

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Augustin

## **Assoziation von HbA1c und HOMA-IR mit anthropometrischen Daten sowie Parametern der Ernährung bei Frauen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jonas Laaser  
aus Berlin

Hamburg 2022

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.10.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Mahir Karakas, PhD**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Eberhard Windler**

# I. Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	7
1.1. Diabetes mellitus Typ 2 und die Insulinresistenz.....	7
1.1.1. Die Bedeutung von Insulin im gesunden Metabolismus.....	7
1.1.2. Die Entstehung der Insulinresistenz.....	8
1.1.3. Weitere metabolische Auswirkungen der Hyperinsulinämie.....	10
1.2. Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2.....	12
1.3. Diagnostik.....	14
1.3.1. Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2.....	14
1.3.2. Diagnostik der Insulinresistenz.....	15
1.3.2.1. HOMA-IR.....	17
1.3.2.2. HbA1c.....	18
1.4. Alter.....	20
1.5. Anthropometrische Parameter.....	20
1.6. Makronährstoffe.....	21
1.6.1. Gesamtenergie.....	21
1.6.2. Kohlenhydrate.....	21
1.6.3. Fett.....	22
1.6.4. Eiweiß.....	23
1.6.5. Alkohol.....	23
1.6.6. Ballaststoffe.....	23
1.7. Lebensmittelgruppen.....	24
1.7.1. Obst und Gemüse.....	24
1.7.2. Milch.....	25
1.7.3. Fisch.....	25
1.7.4. Fleisch und Wurst.....	26
1.8. Fragestellung.....	26
<b>2. Material und Methoden</b> .....	27
2.1. Studiendesign.....	27
2.2. Datenerhebung.....	27
2.2.1. Durchführung.....	28
2.2.2. Ernährung.....	28
2.2.3. Anthropometrische Daten.....	29
2.2.4. Blutparameter.....	29
2.3. Statistische Auswertung.....	29
<b>3. Ergebnisse</b> .....	31
3.1. Charakteristika der Studienteilnehmerinnen.....	31
3.2. HbA1c.....	32
3.3. HOMA-IR.....	32
3.4. HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Terzilen des HbA1c.....	33
3.5. HbA1c, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Terzilen des HOMA-IR.....	33
3.6. HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung in den Normbereichen des HbA1c.....	33
3.7. Assoziation von HbA1c mit anthropometrischen Parametern und Ernährung.....	37
3.8. Assoziation von HOMA-IR mit anthropometrischen Parametern und Ernährung.....	38
3.9. Assoziation von HbA1c mit Alter, Taillenumfang und Parametern der	

Ernährung.....	39
3.10. Assoziation von HOMA-IR mit Alter, Taillenumfang und Parametern der Ernährung.....	41
<b>4. Diskussion</b>	
4.1. Ziel der Arbeit.....	43
4.2. Alter.....	43
4.3. HbA1c und HOMA-IR.....	43
4.4. Anthropometrische Parameter – Body-Mass-Index, Taillenumfang, Waist-to-Hip Ratio.....	46
4.5. Kohlenhydrate und Disaccharide.....	48
4.6. Fett.....	49
4.6.1. Gesättigte Fettsäuren.....	50
4.6.2. Einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren.....	51
4.6.3. Fett aus tierischer und pflanzlicher Quelle.....	52
4.7. Eiweiß.....	53
4.7.1. Eiweiß aus tierischer und pflanzlicher Quelle.....	54
4.8. Alkohol.....	55
4.9. Ballaststoffe.....	56
4.10. Lebensmittelgruppen.....	58
4.10.1. Obst und Gemüse.....	58
4.10.2. Milchprodukte.....	59
4.10.3. Fisch.....	59
4.10.4. Fleisch und Wurst.....	60
4.11. Implikationen für die Praxis.....	61
4.12. Limitationen der Analyse.....	62
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	64
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	66
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	67
<b>8. Danksagung</b> .....	87
<b>9. Lebenslauf</b> .....	88
<b>10. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	90

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnostische Kriterien von Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ 2 .....	14
Tabelle 2:	Berechnungsgrundlage des HOMA-IR.....	17
Tabelle 3:	Referenzbereich des HbA1c.....	18
Tabelle 4:	Charakteristika der Studienteilnehmerinnen.....	31
Tabelle 5:	Charakteristika der Terzile nach aufsteigendem HbA1c.....	32
Tabelle 6:	Charakteristika der Gruppen nach Schwellenwerten des HbA1c.....	32
Tabelle 7:	Charakteristika der Terzile nach aufsteigendem HOMA-IR.....	32
Tabelle 8:	HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Terzilen des HbA1c.....	34
Tabelle 9:	HbA1c, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Terzilen des HOMA-IR.....	35
Tabelle 10:	HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung eingeteilt nach den Schwellenwerten des HbA1c.....	36
Tabelle 11:	HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Assoziation mit dem HbA1c.....	37
Tabelle 12:	HbA1c, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Assoziation mit dem HOMA-IR.....	38
Tabelle 13:	Koeffizienten (95% Konfidenz Intervall) und p-Werte der multiplen linearen Regressionsanalyse.....	39
Tabelle 14:	Koeffizienten (95% Konfidenz Intervall) und p-Werte der multiplen linearen Regressionsanalyse .....	41

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Erwartete Steigerung der Anzahl an T2D Patienten von 2015 bis 2040 in Deutschland auf Basis unterschiedlicher Annahmen der Entwicklung der Prävalenz, Inzidenzrate und der relativen Mortalitätsrate.....	13
Abbildung 2:	Standardisierte Koeffizienten (95% Konfidenz Intervall) der Parameter Alter, Taillenumfang, Kohlenhydrate, gesättigte Fettsäuren, einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Eiweiß aus tierischer und pflanzlicher Quelle, Alkohol und Ballaststoffe aus multiplen Linearer Regressionsanalyse in Bezug auf HbA1c.....	40
Abbildung 3:	Standardisierte Koeffizienten (95% Konfidenz Intervall) der Parameter Alter, Taillenumfang, Kohlenhydrate, gesättigte Fettsäuren, einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Eiweiß aus tierischer und pflanzlicher Quelle, Alkohol und Ballaststoffe aus multiplen Linearer Regressionsanalyse in Bezug auf HOMA-IR.....	42

## 1. Einleitung

### 1.1 Diabetes mellitus Typ 2 und die Insulinresistenz

Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) ist eine komplexe metabolische Störung, gekennzeichnet durch eine gestörte Regulation des Blutzuckers und folglich dessen Erhöhung (Zaccardi et al. 2016). Diese Störung ist bedingt durch eine Insulinresistenz (IR), eine veränderte Insulinsekretion mit einem relativen oder im Verlauf auch absoluten Insulinmangel, eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) und eine veränderte Glukoseaufnahme im Gastrointestinal-Trakt sowie der Leber (DeFronzo 2004). T2D ist häufig mit einem metabolischen Syndrom assoziiert und führt zu einer Risikoerhöhung für mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen sowie zu einer erhöhten Morbidität, Mortalität und einer verkürzten Lebenserwartung (Nauck et al. 2018; Zaccardi et al. 2016; Forouhi & Wareham 2014; Tönnies et al. 2019).

Die Ursachen für die Entstehung sind vielfältig und reichen von genetisch bedingten angeborenen Faktoren über Lebensstilfaktoren bis zu iatrogenen Ursachen, wie einer Corticosteroid-Therapie (Borai et al. 2007; Tang et al. 2015; Kahn et al. 2006).

#### 1.1.1 Die Bedeutung von Insulin im gesunden Metabolismus

Insulin stimuliert im Muskel und Fettgewebe im Normalfall die Glukoseaufnahme, indem es die Synthese und Exprimierung von GLUT4 Transportern bewirkt. Im Fettgewebe hemmt Insulin die Lipolyse. In Muskelgewebe und der Leber stimuliert Insulin die Glykogensynthese und hemmt die Glykogenolyse. In der Leber hemmt Insulin zusätzlich die Glukoneogenese. Insulin verstärkt die lokale Durchblutung von Gewebe durch eine Weitstellung der Kapillargefäße und Arteriolen. Zusammengefasst sorgt Insulin dafür, dass Glukose aus dem Blutstrom in die Zellen transportiert wird, dort in Fett und Glykogen gespeichert wird und verhindert, dass durch die endogene Produktion der Blutzuckerspiegel weiter erhöht wird (Kim et al. 2006; Jonk et al. 2007).

### 1.1.2 Die Entstehung der Insulinresistenz

Werden Kalorien über den körpereigenen Bedarf hinaus konsumiert und nehmen Menschen so an Gewicht zu, reagieren die  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse mit einer erhöhten Insulinausschüttung, um den Blutzuckerwert stabil halten zu können (Sims et al. 1973; Golay et al. 1988). Hält dieser Zustand eines Energieüberschusses in Kombination mit einer Hyperinsulinämie an, wird die überschüssige Energie in Form von Körperfett subkutan, viszeral, aber auch ektop in der Leber, den Muskeln, in der Bauchspeicheldrüse und anderen Organen eingelagert und es entsteht eine IR (Sattar & Gill 2014; Sidossis et al. 1996). Im Verlauf kann es durch die IR trotz eines hohen Plasmainsulinspiegels zu einem erhöhten Plasmaglukosespiegel kommen, wenn die Bauchspeicheldrüse kompensatorisch nicht ausreichend Insulin produzieren kann. Langfristig ist es dann wahrscheinlich, dass dies zu einem T2D führt (Borai et al. 2007; Eckel et al. 2005; Eckel et al. 2011).

Kaukasische Europäer mit einem Body-Mass-Index (BMI) von über  $35 \text{ kg/m}^2$  haben im Vergleich zu Personen mit einem BMI von unter  $23 \text{ kg/m}^2$  ein 50-80-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T2D (Chan et al. 1994). Liegt das Körpergewicht eines Probanden 35-40% über dem Idealgewicht, nimmt die Insulinsensitivität des Körpergewebes um 30-40% ab (Bonadonna et al. 1990; Bogardus et al. 1984).

Aktuell wird angenommen, dass es von großer Bedeutung ist, wo das Fett im Körper eingelagert wird. Während eine subkutane Einlagerung mit einem geringeren metabolischen Risiko einherzugehen scheint, wird eine viszerale und ektopie Fetteinlagerung in Muskeln, Leber und Bauchspeicheldrüse in engen Zusammenhang mit der Entstehung einer Insulinresistenz gebracht (Huang-Doran et al. 2010; Stefan et al. 2009).

Es werden aktuell folgende Mechanismen diskutiert, wie das Körperfett die IR bedingen könnte:

1. Unabhängig vom Ablagerungsort des Körperfetts führt das Körperfett zu einer vermehrten Produktion von Adipokinen, wie Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Resistin und Retinol-bindendes Protein, die zur Entstehung einer IR über eine Entzündungsreaktion beitragen, und einer verringerte Produktion von Adiponectin, das im Zielgewebe die Insulinsensitivität normalerweise erhöht (Deng & Scherer 2010).

2. Eine Hyperinsulinämie in Verbindung mit einem Überschuss an Nährstoffen führt zu einer Verfettung der Leber. Je höher der Insulinspiegel ist, desto schneller schreitet die Verfettung



voran (Schwarz et al. 2003; Sidossis et al. 1996). Dieser Prozess wird darüber hinaus von einer bestehenden peripheren IR beschleunigt (Taylor 2008; Stefan et al. 2008; Sattar & Gill 2014). Die Einlagerung von Fett in die Leber sowie in Muskeln führt zur IR in diesen Organen und langfristig so zu einer IR des gesamten Organismus (Larson-Meyer et al. 2011; Cusi 2010; McGarry 2002).

Die zuvor besprochene Inflammation löst eine Signalkaskade aus, die Veränderungen in der Erkennung und Prozessierung von Nährstoffen für die Zelle bewirkt (Hotamisligil & Erbay 2008; Birkenfeld & Shulman 2014). Diese Veränderungen begünstigen wiederum das Vorschreiten der Zellverfettung, was die hepatische IR und die Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen durch pankreatische Fetteinlagerungen zu bedingen scheint (Taylor 2008; Birkenfeld & Shulman 2014; Lim et al. 2011). Es entsteht ein von der Hyperinsulinämie getriebener Teufelskreis. Dieser Vorgang wird auch als Lipotoxizität bezeichnet (Cusi 2010; Unger 2003; Bays et al. 2004).

Diese Annahme wird unterstützt durch die Beobachtung von einer Normalisierung der  $\beta$ -Zell-Funktion und der hepatischen Insulinsensitivität in T2D Patienten, die Gewicht verlieren, einhergehend einen niedrigeren Insulinspiegel aufweisen und so Fettablagerungen in der Bauchspeicheldrüse und der Leber reduzieren können (Lim et al. 2011).

3. Die durch Fetteinlagerung verursachte Inflammation bedingt eine vermehrte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (englisch *reactive oxygen species*, ROS) und so eine mitochondriale Dysfunktion des Gewebes (de Mello et al. 2018). Die in den Mitochondrien stattfindende  $\beta$ -Oxidation wird vermindert durchgeführt und es akkumuliert weiter Fett in der Zelle. Durch die besprochene Lipotoxizität wird die Insulinsensitivität, insbesondere der Leber und der Muskeln, herabgesetzt (Kusminski & Scherer 2012). Außerdem steuern die Mitochondrien den Zellzyklus und induzieren die Apoptose, was in der Bauchspeicheldrüse eine verminderte Insulinproduktion zur Folge haben kann (de Mello et al. 2018).

Durch die IR und die Hyperinsulinämie kommt es zu einer Reihe an Veränderungen im Stoffwechsel des Menschen: Die Glukoseaufnahme in Muskeln und Leber ist stark verlangsamt und reduziert (DeFronzo et al. 1985; Ludvik et al. 1997). Trotz der Hyperinsulinämie sind die Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber durch die IR gesteigert. Dies bedingt einen erhöhten Nüchternblutzucker (DeFronzo et al. 1989; Cherrington 1999).

Die Glykogensynthese in Muskeln und Leber wird durch eine eingeschränkte intrazelluläre Insulin-Signaltransduktion massiv herabgesetzt. Die durch  $\beta$ -Oxidation von freien Fettsäuren entstehenden Metabolite hemmen die Pyruvat-Dehydrogenase und führen so zu einer Inhibition der Glykolyse (DeFronzo 1988; Reaven et al. 1985; DeFronzo 2004; Randle et al. 1963). Die Lipolyse und damit die Freisetzung von freien Fettsäuren ist gesteigert, wodurch die Blutfettwerte steigen. Die freien Fettsäuren verursachen durch die Einlagerung in den Organen und die Lipotoxizität eine IR in Muskeln und Leber und schränken die Insulinsekretion ein (Reaven et al. 1988; DeFronzo 1988; Bays et al. 2004).

IR und Hyperinsulinämie sind die besten Prädiktoren für die Entstehung von T2D. Die Hyperinsulinämie verursacht sowohl die periphere, als auch die hepatische IR durch die vermehrte Fettakkumulation (Taylor 2008; DeFronzo 2004). Die durch Hyperinsulinämie bedingte Verfettung der Leber korreliert stark mit einem erhöhten Risiko für T2D und eine Erhöhung der Leberwerte kann früher beobachtet werden als eine Hyperglykämie. Diese setzt erst wenige Monate vor der möglichen Diagnose von T2D ein (Taylor 2008; Sattar et al. 2007). Aus diesem Grund erscheint es unerlässlich, die IR und Hyperinsulinämie frühzeitig festzustellen, um präventiv behandeln zu können.

### 1.1.3 Weitere metabolische Auswirkungen der Hyperinsulinämie

Die IR ist altersabhängig und häufig assoziiert mit einer bestehenden viszeralen Adipositas, abgebildet durch einen erhöhten Taillenumfang und einem erhöhten Taille-Hüft-Quotienten. Weiterhin ist sie assoziiert mit einem erhöhten BMI, einer erhöhten Zufuhr an Gesamtenergie, Kohlenhydraten, Fruktose, Lipiden und einer Energiezufuhr über den Bedarf hinaus (Tang et al. 2015; Kahn et al. 2006; Borai et al. 2007; Borai et al. 2011; DeFronzo 1981; DeFronzo & Ferrannini 1991).

Die IR und die im Verlauf dadurch bedingte Hyperglykämie in Verbindung mit der erhöhten Ausschüttung von Adipokinen führen langfristig zu endothelialer Dysfunktion, pathologischen Lipidwerten, Bluthochdruck, entzündlichen Gefäßveränderungen und somit zu den Komponenten des metabolischen Syndroms. Diese Faktoren erhöhen das Risiko für das Entstehen einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Der Mechanismus, der die Entstehung dieser Faktoren vereint, scheint eine Hyperinsulinämie zu sein (Monzillo & Hamdy 2003; Tang et al. 2015; DeFronzo & Ferrannini 1991).

Die Definition des metabolischen Syndroms ist aktuell uneinheitlich. Je nach Literatur umfasst die Definition laborchemische Marker für IR, den Taillenumfang (WC), die waist-to-hip Ratio (WHR), den body-mass index (BMI), Blutfettwerte, Nüchternplasmaglukose, den Blutdruck oder Albumin im Urin (Alberti & Zimmet 1998; Balkau & Charles 1999; Grundy et al. 2005; Zimmet et al. 2005).

Vergleicht man Bluthochdruck-Patienten - sowohl Normal- als auch Übergewichtige - mit einer normotensiven Population, stellt man eine verhältnismäßig gesteigerte Insulinausschüttung bei identischer Glukosegabe bei den Probanden mit Bluthochdruck fest (Manicardi et al. 1986). Auch wenn es nicht nachweisbar ist, dass die Hyperinsulinämie der Grund für eine essenzielle Hypertonie ist, ist sie in den meisten Fällen präsent und scheint zur Entstehung beizutragen (Buzzigoli et al. 1985). Einige potenzielle Mechanismen sind der Einfluss von Insulin auf die Hemmung der Natriurese der Niere (DeFronzo et al. 1976), die Stimulation des Sympathikus (Rowe et al. 1981; Landsberg 1995), die Elektrolytverteilung (Weidmann et al. 1985) und die Funktion von Insulin als Wachstumsfaktor (Kleinman & Fine 1988). Dass eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch Gewichtsverlust und Kraft-Ausdauer-Training in einem verringerten systolischen und diastolischen Blutdruck resultieren, verstärkt diese Annahme (DeFronzo & Ferrannini 1991). Es scheint, als würde eine muskuläre Beanspruchung zu einer Verbesserung der Insulinantwort führen, denn Krafttraining führt bei Patienten mit einer Hyperinsulinämie auch ohne Gewichtsverlust zu einem verringerten Blutdruck (Krotkiewski et al. 1979).

Eine Störung des Fettstoffwechsels in Form einer Verringerung des high density lipoprotein (HDL)-Cholesterins sowie einer Erhöhung des very low density lipoprotein (VLDL)- und low density lipoprotein (LDL)-Cholesterins führen zur Erhöhung des KHK-Risikos (Castelli et al. 1977; Carlson et al. 1979). Insulin stimuliert die VLDL-Synthese in der Leber, woraus dann vermehrt LDL-Cholesterin synthetisiert wird (Ginsberg 1987). Außerdem sind erhöhte Insulinwerte mit erhöhten Triglyzerid- und erniedrigten HDL-Cholesterin-Werten assoziiert (Zavaroni et al. 1989; Golay et al. 1987).

Für die Hyperinsulinämie konnte unabhängig vom Bluthochdruck und erhöhten Blutfettwerten gezeigt werden, dass sie ein Risikofaktor für die Entstehung von KHK darstellt (Durrington 1992). Insulin stimuliert die Proliferation von glatten Muskelzellen, die Cholesterinsynthese sowie die LDL-Rezeptor-Expriemierung, die Bildung und Erhaltung von

Lipidplaques und die Kollagensynthese. Aus diesen Komponenten setzen sich artherosklerotische Plaques zusammen (Ross 1986). Insulin selber ist ein Wachstumsfaktor, stimuliert aber auch die Bildung weiterer Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel insulin-like growth factor 1 (IGF-1), die ebenso zur Plaquebildung beitragen (DeFronzo & Ferrannini 1991).

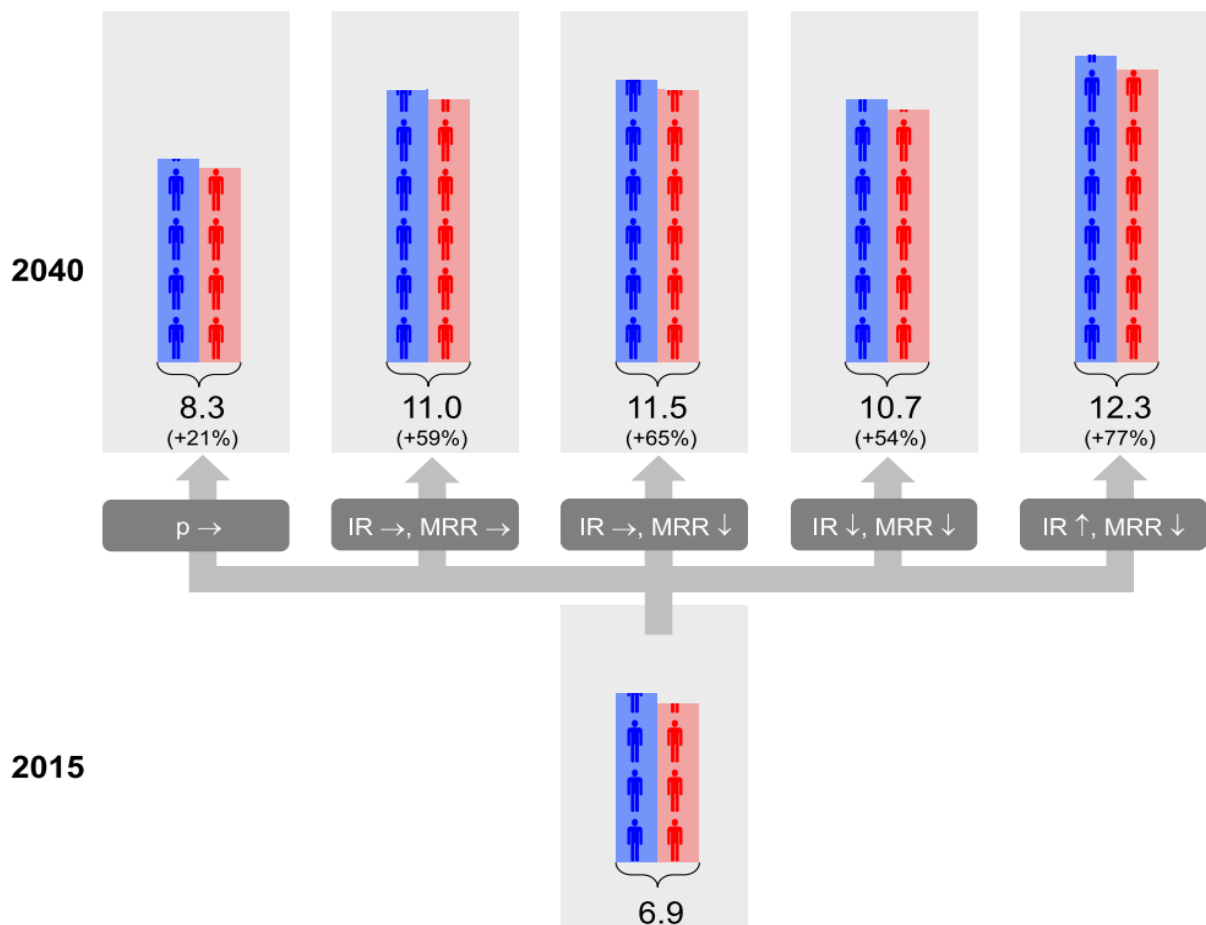
So werden die wichtigsten Faktoren, die ein metabolisches Syndrom ausmachen, von einer IR und einer Hyperinsulinämie begünstigt. Um die Entstehung dieser komplexen metabolischen Störung noch mit Lebensstiländerungen entgegenzuwirken, erscheint es essenziell, die IR und Hyperinsulinämie frühzeitig festzustellen und zu behandeln (Monzillo & Hamdy 2003).

## 1.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Die weltweite Zahl der an T2D erkrankten Menschen betrug im Jahr 2013 382 Millionen und für das Jahr 2035 wird sie auf 592 Millionen geschätzt (Forouhi & Wareham 2014). Diese Erkrankung ist durch Behandlung sowohl der Erkrankung selbst als auch der mikro- und makrovaskulären Komplikationen und Folgeerkrankungen eine der größten aktuellen Herausforderungen für unser Gesundheitssystem (Forouhi & Wareham 2014). Die durch T2D entstehenden Kosten werden in Europa auf 10% der Gesundheitsausgaben geschätzt (Zhang et al. 2010).

In Deutschland lag die Zahl der an T2D Erkrankten 2015 bei 6,9 Millionen, was einer Prävalenz von 9,5% entspricht, und steigt bis 2040 unter Annahme einer sinkenden diabetesbedingten Mortalitätsrate (2 Prozent pro Jahr) auf voraussichtlich bis zu 12,3 Millionen (siehe Abbildung 1)(Tönnies et al. 2019).

Abbildung 1: Erwartete Steigerung der Anzahl an T2D Patienten von 2015 bis 2040 in Deutschland auf Basis unterschiedlicher Annahmen der Entwicklung der Prävalenz (p), Inzidenzrate (IR) und der relativen Mortalitätsrate (MRR) (Tönnies *et al.*, 2019).



(Männer blau, Frauen rot)

Es ist davon auszugehen, dass die Dunkelziffer für Menschen mit T2D in Deutschland bei über zwei Millionen liegt (Tamayo *et al.* 2014). Sie scheint in den letzten Jahren durch eine verbesserte Diagnostik, wie durch die Einführung des HbA1c zur Diabetesdiagnose im Jahr 2010, rückläufig zu sein (Boehme *et al.* 2015; Rathmann *et al.* 2003). Das mittlere Alter bei Diagnose des Typ-2-Diabetes liegt bei Männern bei  $61 \pm 13,4$  Jahren und bei Frauen bei  $63 \pm 14,9$  Jahren (Jacobs *et al.* 2020). Der Anstieg der Diabetesprävalenz in Deutschland in den letzten Jahren entfiel vorwiegend auf ältere Bevölkerungsgruppen ab 65 Jahren sowie auf Personen mit niedrigem Bildungsstatus, hohem BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und mit geringer körperlicher Bewegung (Boehme *et al.* 2015). Es sind vor allem zwischen Ost- und Westdeutschland eindeutige lokale Unterschiede erkennbar. Die standardisierte Prävalenz im Osten betrug im Jahr 2015 11,6 %, in Westdeutschland 9 % (Goffrier *et al.* 2017). Jedes Jahr wird bei rund 500.000 Patienten zum ersten Mal eine Diabetes-Diagnose gestellt. Die standardisierte Inzidenz in Deutschland der mindestens 40 Jahre alten Bevölkerung lag 2012

bei 1,6% und 2014 bei 1,5%, jedoch gibt es hier große Unterschiede in den alters- und geschlechtsspezifischen Gruppen. Die Inzidenz ist bei Männern in fast allen Gruppen höher als bei Frauen und es lässt sich eine sinkende Tendenz über die letzten Jahre erkennen. Bei Menschen unter 40 Jahren ist die Inzidenz bei Frauen leicht höher als bei Männern. Hier ist allerdings auch bei den Frauen ein steigender Trend erkennbar. (Goffrier et al. 2017). Die T2D bedingte Übersterblichkeit lag 2010 bei 137.950 und 16% aller Todesfälle wurden T2D zugeschrieben (Jacobs et al. 2017).

### 1.3 Diagnostik

#### 1.3.1 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2

Die Entstehung von T2D ist ein schleichender Prozess und nicht wie bei DM Typ 1 eine akute Störung des Metabolismus mit fulminanten, sehr eindrücklichen Symptomen (Inzucchi 2012; David M. Nathan et al. 2009). Deshalb ist die Prävention, Identifikation von Risikofaktoren und die Früherkennung von T2D von großer Bedeutung (Forouhi & Wareham 2014).

T2D ist sicher diagnostizierbar durch einen pathologischen oralen Glukose Toleranztest (oGTT) mit einem venösen Plasmaglukose-Wert von  $\geq 200$  mg/dl (11,2 mmol/l) zwei Stunden nach der Gabe von 75 g Glukose, wiederholten Nüchternplasmaglukose-Werten  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l), wiederholten Gelegenheits-Plasmaglukose-Werten von  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) sowie einem Anteil von glykiertem Hämoglobin (HbA1c) von  $\geq 6,5$  % beziehungsweise  $\geq 47,5$  mmol/mol (Nauck et al. 2018; Inzucchi 2012; David M. Nathan et al. 2009).

Tabelle 1 – Diagnostische Kriterien von Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ 2

	Prädiabetes	Diabetes mellitus Typ 2
Nüchternplasmaglukose	100-125 mg/dl	$\geq 126$ mg/dl
Oraler Glukose Toleranztest (2h post 75g Glukoselösung)	140-199 mg/dl	$\geq 200$ mg/dl
HbA1c	$\geq 5,7\%$ - $<6,5\%$	$\geq 6,5$ %
Gelegenheitsglukose-Wert		$\geq 200$ mg/dl

Von der Deutschen Diabetes Gesellschaft wird aktuell empfohlen, bei Patienten mit Symptomen des T2D, wie zum Beispiel Gewichtsverlust, Polyurie oder Polydipsie, oder wenn in einem DM-Risiko-Test ein erhöhtes T2D-Risiko festgestellt wurde, den Nüchternplasmaglukose-Wert oder einen Gelegenheitsplasmaglukose-Wert zur Diagnostik heranzuziehen. Sind die Werte unauffällig und es bestehen trotzdem Symptome oder sind die Werte grenzwertig mit erhöhtem Risiko, soll die Diagnostik mittels oGTT oder HbA1c ergänzt werden. Bei dem oGTT wird dem Probanden 75g Glucose oral verabreicht und nach zwei Stunden der Plasmaglukose-Wert bestimmt. Beträgt dieser über 200 mg/dl, ist ein T2D festzustellen. Beträgt der Wert zwischen 140 und 199mg/dl, ist ein Prädiabetes in Form einer IGT festzustellen und es erfolgt eine Aufklärung über das T2D-Risiko. Lifestyle Interventionen werden angeraten und eine Behandlung der Risikofaktoren wird durchgeführt (Inzucchi 2012). Wird statt dem oGTT eine HbA1c-Wert Bestimmung durchgeführt, ist ab  $\geq 6,5\%$  ein T2D festzustellen. Bei Werten zwischen  $\geq 5,7\%$  und  $< 6,5\%$  soll ein oGTT durchgeführt werden. Eine Kontrolle soll spätestens nach einem Jahr erfolgen (Nauck et al. 2018).

### 1.3.2 Diagnostik der Insulinresistenz

Eine IR und so ein eindeutig erhöhtes Risiko für T2D ist häufig schon vorhanden, bevor die laborchemischen Grenzwerte zur Feststellung eines T2D überschritten sind (David M. Nathan et al. 2009). Aus diesem Grund wurde ein prädiabetischer Bereich definiert, in dem sich häufig schon die IR, eine IGT, grenzwertig erhöhte Nüchternplasmaglukose-Werte oder eine Kombination derer präsentiert (Bansal 2015). Da die Hyperinsulinämie und die Insulinresistenz eine so bedeutende Rolle in der Entstehung von T2D und des metabolischen Syndroms spielen, scheint es von großer Bedeutung zu sein, dies früh zu erkennen und zu behandeln (Tang et al. 2015).

Der Goldstandard der Insulinresistenzdiagnostik ist die hyperinsulinämie-euglykämische Clamp-Methode. Die Plasmakonzentration von Insulin wird über eine intravenöse Zufuhr auf 100  $\mu\text{U/ml}$  erhöht und dort 120 Minuten gehalten. Die basale Plasmaglukose-Konzentration wird über eine variable intravenöse Glukosezufuhr konstant gehalten. Unter dieser kontrolliert-stabilen Euglykämie entspricht die Infusionsrate der Glukose der Glukoseaufnahme aller Gewebe des Körper und so der stimulierten Insulinsensitivität des Probanden (DeFronzo et al. 1979). Die hyperinsulinämie-euglykämische Clamp ist eine gut reproduzierbare, sehr genaue Methode, um die IR zu quantifizieren. Allerdings ist sie

invasiv, zeitaufwendig sowie kostenintensiv und ist deshalb schlecht geeignet für den klinischen Alltag oder große epidemiologische Studien (Bonora et al. 2000). Bei schon Insulin-resistenten Probanden ist die hepatische Glukoneogenese nicht vollkommen durch die Insulininfusion unterdrückt und somit ist die hyperinsulinäme-euglykämische Clamp kein perfektes Messinstrument für die IR, wird aber dennoch als Goldstandard bezeichnet (Bonora et al. 1992; Genuth et al. 1998).

In der Literatur sind weitere weniger komplexe Methoden beschrieben, die die IR feststellen können, allerdings sind diese ebenso invasiv und benötigen häufige Blutentnahmen. Somit sind sie ebenso wenig für den klinischen Alltag oder für große epidemiologische Studien geeignet (Shen et al. 1970; Harano et al. 1978; Bergman et al. 1979; Bonora et al. 1989; Galvin et al. 1992; Piatti et al. 1995; Bonora et al. 2000; Mari et al. 2001).

Da eine Hyperinsulinämie ein bedeutender Faktor in der Entstehung der verschiedenen Erkrankungen ist, die das metabolische Syndrom ausmachen, liegt es nahe, dass ein erhöhter Nüchternplasmainsulin-Wert in Verbindung mit einer Normoglykämie eng mit dem Bestehen einer IR und der Entwicklung von T2D assoziiert sind (Saad et al. 1988; Sicree et al. 1987; Haffner et al. 1990; Ferrannini et al. 1991). Allerdings hat ein niedriger oder normaler Nüchternplasmainsulin-Wert eine eingeschränkte Aussagekraft, da die Insulinausschüttung mit Voranschreiten der  $\beta$ -Zellfunktion abnimmt. Es gibt eine große Überschneidung der Nüchternplasmainsulin-Werte zwischen gesunden und insulinresistenten Probanden. Aktuell sind noch keine standardisierten Insulinassays oder Alters- und BMI-adjustierte Schwellenwerte verfügbar. Deswegen wird der Nüchtern-Plasmainsulin-Wert nicht zur Diagnose oder Therapiesteuerung von T2D herangezogen (Borai et al. 2007).

Aufgrund dieser Limitationen wurden leicht zu erhebende, kostengünstige Surrogatparameter gesucht, welche im Folgenden beschrieben werden.



### 1.3.2.1 HOMA-IR

Ein Maß der basalen IR ist das Homeostasis Model of Insulin Resistance (HOMA-IR) (Matthews et al. 1985).

Tabelle 2: Berechnungsgrundlage von HOMA-IR (Matthews et al. 1985)

Berechnungsgrundlage von HOMA-IR
$\text{HOMA-Index} = (\text{Nüchterninsulin } [\mu\text{u/ml}] * \text{Nüchternblutzucker } [\text{mg/dl}]) / 405$
$\text{HOMA-Index} = (\text{Nüchterninsulin } [\mu\text{u/ml}] * \text{Nüchternblutzucker } [\text{mmol/l}]) / 22,5$

Der HOMA-IR korreliert mit dem Goldstandard der Bestimmung einer IR, der euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamp, sowie der Nüchternplasmaglukose (Matthews et al. 1985; Monzillo & Hamdy 2003; Cersosimo et al. 2014).

HOMA-IR wurde für die Anwendung in großen epidemiologischen Studien entwickelt. Im Optimalfall erfolgen zur Bestimmung vom HOMA-IR nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz morgens in einem zeitlichen Abstand von fünf Minuten drei Blutentnahmen, da Insulin pulsatil ausgeschüttet wird (Matthews et al. 1985). Allerdings wurde gezeigt, dass auch eine einmalige Blutentnahme ausreichend ist (Wallace & Matthews 2002). Nach der Entnahme sollte die Probe auf Eis transportiert, schnellstmöglich zentrifugiert und wenn nötig gefroren gelagert werden, um eine Hämolyse zu verhindern (Wallace & Matthews 2002).

In einer multizentrischen, multiethnischen Fall-Kontroll-Studie über einen Zeitraum von 5.9 Jahre im Median an 82.000 post-menopausalen Frauen konnte gezeigt werden, dass HOMA-IR mit dem Risiko korreliert, T2D zu entwickeln (Song et al. 2007; Cersosimo et al. 2014). HOMA-IR hat sich als einfach zu erhebende, kostengünstige und gerade für epidemiologische Studien praktikable Methode zur Bestimmung der basalen IR erwiesen (Wallace & Matthews 2002; Cersosimo et al. 2014).

Allerdings scheinen erhöhte Plasmaglukosewerte über 210 mg/dl die Korrelation von HOMA-IR und der IR einzuschränken (Mari et al. 2001). Ein weiteres Problem ist die Unterschiedlichkeit der Insulin-Assays der verschiedenen Labore und die dadurch resultierend schwankenden Werte (Staten et al. 2010). Aktuell ist HOMA-IR nur

intrapersonell im Verlauf oder interpersonell vergleichbar, wenn dieser durch das gleiche Labor erhoben wurde (Wallace & Matthews 2002).

Mehrere Studien in verschiedenen gesunden Populationen haben unterschiedliche Schwellenwerte für eine IR ausgemacht, wobei trotz einer eindeutigen Empfehlung seitens der WHO die 75. Perzentile zu nutzen jeweils unterschiedliche Grenzen zur Bestimmung des Schwellenwerts herangezogen wurden. Beispielsweise lag der Schwellenwert in einer schwedischen Population (n=4816) bei 2,0 und in einer französischen Population (n=1153) bei 3,8, jeweils definiert nach der 75. Perzentile wie von der WHO empfohlen (Alberti & Zimmet 1998; Tang et al. 2015; Hedblad et al. 2000; Marques-Vidal et al. 2002). In einer Population von gesunden iranischen Frauen im gebärfähigen Alter (n =1036), in welcher die 95. Perzentile zur Definition verwendet wurde, lag er bei 2,63 und bei einer japanischen Population (n=7305) bei 1,7 nach Erstellung der ROC-Kurve (Yamada et al. 2012; Zadehvakili et al. 2011).

Beim intra- und interpersonellen Vergleich von HOMA-IR Werten muss man den Einfluss der Ethnie, des Geschlechts, der Altersgruppe, dem Vorhandensein von Nebendiagnosen, die genetischen und umweltbedingten Unterschiede sowie den unterschiedlichen Insulinassays der Labore berücksichtigen (Cersosimo et al. 2014; Tang et al. 2015).

### 1.3.2.2 HbA1c

Der HbA1c-Wert gibt den glykierten Anteil des Hämoglobins in den Erythrozyten an. Er wird als der Goldstandard zur Bestimmung der langfristigen Blutzuckerkontrolle bezeichnet (Leow 2016).

Tabelle 3 - Referenzbereich des HbA1c

<b>Referenzbereich des HbA1c</b>	
<b>HbA1c</b>	<b>Beurteilung</b>
<5,7%	Gesund
≥5,7%-<6,5%	Prä-Diabetes
≥6,5%	Diabetes mellitus Typ 2

Die Bildung von HbA1c ist eine nicht-enzymatische Glykierung. Erst findet eine reversible Anlagerung von Glukose an die  $\alpha$ -Amino-Gruppe des terminalen Valins der  $\beta$ -Kette des

Hämoglobins statt und es entsteht eine zu dem Zeitpunkt noch instabile Schiff'sche Base. Durch eine Amadori-Umlagerung entsteht das stabile HbA1c-Molekül (Lowrey et al. 1985). Gemessen wird der Anteil von glykosylierten Hämoglobin-Molekülen mittels Massenspektrometrie oder Elektrophorese (Hanas et al. 2010; Hoelzel et al. 2004).

Der HbA1c korreliert mit dem durchschnittlichen Blutzuckerlevel der letzten zwei bis drei Monate und hat den Vorteil, dass er keine nüchtern-Blutentnahme voraussetzt (Inzucchi 2012).

In der Diagnose und Therapiesteuerung des T2D spielt der HbA1c eine bedeutende Rolle. Wird ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$  festgestellt, ist ein T2D zu diagnostizieren. Dieser Schwellenwert wurde gewählt, da ab 6,5% das Risiko steigt, eine diabetische Retinopathie zu entwickeln (Inzucchi 2012). Ebenso korreliert der erhöhte HbA1c mit anderen Komplikationen, wie einem Herzinfarkt, einem Schlaganfall, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und diabetischen Neuropathien (Stratton et al. 2000). Beträgt der HbA1c  $< 5,7\%$ , kann der T2D ausgeschlossen werden (David M. Nathan et al. 2009).

Der HbA1c korreliert stärker als die Nüchternplasmaglukose mit einem Auftreten von Folgeerkrankungen des T2D, wie zum Beispiel der Retinopathie (Tapp et al. 2008). Während das Risiko eine Retinopathie zu entwickeln, sehr klar mit einer bestimmten glykämischen Stoffwechsellage ansteigt, ist der Zusammenhang für die Entstehung von T2D nicht so eindeutig. Liegt das Ergebnis bei  $\geq 5,7\%$  und  $< 6,5\%$ , besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T2D und es wird zur Lebensstilanpassung geraten (David M. Nathan et al. 2009; Droumaguet et al. 2006; Edelman et al. 2004). Therapeutisch anzustreben ist in der Regel ein HbA1c-Wert  $< 7\%$ . Abhängig ist das Therapieziel allerdings vom Ausgangswert, dem Patientenalter und -zustand (D. M. Nathan et al. 2009; Davies et al. 2018; Buse et al. 2020).

Der HbA1c ist ein klinisch einfach zu erhebender, standardisierter, wenig variabler, kostengünstiger Parameter, der sowohl bei gesunden, aber auch bei Probanden mit einer IGT mit einer Insulinresistenz korreliert. Er ist im Gegensatz zum Nüchternblutzucker und Nüchtern-Plasmainsulin stabil bei einer Lagerung unter Raumtemperatur (Little et al. 2007). Der HbA1c korreliert stärker mit der IR, wenn die Probanden unter 50 Jahre alt sind und wie HOMA-IR ist er beeinflusst durch Parameter wie dem Alter und der Ethnie (Ziemer et al. 2010; Inzucchi 2012; Saha & Schwarz 2017; Selvin et al. 2011).

Außerdem müssen weitere einschränkende Aspekte Beachtung finden. Patienten mit einer Sichelzellanämie, einer Thalassämie, einer hämolytischen Anämie, Sphärozytose oder stark eingeschränkter Nierenfunktion mit Erythropoetintherapie können falsch niedrige HbA1c-

Werte aufweisen (Freedman et al. 2010; David M. Nathan et al. 2009). Falsch hohe HbA1c-Werte können bei Eisenmangel oder auch bei anderen Zuständen eines verlangsamten Umsatzes von Erythrozyten festgestellt werden (Coban et al. 2004).

Der HbA1c korreliert schwächer mit einer IR als der oGTT oder der Nüchterplasmaglukose-Wert (Lorenzo et al. 2010).

Der HbA1c ist ein klinisch etablierter Parameter zur Diagnose und Therapiesteuerung von T2D und zeigt auch eine Korrelation zum Bestehen einer IR. Allerdings muss man bedenken, dass die Konzentration von glykiertem Hämoglobin nur in Vorhandensein von erhöhten Blutzuckerwerten ansteigt. Ist die IR noch euglykämisch durch die  $\beta$ -Zell-Funktion kompensiert, die Glukosetoleranz jedoch normal, bestehen keine erhöhten Blutzuckerwerte. Schon bei Patienten, die im oGTT nach zwei Stunden eine Plasmaglukosekonzentration zwischen 120 und 140 mg/dl aufweisen, konnte ein  $\beta$ -Zell-Funktionsverlust von 50% nachgewiesen werden (Gastaldelli et al. 2004). Aufgrund dessen ist der HbA1c kein perfektes Instrument zur Primärprävention des T2D.

#### 1.4 Alter

Das Alter scheint einer der wichtigsten Prädiktoren für eine IR und T2D zu sein (Kahn 2006; Laakso & Pyorala 1985). Je früher Menschen an T2D erkranken, je mehr Krankheitsjahre sie aufweisen, desto höher ist die Mortalität und die Inzidenz von KHK-Manifestationen (Nwaneri et al. 2013; Sattar et al. 2019; Goffrier et al. 2017; Tamayo et al. 2016).

Der HbA1c steigt unabhängig vom Bestehen von IR und T2D im Alter an (Roth et al. 2016; Yang et al. 1997; Davidson & Schriger 2010). Bei Frauen konnte eine nicht-lineare, reziproke Abhängigkeit von Alter und HOMA-IR festgestellt werden mit einem engeren Zusammenhang bei Probandinnen über 50 Jahren (Gayoso-Diz et al. 2011).

#### 1.5 Anthropometrische Parameter

Der BMI, der Taillenumfang sowie die WHR korrelieren alters- und geschlechtsabhängig (Lemieux et al. 1996) mit einer erhöhten intraabdominellen Fettmasse (Duren et al. 2015; Turcato et al. 2000; Hu et al. 2007; Meisinger et al. 2010), einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, dem Bestehen einer IR (Meigs et al. 2006; Cheal et al. 2004; Hu et al. 2007) sowie der Entstehung vom T2D und seinen Komplikationen (Gray et al. 2016; Meyer et al. 2000). Es gibt allerdings auch kleine Gruppen von Individuen mit einem erhöhten BMI, die kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowie keine IR entwickeln, ebenso wie Individuen mit

einem normalwertigen BMI, die eben diese Risikoerhöhung und eine IR zeigen (St-Onge et al. 2004; van Vliet-Ostaptchouk et al. 2014). Bei Frauen führt allerdings schon ein leicht erhöhter BMI (25-27,49 kg/m<sup>2</sup>) zu einer erhöhten Inzidenz von T2D Komplikationen (Gray et al. 2016).

Erhöhte Werte für BMI, WC und WHR sind mit einem erhöhten HOMA-IR und HbA1c assoziiert (Esteghamati et al. 2008; Bi et al. 2015; Younes et al. 2019; Bala et al. 2019; Yoshida et al. 2009).

## 1.6 Makronährstoffe

### 1.6.1 Gesamtenergie

Eine Kalorienaufnahme über den täglichen Bedarf hinaus bedingt die Entstehung von Übergewicht und ist assoziiert mit dem Risiko, eine IR oder T2D zu entwickeln (Rosenthal et al. 2004; Tinker et al. 2011). Eine Reduktion der aufgenommenen Gesamtenergie ist mit einem niedrigeren HOMA-IR und HbA1c assoziiert (Ott et al. 2017; Umphonsathien et al. 2019). Eine Erhöhung der Kalorienaufnahme ist mit einem erhöhten HbA1c assoziiert (Boeing et al. 2000; Bawadi et al. 2016).

### 1.6.2 Kohlenhydrate

Kohlenhydrate machen mit 40-80% den größten Anteil der Energiequelle der Menschen aus (Asp 1994). Die Studienlage des Einflusses von Kohlenhydraten auf das Risiko für T2D ist uneinheitlich. Es konnte sowohl eine Risikoerhöhung (Garg et al. 1994; Parillo et al. 1992), eine Risikoerniedrigung (Swinburn et al. 1991; Marshall et al. 1991) und ein neutraler Effekt (McAuley et al. 2005; Sluijs et al. 2013) durch den Konsum von Kohlenhydraten festgestellt werden.

In einer Studie an 36.000 amerikanischen Frauen im Alter zwischen 55 und 69 Jahren wurde für eine erhöhte Aufnahme von Kohlenhydraten und Disacchariden auch nach Adjustierung für die Gesamtenergieaufnahme und dem Alter keine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für T2D festgestellt (Meyer et al. 2000). Beim Vergleich zwischen Japanern in Hiroshima und auf Hawaii wurde eine Assoziation zwischen einem erhöhten Konsum von Monosacchariden, Disacchariden, einem erniedrigten Konsum an komplexen Kohlenhydraten mit einem erhöhten Risiko für T2D gefunden (Kawate et al. 1979).

Es konnte sowohl durch einen anteilig erhöhten (Vitale et al. 2016) als auch verringerten (Ebe et al. 2017; Snorgaard et al. 2017) Konsum an Kohlenhydraten eine Assoziation mit einem niedrigeren HbA1c festgestellt werden.

Eine Assoziation zwischen dem Kohlenhydratkonsum und HOMA-IR konnte nicht festgestellt werden (McKeown et al. 2004).

### 1.6.3 Fett

Fette sind der wichtigste Energiespeicher im Körper des Menschen und sollten 30% der täglichen Energiezufuhr bilden (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2011).

Die Studienlage des Einflusses von Fett auf das Risiko für T2D ist uneinheitlich. Ein erhöhter Konsum von Fett und Fett aus tierischen Quellen ist mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer IR und T2D assoziiert (Swinburn et al. 1991; Marshall et al. 1991; Kawate et al. 1979). Andere Studien zeigten, dass ein erhöhter Konsum von Fetten nicht mit einem erhöhten Risiko für T2D einhergeht (Guasch-Ferre et al. 2017).

Ein erhöhter Konsum von Fett aus pflanzlicher Quelle sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist mit einem geringeren Risiko für eine IR und T2D verbunden (Hu et al. 2001; Parillo et al. 1992; Garg et al. 1994; Meyer et al. 2001). Für gesättigte Fettsäuren ist die Studienlage aber sehr uneinheitlich (Guasch-Ferre et al. 2017; Harding et al. 2001; Schwingshackl et al. 2011; Wanders et al. 2017).

Für einen erhöhten Konsum von einfach ungesättigten Fettsäuren konnte ein positiver (Mirmiran et al. 2018), neutraler (Harding et al. 2004; King et al. 2015; Meyer et al. 2001) und negativer (Alhazmi et al. 2014) Einfluss auf das Risiko für eine IR und T2D festgestellt werden.

Nach Adjustierung für die Gesamtenergiezufuhr ist ein erhöhter Konsum an Fetten mit einem erhöhten HbA1c assoziiert, während ein erhöhter Konsum an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren sowie ein erniedrigter Konsum an gesättigten Fettsäuren mit einem erniedrigten HbA1c assoziiert ist (Harding et al. 2001; Schwingshackl et al. 2011). Eine Assoziation zwischen einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, gesättigten Fettsäuren und dem HOMA-IR konnte nicht festgestellt werden (Wanders et al. 2017).

Der erhöhte Konsum an Fett aus tierischer Quelle ist assoziiert mit einem erhöhten HOMA-IR. Für Fett aus pflanzlicher Quelle konnte keine Assoziation mit dem HOMA-IR festgestellt werden (Wanders et al. 2017).

#### 1.6.4 Eiweiß

Eine proteinreiche Ernährung sowie eine Ernährung reich an tierischen Proteinen erhöht das Risiko für T2D (Sluijs et al. 2010; Tinker et al. 2011), insbesondere für Frauen (Van Nielen et al. 2014). Eine Assoziation zwischen pflanzlichen Proteinen und T2D besteht nicht (Van Nielen et al. 2014).

Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Insulinausschüttung nach Proteinaufnahme und die daraus resultierende Hyperinsulinämie (Linn et al. 1996; Van Nielen et al. 2014).

Eine proteinreiche Ernährung konnte mit einem reduzierten HOMA-IR in Verbindung gebracht werden, während eine Assoziation mit einem reduzierten HbA1c nicht gezeigt werden konnte (Yu et al. 2020).

#### 1.6.5 Alkohol

Die Studienlage um hohen Alkoholkonsum ist heterogen. Es konnte ein erhöhtes (Yu et al. 2019), ein neutrales (Li et al. 2016) sowie für Frauen reduziertes Risiko (Hodge et al. 2006) für T2D festgestellt werden. Alkoholkonsum ist mit einem erhöhten HOMA-IR und reduzierten HbA1c assoziiert (Yue et al. 2012; Koga & Matsumoto 2016; Wiss 2019).

Ein moderater Alkoholkonsum hingegen ist mit einem geringeren Risiko für T2D (Hu et al. 2001; Li et al. 2016), einem erniedrigten HbA1c (Hong et al. 2016) und Nüchternplasmainsulin-Wert assoziiert (Schrieks et al. 2015).

Diese protektiven Effekte werden vermutlich bedingt durch eine erhöhte Ausschüttung von Adiponektin und anti-inflammatorischen Effekten in verschiedenen Organen, die nach moderatem Konsum den toxischen Effekten überlegen sind (Hendriks 2007).

#### 1.6.6 Ballaststoffe

Ballaststoffe sind vor allem in Pflanzen vorkommende Verbindungen, die für den Menschen weitgehend unverdaulich sind. Es gibt lösliche und nicht-lösliche Ballaststoffe (Vinik & Jenkins 1988). Eine ballaststoffreiche Ernährung bei Patienten mit T2D ist assoziiert mit einer besseren glykämischen Kontrolle, geringeren Blutfettwerten sowie einem geringeren Körpergewicht und einer insgesamt verringerten Frühsterblichkeit (Reynolds et al. 2020).

Die Studienlage um den Einfluss von Ballaststoffen auf das Risiko der Entstehung für T2D ist uneinheitlich, bedingt durch eine Kombination von verschiedenen Arten und Mengen an

Ballaststoffen (Vinik & Jenkins 1988). Ein erhöhter Konsum von Ballaststoffen ist mit einem geringeren (Hu et al. 2001; Jorge Salmerón et al. 1997; J Salmerón et al. 1997), neutralen (Meyer et al. 2000; McKeown et al. 2004) und erhöhten (Marshall et al. 1993) Risiko für T2D assoziiert worden. Ein erhöhter Konsum an Ballaststoffen und insbesondere löslichen Ballaststoffen ist ebenso assoziiert mit einem niedrigeren HOMA-IR und HbA1c (Breneman & Tucker 2013; Buyken et al. 1998; McKeown et al. 2004).

Die positiven Effekte auf den Stoffwechsel sind bedingt durch die Verlangsamung der Peristaltik, der Nährstoffaufnahme im Ileum und einem Einfluss auf verschiedene Hormone, wie dem gastric inhibitory polypeptide (GIP), Somatostatin und Glukagon. Die bakterielle Fermentation von Ballaststoffen im Dickdarm produziert kurzkettige Fettsäuren, die einen Einfluss auf den Fettstoffwechsel haben und die Glukoneogenese inhibieren (Vinik & Jenkins 1988). Diese Effekte werden vor allem durch die löslichen Ballaststoffe erzielt. Es wurde aber auch eine Assoziation zwischen nicht-löslichen Ballaststoffen und einem geringeren Risiko für T2D festgestellt (Meyer et al. 2000).

## 1.7 Lebensmittelgruppen

### 1.7.1 Obst und Gemüse

Die Studienlage zum Konsum von Obst und Gemüse und dem Einfluss auf das Risiko, einen T2D zu entwickeln, ist uneinheitlich. Es wurden protektive (Feskens et al. 1995; Colditz et al. 1992) sowie neutrale Effekte (J Salmerón et al. 1997) festgestellt.

Eine erhöhte Aufnahme von Fruktose in Form von Obst und Gemüse ist in einigen Studien mit erhöhtem (Meyer et al. 2000), aber in Metaanalysen bei isokalorischer Ernährung mit einem leicht erniedrigten Risiko für T2D assoziiert (Cozma et al. 2012).

Obst und Gemüse, besonders Hülsenfrüchte und Getreide, sind gute Quellen für Ballaststoffe, die eine positive Wirkung auf die glykämische Kontrolle und die Prognose von T2D haben, wodurch ein Teil der positiven Effekte erklärbar ist (Reynolds et al. 2020). Beim Konsum von Obst und Gemüse sollen die Empfehlungen zum Konsum von Kohlenhydraten, insbesondere Zucker und schnell verdaubare Stärke, beachtet werden (World Health Organization 2015).

Der Konsum von Ballaststoffen aus Obst und Gemüse ist mit einem niedrigeren HOMA-IR assoziiert (McKeown et al. 2004). Eine Verringerung des Konsums von Obst und Gemüse



ist mit einem erhöhten HbA1c und HOMA-IR assoziiert (Sargeant et al. 2001; Fernström et al. 2019; Chen et al. 2018).

### 1.7.2 Milchprodukte

Ein erhöhter Konsum an Milchprodukten ist assoziiert mit einem verringerten Risiko, eine IR oder einen T2D zu entwickeln (Aune et al. 2013; Liu et al. 2006; King 2005; Elwood et al. 2010; Pereira et al. 2002). Der positive Einfluss durch den Konsum an Milchprodukten ist auch weiter nachweisbar nach Adjustierung für die in der Milch enthaltenen Proteine (Van Nielen et al. 2014), für das Molkeprotein im Besonderen, das die Sekretion von GLP-1 stimuliert, oder durch das in der Milch enthaltene Magnesium (King 2005).

Die Studienlage zum Konsum von Milchprodukten und dem HOMA-IR ist uneinheitlich. Es konnte für einen erhöhten Konsum an Milchprodukten sowohl ein geringerer HOMA-IR (Akter et al. 2013), ein neutraler (O'Connor et al. 2019) als auch ein höherer HOMA-IR (Tucker, Erickson, et al. 2015) festgestellt werden.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 hat gezeigt, dass ein erhöhter Konsum von Milchprodukten mit einem erniedrigten HbA1c assoziiert ist. Allerdings ist dieser zeitgleich mit einem erhöhten Nüchternplasmaglukose-Wert assoziiert, wodurch die Autoren der Studie die Signifikanz der Ergebnisse in Frage stellen (O'Connor et al. 2019).

### 1.7.3 Fisch

Die Studienlage bezüglich des Konsums von Fisch und dem Risiko für T2D ist uneinheitlich. Es wurde eine Risikoreduktion nur für Männer (Nanri et al. 2011), ein neutraler Effekt (Kaushik et al. 2009) und eine Risikoerhöhung (Van Woudenberg et al. 2009) festgestellt. Die vermuteten protektiven Faktoren, potenziell vermittelt durch Docosahexaensäure- (DHA) und Eicosapentaensäure- (EPA) Aufnahme (Fedor & Kelley 2009), scheinen durch eine Risikoerhöhung durch gesteigerte Selen- und Quecksilberaufnahme ausgeglichen zu sein (Lee et al. 2006; Bleys et al. 2007).

Bei regelmäßigem Fischkonsum konnten erniedrigte HOMA-IR- und HbA1c-Werte festgestellt werden (Djoussé et al. 2011; Nakamura et al. 2007).

#### 1.7.4 Fleisch und Wurst

Ein erhöhter Fleischkonsum, insbesondere ein Konsum an rotem und prozessiertem Fleisch, ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für T2D (Pan et al. 2011; Fung et al. 2004).

Die Risikoerhöhung durch den Konsum von Fleisch und Wurstwaren ist vermutlich nicht durch das darin enthaltene Protein (Van Nielen et al. 2014), sondern durch die vermehrt enthaltenen Häme, Nitrite, Natrium, gesättigten Fettsäuren, Cholesterin oder vermehrt anfallende glykierte Stoffwechselprodukte gegeben (Pan et al. 2011; de Oliveira Otto et al. 2012; Wouters et al. 2008).

Ein erhöhter Konsum von Fleisch- und Wurstwaren ist mit einem erhöhten HOMA-IR assoziiert (Tucker, Lecheminant, et al. 2015; Zelber-sagi et al. 2018). Eine Assoziation zum HbA1c konnte nicht nachgewiesen werden (Connor et al. 2020; Schwingshackl et al. 2018).

#### 1.8 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist, herauszufinden, wie der HbA1c und HOMA-IR als Laborparameter für eine IR mit anthropometrischen Parametern sowie Ernährungsparametern assoziiert sind. Darüber hinaus wird mittels eines multiplen Modells überprüft, ob eine stärkere Assoziation entweder von HbA1c oder HOMA-IR zu in diesem Modell berücksichtigten Parametern festzustellen ist. Damit soll die Hypothese untersucht werden, dass HOMA-IR dadurch möglicherweise einen höheren Stellenwert in der Primärprävention von IR und T2D einnehmen könnte.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die CORA-Studie (Coronare Risikofaktoren für Arteriosklerose bei Frauen) ist eine Fall-Kontroll-Studie mit 200 prä- und postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 30-80 Jahren, die zwischen 1997 und 2001 in das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgrund von einer Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung (KHK) aufgenommen wurden. KHK wurde definiert als akuter Herzinfarkt, erster Angina pectoris-Anfall oder andere herzspezifische Symptome. Die Probandinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn ein Herzinfarkt angiographisch ausgeschlossen wurde, sie schon an einer bekannten KHK litten, eine Ernährungsberatung zur KHK-Prävention erhielten, bösartige Neoplasien bekannt waren, die nicht als geheilt galten oder schwere chronische Erkrankungen wie zum Beispiel Rheumatoide Arthritis bekannt waren. Alle Patientinnen willigten vor Einschluss in die Studie schriftlich ein. Für jede Patientin wurden zwei zufällig ausgewählte Kontrollprobandinnen alters-adjustiert aus dem gleichen Wohnbezirk über das Einwohnermeldeamt kontaktiert. Von 379 infrage kommenden Kontrollprobandinnen nahmen 124 (33%) aus verschiedenen Gründen nicht teil und 255 (67%) wurden eingeschlossen. Nach Zustimmung des Hamburger Ethik-Komitees unter Beachtung der Menschenrechtserklärung von Helsinki, gab jede Probandin eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie ist registriert unter No. DRKS00010796 (CORA) ([www.germanctr.de](http://www.germanctr.de)).

### 2.2 Daten-Erhebung

Die Frauen der Fallgruppe wurden werktags und am Wochenende rekrutiert, um einen Selektionsbias zu verhindern und um eine Blutentnahme innerhalb von 24h nach Symptombeginn zu garantieren. Es wurden unter anderem Informationen über den Lebensstil, anthropometrischen Daten sowie die Verzehrmenge und -häufigkeit von 146 Nahrungsmitteln des vergangenen Jahres gesammelt. Dazu wurden validierte und maschinell auslesbare Fragebögen sowie ein computergestütztes Interview identisch zu der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) herangezogen (Riboli 1992; Boeing et al. 1999; Kroke et al. 1999). Die Postmenopause wurde definiert

durch das Ausbleiben der regulären Monatsblutung für länger als ein Jahr oder durch die Hormonersatz-Therapie.

### 2.2.1 Durchführung

Die Untersuchung und das Interview der Patienten wurden auf den acht teilnehmenden Stationen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Nach dem Votum der Ethikkommission wurde in Abstimmung mit dem Hamburger Datenschutzbeauftragten die Ziehung der Adressen zur Rekrutierung der Kontrollen über die zuständige Meldebehörde organisiert.

Bei den Kontrollen konnte die Erhebung in zuvor eingerichteten Räumen durch die einzeln vereinbarten Gesprächstermine in der Regel in folgender Abfolge stattfinden: Befragung, Untersuchung mit Blutdruckmessung und anschließende Blutabnahme durch eine geschulte Fachkraft.

Bei akuten Infarkten der Fälle wurde versucht, die Blutentnahme unmittelbar bei Ankunft auf den Intensivstationen abzunehmen. War dies nicht möglich, erfolgte die Abnahme am nächsten Tag morgens nüchtern auf den Stationen.

In dieser sekundären Analyse wurden die Fälle und Kontrollen gemeinsam ausgewertet, die als explorativ zu werten ist. Der p-Wert ist aufgrund des explorativen Designs deskriptiv.

### 2.2.2 Ernährung

Die Datenerhebung erfolgte mittels zweier validierter, maschinell auslesbarer und selbstauszufüllender Fragebögen sowie einem PC-gestützten Zusatzinterview (Riboli 1992; Boeing et al. 1999). Das Erhebungsinstrumentarium wurde um spezifische Fragestellungen der CORA-Studie zum kardiovaskulären Risiko erweitert.

Der Fragebogen zur Ernährung erfragt die Häufigkeit sowie die Portionsgröße der Nahrungsaufnahme des letzten Jahres von 146 Nahrungsmitteln überwiegend anhand von Abbildungen.

Wenn die Probanden beim Ausfüllen der Fragebögen Hilfe benötigten, so erhielten sie diese in gleicher Weise von einer geschulten Fachkraft.

### 2.2.3 Anthropometrische Daten

Größe und Gewicht wurden auf 0,5 cm bzw. auf 0,1 kg genau gemessen. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde berechnet über die Formel  $\text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$ . Der Taillenumfang (WC) wurde in der Mitte zwischen der untersten Rippe und der Hüftschaukel nach Expiration gemessen. Der Hüftumfang (HC) wurde auf Höhe des Trochanter major gemessen. Aus dem WC und dem HC wurde die Waist-to-hip Ratio (WHR) =  $\text{WC (cm)} / \text{HC (cm)}$  errechnet.

### 2.2.4 Blutparameter

Allen Studienteilnehmern wurden nüchtern 30 ml Blut abgenommen, wobei die letzte Alkoholaufnahme länger als 24 Stunden her sein musste. Bei der Fallgruppe erfolgte sie, wenn möglich, unmittelbar nach dem Eintreffen auf der Intensivstation.

Folgende Parameter sind für diese Arbeit von Relevanz:

- HbA1c
- Nüchtern-Plasmaglukose
- Nüchtern-Plasmainsulin

$\text{HOMA-Index} = (\text{Nüchtern-Plasmainsulin } [\mu\text{u/ml}] * \text{Nüchtern-Plasmaglukose}[\text{mg/dl}]) / 405$

$\text{HOMA-Index} = (\text{Nüchtern-Plasmainsulin } [\mu\text{u/ml}] * \text{Nüchtern-Plasmaglukose } [\text{mmol/l}]) / 22,5$

## 2.3 Statistische Auswertung

Parameter unabhängiger Stichproben wurden mittels Kruskal-Wallis-Test verglichen. Assoziationen wurden mittels linearer Regression bzw. multipler linearer Regression geprüft. Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe des Programms XLSTAT 2020.1.

Die Einteilung in unabhängige Gruppen erfolgte mittels der Grenzwerte des HbA1c (Gruppe 1 =  $\text{HbA1c} \leq 5,7\%$ , Gruppe 2 =  $\text{HbA1c } 5,8\% \text{ bis } <6,5\%$  und Gruppe 3 =  $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ ) und durch Erstellung von Terzilen des HbA1c und des HOMA-IR.

Als Signifikanzgrenze wurde eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von  $p < 0.05$  gewählt.

Zur Feststellung der Assoziation zwischen dem HbA1c, beziehungsweise dem HOMA-IR und anthropometrischen Parametern sowie Ernährungsdaten wurden altersadjustierte lineare Regressionsanalysen zur Bestimmung des Koeffizienten (B) und des dazugehörigen p-Wertes durchgeführt.

Mittels multipler linearer Regression wurden Assoziationen von HbA1c oder HOMA-IR mit Parametern der Anthropometrie und Ernährung analysiert. Die Parameter für dieses Modell waren das Alter, der Taillenumfang, die Menge an täglich konsumierten Kohlenhydraten, gesättigten Fettsäuren, einfach ungesättigten Fettsäuren, mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Eiweiß aus pflanzlicher und tierischer Quelle sowie Alkohol und Ballaststoffen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der Studienteilnehmerinnen

Tabelle 4: Charakteristika der Studienteilnehmerinnen

Parameter	n	Mittelwert	SD
Alter [Jahre]	455	64,3	±10,04
HbA1c [%]	411	5,95	±0,85
HOMA-IR	399	4,93	±7,51
<b>Anthropometrische Parameter</b>			
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	455	25,83	±4,51
Taillenumfang [cm]	453	87,24	±12,54
Waist-to-Hip-ratio	453	0,845	±0,08
<b>Makronährstoffe</b>			
Gesamtenergie [kJ/d]	455	7255,19	±1504,99
Kohlenhydrate [g/d]	455	195,47	±45,16
Disaccharide [g/d]	455	55,28	±23,00
Fett [g/d]	455	70,23	±18,84
Gesättigte Fettsäuren [g/d]	455	30,50	±9,91
Einfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	455	23,36	±6,44
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	455	11,65	±4,19
Tierisches Fett [g/d]	455	51,30	±19,03
Pflanzliches Fett [g/d]	455	18,93	±9,44
Eiweiß [g/d]	455	64,55	±15,33
Tierisches Eiweiß [g/d]	455	41,06	±13,20
Pflanzliches Eiweiß [g/d]	455	23,49	±4,82
Alkohol [g/d]	455	5,74	±7,91
Ballaststoffe [g/d]	455	22,11	±4,95
<b>Lebensmittelgruppen</b>			
Obst und Gemüse [g/d]	455	228,62	±105,62
Milchprodukte [g/d]	455	193,07	±140,48
Fisch [g/d]	455	25,30	±21,42
Fleisch und Wurst [g/d]	455	83,69	±44,32

Das mittlere Alter lag bei  $64,3 \pm 10,04$  Jahren. Die jüngste Probandin war 37 und die älteste Probandin war 80 Jahre alt. Im Mittel betrug der BMI der Probandinnen  $25,83 \pm 4,51$  kg/m<sup>2</sup>. Während der mittlere Taillenumfang  $87,27 \pm 12,54$  cm betrug, lag die WHR bei  $0,845 \pm 0,08$ . Aufgrund von teils unvollständigen Datensätzen kam es bei einigen Parametern zu einer Abweichung von der Gesamtanzahl der in diese Arbeit eingeschlossener Probandinnen.

### 3.2 HbA1c

Der mittlere HbA1c lag bei  $5,95 \pm 0,85$  %. Der niedrigste Wert betrug 4,6 % und der höchste 11,9 %. Bei Einteilung der Probandinnen in Terzile des aufsteigendem HbA1c ergaben sich folgende Gruppen:

Tabelle 5 – Charakteristika der Terzile nach aufsteigendem HbA1c

Terzil	n	Mittelwert	Minimum	Maximum
1	137	5,34 %	4,6 %	5,6 %
2	137	5,72 %	5,6 %	5,9 %
3	137	6,78 %	5,9 %	11,9 %

Bei der Einteilung der Probanden nach den Schwellenwerten des HbA1c ergaben sich folgende Gruppen:

Tabelle 6 – Charakteristika der Gruppen nach Schwellenwerten des HbA1c

HbA1c	n	Mittelwert
<5,7%	181	5,40 %
≥5,7% bis <6,5%	165	5,94 %
≥6,5%	65	7,50 %

### 3.3 HOMA-IR

Der mittlere HOMA-IR lag bei  $4,93 \pm 7,51$ . Der niedrigste Wert betrug 0,31 und der höchste 75,73. Bei Einteilung der Probandinnen in Terzile des aufsteigendem HOMA-IR ergaben sich folgende Grenzwerte:

Tabelle 7 – Charakteristika der Terzile nach aufsteigendem HOMA-IR

Terzil	n	Mittelwert	Minimum	Maximum
1	133	1,29	0,31	1,84
2	133	1,85	2,63	3,73
3	133	10,88	3,73	75,73



### 3.4 HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Terzilen des HbA1c

Die Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Kruskal-Wallis- Tests der Parameter, eingeteilt in Terzile nach dem aufsteigenden HbA1c. In jedem Terzil befinden sich 137 Probanden. Das Signifikanzniveau liegt bei  $p < 0,05$ . Die unterschiedliche Anzahl der Probanden bedingt sich durch teils unvollständige Datensätze.

Ein globaler Unterschied definiert durch den p-Wert (siehe Tabelle 8) zwischen den Terzilen findet sich für das Alter, HOMA-IR, den BMI, den Taillenumfang, die WHR, die täglich konsumierte Menge an Alkohol sowie Fleisch- und Wurstwaren.

### 3.5 HbA1c, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Terzilen des HOMA-IR

Die Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Kruskal-Wallis-Tests der Parameter in den Gruppen, eingeteilt in Terzile nach aufsteigendem HOMA-IR. In jedem Terzil befinden sich bedingt sich durch teils unvollständige Datensätze 133 Probanden. Das Signifikanzniveau liegt bei  $p < 0,05$ .

Ein globaler Unterschied definiert durch den p-Wert (siehe Tabelle 9) zwischen den Terzilen findet sich für den HbA1c, den BMI, den Taillenumfang, die WHR, die täglich konsumierte Menge an Fett, mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Gesamteiweiß, tierischem Eiweiß, Alkohol sowie Fleisch- und Wurstwaren.

### 3.6 HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung in den Normbereichen des HbA1c

Die Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Kruskal-Wallis-Tests der Parameter, eingeteilt in Subgruppen nach den Schwellenwerten des HbA1c (Gruppe 1 =  $\text{HbA1c} \leq 5,7\%$ , Gruppe 2 =  $\text{HbA1c} 5,8\%$  bis  $< 6,5\%$  und Gruppe 3 =  $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ ). Die Anzahl der Probandinnen in Gruppe 1 beträgt 181, in Gruppe 2 165 und in Gruppe 3 65 Probandinnen. Das Signifikanzniveau liegt bei  $p = < 0,05$ .

Ein globaler Unterschied definiert durch den p-Wert (siehe Tabelle 10) zwischen den Gruppen findet sich für das Alter, den HOMA-IR, dem BMI, dem Taillenumfang, der WHR, der täglich konsumierten Menge an Kohlenhydraten, Disacchariden, tierischem Eiweiß, Alkohol sowie Fleisch- und Wurstwaren.

Tabelle 8 – HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Terzilen des HbA1c

Parameter	HbA1c 1. Terzil n= 137			HbA1c 2. Terzil n= 137			HbA1c 3. Terzil n= 137			p-Wert
	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	
HOMA-IR	130	2,99	±3,84	128	3,55	±4,21	126	8,29	±11,15	< 0,0001
Alter	137	61,8	±10,5	137	64,5	±10,1	137	66,9	±8,9	0,0002
Anthropometrische Parameter										
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	137	24,86	±3,75	137	25,4	±4,6	137	27,4	±4,7	< 0,0001
Taillenumfang [cm]	137	83,7	± 11,1	135	85,5	±12,3	137	92,7	±12,5	< 0,0001
Waist-to-Hip-ratio	137	0,83	± 0,08	135	0,84	±0,07	137	0,87	±0,8	< 0,0001
Makronährstoffe										
Gesamtenergie [kJ/d]	137	7135,9	± 1478,2	137	7364,1	±1415,2	137	7257,2	±1649,3	0,284
Kohlenhydrate [g/d]	137	191,6	±45,3	137	201,4	±42,3	137	193,3	±47,4	0,075
Disaccharide [g/d]	137	54,3	±22,8	137	58,0	±22,9	137	54,0	±24,61	0,126
Fett [g/d]	137	68,8	±18,9	137	70,6	±16,9	137	71,5	±20,9	0,578
Gesättigte Fettsäuren [g/d]	137	30,0	±10,1	137	30,9	±9,3	137	30,8	±20,4	0,665
Einfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	137	23,1	±6,4	137	23,5	±5,9	137	23,6	±7,2	0,701
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	137	11,0	±4,0	137	11,4	±3,65	137	12,3	±4,8	0,122
Tierisches Fett [g/d]	137	50,5	±19,5	137	51,9	±18,0	137	52,0	±20,0	0,701
Pflanzliches Fett [g/d]	137	18,3	±9,3	137	18,7	±9,1	137	19,5	±10,1	0,724
Eiweiß [g/d]	137	62,5	±14,4	137	64,8	±15,6	137	65,81	±16,2	0,235
Tierisches Eiweiß [g/d]	137	39,2	±12,6	137	41,0	±13,3	137	42,5	±13,7	0,154
Pflanzliches Eiweiß [g/d]	137	23,2	±4,8	137	23,8	±4,8	137	23,4	±4,9	0,561
Alkohol [g/d]	137	7,1	±10,4	137	5,3	±5,9	137	4,8	±7,0	0,009
Ballaststoffe [g/d]	137	21,9	±4,8	137	22,4	±4,8	137	21,9	±5,1	0,452
Lebensmittelgruppen										
Obst und Gemüse [g/d]	137	229,0	±106,7	137	238,8	±105,1	137	216,5	±106,2	0,160
Milchprodukte [g/d]	137	178,3	± 139,2	137	198,8	±146,3	137	197,4	±142,5	0,314
Fisch [g/d]	137	24,3	±22,0	137	26,4	±21,3	137	24,3	±17,4	0,759
Fleisch und Wurst [g/d]	137	77,5	±42,3	137	80,4	±43,5	137	93,3	±46,8	0,013

Tabelle 9 – HbA1c, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Terzilen des HOMA-IR

Parameter	HOMA-IR 1. Terzil n= 133			HOMA-IR 2. Terzil n= 133			HOMA-IR 3. Terzil n= 133			p-Wert
	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	
HbA1c	128	5,7	±0,7	131	5,8	±0,7	125	6,3	±1,0	< 0,0001
Alter	133	62,7	±11,0	133	65,6	±10,0	133	65,0	±8,9	0,09
Anthropometrische Parameter										
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	133	23,7	±3,4	133	25,6	±4,0	133	28,4	±4,7	< 0,0001
Taillenumfang [cm]	133	80,4	± 8,4	133	85,8	±11,0	133	95,3	±12,6	< 0,0001
Waist-to-Hip-ratio	131	0,82	±0,06	133	0,83	±0,08	133	0,88	±0,10	< 0,0001
Makronährstoffe										
Gesamtenergie [kJ/d]	133	7133,7	±1604,3	133	7132,9	±1388,3	133	7457,8	±1475,5	0,128
Kohlenhydrate [g/d]	133	194,9	±51,2	133	191,7	±29,0	133	198,0	±43,5	0,624
Disaccharide [g/d]	133	56,4	±25,5	133	54,3	±21,6	133	55,2	±22,6	0,892
Fett [g/d]	133	67,8	±17,8	133	68,7	±18,1	133	74,5	±19,9	0,024
Gesättigte Fettsäuren [g/d]	133	29,5	±9,1	133	29,8	±9,2	133	32,3	±11,0	0,220
Einfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	133	22,8	±5,9	133	23,0	±6,6	133	24,5	±6,8	0,097
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	133	11,0	±4,1	133	11,3	±3,9	133	12,8	±4,6	0,001
Tierisches Fett [g/d]	133	49,7	±17,1	133	50,0	±18,4	133	54,1	±21,2	0,362
Pflanzliches Fett [g/d]	133	18,1	±9,1	133	18,7	±9,3	133	20,4	±10,5	0,283
Eiweiß [g/d]	133	63,8	±16,5	133	62,2	±15,0	133	67,6	±14,5	0,007
Tierisches Eiweiß [g/d]	133	40,3	±13,9	133	39,0	±13,0	133	43,8	±12,8	0,004
Pflanzliches Eiweiß [g/d]	133	23,5	±5,4	133	23,2	±4,6	133	23,8	±4,5	0,481
Alkohol [g/d]	133	5,5	±6,5	133	7,1	±10,2	133	4,0	±5,7	0,0004
Ballaststoffe [g/d]	133	22,0	±5,7	133	21,7	±4,8	133	22,4	±4,2	0,364
Lebensmittelgruppen										
Obst und Gemüse [g/d]	133	233,2	± 116,4	133	232,0	±105,8	133	211,7	±89,7	0,247
Milchprodukte [g/d]	133	199,4	± 149,72	133	188,6	±124,7	133	192,9	±146,4	0,910
Fisch [g/d]	133	27,3	±27,8	133	23,8	±18,8	133	24,3	±17,3	0,832
Fleisch und Wurst [g/d]	133	73,6	±44,9	133	79,2	±45,3	133	98,5	±40,6	< 0,0001

Tabelle 10 – HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung eingeteilt nach den Schwellenwerten des HbA1c

Parameter	HbA1c <5,7% n= 181			HbA1c ≥5,7% bis <6,5% n= 165			HbA1c ≥6,5% n= 65			p-Wert
	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	
HOMA-IR	173	2,99	±3,62	152	4,88	±6,84	59	10,68	±13,04	< 0,0001
Alter	181	62,2	±10,7	165	65,5	±9,6	65	67,7	±7,8	0,0003
Anthropometrische Parameter										
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	181	25,1	±4,05	165	25,9	±4,67	65	28,2	±4,49	< 0,0001
Taillenumfang [cm]	180	84,1	±11,6	164	87,5	±12,1	65	95,6	±12,74	< 0,0001
Waist-to-Hip-ratio	180	0,83	±0,08	164	0,84	±0,08	65	0,90	±0,10	< 0,0001
Makronährstoffe										
Gesamtenergie [kJ/d]	181	7156,7	±1477,1	165	7447,9	±1563,1	65	7022,5	±1470	0,069
Kohlenhydrate [g/d]	181	192,4	±45,1	165	204,2	±46,9	65	181,6	±36,1	0,001
Disaccharide [g/d]	181	53,91	±23,4	165	59,6	±24,7	65	49,1	±18,2	0,005
Fett [g/d]	181	68,9	±18,7	165	71,6	18,3	65	70,6	±21,2	0,318
Gesättigte Fettsäuren [g/d]	181	30,2	±10,0	165	31,1	±9,6	65	30,4	±10,8	0,528
Einfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	181	23,1	±6,4	165	23,8	±6,4	65	23,4	±7,2	0,425
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	181	11,0	±3,9	165	12,0	±12,2	65	12,2	±5,1	0,062
Tierisches Fett [g/d]	181	50,8	±19,2	165	52,5	±18,7	65	50,8	±20,2	0,521
Pflanzliches Fett [g/d]	181	18,1	±9,0	165	19,2	±9,3	65	19,9	±11,4	0,540
Eiweiß [g/d]	181	62,8	±14,9	165	65,5	±16,6	65	65,8	±13,7	0,142
Tierisches Eiweiß [g/d]	181	39,4	±13,1	165	41,64	±13,9	65	43,2	±11,5	0,035
Pflanzliches Eiweiß [g/d]	181	23,4	±4,7	165	23,9	±5,1	65	22,7	±4,2	0,219
Alkohol [g/d]	181	7,0	±9,9	165	4,8	±5,1	65	4,81	±8,0	0,006
Ballaststoffe [g/d]	181	22,2	±4,9	165	22,0	±5,2	65	21,9	±4,3	0,698
Lebensmittelgruppen										
Obst und Gemüse [g/d]	181	227,1	±102,7	165	237,2	±117,1	65	207,95	±82,5	0,305
Milchprodukte [g/d]	181	180,6	±137,1	165	194,9	±143,6	65	212,8	±154,3	0,257
Fisch [g/d]	181	25,0	±22,0	165	25,7	±20,4	65	23,4	±14,7	0,842
Fleisch und Wurst [g/d]	181	77,0	±42,1	165	86,3	±45,4	65	95,8	±47,0	0,011

### 3.7 . Assoziation von HbA1c mit anthropometrischen Parametern und Ernährung

Tabelle 11 – HOMA-IR, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Assoziation mit dem HbA1c

Parameter korreliert mit HbA1c	Anzahl	Koeffizient B	Untergrenze (95% CI)	Obergrenze (95% CI)	R <sup>2</sup> -Wert	p-Wert
HOMA-IR	384	0,043	0,032	0,053	0,173	< <b>0,0001</b>
Alter	411	0,016	0,008	0,024	0,035	<b>0,00012</b>
<b>Anthropometrische Parameter</b>						
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	411	0,037	0,019	0,055	0,073	< <b>0,0001</b>
Taillenumfang [cm]	409	0,016	0,010	0,023	0,093	< <b>0,0001</b>
Waist-to-Hip-ratio	409	1,958	1,031	2,886	0,075	< <b>0,0001</b>
<b>Makronährstoffe</b>						
Gesamtenergie [kJ/d]	411	-0,00002	-0,00008	0,00003	0,037	0,379
Kohlenhydrate [g/d]	411	-0,001	-0,003	0,0004	0,041	0,125
Disaccharide [g/d]	411	-0,004	-0,007	-0,0002	0,046	<b>0,037</b>
Fett [g/d]	411	-0,0001	-0,004	0,004	0,035	0,975
Gesättigte Fettsäuren [g/d]	411	-0,003	-0,011	0,005	0,037	0,493
Einfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	411	-0,002	-0,014	0,011	0,036	0,787
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	411	0,019	0,0001	0,0387	0,045	<b>0,048</b>
Tierisches Fett [g/d]	411	-0,002	-0,006	0,002	0,037	0,351
Pflanzliches Fett [g/d]	411	0,008	-0,001	0,016	0,043	0,069
Eiweiß [g/d]	411	0,003	-0,002	0,008	0,038	0,267
Tierisches Eiweiß [g/d]	411	0,004	-0,002	0,010	0,039	0,192
Pflanzliches Eiweiß [g/d]	411	-0,0002	-0,017	0,017	0,035	0,978
Alkohol [g/d]	411	-0,008	-0,018	0,002	0,042	0,106
Ballaststoffe [g/d]	411	0,002	-0,015	0,019	0,036	0,810
<b>Lebensmittelgruppen</b>						
Obst und Gemüse [g/d]	411	-0,001	-0,002	-0,00005	0,046	<b>0,035</b>
Milchprodukte [g/d]	411	0,0002	-0,0004	0,0007	0,036	0,597
Fisch [g/d]	411	-0,002	-0,006	0,002	0,038	0,268
Fleisch und Wurst [g/d]	411	0,002	0,00027	0,004	0,047	<b>0,024</b>

Die Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der altersadjustierten linearen Regressionsanalysen für die Zielvariable HbA1c und den zu untersuchenden Prädiktoren wie anthropometrischen Parametern, Makronährstoffen und Lebensmittelgruppen.

Signifikante Zusammenhänge bestehen zwischen dem HbA1c und dem HOMA-IR (B= 0,043; p<0,0001), dem Alter (B=0,016; p=0,00012), dem BMI (B=0,037; p<0,0001), dem Taillenumfang (B=0,016; p<0,0001), der WHR (B=1,958; p<0,0001), der Menge der durchschnittlich am Tag konsumierten Disaccharide (B=-0,004; p=0,037), mehrfach ungesättigter Fettsäuren (B=0,019; p= 0,048), Obst und Gemüse (B=-0,001; p= 0,035) sowie Fleisch- und Wurstwaren (B=0,002; p= 0,024).

### 3.8 Assoziation von HOMA-IR mit anthropometrischen Parametern und Ernährung

Tabelle 12 – HbA1c, Alter, Anthropometrie und Ernährung in Assoziation mit dem HOMA-IR

Parameter korreliert mit HOMA-IR	Anzahl	Koeffizient B	Untergrenze (95% CI)	Obergrenze (95% CI)	R <sup>2</sup> -Wert	p-Wert
HbA1c	384	3,443	2,606	4,280	0,149	<b>&lt;0,0001</b>
Alter	399	-0,040	-0,113	0,034	0,003	0,291
<b>Anthropometrische Parameter</b>						
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	399	0,372	0,211	0,532	0,052	<b>&lt;0,0001</b>
Taillenumfang [cm]	397	0,186	0,129	0,244	0,096	<b>&lt;0,0001</b>
Waist-to-Hip-ratio	397	25,417	16,839	33,994	0,082	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Makronährstoffe</b>						
Gesamtenergie [kJ/d]	399	0,000583	0,000091	0,001074	0,016	<b>0,020</b>
Kohlenhydrate [g/d]	399	0,010	-0,006	0,027	0,007	0,215
Disaccharide [g/d]	399	0,005	-0,027	0,037	0,003	0,768
Fett [g/d]	399	0,066	0,027	0,105	0,030	<b>0,001</b>
Gesättigte Fettsäuren [g/d]	399	0,088	0,013	0,162	0,016	<b>0,021</b>
Einfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	399	0,138	0,025	0,251	0,017	<b>0,017</b>
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren [g/d]	399	0,429	0,261	0,597	0,063	<b>&lt; 0,0001</b>
Tierisches Fett [g/d]	399	0,024	-0,014	0,063	0,007	0,218
Pflanzliches Fett [g/d]	399	0,157	0,082	0,232	0,044	<b>&lt; 0,0001</b>
Eiweiß [g/d]	399	0,063	0,015	0,110	0,020	<b>0,010</b>
Tierisches Eiweiß [g/d]	399	0,071	0,016	0,126	0,019	<b>0,012</b>
Pflanzliches Eiweiß [g/d]	399	0,103	-0,051	0,257	0,007	0,191
Alkohol [g/d]	399	-0,105	-0,200	-0,011	0,015	<b>0,028</b>
Ballaststoffe [g/d]	399	0,056	-0,094	0,205	0,004	0,465
<b>Lebensmittelgruppen</b>						
Obst und Gemüse [g/d]	399	-0,008	-0,015	-0,001	0,016	<b>0,020</b>
Milchprodukte [g/d]	399	0,001	-0,004	0,007	0,003	0,636
Fisch [g/d]	399	-0,017	-0,051	0,017	0,005	0,324
Fleisch und Wurst [g/d]	399	0,034	0,018	0,050	0,044	<b>&lt; 0,0001</b>

Die Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der altersadjustierten linearen Regressionsanalysen für die Zielvariable HOMA-IR und den zu untersuchenden Prädiktoren wie anthropometrischen Parametern, Makronährstoffen und Lebensmittelgruppen.

Signifikante Zusammenhänge bestehen zwischen dem HOMA-IR und dem HbA1c (B=3,443; p<0,0001), dem BMI (B=0,372; p<0,0001), dem Taillenumfang (B=0,186; p<0,0001), der WHR (B=25,417; p<0,0001), der täglich konsumierten Gesamtenergie (B=0,000583; p= 0,020), der Menge an täglich konsumiertem Fett (B=0,066; p= 0,001), gesättigten Fettsäuren (B=0,088; p= 0,021), einfach (B=0,138; p= 0,017) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (B=0,429; p<0,0001), pflanzlichem Fett (B=0,157; p<0,0001),

Gesamteiweiß (B=0,063; p= 0,01), tierischem Eiweiß (B=0,071; p= 0,012), Alkohol (B=-0,105; p= 0,028), Obst und Gemüse (B=-0,008; p= 0,02) sowie Fleisch- und Wurstwaren (B=0,034; p<0,0001).

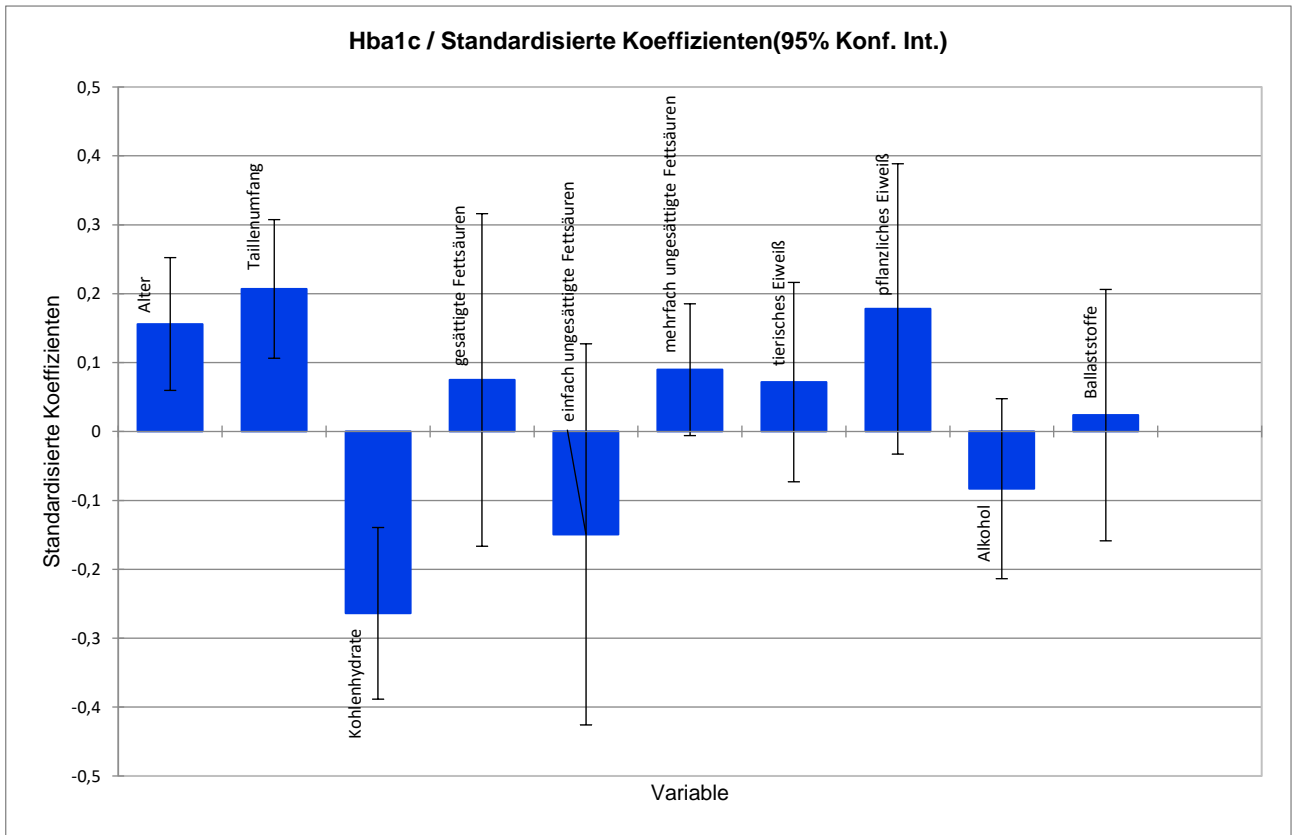
### 3.9 Assoziation von HbA1c mit Alter, Taillenumfang und Parametern der Ernährung

Tabelle 13: Koeffizienten (95% Konfidenz Intervall) und p-Werte der multiplen linearen Regressionsanalyse

Multiple lineare Regressionsanalyse HbA1c		n = 409		AIC = -161,909
Parameter	Koeffizient B	Untergrenze (95% CI)	Obergrenze (95% CI)	p-Wert
Alter	0,013	0,005	0,021	<b>0,002</b>
Taillenumfang (cm)	0,014	0,007	0,021	<b>&lt;0,0001</b>
Kohlenhydrate (g/d)	-0,005	-0,008	-0,002	<b>0,005</b>
Gesättigte Fettsäuren (g/d)	0,006	-0,014	0,027	0,543
Einfach ungesättigte Fettsäuren (g/d)	-0,019	-0,055	0,017	0,289
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (g/d)	0,018	-0,007	0,043	0,158
Eiweiß tierisch (g/d)	0,005	-0,004	0,013	0,281
Eiweiß pflanzlich (g/d)	0,031	-0,006	0,069	0,098
Alkohol (g/d)	-0,009	-0,019	0,001	0,089
Ballaststoffe (g/d)	0,004	-0,021	0,029	0,747

Die Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse für die Zielvariable HbA1c und die zu untersuchenden Prädiktoren Alter, Taillenumfang, Kohlenhydrate, gesättigte Fettsäuren, einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Eiweiß aus tierischen und pflanzlichen Quellen sowie Alkohol und Ballaststoffe. Die Anzahl der eingeschlossenen Probanden beträgt aufgrund von teils unvollständigen Datensätzen 409. Für dieses Modell beträgt das Akaike-Information-Criterion (AIC) -161,909. Das Alter (B=0,013; p= 0,002), der Taillenumfang (B=0,014; p<0,0001) und der durchschnittliche tägliche Konsum von Kohlenhydraten (B=-0,005; p= 0,005) sind in diesem Modell signifikant mit dem HbA1c assoziiert. Bemerkenswert ist dazu eine knapp nicht-signifikante Assoziation zwischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (B=0,018; p=0,158), Eiweiß aus pflanzlicher Quelle (B=0,031; p= 0,098) sowie inverse von Alkohol (B=-0,009; p= 0,089) und dem HbA1c.

Abbildung 2: Standardisierte Koeffizienten (95% Konfidenz Intervall) der Parameter Alter, Taillenumfang, Kohlenhydrate, gesättigte Fettsäuren, einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Eiweiß aus tierischer und pflanzlicher Quelle, Alkohol und Ballaststoffe aus multiplen linearer Regressionsanalyse in Bezug auf HbA1c.





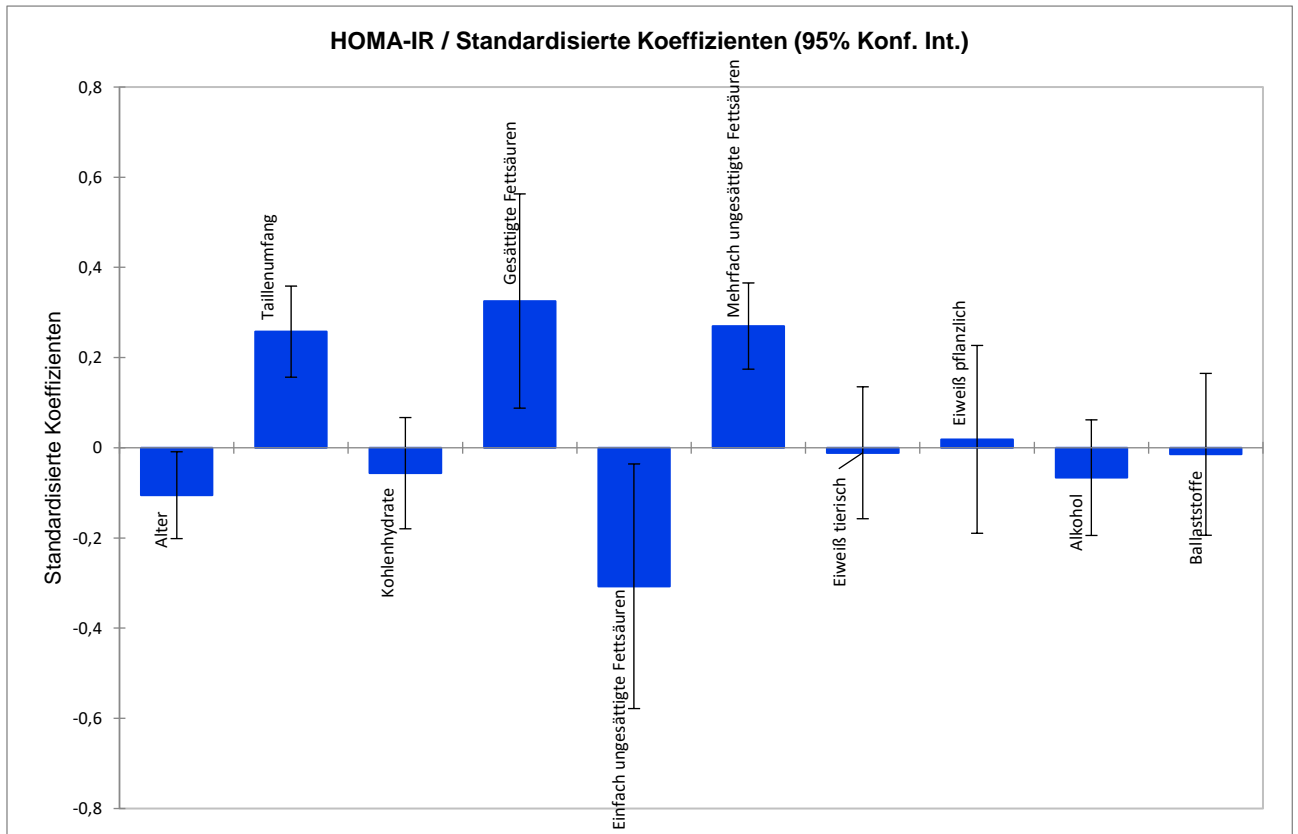
### 3.10 Assoziation von HOMA-IR mit Alter, Taillenumfang und Parametern der Ernährung

Tabelle 14: Koeffizienten (95% Konfidenz Intervall) und p-Werte der multiplen linearen Regressionsanalyse

Multiple lineare Regressionsanalyse HOMA-IR		n = 397		AIC = 1559,203
Parameter	Koeffizient B	Untergrenze (95% CI)	Obergrenze (95% CI)	p-Wert
Alter	-0,079	-0,151	-0,007	<b>0,032</b>
Taillenumfang (cm)	0,156	0,095	0,217	<b>&lt;0,0001</b>
Kohlenhydrate (g/d)	-0,009	-0,039	0,021	0,537
Gesättigte Fettsäuren (g/d)	0,248	0,067	0,428	<b>0,007</b>
Einfach ungesättigte Fettsäuren (g/d)	-0,355	-0,669	-0,042	<b>0,027</b>
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (g/d)	0,473	0,257	0,689	<b>&lt;0,0001</b>
Eiweiß tierisch (g/d)	-0,006	-0,078	0,066	0,865
Eiweiß pflanzlich (g/d)	0,029	-0,294	0,352	0,860
Alkohol (g/d)	-0,063	-0,155	0,028	0,174
Ballaststoffe (g/d)	-0,022	-0,244	0,200	0,845

Die Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse für die Zielvariable HbA1c und die zu untersuchenden Prädiktoren Alter, Taillenumfang, Kohlenhydrate, gesättigte Fettsäuren, einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Eiweiß aus tierischen und pflanzlichen Quellen sowie Alkohol und Ballaststoffe. Anzahl der eingeschlossenen Probanden beträgt aufgrund von teils unvollständigen Datensätzen 397. Für dieses Modell beträgt das Akaike-Information-Criterion (AIC) 1559,203. Das Alter (B=-0,079; p=0,032), der Taillenumfang (B=0,156; p=0,032), der durchschnittliche tägliche Konsum von gesättigten Fettsäuren (B=0,248; p=0,007), einfach ungesättigten Fettsäuren (B=-0,355; p=0,027) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (B=0,473; p<0,0001) sind in diesem Modell signifikant mit HOMA-IR assoziiert. Dazu fällt eine knapp nicht-signifikante inverse Assoziation zwischen Alkohol und HOMA-IR (B=-0,063; p=0,175) auf.

Abbildung 3: Standardisierte Koeffizienten (95% Konfidenz Intervall) der Parameter Alter, Taillenumfang, Kohlenhydrate, gesättigte Fettsäuren, einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Eiweiß aus tierischer und pflanzlicher Quelle, Alkohol und Ballaststoffe aus multiplen linearer Regressionsanalyse in Bezug auf HOMA-IR.



## 4. Diskussion

### 4.1 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu eruieren, inwieweit anthropometrische Parameter, die Menge an konsumierten Makronährstoffen sowie herkömmlichen Lebensmittelgruppen wie Fleisch/Wurst, Obst, Gemüse und Milch/Milchprodukte mit höherem oder niedrigerem HbA1c und HOMA- IR assoziiert sind.

Diese Dissertation umfasst die Berechnung, Darstellung und Erörterung von Daten einer gemischten Studienpopulation aus Patientinnen mit KHK-Erstmanifestation und alters- sowie sozioökonomisch-adjustiert selektierten Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen waren sowohl prä- als auch postmenopausal, eine Neoplasie oder schwere Nebenerkrankung führte jedoch zum Studienausschluss. Durch das unterschiedliche Alter, den unterschiedlichen hormonellen Status und die Zusammenführung der Fälle und Kontrollen führte die Auswahl des Probandenkollektivs zu einer inhomogenen Teilnehmerpopulation. Das Probandenkollektiv wurde durch die Auswahlkriterien zusammengestellt, so dass diese Analyse schlussendlich mit 455 Teilnehmerinnen durchgeführt werden konnte.

In der Früherkennung von T2D ist der HbA1c neben dem oGTT und der Nüchternplasmaglukose ein etablierter Parameter. Im Gegensatz zu HOMA-IR bildet der HbA1c aber nicht direkt eine erhöhte Insulinausschüttung ab, sondern lediglich eine langfristige Erhöhung der Nüchternplasmaglukose.

Diese Analyse diskutiert, wie HbA1c und HOMA-IR mit anthropometrischen Parametern, Makronährstoffen und Lebensmittelgruppen assoziiert sind und ob der HOMA-IR neben dem klinisch etablierteren HbA1c einen größeren Stellenwert in der Früherkennung der IR und des T2D einnehmen könnte.

### 4.2 Alter

Das Alter wird als der wichtigste Prädiktor für eine IR bezeichnet (Kahn 2006). Auch die Prävalenz für T2D steigt mit dem Alter an, wodurch das Alter als unbeeinflussbarer Risikofaktor anzusehen ist (Laakso & Pyorala 1985). Je früher Menschen an T2D erkranken, desto mehr Krankheitsjahre weisen sie mit fortschreitendem Alter auf, wodurch die Inzidenz einer KHK-Manifestation sowie die Mortalität entsprechend höher ist. Bei Frauen konnte eine nicht-lineare reziproke Abhängigkeit von Alter und HOMA-IR festgestellt werden, mit

einem engeren Zusammenhang bei Probandinnen über 50 Jahren (Gayoso-Diz et al. 2011). Es wurde berichtet, dass ein Erkrankungsbeginn bei Männern nach dem 65. Lebensjahr dagegen nicht zu einer erhöhten Mortalität führt (Nwaneri et al. 2013; Sattar et al. 2019; Goffrier et al. 2017; Tamayo et al. 2016). Der HbA1c steigt unabhängig von T2D und IR im Alter an (Roth et al. 2016; Yang et al. 1997; Davidson & Schriger 2010).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren die Probandinnen im Mittel  $64,3 \pm 10$  Jahre alt. Die linearen Regressionsanalysen zeigen, dass ein erhöhtes Alter nicht signifikant mit einem erniedrigten HOMA-IR ( $B = -0,040$   $p = 0,291$ ) sowie signifikant mit einem erhöhten HbA1c ( $B = 0,016$ ;  $p = 0,00012$ ) assoziiert ist. Bei Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c ( $P = 0,0002$ ) sowie einer Aufteilung des Studienkollektivs nach den HbA1c-Schwellenwerten ( $p = 0,0003$ ) konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Kruskal-Wallis-Tests festgestellt werden. Nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HOMA-IR zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bei der Betrachtung des Alters.

Die multiplen linearen Regressionsanalysen zeigen, dass das Alter signifikant sowohl mit dem HbA1c ( $B = 0,013$ ;  $p = 0,002$ ) als auch HOMA-IR ( $B = -0,079$   $p = 0,032$ ) assoziiert ist. Das Alter scheint für die Hamburger Studienpopulation ein zwar unveränderbarer, aber stark mit einer IR assoziierter Parameter zu sein. Dies bestätigt eine in Deutschland durchgeführte Studie, die einen Anstieg von 0,0074% HbA1c pro Lebensjahr feststellen konnte (Roth et al. 2016).

Auch wenn der HbA1c stärker mit der IR bei jüngeren Patienten zu korrelieren scheint (Saha & Schwarz 2017), ist der in dieser Studienpopulation zu beobachtende Einfluss des Alters auf den HbA1c trotz des erhöhten durchschnittlichen Alters der Probandinnen immer noch signifikant.

Die diagnostische Effizienz von HbA1c sinkt mit dem Alter, was vermutlich durch einen niedrigeren Hämoglobin-Wert begründet ist (Wu et al. 2017). Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer IR und eines T2D wird durch eine zusätzliche Erhebung des Nüchternplasmaglukose-Wertes im Alter wieder verbessert (Guo et al. 2014). Mögliche Einflussfaktoren wie Übergewicht, die Nierenfunktion, eine Kortikosteroideinnahme sowie ein geringerer Hämoglobinwert müssen hier aber in Betracht gezogen werden.

Die in unseren Daten beobachtete leichte Abnahme des HOMA-IR mit dem Alter deckt sich nicht mit dem aktuellen Literaturstand für über 50-jährige Probandinnen. Man geht davon aus, dass Frauen nach der Menopause vermehrt viszerales Fett akkumulieren und dass HOMA-IR daher mit dem Alter steigt (Gayoso-Diz et al. 2011; Esteghamati et al. 2009).

### 4.3 HbA1c und HOMA-IR

Das HbA1c ist im klinischen Alltag vor allem ein Parameter zur Diagnostik und Therapiesteuerung von T2D, während HOMA-IR in epidemiologischen Studien zur Diagnostik der IR aufgrund des guten Kosten-Nutzen-Verhältnisses, der guten Korrelation zum Goldstandard der IR-Bestimmung und des geringeren Aufwands während der Erhebung genutzt wird (Wallace & Matthews 2002; Cersosimo et al. 2014).

Es konnte anhand einer Kohorte von 3578 deutschen Erwachsenen belegt werden, dass der HbA1c mit HOMA-IR korreliert. Der errechnete Schwellenwert zur Bestimmung der Insulinresistenz liegt bei 5,8% mit einer Sensitivität von 34% und einer Spezifität von 80%. Es ist daher naheliegend, dass der HbA1c gut geeignet ist, um die gesunde Population zu definieren (Saha & Schwarz 2017). Bei Werten nah an den Schwellenwerten sollte allerdings noch ein oGTT oder Nüchternplasmaglukose-Werte zur T2D-Diagnostik hinzugezogen werden (Guo et al. 2014), da die Grenzwerte durch Geschlecht, Ethnie, Alter und der hormonellen Anpassung während der Menopause beeinflusst werden (Ziemer et al. 2010; Wu et al. 2017; Alghamdi et al. 2020). Aktuell wird HOMA-IR außerhalb von epidemiologischen Studien kaum verwendet.

Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter HbA1c mit einem erhöhten HOMA-IR sowie ein erhöhter HOMA-IR mit einem erhöhten HbA1c signifikant assoziiert sind. Dies bestätigt sich auch nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und HOMA-IR sowie einer Aufteilung des Studienkollektivs nach den HbA1c-Schwellenwerten in Kruskal-Wallis-Tests.

Die multiplen linearen Regressionsanalysen zeigen, dass der HbA1c (AIC = -161,909) besser mit dem für diese Arbeit konzipierten Modell korreliert als HOMA-IR (AIC = 1559,203). Der HbA1c scheint für die Hamburger Studienpopulation das Risiko durch die im Modell untersuchten Parameter besser abzubilden und bestätigt so seine Relevanz in der Primärprävention.

Da die bisher definierten Schwellenwerte für HOMA-IR trotz der Empfehlung der WHO, die 75. Perzentile als Schwellenwert zu nutzen, auf verschiedenen Perzentilen und ROC-Kurven beruhen (Alberti & Zimmet 1998; Tang et al. 2015), ist die Definition eines für diese Population geltenden Schwellenwerts sehr schwierig. Die 75. Perzentile dieser Population liegt bei 3,8.

Wenn immer möglich wurde auf die Nüchternblutabnahme geachtet: Des Weiteren sei angemerkt, dass insbesondere bei Notfalleinweisungen mit einer Erstmanifestation einer

KHK nicht in jedem Fall der geforderte Nüchternzustand von 12 Stunden eingehalten wurde, auch wenn überwiegend die Blutabnahme mit der Routine nüchtern am folgenden Morgen durchgeführt wurde. Einzelne HOMA-IR-Werte könnten dementsprechend entgegen der Definition von Matthews im Jahre 1985 auf einer nicht-nüchternen Blutentnahmen beruhen und damit zu hoch sein (Matthews et al. 1985).

Außerdem muss bei der Betrachtung der HOMA-IR-Werte beachtet werden, dass ein T2D sowohl durch hohe Insulinwerte, aber auch ausschließlich durch eine frühe periphere sowie hepatische IR bedingt sein kann, bei der HOMA-IR noch normal-niedrig sein kann (Tang et al. 2015)

Beim Vergleich von HOMA-IR Werten zwischen verschiedenen Ethnien, Geschlechtern, Altern und Nebendiagnosen muss man aufgrund der genetischen und umweltbedingten Unterschiede sowie den unterschiedlichen Insulin-Assays vorsichtig sein (Cersosimo et al. 2014; Tang et al. 2015). Die Zusammensetzung der Studienpopulation dieser Arbeit ist fast ausschließlich europäisch-kaukasisch, wodurch die Ergebnisse dieser Arbeit gut auf diese Population übertragbar sind. Die hier gezogenen Zusammenhänge sollten an Populationen anderer ethnischer Herkunft gesondert überprüft werden.

#### 4.4 Anthropometrische Parameter – Body-Mass-Index, Taillenumfang, Waist-to-Hip-Ratio

Ein erhöhter Körperfettanteil, insbesondere stammbetonte Adipositas und viszerale Adipositas, scheinen durch eine Fetteinlagerung, vor allem in Leber, Muskeln und Pankreas, eine gesteigerte proinflammatorische Adipokinausschüttung, eine ROS-bedingte mitochondriale Dysfunktion, eine IR und einen T2D zu verursachen (Deng & Scherer 2010; Larson-Meyer et al. 2011; de Mello et al. 2018; Kusminski & Scherer 2012).

Studien sagen, dass der BMI, der WC und auch die WHR mit einer erhöhten intraabdominellen Fettmasse, dem Bestehen einer IR sowie dem Risiko, T2D und seine Komplikationen zu entwickeln, korreliert (Cheal et al. 2004; McKeown et al. 2004; Hu et al. 2007). Dazu ist der WC ein valider Prädiktor für zukünftige Verschlechterung der Insulinresistenz (Blaha et al. 2008).

Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass sowohl ein erhöhter HbA1c als auch HOMA-IR mit einem erhöhten BMI, einem erhöhten WC als auch einer erhöhten WHR hochsignifikant assoziiert sind. Dies bestätigt sich auch nach Aufteilung der

Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und HOMA-IR sowie einer Aufteilung des Studienkollektivs nach den HbA1c Schwellenwerten in Kruskal-Wallis-Tests.

Diese Ergebnisse decken sich mit dem aktuellen Literaturstand und bestätigen für die Hamburger Studienpopulation die Annahme, dass mit steigendem – vor allem viszeralem – Übergewicht, das Risiko ansteigt, eine IR und T2D zu entwickeln (Esteghamati et al. 2008; Bi et al. 2015; Younes et al. 2019; Bala et al. 2019; Yoshida et al. 2009).

Während der BMI leicht für die Probanden selbst zu erheben ist, ist dies für den WC und die WHR bedeutend schwieriger. Der WC ist aktuell nicht standardisiert (Turcato et al. 2000), wird in verschiedenen Studien an verschiedenen Orten des Abdomens gemessen, unterscheidet nicht zwischen subkutanem und viszeralem Fett, lässt die Körpergröße unberücksichtigt, was zu einem Über- oder Unterschätzen bei großen und kleinen Probanden führen kann und ist zusätzlich abhängig vom Geschlecht und der ethnischen Herkunft (Wang 2006; Son et al. 2016; Hsieh & Yoshinaga 1999; Duren et al. 2015). Gleiches gilt dementsprechend für die WHR, die zusätzlich von der anatomischen Knochenstruktur als auch von der glutealen Muskelmasse beeinflusst wird (Lemieux et al. 1996).

Da die Körpermaße und das Gewicht von einer geschulten Fachkraft erhoben wurden und nicht auf Angaben der Probandinnen beruhen, ist die Messmethode in dieser Studie einheitlich und die Werte sind innerhalb der Studienpopulation zuverlässig vergleichbar.

Die Schwächen des BMIs ist die Vernachlässigung der Zusammensetzung des Körpergewichts aus der fettfreien Körpermasse und dem Körperfett. Der Anteil der fettfreien Körpermasse korreliert invers mit dem HbA1c, während der Körperfettanteil positiv mit dem HbA1c korreliert (Bower et al. 2017). Deshalb sollte bei Individuen mit einer höheren Muskelmasse die Aussagekraft eines erhöhten BMI bezüglich des Bestehens einer IR hinterfragt werden.

Der Taillenumfang ist dem BMI in der Vorhersagekraft für die Entstehung von T2D und dem metabolischen Syndrom überlegen (Son et al. 2016). Dies scheint bedingt durch die stärkere Assoziation zwischen einem höheren Stammfettanteil (abdominale Adipositas) und einem erhöhten HbA1c-Wert sowie einer IR im Vergleich zur Assoziation mit einem erhöhten Gesamtkörperfettanteil oder der nicht-abdominellen Fettmasse. Die Verteilung des Körperfetts spielt im Besonderen bei Frauen eine noch größere Rolle als der gesamte Körperfettanteil. (Bonora et al. 1992; Bower et al. 2017). In einer Studie an 146 Frauen zwischen 67 und 78 Jahren konnte nach einer Adjustierung für das Alter und den Taillenumfang keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gezeigt werden (Turcato et al. 2000). Aufgrund dieser stärkeren

Assoziation wurde der WC in der multiplen linearen Regressionsanalyse eingeschlossen. Neben dem Alter ist der WC der Parameter mit dem stärksten sowie signifikantesten Einfluss auf HbA1c ( $B=0,014$ ;  $p<0,0001$ ) und HOMA-IR ( $B=0,156$ ;  $p<0,0001$ ) in diesem Modell. Der BMI und die WHR zeigten einen geringeren Einfluss im sonst identischen Modell und wurden deshalb nicht berücksichtigt.

Übergewicht ist allerdings nicht der einzige relevanter Faktor in der Entstehung von IR und T2D. Es gibt eine Gruppe von T2D Patienten, die schlank sind, aber eine erhöhte Apoptoserate der  $\beta$ -Zellen und eine dadurch verringerte Insulinausschüttung bei gleicher IR zeigten (Butler et al. 2003).

#### 4.5 Kohlenhydrate und Disaccharide

Da Kohlenhydrate zwischen 40% und 80% der täglich aufgenommenen Energiemenge ausmachen (Asp, 1994), machen sie damit häufig den größten Anteil der über den Bedarf hinaus konsumierte Energie aus, die Übergewicht, eine IR und T2D verursacht.

Allerdings konnte in einer Studie an 36.000 amerikanischen Frauen im Alter zwischen 55 und 69 Jahren eine erhöhte Aufnahme von Kohlenhydraten und Disacchariden nach Adjustierung für die Gesamtenergieaufnahme und dem Alter keine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für T2D festgestellt werden (Meyer et al. 2000). Die Studienlage des Einflusses von Kohlenhydraten auf das Risiko für T2D ist aber uneinheitlich. Beim Vergleich zwischen Japanern in Hiroshima und auf Hawaii wurde eine Assoziation zwischen einem erhöhten Konsum von Monosacchariden und Disacchariden sowie einem erniedrigten Konsum an komplexen Kohlenhydraten mit einem erhöhten Risiko für T2D gefunden (Kawate et al., 1979).

Im Mittel konsumieren die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $195,47 \pm 45,16$ g Kohlenhydrate pro Tag und davon  $55,28 \pm 23,00$ g Disaccharide pro Tag.

Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Kohlenhydraten ( $B=-0,001$ ;  $p=0,125$ ) und Disacchariden ( $B=-0,004$ ;  $p=0,037$ ) einen nur geringen, aber signifikanten Einfluss auf den HbA1c haben. Ebenso gering ist der Einfluss durch einen erhöhten Konsum an Kohlenhydraten ( $B=0,010$ ;  $p=0,215$ ) und Disacchariden ( $B=0,005$ ;  $p=0,768$ ) auf HOMA-IR. Dies bestätigt sich auch nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und HOMA-IR sowie einer Aufteilung des Studienkollektivs nach den HbA1c Schwellenwerten in Kruskal-Wallis-Tests.



Diese Ergebnisse lassen für die Hamburger Studienpopulation annehmen, dass durch den Konsum von Kohlenhydraten, insbesondere Disacchariden, das Risiko eine IR und T2D zu entwickeln, nicht ansteigt und bestätigen so die Ergebnisse eines Teils der inhomogenen Studienlage (Meyer et al. 2000; McAuley et al. 2005; Sluijs et al. 2013; McKeown et al. 2004).

Es scheint von Relevanz, welche Form von Kohlenhydraten konsumiert wird. Der Konsum von komplexen Kohlenhydraten, wie zum Beispiel Vollkornprodukten, mit einem niedrigen glykämischen Index ist assoziiert mit einem erniedrigten HbA1c und HOMA-IR (Vitale et al. 2016; McKeown et al. 2004). Die Aufnahme von Fruktose und Saccharose sollte 10% der aufgenommenen Gesamtenergie nicht übersteigen (Vitale et al. 2016).

Die Uneinheitlichkeit der Studienlage könnte auf den variierenden Definitionen für "kohlenhydratreich und -arm" begründet sein. Außerdem wird nicht immer für die identischen Confounder wie zum Beispiel Alter oder Gesamtenergie adjustiert.

#### 4.6 Fett

Ein erhöhter Konsum an Fett bedingt häufig eine Gesamtenergieaufnahme über den Bedarf hinaus und führt somit zu Übergewicht (Zyriax et al. 2005).

Allerdings ist die Studienlage gerade bei Adjustierung für die aufgenommene Gesamtenergie sehr uneinheitlich und es kommt eher auf die Quelle und die Form des Fetts an, als auf die Gesamtmenge (Guasch-Ferre et al. 2017).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $70,23 \pm 18,84$ g Fett pro Tag.

Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Fett einen nur geringen und nicht-signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=-0,0001$ ;  $p=0,975$ ) und einen moderaten, aber signifikanten Einfluss auf HOMA-IR ( $B=0,066$ ;  $p=0,001$ ) hat. Dies bestätigt sich auch nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und HOMA-IR sowie einer Aufteilung des Studienkollektivs nach den HbA1c-Schwellenwerten in Kruskal-Wallis-Tests.

Das konsumierte Gesamtfett wurde in das Modell der multiplen linearen Regressionsanalyse zugunsten von gesättigten sowie einfach- und mehrfach-ungesättigten Fettsäuren nicht eingebunden.

Das Ergebnis der Analysen legt für die Hamburger Studienpopulation die Auffassung nahe, dass die Quellen und die Form des aufgenommenen Fetts relevanter für die Beeinflussung der Risikos T2D oder eine IR zu entwickeln sind als die konsumierte Gesamtfettmenge.

#### 4.6.1 Gesättigte Fettsäuren

Die Studienlage zum Einfluss des Konsums von gesättigten Fettsäuren auf das Risiko, eine IR beziehungsweise T2D zu entwickeln, ist uneinheitlich.

Ein gesteigerter Konsum von gesättigten Fettsäuren ist auf der einen Seite assoziiert mit dem Bestehen einer IR, aber es konnte nicht immer eine Assoziation zu HOMA-IR festgestellt werden. Die Studienlage zur Erhöhung des T2D Risikos ist ebenso gemischt (Guasch-Ferre et al. 2017; Harding et al. 2001; Schwingshackl et al. 2011; Wanders et al. 2017).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $30,50 \pm 9,91$ g gesättigte Fettsäuren pro Tag.

Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an gesättigten Fettsäuren einen nur geringen, nicht signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=-0,003$ ;  $p=0,493$ ) und einen geringen, aber signifikanten Einfluss auf HOMA-IR ( $B=0,088$ ,  $p=0,021$ ) hat. In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und HOMA-IR sowie nach den HbA1c-Schwellenwerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen.

Aufgrund des in einigen Studien festgestellten negativen Einflusses auf die IR wurden die gesättigten Fettsäuren in das Modell für die multiplen lineare Regression aufgenommen.

In diesem Modell zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf HbA1c ( $B=0,006$ ;  $p=0,543$ ) und ein moderater und signifikanter Einfluss auf HOMA-IR ( $B=0,248$ ;  $p=0,007$ ). Dies bestätigt die aktuelle Auffassung in der Literatur (Guasch-Ferre et al. 2017).

Gesättigte Fettsäuren sind eine sehr heterogene Gruppe, die aus vielen verschiedenen Quellen aufgenommen werden kann und im deutschen Kulturkreis häufig kombiniert mit einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren verzehrt wird (Guasch-Ferre et al. 2017).

Aufgrund dieser heterogenen Gruppe an Quellen ist es möglich, dass gesättigte Fettsäuren aus verschiedenen Quellen verschiedene Wirkungen auf den menschlichen Metabolismus erzielen und die Studienlage deshalb so uneinheitlich ist (Mozaffarian 2016).

Die genauen Mechanismen sind aktuell noch nicht gut verstanden, aber die Funktion der menschlichen Zellmembran scheint durch ihre Zusammensetzung aus gesättigten und ungesättigten Fettsäuren beeinflusst zu sein. Außerdem wurde für gesättigte Fettsäuren eine

proinflammatorische Wirkung, die Entwicklung einer mitochondrialen Dysfunktion sowie einer IR-begünstigenden Darmflora postuliert (Guasch-Ferre et al. 2017; McMacken & Shah 2017).

#### 4.6.2 Einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Für den Konsum von einfach ungesättigten Fettsäuren gibt es sehr gemischte Studienergebnisse. Auch bei Adjustierung für verschiedene Parameter wie dem Alter, der zugeführten Gesamtenergie und anderen beeinflussenden Faktoren konnten nicht immer eindeutige Aussagen getroffen werden (Mirmiran et al. 2018; Harding et al. 2004; King et al. 2015; Meyer et al. 2001; Alhazmi et al. 2014).

Der Konsum von mehrfach ungesättigten Fettsäuren wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht und diskutiert. In der Nurses Health Study konnte eine Risikoreduktion für T2D festgestellt werden, während diese in der Iowa Women's Health Study nicht belegt werden konnte (Salmerón et al. 2001; Meyer et al. 2001; Guasch-Ferre et al. 2017). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Konsum an mehrfach ungesättigten Fettsäuren den HbA1c und HOMA-IR signifikant senkt (Imamura et al. 2016).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $23,36 \pm 6,44$ g einfach ungesättigte Fettsäuren und  $11,65 \pm 4,19$ g mehrfach ungesättigte Fettsäuren pro Tag. Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum einfach ungesättigter Fettsäuren keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=-0,002$ ;  $p=0,787$ ) und einen moderaten, signifikanten Einfluss auf HOMA-IR ( $B=0,138$ ;  $p=0,017$ ) hat. Ein erhöhter Konsum an mehrfach ungesättigten Fettsäuren hat einen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=0,019$ ;  $p=0,048$ ) und auf HOMA-IR ( $B=0,429$ ;  $p<0,0001$ ). In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und HOMA-IR sowie nach den HbA1c Schwellenwerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen, außer für den Konsum von mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Aufteilung des Studienkollektivs in Terzile nach aufsteigendem HOMA-IR ( $p=0,001$ ). Der Konsum von mehrfach ungesättigten Fettsäuren hat altersadjustiert in dieser Studienpopulation den stärksten Einfluss auf HOMA-IR.

Aufgrund dieser starken Assoziation wurde der Konsum von einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der multiplen linearen Regressionsanalyse eingeschlossen. In diesem Modell zeigte sich für einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren kein signifikanter Einfluss auf HbA1c ( $B=-0,019$ ;  $p=0,289$  und  $B=0,018$ ;  $p=0,158$ ) und ein

signifikanter Einfluss auf HOMA-IR ( $B=-0,355$ ;  $p=0,027$  und  $B=0,473$ ;  $p<0,0001$ ). In diesem Modell konnte die stärkste Assoziation zwischen HOMA-IR und einfach (reziprok) sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren festgestellt werden.

Während einfach ungesättigte Fettsäuren mit einem niedrigeren HOMA-IR assoziiert sind, scheint der Konsum von mehrfach ungesättigten Fettsäuren in dieser Studie entgegen der Studienlage mit einem erhöhten HOMA-IR assoziiert zu sein. Dies könnte das Ergebnis eines in Deutschland verbreiteten gemischten Konsums aller Fettsäuren sein. Außerdem ist die Erhebungsmethode der Ernährung eher für das ursprüngliche Studiendesign der Fall-Kontroll-Studie und nicht so sehr zum Abschätzen der täglich konsumierten Energiemenge konzipiert (Zyriax et al. 2005).

#### 4.6.3 Fett aus tierischer und pflanzlicher Quelle

Ein erhöhter Konsum von Fetten aus tierischer Quelle ist mit einem erhöhten Risiko für eine IR, T2D sowie einem erhöhten HbA1c und HOMA-IR assoziiert (Swinburn et al. 1991; Marshall et al. 1991; Kawate et al. 1979; Wanders et al. 2017; Harding et al. 2001). Ein erhöhter Konsum von Fett aus pflanzlicher Quelle ist mit einem niedrigeren Risiko für IR, T2D sowie einem erniedrigten HbA1c und HOMA-IR assoziiert (Wanders et al. 2017; Mozaffarian 2016; Satija & Hu 2018; Toumpanakis et al. 2018).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $51,30\pm 19,03$ g Fett aus tierischer Quelle und  $18,93\pm 9,44$ g Fett aus pflanzlicher Quelle pro Tag.

Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Fett aus tierischer Quelle keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=-0,002$ ;  $p=0,351$ ) und auf HOMA-IR ( $B=0,024$ ;  $p=0,218$ ) hat. Ein erhöhter Konsum an Fett aus pflanzlicher Quelle hat ebenso keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=0,008$ ;  $p=0,069$ ), aber einen moderaten, hochsignifikanten Einfluss auf HOMA-IR ( $B=0,157$ ;  $p<0,0001$ ). In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und HOMA-IR sowie nach den HbA1c-Schwellenwerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen.

Das konsumierte Fett aus tierischer und pflanzlicher Quelle wurde in das Modell der multiplen Regressionsanalyse zu Gunsten von gesättigten sowie einfach- und mehrfach- ungesättigten Fettsäuren nicht eingebunden.

Die inverse Korrelation von Fett aus pflanzlicher Quelle mit HOMA-IR deckt sich mit dem aktuellen Literaturstand (Wanders et al. 2017). Dies ist möglicherweise erklärbar durch den verringerten Anteil an gesättigten Fettsäuren, einem geringeren Konsum von Häm-Molekülen und Nitrosaminen, den erhöhten Konsum von Ballaststoffen sowie Antioxidantien durch Fett aus pflanzlicher Quelle und eine dadurch antiinflammatorische Wirkung (McMacken & Shah 2017). Fett aus pflanzlicher Quelle beinhaltet teils Omega-3-Fette in Form von Alpha-Liponsäure (Mozaffarian 2016).

Man hätte erwarten können, dass das Fett aus tierischer Quelle einen negativeren Effekt auf HbA1c und HOMA-IR zeigen würde, da ein erhöhter Konsum von Fleisch häufig mit einem erhöhten BMI, WC, niedriger Alltagsaktivität sowie sozio-ökonomischen Status assoziiert ist (Wanders et al. 2017). Dies konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit allerdings nicht bestätigt werden. In der westlichen Kultur werden Fette aus pflanzlichen und tierischen Quellen häufig zusammen verzehrt, zum Beispiel bei in pflanzlichem Öl angebratenen Fleisch. Dadurch könnte es zur Beeinflussung der jeweiligen Effekte gekommen sein. Anhand der Ergebnisse lässt sich für die Hamburger Studienpopulation lediglich eine moderate Erhöhung von HOMA-IR durch Fett aus pflanzlichen Quellen beobachten, was den Ergebnissen aus aktuellen Studien widerspricht (Salmerón et al. 2001; Wanders et al. 2017).

#### 4.7 Eiweiß

Auch in Bezug auf das konsumierte Protein ist die Studienlage uneinheitlich. Es konnte gezeigt werden, dass eine proteinreiche Ernährung insbesondere bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine IR und T2D assoziiert ist (Sluijs et al. 2010; Tinker et al. 2011; Van Nielen et al. 2014). Eine proteinreiche Ernährung konnte aber auch mit einem reduzierten HOMA-IR in Verbindung gebracht werden, während eine Assoziation mit einem reduzierten HbA1c nicht gezeigt werden konnte (Yu et al. 2020). In Interventionsstudien, die eine hypokalorische, aber proteinreiche Diät mit kohlenhydrat- und fettreichen Diäten verglichen, wurde eine stärkere Gewichts- und HbA1c-Reduktion für die proteinreichen Diäten gefunden (Dong et al. 2013).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $64,55 \pm 15,33$ g Eiweiß pro Tag. Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Eiweiß keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=0,003$ ;  $p=0,267$ ) und einen geringen, aber signifikanten Einfluss auf HOMA-IR ( $B=0,063$ ;  $p=0,010$ ) hat. In

Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und nach den HbA1c Schwellenwerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen. Nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HOMA-IR zeigte sich für den Konsum an Eiweiß ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,007$ ).

Der altersadjustierte Einfluss des konsumierten Proteins auf HbA1c und HOMA-IR ist für die Hamburger Studienpopulation als sehr gering anzusehen. Es zeigte sich lediglich ein leicht gesteigerter HOMA-IR Wert.

Das konsumierte Gesamteiweiß wurde in das Modell der multiplen Regressionsanalyse zu Gunsten von Eiweiß aus tierischer und pflanzlicher Quelle, die im nächsten Abschnitt besprochen werden, nicht eingebunden.

Eine mögliche Erklärung für den HbA1c und HOMA-IR erhöhenden Einfluss von Eiweiß könnte die Insulinausschüttung nach Proteinaufnahme und die daraus resultierende Hyperinsulinämie sowie die häufige Kombination von Eiweiß und Fett zum Beispiel bei gebratenem Fleisch und die dadurch erhöhte Kalorienaufnahme sein (Linn et al. 1996; Van Nielen et al. 2014; Dong et al. 2013). Argumente für die risikosenkende Wirkung durch Eiweißkonsum wäre die ausgeprägtere Sättigung. Allerdings scheint es von Bedeutung, aus welcher Quelle die konsumierten Proteine stammen (Dong et al. 2013).

#### 4.7.1 Eiweiß aus tierischer und pflanzlicher Quelle

Der Konsum von Eiweiß aus tierischer Quelle ist mit einem erhöhten Risiko für eine IR und T2D assoziiert (Toumpanakis et al. 2018; Mazidi et al. 2019; Van Nielen et al. 2014; Sluijs et al. 2010). Diese Assoziation ist für den Konsum von pflanzlichen Proteinen nicht nachzuweisen (Van Nielen et al. 2014; Sluijs et al. 2010).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $41,06 \pm 13,20$ g Eiweiß aus tierischer Quelle und  $23,49 \pm 4,82$ g Eiweiß aus pflanzlicher Quelle pro Tag.

Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Eiweiß aus tierischer Quelle keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=0,004$ ;  $p=0,192$ ) und einen signifikanten Einfluss auf HOMA-IR ( $B=0,071$ ;  $p=0,012$ ) hat. Ein erhöhter Konsum an Eiweiß aus pflanzlicher Quelle hat keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=-0,0002$ ;  $p=0,978$ ) oder auf den HOMA-IR ( $B=0,103$ ;  $p=0,191$ ). In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen für den Konsum von Proteinen

aus tierischer und pflanzlicher Quelle. Nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HOMA-IR ( $p=0,004$ ) und nach den HbA1c-Schwellenwerten ( $p=0,035$ ) zeigte sich für den Konsum an Proteinen aus tierischer, aber nicht aus pflanzlicher Quelle ein signifikanter Unterschied.

Der altersadjustierte Einfluss des konsumierten Proteins aus tierischer und pflanzlicher Quelle auf HbA1c und HOMA-IR ist für die Hamburger Studienpopulation als sehr gering anzusehen. Es zeigte sich lediglich ein leicht gesteigerter HOMA-IR Wert bei erhöhtem Konsum von Eiweiß aus tierischer Quelle.

In dem Modell der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich für Eiweiß aus tierischer Quelle kein signifikanter Einfluss auf HbA1c ( $B=0,005$ ;  $p=0,281$ ) oder auf den HOMA-IR ( $B=0,006$ ;  $p=0,865$ ). Der Einfluss von Eiweiß aus pflanzlicher Quelle in diesem Modell ist nicht-signifikant für HbA1c ( $B=0,031$ ;  $p=0,098$ ) oder für HOMA-IR ( $B=0,029$ ;  $p=0,860$ ).

Die festgestellte Assoziation des Konsums von Eiweiß aus tierischer Quelle mit leicht erhöhtem HOMA-IR deckt sich mit der aktuellen Studienlage (Mazidi et al. 2019), wobei ein stärkerer Einfluss zu erwarten gewesen wäre. Die aktuelle Studienlage in Bezug auf den HbA1c und eine Erhöhung durch den Konsum von Eiweiß aus tierischer Quelle sowie eine Verringerung von HbA1c und HOMA-IR durch den Konsum von Eiweiß aus pflanzlicher Quelle konnte in dieser Studienpopulation nicht bestätigt werden (Dong et al. 2013).

Wie schon beim Konsum von Fett aus tierischer Quelle könnte der risikoerhöhende Einfluss von Protein aus tierischer Quelle durch die damit vermehrt aufgenommenen Häm-Moleküle und Nitrosamine, ebenso wie der damit einhergehenden erhöhten Aufnahme von gesättigten Fettsäuren sowie der verringerten Ballaststoffaufnahme begründet werden (Sluijs et al. 2010). Nitrosamine scheinen DNA-Schäden hervorzurufen, die Synthese von ROS zu begünstigen und somit proinflammatorisch zu wirken. Eisen und Häm im Besonderen begünstigen ebenso oxidativen Stress, sind direkt  $\beta$ -Zell-schädigend und vermindern die Exprimierung von Glukose-4-Transportern in der Membran (McMacken & Shah 2017). Es scheint von Vorteil, auf Proteine aus pflanzlicher Quelle zu setzen, auch wenn für das Hamburger Studienkollektiv diese Beobachtung nicht bestätigt werden konnte.

#### 4.8 Alkohol

Die Auswirkung des Konsums von Alkohol auf das Risiko, eine IR oder T2D zu entwickeln, ist aktuell noch nicht eindeutig geklärt. Es konnte ein erhöhtes (Yu et al. 2019), ein neutrales (Li et al. 2016) sowie für Frauen ein reduziertes Risiko (Hodge et al. 2006) für T2D

festgestellt werden. Die Assoziation von Alkoholkonsum mit HOMA-IR ist sehr heterogen, dagegen in Metaanalysen mit einem reduzierten HbA1c assoziiert (Yue et al. 2012; Koga & Matsumoto 2016; Wiss 2019; Schrieks et al. 2015; Ögge et al. 2006; Hong et al. 2016).

Ein moderater Alkoholkonsum hingegen ist mit einem geringeren Risiko für T2D (Hu et al. 2001; Li et al. 2016) und Nüchternplasmainsulin-Wert assoziiert (Schrieks et al. 2015).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $5,74 \pm 7,91$ g Alkohol pro Tag. Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Alkohol signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=-0,008$ ;  $p=0,106$ ), aber einen signifikanten negativen Einfluss auf HOMA-IR ( $B=-0,105$ ;  $p=0,028$ ) hat. In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HOMA-IR ( $p=0,0004$ ) sowie nach den Schwellenwerten des HbA1c ( $p=0,006$ ) zeigten sich signifikante Unterschiede der Gruppen für den Konsum von Alkohol. In Kruskal-Wallis Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede. Der altersadjustierte Einfluss des konsumierten Alkohols auf den HbA1c ist für die Hamburger Studienpopulation als sehr gering anzusehen. Für HOMA-IR ist eine reziproke Assoziation festzustellen.

Alkohol wurde in das Modell der multiplen Regressionsanalyse aufgenommen. In diesem Modell zeigte sich für Alkohol kein signifikanter Einfluss auf HbA1c ( $B=-0,009$ ;  $p=0,089$ ) und auf HOMA-IR ( $B=-0,063$ ;  $p=0,174$ ).

Der signifikante negative Einfluss auf HOMA-IR durch den Konsum von Alkohol entspricht einem Teil der Studienlage (Hong et al. 2016). Die Heterogenität der Studienlage könnte durch die verschiedenen untersuchten Alkoholquellen und -mengen bedingt sein.

Diese protektiven Effekte werden vermutlich durch eine erhöhte Ausschüttung von Adiponektin und anti-inflammatorischen Effekten in verschiedenen Organen bedingt, die nach moderatem Konsum den toxischen Effekten überlegen sind (Hendriks 2007). Allerdings sind die protektiven Effekte vor allem dem moderaten Weinkonsum zuzuschreiben, der wiederum häufig mit einem höheren sozio-ökonomischen Status und damit mit einem gesünderen Lebensstil einhergeht (Zyriax et al. 2005).

#### 4.9 Ballaststoffe

Es wird empfohlen, täglich zwischen 20 und 35g Ballaststoffe zu sich zu nehmen (Vitale et al. 2016). Gerade bei T2D Patienten scheint ein erhöhter Ballaststoffkonsum entscheidend mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle sowie einer Verringerung der Blutfettwerte,



des Körpergewichts und der Frühsterblichkeit assoziiert zu sein (Reynolds et al. 2020). Die Studienlage zum Einfluss von Ballaststoffen auf das Risiko der Entstehung einer IR und T2D ist sehr uneinheitlich, da in den Studien verschiedene Arten und Mengen an Ballaststoffen untersucht wurden und die positiven Effekte vermutlich vor allem durch den Konsum von löslichen Ballaststoffen bedingt werden (Vinik & Jenkins 1988; Meyer et al. 2000). Ballaststoffe aus Obst, Gemüse und Hülsenfrüchten zeigen keine Assoziation zum T2D bei Frauen (Meyer et al. 2000).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $22,11 \pm 4,95$ g Ballaststoffe pro Tag. Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Ballaststoffen keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=0,002$ ;  $p=0,810$ ) und auf HOMA-IR ( $B=0,056$ ;  $p=0,465$ ) hat. In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c und HOMA-IR sowie nach den Schwellenwerten des HbA1c zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen für den Konsum von Ballaststoffen.

Der altersadjustierte Einfluss der konsumierten Ballaststoffe auf HbA1c und HOMA-IR ist für die Hamburger Studienpopulation als sehr gering anzusehen.

Im Modell der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich für Ballaststoffe kein signifikanter Einfluss auf HbA1c ( $B=0,004$ ;  $p=0,747$ ) und auf HOMA-IR ( $B=-0,022$ ;  $p=0,845$ ).

Die zu erwartenden positiven Effekte auf den Stoffwechsel sind bedingt durch die Verlangsamung der Peristaltik, der Nährstoffaufnahme im Ileum und den Einfluss auf verschiedene Hormone, wie gastric inhibitory polypeptide (GIP), Somatostatin und Glukagon. Die bakterielle Fermentation von Ballaststoffen im Dickdarm produziert kurzkettige Fettsäuren, die einen Einfluss auf den Fettstoffwechsel haben und die Glukoneogenese inhibieren (Vinik & Jenkins 1988).

Die Studienlage zum erhöhten Konsum an Ballaststoffen, insbesondere löslichen Ballaststoffen, und der Assoziation mit einem niedrigeren HOMA-IR und HbA1c (Buyken et al. 1998; McKeown et al. 2004; Breneman & Tucker 2013) konnte für die Hamburger Studienpopulation nicht nachgewiesen werden. Mögliche Gründe hierfür sind die fehlende Aufschlüsselung in die verschiedenen Formen und Quellen von Ballaststoffen und das eher für Fall-Kontroll-Studien designte Erhebungstool der Ernährung.

## 4.10 Lebensmittelgruppen

### 4.10.1 Obst und Gemüse

Die Studienlage zur Assoziation vom Konsum von Obst und Gemüse und dem Risiko T2D und eine IR zu entwickeln ist uneinheitlich. Es wurden protektive (Feskens et al. 1995; Colditz et al. 1992) sowie neutrale Effekte (J Salmerón et al. 1997) festgestellt.

Der geringe Konsum von Obst und Gemüse ist mit einem erhöhten HbA1c assoziiert (Sargeant et al. 2001). Der empfohlene Konsum von fünf Portionen Obst und Gemüse am Tag ist mit einem niedrigeren HOMA-IR assoziiert (Fernström et al. 2019; Chen et al. 2018). Für die Studienpopulation dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass ein geringerer Konsum an Obst und Gemüse mit einem erhöhten Risiko für das Bestehen von T2D korreliert (Zyriax et al. 2005).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $228,62 \pm 106,62$ g Obst und Gemüse pro Tag. Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum von Obst und Gemüse einen geringen, signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=-0,001$ ;  $p=0,035$ ) und HOMA-IR ( $B=0,008$ ;  $p=0,020$ ) hat. In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c, HOMA-IR sowie nach den Schwellenwerten des HbA1c zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen für den Konsum von Obst und Gemüse. Der altersadjustierte Einfluss des konsumierten Obstes und Gemüses auf HbA1c und HOMA-IR ist für die Hamburger Studienpopulation als sehr gering anzusehen. Obst und Gemüse wurden, um Überschneidungen mit zum Beispiel Ballaststoffen zu verhindern, nicht in das Modell der multiplen Regressionsanalyse aufgenommen.

Die geringen protektiven Effekte in dieser Studie könnten durch den Konsum der Fruktose (Cozma et al. 2012), der Ballaststoffe aus pflanzlicher Quelle (Reynolds et al. 2020; McKeown et al. 2004) oder dem enthaltenen Vitamin C resultieren (Sargeant et al. 2001). Der Konsum an Obst und Gemüse ist allerdings assoziiert mit einem allgemein gesünderen Lebensstil und einem höheren sozio-ökonomischen Status, die das Risiko für eine IR und T2D verringern (Zyriax et al. 2005). Aber auch nach Adjustierung für viele dieser Faktoren scheint der Effekt noch zu bestehen (Sargeant et al. 2001).

Beim Konsum von Obst und Gemüse sollen die Empfehlungen zur Gesamtenergieaufnahme sowie zum Konsum von Kohlenhydraten, insbesondere Zucker und schnell verdaubare Stärke, beachtet werden (World Health Organization 2015).

#### 4.10.2 Milchprodukte

Ein erhöhter Konsum an Milchprodukten ist assoziiert mit einem verringerten Risiko, eine IR und T2D zu entwickeln (Aune et al. 2013; Liu et al. 2006; King 2005; Elwood et al. 2010; Pereira et al. 2002).

Die Studienlage zum Konsum von Milchprodukten und dem HOMA-IR ist uneinheitlich und schwankt von einer negativen bis hin zu einer positiven Korrelation (Akter et al. 2013; O'Connor et al. 2019; Tucker, Erickson, et al. 2015).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 hat gezeigt, dass ein erhöhter Konsum von Milchprodukten mit einem erniedrigten HbA1c assoziiert ist. Allerdings ist dieser zeitgleich mit einem erhöhten Nüchternplasmaglukose-Wert assoziiert, wodurch die Autoren der Studie die Signifikanz der Ergebnisse in Frage stellen (O'Connor et al. 2019).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $193,07 \pm 140,48$ g Milchprodukte pro Tag. Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Milchprodukten keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=0,0002$ ;  $p=0,597$ ) oder den HOMA-IR ( $B=0,001$ ;  $p=0,636$ ) hat. In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c, HOMA-IR sowie nach den Schwellenwerten des HbA1c zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen für den Konsum von Milchprodukten. Der altersadjustierte Einfluss der konsumierten Milchprodukte auf HbA1c und HOMA-IR ist für die Hamburger Studienpopulation als sehr gering anzusehen.

Milchprodukte wurden, um Überschneidungen mit zum Beispiel Eiweiß aus tierischer Quelle zu verhindern, nicht in das Modell der multiplen linearen Regressionsanalyse aufgenommen.

Bedingt scheinen die Effekte nicht alleine durch die enthaltenen Gesamtproteine (Van Nielen et al. 2014), sondern möglicherweise durch das Molkeprotein, das die Sekretion von GLP-1 stimuliert, oder durch das enthaltene Magnesium (King 2005).

#### 4.10.3 Fisch

Für den Konsum von Fisch wurde eine T2D-Risikoreduktion sowohl nur für Männer (Nanri et al. 2011), eine Risikoreduktion beide biologischen Geschlechter, ein neutraler Effekt (Kaushik et al. 2009) und eine Risikoerhöhung (Van Woudenberg et al. 2009) festgestellt. Die Studienlage ist also sehr heterogen. Bei regelmäßigem Fischkonsum konnten erniedrigte

HOMA-IR- und HbA1c-Werte festgestellt werden (Djoussé et al. 2011; Nakamura et al. 2007).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $25,30 \pm 21,42$ g Fisch pro Tag. Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum an Fisch keinen signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=-0,002$ ;  $p=0,268$ ) oder den HOMA-IR ( $B=-0,017$ ;  $p=0,324$ ) hat. In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem HbA1c, HOMA-IR sowie nach den Schwellenwerten des HbA1c zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen für den Konsum von Fisch. Der altersadjustierte Einfluss des konsumierten Fisches auf HbA1c und HOMA-IR ist für die Hamburger Studienpopulation als sehr gering anzusehen.

Da Fisch eine tierische Quelle für Eiweiß und Fette darstellt, welche in dieser Arbeit gesondert betrachtet wurden, wurde der Konsum von Fisch nicht explizit in das Modell der multiplen linearen Regressionsanalyse aufgenommen.

Der den HbA1c und HOMA-IR senkende Einfluss durch Fischkonsum ist vermutlich vermittelt durch EPA- und DHA-Aufnahme (Fedor & Kelley 2009), kann aber durch eine Risikoerhöhung durch gesteigerte Selen- und Quecksilberaufnahme ausgeglichen sein (Lee et al. 2006; Bleys et al. 2007). Ebenso könnte der Effekt durch die im Fisch enthaltenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren bedingt sein (Imamura et al. 2016).

#### 4.10.4 Fleisch und Wurst

Ein erhöhter Fleischkonsum, insbesondere ein Konsum von rotem und prozessiertem Fleisch, ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für T2D (Pan et al. 2011; Fung et al. 2004). Ein erhöhter Konsum von Fleisch- und Wurstwaren ist ebenso mit einem erhöhten HOMA-IR assoziiert (Tucker, Lecheminant, et al. 2015; Zelber-sagi et al. 2018), eine Assoziation zum HbA1c konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Connor et al. 2020; Schwingshackl et al. 2018). In einer vorherigen Arbeit zur selben Studienkohorte konnte bereits eine Assoziation zwischen dem Konsum an Fleisch- und Wurstwaren und dem Risiko für T2D festgestellt werden (Zyriax et al. 2005).

Im Mittel konsumierten die Probandinnen aus dem Kollektiv dieser Arbeit  $83,69 \pm 44,34$ g Fleisch und Wurst pro Tag. Die altersadjustierten Analysen dieser Dissertation zeigen, dass ein erhöhter Konsum von Fleisch- und Wurstprodukten einen geringen, aber signifikanten Einfluss auf den HbA1c ( $B=0,002$ ;  $p=0,024$ ) und HOMA-IR ( $B=0,034$ ;  $p<0,0001$ ) hat. In Kruskal-Wallis-Tests nach Aufteilung der Probandinnen in Terzile nach aufsteigendem

HbA1c ( $p=0,013$ ), HOMA-IR ( $p<0,0001$ ) sowie nach den Schwellenwerten des HbA1c ( $p=0,011$ ) zeigten sich signifikante Unterschiede der Gruppen für den Konsum von Fleisch- und Wurstprodukten. Der altersadjustierte Einfluss der konsumierten Fleisch- und Wurstprodukte auf den HbA1c ist für die Hamburger Studienpopulation als sehr gering anzusehen. Für HOMA-IR ist eine reziproke Assoziation festzustellen.

Fleisch- und Wurstprodukte wurden, um Überschneidungen mit zum Beispiel Eiweiß aus tierischer Quelle zu verhindern, nicht in das Modell der multiplen linearen Regressionsanalyse aufgenommen.

Die Risikoerhöhung durch den Konsum von Fleisch und Wurstwaren ist vermutlich nicht durch das darin enthaltene Protein (Van Nielen et al. 2014), sondern durch die vermehrt enthaltenen Häme, Nitrite, Natrium, gesättigten Fettsäuren, Cholesterin oder vermehrt anfallende glykierte Stoffwechselprodukte bedingt (Pan et al. 2011; de Oliveira Otto et al. 2012; Wouters et al. 2008).

In dieser Untersuchung wurde der Unterschied zwischen weißem, rotem sowie verarbeitetem Fleisch nicht beachtet, aber es scheint ein klarer Unterschied in der Wirkung auf den Metabolismus vorhanden (Oliveira et al. 2015). Innerhalb dieser Studienpopulation konnte ein erhöhter Konsum von Fleisch- und Wurstwaren mit einem erhöhten Konsum an Gesamtenergie, Protein aus tierischer Quelle, Fett und gesättigten Fettsäuren in Verbindung gebracht werden. Fleisch wurde hier häufig zusammen mit einer fettreichen Sauce und Pommes konsumiert. So verkörpert der Fleisch- und Wurstkonsum hier ein als ungesund anzusehendes Ernährungsmuster (Zyriax et al. 2005). Die Risikosteigerung für T2D wird wie bereits genannt auf den erhöhten Konsum von Fett aus tierischer Quelle, Cholesterin, Häm-Moleküle, Konservierungsmittel wie Natrium, Nitraten, Nitriten zurückgeführt. Ein erhöhter Fleisch- und Wurstkonsum ist häufig mit einem erhöhten BMI und WC sowie einem niedrigeren sozio-ökonomischen Stand assoziiert (Wanders et al. 2017). In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Fleischkonsum nach BMI-Adjustierung weniger stark mit HOMA-IR korreliert (Tucker, Lecheminant, et al. 2015; Mazidi et al. 2019).

#### 4.11 Implikationen für die Praxis

Die Hyperinsulinämie und IR führen nicht zwangsläufig zu einem manifesten T2D, sind aber als bedeutende Vorboten anzusehen. Neben einem großen Anteil in der Entstehung von T2D, hat ein erhöhter Insulinspiegel wiederum über Eingriffe in den Stoffwechsel und die

Zellfunktion einen Einfluss auf die Pathogenese der KHK, Hyperlipidämie und Hypertonie (DeFronzo et al. 1976; Rowe et al. 1981; Landsberg 1995; Weidmann et al. 1985; Kleinman & Fine 1988; Durrington 1992; Ginsberg 1987; Zavaroni et al. 1989; Golay et al. 1987).

Der Konsum von Gesamtenergie, Fett, gesättigten Fettsäuren, den einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Fett aus pflanzlicher Quelle, Eiweiß, Eiweiß aus tierischer Quelle sowie Fleisch- und Wurstwaren sollte reduziert werden, da diese in der Hamburger Studienpopulation mit einem erhöhten HbA1c und HOMA-IR assoziiert sind. Ein signifikanter reziproker und damit protektiver Zusammenhang besteht zwischen HOMA-IR und dem konsumierten Obst und Gemüse sowie Alkohol und HbA1c und Disacchariden, sodass diese bewusst in empfohlener Portionsgröße und -frequenz in den Ernährungsalltag implementiert werden sollten.

Die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse lassen darauf schließen, dass für die Hamburger Studienpopulation der HbA1c besser geeignet ist, um die Assoziation mit bekannten Risikoparameter für die Entstehung von IR und T2D vorherzusagen.

Obwohl HOMA-IR ein gut evaluierter Parameter zur Bestimmung der IR ist, scheinen die Limitationen in Bezug auf die inter- und intrapersonelle Vergleichbarkeit und die fehlenden Schwellenwerte für viele Bevölkerungs- und Altersgruppen zu überwiegen. Da die Erhebung von Insulin- und Glukosewerten nicht einheitlich im nüchternen Zustand erfolgte, ist die Aussagekraft der Daten erheblich eingeschränkt. Um herauszufinden, welcher der Laborparameter zur Primärprävention von T2D besser geeignet ist, bedarf es genau darauf ausgerichtete Studien an verschiedenen Populationen. Damit dies möglich wird, sollte ein standardisierter Insulin-Assay etabliert und klare Schwellenwerte für HOMA-IR definiert werden.

#### 4.12 Limitationen dieser Analyse

Die Population dieser Studie besteht zu 43,9% (200/455) aus Patientinnen, die kurz vor dem Zeitpunkt der Datenerhebung eine Erstmanifestation einer KHK erlebten und somit eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen ungesunden Lebensstil und bestehende Risikofaktoren für eine IR aufweisen, als zufällig ausgewählte Probandinnen. Die Blutentnahmen erfolgten bei den Probandinnen aus der ursprünglichen Fall-Gruppe nicht immer nüchtern, wodurch die HOMA-IR-Werte nur noch eingeschränkt mit den korrekt nüchtern erhobenen Werten der Kontrollprobandinnen vergleichbar sind.

Die ethnische Diversität der Hamburg-basierten Studienpopulation ist eingeschränkt und somit ist es möglich, dass die Ergebnisse nicht auf jede Population übertragbar sind.

Für die Bestimmung des Plasmainsulin-Wertes gibt es noch keinen weltweit standardisierten Assay. Aufgrund dessen sind die Ergebnisse schwierig mit Populationen zu vergleichen, deren Plasmainsulin-Werte in anderen Laboren bestimmt wurden.

Des Weiteren ist die Studienpopulation gemischt prä- und postmenopausal und durch die unterschiedlichen Östrogenspiegel könnten HOMA-IR und HbA1c beeinflusst sein (Smith et al. 2001). Hier besteht die Möglichkeit einer Subgruppenanalyse in zukünftigen Arbeiten anhand dieser Studienpopulation. Ungefähr 50% der Probandinnen wurden vor oder während der Datenerhebung mit einer Hormonersatztherapie behandelt. Der Großteil der mit Hormonersatztherapie behandelten Probandinnen ist der ursprünglichen Kontrollgruppe zuzuordnen. Eine Hormonersatztherapie scheint ein protektiver Faktor für eine IR zu sein und ist dementsprechend ein möglicher Bias (Windler et al. 2007).

Der Food-Frequency-Questionnaire ist geeigneter für einen Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen, nicht jedoch zur Erhebung von absoluten Werten der einzelnen Ernährungsparameter. Zum Beispiel scheint der protektiv wirkende Konsum von Milchprodukten über das ganze Leben nicht zuverlässig abgebildet, da dieser, bezogen auf Deutschland, im Alter abzunehmen scheint (Zyriax et al. 2005).

Dazu erfolgte die Rekrutierung der ursprünglichen Kontrollprobandinnen auf freiwilliger Basis, sodass ein Bias anzunehmen ist. Menschen, die freiwillig an einer Ernährungsstudie teilnehmen, befolgen im Allgemeinen einen gesünderen Lebensstil (Hoffmann et al. 2004). Den aktuellen Erkenntnissen nach scheint es relevanter zu sein, Ernährungsweisen, wie zum Beispiel die vegetarische, vegane, ketogene Ernährungsweise, und nicht einzelne Nährstoffe oder Lebensmittel zusammen zu untersuchen (Mozaffarian 2016). Dies sollte vergleichend für HOMA-IR und den HbA1c erfolgen.

## 5. Zusammenfassung

Die Zahl der an T2D erkrankten Menschen nimmt weltweit zu und stellt eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar (Tönnies et al. 2019; Forouhi & Wareham 2014; Zhang et al. 2010). T2D geht häufig mit Erkrankungen aus dem Kreis des metabolischen Syndroms einher und erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Sarwar et al. 2010; Nauck et al. 2018). Aus diesem Grund besteht ein sozioökonomisches Interesse an Früherkennung und Primärprävention. In der Entstehung von T2D und des metabolischen Syndroms nimmt die Hyperinsulinämie und IR einen großen Stellenwert ein. Zur Diagnose von T2D wird aktuell unter anderem der HbA1c herangezogen. Diese Methode bildet allerdings nur über einen längeren Zeitraum erhöhte Plasmaglukose-Werte ab. Die IR präsentiert sich schon weitaus früher in der Pathogenese. Aus diesem Grund könnte HOMA-IR als eine wertvolle Alternative für die Früherkennung einer IR dienen.

In dieser Dissertation wurde anhand der Probandinnen der CORA-Studie (455 prä- und postmenopausale Frauen im Alter zwischen 30-80 Jahren) die Assoziation von HbA1c und HOMA-IR mit anthropometrischen Daten sowie Parametern der Ernährung untersucht. HOMA-IR und der HbA1c korrelieren in der altersadjustierten linearen Regressionsanalyse signifikant untereinander, mit dem BMI, dem Taillenumfang, der WHR, der durchschnittlich am Tag konsumierten Menge an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Fleisch- und Wurstwaren sowie invers mit Obst und Gemüse. Der HbA1c korreliert in der altersadjustierten linearen Regressionsanalyse zusätzlich signifikant mit der durchschnittlich am Tag konsumierten Menge an Disacchariden. Der HOMA-IR korreliert in der altersadjustierten linearen Regressionsanalyse signifikant mit der durchschnittlich am Tag konsumierten Gesamtenergie, der Menge an Fett, gesättigten Fettsäuren, einfach ungesättigten Fettsäuren, Fett aus pflanzlicher Quelle, Gesamteiweiß, Eiweiß aus tierischer Quelle und Alkohol.

In multiplen linearen Regressionsanalyse zur Untersuchung der Assoziation von HbA1c und HOMA-IR mit dem Alter, Taillenumfang und Parametern der Ernährung konnte ein engerer Zusammenhang zwischen HbA1c und dem Modell als zwischen HOMA-IR und dem Modell festgestellt werden. Das bekräftigt den aktuellen Stand des HbA1c als Screeningtool in der Früherkennung der IR und des T2D.

Es sollten weitere Studien zu Schwellenwerten des HOMA-IR in verschiedenen Ethnien, Altersgruppen und Geschlechtern, ebenso wie eine Standardisierung der Insulinassays erfolgen, bevor dieser Parameter Einzug in den klinischen Alltag finden kann.



## Summary

The number of people suffering from T2D is increasing worldwide and represents a major challenge for the healthcare system (Tönnies et al. 2019; Forouhi & Wareham 2014; Zhang et al. 2010). T2D is often associated with other aspects of the metabolic syndrome and increases the risk of cardiovascular disease (Sarwar et al. 2010; Nauck et al. 2018). For this reason, there is socioeconomic interest in early detection and primary prevention. In the pathogenesis of T2D and the metabolic syndrome, hyperinsulinemia and IR are of great importance. A method currently used to diagnose T2D is by HbA1c. However, this method only maps elevated plasma glucose levels over a longer period of time. IR often presents much earlier in the pathogenesis. For this reason, HOMA-IR could serve as a valuable alternative for early detection of IR.

This dissertation used subjects from the CORA study (455 premenopausal and postmenopausal women aged 30-80 years) to examine the association of HbA1c and HOMA-IR with anthropometric data and parameters of diet. HOMA-IR and HbA1c correlated significantly with each other, BMI, waist circumference, WHR, average amount of polyunsaturated fatty acids consumed per day, meat and sausage products, and inversely with fruits and vegetables in age-adjusted linear regression analysis. HbA1c additionally correlated significantly with the average amount of disaccharides consumed per day in the age-adjusted linear regression analysis. HOMA-IR correlates significantly with the average daily amount of total energy, fat, saturated fat, monounsaturated fat, fat from vegetable source, total protein, protein from animal source, and alcohol in age-adjusted linear regression analysis.

In multiple linear regression analysis examining the association of HbA1c and HOMA-IR with age, waist circumference, and dietary parameters, a closer association was found between HbA1c and the model in comparison to HOMA-IR and the model. This reinforces the current status of HbA1c as a screening tool in the early detection of IR and T2D.

Further studies on thresholds of HOMA-IR in different ethnicities, age groups, and genders, as well as standardization of insulin assays, should be performed before this parameter can find its way into clinical practice.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

AIC = Akaike-Information-Criterion

BMI = Body-Mass-Index

DHA = Docosahexaensäure

EPA = Eicosapentaensäure

GIP = gastric inhibitory polypeptide

HbA1c = Glykiertes Hämoglobin

HC = Hüftumfang

HDL = high density lipoprotein

HOMA-IR = homeostasis model assessment insulin resistance

IGF-1 = insulin-like growth factor 1

IGT = impaired glucose tolerance = eingeschränkte Glucosetoleranz

IR = Insulinresistenz

KHK = koronare Herzerkrankung

LDL = low density lipoprotein

OGTT = oraler Glukose Toleranztest

ROC = receiver–operating characteristic = Grenzwertoptimierungskurve

ROS = reactive oxygen species = Reaktive Sauerstoffspezies

T2D = Diabetes mellitus Typ 2

VLDL = very low density lipoprotein

WC = Taillenumfang

WHR = Waist to Hip ratio = Taille-Hüft-Verhältnis

## 7. Literaturverzeichnis

- Akter, Shamima et al. 2013. Dairy consumption is associated with decreased insulin resistance among the Japanese. *Nutrition Research* 33, 4, 286–292.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.01.009>.
- Alberti, K. G.M.M. & Zimmet, P. Z. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 15, 7, 539–553.
- Alghamdi, Abdullah S. et al. 2020. The Influence of Gender and Menopausal Status on Hba1c Variation in a Big Data Study of a Saudi Population. *Current Diabetes Reviews* 16, 9–11.
- Alhazmi, Amani et al. 2014. Macronutrient intake and type 2 diabetes risk in middle-aged Australian women. Results from the Australian longitudinal study on women's health. *Public Health Nutrition* 17, 7, 1587–1594.
- Asp, Nils-Georg 1994. Nutritional classification and analysis of food carbohydrates. *American Journal of Clinical Nutrition* 59, 3, 679S–681S.
- Aune, Dagfinn et al. 2013. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 98, 6, 1066–1083.
- Bala, Manju, Meenakshi & Aggarwal, Sameer 2019. Correlation of body mass index and waist/hip ratio with glycated hemoglobin in prediabetes. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 30, 3, 317–324.
- Balkau, B. & Charles, M. A. 1999. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine* 16, 5, 442–443.
- Bansal, Nidhi 2015. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World Journal of Diabetes* 6, 2, 296.
- Bawadi, Hiba et al. 2016. Energy balance and macronutrient distribution in relation to C-reactive protein and HbA1c levels among patients with type 2 diabetes. *Food and Nutrition Research* 60, May, .
- Bays, Harold, Mandarino, Lawrence & DeFronzo, Ralph A. 2004. Role of the Adipocyte, Free Fatty Acids, and Ectopic Fat in Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus: Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor Agonists Provide a Rational Therapeutic

- Approach. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89, 2, 463–478.
- Bergman, R. et al. 1979. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *The American Physiological Society* 236, 667–677.
- Bi, X. et al. 2015. DXA-measured visceral adipose tissue predicts impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in obese Caucasian and African-American women. *European Journal of Clinical Nutrition* 69, 3, 329–336.
- Birkenfeld, Andreas L. & Shulman, Gerald I. 2014. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes. *Hepatology* 59, 2, 713–723.
- Blahe, Michael J. et al. 2008. Waist circumference, not the metabolic syndrome, predicts glucose deterioration in type 2 diabetes. *Obesity* 16, 4, 869–874.
- Bleys, Joachim, Navas-Acien, Ana & Guallar, Eliseo 2007. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care* 30, 4, 829–834.
- Boehme, Michael W.J. et al. 2015. Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany - A retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance Global health. *BMC Public Health* 15, 1, 1–18.
- Boeing, Heiner et al. 2000. Association between glycated hemoglobin and diet and other lifestyle factors in a nondiabetic population: Cross-sectional evaluation of data from the Potsdam cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 71, 5, 1115–1122.
- Boeing, Heiner, Wahrendorf, J. & Becker, N. 1999. EPIC-Germany - A source for studies into diet and risk of chronic diseases. *Annals of Nutrition and Metabolism* 43, 4, 195–204.
- Bogardus, C. et al. 1984. Relationship between obesity and maximal insulin-stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. *Journal of Clinical Investigation* 73, 3, 800–805.
- Bonadonna, Riccardo C. et al. 1990. Obesity and insulin resistance in humans: A dose-response study. *Metabolism* 39, 5, 452–459.
- Bonora, E. et al. 1992. Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. *Diabetes* 41, 9, 1151–1159.
- Bonora, Enzo et al. 1989. Estimates of in vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 68, 2, 374–378.

- Bonora, Enzo et al. 2000. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensivity - Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23, 1, 57.
- Borai, Anwar et al. 2011. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Medical Research Methodology* 11, 158. internal-pdf://232.170.242.162/Selection of the appropriate method for the.pdf.
- Borai, Anwar, Livingstone, Callum & Ferns, Gordon A.A. 2007. The biochemical assessment of insulin resistance. *Annals of Clinical Biochemistry* 44, 4, 324–342.
- Bower, Julie K. et al. 2017. The association of percent body fat and lean mass with HbA1c in US adults. *Journal of the Endocrine Society* 1, 6, 600–608.
- Breneman, Charity B. & Tucker, Larry 2013. Dietary fibre consumption and insulin resistance - The role of body fat and physical activity. *British Journal of Nutrition* 110, 2, 375–383.
- Buse, John B. et al. 2020. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43, 2, 487–493.
- Butler, Alexandra E. et al. 2003.  $\beta$ -Cell Deficit and Increased  $\beta$ -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 52, 1, 102–110.
- Buyken, A E et al. 1998. Relation of fibre intake to HbA 1c and the prevalence of severe ketoacidosis and severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 41, 882–890.
- Buzzigoli, Eleuterio Ferrannini Giuseppe et al. 1985. Insulin Resistance in Essential Hypertension. *The New England Journal of Medicine* 309, 1495–1501.
- Carlson, Lars A., Bottiger, Lars Erik & Ahfeldt, Per-Erik 1979. Risk factors for ischaemic vascular death for men in the Stockholm prospective study A 14-Year Follow-up Focussing on the Role of Plasma Triglycerides and Cholesterol. *Acta Med Scand* 206, 3, 351-360,.
- Castelli, W. P. et al. 1977. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 55, 5, 767–772.
- Cersosimo, Eugenio et al. 2014. Assessment of Pancreatic  $\beta$ -Cell Function: Review of Methods and Clinical Applications. *Current Diabetes Reviews* 10, 1, 2–42. internal-pdf://194.13.189.171/Assessment of Pancreatic Cell Function Review.pdf.
- Chan, June M et al. 1994. Obesity, Fat Distribution, and Weight Gain as Risk Factors for Clinical Diabetes in Men. *DIABETES CARE* 17, 9, 961–969.

- Cheal, Karen L. et al. 2004. Relationship to Insulin Resistance of the Adult Treatment Panel III Diagnostic Criteria for Identification of the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 53, 5, 1195–1200.
- Chen, Zhangling et al. 2018. Plant versus animal based diets and insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology* 33, 9, 883–893. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0414-8>.
- Cherrington, Alan D 1999. Control of Glucose Uptake and Release by the Liver In Vivo. *Diabetes* 48, May, 1198–1214.
- Coban, Erkan, Ozdogan, Mustafa & Timuragaoglu, Aysen 2004. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematologica* 112, 3, 126–128.
- Colditz, G. A. et al. 1992. Diet and risk of clinical diabetes in women. *American Journal of Clinical Nutrition* 55, 5, 1018–1023.
- Connor, Lauren E O et al. 2020. Effects of Total Red Meat Intake on Glycemic Control and Inflammatory Biomarkers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition* 8, 1–13.
- Cozma, Adrian I. et al. 2012. Effect of fructose on glycemic control in diabetes: A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care* 35, 7, 1611–1620.
- Cusi, Kenneth 2010. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports* 10, 4, 306–315.
- Davidson, Mayer B. & Schriger, David L. 2010. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: Implications for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 87, 3, 415–421. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.12.013>.
- Davies, Melanie J. et al. 2018. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41, 12, 2669–2701.
- DeFronzo, R. A. et al. 1985. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 76, 1, 149–155.
- DeFronzo, R. A., Goldberg, M. & Agus, Z. S. 1976. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *Journal of Clinical Investigation* 58, 1, 83–90.
- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D. & Andres, R. 1979. Glucose clamp technique: A method for

- quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism and Gastrointestinal Physiology* 6, 3, .
- DeFronzo, R A 1988. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. *Diabetes* 37, 6, 667–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3289989>.
- DeFronzo, Ralph A. 1981. Glucose Intolerance and Aging. *Diabetes Care* 4, 4, 493–501.
- DeFronzo, Ralph A. 2004. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America* 88, 4, 787–835.
- DeFronzo, Ralph A. & Ferrannini, Eleuterio 1991. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14, 3, 173–194.
- DeFronzo, Ralph A., Ferrannini, Eleuterio & Simonson, Donald C. 1989. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 38, 4, 387–395.
- Deng, Yingfeng & Scherer, Philipp E. 2010. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1212, 1–25.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2011. *Richtwerte für die Energiezufuhr aus Kohlenhydraten und Fett.*
- Djoussé, Luc et al. 2011. Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition* 93, 1, 143–150.
- Dong, Jia Yi et al. 2013. Effects of high-protein diets on body weight, glycaemic control, blood lipids and blood pressure in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* 110, 5, 781–789.
- Droumaguet, Celine et al. 2006. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 29, 7, 1619–1625.
- Duren, Dana L et al. 2015. Body Composition Methods : Comparisons and Interpretation. 2, 6, 1139–1146.
- Durrington, P N 1992. Is Insulin Atherogenic? *DIABETIC MEDICINE* 9, 597–600.
- Ebe, Koji et al. 2017. Daily carbohydrate intake correlates with HbA1c in low carbohydrate diet (LCD). *J Diabetol* 1, 1, 4. <http://www.alliedacademies.org/journal-diabetology/>.
- Eckel, Robert H. et al. 2011. Obesity and type 2 diabetes: What Can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care* 34, 6, 1424–1430.

- Eckel, Robert H, Grundy, Scott M & Zimmet, Paul Z 2005. The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415–1428.
- Edelman, David et al. 2004. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *Journal of General Internal Medicine* 19, 12, 1175–1180.
- Elwood, Peter C. et al. 2010. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: An overview of the evidence. *Lipids* 45, 10, 925–939.
- Esteghamati, Alireza et al. 2008. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance Significantly Correlate with Body Mass Index. *Archives of Medical Research* 39, 8, 803–808. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.08.004>.
- Esteghamati, Alireza et al. 2009. Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: The implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 84, 3, 279–287.
- Fedor, Dawn & Kelley, Darshan S. 2009. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 12, 2, 138–146.
- Fernström, Maria, Fernberg, Ulrika & Hurtig-Wennlöf, Anita 2019. Insulin resistance (HOMA-IR) and body fat (%) are associated to low intake of fruit and vegetables in Swedish, young adults: The cross-sectional lifestyle, biomarkers and atherosclerosis study. *BMC Nutrition* 5, 1, 1–9.
- Ferrannini, E. et al. 1991. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34, 6, 416–422.
- Feskens, Edith J et al. 1995. Dietary Factors Determining Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 18, 8, 1104–1112.
- Forouhi, Nita Gandhi & Wareham, Nicholas J. 2014. Epidemiology of diabetes. *Medicine (United Kingdom)* 42, 12, 698–702. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.007>.
- Freedman, Barry I. et al. 2010. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology* 31, 5, 375–379.
- Fung, Teresa T. et al. 2004. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Archives of Internal Medicine* 164, 20, 2235–2240.
- Galvin, P. et al. 1992. A Simple Method for Quantitation of Insulin Sensitivity and Insulin Release from an Intravenous Glucose Tolerance Test. *DIABETIC MEDICIN* 9, 921–928.



- Garg, Abhimanyu et al. 1994. Effects of Varying Carbohydrate Content of Diet in Patients With Non—Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 271, 18, 1421–1428.
- Gastaldelli, A. et al. 2004. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: Results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 47, 1, 31–39.
- Gayoso-Diz, Pilar et al. 2011. Insulin resistance index (HOMA-IR) levels in a general adult population: Curves percentile by gender and age. The EPIRCE study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 94, 1, 146–155.
- Genuth, Saul et al. 1998. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *DIABETES CARE* 21, 2, .
- Ginsberg, Henry N. 1987. Very low density lipoprotein metabolism in non-ketotic diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism Reviews* 3, 2, 571–589.
- Goffrier, Benjamin, Schulz, Mandy & Bätzing-Feigenbaum, J 2017. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03. 2017, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi)* 17, 1–35.  
<http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=79>.
- Golay, A. et al. 1987. High density lipoprotein (hdl) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: Measurement of hdl turnover using tritiated hdl. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 65, 3, 512–518.
- Golay, A. et al. 1988. Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 4, 8, 727–747.
- Gray, Natallia et al. 2016. The Relationship between BMI and Onset of Diabetes Mellitus and its Complications. 108, 1, 29–36.
- Grundy, Scott M. et al. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 112, 17, 2735–2752.
- Guasch-Ferre, Marta et al. 2017. Total and subtypes of dietary fat intake and risk of type 2 diabetes mellitus in the Prevencí on con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *American Journal of Clinical Nutrition* 105, 3, 723–735.
- Guo, Fangjian, Moellering, Douglas R. & Garvey, W. Timothy 2014. Use of HbA1c for diagnoses of diabetes and prediabetes: Comparison with diagnoses based on fasting and 2-Hr glucose values and effects of gender, race, and age. *Metabolic Syndrome*

- and Related Disorders* 12, 5, 258–268.
- Haffner, Steven M. et al. 1990. Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes* 39, 3, 283–288.
- Hanas, Ragnar et al. 2010. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care* 33, 8, 1903–1904.
- Harano, Y. et al. 1978. Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin resistance in liver cirrhosis. *Metabolism*, 27, 9, 1449–1452.
- Harding, Anne-Helen et al. 2001. Fat Consumption and HbA1c Levels The EPIC-Norfolk Study. *Diabetes Care* 24, 11, 1911–1916.
- Harding, Anne Helen et al. 2004. Dietary Fat and the Risk of Clinical Type 2 Diabetes: The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. *American Journal of Epidemiology* 159, 1, 73–82.
- Hedblad, B, Nilsson, P & Berglund, G 2000. Relation between insulin resistance and carotid intima- media thickness and stenosis in non-diabetic subjects . Results from a cross-sectional study in Malmo.
- Hendriks, Henk F.J. 2007. Moderate Alcohol Consumption and Insulin Sensitivity: Observations and Possible Mechanisms. *Annals of Epidemiology* 17, 5 SUPPL., 10–12.
- Hodge, A M et al. 2006. Alcohol intake , consumption pattern and beverage type , and the risk of Type 2 diabetes. 690–697.
- Hoelzel, Wieland et al. 2004. IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden: A Method-Comparison Study. *Clinical Chemistry* 50, 1, 166–174.
- Hoffmann, Kurt et al. 2004. A dietary pattern derived to explain biomarker variation is strongly associated with the risk of coronary artery disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 80, 3, 633–640.
- Hong, Jae Won, Noh, Jung Hyun & Kim, Dong Jun 2016. Association between alcohol intake and hemoglobin A1c in the Korean adults: The 2011-2013 Korea national health and nutrition examination survey. *PLoS ONE* 11, 11, 1–13.
- Hotamisligil, Gökhan S. & Erbay, Ebru 2008. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *National Review Immunol* 8, 12, 923.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.

- Hsieh, Shiun Dong & Yoshinaga, Hideyo 1999. Do People with Similar Waist Circumference Share Similar Health Risks Irrespective of Height? *the tohoku journal of experimental medicine* 188, 1, 55–60.
- Hu, Dongsheng et al. 2007. Central Rather Than Overall Obesity Is Related to Diabetes in the Chinese Population : The InterASIA Study. *Diabetes Care* 30, 11, 2809–2816.
- Hu, Frank B. et al. 2001. Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *New England Journal of Medicine* 345, 11, 790–797.
- Huang-Doran, Isabel et al. 2010. Lipodystrophy: Metabolic insights from a rare disorder. *Journal of Endocrinology* 207, 3, 245–255.
- Imamura, Fumiaki et al. 2016. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Medicine* 13, 7, 1–18.
- Inzucchi, Silvio E 2012. Diagnosis of Diabetes. 542–550.
- Jacobs, E. et al. 2020. Age at diagnosis of Type 2 diabetes in Germany: a nationwide analysis based on claims data from 69 million people. *Diabetic Medicine* 37, 10, 1723–1727.
- Jacobs, Esther et al. 2017. Burden of mortality attributable to diagnosed diabetes: A nationwide analysis based on claims data from 65 million people in Germany. *Diabetes Care* 40, 12, 1703–1709.
- Jonk, Amy M. et al. 2007. Microvascular Dysfunction: A Potential Mechanism in the Pathogenesis of Obesity-associated Insulin Resistance and Hypertension. *PHYSIOLOGY* 22, 252–260.
- Kahn, Richard 2006. The metabolic syndrome (Emperor) wears no clothes. *Diabetes Care* 29, 7, 1693–1696.
- Kahn, Steven E., Hull, Rebecca L. & Utzschneider, Kristina M. 2006. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444, 7121, 840–846.
- Kaushik, Manas et al. 2009. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition* 90, September, 613–620.
- Kawate, Ryoso et al. 1979. Diabetes Mellitus and Its Vascular Complications. *Diabetes Care* 2, 2, .
- Kim, Jeong A. et al. 2006. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*

- 113, 15, 1888–1904.
- King, Irena B et al. 2015. Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes : the Cardiovascular Health Study 1 – 5. *American Journal of Clinical Nutrition* 101, 1, 153–163.
- King, Janet C. 2005. The Milk Debate. *Archives of Internal Medicine* 165, 9, 975–976.
- Kleinman, Kenneth S. & Fine, Leon G. 1988. Prognostic implications of renal hypertrophy in diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 4, 2, 179–189.
- Koga, Masafumi & Matsumoto, Rie 2016. Alcohol consumption reduces HbA1c and glycated albumin levels but not 1, 5-anhydroglucitol Running title : Alcohol consumption reduces HbA1c and GA Corresponding author : Masafumi Koga , Department of Internal Medicine , Hakuhokai Central Hospital ,. *Annals of Clinical Biochemistry* 54, 6, 631–635.
- Kroke, Anja et al. 1999. Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: Comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water,. *American Journal of Clinical Nutrition* 70, 4, 439–447.
- Krotkiewski, Marcin et al. 1979. Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. *Metabolism* 28, 6, 650–658.
- Kusminski, Christine M. & Scherer, Philipp E. 2012. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 23, 9, 435–443.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.06.004>.
- Laakso, M. & Pyorala, K. 1985. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care* 8, 2, 114–117.
- Landsberg, Lewis 1995. Obesity-related hypertension and the insulin resistance syndrome. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 106, 69–76.
- Larson-Meyer, D. E. et al. 2011. Intrahepatic and intramyocellular lipids are determinants of insulin resistance in prepubertal children. *Diabetologia* 54, 4, 869–875.
- Lee, Duk Hee et al. 2006. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: Results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 29, 7, 1638–1644.
- Lemieux, Simone et al. 1996. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *American Journal of Clinical Nutrition* 64, 5, 685–693.

- Leow, Melvin Khee Shing 2016. Glycated hemoglobin (HbA1c): Clinical applications of a mathematical concept. *Acta Informatica Medica* 24, 4, 233–238.
- Li, Xiao-hua et al. 2016. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes : a systematic review and dose-response meta-analysis. 818–829.
- Lim, E. L. et al. 2011. Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 54, 10, 2506–2514.
- Linn, Thomas et al. 1996. Effect of Dietary Protein Intake on Insulin Secretion and Glucose Metabolism in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 11, 3938–3943.
- Little, Randie R. et al. 2007. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: Evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technology and Therapeutics* 9, 1, 36–42.
- Liu, Simin et al. 2006. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 29, 7, 1579–1584.
- Lorenzo, Carlos et al. 2010. A1C between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 33, 9, 2104–2109.
- Lowrey, C. H., Lyness, S. J. & Soeldner, J. S. 1985. The effect of hemoglobin ligands on the kinetics of human hemoglobin A(1c) formation. *Journal of Biological Chemistry* 260, 21, 11611–11618.
- Ludvik, Bernhard et al. 1997. Evidence for decreased splanchnic glucose uptake after oral glucose administration in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 100, 9, 2354–2361.
- Manicardi, V et al. 1986. Evidence for an Association of High Blood Pressure and Hyperinsulinemia in Obese Man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 62, 6, 1302–1304.
- Mari, Andrea et al. 2001. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 24, 3, 539–548.
- Marques-Vidal, Pedro et al. 2002. Prevalence of Insulin Resistance Syndrome in Southwestern France and Its Relationship With Inflammatory and Hemostatic Markers. *Diabetes Care* 25, 8, .
- Marshall, Julie A., Hamman, Richard F. & Baxter, Judith 1991. High-fat, low-carbohydrate diet and the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus: The

- san luis valley diabetes study. *American Journal of Epidemiology* 134, 6, 590–603.
- Marshall, Julie A., Weiss, Noel S. & Hamman, Richard F. 1993. The role of dietary fiber in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Annals of Epidemiology* 3, 1, 18–26.
- Matthews, D. R. et al. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 7, 412–419.
- Mazidi, Mohsen et al. 2019. The Association of Red Meat Intake with Inflammation and Circulating Intermediate Biomarkers of Type 2 Diabetes Is Mediated by Central Adiposity. *The British Journal of Nutrition* 1–20.
- McAuley, K. A. et al. 2005. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia* 48, 1, 8–16.
- McGarry, J Denis 2002. Dysregulation of Fatty Acid Metabolism in the Etiology of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 51, June, 7–18.
- McKeown, Nicola M. et al. 2004. Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 27, 2, 538–546.
- McMacken, Michelle & Shah, Sapana 2017. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Journal of Geriatric Cardiology* 14, 5, 342–354.
- Meigs, James B. et al. 2006. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 8, 2906–2912.
- Meisinger, Christa et al. 2010. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population : are there differences between men and women ? The MONICA / KORA Augsburg Cohort Study 1 & 3. 1, 1–7.
- de Mello, Aline Haas et al. 2018. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sciences* 192, August 2017, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.019>.
- Meyer, Kaite A et al. 2001. Dietary Fat and Incidence of Type 2. *Diabetes Care* 24, June 2000, 1528–1535.
- Meyer, Katie A. et al. 2000. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *American Journal of Clinical Nutrition* 71, 4, 921–930.
- Mirmiran, Parvin et al. 2018. Fatty acid quality and quantity of diet and risk of type 2 diabetes in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Journal of Diabetes and its Complications* 32, 7, 655–659. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.05.003>.

- Monzillo, Lais U. & Hamdy, Osama 2003. Evaluation of Insulin Sensitivity in Clinical Practice and in Research Settings. *Nutrition Reviews* 61, 12, 397–412.
- Mozaffarian, Dariush 2016. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. *Circulation* 133, 2, 187–225.
- Nakamura, Yasuyuki et al. 2007. Fish consumption and early atherosclerosis in middle-aged men. *Metabolism Clinical and Experimental* 56, 1060–1064.
- Nanri, Akiko et al. 2011. Fish intake and type 2 diabetes in Japanese men and women: The Japan Public Health Center-based prospective study. *American Journal of Clinical Nutrition* 94, 3, 884–891.
- Nathan, D. M. et al. 2009. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52, 1, 17–30.
- Nathan, David M. et al. 2009. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis. *ADA WORKGROUP REPORT* 32, 7, .
- Nauck, Matthias et al. 2018. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 13, Suppl 2, S90–S96.
- Van Nielen, Monique et al. 2014. Dietary protein intake and incidence of type 2 diabetes in Europe: The EPIC-InterAct case-cohort study. *Diabetes Care* 37, 7, 1854–1862.
- Nwaneri, Chukwuemeka, Cooper, Helen & Bowen-Jones, David 2013. Mortality in type 2 diabetes mellitus: Magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 13, 4, 192–207.
- O'Connor, Sarah et al. 2019. Increased Dairy Product Intake Modifies Plasma Glucose Concentrations and Glycated Hemoglobin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition* 10, 2, 262–279.
- Ögge, Linda Englund et al. 2006. Alcohol Consumption in Relation to Metabolic Regulation, Inflammation, and Adiponectin in 64-Year-Old Caucasian Women A population-based study with a focus on impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 29, 4, 908–913.
- Oliveira, Alessandro De et al. 2015. Red but not white meat consumption is associated with metabolic syndrome , insulin resistance and lipid peroxidation in Brazilian middle-aged men. *European Journal of Preventive Cardiology* 22, 2, 223–230.
- de Oliveira Otto, Marcia C. et al. 2012. Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic

- syndrome and cardiovascular disease. *Journal of Nutrition* 142, 3, 526–533.
- Ott, Beate et al. 2017. Effect of caloric restriction on gut permeability , inflammation markers , and fecal microbiota in obese women. *Scientific Reports* 7, 1, .
- Pan, An et al. 2011. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 94, 4, 1088–1096.
- Parillo, M et al. 1992. A High-Monounsaturated-Fat/Low-Carbohydrate Insulin Sensitivity in Non-Insulin-Dependent. 1373–1378.
- Pereira, Mark A. et al. 2002. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: The CARDIA study. *Journal of the American Medical Association* 287, 16, 2081–2089.
- Piatti, P M et al. 1995. The continuous low dose insulin and glucose infusion test: a simplified and accurate method for the evaluation of insulin sensitivity and insulin secretion in population studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 80, 1, 34–40.
- Randle, P. J. et al. 1963. the Glucose Fatty-Acid Cycle Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus. *The Lancet* 281, 7285, 785–789.
- Rathmann, W. et al. 2003. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 46, 2, 182–189.
- Reaven, G. M. et al. 1985. How insulin resistant are patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 61, 1, 32–36.
- Reaven, G. M. et al. 1988. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 37, 8, 1020–1024.
- Reynolds, Andrew N., Akerman, Ashley P. & Mann, Jim 2020. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS medicine* 17, 3, e1003053. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003053>.
- Riboli, E. 1992. Nutrition and cancer: Background and rationale of the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Annals of Oncology* 3, 10, 783–791. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058097>.
- Rosenthal, A D et al. 2004. Body fat distribution and risk of diabetes among Chinese women. 594–599.
- Ross, Russell 1986. The Pathogenesis of Atherosclerosis — An Update. *New England Journal of Medicine* 314, 8, 488–500.



- Roth, J. et al. 2016. HbA1c and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association? *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 124, 10, 637–642.
- Rowe, J. W. et al. 1981. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30, 3, 219–225.
- Saad, Mohammed F. et al. 1988. The Natural History of Impaired Glucose Tolerance in the Pima Indians. *New England Journal of Medicine* 319, 23, 1500–1506.
- Saha, Sarama & Schwarz, Peter E.H. 2017. Impact of glycated hemoglobin (HbA1c) on identifying insulin resistance among apparently healthy individuals. *Journal of Public Health (Germany)* 25, 5, 505–512.
- Salmerón, J. et al. 2001. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *American Journal of Clinical Nutrition* 73, 6, 1019–1026.
- Salmerón, J et al. 1997. Dietary Fiber, Glycemic Load, and Risk of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 277, 6, 472–477.
- Salmerón, Jorge et al. 1997. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Journal of the American Medical Association* 277, 6, 472–477.
- Sargeant, L. A. et al. 2001. Fruit and vegetable intake and population glycosylated haemoglobin levels: The EPIC-Norfolk study. *European Journal of Clinical Nutrition* 55, 5, 342–348.
- Sarwar, N. et al. 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet* 375, 9733, 2215–2222. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
- Satija, Ambika & Hu, Frank B. 2018. Plant-based diets and cardiovascular health. *Trends in Cardiovascular Medicine* 28, 7, 437–441. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.02.004>.
- Sattar, Naveed et al. 2019. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks: Findings From the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation* 139, 19, 2228–2237.
- Sattar, Naveed et al. 2007. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study: Specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes* 56, 4, 984–991.
- Sattar, Naveed & Gill, Jason M.R. 2014. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC*

- Medicine* 12, 1, 1–6.
- Schrieks, Ilse C. et al. 2015. The Effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care* 38, 4, 723–732.
- Schwarz, Jean Marc et al. 2003. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *American Journal of Clinical Nutrition* 77, 1, 43–50.
- Schwingshackl, L., Strasser, B. & Hoffmann, G. 2011. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism* 58, 4, 290–296.
- Schwingshackl, Lukas et al. 2018. Generating the evidence for risk reduction: a contribution to the future of food-based dietary guidelines. *Proceedings of the Nutrition Society* 77, 432–444.
- Selvin, Elizabeth et al. 2011. Racial Differences in Glycemic Markers: A Cross-sectional Analysis of Community-Based Data. *Annals of internal medicine* 154, 5, 303–309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.
- Shen, S. W., Reaven, G. M. & Farquhar, J. W. 1970. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *The Journal of clinical investigation* 49, 12, 2151–2160.
- Sicree, R. A. et al. 1987. Plasma insulin response among Nauruans. Prediction of deterioration in glucose tolerance over 6 yr. *Diabetes* 36, 2, 179–186.
- Sidosiss, Labros S. et al. 1996. Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria. *Journal of Clinical Investigation* 98, 10, 2244–2250.
- Sims, E. A.H. et al. 1973. *Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man*. Bd. 29, ACADEMIC PRESS, INC. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-571129-6.50016-6>.
- Sluijs, Ivonne et al. 2013. Dietary glycemic index, glycemic load, and digestible carbohydrate intake are not associated with risk of type 2 diabetes in eight European countries. *Journal of Nutrition* 143, 1, 93–99.
- Sluijs, Ivonne et al. 2010. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care* 33, 1, 43–48.

- Smith, Steven R et al. 2001. Contributions of Total Body Fat, Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue Compartments, and Visceral Adipose Tissue to the Metabolic Complications of Obesity. 3031, .
- Snorgaard, Ole et al. 2017. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 5, 1, .
- Son, Yoon Jeong et al. 2016. Association of waist-height ratio with diabetes risk: A 4-year longitudinal retrospective study. *Endocrinology and Metabolism* 31, 1, 127–133.
- Song, Yiqing et al. 2007. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: The women's health initiative observational study. *Diabetes Care* 30, 7, 1747–1752.
- St-Onge, Marie-Pierre, Janssen, Ian & Heymsfield, Steven B.. 2004. Metabolic Syndrome in Normal-Weight Americans New definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 27, 9, 2222–2228.
- Staten, Myrlene A. et al. 2010. Insulin assay standardization: Leading to measures of insulin sensitivity and secretion for practical clinical care. *Diabetes Care* 33, 1, 205–206.
- Stefan, Norbert et al. 2009. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Obstetrical and Gynecological Survey* 64, 1, 30–31.
- Stefan, Norbert, Kantartzis, Konstantinos & Häring, Hans Ulrich 2008. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine Reviews* 29, 7, 939–960.
- Stratton, Irene M. et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *British Medical Journal* 321, 7258, 405–412.
- Swinburn, B A et al. 1991. Deterioration in Carbohydrate Metabolism and Lipoprotein Changes Induced by Modern, High Fat Diet in Pima Indians and Caucasians. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 73, 1, 156–165.
- Tamayo, T. et al. 2014. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Research and Clinical Practice* 103, 2, 206–217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.007>.
- Tamayo, Teresa et al. 2016. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland. *Deutsches Arzteblatt International* 113, 11, 61–69.
- Tang, Q et al. 2015. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther* 9, 6, 380–385. internal-

pdf://72.13.101.44/Qi Tang et al HOMA.pdf.

- Tapp, Robyn J. et al. 2008. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: Results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 31, 7, 1349–1354.
- Taylor, R. 2008. Pathogenesis of type 2 diabetes: Tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 51, 10, 1781–1789.
- Tinker, Lesley F. et al. 2011. Biomarker-calibrated dietary energy and protein intake associations with diabetes risk among postmenopausal women from the Women's Health Initiative. *American Journal of Clinical Nutrition* 94, 6, 1600–1606.
- Tönnies, T. et al. 2019. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabetic Medicine* 36, 10, 1217–1225.
- Toumpanakis, Anastasios, Turnbull, Treece & Alba-Barba, Isaura 2018. Effectiveness of plant-based diets in promoting well-being in the management of type 2 diabetes: A systematic review. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 6, 1, .
- Tucker, Larry A, Erickson, Andrea, et al. 2015. Dairy Consumption and Insulin Resistance : The Role of Body Fat , Physical Activity , and Energy Intake. *Journal of Diabetes Research* .
- Tucker, Larry A, Lecheminant, James D & Bailey, Bruce W 2015. Meat Intake and Insulin Resistance in Women without Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2015, 1–10.
- Turcato, E. et al. 2000. Waist circumference and abdominal sagittal diameter as surrogates of body fat distribution in the elderly: Their relation with cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity* 24, 8, 1005–1010.
- Umphonsathien, Mongkontida et al. 2019. Immediate and long - term effects of a very-low-calorie diet on diabetes remission and glycemic control in obese Thai patients with type 2 diabetes mellitus. *Food Science & Nutrition* 7, 3, 1113–1122.
- Unger, Roger H. 2003. Minireview: Weapons of Lean Body Mass Destruction: The Role of Ectopic Lipids in the Metabolic Syndrome. *Endocrinology* 144, 12, 5159–5165.
- Vinik, Aaron I. & Jenkins, David J.A. 1988. Management of diabetes. *Diabetic Foot Problems* 11, 2, 160–173.
- Vitale, M. et al. 2016. Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes—The TOSCA.IT Study. *European Journal of Nutrition* 55, 4, 1645–1651.
- van Vliet-Ostapchouk, Jana V. et al. 2014. The prevalence of metabolic syndrome and

- metabolically healthy obesity in Europe: A collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders* 14, .
- Wallace, T. M. & Matthews, D. R. 2002. The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic Medicine* 19, 7, 527–534.
- Wanders, A. J. et al. 2017. Fatty acid intake and its dietary sources in relation with markers of type 2 diabetes risk: The NEO study. *European Journal of Clinical Nutrition* 71, 2, 245–251.
- Wang, Jack 2006. Standardization of waist circumference reference data. *American Journal of Clinical Nutrition* 83, 1, 3–4.
- Weidmann, Peter, Beretta-Piccoli, Carlo & Trost, Bernhard N. 1985. Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 7, 6, 33–42.
- Windler, Eberhard et al. 2007. Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease. Data from the CORA-study-A case-control study on women with incident coronary heart disease. *Maturitas* 57, 3, 239–246.
- Wiss, David A 2019. The Relationship Between Alcohol and Glycohemoglobin : A Biopsychosocial Perspective. 8, 146–154.
- World Health Organization 2015. *Guideline: Sugars intake for adults and children*.
- Van Woudenberg, Geertruida J. et al. 2009. Eating fish and risk of type 2 diabetes: A population-based, prospective follow-up study. *Diabetes Care* 32, 11, 2021–2026.
- Wouters, Kristiaan et al. 2008. Dietary Cholesterol, Rather than Liver Steatosis, Leads to Hepatic Inflammation in Hyperlipidemic Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 48, 2, 474–486.
- Wu, Li et al. 2017. Effect of age on the diagnostic efficiency of HbA1c for diabetes in a Chinese middle-aged and elderly population: The Shanghai Changfeng Study. *PLoS ONE* 12, 9, 1–12.
- Yamada, Chizumi, Moriyama, Kengo & Takahashi, Eiko 2012. Optimal cut-off point for homeostasis model assessment of insulin resistance to discriminate metabolic syndrome in non-diabetic Japanese subjects. *Journal of Diabetes Investigation* 3, 4, 384–387.
- Yang, Yi-ching, Lu, Feng-hwa & Chang, Chih-jen 1997. Age and Sex Effects on HbA1c. *Diabetes Care* 20, 6, 988–991.
- Yoshida, Daigo et al. 2009. Waist circumference, body mass index and glycated hemoglobin in Japanese men and women. *Diabetes and Metabolic Syndrome:*

- Clinical Research and Reviews* 3, 1, 7–11.
- Younes, Nada et al. 2019. HbA1c and blood pressure measurements: Relation with gender, body mass index, study field, and lifestyle in Lebanese students. *Endocrine Practice* 25, 11, 1101–1108.
- Yu, Hairong et al. 2019. Alcohol consumption and its interaction with genetic variants are strongly associated with the risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. 1–8.
- Yu, Zhangping et al. 2020. Effects of high-protein diet on glycemic control, insulin resistance and blood pressure in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition* 39, 6, 1724–1734. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.008>.
- Yue, Feng et al. 2012. Association of alcohol consumption with the impaired  $\beta$ -cell function independent of body mass index among Chinese men. *Endocrine journal* 59, 5, 425–433.
- Zaccardi, Francesco et al. 2016. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal* 92, 1084, 63–69.
- Zadeh-vakili, Azita, Tehrani, Fahimeh Ramezani & Hosseinpanah, Farhad 2011. Waist circumference and insulin resistance : a community based cross sectional study on reproductive aged Iranian women. 1–6.
- Zavaroni, Ivana et al. 1989. Risk Factors for Coronary Artery Disease in Healthy Persons with Hyperinsulinemia and Normal Glucose Tolerance. *The New England Journal of Medicine* 320, 702–706.
- Zelber-sagi, Shira et al. 2018. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Hepatology* 68, 6, 1239–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.015>.
- Zhang, Ping et al. 2010. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 87, 3, 293–301. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.01.026>.
- Ziemer, David C et al. 2010. Glucose-Independent, Black–White Differences in Hemoglobin A1c Levels. *Annals of internal medicine* 152, 12, .
- Zimmet, Paul et al. 2005. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 12, 6, 295–300.
- Zyriax, B. C., Boeing, H. & Windler, E. 2005. Nutrition is a powerful independent risk factor for coronary heart disease in women -The CORA Study: A population-based case-control study. *European Journal of Clinical Nutrition* 59, 10, 1201–1207.

## **8. Danksagung**

Ich möchte mich in großem Maße bedanken bei meinen Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Eberhard Windler und meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. oec. Troph. Birgit-Christiane Zyriax für die Möglichkeit, einen Teil der von Ihnen erhobenen Daten auswerten zu dürfen, für die Geduld, die Sie mir entgegengebracht haben, für jeden Ratschlag und jede Korrektur. Durch den 2nd-Track ‚Präventive Medizin‘ habe ich mein großes Interesse für die Diabetologie und Prävention entdeckt. Ihr Unterricht war der Anstoß für meine heutige Karrierewahl.

Ich bedanke mich sehr bei Stella Belz für die Hoffnung, wenn ich keine sah, den Trost und die Motivation, wenn ich es brauchte. Für das Korrekturlesen, das Aushalten meiner phasenweisen Frustration über den Prozess dieser Arbeit und dem Bestärken, diese zu überwinden.

Ich bedanke mich bei meinen Großeltern Edelgard und Detlef Lück sowie Ursula Laaser-Opitz, die mir während des Studiums mit Rat, einem offenen Ohr, Briefen und finanzieller Unterstützung zur Seite standen. Ich möchte mich ebenso bei mein Brüdern Nils und Julius bedanken, die ich nicht nur Brüder, sondern auch gute Freunde nennen darf.

Ich bedanke mich bei Fabian Stoll für die Hilfe bei der Interpretation der statistischen Auswertung, für das Hinterfragen und die Korrektur dieser Arbeit.

Vor allem möchte ich mich aber bei meinen Eltern Svenja und Frithjof Laaser bedanken, die mir ermöglichen haben, mein Studium ohne Sorgen und Ängste erleben zu können. Die mir in den schönsten und schlimmsten Zeiten zur Seite standen, die mich motiviert haben, die mich dazu anhielten, auf mich zu achten und mir Zeit gelassen haben, wenn es mir schwerer fiel dies zu tun. Ich bedanke mich bei euch für die Korrektur und die moralische Unterstützung diese Arbeit zu vollenden. Ohne euch wäre es mir niemals möglich gewesen dieses Studium abzuschließen und die Doktorarbeit zu verfassen.

## **9. Lebenslauf**

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen



**Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen**

## 10. Eidesstattliche Versicherung

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

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....  
