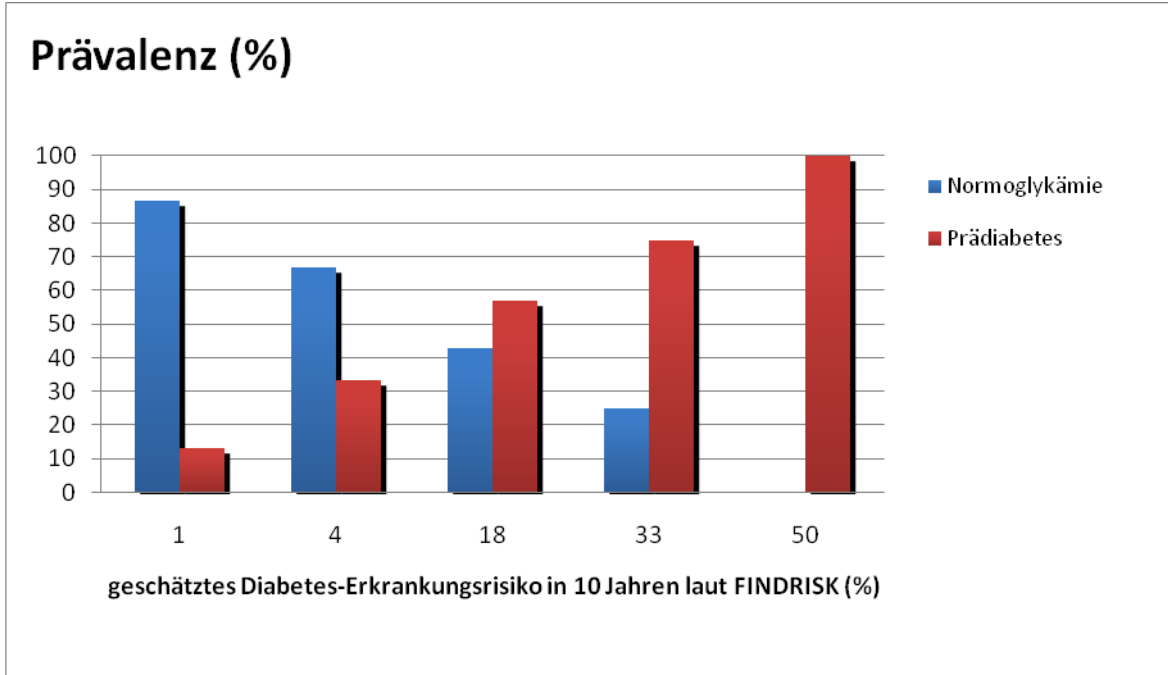


Abb. 22: Prozentuale Verteilung der männlichen Prädiabetiker und Normoglykämiker auf FINDRISK-Diabetes-Risiko-Kategorien

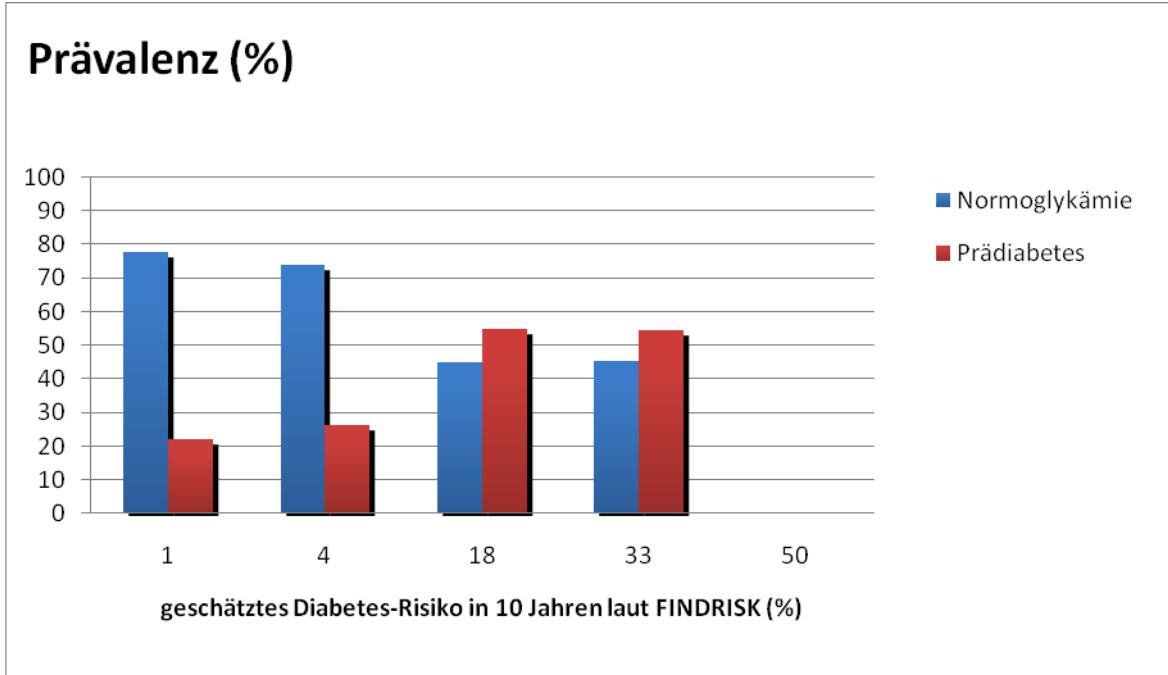


Abb. 23: Prozentuale Verteilung der weiblichen Prädiabetiker und Normoglykämiker auf FINDRISK-Diabetes-Risiko-Kategorien

Tabelle 13: FINDRISK Mittelwerte

FINDRISK	Normoglykämie			Prädiabetes		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	169	79	90	81	39	42
Mittelwert (Punkte)	7,9 ± 3,4	7,4 ± 3,4	8,3 ± 3,4	10,5 ± 3,7	10,7 ± 3,8	10,3 ± 3,7

Tabelle 14: FINDRISK Kategorien

FINDRISK-Kategorien	Normoglykämie			Prädiabetes		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
< 7 Punkte entspricht Diabetes- Risiko ca. 1% in 10 Jahren	82,4	86,8	77,8	17,6	13,2	22,2
7- 11 Punkte entspricht Diabetes-Risiko ca. 4% in 10 Jahren	70,5	66,7	73,8	29,5	33,3	26,2
12-14 Punkte entspricht Diabetes-Risiko ca. 18% in 10 Jahren	44,1	42,9	45,0	55,9	57,1	55,0
15-20 Punkte entspricht Diabetes-Risiko ca. 33% in 10 Jahren	36,8	25,0	45,5	63,2	75,0	54,5
> 20 Punkte entspricht Diabetes-Risiko ca. 50% in 10 Jahren	0	0	0	100	100	0

4.6 DIE KORRELATION VON RISIKOEINSCHÄTZUNGEN DES EPIC-SCORES MIT DEN NÜCHTERNBLUTZUCKERWERTEN UND DEN BLUTZUCKERWERTEN NACH ORALEM GLUKOSETOLERANZTEST

Die prozentuale Verteilung der Prädiabetiker auf die EPIC-Kategorien wird in den Abbildungen 24-26 und den Tabellen 11 und 12 dargestellt. Der prozentuale Anteil der Prädiabetiker ist bei beiden Geschlechtern im Vergleich zu Teilnehmern mit Normoglykämie zu höheren Risiko-Kategorien verschoben. Eine deutliche Diskriminationsmarke zwischen Prädiabetikern und Normoglykämikern scheint für Männer und Frauen bei der Risiko-Kategorie „3 - <5 % innerhalb der nächsten 5 Jahre“ vorzuliegen. Während der Durchschnittswert für den EPIC-Score bei den weiblichen prädiabetischen Teilnehmern auf kein erhöhtes Diabetes-Risiko hinweist, grenzt dieser bei den männlichen prädiabetischen Teilnehmern unmittelbar an die zweithöchste Risikokategorie an. Der Anteil, der in die Niedrig-Risiko-Kategorie klassifizierten Prädiabetikern ist bei beiden Geschlechtern sehr hoch.

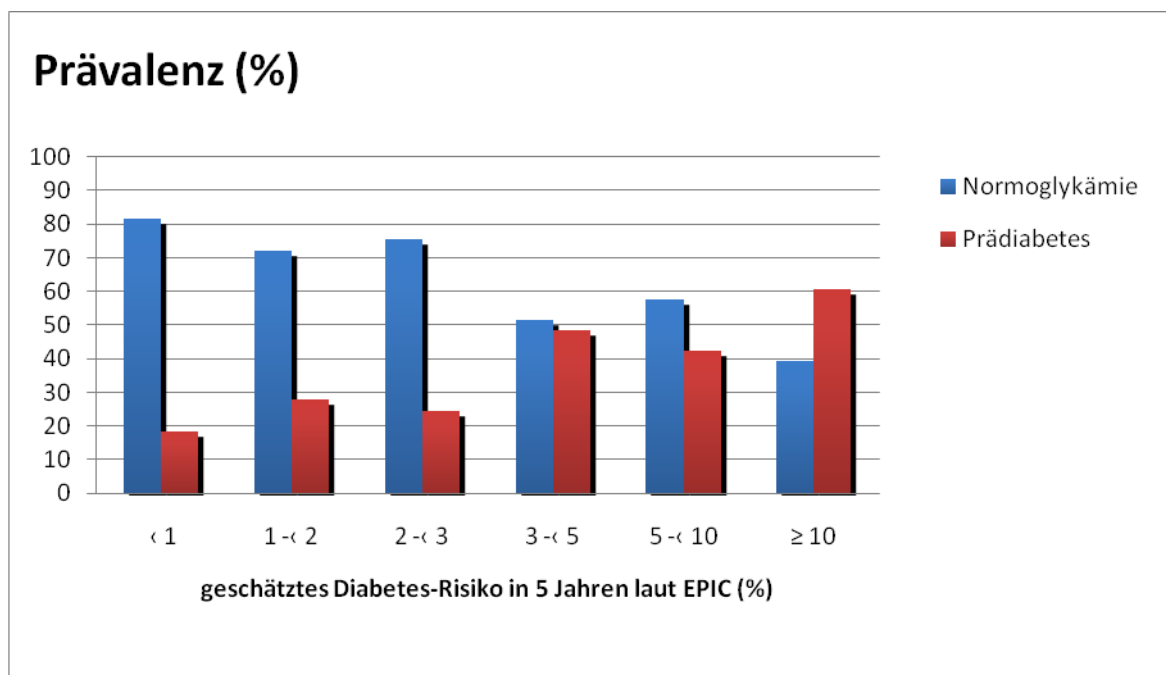


Abb. 24: Prozentuale Verteilung aller Prädiabetiker und Normoglykämiker auf EPIC-Diabetes-Risiko-Kategorien

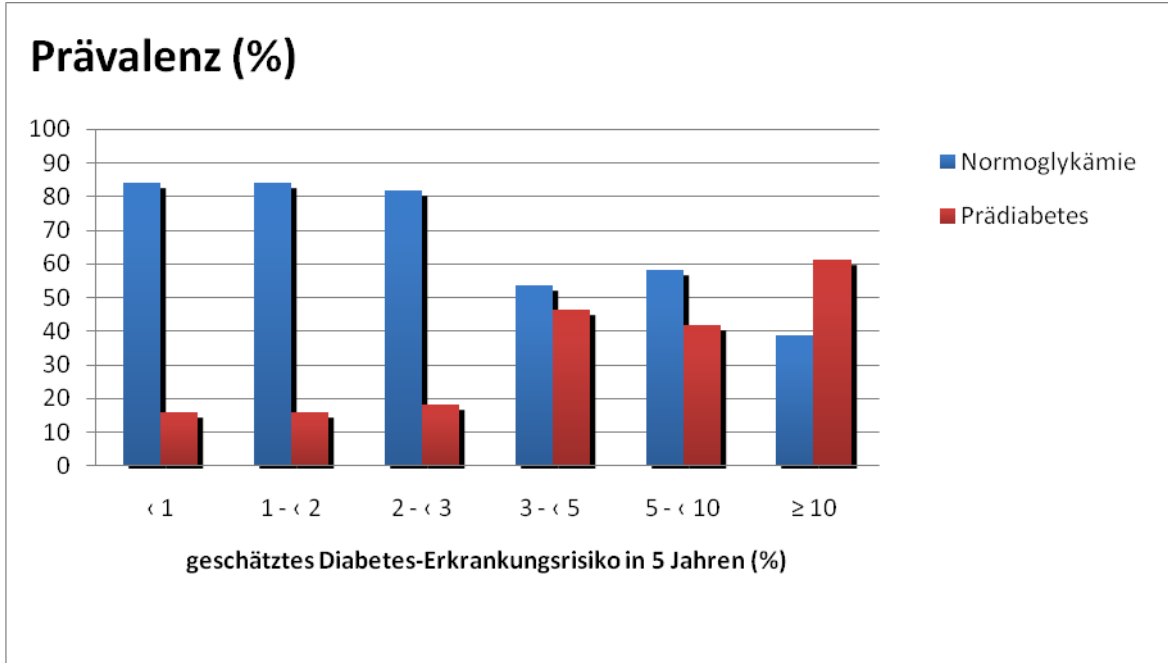


Abb. 25: Prozentuale Verteilung aller männlichen (Prä-)Diabetiker und Normoglykämiker auf EPIC-Diabetes-Risiko-Kategorien

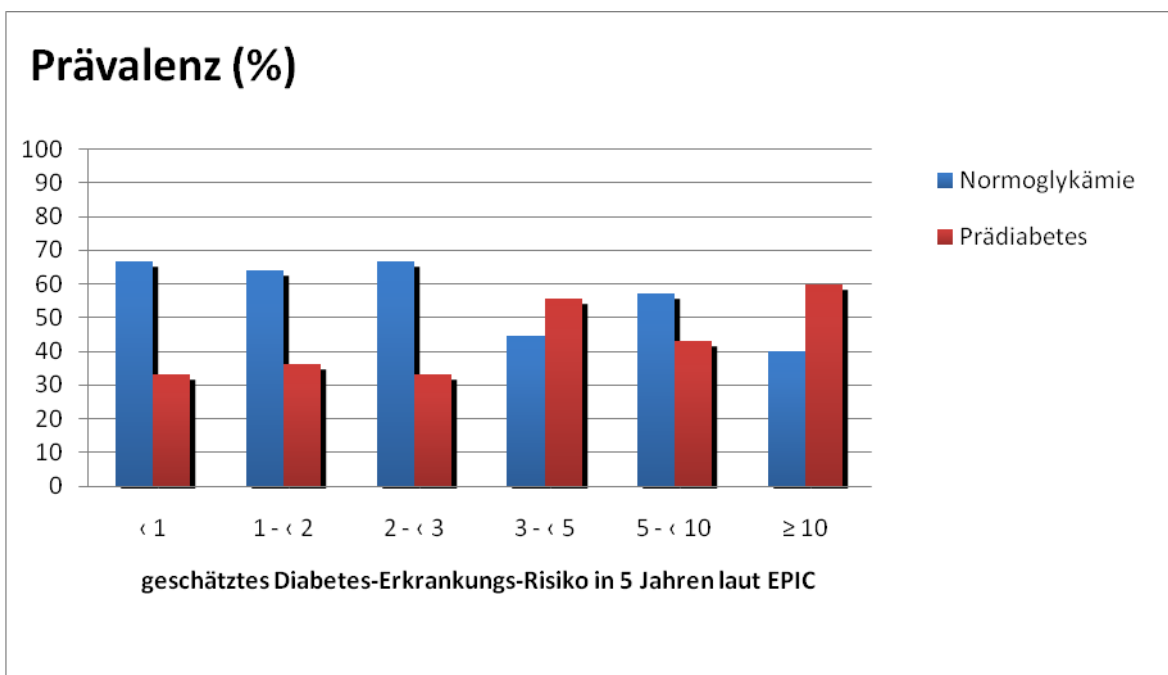


Abb. 26: Prozentuale Verteilung aller weiblichen Prädiabetiker und Normoglykämiker auf EPIC-Diabetes-Risiko-Kategorien

Tabelle 15: EPIC Mittelwerte

EPIC	Normoglykämie			Prädiabetes		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl:	171	84	87	84	40	44
Mittelwert: (Punkte)	475 ± 106	504 ± 93	447 ± 111	548 ± 120	585 ± 105	515 ± 124

Tabelle 16: EPIC Kategorien

EPIC-Kategorien	Normoglykämie			Prädiabetes		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
< 423 Punkte entspricht Diabetes-Risiko < 1% in 5 Jahren	81,8	84,2	66,7	18,2	15,8	33,3
≥ 423- < 493 Punkte entspricht Diabetes- Risiko ≥ 1 - < 2 % in 5 Jahren	72,1	84,0	63,9	27,9	16,0	36,1
≥ 493 - < 534 Punkte entspricht Diabetes-Risiko ≥ 2- < 3 % in 5 Jahren	75,7	81,8	66,7	24,3	18,2	33,3
≥ 534 - < 586 Punkte entspricht Diabetes-Risiko ≥ 3 - < 5 % in 5 Jahren	51,4	53,6	44,4	48,6	46,4	55,5
≥ 586 - < 658 Punkte entspricht Diabetes-Risiko ≥ 5 - < 10 % in 5 Jahren	57,7	58,3	57,1	42,3	41,7	42,9
≥ 658 Punkte entspricht Diabetes-Risiko ≥ 10 % in 5 Jahren	39,3	38,9	40,0	60,7	61,1	60,0

5 DISKUSSION

Um das Hauptziel der Eingangsuntersuchungen der DELIGHT-Studie zu erreichen, Prädiabetiker aus einer Gruppe von scheinbar Gesunden zu identifizieren, waren umfangreiche und zeitaufwendige Untersuchungen durch professionelles medizinisches Personal notwendig. Um Screenings auf Populationsbasis anbieten zu können, bedarf es einer genauen Identifikation von Hoch-Risiko-Personen für eine Krankheit, um möglichst nur diese durch medizinisches Personal auf das Vorliegen dieser Krankheit zu untersuchen. Die Bestimmung von Screening-Parametern, mit Hilfe derer Hoch-Risiko-Personen für ein metabolisches Syndrom und einen Prädiabetes auch von Laien identifiziert werden können, ist Hauptgegenstand der vorliegenden Dissertation.

Bei der DELIGHT-Studie wurde diese Vorab-Auswahl durch die Festsetzung der Referenz-Werte für den Taillenumfang als Einschlusskriterium und den Ausschluss bekannter Diabetiker und Schwangerer getroffen. Eine Selektion bestand auch in der Auswahl ausschließlich gesunder Arbeitnehmer in überwiegend produzierenden Betrieben.

Neben dieser Selektion bestanden Limitationen der Studie durch die relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmern. Insbesondere bei den Klassifizierungen mit kombinierten Risikofaktoren erfüllten manchmal nur einzelne Teilnehmer die geforderten Werte-Konstellationen. Dies führte dazu, dass jeweils eine unterschiedliche Anzahl Untersucher pro Kategorie klassifiziert wurde, da ansonsten die Kategorien zu klein geworden wären. Die Aufteilung in prozentuale Anteile von z.B. Prädiabetikern und Teilnehmern mit Normoglykämie innerhalb einer Kategorie erlauben bei Vergleichen, z.B. verschiedener Kombinationen für Risikofaktoren innerhalb einer Taillenumfangskategorie lediglich die Abschätzung von Tendenzen. Ein direkter Vergleich der Werte ist unmöglich. Außerdem können einzelne deutliche prozentuale Unterschiede bei der Verteilung innerhalb einer Kategorie auch Folge der geringen Gesamtanzahl der erfassten Teilnehmer sein.

Eindeutig ist, dass der prozentuale Anteil der Untersuchten mit einem metabolischen Syndrom oder einem Prädiabetes bei beiden Geschlechtern in den Kategorien für den Taillenumfang im Vergleich zu Teilnehmern ohne metabolischem Syndrom oder mit Normoglykämie zu höheren Taillenkategorien verschoben ist. Ein erhöhter Taillenumfang als indirektes Maß für die zentrale Adipositas scheint sowohl bei den Prädiabetikern als auch bei Untersuchten mit metabolischem Syndrom das wesentliche Unterscheidungskriterium bei beiden Geschlechtern zu Untersuchten mit Normoglykämie bzw. ohne metabolisches

Syndrom zu sein. Die deutlichste Diskriminationsmarke zwischen Kontrollen und metabolischem Syndrom findet sich sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen bei einem Taillenumfang von ≥ 105 cm.

Zusätzlich scheint, zumindest innerhalb der jeweiligen Taillenumfangskategorie eine Körpergewichtszunahme von mehr als 5 kg eine bessere Unterscheidung zwischen Prädiabetikern und Teilnehmern mit Normoglykämie und Untersuchten mit und ohne metabolischem Syndrom zu ermöglichen. Dies gilt für alle Taillenumfangskategorien der männlichen Prädiabetiker und bei männlichen Untersuchten mit einem metabolischen Syndrom, ausgeprägt bei Taillenumfängen ≥ 105 cm. Bei Prädiabetikerinnen mit einem Taillenumfang < 80 cm zeigt sich eine besonders deutliche Diskrimination zu Untersuchten mit Normoglykämie, wenn zusätzlich eine Körpergewichtszunahme von > 5 kg vorliegt. Das zusätzliche Erfragen oder Messen eines Bluthochdrucks verschlechtert die Unterscheidung zwischen Prädiabetikern und Teilnehmern mit Normoglykämie bei beiden Geschlechtern.

Vor dem Vergleich der Korrelationen der Risikoeinschätzungen von FINDRISK und des EPIC-Score mit der Prävalenz von Prädiabetikern bei DELIGHT muss darauf hingewiesen werden, dass beide Scores konzipiert sind, das Risiko einzuschätzen, innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. In den Auswertungen werden die Korrelationen dieser Score-Werte mit dem Vorliegen eines Prädiabetes untersucht, und da der weit überwiegende Anteil der als Prädiabetiker definierten Teilnehmer an einer gestörten Glukosetoleranz leidet, somit probeweise FINDRISK und der EPIC-Score zur Detektion einer gestörten Glukosetoleranz angewendet.

Aufgrund der unterschiedlichen Risikoabschätzungen für unterschiedliche Zeiträume können die Korrelationen beider Testwerte mit dem Vorliegen von Prädiabetes nicht exakt miteinander verglichen werden. Der prozentuale Anteil der Prädiabetiker ist bei FINDRISK und bei EPIC bei beiden Geschlechtern im Vergleich zu Teilnehmern mit Normoglykämie zu höheren Risiko-Kategorien verschoben. Hierbei sind die Unterschiede zwischen durchschnittlichen Testergebnissen männlicher Prädiabetiker und Teilnehmer mit Normoglykämie bei beiden Scores ausgeprägter als bei den Teilnehmerinnen. Die Korrelation der identifizierten Prädiabetiker mit den Risikoeinstufungen ist für FINDRISK und EPIC etwa vergleichbar. Da bei beiden Scores aber sehr hohe prozentuale Anteile von Prädiabetikern in die Niedrig-Risiko-Kategorien klassifiziert werden, scheinen aufgrund der niedrigen Sensitivität weder FINDRISK noch EPIC als Screening-Instrumentarien für einen Prädiabetes anwendbar zu sein.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Auf der Grundlage der DELIGHT-Daten konnte neu gezeigt werden:

- 1.) Der Taillenumfang ist der entscheidende, nicht-invasiv ermittelbare Diskriminationsparameter für Patienten mit und ohne metabolischem Syndrom oder mit und ohne Prädiabetes.
- 2.) Eine Verbesserung der Identifikation besteht für metabolisches Syndrom bzw. Prädiabetes durch den zusätzlichen Parameter Körpergewichtszunahme. Bei Männern wird die verbesserte Diskrimination bereits bei einer Gewichtszunahme von >5 kg in allen Taillenumfangskategorien deutlich, weiblichen Untersuchten in der Mehrzahl der Taillenkategorien, am deutlichsten ausgeprägt allerdings bei Frauen mit einem Taillenumfang <80 cm.
- 3.) FINDRISK und EPIC sind als Screening-Instrumentarien für Prädiabetes ungeeignet.

Eine Überprüfung der Korrelationen der Parameterkombination Taillenumfang und Körpergewichtszunahme mit dem Vorliegen eines Prädiabetes und/oder eines metabolischen Syndroms in größeren Studien erscheint aufgrund der für die DELIGHT-Probanden gefundenen Ergebnisse lohnenswert. Dies gilt umso mehr, da diese Parameter nicht invasiv und ohne professionelle Fremduntersucher von jedem Laien bestimmbar sind und damit für Screenings auf Populationsbasis geeignet scheinen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Wilhelm Kirch & Bernhard Badura (Hrsg.): Prävention - Ausgewählte Beiträge des Nationalen Präventionskongresses Dresden 1. und 2. Dezember 2005, S. VII, Springer, Berlin; Auflage: 1., Aufl. (28. Oktober 2005), ISBN 3-540-28953-4
- 2.) NSC Criteria: The criteria for appraising viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. [http:// www.cancerscreening.nhs.uk/](http://www.cancerscreening.nhs.uk/)
- 3.) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2007 Hans Hauner: Diabetesepidemie und Dunkelziffer, Hauner H, Köster J, von Ferber L: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001, Sekundärdatenanalyse der Versichertenstichprobe der AOK Hessen / KV Hessen. Deutsche Med. Wochenschrift 128 (2003) 2632-2637
- 4.) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2007: Hans Hauner: Diabetesepidemie und Dunkelziffer Hauner H for DMW Übersichten: Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. Deutsche med. Wochenschrift 123 (1998) 777-782
- 5.) Liebl A, Neiss A. Spannheimer A. Reiberger u. Wagner t. Gortz A: Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study; Deutsche Med. Wochenschrift 2001; 126: 585-9
- 6.) Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G for Diabetology: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in southern Germany: target populations for efficient screening. The Kora Survey 2000, Diabetologia 46 (2003) 182-189
- 7.) REAVEN, Gerald M.: Role of insulin resistance in human disease; nutrition, volume 13, issue 1, page 64, 1997
- 8.) Vogler, G.P., T.I.sorensen, A.J.Stunkard, M.R.Srinivasan, and D.C. Rao: Influence of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. Int.J.obes.Rel.Disord. 19 40-45, 1995
- 9.) Rothman, D.L., I. Magnusson, G.Cline, R.Gerard, C.R. Kahn, R.G. Shulman, and G.I.Shulman. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of NIDDM Proc. National.Academia of sciences USA 92: 983-987, 1995
- 10.) Pan, D.A., S. Lilioja, A.D. Kriketos, M.R.Milner, L.A. Baur, C. Bogardus, A.B. Jenkins, and L.H. Storlien: Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. Diabetes 46: 983-988, 1997

- 11.) Bogardus, C., S. Lillioja, D.M.Mott, G.M.Reaven, A.Kashiwagi, and J.E.Foley: Relationship between obesity and maximal insulin-stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians *Journal of Clinical Invest* 73: 800-805; 1984
- 12.) Reaven, G.M., Brand, R.J., Chen, Y.D., Mathur, A.K., and Goldfine, L.: insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 42, 1324-1332. 1993
- 13.) Yudkin JS, Alberti KGMM. Mclarty DG.ABM. Impaired glucose tolerance *BMJ* 1990: 301:397-402
- 14.) Kerner W., Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus in Scherbaum WA, Lauterbach K W, Joost H G (Hrsg.) *Evidenzbasierte Diabetesleitlinie DDG 1.Auflage*, Foglio Medien Köln, S. 13-26 (2001)
- 15.) HU FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willet WC, Speizer FE, Nathan DM.,Manson, JE: The impact of diabetes mellitus on mortality: from all causes and coronary heart disease in women, 20 years of follow-up; *Arch Int med.* 161: 1717-1723, 2001
- 16.) DECODE study- group 1999, glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria *Lancet* 352: 1012-1015
- 17.) Strutton Dr, Strang PE, Erbey JR, Lydick E: Estimated coronary heart disease attributable to insulin resistance in populations with and without type 2 diabetes mellitus
- 18.) de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ :Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study *Int.J Obes RelatMetabDisord* 1999; 42: 926-931
- 19.) Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pyorala K, Pyorala M, and Forhan A, Eschwege E: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20 year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and thHelsinki Policemen study *Diabetes Care* 1998; 21: 360-267
- 20.) S.M.Haffner, M.P.Stern; H.P.Hazuda; B.D. Mitchell; J.K.Patterson al. cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of diabetes mellitus? *JAMA* 263; 2893-2898 1990
- 21.) Craeger MA, Luscher TF, cosentino F, Beckmann JA, *Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy, part 1. Circulation* 2003; 108: 1527-32

- 22.) Way KJ, Katai N, King GL: Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabetes.Med.* 18: 945-959 (2001)
- 23.) Natarajan V, Scribner WM, Hart CM, Parthasarathy S: Oxidized low density lipoprotein-mediated activation of phospholipase C in smooth muscle cells: a possible role in cell proliferation and atherogenesis. *J.Lipid Res.* 36:2005-2016 (1995)
- 24.) Ceriello A.: Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation in diabetes mellitus 1997: 14 (suppl 3) 45-9
- 25.) Plecko T, Rückgauer M, Kruse-Jarres JD: Der oxidative Stress. *Klinische Chemie* 1998; 13; 624-630
- 26.) Peschel T, Beitz F, Tarnok A, niebauer J. Diabetes mellitus type 2 is associated with upregulation of atherogenic surface markers: Normalization through exercise training. *Circulation* 2002,106 II- 712
- 27.) Peschel T, Niebauer J. Role of pro-atherogenic adhesion molecules and inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *Cytometry* 2003, 53B 78-85
- 28.) LEWIS GF, Steiner G: Hypertriglyceridemia and its metabolic consequences as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.* 12: 37-56 (1996)
- 29.) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352: 837-53
- 30.) Gaede P., Vedel P. Parving HH, Pedersen O.: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria; the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22
- 31.) UK Prospective Diabetes Study group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.*BMJ* 1998; 317:703-13
- 32.) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-9
- 33.) Pyorala K.Pedersen TR. Kjekshus J, Faergeman O.Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Diabetes Care* 1997;20:614-20

- 34.) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, The Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343–1350, 2001
- 35.) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, the Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
- 36.) Joint association of coffee consumption and other factors in the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland, by G. Hu and colleagues. *Int J Obes* 30:1742–1749, 2006.
- 37.) Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis, by C.L. Gillies and colleagues. *BMJ* 334:299, 2007 (epub Jan 19, 2007)
- 38.) Randomised controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance, by J.C. Oldroyd and colleagues. *Diab. Res. Clin. Pract.* 72:117–127, 2006.
- 39.) Knowler WC, Narayan KM; Hanson RL, Nelson RG, Bennett PH, Tuomilehto J et al.: Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 483-8
- 40.) Chiasson, JL, et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOPNIDDM randomised trial. *PG- 2072-7; Lancet*, 2002; 359 (9323)
- 41.) Pan XR, et al: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study; *Diabetes Care*, 1997; 20(4): 537–544.
- 42.) Studienreport DELIGHT-Studie, Windler, Zyriax 2009
- 43.) The cost-effectiveness of screening for Type 2 Diabetes The CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group *JAMA*. 1998; 280:1757-1763
- 44.) Berger M, screening for type 2 diabetes population screening was not effective in former East Germany, *BMJ* 2001; 323: 454
- 45.) James M Lawrence, Paul Bennett, Alan Young, and Anthony M Robinson: screening in Diabetes in general practice: cross sectional population study *BMJ* 2001; 323: 548-551
- 46.) Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, and the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*

- 47.) Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, a provisional report of a WHO consultation Diabet med 15; 529-553
- 48.) Kerner W., Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In Scherbaum WA, Lauterbach K W, Joost H G (Hrsg.) Evidenzbasierte Diabetesleitlinie DDG 1.Auflage, Foglio Medien Köln, S. 13-26 (2001)
- 49.) aus "Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland" Herausgeber: W. A. Scherbaum, Walter Kiess; Autoren: G. Giani, H. U. Janka, H. Hauner, E. Standl, R. Schiel, A. Neu, W. Rathmann, J. Rosenbauer
- 50.) Rendell M, Kimmel DB, Bamisedun O, Fulmer J: The health care status of the diabetic population as reflected by physician claims to a major insurer. Arch intern med 153 (11) (1993) 1360-1366
- 51.) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2007 ; Holger Lawall: Diabetes und Fußkrankungen; Morbach S. Müller E., Reike H., Risse A., Spraul M.: Evidenzbasierte Leitlinien: Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fuß-Syndroms in Diabetes und Stoffwechsel 2004; 13:9- 30
- 52.) U.K Prospective Diabetes study group; Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33); Lancet 1998; 352; 873-853
- 53.) Wingard DL, Barrett-Connor E: heart disease and diabetes in: Diabetes in America, Harris, M., national institutes of health, Washington (NIH Publication no. 95- 1468) 1995, pp 429-448
- 54.) Howard BV, Magee MF: Diabetes and cardiovascular disease Current Atheroscl. Report 2 476-481, 2000
- 55.) Manson JE, Salzbeg A.: risk modification in the diabetic patient in Manson, JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH: Prevention of myocardial infarction in New York NY: Oxford university Press 1996, 241- 273
- 56.) Adlerberth AM, Rosengren A, Wilhelmsen L.: Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle aged swedish men; a general population study; Diabetes Care 21, 539-545, 1998
- 57.) The National Heart, Lung and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation; the national institute of diabetes and Digestive and Kidney disease and the American heart association. Diabetes- a major risk factor for cardiovascular disease, Circulation 100, 1132-1133

- 58.) Löwel H, Meisinger C, Schneider A, Trentinaglia I, Heier M, Hörmann A, Kuch B, Thorand B: Diabetiker als Hochrisikogruppe für Herzinfarkte, Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien; CardioVasc 1, 14-25, 2001
- 59.) Haffner et al.: mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction
- 60.) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular disease; Circulation 106 (2002) 388-391
- 61.) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2007; Wolfgang Pommer: Diabetes und Nierenkrankheiten Pommer W., Zur Kooperation von Diabetologen und Nephrologen, Nieren und Hochdruckkrankheiten 2005;12: 532-536
- 62.) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, Held PJ, Port FK: comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of first cadaveric transplant. New Engl. J med. 1999; 341, 1725-1730
- 63.) Randle, PJ, Garland P, Hales C, Newholm E: The glucose-fatty acid-cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus: Lancet 1963, 1: 785-798
- 64.) Klinische Pathophysiologie: Walter E. Siegenthaler, Hubert E. Blum, 9, völlig neu bearbeitete Auflage
- 65.) S.M.Haffner, M.P.Stern; H.P.Hazuda; B.D. Mitchell; J.K.Patterson al. cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of diabetes mellitus? JAMA 263; 2893-2898 1990
- 66.) Rewers m, zaccaro D,DÁgostino R , Haffner S, Saad MF, Selby JV, Bergmann r, Savage p: Insulin sensitivity, insulinemia and coronary artery disease: the insulin resistance Atherosclerosis Study, Diabetes Care 2004; 27: 781-787
- 67.) Haffner SM, mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP: insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulinsensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state Circulation 2000; 101:1539-1545)
- 68.) K.M.Rexrode et al: abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men; Int J. Obes 25 (2001) 1047-1056

- 69.) Strutton Dr, Strang PE, Erbey JR, Lydick E: Estimated coronary heart disease attributable to insulin resistance in populations with and without type 2 diabetes mellitus
- 70.) U.K.Prospective Diabetes study Group: UK prospective diabetes study. 6 complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors *Diabetes research* 1990; 13: 1-11
- 71.) Hubert, H.B. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow-up of participants in the FRAMINGHAM heart study *Circulation* 76 (1983) 968-977)
- 72.) Schulte H, Cullen P, Assmann G. obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster heart study (PROCAM) *Atherosclerosis* 144 (1999) 199-209
- 73.) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, and Anand SS, the INTERHEART Study Investigators: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366:1640–1649, 2005
- 74.) Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Neaton JD, Kuller LH, the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18- year mortality in the Multiple Risk Intervention Trial. *Diabetes Care* 29: 123-130, 2006
- 75.) Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB: metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 112: 3066-3072, 2005
- 76.) Jonsson S, Hedblad B, Engstrom G, Nilsson P, Berglund G, Jansson I: Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year-follow-up of 22025 men from an urban Swedish population; *Int J. Obes. Relat. metab. Disord.* 8. 1046-1053, 2002
- 77.) Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB: Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am. J Epidemiology* 159: 1150-1159, 2004
- 78.) Müller-Wieland, D., and Krone, W. (1995): Dyslipidämia and insulin resistance. *Z Kardiol* 20, 33-46
- 79.) Hubert, H.B. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow-up of participants in the FRAMINGHAM heart study *Circulation* 76 (1983) 968-977)
- 80.) Taskinen, M. (1990): Hyperlipidemia in diabetes. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 4, 743-775.

- 81.) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CH, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-1307, 1995
- 82.) Evans, M., McEwan, P., Currie, C., Davies, S., Rees, A., Scanlon, M., Cockcroft, J-R., Peters, J-R. (2001): Dyslipidemia is predictive of macrovascular events in type 2 diabetes while glycemia is not. *Diabetes* 50 Suppl 1, 649
- 83.) Shepherd et al., 2002 Heart Protection Study collaborating group, 2002, long-term intervention with pravastatin in ischemic disease study group 1998
- 84.) Hirose, H., Hayashi, K., and Saito, K. (2002): Insulin resistance and hypertension: Seven-Year Follow-Up Study in Japanese Men. *Diabetes* 51, Suppl 2, 926.
- 85.) Hubert, H.B. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow-up of participants in the FRAMINGHAM heart study *Circulation* 76 (1983) 968-977)
- 86.) Voiculescu, A., Kutkuhn, B., Rosen, P., Grabensee, B. (1997): Hypertension and insulin resistance. *Wien Klinische Wochenschrift* 109, 758-66
- 87.) The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients (1993): *J. Hypertens.* 11, 319-25)
- 88.) The UK Prospective Diabetes Study group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes UKPDS 38 *BMJ* 1998 317; 703-713
- 89.) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators: effects of ramipril on microvascular and macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes
- 90.) Rihl J, Biermann E, Standl E: Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes: Die IRIS-Studie *Diabetes und Stoffwechsel* 11 (2002) 150-158
- 91.) Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB : years of life lost due to obesity *JAMA* 2003; 289: 187-193
- 92.) Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW: Body-mass-index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J med* 1999; 341: 1097-105
- 93.) Björntorp, P: Metabolic difference between visceral fat and subcutaneous abdominal fat *Diabetes and metabolism* 26 (2000) Suppl.3 10-12
- 94.) Chan, J.M Obesity, fat distribution and weight gain as a risk factor for clinical diabetes in men *Diabetes Care* 17 81994, 961-965)

- 95.) Lean ME, Han TS, Morisson CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management
- 96.) Ford ES, Williamson DF, Liu S: Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am. J. Epidemiology* 146: 214-222, 1997
- 97.) The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients, by C.H. Saely and colleagues. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5698–5703, 2005.
- 98.) Haffner SM, Cassels HB, Metabolic syndrome- a new risk factor of coronary heart disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5: 359-70
- 99.) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern med* 2004; 164: 1066-76
- 100.) The Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes The San Antonio Heart Study The National Cholesterol Education Diabetes Care. 2003 Nov; 26 (11):3153-9.
- 101.) Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes Carlos Lorenzo, MD, Ken Williams, MS, Kelly J. Hunt, PHD and Steven M. Haffner, MD *Diabetes Care* 30:8-13, 2007
- 102.) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683–689, 2001
- 103.) Gerstein HC, Yusuf S.: Dysglycemia and risk of cardiovascular disease; *Lancet* 347; 949-950; 1996
- 104.) Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22:233–240, 1999
- 105.) Decreased insulin sensitivity is associated with the extent of coronary artery disease in patients with angina, by K. Kwon and colleagues. *Diab Obes Metabol* 7:579–585, 2005.
- 106.) Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM et al.: Glucose intolerance and 23 year risk of coronary heart disease and total mortality: The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 22 (1999) 1262-1265

- 107.) Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ: Roles for insulin receptor, PI 3-kinase and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101; 1539-1545
- 108.) Savage DB, Petersen KF, Shulman GI: Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 45:828–833, 2005
- 109.) De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde j, Lameire NH, Vanhouette PM : Endothelial dysfunction in diabetes. 2000; 130 (5) 963-974
- 110.) Suzuki M, Shinozaki K, Kanazawa A et al.; Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening. *Hypertension* 1996; 28: 593-8
- 111.) Wang PW, Liou CW, Wang ST et al. Relative impact of low-density lipoprotein cholesterol concentration and insulin resistance on carotid wall thickening in nondiabetic normotensive volunteers. *Metabolism* 2002; 51 (2): 255-259
- 112.) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, KHOO JC, Witztum JL, 1989 Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity *N Engl.J.Med* 320: 915-924
- 113.) Craeger MA, Luscher TF, cosentino F, Beckmann JA, Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy, part 1. *Circulation* 2003; 108: 1527-32
- 114.) Way KJ, Katai N, King GL: Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabetes.Med.* 18: 945-959 (2001)
- 115.) Natarajan V, Scribner WM, Hart CM, Parthasarathy S: Oxidized low density lipoprotein-mediated activation of phospholipase C in smooth muscle cells: a possible role in cell proliferation and atherogenesis. *J.Lipid Res.* 36:2005-2016 (1995)
- 116.) Ceriello A.: Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation in diabetes mellitus 1997; 14 (suppl 3) 45-9
- 117.) Plecko T, Rückgauer M, Kruse-Jarres JD: Der oxidative Stress. *Klinische Chemie* 1998; 13; 624-630
- 118.) Peschel T, Beitz F, Tarnok A, niebauer J. Diabetes mellitus type 2 is associated with upregulation of atherogenic surface markers: Normalization through exercise training. *Circulation* 2002,106 II- 712
- 119.) Peschel T, Niebauer J. Role of pro-atherogenic adhesion molecules and inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *Cytometry* 2003, 53B 78-85

- 120.) LEWIS GF, Steiner G: Hypertriglyceridemia and its metabolic consequences as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.* 12: 37-56 (1996)
- 121.) Lean ME, Han TS, Morisson CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management
- 122.) Wenzel H: Klassifikation und Messung der Adipositas
- 123.) Schulze M. et al. (2007) An accurate risk score based on anthropometric, dietary and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes, *Diabetes Care* 03/2007.
- 124.) Richtlinien zur Therapie der Adipositas der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, 1995; World Health Organisation, 1995
- 125.) www.findrisk.de
- 126.) Jaana Lindström, prevention of type 2 diabetes with lifestyle intervention- emphasis on dietary composition and identification of high-risk individuals. Publications of the national public health institute, A 18/ 2006, 125 pages ISBN 951-740-655-x; 951-740-656-8
- 127.) Tuomilehto J., Lindstrom J. Eriksson JG., Valle TT. Hamalainen H. Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 344:1343-1350 (2001)
- 128.) *Annals of Oncology* 3:783-791, 1992; Nutrition and cancer: Background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC); Elio Riboli, M.D., Sc.M. Head, Programme of Nutrition and Cancer Unit of Analytical Epidemiology International Agency for Research on Cancer 150 Cours Albert-Thomas 69372 Lyon, Cédex 08, France

8 ANHANG

Die Fragen von FINDRISK

Deutsche Version

I. Alter des/ der Gescreenten:

1. < 35 Jahren : 0 Punkte
2. $\geq 35 - \leq 44$ Jahren: 1 Punkt
3. $\geq 45 - \leq 54$ Jahren: 2 Punkte
4. $\geq 55 - \leq 64$ Jahren: 3 Punkte
5. > 64 Jahre : 4 Punkte

II. Body-Mass-Index

1. BMI < 25 kg/ m² : 0 Punkte
2. BMI $\leq 25,0 - \leq 30,0$ kg /m² : 1 Punkt
3. BMI > 30, 0 kg/ m² : 3 Punkte

III. Taillenumfang (Selbstmessung)

Frauen:

1. Taillenumfang < 80 cm : 0 Punkte
2. Taillenumfang $\geq 80 - \leq 88$ cm: 3 Punkte
3. Taillenumfang > 88 cm: 4 Punkte

Männer:

1. Taillenumfang < 94 cm: 0 Punkte
2. Taillenumfang $\geq 94 - \leq 102$ cm : 3 Punkte
3. Taillenumfang > 102 cm : 4 Punkte

IV. Haben Sie täglich am Stück mindestens 30 Minuten Bewegung?

Ja: 0 Punkte

Nein: 2 Punkte

V. Wurde bei Ihnen schon einmal Medikamente gegen jemals Bluthochdruck verordnet?

Nein: 0 Punkte

Ja, erhöhter Blutdruck wurde mit Medikamenten behandelt: 2 Punkte

VI. Wurde bei Ihnen jemals erhöhter Blutzucker oder Diabetes festgestellt?

Nein : 0 Punkte

Ja: 5 Punkte

VII. Wurde bei Mitgliedern ihrer Blutsverwandtschaft ein Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt?

bei Großeltern und/oder bei Tante/ Onkel und/oder Cousin/e: 3 Punkte

bei der Mutter und/oder beim Vater und/ oder bei Geschwistern: 5 Punkte

Hinweis: Hier sind maximal 5 Punkte erreichbar, also auch, wenn ein Proband z. B. einen an Diabetes erkrankten Vater und eine diabeteskranke Cousine hat!

VIII. Essen Sie jeden Tag Obst, Gemüse oder dunkles Brot (Roggen- oder Vollkornbrot)?

Für: jeden Tag: 0 Punkte

Für nicht jeden Tag: 1 Punkt

FINDRISK gibt für folgende Punktekategorien eine Risikoabschätzung einen Diabetes mellitus in den nächsten 10 Jahren zu entwickeln.

<7 Punkte	niedrig	(1 Person von 100)
7-11 Punkte	leicht erhöht	(1 Person von 25)
12-14 Punkte	mittel	(1 Person von 6)
15- 20 Punkte	hoch	(1 Person von 3)
>20 Punkte	sehr hoch	(1 Person von 2)

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Eberhard Windler, und Frau Dr. Zyriax für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Ellen Kohlsdorf, Mitarbeiterin am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrügge unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Boeing, für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Danken möchte ich auch meinem Freund Stefan Hilger für die Beratung in allen Informatik-Fragen und meiner Ehefrau Rona Wardak für die geduldige Unterstützung.

Allen Teilnehmern der DELIGHT-Studie danke ich für ihre Bereitschaft, an den Untersuchungen teilzunehmen, ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Tilman Klähn

Geburtsdatum/-ort: 20.02.1976 in Düsseldorf

Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1986- 1995 Gymnasium Korschenbroich

Studium

1996- 1999 Medizinstudium an der RWTH Aachen bis zum Physikum

1999-2004 Medizinstudium an der Universität Hamburg

2003 2. Staatsexamen

2003-2004 Praktisches Jahr

2004 3. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit:

2004 - 2007 Zentrum für klinische Studien unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. E. Windler und Frau Dr. Birgit Zyriax
www.topmedexperts.de

2005 -2007 Dozent an der Krankenpflegeschule für das Fach Pharmakologie

seit 2007 Assistenzarzt am Bethesda Krankenhaus Bergedorf
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
unter Leitung von Herrn Dr. Happach

Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens) Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 25.01.2010

(Tilman Klähn)