

*Zusammenhang von
Muskulatur, Irisin und Arteriosklerose
bei Menschen mit und ohne
Diabetes mellitus Typ II*

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicus (Dr. med.)
der Universitätsmedizin Rostock

Dresden, 2018

Vorgelegt von:

Konrad Vlach

wohnhaft in Dresden

geboren am 14.12.1985 in Beckendorf – Neindorf

Gutachter:

1. Gutachter:
Prof. Dr. med. Hans-Christof Schober
Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Südstadt Rostock

2. Gutachter:
Univ. Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner
Klinik für Diabetes, Stoffwechsel- und Nierenerkrankungen
Klinikum Karlsburg

3. Gutachter:
Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
Universitätsmedizin Rostock

Datum der Einreichung: 25. September 2017

Datum der Verteidigung: 28. März 2018

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
1 VORWORT	11
2 GRUNDLAGEN	13
2.1 Arteriosklerose	14
2.1.1 Definition & Prävalenz	14
2.1.2 Ätiologie & Pathogenese	15
2.2 Diabetes mellitus Typ II	18
2.2.1 Definition & Prävalenz	18
2.2.2 Ätiologie & Pathogenese	20
2.3 Muskulatur	21
2.3.1 Die Skelettmuskulatur	21
2.3.2 Irisin	24
2.4 Möglichkeiten der Intervention	26
3 STUDIENAUFBAU	27
3.1 Probanden	27
3.2 Studiendesign & Rekrutierung	28
3.3 Ein- & Ausschlusskriterien	28
3.4 Ethikkommission	29
3.5 Ablauf der Messungen	29
3.6 Methoden	30
3.6.1 Anamnestische Datenerfassung	30
3.6.2 Anthropometrische Datenerfassung	30
3.6.3 Klinische Untersuchungsverfahren der MAD-Studie	31
3.6.4 Tests zur Erfassung physischer Parameter der Muskulatur	37
3.7 Laborparameter	38
3.7.1 HbA1C	38

3.7.2	Irisinbestimmung	38
3.8	Statistische Analyse	41
4	ERGEBNISSE	42
4.1	Stichprobe & ausgeschlossene Probanden	42
4.2	Darstellung des Studienkollektives	43
4.2.1	Anthropometrische Daten	43
4.2.2	Blutdruck	49
4.2.3	Klinisch ermittelte Untersuchungsergebnisse	50
4.2.3.1	Ankle-Brachial-Index	50
4.2.3.2	Intima-Media-Dicke	53
4.2.3.3	Plaque Last	54
4.2.3.4	Aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit	56
4.2.4	Tests zur Erfassung physischer Parameter der Muskulatur	57
4.2.4.1	Chair-Rising-Test & Timed-up-and-go-Test	57
4.2.4.2	Chair-rising-Test kategorisiert	59
4.2.4.3	Handkraftmessung	61
4.3	Laborparameter	62
4.3.1	Irisinwerte	62
4.4	Zusammenhang zwischen physischen Parametern der Muskelkraft & Arteriosklerose	64
4.4.1	Zusammenhang innerhalb der Diabetesgruppe	65
4.4.2	Zusammenhang innerhalb der Kontrollgruppe	67
4.5	Zusammenhänge bezüglich Irisin	69
4.5.1	Zusammenhang zwischen Irisin & Körpermasseanteil	70
4.5.2	Zusammenhang zwischen Irisin & physischen Parametern zur Erfassung der Muskelkraft	71
4.5.3	Zusammenhang zwischen Irisin & Arteriosklerose	72
5	DISKUSSION	73
5.1	Diskussion zum Studiendesign	73
5.1.1	Probandenrekrutierung	73
5.1.2	Ein- & Ausschlusskriterien	74
5.1.3	Datenverlust	75
5.2	Diskussion der deskriptiven Statistik	75
5.2.1	Anthropometrische Daten	75
5.2.2	Klinische Untersuchungsergebnisse	77
5.2.3	Physische Parameter der Muskelkraft	80
5.3	Diskussion der Zusammenhänge von Muskulatur & Arteriosklerose	82
5.3.1	Vergleich zwischen anthropometrischen Daten & Arteriosklerose	82
5.3.2	Vergleich der Tests zur Erfassung physischer Parameter von Muskelkraft & Arteriosklerose	84
5.4	Diskussion zu Irisin	88
5.4.1	Messverfahren	88

Inhaltsverzeichnis

5.4.2	Zusammenhänge zwischen Irisin & der Muskulatur	89
5.4.3	Zusammenhänge zwischen Irisin & Arteriosklerose	91
5.5	Limitationen	92
5.6	Fazit und Ausblick	93
6	ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT	94
6.1	Deutsche Fassung	94
6.2	English version	95
7	QUELLENVERZEICHNIS	96
8	THESEN	107
9	ANHANG	108
10	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	122
11	DANKSAGUNG	123
12	CURRICULUM VITAE	124

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
A. (Plural Aa.)	Arteria (Plural Arteriae)
Abb.	Abbildung
ABI	Ankle-Brachial-Index
ACC	Arteria Carotis Communis
ATP	Adenosintriphosphat
BAT	Brown adipose tissue (braunes Fettgewebe)
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cIMT	carotidale Intima-Media-Dicke
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Chair-rising-Test
CT	Computertomografie
Dia.	diastolisch
d.h.	das heißt
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DG	Diabetesgruppe
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ET	Ergebnisteil
et al.	et alii (Latein für: und andere)
FCI	Mittlere Fettmasse
FNDC5	Fibronectin type II domain containing 5
HDL	High Density Lipoprotein
HRP	Meerrettich-Peroxidase
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice
IDF	International Diabetes Federation
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IGT	Impaired glucose tolerance (gestörte Glukosetoleranz)
IL-6/IL-15	Interleukin-6/-15
IMT	Intima-Media-Dicke
IQR	Interquartilbereich
Jhdt.	Jahrhundert
KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KHKG	Krankenhaus-Kontrollgruppe (geht aus Kontrollgruppe hervor)
KIKG	Kieser-Kontrollgruppe (geht aus Kontrollgruppe hervor)

Abkürzungsverzeichnis

LDL	Low Density Lipoprotein
MAD-Studie	Muskelkraft Arteriosklerose und Diabetes-Studie
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
Mio.	Millionen
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MW	Mittelwert
OD	Optische Dichte
o.g.	oben genannt
ORF	open reading frame (offener Leserahmen)
PAK	Polyklonaler Antikörper
PAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet-derived growth factor
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α
PNP	periphere Polyneuropathie
PWG	Pulswellengeschwindigkeit
PWV	Pulse-Wave-Velocity
RF	Risikofaktor
RR	Blutdruck
SHIP	Study of Health in Pomerania
SD	Standardabweichung
sys	systolisch
Tab	Tabelle
T1DM	Diabetes mellitus Typ I
T2DM	Diabetes mellitus Typ II
TGF- β	Transforming growth factor- β
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor- α
Tsd.	Tausend
TUG	Timed-up-and-go-Test
u.a.	unter anderem
UCP1	uncoupling Protein 1
v. CHR.	vor Christus Geburt
WAT	white adipose tissue (weißes Fettgewebe)
WHO	Welt Gesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
4-PL	4-parametrisch-logarithmisch

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Häufigste Todesursachen 2015 in Deutschland; Quelle: © Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017 (Vervielfältigung und Verbreitung auch in Auszügen gestattet.)	13
Abb. 2 Wandaufbau einer Arterie; Quelle: Stijn A.I. Ghesquiere “Anatomy overview of a human artery made for PhD in molecular genetics” at University of Maastricht (2006) CC BY-SA 2.5	16
Abb. 3 Arterienwand mit Plaque und Cholesterol-Migration; Quelle: Bruce Blaus (2013) CC BY 3.0	18
Abb. 4 Normalwerte für Fett und Muskelmasse bei Männern und Frauen in Prozent. Quelle: Internationales Forschungsprojekt zur Erhebung und Sammlung von Körperanalysedaten 2012 - www.BIAdata.org (AG Wissenschaft)	21
Abb. 5 Mittlere Fettmasse (FCI) ausgewählter Muskeln im Verlauf des Alters (Age) in Jahren; Quelle: Daguet E. et al.: J Bone Joint Surg Am 2011; 93: 1897 (mit eigener Modifizierung)	22
Abb. 6 Irisinmetabolismus © 2013 Marta G. Novelle et al.	26
Abb. 7 Übersicht über die verwendete Messapparatur zur Pulswellenbestimmung. IKG =EKG-Registrierung; L1 = Abstand zwischen Fossa jugularis und Bauchnabel; L2 = Abstand zwischen Bauchnabel und Mitte der Oberschenkelmanschette (eigene Darstellung)	34
Abb. 8 Duplexsonographie der rechten A. Carotis communis; Darstellung der Arterie in beiden Ebenen und IMT Berechnung; (eigene Arbeit)	36
Abb. 9 Duplexsonographie der linken A. Carotis communis; Plaque in beiden Schnittebenen bei einem Probanden; (eigene Arbeit)	36
Abb. 10 Standardauswertung als 4-PL Kurve; Y-Achse - die OD, der gemessenen Standards; X-Achse – Irisinkonzentration; Quelle: “Four Parameter Logistic Curve” online data analysis tool, MyAssays Ltd., 7th November 2015, http://www.myassays.com/four-parameter-logistic-curve.assay 7.11.2015	40
Abb. 11 Geschlechtsbezogene Altersverteilung des Studienkollektives.	44
Abb. 12 Kreisdiagramm zur BMI-Verteilung des Probandenkollektives der MAD-Studie in Prozent für die BMI-Kategorien nach WHO (2000)	46
Abb. 13 Balkendiagramm zur BMI-Verteilung des Probandenkollektives, getrennt für die Diabetesgruppe (DG) und die Kontrollgruppe (KG); Häufigkeiten (n) in absoluten Zahlen	47
Abb. 14 Balkendiagramm zur Verteilung des ABI bei Männern und Frauen der MAD-Studie;	51
Abb. 15 Balkendiagramm zur Verteilung der Plaques innerhalb des Probandenkollektives, getrennt für DG und KG, Häufigkeiten (n) in absoluten Zahlen.	56
Abb. 16 Boxplot zur Verteilung der Irisinkonzentration im Serum der	63
Abb. 17 Boxplot zur Verteilung der Irisinkonzentration im Serum der Probanden,	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Risikofaktoren (RF) der Arteriosklerose; hervorgehoben sind Risikofaktoren, die in der MAD-Studie untersucht wurden. Quelle: M. Bauer „Der Alterseffekt und Risikofaktoren karotidaler und koronarer Atheroskleroselast - in der männlichen Allgemeinbevölkerung ohne KHK und Schlaganfall“ (Dissertation 2008) (mit eigener Modifikation)	16
Tab. 2 Patientenkollektiv in Absoluten Zahlen und in Prozent (in Klammern); Diabetesgruppe (DG); Kontrollgruppe (KG)	43
Tab. 3 Basiswerte aller Probanden getrennt für Männer, Frauen und die Gesamtgruppe;	44
Tab. 4 Körpermasseverteilung getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe in Prozent;	45
Tab. 5 BMI-Verteilung des Probandenkollektivs nach Einteilung der WHO (2000); Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und in Prozent	46
Tab. 6 Basiswerte aller Probanden, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe;	48
Tab. 7 Körpermasseverteilung, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe in Prozent;	48
Tab. 8 Blutdruckwerte (RR); systolischer (sys.); diastolischer (dia.); mittlerer arterieller Druck (MAP), getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe in mmHg; Häufigkeit (n)	49
Tab. 9 Blutdruckwerte (RR); systolischer (sys.); diastolischer (dia.); mittlerer arterieller Druck (MAP); getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe in mmHg; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;	50
Tab. 10 Kreuztabelle zu den ABI Kategorien, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi ² -Tests als p-Wert	52
Tab. 11 Kreuztabelle zu den ABI Kategorie, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe;	52
Tab. 12 Intima-Media-Dicke (IMT) als Durchschnitt aus 100 Messungen, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;	53
Tab. 13 Intima-Media-Dicke (IMT) als Durchschnitt aus 100 Messungen, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ² MW ± SD - Signifikanztestung mit t-Test; *Signifikanter Gruppenunterschied	54
Tab. 14 Kreuztabelle zur Verteilung von Plaques in den Aa. Carotides, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi ² -Test als p-Wert	55
Tab. 15 Kreuztabelle zur Verteilung von Plaques in den Aa. Carotides, getrennt für DG, KG und die Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi ² -Test als p-Wert; *Signifikanter Gruppenunterschied	55
Tab. 16 Aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit (PWG) gemessen als Durchschnittswert getrennt für Männer, Frauen und die Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;	57
Tab. 17 Aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit (PWG) gemessen als Durchschnittswert getrennt für DG, KG und die Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;	57

Tabellenverzeichnis

Tab. 18 Absolute Zeit für CRT und TUG, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe;	58
Tab. 19 Absolute Zeit CRT und TUG, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe;	59
Tab. 20 Kreuztabelle zur Anzahl der absolvierten Aufstehversuche, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi ² -Tests als p-Wert	60
Tab. 21 Kreuztabelle zur Anzahl der absolvierten Aufstehversuche, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi ² -Tests als p-Wert; *Signifikanter Gruppenunterschied	61
Tab. 22 Handkraft, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit U-Test; *Signifikanter Geschlechtsunterschied;	61
Tab. 23 Handkraft, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;	62
Tab. 24 Irisinkonzentration der Probanden, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ² Mittelwert ±SD - Signifikanztestung mit t-Test	62
Tab. 25 Irisinkonzentration der Probanden, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ² Mittelwert ±SD - Signifikanztestung mit t-Test	63
Tab. 26 Korrelation innerhalb der DG von Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen mit dem ABI, der IMT und der aorto-femoralen PWG; ^{1/2} oder ^{1/1} oder ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), p-Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;	65
Tab. 27 Korrelation innerhalb der DG von CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und Handkraft mit dem ABI, der IMT und der aorto-femoralen PWG, nach Spearman-Rho;	66
Tab. 28 Korrelation innerhalb der KG von Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen mit dem ABI, der IMT und der aorto-femoralen PWG; ^{1/2} oder ^{1/1} oder ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), p-Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;	68
Tab. 29 Korrelation innerhalb der KG von CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und Handkraft mit dem ABI, der IMT und der aorto-femoralen PWG, nach Spearman-Rho;	69
Tab. 30 Korrelation von Irisin innerhalb der DG mit Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen;	70
Tab. 31 Korrelation von Irisin innerhalb der KG mit Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen;	70
Tab. 32 Korrelation von Irisin innerhalb der DG mit dem CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und der Handkraft nach Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient (R), p-Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen	71
Tab. 33 Korrelation von Irisin innerhalb der KG mit dem CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und der Handkraft nach Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient (R), p-Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen	71
Tab. 34 Korrelation von Irisin innerhalb der DG mit dem ABI, der IMT aorto-femoralen PWG;	72
Tab. 35 Korrelation von Irisin innerhalb der KG mit dem ABI, der IMT aorto-femoralen PWG;	72

1 Vorwort

Die Arteriosklerose in Verbindung mit ihren Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel der koronaren Herzkrankheit und dem Schlaganfall, führt in der Bundesrepublik Deutschland die Statistik der häufigsten Todesursachen an. (siehe Abb. 1) Anstrengungen in der Prävention von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Ereignissen haben vor allem durch medikamentöse Therapien und Einflussnahme auf die Hauptrisikofaktoren zu einer Abnahme der Mortalität geführt. [1] Dennoch bleibt die Mortalität insbesondere bei Erstereignissen unverändert hoch. [2]

Daneben ist der Diabetes mellitus Typ II (im folgenden T2DM genannt) eine weitere epidemische Erkrankung unserer Zeit, welche eine starke Assoziation mit Arteriosklerose und ihren Folgen hat. So zeigt eine Auswertung mehrerer Studien, dass arteriosklerotisch veränderte Gefäße bei Menschen mit Diabetes mellitus im Durchschnitt bis zu 10 Jahre früher nachgewiesen werden und ihre Progredienz sehr viel stärker ausgeprägt ist, als bei Menschen ohne Diabetes mellitus. [3]

Dieses Wissen hat dazu geführt, darüber nachzudenken, warum die Erkrankung bei Diabetikern früher beginnt und wie man Risikopatienten früh genug selektieren kann. Daraus ergeben sich grundlegende Fragestellungen:

1. Gibt es einen muskulären Verfall, der durch Arteriosklerose bei Diabetikern getriggert wird und damit physisch oder labortechnisch nachweisbar ist?
2. Gibt es einen messbaren Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Muskelkraft bei Diabetikern?
3. Gibt es diesen Zusammenhang auch bei nicht Diabetikern?

Die „**Muskelkraft, Arteriosklerose und Diabetes Studie**“ (MAD) ist eine prospektive nicht randomisierte Pilotstudie, die den prädiktiven Wert der Erkennung einer verminderten Muskelkraft im Zusammenhang mit arteriosklerotischen Umbauprozessen an drei verschiedenen Untersuchungsverfahren bei Menschen mit T2DM aufzeigen soll:

1. carotidale Intima-Media-Dicke Bestimmung
2. Ankle-Brachial-Index
3. aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit (PWG)

Durch diese Untersuchungen soll die Bedeutung der Arteriosklerose im Zusammenhang mit der Skelettmuskulatur bei Diabetikern bestimmt werden.

Die Messung der carotidalen Intima-Media Dicke (cIMT), sowie die Bestimmung einer eventuellen Plaquelast der Carotiden mittels B-Mode Sonographie ist ein anerkanntes und klinisch viel genutztes Verfahren zur Bestimmung einer Arteriosklerose der Halsgefäße. [4]

Genauso validiert ist die Messung des Ankle-Brachial-Index (ABI) mit Dopplersonde bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). [5]

Kompletierend kann man mit hoher Spezifität, wie auch Sensitivität die aorto-femorale PWG mit Hilfe einer kombinierten Pneumo-Impedanztechnik messen und daraus Rückschlüsse auf eine Verkalkung der Aorta ziehen. [6]

Letzteres Verfahren hat es bis heute nicht flächendeckend in den klinischen Alltag geschafft, soll aber hier als drittes Verfahren verwendet werden.

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der drei Untersuchungsverfahren, mit Schwerpunkt der Untersuchung des Einflusses von T2DM auf die Verminderung der körperlichen Muskelkraft und deren Zusammenhang mit der Arterioskleroselast.

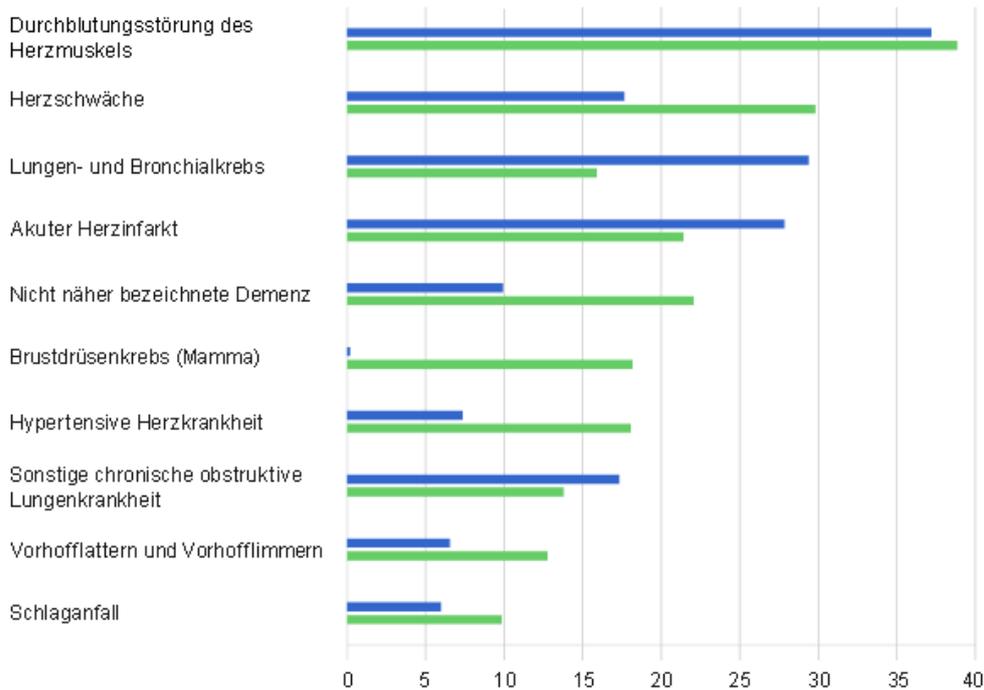
Ein weiteres Ziel ist es, zu erkunden, ob es einen klinischen Zusammenhang zwischen der Muskelkraft und der Ausprägung einer Arteriosklerose bei Menschen mit T2DM gibt

Es soll ebenso auf die vielfältigen Zusammenhänge dieser Erkrankungen aufmerksam gemacht werden, wie auch auf den Aspekt der Muskulatur als endokrines Organ und eventueller Antagonist bei der Entstehung und Entwicklung beider Erkrankungen.

Häufigste Todesursachen 2015

in Tsd.

■ Männlich ■ Weiblich



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017

Abb. 1 Häufigste Todesursachen 2015 in Deutschland; Quelle: © Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017 (Vervielfältigung und Verbreitung auch in Auszügen gestattet.)

2 Grundlagen

Diese Dissertation beschäftigt sich mit zwei der bedeutendsten chronischen Erkrankungen unserer Zeit - zum einen dem T2DM und zum anderen der Arteriosklerose und insbesondere deren Zusammenhang. Ein dritter Aspekt dieser Arbeit betrifft die Muskulatur, vor allem als Vermittler der beiden voran genannten Erkrankungen. Um resultierende Schlussfolgerungen leichter zu vermitteln, behandelt der Grundlagenteil die beiden Erkrankungen Arteriosklerose und T2DM getrennt voneinander bezüglich der Ätiologie und Epidemiologie.

Der dritte Punkt beschäftigt sich mit der quergestreiften Muskulatur und gibt einen Ausblick auf die endokrine Funktion dieses Organs. Molekulargenetische Zusammenhänge werden nur soweit detailliert erklärt, wie es für das Verständnis im Umfang dieser Arbeit notwendig ist.

2.1 Arteriosklerose

2.1.1 Definition & Prävalenz

Arteriosklerose (griechisch für Arteria=Ader / sklerós=hart) ist eine Erkrankung, bei der es zur Verhärtung der Arterien kommt.

Die WHO definiert Arteriosklerose als eine „(...) variable Kombination von Veränderungen der Arterien - Intima, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media in großen und mittleren elastischen und muskulären Arterien“. [World Health Organisation, 1958] So liegt dieser Erkrankung eine Entzündung zu Grunde, in Folge dessen es zu fibrotischen Umbauprozessen kommt. [7] Durch Gefäßwandverhärtungen wird das Arterienlumen eingeengt und die Wände verlieren ihre Elastizität. Es gibt eine Reihe von Arterienerkrankungen, die unter dem Oberbegriff Arteriosklerose zusammengefasst werden können. Die am häufigsten auftretende Krankheit aus dieser Gruppe ist die Atherosklerose. Weitere Vertreter sind die hypertonen Vaskulopathien, die Arteriolosklerose und die Mediasklerose vom Typ Mönckeberg, wobei letztere fast ausschließlich bei Diabetikern auftritt. [8]

Umgangssprachlich ist es üblich, Arteriosklerose und Atherosklerose als Synonym zu verwenden. Die Deutsche Gefäßliga gibt an, dass 2013 bis zu 4 Mio. Menschen in Deutschland an einer Arteriosklerose litten, sie jedoch nur bei jedem Dritten diagnostiziert wurde. [9] Bei über 90% der Patienten mit chronischen Durchblutungsstörungen ist Arteriosklerose die Ursache für die stenosierten Gefäße. [10] Die Arteriosklerose ist eine Systemerkrankung, das heißt, sie erfasst den gesamten Organismus. Sie tritt an unterschiedlichen Stellen im Körper auf und folgt keinem klassischen Krankheitsverlauf.

Dabei entstehen arteriosklerotische Plaques, jedoch mit einer bestimmten Häufigkeit an verschiedenen Arterien. [11] Bis heute weiß man nicht genau, warum verschiedene Gefäße anderen gegenüber bevorzugt befallen werden, doch zeigten Studien, dass das gleichzeitige Auftreten einer Arteriosklerose an den Aa. Carotides, - Coronariae und den - Femorales sehr häufig vorkommen kann. [12]

Wissenschaftler haben im Rahmen der Horus-Studie 2014 eine CT-Untersuchung an 76 antiken ägyptischen Mumien vorgenommen und die Ergebnisse mit den Befunden von 178 Ägyptern der heutigen Zeit verglichen. Dabei wiesen 108 der 178 lebenden Probanden (60,7%) eine Kalzifikation der Gefäße auf. Bei den ägyptischen Mumien lag die Zahl bei 26 (38,2%). Die vaskuläre Kalzifikation war in beiden Gruppen signifikant mit dem Alter assoziiert. [13]

Die Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen zeigen eindeutig, dass die Arteriosklerose, im Gegensatz zur allgemein angenommenen Behauptung, keine Erkrankung der modernen Gesellschaft ist, auch wenn die Inzidenz in den letzten 5000 Jahren wohl stark zugenommen hat.

2.1.2 Ätiologie & Pathogenese

Die Ätiologie der Arteriosklerose ist multifaktoriell. Im Verlauf von Forschungen gab es immer wieder andere Ansätze und Theorien zum Verständnis der Entstehung dieser Erkrankung. So entdeckte Anitschkow am Anfang des 20. Jhdt. durch Tierversuche an Kaninchen, dass eine erhöhte Cholesterinzufuhr arteriosklerotische Plaques verursachen kann. [14]

Seit der Durchführung dieser Experimente gab es zahlreiche weitere Versuche. Aus heutiger Sicht sind Bluthochdruck, Hyperlipidämie und hämodynamische Faktoren immer noch entscheidende kausale Faktoren bei der Induktion der Endothelschädigung. [15–17]

Generell unterscheidet man zwischen Haupt-, möglichen und prädisponierenden Risikofaktoren (RF). Die wichtigsten sind in Tab. 1 dargestellt.

Haupt-RF	mögliche RF	prädisponierende RF
<p>Blutdruck ↑</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Alter</p> <p>Rauchen</p> <p>Gesamt Cholesterin ↑</p> <p>LDL Cholesterin ↑</p> <p>HDL Cholesterin ↓</p>	<p>Serum-Triglyzeride ↑</p> <p>kleine LDL-Partikel</p> <p>Serum-Homocystein ↑</p> <p>Serum-Lipoprotein a ↑</p> <p>prothrombotische Faktoren (z. B. Fibrinogen)</p> <p>Entzündungsparameter (z.B. CRP)</p> <p>Irisin ↓/↑</p>	<p>Adipositas</p> <p>abdominelle Fettleibigkeit</p> <p>körperliche Inaktivität</p> <p>positive Familienanamnese einer frühzeitigen KHK</p> <p>ethnische Einflüsse</p> <p>psychosoziale Faktoren</p>

Tab. 1 Risikofaktoren (RF) der Arteriosklerose; hervorgehoben sind Risikofaktoren, die in der MAD-Studie untersucht wurden. Quelle: M. Bauer „Der Alterseffekt und Risikofaktoren karotidaler und koronarer Atheroskleroselast - in der männlichen Allgemeinbevölkerung ohne KHK und Schlaganfall“ (Dissertation 2008) (mit eigener Modifikation)

Arteriosklerotische Läsionen beginnen an der Intima (der innersten Schicht der Blutgefäße). Dort sammeln sich im Verlauf der Zeit zelluläre Abfälle. Je nachdem wo sich dieser Prozess abspielt, spricht man von unterschiedlichen Formen der Arteriosklerose. Allen Formen gemein sind die Verhärtung der arteriellen Gefäßwand sowie die degenerative Natur der Erkrankung.

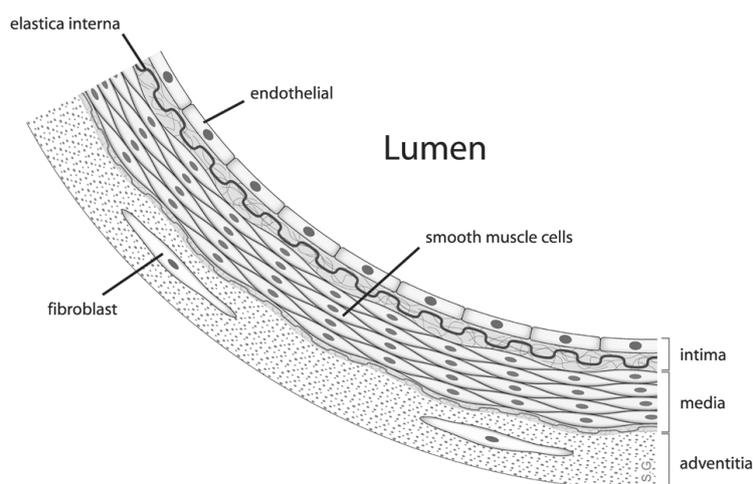


Abb. 2 Wandaufbau einer Arterie; Quelle: Stijn A.I. Ghesquiere “Anatomy overview of a human artery made for PhD in molecular genetics” at University of Maastricht (2006) CC BY-SA 2.5

Bisher wird die Entstehung der Arteriosklerose durch die „Response-to-injury-Theorie“ erklärt. Dabei ist die Erkrankung eine Reaktion des Körpers auf eine Verletzung der Intima der Arterien. [7]

Nach dieser Theorie kommt es in vier Phasen zur Plaquebildung.

Die initiale Phase, die Schädigung der Intima, führt zur erhöhten Durchlässigkeit für Lipoproteine – vor allem LDL – welche sich in der Intima ansammeln. [18] Diese können vor Ort oxidiert werden und lösen dadurch einen Krankheitsprozess aus. [19] Das löst die zweite Phase aus, Makrophagen immigrieren und phagozytieren die oxidierten Strukturen. Diese eigentlich als Schutzfunktion gedachte Reaktion hält den Krankheitsprozess in Gang. Es kommt zur Schaumzellbildung, in deren Verlauf die Makrophagen durch Überladung mit oxidierten Lipoproteinen absterben und nekrotische Areale bilden. [20]

Durch die gleichzeitige Produktion von Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel PDGF, TGF- β [21] und TNF- α [22], spielen die Makrophagen auch in der dritten Phase eine entscheidende Rolle. Eben durch diese Wachstumsfaktoren kommt es zur Proliferation von Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima. Diese synthetisieren eine extrazelluläre Matrix, bestehend aus Kollagenen, Proteoglykanen und elastischen Fasern. Dadurch wird die Läsion stabilisiert und wächst. [23] In der vierten Phase kommt es zu einem Schlüsselereignis. Infolge des Aufbruchs eines Plaques entsteht eine komplizierte Läsion, deren Inhalt durch Kontakt mit Blutbestandteilen eine thrombotische Reaktion auslöst. Im Verlauf des Ganzen wird das Gefäßlumen stark eingeengt. Gründe für diese Plaque-Ruptur können unterschiedlicher Genese sein. So spielen mechanische wie auch biochemische Prozesse eine Rolle. [21, 24–26]

Einen neuen Ansatzpunkt in Bezug auf die Pathogenese der Arteriosklerose verfolgt der Hannoveraner Herzspezialist Axel Haverich. Im Verlauf von vielen Operationen, die aufgrund einer Arteriosklerose notwendig wurden, erkannte er eine bemerkenswerte Gemeinsamkeit. An den Orten, an denen die Arteriosklerose bereits fortgeschritten war, hatten die Vasa vasorum - das arterieneigene Versorgungssystem - die größte Arterioskleroseprogredienz. Arterien, welche als Bypass dienten, hatten dagegen ein intaktes Versorgungssystem. Haverich postulierte, dass die Arteriosklerose ihren Ursprung in den Vasa vasorum hat. [27]

Diese sind aufgrund Ihrer Anatomie sehr viel anfälliger für eine Entzündung durch Viren, Bakterien oder Feinstaub. Unterstützt wird diese These durch die Erkenntnis, dass die Inzidenz für akute Myokardinfarkte während einer Influenzaepidemie stark ansteigt. [28] Auch steigt die Zahl der weltweit durch Feinstaubbelastung assoziierten kardiovaskulären Sterbefälle. [29]

Haverichs These würde weiterhin auch die starke Assoziation von T2DM mit den verschiedenen Formen der Arteriosklerose erklären, ist doch die diabetische Mikroangiopathie eine der Hauptkomplikationen im Verlauf eines T2DM.

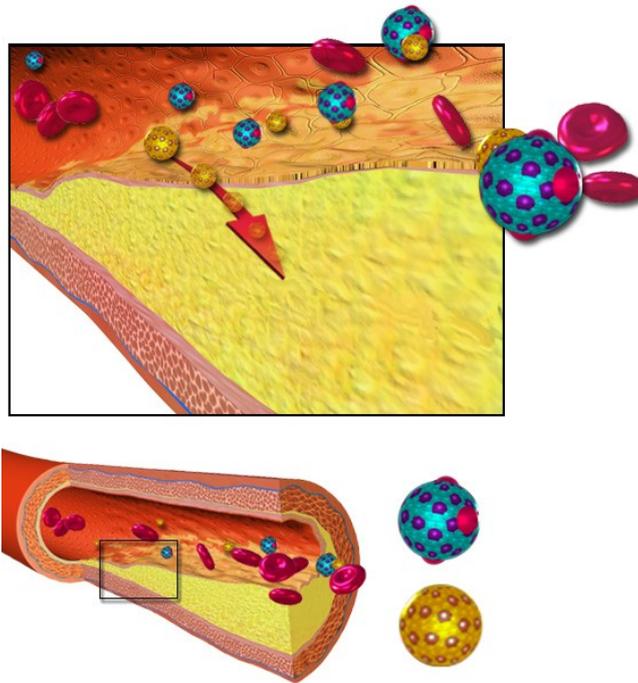


Abb. 3 Arterienwand mit Plaque und Cholesterin-Migration; Quelle: Bruce Blaus (2013) CC BY 3.0

2.2 Diabetes mellitus Typ II

2.2.1 Definition & Prävalenz

Diabetes mellitus (griechisch für „honigsüßer Fluss“) ist eine Erkrankung, die erstmals im Antiken Ägypten ca. 1500 v. Chr. erwähnt wird, wenn auch der Name selbst auf Appollonius von Memphis 320 v. Chr. zurückgeht.

Thomas Willis nutzte im Jahr 1679 den süßen Geschmack des Urins, um zwischen Diabetes mellitus und Diabetes insipidus unterscheiden zu können. [30]

Seit 1998 unterteilt man den Diabetes mellitus in zwei Hauptformen, die Typen I und II und mehrere spezielle Formen, auf die hier nicht eingegangen werden soll. [31]

T2DM ist eine systemische Stoffwechselerkrankung, die fast immer einen chronischen Verlauf nimmt und bis zum heutigen Tag viele Fragen bezüglich der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung offen lässt und deshalb Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten ist. [32]

Ein T2DM wird definiert als:

- (i) eine Nüchtern Plasmaglukosekonzentration von $> 7,0$ mmol/l ohne Behandlung
- (ii) eine Plasmaglukosekonzentration von $\geq 11,0$ mmol/l, 2 h nach 75g oralen Glukosetoleranztest
- (iii) einem HbA1c von $\geq 6,5\%$, ohne Behandlung
- (iv) eine Therapie mit blutzuckersenkenden Medikamenten [33]

Gemäß der aktualisierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ist der Diabetes mellitus eine Störung des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Diese kann durch eine gestörte Insulinproduktion oder eine gestörte Insulinwirkung oder beides hervorgerufen werden. [33]

Diabetes mellitus wird unsere Gesundheitssysteme weltweit vor eine der größten Aufgaben im 21. Jhdt. stellen. Gemäß des Global Reports der WHO 2016 steht die chronisch erhöhte Blutzuckerkonzentration an dritter Stelle der Risikofaktoren für Frühsterblichkeit, nach Hypertonie und Tabakkonsum. [34]

Laut neuester Fassung des IDF Diabetes Atlas waren 2015 ca. 8,8% Menschen zwischen 20 und 79 Jahren an Diabetes erkrankt. Das entspricht einer Zahl von 415 Mio. Menschen. Männer und Frauen sind weltweit etwa gleich häufig erkrankt. [35] Mit bis zu 11,9% ist der Nordamerikanische Kontinent am stärksten betroffen. In Europa liegt die Prävalenz derzeit bei ca. 7,3%.

Es wird eine steigende Inzidenz der Erkrankung weltweit erwartet.

So gehen vorsichtige Schätzungen von einem Anstieg auf 642 Mio. erkrankte Menschen (10,4%) im Jahr 2040 aus - eine Zahl, die nicht zu hoch gegriffen scheint. Schätzungen aus dem Jahr 2010 für das Jahr 2030 wurden 2015 schon fast erreicht.

In Deutschland geht der IDF-Atlas von ca. 7,6 Mio. Diabetikern aus. Dies beinhaltet auch eine Dunkelziffer von etwa 2 Mio. nicht diagnostizierten Menschen mit Diabetes mellitus. Die Zahl hat durchaus Relevanz, da ein Großteil der Betroffenen davon auf den T2DM entfällt, welcher mit seiner unspezifischen und geringen Symptomatik oft jahrelang unentdeckt bleibt. Gerade diese Menschen mit Diabetes sind dem Risiko einer erhöhten Sterblichkeit durch Folgekomplikationen ausgesetzt. [36]

2.2.2 Ätiologie & Pathogenese

Ob es zu einem manifesten T2DM kommt, hängt von vielen Kriterien ab. Neben den klassischen Risikofaktoren, wie Adipositas, mangelnde körperliche Aktivität und Fehlernährung, gibt es auch eine starke genetische Komponente.

Neuste Ergebnisse zeigen, dass eine familiäre Vorbelastung das Diabetes-Risiko stark beeinflusst. Menschen, deren Mutter oder Vater an T2DM erkrankt sind, haben ein etwa 1,7fach erhöhtes Diabetes-Risiko im Vergleich zu Personen ohne familiäre Vorbelastung. Kinder, bei denen beide Eltern erkrankt sind, haben ein fast dreifach höheres Risiko. [37]

Bei Menschen mit T2DM treten bei über 90% der Betroffenen zusätzlich ein oder mehrere Symptome auf, die zum metabolischen Syndrom gezählt werden. [38, 39] Dieses setzt sich aus Insulinresistenz mit Insulinüberproduktion und zusätzlicher Adipositas, Hyperlipidämie und Hypertonie zusammen. Davon berichtete Hanefeld bereits 1973 im Rahmen seiner Habilitationsschrift [40], ein Aspekt, der im Laufe der Zeit verloren gegangen ist und dessen Erstbeschreibung heute im allgemeinen Reaven 1988 zugeschrieben wird. [41]

Der Insulinresistenz – dem verminderten Ansprechen des Körpers auf Insulin – kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Diese wird durch körperliche Inaktivität und Adipositas, aber auch durch starken Stress gefördert und betrifft vor allem die Muskulatur und die Leber. [42, 43]

Der Körper kompensiert diese Störung durch eine vermehrte Insulinproduktion. In diesem Stadium spricht man von Impaired Glucose Tolerance (IGT) oder auch Prä-Diabetes. Kommt es nun zu einem Betazell-Untergang, wird der T2DM manifest. [43]

Das kann Jahre dauern und unterliegt komplexen biologischen Prozessen, die gegenwärtig noch genau erforscht werden müssen. [44] Oftmals tritt ein T2DM erst durch Folgeerkrankungen klinisch in Erscheinung, sodass zwischen eigentlichem Ausbruch der Erkrankung und Beginn einer Therapie mehrere Jahre vergehen können. [45]

Zu den Folgeerkrankungen bei Erstmanifestation zählen vor allem diabetische Retinopathie, Nephropathie, koronare Herzkrankheit und die PAVK als Beispiele einer Arteriosklerose. [46, 47]

2.3 Muskulatur

2.3.1 Die Skelettmuskulatur

Die menschliche Skelettmuskulatur ist neben dem Fettgewebe und der Haut unser größtes Organ. Der Anteil am Gesamtgewicht des Körpers ist abhängig von Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Trainingszustand und macht bei einem durchschnittlich großen, normalgewichtigen 40 jährigen Mann etwa 39% des Körpergewichtes aus. Das entspricht einem Gesamtgewicht von 27-31 kg, wie die Abb. 4 zeigt.



Abb. 4 Normalwerte für Fett und Muskelmasse bei Männern und Frauen in Prozent. Quelle: Internationales Forschungsprojekt zur Erhebung und Sammlung von Körperanalysedaten 2012 - www.BIAdata.org (AG Wissenschaft)

Die Skelettmuskulatur besteht aus langen vielkernigen Zellelementen (Muskelfasern), die durch Fusion einkerniger Zellen (Myoblasten) entstanden sind. [48]

Kommt es zu einer Verletzung einzelner Muskelfasern, können diese durch Proliferation der Myoblasten (noch teilungsfähigen Muskelzellen aus der Basalmembran) wieder regeneriert werden. Adulte Myoblasten, so genannte Satellitenzellen, haben auch einen entscheidenden Anteil am trainingsassoziierten Muskelaufbau. Ihre Proliferation kann durch verschiedene Wachstumsfaktoren (z.B. IGF-1) angeregt, aber auch inhibiert werden (z.B. Myostatin).

Durch Immobilität oder einen Unfall, aber auch im Alter wird die Skelettmuskulatur inaktiver, dann nimmt die Faserdicke aufgrund von Proteinabbau sehr schnell ab [48] und es kommt zu einer zunehmenden Verfettung der Muskulatur. [49] Verschiedene Studien haben gezeigt, dass vermehrter Muskelabbau mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht. [50–53]

Des Weiteren ist ein nicht unbeachtlicher Teil des menschlichen Fettgewebes innerhalb der Muskulatur lokalisiert. Dieser Anteil steigt mit dem Alter geschlechtsunabhängig an und macht einen Unterschied von bis zu 81% zwischen gesunden 20-30 jährigen Männern und gesunden 70-80 jährigen Männern aus, wie eine Studie aus dem Jahr 2015 zeigte, die Ihre Daten mit Hilfe von MRT-Untersuchungen erhob. [49] Die Grafik in Abb. 5 zeigt, dass der Fettanteil der Muskulatur ab dem 45. Lebensjahr stark ansteigt.

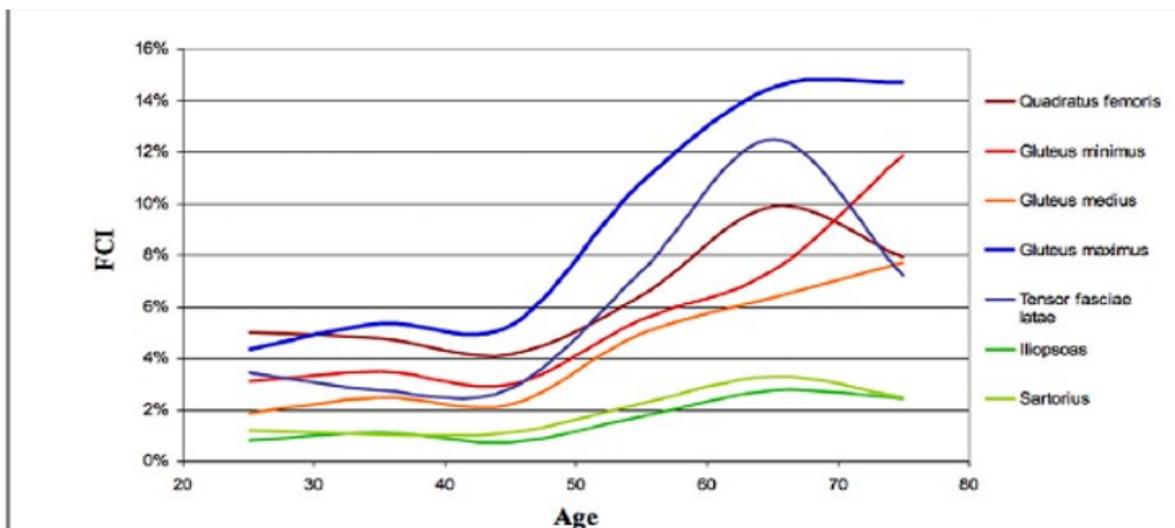


Abb. 5 Mittlere Fettmasse (FCI) ausgewählter Muskeln im Verlauf des Alters (Age) in Jahren; Quelle: Daguet E. et al.: J Bone Joint Surg Am 2011; 93: 1897 (mit eigener Modifizierung)

Funktionell ist die Skelettmuskulatur vor allem für Körperhaltung, Bewegung und Atmung von entscheidender Bedeutung. Aber auch die Wärmeregulation wird durch sie beeinflusst.

Neben diesen mechanischen Aspekten zeigte sich in neuerer Zeit, dass das Muskelgewebe auch ein endokrines Organ ist, welches eine Vielzahl an Zytokinen und Peptiden, den sogenannten Myokinen, exprimiert und sezerniert. [54, 55] Myokine haben in den letzten Jahren großes wissenschaftliches Interesse geweckt. [56–58] Ein Hauptgrund dafür liegt in der Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Gesundheit.

So gibt es Ansätze zu Assoziationen zwischen verschiedenen chronischen Erkrankungen, wie zum Beispiel T2DM, Arteriosklerose und Krebs, mit körperlicher Inaktivität und Sarkopenie (vermehrtem Muskelabbau) [59–64] und umgekehrt deren Prävention durch ausreichende Bewegung. [57, 65, 66]

Diese Erkrankungen müssen zwar individuell und differenziert betrachtet und behandelt werden, haben möglicherweise aber alle einen Bezug zu körperlicher Inaktivität. [67, 68]

Wissenschaftliche Ansätze legen nahe, dass Myokine durch einen Organ cross-talk (englisch für Übersprechen) positive Eigenschaften von regelmäßiger Bewegung vermitteln. [58, 69]

Dass die positive Wirkung von körperlicher Aktivität nicht nur über unser Nervensystem vermittelt wird, zeigten bereits Kjaer et. al (1996). In ihrem Experiment stimulierten sie die Skelettmuskulatur von Personen mit einer Rückenmarksverletzung, bei denen die Reizweiterleitung über Nervenbahnen somit nicht möglich war. Trotzdem kam es zu den gleichen physiologischen Veränderungen wie bei gesunden Menschen nach körperlicher Aktivität. [70] Wir wissen heute, dass aktive Skelettmuskelfasern Myokine synthetisieren. [71]

Bestimmte Myokine scheinen besonders vor chronischen Erkrankungen, welche mit einer Inflammationsreaktion und einem gestörten Stoffwechsel einhergehen, zu schützen. [72, 73]

Myokine können ihre Wirkung autokrin, parakrin und endokrin entfalten. [74] So wird die Myogenese und damit der Muskelaufbau durch verschiedene Myokine parakrin reguliert. [74]

Dies kann man als Feedback-Mechanismus auf körperliche Aktivität verstehen. [75] Des Weiteren bewirken Myokine im Muskelgewebe eine gesteigerte Glukoseaufnahme und Fettoxidation, als Grundlage für eine suffiziente Energieversorgung. [76]

Einige Forschungsergebnisse zeigen, dass in die Blutbahn abgegebene Myokine als Verbindung der Organe den gesamten Metabolismus beeinflussen. So wird die Glukoseproduktion in der Leber bei körperlicher Aktivität gesteigert und in den Adipozyten kommt es zur Lipolyse. [71]

Hier kommt auch ein interessanter Aspekt zum Vorschein, der Myokine als Antagonist zu den vom Fettgewebe sezernierten Adipokinen sieht. So wird untersucht, in wieweit Myokine die proinflammatorische Reaktion, welche durch eine gesteigerte Adipokinwirkung getriggert wird, hemmen können, oder ob es sich bei diesen Interaktionen um dieselben Hormone handelt und man dahingehend nicht von Adipokinen und Myokinen sprechen sollte, sondern vielmehr von Adipomyokinen. [77, 78]

Beispiele für die Vermittlerfunktion zwischen Muskelgewebe und den anderen Strukturen im Organismus sind vielfältig. Muskelkontraktionen durch willkürliche Bewegung führen z. B. zur Ausschüttung von folgenden Myokinen: IL-6, IL-15, Folistatin, Myostatin und Irisin. [54, 79]

Dabei wird die Aktivität von Irisin und Myostatin durch PGC-1 α reguliert. Dieses wiederum kann durch körperliche Aktivität in seiner Expression gesteigert werden. [56, 71, 80]

2.3.2 Irisin

Das Hormon Irisin wurde erstmals von der Forschungsgruppe um Spiegelmann und Boström in Harvard 2012 beschrieben. Benannt nach der griechischen Göttin Iris, welche die Gottheit der Botschaft darstellt, sollte der Name zeigen, dass man einen Transmitter zwischen zwei Geweben entdeckt hatte, der einen Weg aufzeigte, der so vorher noch nicht sichtbar war. (siehe Abb. 6)

Boström et al sahen in Irisin einen Vermittler zwischen der Skelettmuskulatur und dem Fettgewebe und damit eine direkte Verbindung zu anderen Organstrukturen. Auf der Basis ihrer Studienergebnisse gingen sie davon aus, dass der Transkriptionsfaktor PGC-1 α direkt oder indirekt außerhalb des Muskelgewebes weitere Funktionen vermitteln musste. [56]

Sie entdeckten 2012 am Mausmodell das Transmembranprotein FNDC5 (fibronectin type II domain containing 5). Die FNDC5 Expression wird durch körperliche Aktivität durch PGC-1 α Genexpression stimuliert.

Zu dieser Schlussfolgerung kamen sie, weil Mäuse, die über 3 Wochen einer erhöhten körperlichen Aktivität ausgesetzt waren, eine höhere FNDC5-mRNA Konzentration und eine erhöhte PGC-1 α Konzentration gegenüber der Kontrollgruppe ohne erhöhte körperliche Aktivität aufwiesen. [56]

Des Weiteren zeigte die Studie bei menschlichen Probanden nach 10-wöchigem Ausdauertraining ebenfalls einen Anstieg von PGC-1 α und FNDC5. [56]

FNDC5 stellt die Vorstufe von Irisin dar - dieses wird nach proteolytischer Spaltung von FNDC5 in das Blut sezerniert. [56]

Im Experiment stieg die Irisinkonzentration im Blut nach körperlicher Aktivität sowohl bei Mäusen als auch bei Menschen an. Bei gesunden Studienteilnehmern konnten Boström et al (2012) nach zehn Wochen Ausdauertraining einen Anstieg um das Doppelte messen.

Diese Ergebnisse konnten allerdings bis heute so nicht wiederholt und damit bewiesen werden und bilden die Grundlage für eine kontroverse Diskussion. [81]

Später wurde durch Huh et al (2012) bestätigt, dass die FNDC5-mRNA überwiegend im Muskelgewebe exprimiert wird. Damit handelt es sich bei Irisin um ein Myokin. [82] Beim Menschen konnte FNDC5 darüber hinaus auch an weiteren Orten festgestellt werden, vor allem in Niere, Leber, Lunge und Fettgewebe, allerdings in geringerer Konzentration als im Muskelgewebe. [82, 83]

Die Funktion von Irisin in der Muskulatur ist bis heute nicht abschließend geklärt. Dahingegen konnte man in Zellkulturen [84] und am Mausmodell [56] feststellen, dass Irisin im Fettgewebe die Expression spezifischer Gene stimuliert.

Hierbei kommt es in den weißen Fettzellen (WAT) zu einer erhöhten Expression von Genen, die typisch für braune Fettzellen (BAT) sind. Irisin bewirkt somit eine Umwandlung (browning genannt) des WAT in BAT ähnliches Gewebe. Vor allem die Expression von UCP1 ist dabei interessant, da dieses mit einem erhöhten Energieumsatz einhergeht. [56, 85]

UCP1 ist ein Entkoppler, es unterbricht die Atmungskette in den Mitochondrien. Dadurch wird kein ATP mehr hergestellt und die gewonnene Energie wird in Form von Wärme abgegeben. [86] Zusätzlich zu diesen Funktionen scheint Irisin auch einen positiven Einfluss auf die Insulinresistenz bei Diabetikern zu haben. [87] Eine Übersicht über die Zusammenhänge des Irisinmetabolismus ist in Abb. 6 dargestellt.

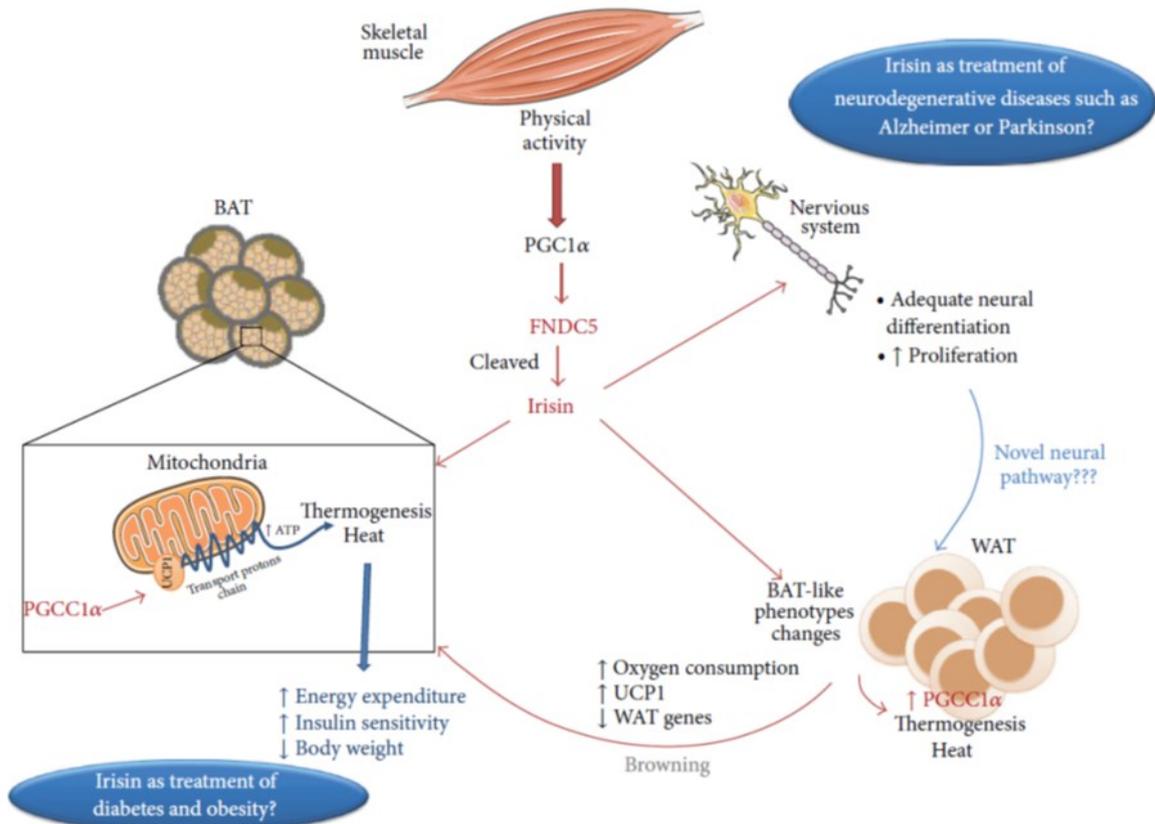


Abb. 6 Irisinmetabolismus © 2013 Marta G. Novelle et al.

2.4 Möglichkeiten der Intervention

Die vorangehenden Abschnitte zeigen die Bedeutung der beiden Erkrankungen T2DM und Arteriosklerose für unsere Gesellschaft. Es müssen Wege gefunden werden, um der steigenden Prävalenz dieser Epidemien zu begegnen. Dabei soll in dieser Arbeit besonders auf den Risikofaktor „mangelnde Bewegung“ eingegangen werden. Wie kann man bei an T2DM erkrankten Menschen möglichst früh erkennen, ob Ihr Risiko für eine Arteriosklerose steigt und was sind Indikatoren dafür? Haben Menschen mit ausreichend Muskelmasse weniger Arteriosklerose? Schützt eine bessere Physis vor Arteriosklerose?

Dazu ist die Datenlage nicht einheitlich geklärt. Studien haben zwar klar gezeigt, dass körperliche Fitness vor Diabetes mellitus und Arteriosklerose schützt, ob ein eingeschränktes Bewegungsprofil und die damit einhergehende Adipositas allerdings Risikofaktoren für Arteriosklerose darstellen, wird noch diskutiert.

So fanden Rodriguez et al. keinen direkten Zusammenhang zwischen arteriosklerotischen Läsionen und Fettleibigkeit [88], wohingegen Kommuri et al. den Bauchumfang als guten Prädiktor für eine subklinische Arteriosklerose identifizieren konnten. [89] Diabetes mellitus ist klar mit abdomineller Fettleibigkeit assoziiert. Dabei zeigten Abdullah et al. durch Auswertung von Daten der Framingham-Heart-Studie, dass im Besonderen neben dem BMI auch die Zeitdauer der Adipositas klar mit einem erhöhten Risiko für T2DM assoziiert ist. [90] So gilt es, der Adipositas vorzubeugen und das Viszeralfett zu minimieren. [91] Das gelingt besser durch eine Kombination aus Bewegung und Diät als nur durch eine der beiden Interventionen, wie Chin et al. 2016 analysierten. [92]

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit dem prädiktiven Wert einer verminderten Physis und deren Zusammenhang mit Arteriosklerose bei T2DM. Ein Marker, gedacht als einfacher Test, der mit einem Surrogatparameter korreliert, wäre ein praktischer Hinweis, um Betroffene mit erhöhtem Risikoprofil innerhalb der Patienten mit T2DM zu detektieren.

3 Studienaufbau

3.1 Probanden

An der MAD-Studie nahmen insgesamt 165 Probanden teil. Es mussten 5 Probanden (3%) ausgeschlossen werden, da sich im Verlauf herausstellte, dass 2 von ihnen einen T1DM hatten, ein Proband einen akuten Myokardinfarkt erlitt und bei 2 Probanden die Messungen nicht vollendet werden konnten. Von den 160 eingeschlossenen Probanden waren 90 in der Diabetesgruppe (56,3%) (im weiteren DG genannt) und 70 in der Kontrollgruppe (43,8%) (im weiteren KG genannt). Von den 90 Probanden der DG waren 46 weiblich (51,1%) und 44 männlich (48,9%). Die 70 Probanden aus der KG bestanden aus 37 Frauen (52,9%) und 33 Männern (47,1%).

Von der Kontrollgruppe absolvierten insgesamt 45 Probanden (64,3%) in den letzten 12 Monaten mindestens zweimal pro Woche Kieser-Training und bildeten die Kieser-Kontrollgruppe (KIKG). Davon waren 22 weiblich (47,8%) und 24 männlich (52,2%). Die Ergebnisse der KIKG sind im Anhang zu finden.

Die restlichen 25 Probanden (35,7%) gingen keinen besonderen sportlichen Aktivitäten nach und werden nachfolgend als Krankenhaus-Kontrollgruppe (KHKG) bezeichnet.

Bei 70 von den 160 Probanden wurde eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung des Hormons Irisin vorgenommen. Soweit es möglich war, wurde diese im Rahmen der Routinediagnostik während des Klinikaufenthaltes durchgeführt. Hier kamen 35 Probanden aus der DG (50,7%) und 34 aus der KG (49,3%).

Von den 34 Probanden aus der KG kamen 19 Probanden aus der KIKG.

3.2 Studiendesign & Rekrutierung

Die MAD-Studie entspricht einer prospektiven, monozentrischen Fall-Kontroll-Studie.

Die Probanden aus der DG kamen aus dem Gefäßzentrum des Klinikums Südstadt Rostock. Ein Drittel der Probanden aus der KG wurden im Gefäßzentrum des Klinikums Südstadt Rostock und zwei Drittel im Rostocker Kieser-Studio rekrutiert. Jeder Proband erhielt nach schriftlicher Einwilligung einen Termin zur Anamneseerhebung und zur Durchführung der klinischen Tests und Untersuchungen.

3.3 Ein- & Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten Volljährigkeit (vollendetes 18. Lebensjahr) zum Zeitpunkt der Messung und ein nach den Kriterien der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) diagnostizierter T2DM für die DG. Die Probanden der KG durften nicht an Diabetes mellitus erkrankt sein.

Zusätzlich wurde vor Beginn der Messungen vom diensthabenden Arzt des Gefäßzentrums bestätigt, dass der Proband untersuchungsfähig ist.

Es wurde sichergestellt, dass den Probanden durch die Untersuchungen kein zusätzlicher Schaden entsteht.

Als Ausschlusskriterien galten ein diagnostizierter T1DM sowie andere Diabetes-Typen, ein Herzschrittmacher oder andere implantierte elektronische Geräte, ein akut lebensbedrohliches Ereignis in den letzten 6 Monaten, Immobilität im Sinne von Bettlägerigkeit (Barthel-Index <30), eine majore Amputation oder größere Wunden an den unteren Extremitäten.

3.4. Ethikkommission

Sowohl die klinische MAD-Studie, als auch die Irisin-Studie wurden bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Universität Rostock eingereicht und gemäß nationalem Recht und ICH-GCP-Richtlinie von dieser schriftlich genehmigt. (Register-Nummer: A 2013-0152)

Jeder Proband wurde ausführlich mündlich und schriftlich über die Durchführung der Untersuchungen und die Weiterverarbeitung der anonymisierten Daten aufgeklärt. Eine schriftliche Einwilligung wurde grundsätzlich von jedem Studienteilnehmer vor der Durchführung der Tests eingeholt. Bei den Probanden, die zur Blutentnahme für eine Irisinbestimmung ausgewählt wurden, erfolgten eine separate Aufklärung und die schriftliche Einwilligung.

3.5 Ablauf der Messungen

Die klinischen Untersuchungen erfolgten von November 2013 bis einschließlich Mai 2015. Für diesen Zeitraum stellte das Klinikum Südstadt Rostock seine Funktionsabteilung Sonographie/Duplex großzügig außerhalb des regulären Arbeitsbetriebes zur Verfügung. Alle Messungen wurden nach schriftlicher Einwilligung standardisiert in einer vorgegebenen Reihenfolge durchgeführt – nach Möglichkeit an einem Tag – in jedem Fall aber innerhalb von 7 Tagen.

3.6 Methoden

3.6.1 Anamnestische Datenerfassung

Der Fragebogen zur Datenerfassung enthielt alle wichtigen Angaben zu Alter, Geschlecht, T2DM, den klinisch erhobenen Daten und den Labordaten. Der Inhalt des Fragebogens bildete die Grundlage zur Datenauswertung dieser Arbeit.

Bei einem T2DM in der Anamnese wurde der Zeitpunkt der Diagnose in ganzen Jahren notiert, ein frisch manifestierter T2DM wurde mit einem Jahr angegeben.

Bei den Untersuchungsverfahren wurde darauf geachtet, dass sie möglichst einfach durchführbar sind, um im klinischen Alltag eingesetzt werden zu können.

Die anthropometrischen Daten und physischen Muskelparameter wurden bei allen Probanden vom selben Untersucher ermittelt, um interindividuelle Messfehler zu vermeiden.

3.6.2 Anthropometrische Datenerfassung

A. Größe und Gewicht

Die Größe der Probanden wurde in cm gemessen. Es wurde auf ganze cm gerundet.

Das Gewicht wurde mit einem Körperanalysegerät vom Typ BF511 der Firma Omron-Healthcare gemessen. Dieses Gerät ist klinisch validiert und als Medizinprodukt klassifiziert. [93]

Für die Messung mussten die Schuhe und Strümpfe ausgezogen, leichte Ober- und Unterbekleidung durfte anbehalten werden, so wie es vom Hersteller empfohlen wird. Die Gewichtsangaben waren bis auf 0,1kg genau.

Weiterhin wurden über eine tetrapolare Induktionsfunktion die Fettmasse, die Muskelmasse und der Viszeralfettanteil in Prozent (%) gemessen. Außerdem errechnete die Waage den BMI in $[\text{kg}/\text{m}^2]$. Dieser und die Körpermasseverteilung geben einen guten Anhalt auf den körperlichen Zustand einer Person. [94, 95]

Bei 6 Probanden (3,8%) funktionierte die Induktionsschleife nicht, sodass auf die Werte der Fett- und Muskelmasse verzichtet werden musste. Bei diesen Personen erfolgte die BMI-Berechnung manuell nach der Formel:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [Kg]}}{(\text{Körpergröße})^2 [\text{m}^2]}$$

B. Blutdruck

Die indirekte Blutdruckmessung mit aufblasbarer Oberarmmanschette und einem Sphygmomanometer wurde nach der Methode des italienischen Arztes Scipione Riva-Rocci (1863-1937) durchgeführt.

Der Druck wurde in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben. Die Messung des Blutdruckes erfolgte an beiden Armen unmittelbar nacheinander, beginnend mit der rechten Seite. Die ermittelten Werte wurden bis auf 5mmHg genau gerundet und auf dem Fragebogen notiert.

Danach wurde für jeden Probanden der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) für beide Arme nach folgender Formel berechnet:

$$MAP = \text{Diastolischer Druck} + \frac{1}{3}(\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$$

3.6.3 Klinische Untersuchungsverfahren der MAD-Studie

A. Ankle-Brachial-Index

Der ABI (englisch für Knöchel-Arm-Index) ist ein Verfahren zur Abschätzung der peripheren Durchblutung und Diagnostizierung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde er als Quotient aus dem höheren systolischen Blutdruck beider Arme und dem systolischen Blutdruck der A. tibialis posterior bzw. der A. dorsalis pedis beider Beine berechnet:

$$ABI = \frac{\text{Systolischer Druck Arm (höherer Blutdruck)}}{\text{Systolischer Druck Arteria dorsalis pedis oder Arteria tibialis posterior}}$$

Für die Blutdruckwerte der Beine wurde ein Verfahren mittels Dopplersonographie mit einem Huntleigh dopplex© D900 durchgeführt. Dazu musste sich der Proband ohne Beinkleidung hinlegen und zehn Minuten in Ruhe verbringen. Die Messungen für die A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis erfolgten nacheinander an beiden Beinen. Dazu wurde die Blutdruckmanschette unterhalb des Kniegelenkes angebracht, dann die Pulse der Arterien manuell ertastet und an dieser Stelle der Schallkopf des Dopplergerätes angelegt.

Nach Einstellung eines gut hörbaren Signals wurde die Blutdruckmanschette so weit aufgepumpt, bis das Signal nicht mehr zu hören war (komplette Kompression der Arterie). Der Druck wurde dann um weitere 20 mmHg erhöht und nach langsamem Ablassen des Manschettendruckes der Wert notiert, bei dem das Strömungsgeräusch dopplersonographisch wieder hörbar war.

Genutzt wurde der absolute Wert, gerundet auf 5 mmHg, und der ABI als Quotient, (nach o.g. Formel) einzeln für jede gemessene Fuß-Arterie. Für die eingeschlossenen Probanden diente der jeweils niedrigste ABI-Wert als Berechnungsgrundlage.

Der Grenzwert für die Diagnose der PAVK wird überwiegend bei <0,9 festgelegt. Die Sensitivität eines ABI-Werts <0,9 für das Vorliegen einer mindestens 50%igen Gefäßstenose (verifiziert mit dem Goldstandard Angiographie) beträgt nahezu 95% in Ruhe, die Spezifität fast 100%. [5]

L. Potier et al. nutzten in Ihrer Studie bei Diabetikern folgende Kategorien, um den ABI zu klassifizieren:

- 0.91-1.30: normal
- 0.70-0.90: milder Verschluss
- 0.40-0.69: mäßiger Verschluss
- <0.40: schwerer Verschluss
- >1.30: kaum komprimierbares Gefäß [96]

Dies entspricht im Wesentlichen auch der aktuellen S3-Leitlinie und wurde aufgrund des ausgewählten Probandenkollektives ebenfalls für diese Studie übernommen. Probanden mit einem ABI-Wert >1,3 wurden registriert, aber für die Berechnungen mit dem ABI ausgeschlossen, da nicht mit endgültiger Sicherheit gesagt werden kann, ob die Mediasklerose mit einer Stenosierung der peripheren Arterien assoziiert ist. [97] Neueste Untersuchungen deuten aber gerade bei Diabetikern auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hin. [98]

B. Aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit

Das Verfahren der aorto-femorale PWG beruht auf der Bioimpedanz-Messtechnik. Die Pulskurve, welche von der Aorta in Richtung Körperperipherie wandert, wird dabei mittels Impedanzplethysmographie und Luftplethysmographie aufgezeichnet. Für die Messung wurde auf ein Verfahren zurückgegriffen, welches bereits im Jahr 2013 von Anke Erika Bürgelt [99] in einer experimentellen Dissertation Anwendung fand. Der Versuchsaufbau wurde leicht modifiziert, wobei in dieser Arbeit auf die Pulsoximetrie und die kontinuierliche Blutdruckmessung an der Hand verzichtet werden konnte.

Im weiteren Verlauf gleichen sich beide Versuchsaufbauten. So wurden für die Messungen ebenfalls die Geräte CardioScreen® 2000 und TensoScreen® 2000 der Firma Medis (Medizinische Messtechnik GmbH Ilmenau) verwendet.

Gemäß der Betriebsanleitung musste der Proband nur mit Unterwäsche bekleidet 10 Minuten entspannt liegen, bevor die Messungen starten konnten.

Diese Zeit wurde genutzt, um die Untersuchung vorzubereiten.

Für die Dauer des Messvorganges durfte sich der Proband nicht bewegen und nicht sprechen. Der Versuch wurde mindestens zweimal durchgeführt und aus den Messungen der arithmetische Mittelwert gebildet. Es galt die Vorgabe der o. g. Arbeit, welche damit die Reproduzierbarkeit der Daten validieren sollte. [99]

Bei zwei Probanden konnte die zweite Messung aufgrund von Patientenbefindlichkeit nicht durchgeführt werden. Deshalb wurde bei diesen Probanden der erste Wert genutzt. Ein detaillierter Versuchsaufbau ist in der schematischen Grafik in Abb. 7 dargestellt.

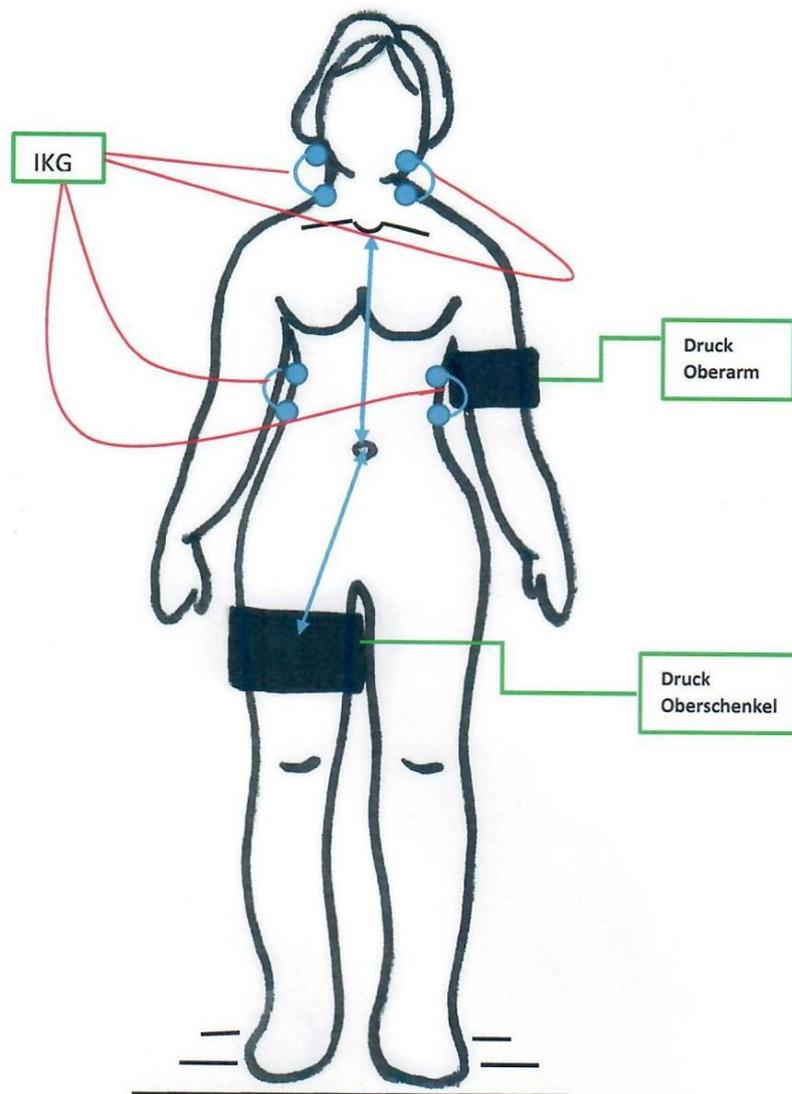


Abb. 7 Übersicht über die verwendete Messapparatur zur Pulswellenbestimmung. IKG =EKG-Registrierung; L1 = Abstand zwischen Fossa jugularis und Bauchnabel; L2 = Abstand zwischen Bauchnabel und Mitte der Oberschenkelmanschette (eigene Darstellung)

C. Intima-Media-Dicke

Die Messung der IMT wurde im Gefäßzentrum des Klinikums Südstadt Rostock unter Anleitung eines erfahrenen Angiologen oder von diesem selbst durchgeführt. Als Verfahren diente die Duplexsonographie im B-Mode. Verwendung fand das Gerät GE Logiq der Firma GE®, als Schallkopf kam ein L9 mit 9 MHz zum Einsatz. Die Arteria carotis communis (ACC) wurde beidseits im Transversal- und Longitudinalschnitt dargestellt.

Die Berechnung der IMT erfolgte standardisiert mit einem geräteeigenen Programm als durchschnittliche Dicke aus 100 Messungen. Gemessen wurde grundsätzlich im Abstand von etwa 1cm kaudal des Bulbus an der Hinterwand der ACC. Alle Werte wurden dokumentiert und archiviert.

Für die weiteren Berechnungen wurde aus den Werten der rechten und linken ACC ein Durchschnittswert ermittelt.

Des Weiteren wurden arteriosklerotische Plaques in der unmittelbaren Umgebung oder im Bulbus caroticus dokumentiert.

Eine Plaque-Bildung galt als bewiesen, wenn sie in beiden Schnittebenen dargestellt werden konnte. Diese wurde gemäß dem Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus nach Touboule et al. definiert als "... fokale Struktur, welche das arterielle Lumen um mindestens 0,5mm oder 50% der umliegenden IMT überschreiten oder eine gemessene IMT von >1,5mm im Durchschnitt haben...".

Bei 9 der 160 Probanden (5,6%) konnte die IMT aus organisatorischen Gründen nicht gemessen werden.

Nachfolgend sind in den Abb. 8 und 9 die ACC in 2 Ebenen sowie die IMT von zwei Probanden exemplarisch dargestellt.



Abb. 8 Duplexsonographie der rechten A. Carotis communis; Darstellung der Arterie in beiden Ebenen und IMT Berechnung; (eigene Arbeit)



Abb. 9 Duplexsonographie der linken A. Carotis communis; Plaque in beiden Schnittebenen bei einem Probanden; (eigene Arbeit)

D. Qualitätskontrolle

Für die Untersuchung des ABI, der aorto-femoralen PWG und der IMT wurden im Verlauf der Studie regelmäßig und stichprobenartig Kontrollen durch den Leitenden Oberarzt des Gefäßzentrums des Klinikums Südstadt Rostock durchgeführt, um die Untersuchungsgenauigkeit zu überwachen.

3.6.4 Tests zur Erfassung physischer Parameter der Muskulatur

A. Chair-rising-Test

Der Chair-rising-Test (englisch für vom Stuhl aufstehen) ist ein einfach auszuführender Test, um die Kraft und Koordination der Beinmuskulatur zu beurteilen.

Dazu musste der Proband fünfmal hintereinander so schnell wie möglich mit vor der Brust verschränkten Armen von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen und sich wieder hinsetzen. Ziel war, dies in maximal 11 Sekunden zu absolvieren. Die Sitzhöhe entsprach gemäß der Vorschrift 45 cm.

Der Testperson wurde mündlich vermittelt und praktisch vorgeführt, dass sie sich ganz bis zur subjektiv üblichen Streckung in Hüfte und Knie aufrichten soll. Dokumentiert wurde die Zeit für fünf erfolgreiche Aufstehversuche und die Anzahl der erfolgreichen Aufstehversuche in maximal 11 Sekunden, da nicht jeder Proband das vorgegebene Ziel erreichte.

Die Probanden, die Probleme hatten innerhalb der vorgegebenen Zeit einen Aufstehversuch erfolgreich zu absolvieren, wurden ausgeschlossen.

B. Timed-up-and-go (TUG)

Der Timed-up-and-go-Test (englisch für Zeitdauer für Aufstehen und Gehen) ist ein einfacher Mobilitätstest zur Beurteilung der Beweglichkeit bzw. des Körpergleichgewichtes und der daraus resultierenden Gefahr eines Sturzes, insbesondere des alternden Menschen.

Der Proband wurde auf einem Stuhl mit Armlehnen platziert. Bei Aufforderung musste er sich ohne fremde Hilfe erheben, eine Strecke von 3 m gehen, umkehren und sich wieder setzen. Dabei durften Hilfsmittel wie z.B. eine Gehstütze eingesetzt werden.

C. Handkraftmessung

Die Messung der Handkraft wurde mit Hilfe eines hydraulischen Hand-Dynamometers der Marke Saehan® SH5001 (ein Nachbau des JAMAR Dynamometers) durchgeführt.

Der Proband saß aufrecht mit nach vorne gestrecktem Arm. Mit dieser Hand wurde das Hand-Dynamometer so gehalten, dass die Kraftanzeige vom Probanden weg zeigte. Gemessen wurde an beiden Armen je dreimal mit kurzen Pausen dazwischen.

Gedrückt wurde auf das Kommando: „Drücken Sie den Griff, wie ich es Ihnen gezeigt habe..., sind Sie bereit? ... Drücken Sie jetzt, fester, fester, fester...! entspannen...“

Es wurden alle Werte notiert und daraus später das arithmetische Mittel von beiden Händen gebildet.

3.7 Laborparameter

3.7.1 HbA1C

Die Bestimmung des HbA1c wurde im Rahmen der Routine Blutuntersuchung im Gefäßzentrum des Klinikums Südstadt Rostock bei allen Patienten mit diagnostiziertem T2DM oder mit Verdacht auf diese Erkrankung durchgeführt. Verwendet wurde venöses Blut, die Proben wurden im Krankenhauslabor analysiert und freigegeben.

3.7.2 Irisinbestimmung

Für die Bestimmung des Myokins Irisin wurde ein kommerzielles ELISA-Kit der Firma Adipogen® verwendet.

Dieses beinhaltet ein Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) für die quantitative Bestimmung von Irisin in Human-biologischen Flüssigkeiten, wie Serum oder Plasma.

Das Prinzip beruht darauf, dass ein polyklonaler Antikörper (PAK), welcher natürliches Irisin detektiert, mit einer Reihe von vordefinierten rekombinanten Irisin Standardproteinen oder mit den Probandenproben kompetitiv auf einer Mikrotiterplatte reagiert. Diese relative Reaktion wird mit Hilfe einer Farbreaktion sichtbar gemacht und photometrisch ausgelesen.

Der Vergleich mit den Standardproben gibt durch das Erstellen einer Standardkurve Absolutwerte für die Probandenproben.

In dieser Untersuchungsreihe wurden die Daten auf der Internetdomain myassays.com durch eine 4-parametrische logarithmische Funktion ausgewertet. Die Bestimmung der Irisinkonzentration erfolgte genau nach der Anleitung –Version 4.0 - welche Adipogen® bereitstellte.

Den Probanden wurde nach eine Ruhezeit von 30 Minuten venöses Blut entnommen. Es kamen spezielle S-Gel-Monovetten® der Firma Sarstedt® zur Anwendung.

Nach 30 minütiger aufrechter Lagerung der gefüllten S-Gel-Monovetten® bei Raumtemperatur (ca. 21°C) wurden diese in einer Zentrifuge vom Typ Universal 320 R der Firma Hettich® 20 Minuten bei 1000facher Erdbeschleunigung zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abpipettiert und in zweifacher Ausführung bei minus 20°C in Kryo-Tubes® aufbewahrt.

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte bei allen Proben am selben Tag.

Genutzt wurden die Räumlichkeiten und Geräte der privaten Labor GmbH Labormedicus®, mit freundlicher Unterstützung von PD Dr. Michael Steiner und seiner Mitarbeiter. Ein detaillierter Abriss der verwendeten Geräte und des Versuchsaufbaus ist im Anhang zu finden.

A. Messablauf

Zur labortechnischen Auswertung der Irisinkonzentration der einzelnen Probanden waren mehrere Schritte notwendig, die nachfolgend genauer beschrieben werden. Zunächst wurden die Irisinplatten fest positioniert, um sie während der Präparation nicht verrutschen zu lassen.

Danach wurde in jede Well (englisch für Schale) 100µl der Standardlösung gegeben und diese aus praktischen Gründen in zweimal 50µl aufgeteilt.

Als nächster Schritt erfolgte die Zugabe von 50µl der vorher verdünnten Probenlösung in die dafür vorgesehene Schale.

Unmittelbar folgend wurden jeder Schale 50µl der DET-Lösung hinzugegeben.

Die Platte wurde dann für 2 Sekunden auf einen Rüttler gestellt, um die Lösungen gut miteinander zu vermischen.

Das Ganze wurde mit einer Folie verschlossen und bei 37°C in dunkler Umgebung für 60 Minuten in einem Inkubator abgestellt.

Nach der Inkubationszeit wurde die Flüssigkeit aspiriert und mit jeweils 300µl Waschpufferflüssigkeit dreimal gewaschen. Für diesen Vorgang kam ein Waschautomat HydroFlex™ der Firma Tecan zur Anwendung. Danach wurde die restliche Feuchtigkeit leicht abgeklopft und die Platte für den nächsten Schritt präpariert. Erneut wurde in jede Schale 100µl der HRP-Lösung gegeben, die Platte mit einer Folie verschlossen und für eine weitere Stunde bei 37°C in den Inkubator gestellt. Nach Ablauf der Stunde wurde die Lösung wieder aspiriert und die Platte dreimal mit dem Waschautomaten gewaschen, mit jeweils 300µl der Waschpuffer-Lösung. Nach Abklopfen der Platte auf Zellstoff wurden 100µl von der TMB-Lösung in jede Schale gegeben und die mit einer Folie verschlossene Platte bei 20°C in einem abgedunkelten Schrank für 20 Minuten aufbewahrt.

Nach Ablauf der 20 Minuten wurde mit Hilfe der Stopp-Lösung in jeder Schale die Reaktion gestoppt, die Platte unverzüglich in einen Reader gestellt und bei 450nm die optische Dichte (OD) für jede Probe ermittelt und ausgedruckt. Eine Probe (1,43%) konnte aufgrund der Ausschlusskriterien nicht verwendet werden.

Damit gingen 69 Proben (98,6%) in die Berechnung ein.

B. Auswertung der Standards

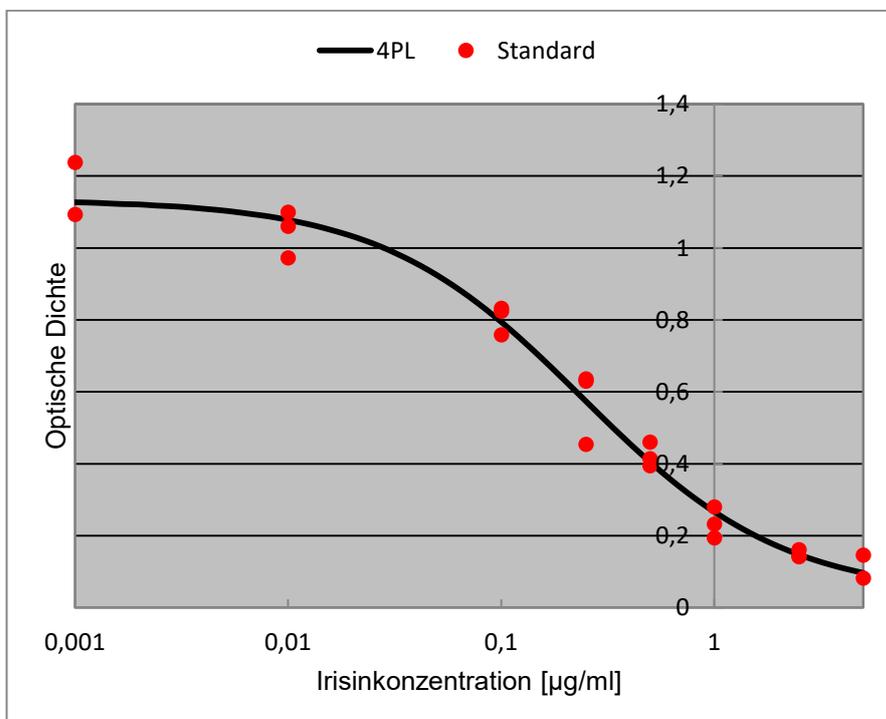


Abb. 10 Standardauswertung als 4-PL Kurve; Y-Achse - die OD, der gemessenen Standards; X-Achse – Irisinkonzentration; Quelle: "Four Parameter Logistic Curve" online data analysis tool, MyAssays Ltd., 7th November 2015, <http://www.myassays.com/four-parameter-logistic-curve.assay> 7.11.2015

C. Formel zur 4-parametrischen-logarithmischen-Kurve (4-PL):

$$y = d + \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b}$$

A	0,03337
B	-0,9211
C	0,2405
D	1,134
MSE	0,002877
R ²	0,9785
SS	0,06329
SYX	0,0593

Angegeben sind: das Minimum (a), das Maximum (d), der Wendepunkt (c) und der Anstieg der Kurve (b), die mittlere quadratische Abweichung (MSE), das Bestimmtheitsmaß (R²), die Residuenquadratsumme (SS) und die Standardabweichung der Residuen (SYX).

3.8 Statistische Analyse

Die Sammlung und Aufarbeitung der personengebundenen Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel® Version 2010.

Zur Bearbeitung der Daten wurde SPSS Statistics® Version 22 benutzt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik kam der Kolmogorow-Smirnoff-Test für die Annahme einer Normalverteilung zur Anwendung.

Für alle Daten wurden Häufigkeiten (n) angegeben, nicht normalverteilte Daten wurden durch Median und Interquartilbereich (IQR) dargestellt. Bei normalverteilten Daten wurde der Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) angegeben. Normalverteilte Daten wurden mit Hilfe des t-Tests für zwei unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Bei mehr als zwei Gruppen, angenommener Normalverteilung und bei gleichen Varianzen wurde mit einfaktorieller Varianzanalyse und ANOVA-Tabelle getestet. Die Mehrzahl der Daten war nach Kolmogorow-Smirnoff-Test nicht normalverteilt. Dabei wurden diese Daten mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests für zwei unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Analog wurde bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben der Kruskal-Wallis-Test benutzt.

Daten, die mit Hilfe dieser Tests ausgewertet wurden, hatten grundsätzlich mindestens Skalenniveau. Bei den Daten zur Verteilung von Plaques, dem kategorialen ABI und der Anzahl der Aufstehversuche beim CRT handelte es sich um ordinalskalierte Daten. Diese wurden mit Hilfe einer Kreuztabelle und dem Chi²-Test auf signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen getestet.

Korrelationen zwischen relevanten Daten wurden mithilfe des Spearman-Rho-Korrelationstests bei nicht normalverteilten Daten und mit dem Pearson-Korrelations-Test bei normalverteilten Daten untersucht.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ galt für alle Interpretationen der Ergebnisse als statistisch signifikant. Auf Trendniveau signifikant galt $0,05 \leq p \leq 0,1$.

4 Ergebnisse

Zu Beginn des Ergebnisteiles wird das Studienkollektiv der MAD-Studie mit Hilfe der deskriptiven Statistik und durch Basisauswertungen genauer charakterisiert und damit gleichzeitig die Qualität der Messungen bzw. der Daten dargelegt. Hierfür werden die Altersstruktur, die anthropometrischen Daten, die Körperzusammensetzung, die klinischen Untersuchungsergebnisse, sowie die physischen Parameter zur Erfassung der Muskelkraft und die Irisinkonzentration im Blut der Studienteilnehmenden dargestellt.

Die Daten werden zunächst geschlechtsspezifisch, dann bezogen auf das Merkmal T2DM besprochen und abschließend die Zusammenhänge zwischen Muskulatur und Arteriosklerose bei den Probanden mit T2DM und der KG aufgezeigt.

4.1 Stichprobe & ausgeschlossene Probanden

Insgesamt nahmen 165 Probanden an der MAD-Studie teil. Es mussten fünf Personen ausgeschlossen werden, da sich im Verlauf Kontraindikationen aufzeigten (1) oder die Einschlusskriterien nicht erfüllt werden konnten (4).

Aufgrund von Messproblemen oder Problemen bei der Durchführung der Tests zur Erfassung der Muskelkraft unterschied sich die Anzahl der eingeschlossenen Datensätze zwischen den einzelnen Parametern geringfügig.

Die jeweilige Stichprobengröße wird aus diesem Grund sowohl bei der deskriptiven Statistik als auch bei den Korrelationen zwischen den Tests separat angegeben.

4.2 Darstellung des Studienkollektives

In der Tab. 2 ist die Unterteilung der Gesamtgruppe (nachfolgend Probandenkollektiv genannt) in eine Diabetesgruppe (DG) mit einem diagnostizierten T2DM und eine Kontrollgruppe (KG) ohne T2DM dargestellt. Im Verlauf dieser Arbeit beziehen sich alle Ergebnisse auf die o.g. Gruppeneinteilung.

Gruppe	DG	KG	Gesamt
Männer	44 (27,5%)	33 (20,6%)	77 (48,1%)
Frauen	46 (28,8%)	37 (23,1%)	83 (51,9%)
Gesamt	90 (56,3%)	70 (43,7%)	160 (100%)

Tab. 2 Patientenkollektiv in Absoluten Zahlen und in Prozent (in Klammern); Diabetesgruppe (DG); Kontrollgruppe (KG)

4.2.1 Anthropometrische Daten

A. Verteilung nach Geschlecht

In der Abb. 11 sieht man eine grafische Darstellung der geschlechtsbezogenen Altersverteilung. Die Anzahl der Studienteilnehmenden die ≥ 70 Jahre alt sind, ist am größten ($n = 56$). Diese Gruppe weist auch die stärkste Geschlechterdifferenz auf.

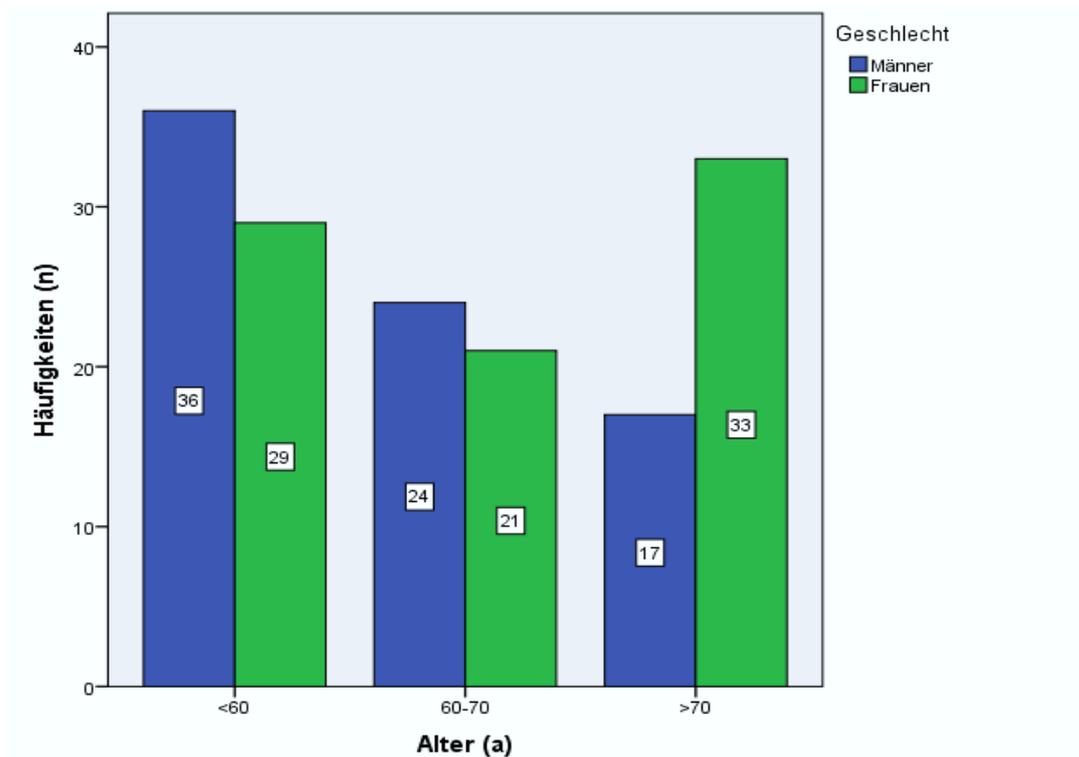


Abb. 11 Geschlechtsbezogene Altersverteilung des Studienkollektives. Häufigkeiten (n) in absoluten Zahlen; Alter in Kategorien

In der Tab. 3 sind die Daten zu Alter, Größe, Gewicht und BMI zu sehen. Die gemessenen Werte für Alter, Gewicht und BMI waren nach Kolmogorow-Smirnoff-Test nicht normalverteilt. Eine Normalverteilung konnte für die Größe angenommen werden. Das Alter der Gesamtgruppe lag bei einem Median von 62,5 Jahren (18,0 IQR). Das Probandenkollektiv war im Mittel 170,4 cm ($\pm 9,6$ SD) groß. Das mediane Gewicht lag bei 87,0 kg (28,4 IQR), somit ergab sich ein medianer BMI von 29,3 kg/m² (8,8 IQR). Signifikante Unterschiede konnten für Alter ($p=0,046$), Größe ($p<0,001$) und Gewicht ($p<0,0019$) ermittelt werden. Der BMI war geschlechtsbezogen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,524$).

	Männer (n=77)	Frauen (n=83)	Gesamt (n=160)	<i>p</i>
Alter (Jahre) ¹	60,0 (16,0)	67,0 (18,0)	62,5 (18,0)	0,046*
Größe [cm] ²	177,7 \pm 6,5	163,7 \pm 6,7	170,4 \pm 9,6	<0,001*
Gewicht [kg] ¹	91,6 (24,9)	76,4 (27,4)	87,0 (28,4)	<0,001*
BMI [kg/m²] ¹	29,4 (9,4)	29,0 (8,9)	29,3 (8,8)	0,524

Tab. 3 Basiswerte aller Probanden getrennt für Männer, Frauen und die Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit U-Test; ² MW \pm SD - Signifikanztestung mit t-Test; ***Signifikanter Geschlechtsunterschied**

Die mit Hilfe des Körperanalysegerätes gemessenen Werte Muskelmasse, Fettanteil und Viszeralfettanteil in Prozent (%) sind in der Tab. 4 aufgeführt. Muskelmasse und Viszeralfettmasse waren nicht normalverteilt. Das Probandenkollektiv hatte einen medianen Muskelmasseanteil von 28,7% (7,4 IQR) und einen medianen Viszeralfettmasseanteil von 12,0% (7,0 IQR).

Diese Werte waren bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen ($p < 0,001$). Für die Fettmasse konnte eine Normalverteilung angenommen werden. Im Mittel betrug sie in der Gesamtgruppe 32,9% ($\pm 10,7$ SD) und war bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern ($p < 0,001$).

	Männer (n=72)	Frauen (n=82)	Gesamt (n=154)	<i>p</i>
Muskelmasse (%) ¹	32,9 (6,6)	26,5 (4,1)	28,7 (7,4)	<0,001*
Fettmasse (%) ²	25,6 \pm 8,8	39,4 \pm 7,8	32,9 \pm 10,7	<0,001*
Viszeralfettmasse (%) ¹	14,5 (11,0)	10,5 (5,0)	12,0 (7,0)	<0,001*

Tab. 4 Körpermasseverteilung getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe in Prozent; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit U-Test; ² MW \pm SD - Signifikanztestung mit t-Test; ***Signifikanter Geschlechtsunterschied**

In der MAD-Studie sind die Frauen signifikant älter als die Männer, welche einen höheren Muskelmasse- und Viszeralfettmasseanteil als die weiblichen Probanden haben. Der Fettmasseanteil liegt in der Frauengruppe über dem der Männergruppe.

Die Tab. 5 zeigt eine Unterteilung der Probanden auf die einzelnen Gewichtskategorien gemäß der WHO (2000) [100]. Das BMI Minimum der Studienteilnehmer lag bei 19,0 kg/m². Somit waren keine untergewichtigen Probanden in der MAD-Studie vertreten.

Insgesamt hatten 21 Probanden (13,1%) Normalgewicht. Die Mehrzahl von 139 Probanden (86,9%) war übergewichtig. Von den 139 mit Übergewicht wiesen 75 (46,9%) einen BMI über 30 kg/m² und damit Adipositas Grad I auf. Davon hatten 41 Probanden (25,6%) einen BMI über 35 kg/m² und damit Adipositas Grad II.

Von diesen Probanden hatten 21 (13,1%) einen BMI über 40 kg/m² und damit Adipositas Grad III. Das Maximum der gemessenen BMI-Werte lag bei 56,5 kg/m².

Einteilung	BMI [kg/m ²]	n	Prozent
Untergewicht	<18,50	0	0
Normalgewicht	18,50-24,99	21	13,1
Übergewicht	≥25,00	139	86,9
Prädipositas	25,00-29,99	64	40,0
Adipositas Grad I	30,00-34,99	34	21,3
Adipositas Grad II	35,00-39,99	20	12,5
Adipositas Grad III	≥40,00	21	13,1

Tab. 5 BMI-Verteilung des Probandenkollektivs nach Einteilung der WHO (2000); Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und in Prozent

Die Abb. 12 stellt die BMI Verteilung in der MAD-Studie noch einmal grafisch dar.

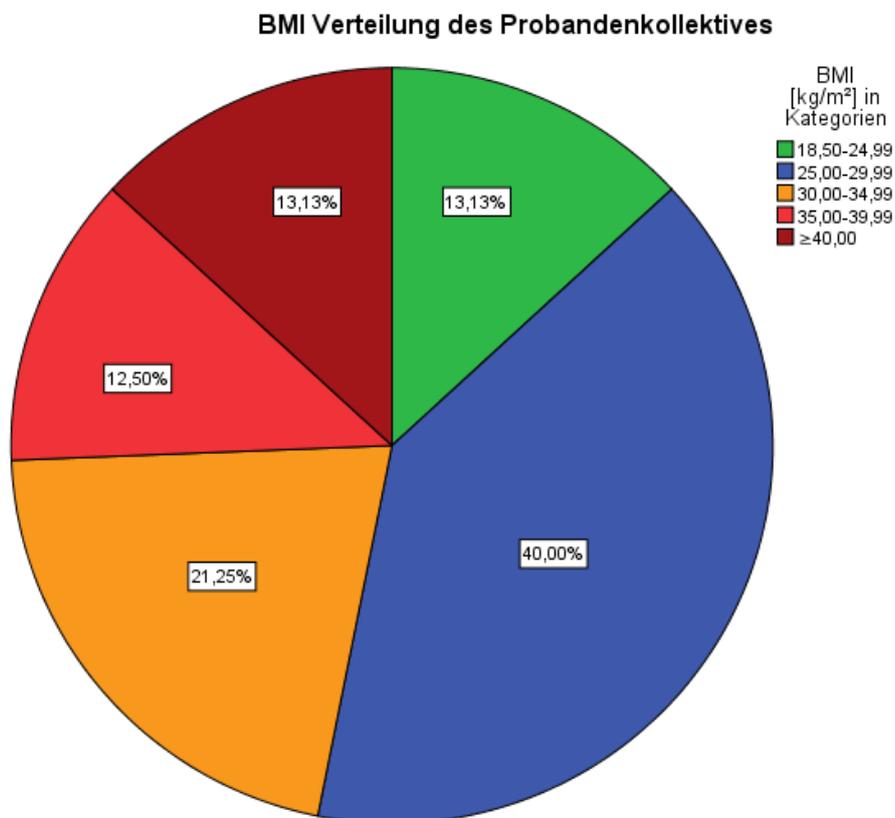


Abb. 12 Kreisdiagramm zur BMI-Verteilung des Probandenkollektivs der MAD-Studie in Prozent für die BMI-Kategorien nach WHO (2000)

B. Verteilung nach Diabetes

Das Balkendiagramm in Abb. 13 zeigt die BMI-Verteilung in der DG und KG. Dabei haben die meisten Probanden aus der KG einen BMI zwischen 25,00 kg/m² und 29,99 kg/m². Der Anteil der adipösen Probanden ist in der DG größer und steigt mit dem Grad der Adipositas.

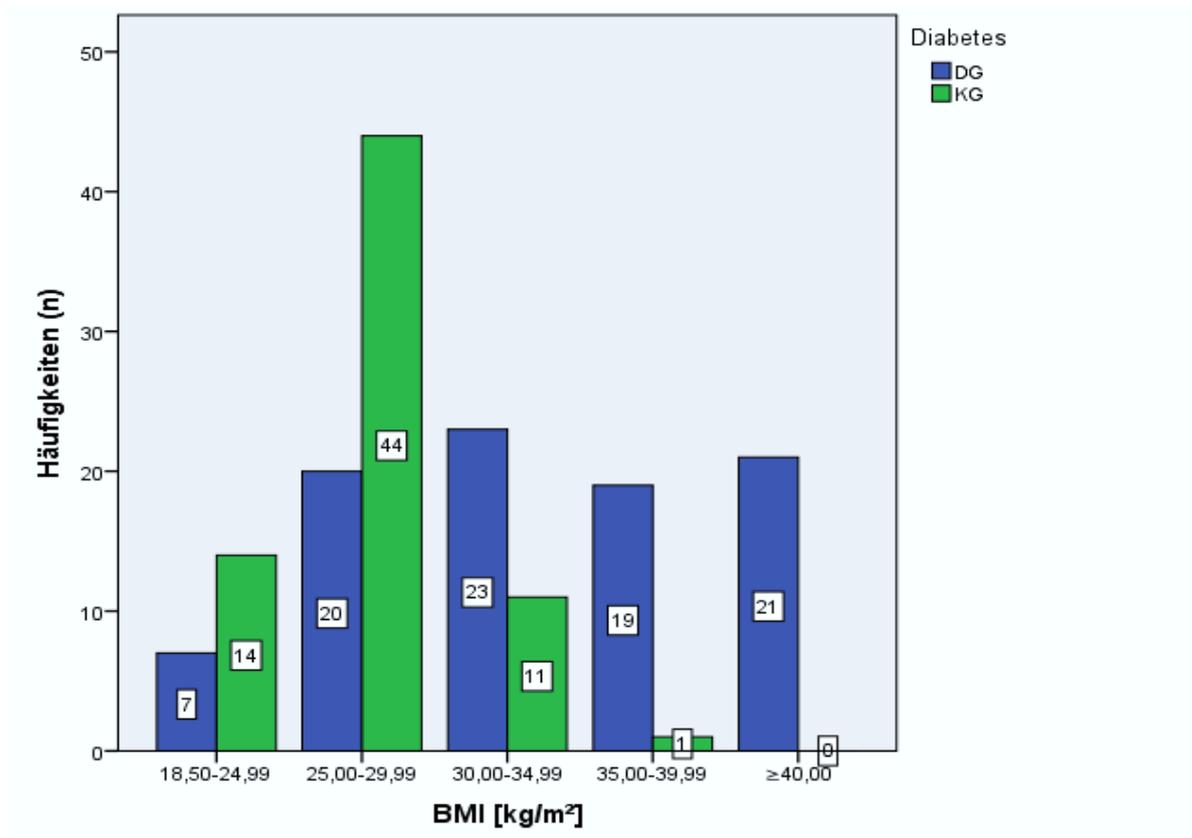


Abb. 13 Balkendiagramm zur BMI-Verteilung des Probandenkollektives, getrennt für die Diabetesgruppe (DG) und die Kontrollgruppe (KG); Häufigkeiten (n) in absoluten Zahlen

In der MAD-Studie hatte der Großteil der Probanden Übergewicht. Fast die Hälfte der Probanden hatte mindestens Adipositas Grad I. Dabei stieg der Anteil der Probanden mit T2DM mit dem Grad der Adipositas stark an.

Die Tab. 6 zeigt die Basiswerte Alter, Größe, Gewicht und BMI im Vergleich der beiden Gruppen DG und KG.

Das Alter der beiden Gruppen ist nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,105$).

Es gab keinen signifikanten Größenunterschied bei einem MW von 170,4cm ($\pm 9,6$ SD) ($p=0,306$). Mit einem medianen Gewicht von 97,3kg (40,3 IQR) ist die DG signifikant schwerer als die KG mit einem medianen Gewicht von 81,9kg (19,8 IQR) ($p<0,001$). Dementsprechend ist der BMI in der DG ebenfalls signifikant höher als in der KG ($p<0,001$).

	DG (n=90)	KG (n=70)	Gesamt (n=160)	p
Alter (Jahre) ¹	66,5 (17,0)	61,5 (18,0)	62,5 (18,0)	0,105
Größe [cm] ²	169,7 \pm 9,7	171,3 \pm 9,5	170,4 \pm 9,6	0,306
Gewicht [kg] ¹	97,3 (40,3)	81,9 (19,8)	87,0 (28,4)	<0,001*
BMI [kg/m ²] ¹	32,2 (10,5)	27,2 (3,4)	29,3 (8,8)	<0,001*

Tab. 6 Basiswerte aller Probanden, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit U-Test; ² MW \pm SD - Signifikanztestung mit t-Test; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

Die Tab. 7 zeigt, dass der gemessene Wert zum Fettmasseanteil in der DG signifikant höher ist als in der KG ist ($p<0,001$). Der durchschnittliche Fettmasseanteil beträgt in der DG 35,8 % ($\pm 10,8$ SD) gegenüber 28,8 % ($\pm 9,7$ SD) in der KG. Bei dem Viszeralfettmasseanteil liegt der Median in der DG bei 14,0 (10,5 IQR) ebenfalls höher als in der KG mit 10,0 (3,4 IQR) ($p<0,001$). Weiterhin ist zu erkennen, dass die KG mit 30,9% (7,6 IQR) einen größeren Muskelmasseanteil als die untersuchten Probanden der DG mit 27,6% (6,3 IQR) ($p<0,001$) hat.

	DG (n=85)	KG (n=69)	Gesamt (n=154)	p
Muskelmasse (%) ¹	27,6 (6,3)	30,9 (7,6)	28,7 (7,4)	<0,001*
Fettmasse (%) ²	35,8 \pm 10,8	28,8 \pm 9,7	32,9 \pm 10,7	<0,001*
Viszeralfettmasse (%) ¹	14,0 (10,0)	10,0 (4,0)	12,0 (7,0)	<0,001*

Tab. 7 Körpermasseverteilung, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe in Prozent; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit U-Test; ² MW \pm SD - Signifikanztestung mit t-Test; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

In der MAD-Studie hat die DG einen höheren BMI, höheren Fettmasse- und Viszeralfettmasse-Anteil und einen geringeren Muskelmasse-Anteil als die KG. Die Altersverteilung zwischen DG und KG ist nicht signifikant unterschiedlich.

4.2.2 Blutdruck

A. Verteilung nach Geschlecht

Wie die Tab. 8 zeigt, gibt es zwischen den gemessenen Männern und Frauen beidseits, sowohl diastolisch als auch systolisch, keine signifikanten Unterschiede in den Werten. Auch der mittlere arterielle Druck (MAP) ist auf beiden Seiten im Gruppenvergleich nicht signifikant unterschiedlich.

Bei der Blutdruckmessung auf der rechten Seite wurden mediane Werte von 140 (30 IQR) in der Gesamtgruppe gemessen. Der MAP war beidseits im Median mit 100 (17 IQR) rechts und 100 (13 IQR) links normwertig.

	Männer (n=77)	Frauen (n=83)	Gesamt (n=160)	p
RR sys. rechts ¹	140 (30)	140 (20)	140 (30)	0,602
RR sys. links ¹	130 (30)	140 (20)	138 (30)	0,278
RR dia. rechts ¹	80 (20)	80 (10)	80 (10)	0,272
RR dia. links ¹	80 (15)	80 (10)	80 (10)	0,602
MAP rechts ¹	97 (20)	103 (13)	100 (17)	0,345
MAP links ¹	97 (20)	100 (13)	100 (13)	0,343

Tab. 8 Blutdruckwerte (RR); systolischer (sys.); diastolischer (dia.); mittlerer arterieller Druck (MAP), getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe in mmHg; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit U-Test

B. Verteilung nach Diabetes

Die Tab. 9 zeigt die medianen Blutdruckwerte im Vergleich zwischen DG und KG. Die systolischen Werte sind im Median nicht signifikant unterschiedlich. Der rechtsseitige systolische Blutdruck ist in beiden Gruppen mit einem Median von 140 (30 IQR) erhöht. In der KG ist der linksseitig gemessene systolische Blutdruck im Median ebenfalls erhöht.

Die diastolischen Werte sind auf der rechten Seite signifikant unterschiedlich ($p=0,010$) und zeigen auf der linken Seite einen tendenziellen Unterschied ($p=0,051$).

Der MAP ist auf beiden Seiten im Median nicht signifikant unterschiedlich und in der Gesamtgruppe nicht erhöht.

	DG (n=90)	KG (n=70)	Gesamt (n=160)	p
RR sys. rechts ¹	140 (30)	140 (23)	140 (30)	0,640
RR sys. links ¹	133 (30)	140 (30)	138 (30)	0,988
RR dia. rechts ¹	80 (20)	85 (10)	80 (10)*	0,010*
RR dia. links ¹	80 (20)	80 (10)	80 (10)	0,051
MAP rechts ¹	100 (18)	103 (18)	100 (17)	0,083
MAP links ¹	100 (17)	100 (14)	100 (13)	0,304

Tab. 9 Blutdruckwerte (RR); systolischer (sys.); diastolischer (dia.); mittlerer arterieller Druck (MAP); getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe in mmHg; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;

¹ Median (IQR) – Signifikanztestung; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

In der MAD-Studie zeigen die Blutdruckwerte geschlechtsbezogen keine signifikanten Unterschiede. Auf der rechten Seite hat das Probandenkollektiv im Median erhöhten Blutdruck. Die diastolischen Blutdruckwerte der KG haben rechts eine signifikante Erhöhung gegenüber der DG und zeigen links dieselbe Tendenz.

4.2.3 Klinisch ermittelte Untersuchungsergebnisse

4.2.3.1 Ankle-Brachial-Index

Bei 159 Probanden (99,4%) wurde eine ABI-Messung durchgeführt. Ein Proband (0,6%) musste herausgenommen werden, da der Datensatz nicht vollständig war. Des Weiteren hatten 12 Probanden (7,5%) einen ABI-Wert $>1,3$.

Bei diesen Personen wurde eine Mediasklerose angenommen und ihre Werte wurden deshalb aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Die Abb. 14 zeigt die absoluten Häufigkeiten (n) der ABI-Werte des Probandenkollektives in der Verteilung auf Männer und Frauen. Dabei sieht man, dass die meisten Probanden einen normwertigen ABI (0,91-1,3) hatten (n=117). Ein männlicher Proband (0,6%) hatte einen ABI unter 0,4.

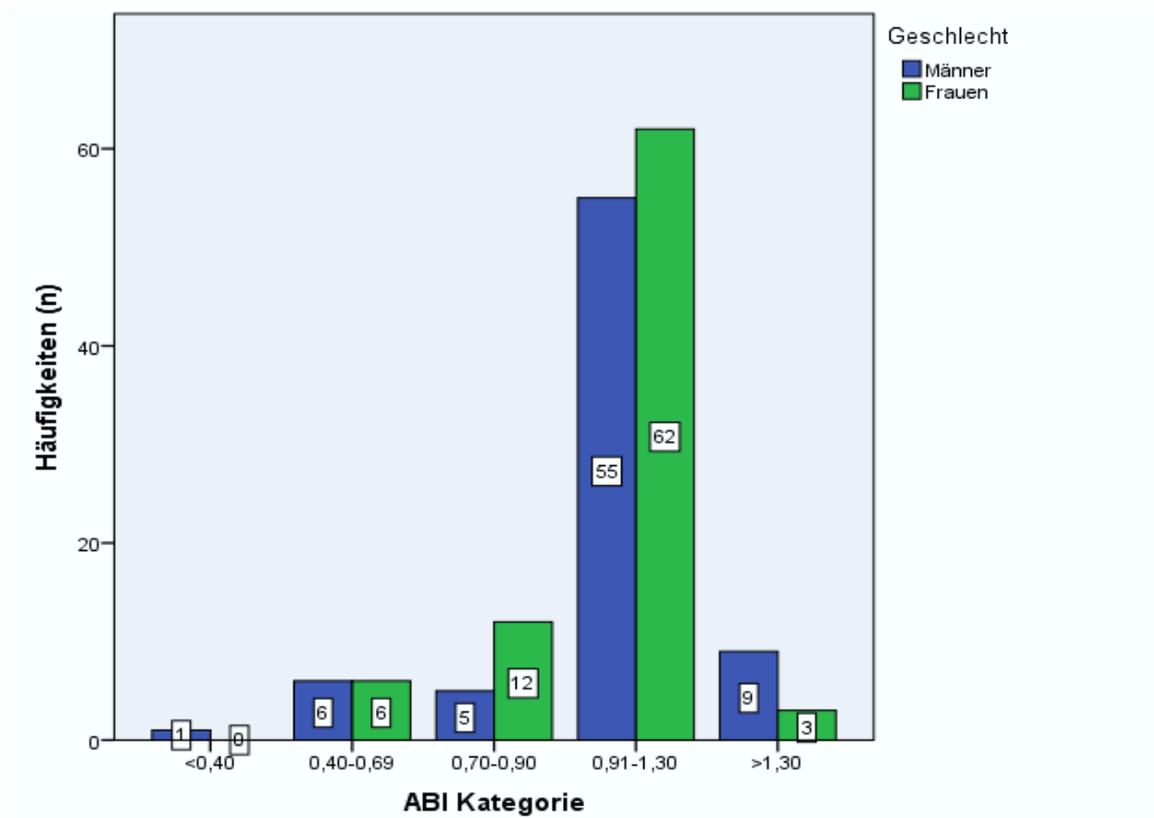


Abb. 14 Balkendiagramm zur Verteilung des ABI bei Männern und Frauen der MAD-Studie; ABI in Kategorien; Häufigkeiten (n) in absoluten Zahlen

Die Daten zur Verteilung der ABI-Werte werden im Folgenden mit Hilfe von Kreuztabelle und Chi²-Test ausgewertet.

A. Verteilung nach Geschlecht

Wie aus der Tab. 10 zu entnehmen ist, wurden geschlechtsbezogen keine signifikanten Unterschiede in den ABI-Kategorien festgestellt. Gerechnet wurde mit 147 Probanden (91,9%). Bei 117 Probanden (79,6%) wurde ein normwertiger ABI-Wert gemessen.

Davon entfielen 55 (47%) auf die Männer und 62 (53%) auf die Frauen. Die restlichen 30 Probanden (21,4%) hatten einen ABI, der auf eine PAVK hinweist.

			Geschlecht		Gesamt
			Männer	Frauen	
ABI Kategorien	<0,40	n	1	0	1
		%	1,5	0,0	0,7
	0,40-0,69	n	6	6	12
		%	9,0	7,5	8,2
	0,70-0,90	n	5	12	17
		%	7,5	15,0	11,6
	0,91-1,30	n	55	62	117
		%	82,1	77,5	79,6
Gesamt		n	67	80	147
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,365		

Tab. 10 Kreuztabelle zu den ABI Kategorien, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi²-Tests als p-Wert

B. Verteilung nach Diabetes

Wie die Tab. 11 zeigt, hatten 63 Probanden (77,8%) aus der DG einen ABI zwischen 0,91 und 1,30 und somit Normwerte. Bei der KG konnten 54 Probanden (81,8%) in diese Kategorie eingeordnet werden. Die relative Verteilung der Probanden mit unauffälligen ABI-Werten ist in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In der DG hatten 18 Probanden (22,2%) und in der KG 12 Probanden (18,1%) ABI-Werte unter 0,91. Der Chi²-Test ergab bei einem Vergleich der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (p=0,354).

			Gruppen		Gesamt
			DG	KG	
ABI Kategorien	<0,40	n	0	1	1
		%	0,0	1,5	0,7
	0,40-0,69	n	9	3	12
		%	11,1	4,5	8,2
	0,70-0,90	n	9	8	17
		%	11,1	12,1	11,6
	0,91-1,30	n	63	54	117
		%	77,8	81,8	79,6
Gesamt		n	81	66	147
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,354		

Tab. 11 Kreuztabelle zu den ABI Kategorie, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und Anteil in Prozent der Gruppe (%); Ergebnis des Pearson-Chi²-Tests als p-Wert

In der MAD-Studie hat der Großteil der Probanden einen normwertigen ABI-Wert. Es gibt keine signifikanten geschlechtsbezogenen Unterschiede. In der Verteilung zwischen DG und KG sind die Unterschiede nicht signifikant. Ein Proband zeigt Werte einer kritischen Ischämie. Weitere 12 Probanden haben Werte $>1,3$.

4.2.3.2 Intima-Media-Dicke

Nachfolgend ist die mit Duplex-Sonographie untersuchte Intima-Media-Dicke (IMT) an den Aa: Carotides dargestellt.

Es wurde die durchschnittliche IMT analysiert. Insgesamt konnte bei 151 Probanden (94,4%) ein verwertbares Ergebnis ermittelt werden.

A. Verteilung nach Geschlecht

In der Tab. 12 wird die IMT für Männer und Frauen getrennt als Durchschnittswert aus den Untersuchungen dargestellt.

Bei der Verteilung der IMT bezogen auf das Geschlecht der Probanden zeigt sich, dass es keine signifikanten Unterschiede innerhalb des Probandenkollektives gibt. Durchschnittlich hatten die Männer eine IMT von 0,77 mm ($\pm 0,18$ SD), in der Frauengruppe lag der Mittelwert bei 0,75 mm ($\pm 0,15$ SD).

	Männer (n=73)	Frauen (n=78)	Gesamt (n=151)	<i>p</i>
IMT [mm] ²	0,77 \pm 0,18	0,75 \pm 0,15	0,76 \pm 0,17	0,464

Tab. 12 Intima-Media-Dicke (IMT) als Durchschnitt aus 100 Messungen, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;
² MW \pm SD - Signifikanztestung mit t-Test;

B. Verteilung nach Diabetes

Die Tab. 13 zeigt die Mittelwerte (MW) der gemessenen IMT, getrennt für die DG und die KG. Die DG hatte eine durchschnittliche IMT von 0,80 mm ($\pm 0,16$ SD). In der KG lag der MW der durchschnittlichen Messung bei 0,70 mm ($\pm 0,16$ SD).

Beim Vergleich der beiden Gruppen sieht man, dass die IMT-Werte einen signifikanten Unterschied aufweisen ($p < 0,001$). Für beide gemessenen Werte war die IMT in der DG signifikant größer als in der KG.

	DG (n=83)	KG (n=68)	Gesamt (n=151)	p
IMT [mm] ²	0,80 ±0,16	0,70 ±0,16	0,76 ±0,17	<0,001*

Tab. 13 Intima-Media-Dicke (IMT) als Durchschnitt aus 100 Messungen, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ² MW ± SD - Signifikanztestung mit t-Test; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

In der MAD-Studie gab es zwischen beiden Geschlechtern keinen signifikanten Unterschied bei der ermittelten IMT. Dahingegen hat die DG signifikant größere Werte als die KG. Im Durchschnitt war die IMT in der Gesamtgruppe < 1 mm.

4.2.3.3 Plaque Last

Insgesamt konnte bei 152 Probanden (95%) das Auftreten von Plaques in den Aa. Carotides bestimmt werden. Bei 8 Probanden (5%) wurde eine Untersuchung auf Plaques nicht durchgeführt.

In den Tabellen dieses Abschnittes wird zwischen dem Auftreten von Plaques auf einer Seite (einseitig), auf beiden Seiten (beidseits) und keinen nachweisbaren Plaques (keine) in den Aa. Carotides unterschieden.

A. Verteilung nach Geschlecht

Die Tab. 14 zeigt das Auftreten von Plaques in den Aa Carotides im Probandenkollektiv, getrennt für Männer, Frauen und die Gesamtgruppe.

Bei 73 Probanden (48,0%) konnte eine Plaquebildung beschrieben werden. Davon hatten 45 Probanden (29,6%) bereits in beiden Aa. Carotides nachweisbare Plaques. Hier lag die Häufigkeit bei den Männern mit 33,8% höher als bei den Frauen mit 25,6%. In der Gesamtgruppe zeigt der Chi²-Test keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung bezüglich des Geschlechts ($p=0,478$).

			Geschlecht		Gesamt
			Männer	Frauen	
Plaque	beidseits	n	25	20	45
		%	33,8	25,6	29,6
	einseitig	n	14	14	28
		%	18,9	17,9	18,4
	keine	n	35	44	79
		%	47,3	56,4	52,0
Gesamt		n	74	78	152
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,478		

Tab. 14 Kreuztabelle zur Verteilung von Plaques in den Aa. Carotides, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi²-Test als p-Wert

B. Verteilung nach Diabetes

Die Tab. 15 zeigt das Auftreten von Plaques in den Aa. Carotides, getrennt für DG und KG. Bei der Auswertung der Messung zeigt der Chi² Test, dass die Probanden der DG signifikant mehr Plaques in den Aa. Carotides hatten als die Probanden in der KG ($p < 0,001$). Dies gilt sowohl für das Auftreten von Plaques auf einer Seite (22,6% der DG und 13,2 % der KG), als auch für beidseitig auftretende Plaques (39,3% aus der DG und 17,6% in der KG).

			Gruppe		Gesamt
			DG	KG	
Plaque	beidseits	n	33	12	45
		%	39,3	17,6	29,6
	einseitig	n	19	9	28
		%	22,6	13,2	18,4
	keine	n	32	47	79
		%	38,1	69,1	52,0
Gesamt		n	84	68	152
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,001*		

Tab. 15 Kreuztabelle zur Verteilung von Plaques in den Aa. Carotides, getrennt für DG, KG und die Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi²-Test als p-Wert; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

In der MAD-Studie hat die Hälfte aller Probanden eine manifeste Plaquerbildung in den Aa. Carotides. Es sind keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellbar. Die DG hat signifikant mehr Plaquerbildung als die KG.

Die Abb. 15 zeigt eine Grafik zur Plaque-Verteilung im Probandenkollektiv für die DG und KG getrennt.

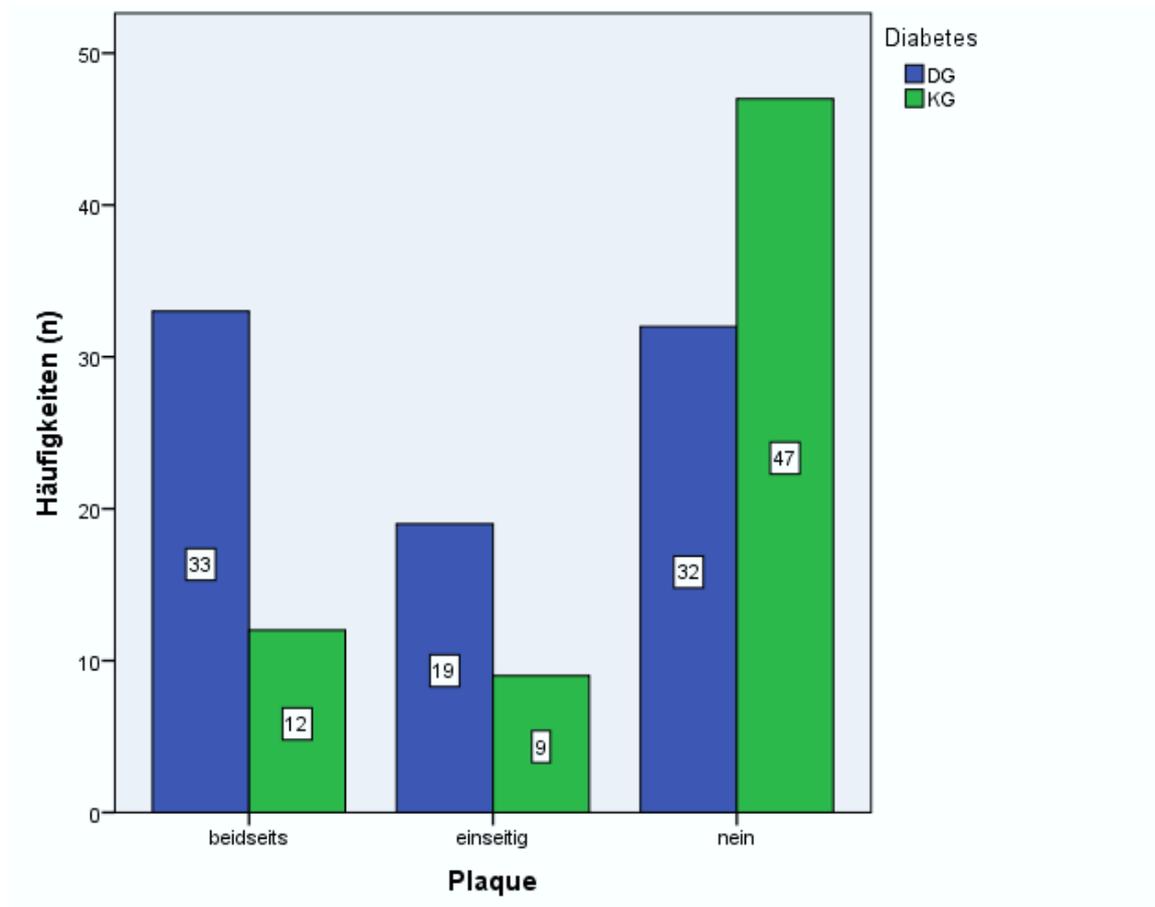


Abb. 15 Balkendiagramm zur Verteilung der Plaques innerhalb des Probandenkollektives, getrennt für DG und KG, Häufigkeiten (n) in absoluten Zahlen.

4.2.3.4 Aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit

Die aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit (PWG) konnte bei allen Probanden (n=160) der MAD-Studie gemessen werden.

A. Verteilung nach Geschlecht

In der Tab. 16 ist die aorto-femorale PWG getrennt für Männer, Frauen und die Gesamtgruppe angegeben.

Der Median der Gesamtgruppe lag bei 6,18 m/s (1,77 IQR).

Signifikante Unterschiede der gemessenen PWG zwischen Frauen und Männern wurden nicht festgestellt ($p=0,388$).

	Männer (n=77)	Frauen (n=83)	Gesamt (n=160)	p
PWG [m/s] ¹	6,10 (1,45)	6,25 (1,80)	6,18 (1,77)	0,388

Tab. 16 Aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit (PWG) gemessen als Durchschnittswert getrennt für Männer, Frauen und die Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;
¹ Median (IQR) Signifikanztestung mit U-Test

B. Verteilung nach Diabetes

Bei Betrachtung der ermittelten Ergebnisse zur aorto-femoralen PWG, getrennt für die Probanden der DG und KG, kann man der Tab. 17 entnehmen, dass die PWG in der DG mit einem medianen Wert von 6,50 m/s (1,65 IQR) gegenüber der der KG mit einem Median von 5,90 m/s (1,36 IQR) signifikant erhöht ist ($p < 0,001$).

	DG (n=90)	KG (n=70)	Gesamt (n=160)	p
PWG Durchschnitt [m/s] ¹	6,50 (1,65)	5,90 (1,36)	6,18 (1,77)*	<0,001*

Tab. 17 Aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit (PWG) gemessen als Durchschnittswert getrennt für DG, KG und die Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;
¹ Median (IQR) Signifikanztestung mit U-Test; * **Signifikanter Gruppenunterschied**

In der MAD-Studie haben die Probanden mit T2DM eine signifikant höhere aorto-femorale PWG als die Probanden der KG.

Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der aorto-femoralen PWG festgestellt werden.

4.2.4 Tests zur Erfassung physischer Parameter der Muskulatur

4.2.4.1 Chair-Rising-Test & Timed-up-and-go-Test

Nachfolgend ist die mediane Zeit in Sekunden dargestellt, die die Probanden für den Chair-rising-Test (CRT) und den Timed-up-and-go-Test (TUG) benötigten.

Beim CRT schafften es zwei Probanden nicht, vom Stuhl aufzustehen und wurden deswegen von den Berechnungen ausgeschlossen (n=158). Den TUG absolvierten alle Probanden erfolgreich (n=160).

A. Verteilung nach Geschlecht

Die Tab. 18 zeigt die Geschlechtsverteilung für den CRT und den TUG. Der CRT wurde im Median in 9,96 s (4,39 IQR) abgeschlossen, wobei die Frauen signifikant länger für die Absolvierung des Tests brauchten ($p=0,005$). Mit 10,40 (3,70 IQR) lagen die Frauen im Median unterhalb der festgelegten 11 s, die für eine erfolgreiche Durchführung des Tests erforderlich sind.

Der TUG wurde in der Gesamtgruppe in einer medianen Zeit von 6,97 (3,03 IQR) ausgeführt und blieb damit innerhalb des vorgegebenen Zeitfensters von 10 s. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden.

	Männer (n=76)	Frauen (n=82)	Gesamt (n=158)	<i>p</i>
CRT [s] ¹	8,97 (3,72)	10,40 (3,70)	9,96 (4,39)	0,005*
	(n=77)	(n=83)	(n=160)	
TUG [s] ¹	6,94 (2,62)	7,13 (3,34)	6,97 (3,03)	0,168

Tab. 18 Absolute Zeit für CRT und TUG, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) Signifikanztestung mit U-Test; * **Signifikanter Geschlechtsunterschied**

B. Verteilung nach Diabetes

Die Tab. 19 zeigt die in der DG und KG benötigten Zeiten, den CRT und TUG zu absolvieren. Bei beiden Tests schnitt die DG signifikant schlechter ab als die KG ($p<0,001$). Dabei blieb die DG im Median innerhalb der vorgegebenen Zeitspanne für eine erfolgreiche Testdurchführung.

	DG (n=89)	KG (n=69)	Gesamt (n=158)	p
Chair-rising [s] ¹	10,77 (5,64)	8,46 (2,97)	9,96 (4,39)	<0,001*
	(n=90)	(n=70)	(n=160)	
TUG [s] ¹	8,18 (3,94)	6,16 (1,52)	6,97 (3,03)*	<0,001*

Tab. 19 Absolute Zeit CRT und TUG, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) Signifikanztestung mit U-Test; * **Signifikanter Gruppenunterschied**

In der MAD-Studie brauchen die weiblichen Probanden signifikant mehr Zeit, um den CRT zu absolvieren als die männlichen Probanden. Beim TUG gibt es keine geschlechtsbezogenen Unterschiede. Die DG benötigte signifikant mehr Zeit für die Durchführung des CRT und TUG als die KG.

4.2.4.2 Chair-rising-Test kategorisiert

Beim Chair-rising-Test wurde ebenfalls die Anzahl der erfolgreichen Aufstehversuche notiert, die die Probanden innerhalb von 11 Sekunden erreicht hatten. Diese Ergebnisse wurden mit Hilfe einer Kreuztabelle und dem Chi²-Test ausgewertet.

A. Verteilung nach Geschlecht

Es gab keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den untersuchten Probanden, wie die Tab. 20 zeigt. Mit 111 von 158 Probanden schaffte die Mehrzahl die maximalen 5 Aufstehversuche in der vorgegebenen Zeit.

			Geschlecht		Gesamt
			Männer	Frauen	
Anzahl der Aufstehversuche	1	n	1	2	3
		%	1,3	2,4	1,9
	2	n	4	2	6
		%	5,3	2,4	3,8
	3	n	3	10	13
		%	3,9	12,2	8,2
	4	n	9	16	25
		%	11,8	19,5	15,8
	5	n	59	52	111
		%	77,6	63,4	70,3
Gesamt		n	76	82	158
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,138		

Tab. 20 Kreuztabelle zur Anzahl der absolvierten Aufstehversuche, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi²-Tests als p-Wert

B. Verteilung nach Diabetes

Bei einem Vergleich zwischen den Probanden der DG und KG zeigte der Chi²-Test, dass die DG signifikant weniger Aufstehversuche absolviert hat als die KG ($p < 0,001$). Dies ist in der Tab. 21 dargestellt.

Genau 40 Probanden (45,0%) aus der DG erreichten dabei nicht den Sollwert von fünf Aufstehversuchen in der vorgegebenen Zeit. In der KG schafften 7 Probanden (10,1%) das vorgegebene Ziel nicht.

			Gruppe		Gesamt
			DG	KG	
Anzahl der Aufstehversuche	1	n	3	0	3
		%	3,4	0,0	1,9
	2	n	6	0	6
		%	6,7	0,0	3,8
	3	n	11	2	13
		%	12,4	2,9	8,2
	4	n	20	5	25
		%	22,5	7,2	15,8
	5	n	49	62	111
		%	55,0	89,9	70,3
Gesamt	n	89	69	158	
	%	100,0	100,0	100,0	
p-Wert			<0,001*		

Tab. 21 Kreuztabelle zur Anzahl der absolvierten Aufstehversuche, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi²-Tests als p-Wert; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

In der MAD-Studie zeigt sich bei der Untersuchung der Aufstehversuche, dass es zwischen Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied gibt.

Die KG schafft signifikant mehr Aufstehversuche als die DG.

4.2.4.3 Handkraftmessung

Die Messung der Handkraft wurde als Durchschnittswert aus den jeweils drei absolvierten Versuchen beider Hände für jeden Probanden berechnet. Nachfolgend sind die Werte als Mediane mit Interquartilbereich (IQR) angegeben.

A. Verteilung nach Geschlecht

Bei den gemessenen Werten zeigt die Tab. 22, dass die männlichen Probanden eine signifikant größere mediane Handkraft haben als die Frauen ($p < 0,001$).

	Männer (n=77)	Frauen (n=83)	Gesamt (n=160)	p
Handkraft [kg] ¹	36,0 (13,7)	20,8 (7,0)	26,3 (15,2)	<0,001*

Tab. 22 Handkraft, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit U-Test; ***Signifikanter Geschlechtsunterschied**;

B. Verteilung nach Diabetes

Vergleicht man die Handkraft der Probanden mit und ohne T2DM ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,398$). (siehe Tab.23)

	DG (n=90)	KG (n=70)	Gesamt (n=160)	<i>p</i>
Handkraft [kg] ¹	26,2 (15,3)	26,8 (17,3)	26,3 (15,2)	0,398

Tab. 23 Handkraft, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;

¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit U-Test

In der MAD-Studie haben Männer eine signifikant größere Handkraft als Frauen. Zwischen DG und KG zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

4.3 Laborparameter

4.3.1 Irisinwerte

Die Irisinkonzentration wurde bei einer zufälligen Auswahl der Probanden gemessen (n=70). Eine Serumprobe musste ausgeschlossen werden.

Die minimal gemessene Irisinkonzentration war 1,027 µg/ml, das Maximum lag bei 3,064 µg/ml.

A. Verteilung nach Geschlecht

Von den 69 Probanden, deren Proben untersucht wurden, waren 34 männlich (49,3%) und 35 weiblich (50,7%).

Die statistische Auswertung ergab beim Vergleich der Geschlechter keinen signifikanten Unterschied ($p=0,836$), wie die Tab. 24 zeigt.

	Männer (n=34)	Frauen (n=35)	Gesamt (n=69)	<i>p</i>
Irisin [µg/ml] ²	1,737 ±0,463	1,716 ±0,387	1,727 ±0,423	0,836

Tab. 24 Irisinkonzentration der Probanden, getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;² Mittelwert ±SD - Signifikanztestung mit t-Test

In der Abb. 16 ist die Irisinkonzentration getrennt für Männer und Frauen als Boxplot dargestellt. Dabei sieht man, dass sich die Quantile der beiden Gruppen zum Großteil überlappen. In der Männergruppe ist die Streuung nach oben deutlich größer als in der Frauengruppe. Die Ausreißer nach unten sind in beiden Gruppen ähnlich.

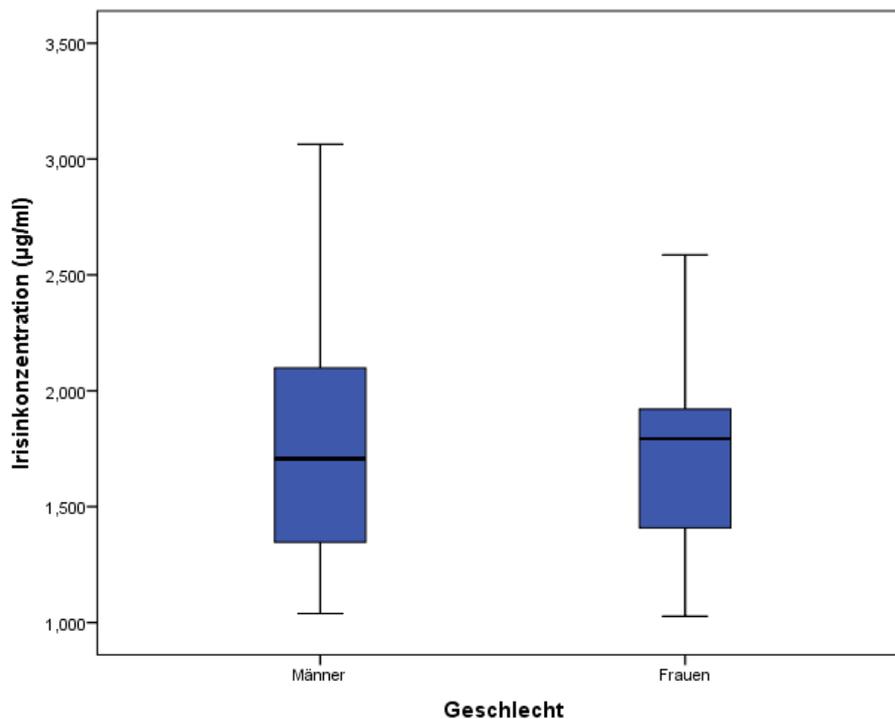


Abb. 16 Boxplot zur Verteilung der Irisinkonzentration im Serum der Probanden, getrennt für Männer und Frauen.

B. Verteilung nach Diabetes

Bezüglich des Kriteriums T2DM hatten von den 69 Probanden 35 (50,7%) diese Erkrankung und 34 (49,3%) hatten sie nicht.

Hier zeigt die Tab. 25, dass die DG eine signifikant niedrigere Irisinkonzentration aufweist als die KG ($p=0,002$).

	DG (n=35)	KG (n=34)	Gesamt (n=69)	<i>p</i>
Irisin [$\mu\text{g/ml}$] ²	1,575 \pm 0,345	1,883 \pm 0,444	1,727 \pm 0,423*	0,002*

Tab. 25 Irisinkonzentration der Probanden, getrennt für DG, KG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ² Mittelwert \pm SD - Signifikanztestung mit t-Test

* **Signifikanter Gruppenunterschied**

Im Boxplot in Abb. 17 ist die Irisinkonzentration grafisch dargestellt. Dabei kann man sehen, dass sich das 75. Quantil der DG mit dem 25. Quantil der KG überlappt. Außerdem ist die Streuung in der KG größer als in der DG.

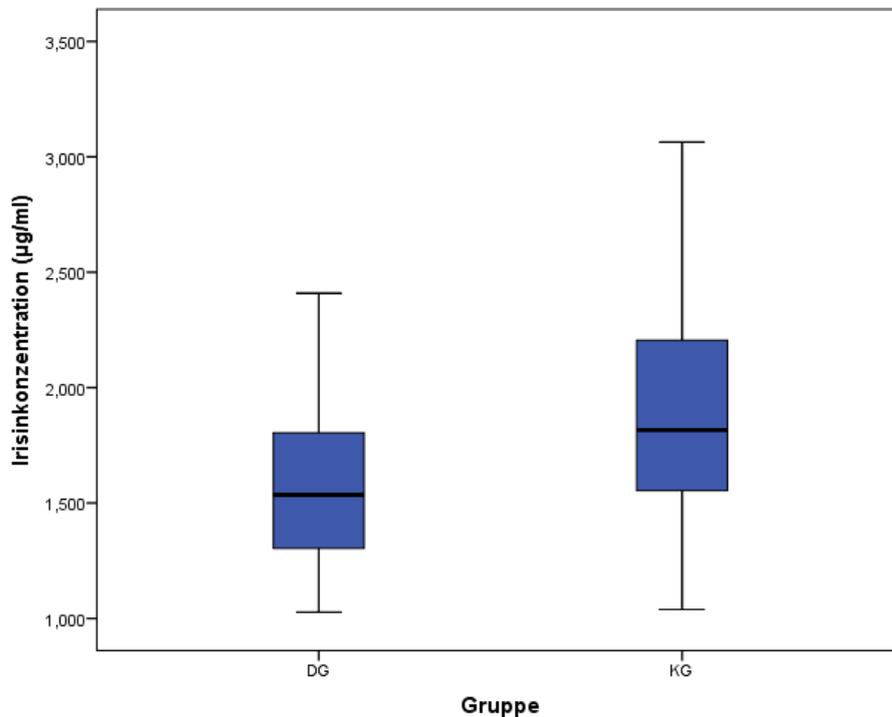


Abb. 17 Boxplot zur Verteilung der Irisinkonzentration im Serum der Probanden, getrennt für DG und KG

In der MAD-Studie zeigen sich bei den Probanden, bei denen die Irisinkonzentration gemessen wurde, keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Die Probanden der DG haben signifikant niedrigere Irisinwerte als die aus der KG.

4.4 Zusammenhang zwischen physischen Parametern der Muskelkraft & Arteriosklerose

Ein Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob man einen klinisch messbaren Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Muskelkraft bei Diabetikern feststellen kann. Um die Zusammenhänge zwischen der Muskulatur und arteriosklerotischen Veränderungen an den Gefäßen der Probanden darzustellen, wurden die ermittelten Werte des ABI, der IMT der Aa. Carotides und der aorto-femoralen PWG mit den anthropometrischen Daten und den physischen Parametern zur Ermittlung der Muskelkraft verglichen und getrennt für die Probanden der DG und die der KG in Korrelation gesetzt.

4.4.1 Zusammenhang innerhalb der Diabetesgruppe

A. Korrelation der Körpermasseverteilung mit den klinischen Untersuchungsergebnissen

Die Tab. 26 zeigt die Korrelationskoeffizienten und p -Werte für die Körpermasseverteilung im Vergleich zu den klinischen Tests zur Detektion einer Arteriosklerose in der MAD-Studie. Dabei ergab sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem ermittelten IMT-Wert und dem Gewicht in der DG ($p=0,013$).

Des Weiteren konnte zwischen aorto-femoraler PWG und Gewicht ebenfalls eine signifikant negative Korrelation festgestellt werden ($p=0,045$). Zwischen der Muskelmasse und der aorto-femoralen PWG zeigte sich mit einem R von $-0,187$ eine tendenzielle Korrelation ($p=0,087$).

Alle anderen Korrelationskoeffizienten lagen in der DG oberhalb des Signifikanzniveaus von $p<0,05$.

		ABI ¹	IMT ²	PWG ¹
Gewicht [kg] ¹	R	0,099	-0,272	-0,212
	P	0,380	0,013*	0,045*
	n	81	83	90
BMI [kg/m²] ¹	R	0,095	-0,156	-0,135
	P	0,401	0,159	0,204
	n	81	83	90
Muskelmasse (%) ¹	R	-0,141	0,088	-0,187
	P	0,224	0,445	0,087
	n	76	78	85
Fettmasse (%) ²	R	0,199	-0,143	0,115
	P	0,085	0,210	0,293
	n	76	78	85
Viszeralfettmasse (%) ¹	R	-0,119	0,079	-0,078
	P	0,308	0,494	0,477
	n	76	78	85

Tab. 26 Korrelation innerhalb der DG von Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen mit dem ABI, der IMT und der aorto-femoralen PWG; ^{1/2} oder ^{1/1} oder ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), p -Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;
*signifikantes Ergebnis

B. Korrelation der Tests zur Erfassung der physischen Muskelkraft mit den klinischen Untersuchungsergebnissen

Um einen direkten Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Muskelkraft zu zeigen, wurden die klinischen Untersuchungstests mit den Tests zur Erfassung physischer Parameter der Muskelkraft verglichen.

Tab. 27 zeigt eine signifikant negative Korrelation zwischen ABI und dem CRT bzw. dem TUG. Probanden aus der DG mit niedrigerem ABI brauchten signifikant mehr Zeit zur Absolvierung des CRT ($p=0,005$) und TUG ($p<0,001$). Dem entsprechend absolvierten sie auch weniger erfolgreiche Aufstehversuche ($p=0,012$).

Bei der IMT ergaben sich keine signifikanten Werte in Verbindung mit den Bewegungstests. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur Handkraft ($p=0,024$). Ein Anstieg der IMT ist in der MAD-Studie bei Diabetikern mit einer Abnahme der Handkraft assoziiert.

Bezüglich der aorto-femorale PWG waren die Korrelationen mit allen Tests zur Erfassung der physischen Muskelkraft signifikant.

Ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit war in der DG mit einer länger benötigten Zeit für den CRT ($p=0,034$) und TUG ($p=0,001$) assoziiert. Die Probanden der DG mit erhöhter aorto-femorale PWG wiesen eine geringere Handkraft auf ($p=0,003$).

		ABI	IMT	PWG
CRT [s]	R	-0,310	0,093	0,225
	p	0,005*	0,405	0,034*
	n	80	82	89
TUG [s]	R	-0,439	0,182	0,349
	p	<0,001*	0,100	0,001*
	n	81	83	90
CRT (Anzahl)	R	0,281	-0,037	-0,296
	p	0,012*	0,741	0,005*
	n	80	82	89
Handkraft [kg]	R	0,178	-0,247	-0,311
	p	0,113	0,024*	0,003*
	n	81	83	90

Tab. 27 Korrelation innerhalb der DG von CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und Handkraft mit dem ABI, der IMT und der aorto-femorale PWG, nach Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient (R), p -Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen
*signifikantes Ergebnis

In der MAD-Studie haben die Probanden mit T2DM mit geringerem Gewicht eine größere IMT und erhöhte aorto-femorale PWG.

Des Weiteren brauchen die Probanden der DG mit geringerem ABI und höherer aorto-femorale PWG mehr Zeit für den CRT und TUG.

Die Probanden der DG mit geringerer Handkraft haben eine größere IMT und höhere aorto-femorale PWG.

4.4.2 Zusammenhang innerhalb der Kontrollgruppe

A. Korrelation der Körpermasseverteilung mit den klinischen Untersuchungsergebnissen

Innerhalb der KG zeigt die Tab. 28, dass eine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen Viszeralfettmasse (%) und dem IMT-Wert besteht ($p=0,001$). Auch die aorto-femorale PWG weist eine signifikant positive Korrelation zur Viszeralfettmasse ($p=0,008$) auf.

Die Probanden der KG mit erhöhter Viszeralfettmasse hatten eine größere IMT und erhöhte aorto-femorale Flussgeschwindigkeit.

Alle anderen Korrelationen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang ($p>0,05$).

		ABI ¹	IMT ²	PWG ¹
Gewicht [kg] ¹	R	-0,001	0,024	-0,067
	P	0,991	0,847	0,580
	n	66	68	70
BMI [kg/m ²] ¹	R	-0,030	0,217	0,129
	P	0,811	0,075	0,285
	n	66	68	70
Muskelmasse (%) ¹	R	0,100	-0,078	-0,119
	P	0,429	0,529	0,328
	n	65	67	69
Fettmasse (%) ²	R	-0,102	0,001	0,072
	P	0,418	0,993	0,556
	n	65	67	69
Viszeralfettmasse (%) ¹	R	0,007	0,406	0,318
	P	0,957	0,001*	0,008*
	n	65	67	69

Tab. 28 Korrelation innerhalb der KG von Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen mit dem ABI, der IMT und der aorto-femorale PWG; ^{1/2} oder ^{1/1} oder ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), *p*-Wert (*p*) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; *signifikantes Ergebnis

B. Korrelation der Tests zur Erfassung der physischen Muskelkraft mit den klinischen Untersuchungsergebnissen

Beim Vergleich der physischen Parameter zur Erfassung der Muskelkraft mit den klinischen Untersuchungen auf Arteriosklerose zeigt die Tab. 29, dass auch innerhalb der KG Zusammenhänge bestehen.

Die IMT korrelierte signifikant mit dem TUG ($p=0,014$). Weiterhin zeigte sich zwischen IMT und CRT eine tendenzielle Korrelation ($p=0,092$).

Zwischen aorto-femorale PWG und allen Tests zur Erfassung der physischen Muskelkraft ergaben sich signifikante Korrelationen.

So brauchten die Probanden mit erhöhter aorto-femorale PWG mehr Zeit für den CRT ($p=0,002$) und TUG ($p=0,003$). Eine geringere Handkraft war ebenfalls mit einer erhöhten Flussgeschwindigkeit assoziiert ($p=0,050$). Die Assoziation zwischen aorto-femorale PWG und dem CRT nach Anzahl der erfolgreichen Aufstehversuche machte mit einem $p=0,269$ eine Ausnahme und war damit nicht signifikant. Weiterhin konnten im Gegensatz zur DG zwischen ABI und Muskelkraft keine signifikanten Zusammenhänge innerhalb der KG festgestellt werden ($p>0,05$).

		ABI	IMT	PWG
CRT [s]	R	-0,167	0,207	0,373
	p	0,183	0,092	0,002*
	n	65	67	69
TUG [s]	R	-0,129	0,296	0,352
	p	0,302	0,014*	0,003*
	n	66	68	70
CRT (Anzahl)	R	0,125	-0,097	-0,135
	p	0,321	0,434	0,269
	n	65	67	69
Handkraft [kg]	R	0,095	-0,028	-0,235
	p	0,450	0,820	0,050*
	n	66	68	70

Tab. 29 Korrelation innerhalb der KG von CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und Handkraft mit dem ABI, der IMT und der aorto-femorale PWG, nach Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient (R), p-Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen
*signifikantes Ergebnis

In der MAD-Studie haben die Probanden der KG mit höherem Viszeralfettmasse-Anteil eine größere IMT und höhere aorto-femorale PWG.
Des Weiteren brauchen die Probanden mit größerer IMT und höherer aorto-femorale PWG mehr Zeit für den TUG.
Die Probanden der KG mit höherer aorto-femorale PWG brauchen mehr Zeit für die Absolvierung des CRT und haben eine geringere Handkraft ($p \leq 0,05$).

4.5 Zusammenhänge bezüglich Irisin

Im Grundlagenteil wurde bereits erläutert, dass Irisin ein Hormon ist, welches direkt aus der Muskulatur nach Muskelarbeit sezerniert wird. Daher sollen im folgenden Abschnitt die Zusammenhänge zwischen der Muskulatur, Arteriosklerose und Irisin innerhalb des Probandenkollektives der MAD-Studie dargestellt werden.

4.5.1 Zusammenhang zwischen Irisin & Körpermasseanteil

A. Korrelation in der Diabetesgruppe

Die Tab. 30 zeigt, dass es keine signifikanten Korrelationen zwischen Irisin und den Parametern zur Körpermasseverteilung der DG gibt.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Irisinkonzentration und dem BMI zeigt mit $R = -0,286$ eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,096$), entsprechend der des Verhältnisses zwischen Irisin und der Viszeralfettmasse ($p = 0,093$).

		Gewicht [kg] ¹	BMI [kg/m ²] ¹	Muskelmasse (%) ¹	Fettmasse (%) ²	Viszeralfett- masse (%) ¹
Irisin [µg/ml] ²	R	-0,238	-0,286	0,213	-0,198	-0,288
	p	0,169	0,096	0,255	0,260	0,093
	n	35	35	35	35	35

Tab. 30 Korrelation von Irisin innerhalb der DG mit Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen; ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), p-Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen

In der MAD-Studie haben die Probanden der DG mit niedrigen BMI- und Viszeralfettwerten eine tendenziell höhere Irisinkonzentration im Serum.

B. Kontrollgruppe

In der KG wie auch in der DG brachte die Auswertung eine Tendenz zur signifikanten Korrelation zwischen Irisin und dem BMI ($p = 0,096$). Alle weiteren Korrelationskoeffizienten waren nicht signifikant. ($p > 0,05$), wie in der Tab. 31 sichtbar ist.

		Gewicht [kg] ¹	BMI [kg/m ²] ¹	Muskelmasse (%) ¹	Fettmasse (%) ²	Viszeralfett- masse (%) ¹
Irisin (µg/ml) ²	R	-0,171	-0,205	0,078	-0,087	-0,201
	p	0,334	0,096	0,660	0,626	0,255
	n	34	34	34	34	34

Tab. 31 Korrelation von Irisin innerhalb der KG mit Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen; ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), p-Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen

In der MAD-Studie haben die Probanden der KG mit niedrigem BMI tendenziell eine höhere Irisinkonzentration im Serum.

4.5.2 Zusammenhang zwischen Irisin & physischen Parametern zur Erfassung der Muskelkraft

A. Diabetesgruppe

Die Auswertung der Zusammenhänge zwischen Irisin und den physischen Parametern zur Erfassung der Muskelkraft zeigte keine signifikanten Assoziationen. Die Korrelationskoeffizienten und p -Werte sind in Tab. 32 dargestellt.

		CRT [s]	TUG [s]	CRT (Anzahl)	Handkraft (Durchschnitt)
Irisin ($\mu\text{g/ml}$)	R	-0,008	-0,253	0,114	0,068
	p	0,962	0,143	0,514	0,697
	n	35	35	35	35

Tab. 32 Korrelation von Irisin innerhalb der DG mit dem CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und der Handkraft nach Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient (R), p -Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen

B. Kontrollgruppe

Tab. 33 zeigt, dass es auch in der KG keine signifikanten Korrelationen zwischen den physischen Parametern zur Erfassung der Muskelkraft und Irisin in der KG gab.

		Chair-rising [s]	TUG [s]	Chair-rising (Anzahl)	Handkraft (Durchschnitt)
Irisin ($\mu\text{g/ml}$)	R	-0,144	-0,103	0,087	-0,043
	p	0,424	0,563	0,631	0,807
	n	33	34	33	34

Tab. 33 Korrelation von Irisin innerhalb der KG mit dem CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und der Handkraft nach Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient (R), p -Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen

In der MAD-Studie zeigen sich in der DG und KG keine signifikanten Korrelationen zwischen Irisin und den Tests zur Erfassung der Muskelkraft.

4.5.3 Zusammenhang zwischen Irisin & Arteriosklerose

A. Diabetesgruppe

Aus der Tab. 34 geht hervor, dass es in der DG der MAD-Studie einen Zusammenhang bei den Probanden zwischen der Irisinkonzentration und der aorto-femoralen PWG gibt ($p=0,007$). Dabei zeigte sich, dass eine erhöhte Flussgeschwindigkeit mit erniedrigten Irisinwerten assoziiert ist. Alle weiteren Untersuchungen waren nicht signifikant.

		ABI ¹	IMT ²	PWG ¹
Irisin [$\mu\text{g/ml}$] ²	R	0,114	-0,097	-0,446
	p	0,564	0,585	0,007*
	n	28	34	35

Tab. 34 Korrelation von Irisin innerhalb der DG mit dem ABI, der IMT aorto-femoralen PWG; ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), p -Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ***signifikantes Ergebnis**

B. Kontrollgruppe

Die Assoziation, welche sich in der DG zeigte, konnte in der KG nicht bestätigt werden. Bei den Probanden, die nicht an T2DM erkrankt waren, zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Irisinkonzentration und den klinischen Untersuchungstests. (siehe Tab. 35)

		ABI ¹	IMT ²	PWG ¹
Irisin [$\mu\text{g/ml}$] ²	R	0,117	-0,012	-0,121
	p	0,532	0,948	0,497
	n	31	32	34

Tab. 35 Korrelation von Irisin innerhalb der KG mit dem ABI, der IMT aorto-femoralen PWG; ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), p -Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen

In der MAD-Studie zeigt sich innerhalb der DG eine signifikant negative Korrelation zwischen Irisin und der aorto-femoralen PWG. Dies konnte in der KG nicht bestätigt werden.

5 Diskussion

5.1 Diskussion zum Studiendesign

5.1.1 Probandenrekrutierung

Die in die Studie eingeschlossenen Probanden wurden im Zeitraum vom November 2013 bis Mai 2015 untersucht. Insgesamt 115 Probanden (71,9%) zeigten einen Ausschnitt aus dem Patientenkollektiv des Gefäßzentrums des Klinikums Südstadt Rostock. Die restlichen 45 Probanden (28,1%) wurden in einem örtlichen Fitnessstudio rekrutiert. Da ein Vergleich von stationär behandelten Patienten mit Probanden, welche gesund sind und regelmäßig Sport treiben, eine systematische Fehlerquelle bei der Analyse der Daten darstellen könnte, wurden die Probanden der KIKG auch separat einer statistischen Analyse unterzogen. Diese Ergebnisse können im Anhang eingesehen werden.

Mit 90 Probanden (56,3%) in der DG, gegenüber 70 Probanden in der KG (43,8%) ist der T2DM überproportional häufig vertreten und damit nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung. [101] Dies wurde aber auch nicht angestrebt, da die Untersuchungen darauf hinauslaufen sollten, den Einfluss eines T2DM auf die Ergebnisse zu erforschen. Insgesamt sind 77 Probanden (48,1%) männlich und 83 Probanden (51,9%) weiblich.

Betrachtet man nur die DG, sind 44 männliche (27,5%) und 46 weibliche (28,8%) Probanden untersucht worden. Dies stimmt mit der allgemeinen Verteilung eines T2DM in der Gesamtbevölkerung überein. [35]

Die Teilnehmer der Studie wurden entweder nach Aufnahme auf das Gefäßzentrum und die Feststellung studieng geeignet zu sein direkt angesprochen, oder sie meldeten sich telefonisch auf eine Anzeige im Fitnessstudio und wurden beim Erstkontakt auf Eignung überprüft. Dadurch konnten Probanden, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten, bereits früh erkannt werden und es musste nur eine geringe Anzahl im Nachhinein ausgeschlossen werden. Insgesamt betraf das 5 Probanden (3%).

Die MAD-Studie wurde als eine Pilotstudie angelegt. Mit 160 Probanden ist die Studienpopulation klein aber ausreichend, um bei signifikanten Ergebnissen eine Aussage treffen zu können.

Des Weiteren ist die Probandenzahl mit anderen Studien, welche ähnliche Thematiken verfolgten, vergleichbar. [102–104]

Da von Anfang an jeder Proband in eine Gruppe eingeteilt wurde, ist die Studie nicht randomisiert und erhebt auch keinen Anspruch darauf.

Um die Studiengruppen besser vergleichbar zu machen, wurde darauf geachtet, sie bezüglich des Alters zu matchen.

5.1.2 Ein- & Ausschlusskriterien

Bei den Ein- und Ausschlusskriterien wurde darauf geachtet, möglichst einfach zu arbeiten. Die MAD-Studie sollte Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne T2DM untersuchen. Daher waren alle weiteren Diabetestypen ausgeschlossen. Des Weiteren mussten die Probanden zur Untersuchung der physischen Parameter mobil sein. Deshalb musste ein Minimum an Mobilität bestehen, welches bei der Rekrutierung abgeschätzt wurde. Dies stellt eine Vorselektion dar, doch wäre es nicht sinnvoll gewesen, Probanden in die Studie aufzunehmen, die die Tests zur Ermittlung physischer Parameter der Muskelkraft überhaupt nicht durchführen können, da diese Ergebnisse statistisch nicht vergleichbar gewesen wären. Die MAD-Studie hat einen präventiven Charakter und es wurde davon ausgegangen, dass Menschen ohne ein Mindestmaß an Muskelkraft kein objektives Resultat zu den ermittelten Ergebnissen beitragen würden.

Probanden mit majoren Amputationen waren ausgeschlossen, da diese ein weiteres Hindernis bei der Durchführung der Tests dargestellt hätten und im Allgemeinen die Prognose auf das Überleben des Einzelnen mit majorer Amputation schlecht ist. [105]

Ein Herzschrittmacher oder andere implantierte elektronische Geräte waren eine Kontraindikation für die Impedanz-Untersuchung und Probanden mit diesen Hilfsmitteln mussten daher ebenfalls ausgeschlossen werden.

Für die Untersuchung des ABI wurden die Fuß-Arterien untersucht. Daher konnten Probanden mit größeren Wunden an den Füßen aus organisatorischen Gründen nicht eingeschlossen werden.

Probanden mit lebeenseinschränkenden Ereignissen in den letzten 6 Monaten, wie z.B. ein akuter Myokardinfarkt oder eine Tumorerkrankung, wurden ausgeschlossen, da die Tests zur physischen Belastbarkeit ein erhöhtes Risiko für diese Probanden bedeutet hätten und metabolische Verschiebungen bei der Bestimmung der Irisinkonzentration bei diesen Personen nicht vorhersagbar gewesen wären. [106]

5.1.3 Datenverlust

Der Großteil des Probandenkollektives bestand aus Patienten, die im Rahmen Ihres Klinikaufenthaltes bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Der Klinikalltag ist sehr stringent organisiert, sodass wenig Zeit bleibt, weitere Untersuchungen durchzuführen. Daher kam es vereinzelt zu Datenverlusten, die organisatorische Gründe hatten. So hatten 143 Probanden (89,4%) vollständige Datensätze. Die Datensätze der restlichen 17 Probanden (10,6%) gingen trotzdem mit in die Berechnungen ein, um das Probandenkollektiv zu maximieren.

5.2 Diskussion der deskriptiven Statistik

5.2.1 Anthropometrische Daten

In der MAD-Studie wurde ein Alters- und Geschlechtsmatching angestrebt, welches mit einer Verteilung von 77 Männern (48,1%) und 83 Frauen (51,9%) und einer Altersverteilung von 62,5 Jahren (18,0 IQR) im Median in der Untersuchung zwischen DG und KG mit einem p -Wert von 0,105 gelang. (siehe Tab. 6 Ergebnisteil [ET])

Die Frauengruppe war im Median mit 67,0 Jahren (18,0 IQR) signifikant älter als die Männergruppe mit einem medianen Alter von 60,0 Jahren (16,0 IQR), wie in Tab. 3 (im ET) zu sehen ist ($p=0,046$).

In der Konsequenz musste davon ausgegangen werden, dass die Frauengruppe sowohl bei den klinischen Tests als auch bei den Tests zur Erfassung der Muskelkraft vergleichsweise schlechter abschneidet als die Männergruppe, da das Alter einen entscheidenden Einfluss auf diese Parameter hat. [107–109]

Hinzu kommt, dass das Alter einer der entscheidenden Risikofaktoren ist, die mit T2DM, Arteriosklerose und vermehrtem Muskelabbau sowie einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung stehen. [110–112]

Größe und Gewicht waren im Geschlechtsvergleich signifikant unterschiedlich, nicht jedoch der BMI ($p=0,524$). (siehe Tab. 3) Anders verhält es sich in der Unterscheidung des Probandenkollektives bezüglich eines T2DM. Der mediane BMI lag in der Gesamtgruppe bei $29,3 \text{ kg/m}^2$ (8,8 IQR), dabei hatten die Diabetiker aber mit einem medianen BMI von $32,2 \text{ kg/m}^2$ (10,5 IQR) signifikant höhere Werte. (siehe Tab. 6) Dies deckt sich mit der gängigen Literatur, da abdominelle Fettleibigkeit sowie ein erhöhter BMI Risikofaktoren für einen T2DM sind und eine Insulinresistenz triggern. [113] Besondere Beachtung sollte dabei die BMI-Verteilung im Probandenkollektiv der MAD-Studie finden (siehe Abb. 13). Von den 41 Probanden mit einem BMI $\geq 35,00 \text{ kg/m}^2$ hatte nur ein Proband keinen T2DM. Die Assoziation zwischen Übergewicht und T2DM kann damit in der MAD-Studie bestätigt werden. [114, 115]

Das muss allerdings ausgehend vom Standpunkt der Beurteilbarkeit einer Studie, welche die körperliche Fitness und Muskelkraft an Hand von Assessment-Tests ermittelt, sehr kritisch betrachtet werden.

Bei der Auswahl der Probanden wurde zwar darauf geachtet, möglichst vergleichbare Personen in die Studie einzuschließen, doch zeigte bereits eine Auswertung aus der SHIP-Studie, dass das Risiko, einen T2DM zu entwickeln, mit dem Anstieg des BMI und noch stärker mit dem Bauchumfang und damit mit der Visceralfettmasse zunimmt. Dabei hatten die Diabetiker in dieser Populationsstudie ebenfalls einen signifikant höheren BMI als die Menschen ohne diese Erkrankung. [116] Insofern kann davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der MAD-Studie die allgemeine Situation bezüglich der Assoziation zwischen BMI und T2DM in der regionalen Bevölkerung widerspiegelt.

Das bedeutet aber, dass durch die Bildung einer Vergleichsgruppe mit vergleichbarem BMI und ohne T2DM eine mindestens ebenso große systematische Fehlerquelle entstehen würde, wie bei der Auswertung zweier Gruppen mit signifikant unterschiedlichem BMI.

Bezüglich der Körpermasseverteilung zeigten sich zwischen Männern und Frauen signifikante Unterschiede in allen Parametern. (siehe Tab. 4)

Auch das deckt sich mit der gängigen Literatur. Männer haben einen höheren Muskelmasseanteil, Frauen einen vergleichsweise höheren Fettmasseanteil. [117] Dies ist genetisch determiniert, trotzdem sollte dabei aber beachtet werden, dass die Muskelmasse mit dem Alter abnimmt und der Fettmasseanteil ansteigt. Das ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, da die Frauengruppe signifikant älter war.

Der Viszeralfettanteil war in der Männergruppe höher als in der Frauengruppe, (siehe Tab. 4), wie auch in der DG im Vergleich zur KG. (siehe Tab. 7) Die Geschlechtsverteilung innerhalb der DG und KG war homogen, wie man der Tab. 2 (im ET) entnehmen kann. Somit kann der erhöhte Viszeralfettanteil nicht auf das Geschlecht zurückgeführt werden. Studien zeigen, dass das Viszeralfett eine große Rolle bei der Insulinresistenz und dem weiter folgenden metabolischen Ungleichgewicht im Rahmen eines T2DM spielt. [115] Die Untersuchung mit dem Körperanalysegerät wurde in einer weiteren Studie validiert. [93]

So könnte man die Überlegung anstellen, ob man Diabetiker in Verlaufskontrollen dieser Untersuchung unterzieht und die Werte mit der Progredienz ihrer Erkrankung vergleicht.

5.2.2 Klinische Untersuchungsergebnisse

Der Blutdruck wurde bei allen Probanden beidseits zeitnahe gemessen, um eventuelle Seitendifferenzen größer 15 mmHg aufzuzeigen. Eine Studie aus dem Jahr 2012 von Clark et al. zeigte, dass eine Blutdruckdifferenz >15mmHg stark mit einer Arteriosklerose assoziiert ist. [118]

Seitendifferenzen >15mmHg wurden bei sieben Probanden in der MAD-Studie gefunden. (siehe Anhang) Bei diesen Probanden wurde eine genauere Diagnostik durch das Gefäßzentrum des Klinikums Südstadt Rostock veranlasst, da dieses Symptom vor allem im Rahmen eines subclavian-steal-Syndroms oder aufgrund einer Vaskulitis auftritt, was zu einer Arteriosklerose führen kann. Beide Erkrankungen haben eine relativ geringe Prävalenz.

Trotzdem sollte weiterhin bei Verdacht auf Arteriosklerose wie auch in der Routine der Blutdruckuntersuchung in regelmäßigen Abständen der Blutdruck im Seitenvergleich gemessen werden, um Referenzwerte für eine krankheitsassoziierte Symptomatik zu haben.

Das ist nicht sehr zeitaufwendig und im Rahmen der Routinediagnostik in den meisten Gefäßzentren, natürlich auch im Gefäßzentrum des Klinikums Südstadt Rostock, fest etabliert.

Da die Blutdruckwerte einmalig gemessen wurden und auf eine Abfrage der Probanden bezüglich Nebenerkrankungen, wie z.B. arteriellem Hypertonus verzichtet wurde, ist der Blutdruckwert nur eine Momentaufnahme. Er lässt damit nur eine bedingte Interpretation zu, da Störfaktoren wie z. B. Aufregung, nicht ausgeschlossen werden können.

Dazu zeigten Negroni-Balaguide et al. (2016) in einer retrospektiven Studie an über 9000 Schulkindern, dass vier Messungen keinen signifikanten Zusammenhang in der Routinemessung brachten und der Blutdruck nach mehrmaligem Messen sank. [119]

Im Median war der MAP im Probandenkollektiv nicht erhöht, (siehe Tab. 8 und 9) wobei die derzeitigen Leitlinien keine Referenzwerte angeben und sich auf Werte zwischen 70mmHg und 105 mmHg in der vorliegenden Arbeit bezogen wird, wie es in einschlägiger Anästhesie-Literatur angegeben ist. [120]

Hsu et al. zeigten im Jahr 2015 an 2782 gesunden über 60-jährigen Probanden, dass der MAP eine bessere Aussage zum Risiko der Entwicklung eines metabolischen Syndroms zulässt, als der systolische, diastolische oder gesamte Blutdruck. [121] Diese Aussage konnte in der MAD-Studie in der Beziehung zwischen T2DM und dem Blutdruck nicht bestätigt werden.

Allerdings zeigte sich innerhalb der Aufteilung zwischen DG und KG, dass die diastolischen Werte rechts signifikant unterschiedlich waren ($p=0,010$) bzw. links die Tendenz eines Unterschiedes aufwies ($p=0,051$). (siehe Tab. 9)

Die DG hatte niedrigere diastolische Werte als die KG, damit zeigte sich, dass die DG eine größere Blutdruckamplitude hatte als die KG. Das kann ein Hinweis auf eine erhöhte Gefäßsteifigkeit sein [122] und würde auf eine verminderte Windkesselfunktion der Aorta hindeuten. Dazu passen ebenfalls die Ergebnisse der aorto-femoralen PWG innerhalb des Probandenkollektives. (siehe Tab. 16 und 17)

Es zeigte sich kein Geschlechtsunterschied, aber ein signifikanter Unterschied zwischen DG und KG ($p < 0,001$). Die aorto-femorale PWG stellt einen guten Prädiktor für ein Arteriosklerose-Risiko der großen Gefäße und ein daraus resultierendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle bei Patienten mit arteriellem Hypertonus dar. [123, 124] Untersuchungen haben gezeigt, dass die aorto-femorale PWG mit dem Alter ansteigt. [125]

Eine erhöhte aorto-femorale PWG bei T2DM gilt als unabhängiger Risikofaktor und hat häufig eine gesteigerte Mortalität zur Folge. [126, 127]

Auch bei der IMT schnitt die DG signifikant schlechter ab als die KG, wobei es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gab. (siehe Tab. 12 und 13)

Hier gehen die Untersuchungsergebnisse der MAD-Studie ebenfalls mit der gängigen Literatur konform, die aussagt, dass Diabetiker größere IMT-Werte aufweisen als Menschen ohne diese Erkrankung. Dasselbe gilt auch für die untersuchte Plaquelast. [128, 129] Innerhalb der DG traten signifikant mehr Plaques in den Carotiden auf ($p = 0,001$). (siehe Tab. 15) Bei 52 Probanden (61,9%) konnten diese nachgewiesen werden.

Studien haben außerdem gezeigt, dass die IMT wie auch die Plaquelast mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall und Myokardinfarkt als Endstadium für eine erhöhte Mortalität korrelieren. [130, 131] Ein in der Arteria Carotis diagnostizierter Plaque ist per definitionem als Arteriosklerose zu werten. [132]

Dahingegen zeigte der ABI-Wert weder geschlechtsspezifisch noch zwischen DG und KG signifikante Unterschiede. (siehe Tab. 10 und 11) Das könnte an der Auswahl des Probandenkollektives liegen, denn mit 115 Probanden (71,9%) wurde ein Großteil auf dem Gefäßzentrum des Klinikums Südstadt Rostock rekrutiert. Diese Probanden waren, soweit sie keinen Diabetes hatten, zur Abklärung einer PAVK hospitalisiert. Das ist nicht mehr klar differenzierbar und somit eine Limitation dieser Studie. Allerdings kamen 45 Probanden (28,1%) der MAD-Studie aus einem Fitnessstudio, waren ebenfalls altersgematched, aber nicht hospitalisiert. Diese Ergebnisse sind im Anhang zu finden und auch dort zeigte sich im ABI zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied in den Werten.

Die ARIC-Studie postulierte 2016 als große Populationsstudie, dass ein verminderter ABI-Wert als Risikofaktor für die Entwicklung eines T2DM gelten könnte. Unter den über 12.000 Probanden, die untersucht wurden, bekamen 3305 im Verlauf von 21 Jahren einen Diabetes mellitus. [46]

Demnach hätte die KG der MAD-Studie ebenfalls ein erhöhtes Risiko, einen Diabetes mellitus zu bekommen. Leider kann das nicht weiter verfolgt werden, weil die MAD-Studie nur einseitig ausgelegt war.

Gerhard et al. fanden bereits 1995 heraus, dass bis zu 25 % der Frauen zwischen 55 und 74 Jahren eine PAVK entwickeln. [133] Vergleicht man diese Daten mit der MAD-Studie, kann die Aussage bestätigt werden. In der Frauengruppe hatten 77,5 % Normwerte zwischen 0,91 und 1,30, bei den Männern lag der Anteil der Gesunden mit 82,1% sogar noch etwas höher, war aber nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,365$). (siehe Tab. 10) Ähnliche Ergebnisse zeigt die Auswertung in der DG und KG. Dabei muss aber beachtet werden, dass 9 der 12 Probanden, die aufgrund erhöhter ABI-Werte $>1,3$ ausgeschlossen wurden, der DG angehörten. (siehe Abb. 14) Potier et al. fanden in ihrer Studie neben einem vermindertem ABI-Wert gerade bei den Patienten mit T2DM und ABI-Werten über 1,3 ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. [98]

5.2.3 Physische Parameter der Muskelkraft

Um die Physis der Probanden zu untersuchen, wurden mit dem TUG und dem CRT zwei etablierte Tests benutzt. Des Weiteren wurde mit einem Nachbau des JAMA-Dynamometers die Handkraft gemessen. Da das arithmetische Mittel aus drei Versuchen eine bessere Genauigkeit aufweist, hatte jeder Proband drei Versuche pro Hand. Das zeigte eine Meta-Analyse von Bohannon et al. an gesunden alten Probanden, die die durchschnittliche Handkraft für verschiedene Altersgruppen ermittelte. [134] Studien haben gezeigt, dass die Handkraft Rückschlüsse auf die gesamte Körpermuskulatur zulässt [135, 136] und eine verminderte Handkraft bei älteren Menschen mit einer erhöhten Mortalität korreliert. [137]

Der TUG und der CRT sind ebenfalls validiert und kommen einzeln eingesetzt, wie auch im Rahmen verschiedener Assessment-Tests, in der Geriatrie klinisch zur Anwendung, um die individuelle Mobilität [138] oder das Sturz- und Frakturrisiko einzuschätzen. [139, 140]

Zwischen Männern und Frauen gab es bei den Untersuchungen in der Handkraft und beim CRT signifikante Unterschiede. (siehe Tab. 18 und 22)

Die Erklärung dafür deckt sich mit den Ergebnissen der relativen Muskelmasseverteilung der Geschlechter und zeigt, dass Männer mehr Kraft haben als Frauen, auch wenn hierbei wiederholt berücksichtigt werden muss, dass die Frauen innerhalb des Probandenkollektives signifikant älter waren als die Männer. Der TUG wies dahingehend keine Unterschiede auf und scheint zum Geschlechtsvergleich besser geeignet zu sein.

Eine Metaanalyse von Barry et al. aus dem Jahr 2014 zeigte jedoch, dass der TUG bei älteren Probanden deutliche Limitationen bezüglich seiner Aussagekraft zu einem erhöhten Sturzrisiko aufweist. Daher sollte davon Abstand genommen werden, diesen als einzelnen Prädiktor zu verwenden. [141]

Die DG schnitt sowohl im CRT als auch im TUG signifikant schlechter ab als die KG ($p < 0,001$). (siehe Tab. 19) Die Untersuchungen von Brodin et al aus dem Jahr 2008, welche das Dialyserisiko bei nierenerkrankten Patienten an Hand von physiologischen Bewegungstests wie z. B. TUG und CRT untersuchten, zeigten bei den an Diabetes erkrankten Patienten ähnliche Ergebnisse. [138]

An dieser Stelle muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die DG einen signifikant höheren BMI als die KG hatte und dass das einen eindeutigen Nachteil bei der Durchführung derartiger Mobilitäts-Tests für die DG darstellt. Menschen mit höherem Gewicht brauchen mehr Kraft, bei diesen Tests gleichwertige Ergebnisse wie normalgewichtige Probanden zu erreichen. Das kann man aus dem zweiten Newtonschen Gesetz ableiten. Damit müssen diese Ergebnisse sehr vorsichtig ausgewertet werden, um nicht einem systematischen Fehler zu unterliegen. Das höhere Gewicht von Diabetikern gegenüber Menschen ohne die Erkrankung ist aber nur ein Aspekt, der diese in Ihrer Physis limitiert. Deshalb ist es gerechtfertigt, diese Auswertung weiter zu verfolgen.

Auffällig ist, dass bei den Ergebnissen der Handkraftmessung keine signifikanten Unterschiede zwischen der DG und KG festgestellt werden konnten. (siehe Tab. 23) Dies widerspricht der These, dass Menschen mit T2DM eine verminderte Muskelkraft haben und unterstützt den Aspekt, dass CRT und TUG nur bedingt geeignet sind, um Gruppen mit signifikant unterschiedlichem BMI zu vergleichen, da Studien eine Assoziation zwischen der Handkraft und der restlichen Körpermuskulatur postulieren. [135, 136]

Die Assoziation zwischen Handkraft und Körpermuskulatur konnte in der MAD-Studie für den Geschlechtervergleich bestätigt werden. (siehe Tab. 18 und 22)

Beim Vergleich von DG und KG sind die Ergebnisse aufgrund der oben aufgeführten Situation aber nicht eindeutig. (siehe Tab. 19 und 23) Warum das so ist, kann nur vermutet werden. Da die DG ebenfalls einen geringeren Muskelmasseanteil als die KG aufwies, sind die Daten schwierig einzuordnen. (siehe Tab.7)

Eventuell ist die Assoziation zwischen Handkraft und restlicher Körpermuskulatur bei Diabetikern nicht mehr vorhanden. In jedem Fall sollte dieser Aspekt weiter untersucht und mit einem größeren Probandenkollektiv wiederholt werden.

Das schlechtere Abschneiden der DG im TUG kann nicht nur mit dem erhöhten Risiko für eine periphere Polyneuropathie (PNP) bei Diabetikern erklärt werden. Ijzerman et al. zeigten in ihrer Studie, dass Diabetiker mit und ohne PNP signifikant schlechtere Ergebnisse im TUG erzielten als deren Kontrollgruppe. Sie postulierten, dass die schlechteren Zeiten mit einer verminderten Muskelkraft der unteren Extremitäten assoziiert sind. Die Effekte der PNP waren nur marginal. [142]

Auch Vaz et al. kamen mit Hilfe des CRT und TUG zu dem Ergebnis, dass Diabetiker eine verminderte Muskelkraft haben. [143]

Guerrero et al. führten an 100 Diabetikern und einer Kontrollgruppe, bestehend aus 39 nicht Diabetikern, Untersuchungen zur Handkraft, TUG, Fettmasse und CRT durch. Sie kamen zu denselben Ergebnissen wie die MAD-Studie, mit der Ausnahme, dass die Diabetesgruppe von Guerrero et al. auch eine verminderte Handkraft aufwies. [144]

Die untersuchten Probanden waren alle unter 60 Jahre alt, wohingegen die Probanden der MAD-Studie im Median ein Alter von 62,5 Jahren (18,0 IQR) hatten. (siehe Tab. 3 und 6) Demnach könnte das Alter einen entscheidenden Faktor für diesen Unterschied in den beiden Studien darstellen. So zeigen doch die verschiedenen Assessment-Tests eine gute Korrelation mit der frailty (englisch für Gebrechlichkeit) im Alter. [145]

5.3 Diskussion der Zusammenhänge von Muskulatur & Arteriosklerose

5.3.1 Vergleich zwischen anthropometrischen Daten & Arteriosklerose

Ein Zusammenhang von Anthropometrie und Arteriosklerose würde die These unterstützen, dass die Muskulatur einen Einfluss auf die Progredienz dieser Erkrankung hat.

Hierbei zeigte sich in der MAD-Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem Gewicht der Diabetiker und der IMT bzw. der aorto-femorale PWG, welcher so nicht in der KG auftrat. (siehe Tab. 26 und 28)

Demnach hatten die Diabetiker der MAD-Studie mit höherem Gewicht eine verminderte aorto-femorale PWG, wie auch eine geringere IMT. Das wurde so noch nicht festgestellt und wirft viele Fragen auf.

Auch konnte kein Zusammenhang zwischen diesen Parametern und dem BMI bestimmt werden. Allgemein steht diese Aussage im Gegensatz zur gängigen Literatur, die besagt, dass Adipositas ein wichtiger Risikofaktor für eine Arteriosklerose ist. Des Weiteren hatte die DG sowohl signifikant erhöhte IMT und aorto-femorale PWG Werte und einen höheren BMI als die KG. (siehe Tab. 6, 13 und 17) Damit stellt sich die Frage, inwiefern das Gewicht einen Einfluss bei Diabetikern auf eine Arteriosklerose hat. Eine Vermutung könnte lauten, dass Diabetiker mit bereits fortgeschrittener Arteriosklerose einen vermehrten Muskelabbau haben. Das würde sich mit der Tendenz decken, welche sich zwischen Muskelmasse und aorto-femorale PWG innerhalb der DG zeigte ($p=0,087$), was wiederum als Verringerung der Muskelmasse bei Arterioskleroseprogredienz interpretiert werden kann. Dieses Ergebnis lag aber über dem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. (siehe Tab. 26)

Liu et al. kamen bei 1626 Probanden, von denen 23,37% Diabetes hatten, auf eine signifikant negative Korrelation zwischen brachial-ankle PWG und dem BMI bei den Probanden mit Diabetes. Dabei wurde keine genauere Spezifizierung des Diabetestyps vorgenommen. [146] Die Verfahren brachial-ankle PWG und aorto-femorale PWG sind ähnlich und lassen sich miteinander vergleichen. Doch konnte in der MAD-Studie keine signifikante Korrelation zum BMI ermittelt werden. (siehe Tab. 26) Das Ergebnis muss damit kritisch hinterfragt und sollte im Rahmen einer weiterführenden Studie genau untersucht werden.

Innerhalb der KG zeigte sich keine Assoziation zum Gewicht. Hier sind die Ergebnisse eindeutiger. So ist die Viszeralfettmasse mit der IMT und aorto-femorale PWG signifikant assoziiert. Höhere Viszeralfettmasse geht damit mit einer größeren IMT und erhöhten aorto-femorale PWG einher. (siehe Tab. 28)

So untersuchten Natale et al. (2009) 459 Probanden mit essentieller Hypertonie auf Arteriosklerose. Dazu nutzten sie die aorto-femorale PWG und IMT und verglichen diese Werte mit dem Bauchumfang und dem epicardialen Fettanteil.

Dabei stellte sich heraus, dass nicht der Bauchumfang, sondern die epicardiale Fettmasse mit einer höheren aorto-femoralen PWG und IMT signifikant korrelierten. [147] Die Messung der epicardialen Fettmasse mit Ultraschall benötigt einen geschulten Untersucher mit ausreichend Erfahrung.

Dazu zeigten Fernández Muñoz et al. 2014, dass das epicardiale Fett u. a. mit der Viszeralfettmasse signifikant korreliert. [148] Die Messung der Viszeralfettmasse durch Impedanz mithilfe eines Körperanalysegerätes ist einfach durchführbar und könnte daher als Prädiktor für eine Arteriosklerose bei Menschen ohne T2DM in Erwägung gezogen werden. Die Ergebnisse der MAD-Studie bezüglich eines T2DM sind dagegen widersprüchlich und bedürfen weiterer Untersuchungen mit größeren Probandenzahlen.

Des Weiteren zeigte sich in der KG zwischen BMI und IMT die Tendenz, dass erhöhte BMI-Werte auf eine größere IMT schließen lassen. (siehe Tab. 28) Diese Werte waren jedoch nicht signifikant und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Liu et al. konnten eine signifikant positive Korrelation zwischen IMT und BMI nachweisen, kamen innerhalb ihres Probandenkollektives aber zu dem Schluss, dass der Bauchumfang einen besseren Prädiktor darstellt. [146] Das widerspricht dem Ergebnis von Natale et al., welche das epicardiale Fett als besseren Prädiktor beschrieben. [147] Dieser Schlussfolgerung kann sich die MAD-Studie anschließen. In der KG konnte ein Zusammenhang zwischen Gewicht und IMT bzw. aorto-femorale PWG nicht bestätigt werden und lässt die Frage offen, ob es sich um einen Messfehler oder eine Anomalie handelt.

5.3.2 Vergleich der Tests zur Erfassung physischer Parameter von Muskelkraft & Arteriosklerose

Eine grundlegende Fragestellung der MAD-Studie ist, ob es einen messbaren Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und physischen Parametern der Muskelkraft bei Menschen mit T2DM gibt. Deshalb wurden die Tests zur Erfassung der Muskelkraft mit den Untersuchungsergebnissen auf Arteriosklerose in Korrelation gesetzt. Das wurde in dem Umfang, den die MAD-Studie untersucht hat, so noch nicht beschrieben.

Dabei hängen diese Themen eng miteinander zusammen, wie bereits im Grundlagenteil ausführlich erklärt wurde.

Saely et al. griffen 2008 eine ähnliche Thematik auf. An 747 Probanden untersuchten sie, ob der TUG als Test für die körperliche Leistungsfähigkeit mit T2DM und stabiler KHK als Arteriosklerose-Äquivalent assoziiert ist. Von den eingeschlossenen Probanden hatten 25,3 % einen diagnostizierten T2DM.

Eine Koronarsklerose wurde durch Koronarangiographie als Goldstandard für diese Diagnose ermittelt. Sie fanden heraus, dass ein T2DM, aber nicht die KHK, einen Einfluss auf die Zeit hatte, die die Probanden für die Absolvierung des TUG brauchten. [59] Dabei stimmt das Ergebnis mit dem der MAD-Studie überein, dass Diabetiker signifikant mehr Zeit für den TUG benötigen als Probanden ohne T2DM. (siehe Tab. 19)

Eine Verbindung zwischen der KHK und dem T2DM stellten Saely et al. nicht her. In dieser Studie hatten die Probanden mit T2DM, wie auch in der MAD-Studie, einen signifikant höheren BMI als die Kontrollgruppe. [59]

Hier liefert die MAD-Studie widersprüchliche Ergebnisse. Bei den Probanden der KG zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der IMT und dem TUG, nicht aber in der DG. (siehe Tab. 27 und 29) An Hand der Auswertung der Framingham-Studie wurde belegt, dass die IMT eine klare Assoziation zu einer KHK zeigt.

In der MAD-Studie hatte die DG zwar signifikant größere IMT-Werte und brauchte mehr Zeit für den TUG, eine Korrelation zwischen beiden konnte aber nur in der KG festgestellt werden. Bertoni et al. untersuchten in der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) die Assoziation zwischen physischer Aktivität und einer subklinischen Arteriosklerose an 6482 Probanden. [149]

Dazu verwendeten sie als Arteriosklerose-Marker die IMT und den ABI, wie das auch in der MAD-Studie geschah. Darüber hinaus bestimmten sie mit Hilfe einer CT die koronare Kalk-Last. Als Maß für die physische Aktivität diente ein speziell entwickelter Fragebogen zum typischen wöchentlichen Bewegungsmuster. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen verminderter körperlicher Aktivität und einem verminderten ABI bzw. einer größeren IMT innerhalb der gesamten Studienpopulation. Ein T2DM wurde in der Studie nur erfragt, und die Assoziation zu einer vergrößerten IMT konnte bei diesen Probanden nicht hergestellt werden. [149] Die MAD-Studie zeigte, dass die DG signifikant mehr Arteriosklerose hatte als die KG. (siehe Tab. 13, 15 und 17)

Des Weiteren gab es zwischen Diabetikern und nicht Diabetikern auch signifikante Unterschiede bei den erfassten Parametern der Muskelkraft. (siehe Tab. 19 und 21) Nun stellt sich die Frage, ob diese Ergebnisse zusammenhängen.

Besondere Beachtung soll dabei das Ergebnis zwischen der Anzahl der erfolgreichen Aufstehversuche und der aorto-femorale PWG bzw. dem ABI in der DG bekommen. Die Korrelation innerhalb der DG zwischen CRT und aorto-femorale PWG bzw. ABI war so stark, dass bereits eine verminderte Anzahl an Aufstehversuchen einen guten Prädiktor darstellt - das jedoch nur bei Diabetikern. (siehe Tab. 27 und 29) Um die Aufstehversuche bei einem Menschen zu zählen, bedarf es keiner komplizierten Technik. Mit einer Stoppuhr ist der Test einfach und ubiquitär durchführbar.

Bei der Untersuchung auf Korrelation dieser Parameter zeigte die aorto-femorale PWG signifikante Zusammenhänge mit den Tests zur Erfassung der Muskelkraft in beiden Gruppen. Demnach sind sowohl der CRT als auch der TUG und die Handkraft gute Parameter, um festzustellen, ob eine erhöhte aorto-femorale PWG und damit ein Risiko für eine Arteriosklerose der großen Arterien vorliegt. (siehe Tab. 27 und 29) Dahingegen gab es nur innerhalb der DG eine signifikante Korrelation zwischen dem ABI-Wert und den Tests zur Erfassung der Muskelkraft. Davon ausgenommen war die Handkraft. (siehe Tab. 27)

Diabetiker haben ein höheres Risiko, eine PAVK zu entwickeln als die Allgemeinbevölkerung. [150]

Zwar gibt es eine Assoziation zwischen der Handkraft und der Körpermuskulatur [135, 136], aber die Ergebnisse der MAD-Studie zeigen, dass der TUG und CRT für T2DM in Verbindung mit einem PAVK-Risiko spezifischer sind.

Dieser Zusammenhang gilt in der MAD-Studie aber nur für die DG. Ein Zusammenhang in der KG konnte nicht festgestellt werden. (siehe Tab. 29)

Die Korrelation zum TUG und CRT kann auch mit dem erhöhten Risiko für eine PNP bei Diabetikern zusammenhängen. Eine PNP allein erklärt diese Ergebnisse jedoch nicht hinreichend. Wie bereits beschrieben, zeigten Ijzerman et al., dass die Effekte der PNP bei T2DM nur marginal waren. [142]

Eine signifikante Korrelation zur IMT bei den Diabetikern der MAD-Studie konnte nur zur Handkraft gefunden werden. Demnach ist eine verminderte Handkraft bei Diabetikern mit einer größeren IMT assoziiert. Für dieses Ergebnis konnte in der Literatur keine vergleichbare Arbeit gefunden werden.

In der KG konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen der IMT und dem TUG ermittelt werden. Wie bereits erwähnt, gab es diesen Zusammenhang in der DG so nicht. Mit steigender IMT sinkt somit die Körperkraft und Koordination, das Sturzrisiko steigt. Dies gilt in der MAD-Studie aber nur für Probanden ohne T2DM. (siehe Tab. 27 und 29)

Unter der Voraussetzung, dass diese Ergebnisse mit einer größeren Studienpopulation wiederholt werden, kann man daraus schließen, dass für Patienten ohne T2DM im Klinikalltag der TUG ein guter Parameter dafür ist, eine Arterioskleroseprogredienz festzustellen. Denn die IMT gilt laut aktueller Guideline 2016 als Surrogatparameter für die Arteriosklerose. Der TUG ist aber einfach durchführbar und beliebig wiederholbar. Dazu konnte in der gängigen Literatur kein vergleichbares Beispiel gefunden werden.

Barrera et al. untersuchten zwar u. a. dieselben Parameter, stellten dazu aber keine Korrelation zwischen diesen her. [151] Bisher wurde dahingehend vor allem die Assoziation zwischen ABI und verschiedenen Assessment-Tests überprüft. [152] Diese Aussage konnte in der MAD-Studie nur in der DG bestätigt werden. (siehe Tab. 27 und 29) Die zentrale Fragestellung, ob es einen Zusammenhang zwischen Muskelkraft und Arteriosklerose bei Diabetikern und nicht Diabetikern gibt, kann zwar nicht allgemein beantwortet werden, aber die MAD-Studie zeigt, dass der TUG und der CRT als Prädiktoren für ein PAVK-Risiko bei Diabetikern geeignet sein können. Für Menschen ohne T2DM scheinen CRT und TUG in Verbindung mit der aorto-femorale PWG, sowie der TUG in Verbindung mit der IMT besser als Prädiktoren geeignet zu sein - alles unter dem Aspekt, dass die Ergebnisse mit einer größeren Studienpopulation wiederholt werden sollten.

Dasselbe gilt für die Handkraft als Prädiktor für eine erhöhte IMT bei Patienten mit T2DM. Die Ergebnisse zeigen, dass die aorto-femorale PWG in beiden Gruppen signifikante Korrelationen erbringen. Deshalb wird vorgeschlagen, sich weiter intensiv mit der aorto-femorale PWG und deren Beziehung zur Muskulatur zu befassen. Die Ergebnisse zeigen, dass die PWG im Zusammenhang mit den Tests zur Erfassung der Muskelkraft den etablierten Messverfahren ABI und IMT ebenbürtig, wenn nicht gar überlegen ist. Zwischen DG und KG zeigten sich bei der aorto-femorale PWG und deren Assoziation zur Muskulatur die kleinsten Unterschiede aller Messverfahren in der MAD-Studie. (siehe Tab. 27 und 29)

5.4 Diskussion zu Irisin

5.4.1 Messverfahren

Irisin ist ein von Boström et al. neu entdecktes Hormon, welches in die Klasse der Myokine eingeteilt werden kann. Derzeit bieten mehrere Anbieter ELISA-Kits für die Bestimmung der Irisinkonzentration in humanen Flüssigkeiten an. Dabei basiert das Verfahren zur Detektierung des Hormons grundsätzlich auf der Bindung an einen PAK. Bis heute ist es nicht gelungen, einen monoklonalen Antikörper herzustellen, der Irisin mit ausreichender Spezifität bindet.

Viele Publikationen haben sich seit der Entdeckung von Irisin im Jahr 2012 mit der Thematik beschäftigt und Konzentrationsbestimmungen in verschiedenen Populationen durchgeführt. Sanchis-Gomar et al untersuchten 2014 die Spannweite der Irisinkonzentration zwischen diesen Veröffentlichungen. [153]

Dabei reichte die Spannweite der durchschnittlichen Irisinwerte von 24pg/ml bis 2µg/ml. Hier reiht sich die MAD-Studie mit einem MW von 1,727 µg/ml ($\pm 0,423$ SD) am oberen Ende der ermittelten Konzentrationen ein. (siehe Tab. 24)

Sanchis-Gomar et al postulierten, dass 24pg/ml unter der Nachweisgrenze des entsprechenden Kits liegt und 2µg/ml eine zu hohe Konzentration für ein Hormon darstellt. Diese großen Unterschiede der gemessenen Irisinkonzentration zwischen den einzelnen Studien und ELISA-Kits könnte darauf hinweisen, dass die derzeit verfügbaren ELISAs zumindest teilweise zu unspezifisch sind und daher eine Kreuzaktivität mit anderen Proteinen aus dem Plasma oder Serum nicht ausgeschlossen werden kann. [153]

Aufgrund der starken Homologie der DNA-Sequenz von FNDC5 zwischen Mäusen und Menschen haben Wissenschaftler anfangs angenommen, dass Ergebnisse, die am Mausmodell erzielt wurden, auf den Menschen übertragbar sind.

Raschke et al (2013) fanden hingegen heraus, dass beim Menschen das Startcodon des FNDC5-Gens mutiert ist und damit eigentlich nur ein kürzeres Protein in kleinen Mengen synthetisiert werden kann. Dieses kürzere Protein besitzt kein Signalpeptid und besteht nur aus 50% der Irisin-Sequenz. Bei diesem Protein konnten sie keinen Browning-Effekt bei humanen Adipozyten feststellen. [154]

Das widerlegt die These, dass Irisin im Menschen gebildet wird, aber nicht vollständig, da es zahlreiche Belege für atypische Promoter-Sequenzen, so genannte open reading frames (ORF; englisch für offene Leserahmen), im humanen Genom gibt. [155, 156] Trotzdem muss die Überlegung, inwieweit Irisin bei Menschen einen messbaren Effekt hat, kritisch weiter erforscht werden.

5.4.2 Zusammenhänge zwischen Irisin & der Muskulatur

Boström et al. postulierten 2012 im Nature, dass körperliche Aktivität im Muskelgewebe die Produktion von Irisin steigert und dadurch u. a. den Stoffwechsel im Fettgewebe beeinflusst. [56] Sie vermuteten, dass infolge körperlicher Aktivität (durch PGC-1 α vermittelt) FNDC5 im Muskel produziert und Irisin nach proteolytischer Spaltung von FNDC5 ins Blut sezerniert wird. Zu diesem Schluss kamen sie aufgrund von Versuchen am Mausmodell. Auch in einer Interventionsstudie an Menschen konnten sie den Irisinanstieg im Blut nach körperlicher Aktivität nachweisen. An dieser Humanstudie nahmen acht gesunde Männer teil. Eine genaue Beschreibung der Studienteilnehmer (z. B. Definition von Gesundheit, Alter, BMI) fehlte jedoch in der Publikation.

Eine weitere Veröffentlichung befasste sich ebenfalls 2012 mit dem Einfluss von akuter körperlicher Aktivität auf die Irisinkonzentration im Blut. Huh et al. konnten bei 15 Studienteilnehmenden, darunter Frauen und Männer im Alter von $20,5 \pm 1,5$ Jahren, noch 30 Minuten nach einem Sprint eine signifikant erhöhte Irisinkonzentration feststellen. [82] Diese Ergebnisse konnten jedoch bei keiner weiteren Studie belegt werden.

Die MAD-Studie hat nicht die Auswirkung akuter körperlicher Aktivität auf die Irisinsekretion untersucht. Es handelt sich bei der vorliegenden MAD-Studie um eine einzeitige Fall-Kontrollstudie und so sind die Ergebnisse nicht direkt mit den Ergebnissen von Interventionsstudien bzw. der Auswirkung akuter körperlicher Aktivität vergleichbar. Deshalb soll hier auch nicht weiter auf diese Ergebnisse eingegangen werden.

Es zeigte sich beim vorliegenden Probandenkollektiv, dass es einen signifikanten Unterschied in der Körperzusammensetzung zwischen der DG und der KG gab ($p < 0,001$). (siehe Tab. 25)

Mit einer medianen Muskelmasse von 27,6% (6,3 IQR), lag die DG unterhalb der Norm. (siehe Tab. 7) Dies könnte ein Hinweis dafür sein, warum Diabetiker geringere Irisinkonzentrationen im Blut aufweisen als nicht Diabetiker. Das wurde in verschiedenen Studien festgestellt und konnte in der MAD-Studie bestätigt werden. [102, 103, 157]

Allerdings zeigte sich weder in der DG noch in der KG eine Korrelation zwischen der Irisinkonzentration und der Muskelmasse. (siehe Tab. 30 und 31)

Mit einem p -Wert von 0,096 für die Korrelation zwischen BMI und Irisin und einem p -Wert von 0,093 zwischen Viszeralfettanteil und Irisin in der DG erbrachten die Auswertungen einen tendenziellen Zusammenhang zwischen Körperzusammensetzung und Irisinkonzentration. (siehe Tab. 30) Dies konnte in der KG nur für den BMI bestätigt werden ($p=0,096$). (siehe Tab. 31) In allen drei Fällen war der Korrelationskoeffizient negativ, hohe BMI bzw. Viszeralfettwerte zeigten demnach tendenziell eine Assoziation mit niedrigen Irisinwerten.

Assyov et al. konnten in ihrer Studie bei 160 Probanden, von denen 50 keinen T2DM, 60 einen Prädiabetes und 50 einen T2DM hatten, u. a. einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem BMI und der Irisinkonzentration in allen Gruppen feststellen. [103] Auch Sesti et al. kamen bei ihren Probanden zu diesem Ergebnis. [104]

Es kann festgehalten werden, dass sich zwischen zirkulierendem Irisin und physischen Parametern zur Erfassung der Muskelkraft in der vorliegenden Arbeit keine Assoziation zeigte. (siehe Tab. 32 und 33) Offen bleibt, inwieweit die Irisinkonzentration mit der Muskelmasse oder der Muskelkraft in Zusammenhang steht. Dies gilt im Besonderen für die Unterschiede zwischen Diabetikern und nicht Diabetikern. Zukünftige Studien könnten andere etablierte Messverfahren zur Bestimmung der Muskelmasse anwenden. Auch eine größere Probandenzahl wäre für weitergehende Untersuchungen wünschenswert.

Aus der Literatur geht hervor, dass bis heute nicht abschließend bestätigt werden kann, inwieweit Irisin beim Menschen gebildet wird. [81]

In einer Kooperation mit dem Leibniz-Institut für Nutztierbiologie in Dummerstorf wird dieser Aspekt weiter erforscht. (Publikation ausstehend)

5.4.3 Zusammenhänge zwischen Irisin & Arteriosklerose

Wie im Ergebnisteil beschrieben, zeigte die DG bei verschiedenen Parametern zur Detektion einer Arteriosklerose signifikant schlechtere Werte als die KG. (siehe Tab. 13, 15 und 17) Bei der Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen der Irisinkonzentration im Serum und den Untersuchungsverfahren zur Messung der Arteriosklerose-Last, die in der MAD-Studie zur Anwendung kamen, zeigte sich innerhalb der DG eine Signifikanz zwischen Irisin und der aorto-femorale PWG ($p=0,007$). (siehe Tab. 34) Bei einem $R=-0,446$ kann man davon ausgehen, dass Diabetiker mit einer erhöhten aorto-femorale PWG geringere Irisinwerte aufweisen. Dieser Fakt ist in doppelter Hinsicht interessant, da die Probanden der DG gegenüber denen der KG im Median sowohl eine erhöhte aorto-femorale PWG ($p<0,001$) als auch eine geringere Irisinkonzentration hatten ($p=0,002$). (siehe Tab. 17 und 25)

Beides deckt sich mit den derzeitigen Forschungsergebnissen anderer Studien, wie bereits ausführlich beschrieben wurde.

Dieser Zusammenhang bestand nicht innerhalb der KG und es konnte auch keine weitere Arbeit zu dieser Thematik in der gängigen Literatur gefunden werden.

Eine Assoziation zwischen Irisin und der aorto-femorale PWG wurde bis heute nicht untersucht.

Andere Parameter, wie die IMT und der ABI, die in der MAD-Studie ermittelt wurden, zeigten sowohl in der DG als auch in der KG keine signifikante Korrelation mit der Irisinkonzentration. Sesti et al. fanden zwischen IMT und Irisinkonzentration eine signifikant positive Korrelation. [104]

Dabei stellt sich die Frage, ob Irisin als Marker für einen erhöhten Gefäßwiderstand bei Diabetikern dienen könnte. Angesichts der Probleme bei der Genauigkeit der Detektion der Irisinkonzentration müssen die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden.

Die These, dass Irisin als Marker für eine Arteriosklerose-Progression dienen könnte, kann nicht abschließend beantwortet werden.

Es wird empfohlen, diese Experimente zu wiederholen, sobald es validere Test-Kits zur Bestimmung der Irisinkonzentration gibt.

5.5 Limitationen

Aus den Ergebnissen der MAD-Studie können keine dynamischen Schlussfolgerungen gezogen werden, da es sich um eine einzeitige Untersuchungsabfolge handelte. Weiterführende Studien sollten dies berücksichtigen. Ein interessanter Aspekt wäre es, die Progredienz der aorto-femoralen PWG in der Assoziation mit Irisin zu vergleichen. Dazu könnte man ein Studienkollektiv einer Verlaufskontrolle unterziehen. Auch wäre es interessant, zu untersuchen, ob sich die physischen Muskelparameter in den Gruppen unterschiedlich im Verlauf der Zeit verschlechtern und inwieweit sich die Progredienz zwischen Diabetikern und nicht Diabetikern unterscheidet. In jedem Fall sollte man die Untersuchungen im Rahmen einer größeren Studie wiederholen, um die Ergebnisse der MAD-Studie zu validieren. So ist das ausgewählte Probandenkollektiv, bei dem die Irisinkonzentration gemessen wurde, mit 70 Probanden sehr klein und bedarf weiterführender Untersuchungen mit größeren Probandenzahlen.

Weitere Aspekte, die bei zukünftiger Behandlung dieser Thematik Berücksichtigung finden sollten, sind die Aufnahme des Bauchumfanges - als Surrogatparameter für abdominelle Fettleibigkeit -, Medikationen, welche die Arteriosklerose beeinflussen, sowie der Raucherstatus des Probandenkollektives. Diese Parameter stehen in starkem Zusammenhang mit einer Arteriosklerose-Progredienz bzw. hemmen nachweislich Ihren Verlauf, wie z.B. Statine, welche Plaques stabilisieren und unter deren Therapie in Studien gezeigt werden konnte, dass sie die IMT positiv beeinflussen. In dieser Studie wurde von den genannten Aspekten Abstand genommen, da es in erster Linie um einen Unterschied zwischen Patienten mit T2DM und gesunden Probanden ging und weiterführende Untersuchungen den Rahmen dieser Arbeit überzogen hätten.

5.6 Fazit und Ausblick

Abschließend kann die Aussage getroffen werden:

„Es gibt einen messbaren Zusammenhang zwischen Muskulatur, Irisin und Arteriosklerose bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus Typ II.“

Allerdings können in der Medizin meist keine absoluten Aussagen getroffen werden. So gelten die beobachteten Zusammenhänge in der MAD-Studie entweder für die gesamte Studienpopulation, wie der negative Zusammenhang zwischen Muskelkraft und aorto-femoraler PWG, oder sie gelten nur für eine bestimmte Messmethode, wie dem ABI und den Tests zur Erfassung der Muskelkraft.

Hier war das Ergebnis eindeutig und es kann empfohlen werden, hospitalisierte Diabetiker auf eine verminderte Muskelkraft zu überprüfen, um das Risiko für eine PAVK besser abschätzen zu können. Die MAD-Studie zeigt, dass Diabetiker signifikant mehr Arteriosklerose und weniger Muskelkraft haben als Menschen ohne T2DM. Eine Detektion von Risikogruppen ist wichtig und einfache Parameter, wie die Handkraft, der TUG und der CRT werden bereits vielfach zur Risiko-Stratifizierung in verschiedenen Bereichen eingesetzt. Das sollte in Zukunft auch bei Menschen mit T2DM in Bezug auf eine Arteriosklerose geschehen.

Viel wichtiger aber ist die Prävention.

Durch Gewichtsreduktion, die durch gesunde Ernährung und regelmäßige Bewegung erreicht werden kann, sinkt das individuelle Risiko, an T2DM und auch an Arteriosklerose zu erkranken. [92]

6 Zusammenfassung/Abstract

6.1 Deutsche Fassung

Die vorliegende Dissertation befasst sich an Hand der „**Muskelkraft, Arteriosklerose und Diabetes**“ - Studie (MAD) mit der Thematik, ob es einen klinisch messbaren Zusammenhang zwischen physischen Parametern zur Ermittlung der Muskelkraft und Arteriosklerose bei Menschen mit und ohne T2DM gibt. Menschen mit T2DM haben ein höheres Risiko für Arteriosklerose als die Allgemeinbevölkerung. Das konnte die MAD-Studie bestätigen. Daher ist es sinnvoll, klinisch einfach einsetzbare Untersuchungsverfahren zu finden, mit deren Hilfe man das Risiko für eine Arterioskleroseprogredienz einschätzen kann. In der MAD-Studie konnte gezeigt werden, dass die aorto-femorale PWG als Untersuchungsverfahren für eine Arteriosklerose unabhängig vom Faktor T2DM als Verfahren zur Detektierung einer Arteriosklerose gut geeignet ist. Diese Untersuchungsmethode zeigte mit den Tests zur Ermittlung physischer Parameter der Muskelkraft die besten Zusammenhänge innerhalb der MAD-Studie. Diese Tests können als Werkzeug zur Risikostratifizierung sehr hilfreich sein, da sie unabhängig von modernen Geräten von geschultem Personal durchgeführt werden können. Das spart wichtige Ressourcen im Klinikalltag und bringt eine Vorselektion der Patienten, die gründlicher untersucht werden müssen. Ob das Hormon Irisin dahingehend einen brauchbaren Parameter zur Erkennung von Hochrisikopatienten darstellt, konnte nicht mit abschließender Genauigkeit beantwortet werden. Zukünftige Studien werden diese Thematik wieder aufgreifen müssen. Der Zusammenhang zwischen T2DM und Arteriosklerose lässt weiter viele Fragen offen. Die MAD-Studie hat mit Ihren Ergebnissen gezeigt, dass es bei Menschen mit und ohne T2DM sinnvoll ist, den Muskelstatus zu ermitteln. Gerade weil dieses Organ und dessen endokrine Funktion noch zu wenig verstanden wird, braucht man validierte Untersuchungsverfahren, um den Status quo eines Patienten zu ermitteln. Nur so kann man Rückschlüsse aus den Ergebnissen ziehen und weitere Zusammenhänge erkennen.

6.2 English version

The present Dissertation deals with the question of whether there is a clinically measurable correlation between physical parameters for the determination of muscular strength and arteriosclerosis in humans with and without T2DM on the basis of the "muscular strength, arteriosclerosis and diabetes" study (MAD). People with T2DM have a higher risk of arteriosclerosis than the general population. This was confirmed by the MAD study. Therefore, it is useful to find clinically easy-to-use examination methods that can be used to assess the risk of arteriosclerosis progression. In the MAD study it was shown that the aorto-femoral PWV is a suitable method for the detection of atherosclerosis. This investigation method showed the best correlations within the MAD study with the tests for the determination of physical parameters of the muscular strength. These tests can be very helpful as a tool for risk assessment because they can be carried out by trained personnel independent of modern equipment. This saves important resources in the clinic day and brings a preselection of the patients, which must be examined more thoroughly. Whether the hormone Irisin is a useful parameter for the detection of high-risk patients could not be answered with final accuracy. Future studies will have to tackle this issue again. The relationship between T2DM and arteriosclerosis leaves many questions open. The MAD study showed with its results that it is useful for people with and without T2DM to determine the muscle status. Precisely because this organ and its endocrine function is still understood not well enough, validated examination procedures are needed to determine the status quo of a patient. Only in this way can conclusions be drawn from the results and further connections can be identified.

7 Quellenverzeichnis

1. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E et al. (2005) Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol* 162(8): 764–773. doi: 10.1093/aje/kwi274
2. Löwel (2006) Herzinfarkt und koronare Sterblichkeit in Süddeutschland. *Deutsches Ärzteblatt*
3. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S et al. (2008) Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 52(4): 255–262. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.051
4. Naghavi M (2007) Preventive Cardiology: the SHAPE of the future. A Synopsis from the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Herz* 32(5): 356–361. doi: 10.1007/s00059-007-3038-4
5. Klages C (2015) S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
6. McEniery CM, McDonnell BJ, So A et al. (2009) Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 53(3): 524–531. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126615
7. Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340(2): 115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
8. Sucker C, Lanzer P (2000) Arteriosklerose und Mediasklerose. Eine Gegenüberstellung zweier kalzifizierender Gefässerkrankungen (Arteriosclerosis and media sclerosis. A comparison of 2 calcifying vascular diseases). *Med Klin (Munich)* 95(4): 207–210
9. Deutsche Gefäßliga Arteriosklerose. <http://www.deutsche-gefaessliga.de/index.php/gefaesserkrankungen/arteriosklerose>. Accessed 29 Jan 2017
10. Mehnert H((1997) Herz, Gefäße und Diabetes: Das metabolische Syndrom im Blickfeld von Kardiologie und Diabetologie, 1st edn. Medikon
11. MITCHELL JR, SCHWARTZ CJ (1962) Relationship between arterial disease in different sites. A study of the aorta and coronary, carotid, and iliac arteries. *Br Med J* 1(5288): 1293–1301
12. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD et al. (1997) The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 2(3): 221–226. doi: 10.1177/1358863X9700200310
13. Allam AH, Mandour Ali MA, Wann LS et al. (2014) Atherosclerosis in ancient and modern Egyptians: the Horus study. *Glob Heart* 9(2): 197–202. doi: 10.1016/j.gheart.2014.03.2454
14. Buja LM (2014) Nikolai N. Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 23(3): 183–184. doi: 10.1016/j.carpath.2013.12.004

15. Steinberg D (2002) Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 8(11): 1211–1217. doi: 10.1038/nm1102-1211
16. Fruchart J-C, Nierman MC, Stroes ESG et al. (2004) New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 109(23 Suppl 1): III15-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000131513.33892.5b
17. Vanepps JS, Vorp DA (2007) Mechano-pathobiology of atherogenesis: a review. *J Surg Res* 142(1): 202–217. doi: 10.1016/j.jss.2006.11.001
18. Haust MD (1977) Myogenic foam cells in explants of fatty dots and streaks from rabbit aorta. Morphological studies. *Atherosclerosis* 26(4): 441–464
19. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A et al. (1990) Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 85(4): 1260–1266. doi: 10.1172/JCI114562
20. Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D et al. (1984) The role of endothelial injury and platelet and macrophage interactions in atherosclerosis. *Circulation* 70(5 Pt 2): III77-82
21. Amento EP, Ehsani N, Palmer H et al. (1991) Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 11(5): 1223–1230
22. Sherry B, Cerami A (1988) Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *J Cell Biol* 107(4): 1269–1277
23. Lee RT, Libby P (1997) The Unstable Atheroma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17(10): 1859–1867. doi: 10.1161/01.ATV.17.10.1859
24. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW et al. (1994) Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 94(6): 2493–2503. doi: 10.1172/JCI117619
25. Libby P (2001) Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 104(3): 365–372. doi: 10.1161/01.CIR.104.3.365
26. Richardson PD, Davies MJ, Born GV (1989) Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 2(8669): 941–944
27. Haverich A (2017) A Surgeon's View on the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation* 135(3): 205–207. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025407
28. Estabragh ZR, Mamas MA (2013) The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol* 167(6): 2397–2403. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.274
29. Jalaludin B, Cowie C (2014) Particulate air pollution and cardiovascular disease--it is time to take it seriously. *Rev Environ Health* 29(1-2): 129–132. doi: 10.1515/reveh-2014-0031
30. Terra SG, Vincent J (2015) Type 2 Diabetes: Progress Made but Still a Long Road to Travel to Reduce Disease Burden. *Clin Pharmacol Ther* 98(2): 108–111. doi: 10.1002/cpt.154
31. Alberti K, Zimmet PZ (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. *Diabet. Med.* 15(7): 539–553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3.0.CO;2-S
32. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ (2011) The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 8(4): 228–236. doi: 10.1038/nrendo.2011.183
 33. Kerner W, Brückel J (2015) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 10(S 02): S98-S101. doi: 10.1055/s-0035-1553578
 34. Roglic G (2016) Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, Switzerland
 35. International Diabetes Federation (2015) *IDF Diabetes Atlas*. seventh edition
 36. {International Diabetes Federation 2015 #1; 4Deutsche Diabetes Gesellschaft 2015 #16}
 37. Muhlenbruch K, Ludwig T, Jeppesen C et al. (2014) Update of the German Diabetes Risk Score and external validation in the German MONICA/KORA study. *Diabetes Res Clin Pract* 104(3): 459–466. doi: 10.1016/j.diabres.2014.03.013
 38. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD et al. (1991) Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34(6): 416–422
 39. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. (1996) Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39(12): 1577–1583
 40. Haller H, Leonhardt W, Moser W et al. (1973) Beziehungen des Blutdruckes zum Gewichtsindex und zu metabolischen Parametern (Relation of blood pressure to the body weight index and to metabolic parameters). *Z Gesamte Inn Med* 28(14): Suppl:211-3
 41. Reaven GM (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37(12): 1595–1607
 42. Haring HU, Mehnert H (1993) Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle. *Diabetologia* 36(3): 176–182
 43. DeFronzo RA (1988) Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37(6): 667–687
 44. Manoel-Caetano FS, Xavier DJ, Evangelista AF et al. (2012) Gene expression profiles displayed by peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes mellitus focusing on biological processes implicated on the pathogenesis of the disease. *Gene* 511(2): 151–160. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.090
 45. Mehnert H (2015) Ein halbes Jahrhundert Diabetologie – Zur Epidemiologie und Frühdiagnose des Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 10(01): 43–44. doi: 10.1055/s-0034-1397647
 46. Hua S, Loehr LR, Tanaka H et al. (2016) Ankle-brachial index and incident diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Cardiovasc Diabetol* 15(1): 163. doi: 10.1186/s12933-016-0476-4

47. Amutha A, Anjana RM, Venkatesan U et al. (2017) Incidence of complications in young-onset diabetes: Comparing type 2 with type 1 (the young diab study). *Diabetes Res Clin Pract* 123: 1–8. doi: 10.1016/j.diabres.2016.11.006
48. Renate Lüllmann-Rauch (2009) *Taschenlehrbuch Histologie*, 3. Auflage. Thieme
49. Hogrel J-Y, Barnouin Y, Azzabou N et al. (2015) NMR imaging estimates of muscle volume and intramuscular fat infiltration in the thigh: variations with muscle, gender, and age. *Age (Dordr)* 37(3): 9798. doi: 10.1007/s11357-015-9798-5
50. Hirani V, Blyth F, Naganathan V et al. (2015) Sarcopenia Is Associated With Incident Disability, Institutionalization, and Mortality in Community-Dwelling Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Med Dir Assoc* 16(7): 607–613. doi: 10.1016/j.jamda.2015.02.006
51. Vetrano DL, Landi F, Volpato S et al. (2014) Association of sarcopenia with short- and long-term mortality in older adults admitted to acute care wards: results from the CRIME study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(9): 1154–1161. doi: 10.1093/gerona/glu034
52. Chang S-F, Lin P-L (2016) Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Association of Sarcopenia With Mortality. *Worldviews Evid Based Nurs* 13(2): 153–162. doi: 10.1111/wvn.12147
53. Chuang S-Y, Chang H-Y, Lee M-S et al. (2014) Skeletal muscle mass and risk of death in an elderly population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24(7): 784–791. doi: 10.1016/j.numecd.2013.11.010
54. Karstoft K, Pedersen BK (2016) Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19(4): 270–275. doi: 10.1097/MCO.0000000000000283
55. Halmos T, Suba I (2014) A vazizomzat szekretoros mukodesenek szerepe az anyagcsereben es az energiaforgalomban (The secretory function of skeletal muscles and its role in energy metabolism and utilization). *Orv Hetil* 155(37): 1469–1477. doi: 10.1556/OH.2014.29959
56. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP et al. (2012) A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481(7382): 463–468. doi: 10.1038/nature10777
57. Boa BCS, Yudkin JS, van Hinsbergh VWM et al. (2017) Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. *Br J Pharmacol*. doi: 10.1111/bph.13732
58. Li F, Li Y, Duan Y et al. (2016) Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev*. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.10.003
59. Saely CH, Dyballa T, Vonbank A et al. (2008) Type 2 diabetes but not coronary atherosclerosis is an independent determinant of impaired mobility in angiographed coronary patients. *Diabetes Res Clin Pract* 82(2): 185–189. doi: 10.1016/j.diabres.2008.08.007
60. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L et al. (2013) Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc* 14(8): 585–592. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.006

61. Petrofsky J, Prowse M, Remigio W et al. (2009) The use of an isometric handgrip test to show autonomic damage in people with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 11(6): 361–368. doi: 10.1089/dia.2008.0094
62. Yang EJ, Kim B-R, Shin HI et al. (2012) Use of the international classification of functioning, disability and health as a functional assessment tool for breast cancer survivors. *J Breast Cancer* 15(1): 43–50. doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.43
63. Kurtz ME, Given B, Kurtz JC et al. (1994) The interaction of age, symptoms, and survival status on physical and mental health of patients with cancer and their families. *Cancer* 74(7 Suppl): 2071–2078
64. Dalamaga M (2013) Interplay of adipokines and myokines in cancer pathophysiology: Emerging therapeutic implications. *World J Exp Med* 3(3): 26–33. doi: 10.5493/wjem.v3.i3.26
65. Papataxiarchis E, Panagiotakos DB, Notara V et al. (2016) Physical Activity Frequency on the 10-Year Acute Coronary Syndrome (ACS) Prognosis; The Interaction With Cardiovascular Disease History and Diabetes Mellitus: The GREECS Observational Study. *J Aging Phys Act* 24(4): 624–632. doi: 10.1123/japa.2015-0267
66. Francesconi C, Lackinger C, Weitgasser R et al. (2016) Körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Physical activity and exercise training in the prevention and therapy of type 2 diabetes mellitus). *Wien Klin Wochenschr* 128 Suppl 2: S141-5. doi: 10.1007/s00508-015-0923-3
67. Handschin C, Spiegelman BM (2008) The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 454(7203): 463–469. doi: 10.1038/nature07206
68. Pedersen BK (2009) The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol* 587(Pt 23): 5559–5568. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515
69. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S et al. (2017) Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol (Oxf)* 219(2): 362–381. doi: 10.1111/apha.12686
70. Magnusson SP, Simonsen EB, Dyhre-Poulsen P et al. (1996) Viscoelastic stress relaxation during static stretch in human skeletal muscle in the absence of EMG activity. *Scand J Med Sci Sports* 6(6): 323–328
71. Pedersen BK, Febbraio MA (2012) Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 8(8): 457–465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49
72. Pedersen BK, Febbraio MA (2007) Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol* (1985) 102(2): 814–816. doi: 10.1152/jappphysiol.01208.2006
73. Pedersen BK (2011) Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun* 25(5): 811–816. doi: 10.1016/j.bbi.2011.02.010
74. Henriksen T, Green C, Pedersen BK (2012) Myokines in myogenesis and health. *Recent Pat Biotechnol* 6(3): 167–171
75. Weigert C, Lehmann R, Hartwig S et al. (2014) The secretome of the working human skeletal muscle--A promising opportunity to combat the metabolic disaster? *Prot. Clin. Appl.* 8(1-2): 5–18. doi: 10.1002/prca.201300094

76. Pedersen L, Hojman P (2012) Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte* 1(3): 164–167. doi: 10.4161/adip.20344
77. Raschke S, Eckel J (2013) Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm* 2013: 320724. doi: 10.1155/2013/320724
78. Gorgens SW, Eckardt K, Jensen J et al. (2015) Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Prog Mol Biol Transl Sci* 135: 313–336. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.002
79. Iizuka K, Machida T, Hirafuji M (2014) Skeletal muscle is an endocrine organ. *J Pharmacol Sci* 125(2): 125–131
80. Ruas JL, White JP, Rao RR et al. (2012) A PGC-1alpha isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *Cell* 151(6): 1319–1331. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.050
81. Albrecht E, Norheim F, Thiede B et al. (2015) Irisin - a myth rather than an exercise-inducible myokine. *Sci Rep* 5: 8889. doi: 10.1038/srep08889
82. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V et al. (2012) FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 61(12): 1725–1738. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002
83. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL et al. (2013) FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 8(4): e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563
84. Wu J, Bostrom P, Sparks LM et al. (2012) Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 150(2): 366–376. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016
85. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K et al. (2013) Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism* 62(8): 1037–1044. doi: 10.1016/j.metabol.2013.04.008
86. Matteis R de, Lucertini F, Guescini M et al. (2013) Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23(6): 582–590. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.013
87. Gamas L, Matafome P, Seica R (2015) Irisin and Myonectin Regulation in the Insulin Resistant Muscle: Implications to Adipose Tissue: Muscle Crosstalk. *J Diabetes Res* 2015: 359159. doi: 10.1155/2015/359159
88. Rodriguez-Flores M, Rodriguez-Saldana J, Cantu-Brito C et al. (2013) Prevalence and severity of atherosclerosis in different arterial territories and its relation with obesity. *Cardiovasc Pathol* 22(5): 332–338. doi: 10.1016/j.carpath.2013.01.008
89. Kommuri NVA, Zalawadiya SK, Veeranna V et al. (2016) Association between various anthropometric measures of obesity and markers of subclinical atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 14(1): 127–135. doi: 10.1586/14779072.2016.1118346
90. Abdullah A, Stoelwinder J, Shortreed S et al. (2011) The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. *Public Health Nutr* 14(1): 119–126. doi: 10.1017/S1368980010001813

91. Lovren F, Teoh H, Verma S (2015) Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol* 31(2): 177–183. doi: 10.1016/j.cjca.2014.11.031
92. Chin S-H, Kahathuduwa CN, Binks M (2016) Physical activity and obesity: What we know and what we need to know. *Obes Rev* 17(12): 1226–1244. doi: 10.1111/obr.12460
93. Bosy-Westphal A, Later W, Hitze B et al. (2008) Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. *Obes Facts* 1(6): 319–324. doi: 10.1159/000176061
94. Dagan SS, Segev S, Novikov I et al. (2013) Waist circumference vs body mass index in association with cardiorespiratory fitness in healthy men and women: a cross sectional analysis of 403 subjects. *Nutr J* 12: 12. doi: 10.1186/1475-2891-12-12
95. Koster A, Visser M, Simonsick EM et al. (2010) Association between fitness and changes in body composition and muscle strength. *J Am Geriatr Soc* 58(2): 219–226. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02681.x
96. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K et al. (2011) Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 41(1): 110–116. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.09.020
97. Dreyer M (2011) Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Mikrozirkulationsstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus (Peripheral artery disease and disorders of microcirculation in patients with diabetes mellitus). *Internist (Berl)* 52(5): 533–538. doi: 10.1007/s00108-010-2734-y
98. Potier L, Roussel R, Labreuche J et al. (2015) Interaction between diabetes and a high ankle-brachial index on mortality risk. *Eur J Prev Cardiol* 22(5): 615–621. doi: 10.1177/2047487314533621
99. Anke Erika Bürgelt (2013) Untersuchung von quantitativen Markern für die periphere arterielle Verschlusskrankheit: Pulswellengeschwindigkeitsmessung, Knochendichtemessung und Bestimmung des Calcium-Phosphat-Produktes
100. WHO (2000) Obesity: Preventing and managing the global Epidemic
101. Deutsche Diabetes Gesellschaft (2015) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes
102. Hu W, Wang R, Li J et al. (2016) Association of irisin concentrations with the presence of diabetic nephropathy and retinopathy. *Ann Clin Biochem* 53(Pt 1): 67–74. doi: 10.1177/0004563215582072
103. Assyov Y, Gateva A, Tsakova A et al. (2016) Irisin in the Glucose Continuum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 124(1): 22–27. doi: 10.1055/s-0035-1564130
104. Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV et al. (2014) High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol* 51(5): 705–713. doi: 10.1007/s00592-014-0576-0
105. Jones WS, Patel MR, Dai D et al. (2013) High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J* 165(5): 809-15, 815.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.002

106. Aydin S, Kuloglu T, Ozercan MR et al. (2016) Irisin immunohistochemistry in gastrointestinal system cancers. *Biotech Histochem* 91(4): 242–250. doi: 10.3109/10520295.2015.1136988
107. Frederiksen H, Hjelmborg J, Mortensen J et al. (2006) Age trajectories of grip strength: cross-sectional and longitudinal data among 8,342 Danes aged 46 to 102. *Ann Epidemiol* 16(7): 554–562. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.10.006
108. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM et al. (1995) Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 332(9): 556–561. doi: 10.1056/NEJM199503023320902
109. Charlier R, Mertens E, Lefevre J et al. (2015) Muscle mass and muscle function over the adult life span: a cross-sectional study in Flemish adults. *Arch Gerontol Geriatr* 61(2): 161–167. doi: 10.1016/j.archger.2015.06.009
110. Kuswardhani RAT, Suastika K (2010) Age and homocystein were risk factor for peripheral arterial disease in elderly with type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Indones* 42(2): 94–99
111. Buch A, Carmeli E, Boker LK et al. (2016) Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age — An overview. *Experimental Gerontology* 76: 25–32. doi: 10.1016/j.exger.2016.01.008
112. Vishram JKK (2014) Prognostic interactions between cardiovascular risk factors. *Dan Med J* 61(7): B4892
113. Mohammad S, Ahmad J (2016) Management of obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Metab Syndr* 10(3): 171–181. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.017
114. Anjana M, Sandeep S, Deepa R et al. (2004) Visceral and central abdominal fat and anthropometry in relation to diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care* 27(12): 2948–2953
115. McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie JE et al. (1992) Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in south Asians and Europeans. *Diabetologia* 35(8): 785–791
116. Hartwig S, Kluttig A, Tiller D et al. (2016) Anthropometric markers and their association with incident type 2 diabetes mellitus: which marker is best for prediction? Pooled analysis of four German population-based cohort studies and comparison with a nationwide cohort study. *BMJ Open* 6(1): e009266. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009266
117. Tseng LA, Delmonico MJ, Visser M et al. (2014) Body composition explains sex differential in physical performance among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(1): 93–100. doi: 10.1093/gerona/glt027
118. Clark CE, Taylor RS, Shore AC et al. (2012) Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379(9819): 905–914. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61710-8
119. Negroni-Balasquide X, Bell CS, Samuel J et al. (2016) Is one measurement enough to evaluate blood pressure among adolescents? A blood pressure screening experience in more than 9000 children with a subset comparison of auscultatory to mercury measurements. *J Am Soc Hypertens* 10(2): 95–100. doi: 10.1016/j.jash.2015.12.001

120. Am Schulte Esch J, Bause H, Bein B (2011) *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
121. Hsu C-H, Chang J-B, Liu I-C et al. (2015) Mean arterial pressure is better at predicting future metabolic syndrome in the normotensive elderly: a prospective cohort study in Taiwan. *Prev Med* 72: 76–82. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.12.036
122. Nurnberger J, Kribben A, Philipp T et al. (2007) Die arterielle Compliance (Gefasssteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose (Arterial compliance (stiffness) as a marker of subclinical atherosclerosis). *Herz* 32(5): 379–386. doi: 10.1007/s00059-007-3030-z
123. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. (2002) Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 39(1): 10–15
124. Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. (2003) Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 34(5): 1203–1206. doi: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64
125. Schimmler W (1965) Untersuchungen zu Elastizitätsproblemen der Aorta. (Statistische Korrelation der Pulswellengeschwindigkeit zu Alter, Geschlecht und Blutdruck) (Studies on the elasticity of the aorta. (Statistical correlation of the pulse wave velocity to age, sex and blood pressure)). *Arch Kreislaufforsch* 47(3): 189–233
126. Shoji T, Emoto M, Shinohara K et al. (2001) Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12(10): 2117–2124
127. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. (2002) Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 106(16): 2085–2090
128. Rubinat E, Marsal JR, Vidal T et al. (2016) Subclinical Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cardiovasc Nurs* 31(2): E1-7. doi: 10.1097/JCN.000000000000236
129. Bartman W, Pierzchala K (2012) Clinical determinants of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2. *Neurol Neurochir Pol* 46(6): 519–528
130. Kawai T, Ohishi M, Takeya Y et al. (2013) Carotid plaque score and intima media thickness as predictors of stroke and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res* 36(10): 902–909. doi: 10.1038/hr.2013.61
131. Thompson T, Shields KJ, Barinas-Mitchell E et al. (2015) Calcified carotid artery plaques predict cardiovascular outcomes in the elderly. *J Hypertens* 33(4): 810-7; discussion 817. doi: 10.1097/HJH.0000000000000488
132. Catapano AL, Graham I, Backer G de et al. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37(39): 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
133. Gerhard M, Baum P, Raby KE (1995) Peripheral arterial-vascular disease in women: prevalence, prognosis, and treatment. *Cardiology* 86(4): 349–355

134. Bohannon RW, Bear-Lehman J, Desrosiers J et al. (2007) Average grip strength: a meta-analysis of data obtained with a Jamar dynamometer from individuals 75 years or more of age. *J Geriatr Phys Ther* 30(1): 28–30
135. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L et al. (2003) Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc* 51(5): 636–641
136. Rantanen T, Era P, Heikkinen E (1994) Maximal isometric strength and mobility among 75-year-old men and women. *Age Ageing* 23(2): 132–137
137. Ling CHY, Taekema D, Craen AJM de et al. (2010) Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *CMAJ* 182(5): 429–435. doi: 10.1503/cmaj.091278
138. Brodin E, Ljungman S, Sunnerhagen KS (2008) Rising from a chair: a simple screening test for physical function in predialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 42(3): 293–300. doi: 10.1080/00365590701797556
139. Schober H-C, Maass K, Maass C et al. (2011) Wertigkeit von Sturzrisikotests bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Value of fall-risk tests for patients with rheumatoid arthritis). *Z Rheumatol* 70(7): 609–614. doi: 10.1007/s00393-011-0836-0
140. Murphy K, Lowe S (2013) Improving fall risk assessment in home care: interdisciplinary use of the Timed Up and Go (TUG). *Home Healthc Nurse* 31(7): 389-96; quiz 396-8. doi: 10.1097/NHH.0b013e3182977cdc
141. Barry E, Galvin R, Keogh C et al. (2014) Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 14: 14. doi: 10.1186/1471-2318-14-14
142. IJzerman TH, Schaper NC, Melai T et al. (2012) Lower extremity muscle strength is reduced in people with type 2 diabetes, with and without polyneuropathy, and is associated with impaired mobility and reduced quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 95(3): 345–351. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.026
143. Vaz MM, Costa GC, Reis JG et al. (2013) Postural control and functional strength in patients with type 2 diabetes mellitus with and without peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 94(12): 2465–2470. doi: 10.1016/j.apmr.2013.06.007
144. Guerrero N, Bunout D, Hirsch S et al. (2016) Premature loss of muscle mass and function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 117: 32–38. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.011
145. Gill TM, Williams CS, Tinetti ME (1995) Assessing risk for the onset of functional dependence among older adults: the role of physical performance. *J Am Geriatr Soc* 43(6): 603–609
146. Liu Y, Qi L-t, Ma W et al. (2014) Correlation between anthropometric parameters and arteriosclerosis biomarker in the middle-aged and the elderly. *Beijing Da Xue Xue Bao* 46(3): 455–459
147. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R et al. (2009) Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 10(4): 549–555. doi: 10.1093/ejechocard/jep002

148. Fernandez Munoz MJ, Basurto Acevedo L, Cordova Perez N et al. (2014) Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 67(6): 436–441. doi: 10.1016/j.rec.2013.10.011
149. Bertoni AG, Whitt-Glover MC, Chung H et al. (2009) The association between physical activity and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 169(4): 444–454. doi: 10.1093/aje/kwn350
150. Bosevski M (2012) Peripheral arterial disease and diabetes. *Prilozi* 33(1): 65–78
151. Barrera G, Cases T, Bunout D et al. (2014) Associations between socioeconomic status, aging and functionality among older women. *Geriatr Nurs.* doi: 10.1016/j.gerinurse.2014.08.012
152. Gohil RA, Mockford KA, Mazari F et al. (2013) Balance impairment, physical ability, and its link with disease severity in patients with intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 27(1): 68–74. doi: 10.1016/j.avsg.2012.05.005
153. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H et al. (2014) Inconsistency in circulating irisin levels: what is really happening? *Horm Metab Res* 46(8): 591–596. doi: 10.1055/s-0033-1363283
154. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H et al. (2013) Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 8(9): e73680. doi: 10.1371/journal.pone.0073680
155. Sheshukova EV, Shindyapina AV, Komarova TV et al. (2016) "Matreshka" Genes with Alternative Reading Frames. *Genetika* 52(2): 146–163
156. Wethmar K (2014) The regulatory potential of upstream open reading frames in eukaryotic gene expression. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 5(6): 765–778. doi: 10.1002/wrna.1245
157. Zhang C, Ding Z, Lv G et al. (2016) Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes* 8(1): 56–62. doi: 10.1111/1753-0407.12256

8 Thesen

1. Diabetes mellitus Typ II triggert bei Patienten unabhängig vom Alter einen Muskelabbau.
2. Ein Zusammenhang zwischen der Makroangiopathie bei Diabetes mellitus Typ II und dem Verlust an Muskelkraft findet sich bei den Probanden der MAD-Studie.
3. Die aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit als Untersuchungsverfahren zur Messung einer Arteriosklerose liefert bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ II zutreffendere Ergebnisse als bei Menschen ohne diese Erkrankung.
4. Das Myokin Irisin reagiert bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ II mit Muskelverlust und Arteriosklerose und könnte ein Parameter zur Beschreibung dieser Veränderungen sein.

9 Anhang

Materialien: und Versuchsaufbau für den Irisin ELISA

1. Reader eingestellt auf 450nm
2. Pipetten (Single- und Multi-channel)
3. Pipetten Spitzen
4. Aqua dest.
5. Microtubes für Verdünnungsreihen
6. Behältnis zum Ansetzen der Puffer
7. Automatischer Plate washer
8. Röhrchen für Verdünnungsreihen und Gleich Teilung des Standards
9. Wasserfeste Stifte in 2 Farben zur Beschriftung
10. Handschuhe
- 11.2 Flaschen Waschpuffer a 30ml (Wash Buffer 10x))
- 12.2 Flaschen Elisapuffer a 30ml (Elisa Buffer 10x)
- 13.1 Phiole Detection Antikörper a 30µl (DET)
- 14.1 Phiole HRP (konjugiertes anti-rabbit IgG) a 150µl (HRP 100x)
- 15.1 Phiole Irisin Standard a 5µg (STD)
- 16.1 Flasche TMB Substrat Lösung 12ml (10ml benötigt)(TMB)
- 17.1 Flasche Stop Lösung 12ml (10ml benötigt) (STOP)
- 18.2 Platesealer (Plastikfolien)
- 19.1 Platte mit rekombinantem Irisin Protein (6-16 Streifen)

Vorbereitung: Lösungen ansetzen

- Waschpuffer 10X:60ml (beide Flasche)
+ 540ml Aqua dest. = 600ml Waschpuffer 1x → 240ml benötigt
 - Elisapuffer 10X:20ml
+ 180ml Aqua dest. = 200ml Elisapuffer 1x → 100ml benötigt
 - DET (Antikörper) Verdünnung 1:625 :16mikroliter DET
+ 10ml Elisapuffer 1x → 5ml benötigt
 - HRP 100X: 100µl + 10ml Elisapuffer (1:100) 1x → 10ml benötigt
 - Irisin Standard(STD): 5µg + 1ml Aqua dest. = 5µg/ml (STD)
- **gut vermischen und 15 Minuten stehen lassen;**
vor Benutzung nochmals vermischen
(kann bei -20°C aufbewahrt werden)

Verdünnungsreihe Standards:

Verdünnung	Standard	Elisapuffer 1X	Bezeichnung
5 µg/ml	1 ml (5µg/ml)		S1
2,5 µg/ml	300µl (5µg/ml)	+ 300µl	S2
1 µg/ml	200µl (2,5µg/ml)	+ 300µl	S3
0,5 µg/ml	300µl (1µg/ml)	+ 300µl	S4
0,25 µg/ml	300µl (0,5µg/ml)	+ 300µl	S5
0,1 µg/ml	200µl (0,25µg/ml)	+ 300µl	S6
0,01 µg/ml	50µl (0,1µg/ml)	+ 450µl	S7
0,001 µg/ml	50µl (0,01µg/ml)	+ 450µl	S8
Leewert (o)		500µl	LW

Verdünnung Serumprobe :

- 70 Proben → je 2 pro Person (A Probe wird zur Bestimmung benutzt)
- Serum /Elisapuffer 1 : 4 (d. h.: 1+3 = 4)
- 50µl Serum + 150µl Elisapuffer = 200µl verdünntes Serum → *50/100µl benötigt*

Versuchsaufbau:

Bezeichnung	Menge	Lokalisation
2x Leer-Wert (LW)	2 Wells	A1 – A2
2x Standards (STD)	16 Wells	B1 – A4
70 Neuproben (einzeln)	70 Wells	B3 – H11
6 Standards (einzeln)	6 Wells	A12 – F12
2 x Random (als QC)	2 Wells	G12 – H12
	Summe: 96	

Testergebnisse zu den BlutdruckdifferenzenVerteilung nach Geschlecht

			Geschlecht		Gesamt
			Männer	Frauen	
RR-Differenz sys.	0	n	49	57	106
		%	63,6	68,7	66,3
	5	n	1	1	2
		%	1,3	1,2	1,3
	10	n	21	23	44
		%	27,3	27,7	27,5
	15	n	0	1	1
		%	0,0	1,2	0,6
20	n	4	1	5	
	%	5,2	1,2	3,1	
30	n	1	0	1	
	%	1,3	0,0	0,6	
80	n	1	0	1	
	%	1,3	0,0	0,6	
Gesamt		n	77	83	160
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,509		

Systolische Blutdruckdifferenzen (in mmHg) aufgeteilt nach Geschlecht; Signifikanztestung mit Pearson-Chi²-Test

			Geschlecht		Gesamt
			Männer	Frauen	
RR-Differenz dia.	0	n	54	64	118
		%	70,1	77,1	73,8
	5	n	1	2	3
		%	1,3	2,4	1,9
	10	n	19	17	36
		%	24,7	20,5	22,5
	20	n	3	0	3
		%	3,9	0,0	1,9
Gesamt		n	77	83	160
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,254		

diastolische Blutdruckdifferenzen (in mmHg) aufgeteilt nach Geschlecht; Signifikanztestung mit Pearson-Chi²-Test

Verteilung nach Diabetes

			Gruppe		Gesamt
			DG	KG	
RR-Differenz sys.	0	n	60	46	106
		%	66,7	65,7	66,3
	5	n	2	0	2
		%	2,2	0,0	1,3
	10	n	24	20	44
		%	26,7	28,6	27,5
	15	n	1	0	1
		%	1,1	0,0	0,6
20	n	3	2	5	
	%	3,3	2,9	3,1	
30	n	0	1	1	
	%	0,0	1,4	0,6	
80	n	0	1	1	
	%	0,0	1,4	0,6	
Gesamt		n	90	70	160
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,545		

Systemische Blutdruckdifferenzen (in mmHg) aufgeteilt in Diabetesgruppe (DG) und Kontrollgruppe (KG); Signifikanztestung mit Pearson-Chi²-Test

			Gruppe		Gesamt
			DG	KG	
RR-Differenz dia.	0	n	64	54	118
		%	71,1	77,1	73,8
	5	n	3	0	3
		%	3,3	0,0	1,9
	10	n	21	15	36
		%	23,3	21,4	22,5
	20	n	2	1	3
		%	2,2	1,4	1,9
Gesamt		n	90	70	160
		%	100,0	100,0	100,0
p-Wert			0,436		

Diastolische Blutdruckdifferenzen (in mmHg) aufgeteilt in Diabetesgruppe (DG) und Kontrollgruppe (KG); Signifikanztestung mit Pearson-Chi²-Test

Verteilung nach Kieser

			Gruppe			
			DG	KHKG	KIKG	Gesamt
RR-Differenz sys.	0	n	60	13	33	106
		%	66,7	52,0	73,3	66,3
	5	n	2	0	0	2
		%	2,2	0,0	0,0	1,3
	10	n	24	10	10	44
		%	26,7	40,0	22,2	27,5
	15	n	1	0	0	1
		%	1,1	0,0	0,0	0,6
20		3	2	0	5	
		3,3	8,0	0,0	3,1	
30		0	0	1	1	
		0,0	0,0	2,2	0,6	
80		0	0	1	1	
		0,0	0,0	2,2	0,6	
Gesamt	n	90	25	45	160	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	
p-Wert			0,315			

Systemische Blutdruckdifferenzen (in mmHg) aufgeteilt in Diabetesgruppe (DG), Krankenhaus-Kontrollgruppe (KHKG) und Kieser-Kontrollgruppe (KIKG); Signifikanztestung mit Pearson-Chi²-Test

			Gruppe			
			DG	KHKG	KIKG	Gesamt
RR-Differenz dia.	0	n	64	20	34	118
		%	71,1	80,0	75,6	73,8
	5	n	3	0	0	3
		%	3,3	0,0	0,0	1,9
10	n	21	5	10	36	
	%	23,3	20,0	22,2	22,5	
20	n	2	0	1	3	
	%	2,2	0,0	2,2	1,9	
Gesamt	n	90	25	45	160	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	
p-Wert			0,780			

Diastolische Blutdruckdifferenzen (in mmHg) aufgeteilt in Diabetesgruppe (DG), Krankenhaus-Kontrollgruppe (KHKG) und Kieser-Kontrollgruppe (KIKG); Signifikanztestung mit Pearson-Chi²-Test

Testergebnisse in der KIKG

Bei dieser Aufteilung ergeben sich drei Gruppen. Davon sind 90 Probanden (56,3%) in der DG, weitere 25 Probanden (15,6%) haben keinen Diabetes und kein Kieser-Training absolviert (KHKG). Die dritte Gruppe besteht aus 45 Probanden (28,1%), die nicht an Diabetes leiden, aber mindestens 2 Jahre lang zweimal pro Woche beim Kieser-Training waren (KIKG).

	DG (n=90)	KHKG (n=25)	KIKG (n=45)	Gesamt (n=160)	p
Alter (Jahre) ¹	66,5 (17,0)	57,0 (10,0)	65,0 (20,0)	62,5 (18,0)	0,066
Größe (cm) ²	169,7 ±9,7	169,6 ±8,4	172,2 ±10,0	170,4 ±9,6	0,227
Gewicht (kg) ¹	97,3 (40,3)	79,8 (19,1)	82,1 (19,3)	87,0 (28,4)	<0,001*
BMI (kg/m²) ¹	32,2 (10,5)	27,7 (6,0)	26,8 (3,3)	29,3 (8,8)	<0,001*

Basiswerte aller Probanden getrennt für DG, KHKG, KIKG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit Kruskal-Wallis-Test;

² MW ± SD - Signifikanztestung mit ANOVA; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

p	Alter ¹ (Jahren) ¹	Größe ² (cm) ²	Gewicht ¹ (kg) ¹	BMI ¹ (kg/m ²) ¹
DG/KHKG	0,019*	0,952	<0,001*	<0,001*
DG/KIKG	0,553	0,162	<0,001*	<0,001*
KHKG/KIKG	0,099	0,266	0,792	0,560

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für die Basiswerte der MAD-Studie; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ U-Test bei nichtnormalverteilten Variablen und

² t-Test bei Normalverteilung; * **Signifikanter Gruppenunterschied**

	DG (n=85)	KHKG (n=25)	KIKG (n=44)	Gesamt (n=154)	p
Muskelmasse (%) ¹	27,6 (6,3)	29,5 (7,3)	32,2 (7,2)	28,7 (7,4)	<0,001*
Fettmasse (%) ²	35,8 ±10,8	32,8 ±9,9	27,5 ±9,1	32,9 ±10,7	<0,001*
Viszeralfettmasse (%) ¹	14,0 (10,0)	10,6 (7,0)	10,0 (4,0)	12,0 (7,0)	<0,001*

Körpermasseanteile aller Probanden getrennt für DG, KHKG, KIKG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit Kruskal-Wallis-Test;

² MW ± SD - Signifikanztestung mit ANOVA; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

<i>p</i>	Musklemasse ¹ (%)	Fettmasse ² (%)	Viszeralfettmasse ¹ (%)
DG/KHKG	0,236	0,220	0,001*
DG/KIKG	<0,001*	<0,00*	<0,001*
KHKG/KIKG	0,025*	0,026*	0,531

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für die Körpermasseanteile der Probanden; ¹ U-Test bei nichtnormalverteilten Variablen und ² t-Test bei Normalverteilung;

* **Signifikanter Gruppenunterschied**

	DG (n=90)	KHKG (n=25)	KIKG (n=45)	Gesamt (n=160)	<i>p</i>
RR sys. rechts ¹	140 (30)	130 (15)	140 (25)	140 (30)	0,562
RR sys. links ¹	133 (30)	130 (10)	140 (30)	138 (30)	0,940
RR dia. rechts ¹	80 (20)	90 (10)	80 (10)	80 (10)*	0,037*
RR dia. links ¹	80 (20)	80 (15)	80 (10)	80 (10)	0,149
MAP rechts ¹	100 (18)	103 (17)	100 (17)	100 (17)	0,197
MAP links ¹	100 (17)	100 (17)	100 (17)	100 (13)	0,553

Blutdruckwerte (RR); systolischer (sys.); diastolischer (dia.); mittlerer arterieller Druck (MAP); getrennt für DG, KHKG, KIKG und Gesamtgruppe in mmHg; Häufigkeit (n)

in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit Kruskal-Wallis-Test

* **Signifikanter Gruppenunterschied**

<i>p</i>	RR sys. Rechts	RR sys. Links	RR dias. Rechts	RR dias. Links
DG/KHKG	0,750	0,856	0,062	0,215
DG/KIKG	0,393	0,884	0,028*	0,072
KHKG/KIKG	0,302	0,649	0,863	0,969

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für die Blutdruckwerte (RR); systolischer (sys.); diastolischer (dia.) der Probanden; U-Test bei nichtnormalverteilten Variablen;

* **Signifikanter Gruppenunterschied**

<i>p</i>	MAP (rechts)	MAP (links)
DG/KHKG	0,364	0,636
DG/KIKG	0,084	0,285
KHKG/KIKG	0,588	0,716

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) der Probanden; U-Test bei nichtnormalverteilten Variablen

			Gruppen			
			DG	KHKG	KIKG	Gesamt
ABI Kategorien	<0,40	n	0	1	0	1
		%	0,0%	4,3%	0,0%	0,7%
	0,40-0,69	n	9	2	1	12
		%	11,1%	8,7%	2,3%	8,2%
	0,70-0,90	n	9	3	5	17
		%	11,1%	13,0%	11,6%	11,6%
	0,91-1,30	n	63	17	37	117
		%	77,8%	73,9%	86,0%	79,6%
Gesamt	n	81	23	43	147	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
p-Wert			0,234			

Kreuztabelle zu den ABI Kategorie) getrennt für DG, KHKG, KIKG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen und Anteil in Prozent der Gruppe (%); Ergebnis des Pearson-Chi²-Tests als *p*-Wert

	DG (n=83)	KHKG (n=23)	KIKG (n=45)	Gesamt (n=151)	<i>p</i>
IMT Durchschnitt ²	0,80 ±0,16	0,69 ±0,14	0,70 ±0,16	0,76 ±0,17	<0,001*

Intima-Media-Dicke (IMT) als Durchschnitt aus 100 Messungen; getrennt für DG, KHKG, KIKG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;

² MW ± SD - Signifikanztestung mit ANOVA; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

<i>p</i>	IMT
DG/KHKG	0,003*
DG/KIKG	0,001*
KHKG/KIKG	0,775

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für die Intima-Media-Dicke (IMT) der Probanden; t-Test bei Normalverteilung; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

	DG (n=90)	KHKG (n=25)	KIKG (n=45)	Gesamt (n=160)	<i>p</i>
PWG [m/s] ¹	6,50 (1,65)	6,10 (1,80)	5,65 (1,43)	6,18 (1,77)	0,001*

Aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit (PWG) getrennt DG, KHKG KIKG und Gesamtgruppe Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit Kruskal-Wallis-Test

<i>p</i>	PWG (Durchschnitt)
DG/KHKG	0,087
DG/KIKG	<0,001*
KHKG/KIKG	0,367

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für aorto-femorale Pulswellengeschwindigkeit (PWG) der Probanden; U-Test bei nichtnormalverteilten Variablen; ***Signifikanter Gruppenunterschied**

	DG (n=90)	KHKG (n=25)	KIKG (n=45)	Gesamt (n=160)	<i>p</i>
Handkraft [kg] ¹	26,2 (15,3)	24,5 (14,9)	28,7 (17,9)	26,3 (15,2)	0,485

Handkraft gemessen als durchschnittlicher Wert aus 3 Messungen getrennt DG, KHKG KIKG und Gesamtgruppe Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;

¹ Median (IQR) - Signifikanztestung mit Kruskal-Wallis-Test

<i>p</i>	Handkraft [kg]
DG/KHKG	0,973
DG/KIKG	0,242
KHKG/KIKG	0,415

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für die Handkraft der Probanden; U-Test bei nichtnormalverteilten Variablen;

	DG (n=89)	KHKG (n=24)	KIKG (n=45)	Gesamt (n=158)	<i>p</i>
CRT [s] ¹	10,77 (5,64)	8,53 (3,86)	8,29 (2,89)	9,96 (4,39)	<0,001*
	(n=90)	(n=25)	(n=45)	(n=160)	
TUG [s] ¹	8,18 (3,94)	6,33 (2,72)	6,10 (1,33)	6,97 (3,03)	<0,001*

Absolute Zeit für CRT und TUG; getrennt für DG, KHKG, KIKG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ¹ Median (IQR) Signifikanztestung mit Kruskal-Wallis-Test;

*** Signifikanter Gruppenunterschied**

<i>p</i>	CRT [s]	TUG [s]
DG/KHKG	0,014*	0,002*
DG/KIKG	<0,001*	<0,001*
KHKG/KIKG	0,212	0,152

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für den CRT und TUG der Probanden; U-Test bei nichtnormalverteilten Variablen; *** Signifikanter Gruppenunterschied**

			Gruppe			Gesamt
			DG	KHKG	KIKG	
Anzahl der Aufstehversuche	1	n	3	0	0	3
		%	3,4%	0,0%	0,0%	1,9%
	2	n	6	0	0	6
		%	6,7%	0,0%	0,0%	3,8%
	3	n	11	2	0	13
		%	12,4%	8,3%	0,0%	8,2%
	4	n	20	3	2	25
		%	22,5%	12,5%	4,4%	15,8%
	5	n	49	19	43	111
		%	55,1%	79,2%	95,6%	70,3%
Gesamt		n	89	24	45	158
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
p-Wert			0,001*			

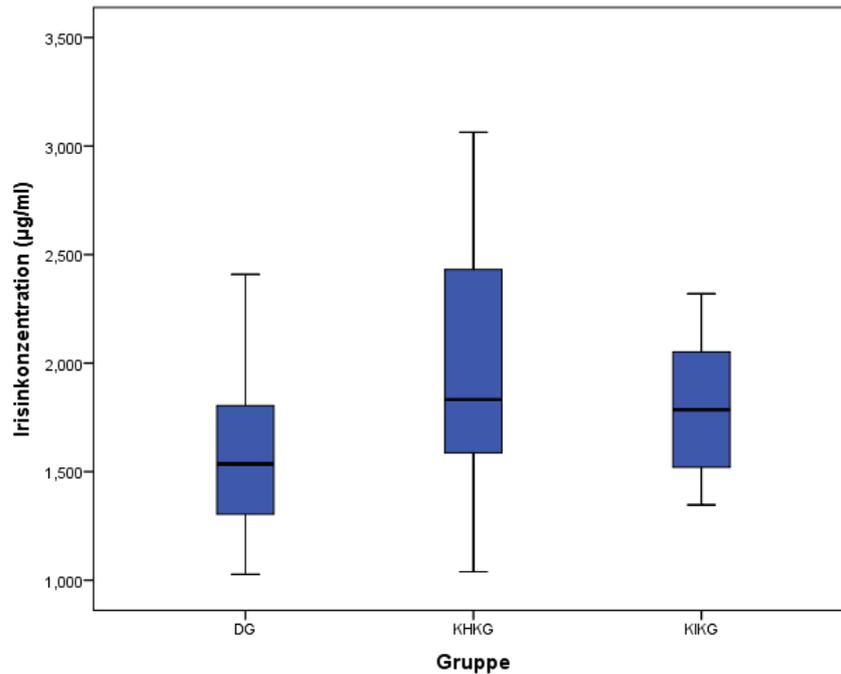
Kreuztabelle zur Anzahl der absolvierten Aufstehversuche; getrennt für DG, KHKG, KIKG und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; Anteil in Prozent des Geschlechtes (%); Ergebnis des Pearson-Chi²-Tests als p-Wert; * **Signifikanter Gruppenunterschied**

	DG (n=35)	KHKG (n=15)	KIKG (n=19)	Gesamt (n=69)	p
Irisin [$\mu\text{g/ml}$] ²	1,575 \pm 0,345	1,987 \pm 0,564	1,800 \pm 0,313	1,727 \pm 0,423*	0,013*

Irisinkonzentration der Probanden; getrennt für Männer, Frauen und Gesamtgruppe; Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;² Mittelwert \pm SD - Signifikanztestung mit ANOVA; * **Signifikanter Gruppenunterschied**

p	Irisin [g/ml] ²
DG/KHKG	0,017^{2*}
DG/KIKG	0,022^{2*}
KHKG/KIKG	0,261 ²

Signifikanztestung innerhalb der Einzelgruppen DG, KHKG, und KIKG für die Irisinkonzentration der Probanden; t-Test bei Normalverteilung; ***Signifikanter Gruppenunterschied**



Boxplot zur Verteilung der Irisinwerte im Blutplasma der Probanden getrennt für DG, KHKG und KIKG

Korrelation in der Kiesergruppe (KIKG)

		ABI ¹	IMT ²	PWG ¹
Gewicht [kg] ¹	R	0,021	-0,024	-0,136
	P	0,893	0,873	0,372
	N	43	45	45
BMI [kg/m²] ¹	R	-0,088	0,213	-0,053
	P	0,573	0,161	0,731
	N	43	45	45
Muskelmasse (%) ¹	R	0,111	-0,151	-0,050
	P	0,484	0,328	0,745
	N	42	44	44
Fettmasse (%) ²	R	-0,140	0,078	-0,037
	P	0,378	0,616	0,813
	N	42	44	44
Viszeralfettmasse (%) ¹	R	-0,054	0,360	0,225
	P	0,736	0,017*	0,141
	N	42	44	44

Korrelation innerhalb der KIKG von Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen mit dem ABI, der IMT und der aorto-femorale PWG; ^{1/2} oder ^{1/1} oder ^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), p-Wert (p) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen;

***signifikantes Ergebnis**

		ABI	IMT	PWG
CRT [s]	R	0,031	0,396	0,368
	P	0,846	0,007*	0,013*
	N	43	45	45
TUG [s]	R	-0,005	0,305	0,359
	P	0,977	0,042*	0,016*
	N	43	45	45
CRT (Anzahl)	R	-0,089	-0,062	-0,033
	P	0,571	0,684	0,828
	N	43	45	45
Handkraft [kg]	R	0,086	-0,127	-0,232
	p	0,586	0,406	0,126
	n	43	45	45

Korrelation innerhalb der DG von CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und Handkraft mit dem ABI, der IMT und der aorto-femorale PWG, nach Spearman-Rho;
 Korrelationskoeffizient (R), *p*-Wert (*p*) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen
 ***signifikantes Ergebnis**

		Gewicht [kg] ¹	BMI [kg/m ²] ¹	Muskelmasse (%) ¹	Fettmasse (%) ²	Viszeralfettmasse (%) ¹
Irisin [µg/ml] ²	R	-0,021	-0,025	-0,145	0,086	-0,041
	<i>p</i>	0,932	0,919	0,554	0,725	0,868
	n	19	19	19	19	19

Korrelation von Irisin innerhalb der DG mit Gewicht, BMI und Körpermasseanteilen;
^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), *p*-Wert (*p*) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen

		ABI ¹	IMT ²	PWG ¹
Irisin [µg/ml] ²	R	0,206	0,123	0,169
	<i>p</i>	0,412	0,615	0,490
	n	18	19	19

Korrelation von Irisin innerhalb der DG mit dem ABI, der IMT aorto-femorale PWG;
^{2/1} nach Spearman-Rho und ^{2/2} nach Pearson; Korrelationskoeffizient (R), *p*-Wert (*p*) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen; ***signifikantes Ergebnis**.

		CRT [s]	TUG [s]	CRT (Anzahl)	Handkraft [kg]
Irisin (µg/ml)	R	-0,220	0,310	-0,108	-0,100
	p	0,365	0,196	0,661	0,684
	n	19	19	19	19

Korrelation von Irisin innerhalb der KIKG mit dem CRT, TUG, CRT als absolute Anzahl und der Handkraft nach Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient (R), *p*-Wert (*p*) und Häufigkeit (n) in absoluten Zahlen

10 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

*„Zusammenhang von Muskulatur, Irisin und Arteriosklerose
bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus Typ II“*

selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe. Ich erkläre weiter, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Dresden, den 28.06.2017

Konrad Vlach

11 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich auf dem Weg des Studiums und bei der Fertigstellung meiner Dissertation begleitet haben.

Allen voran danke ich meinem akademischen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. H.-Chr. Schober für die Überlassung dieses interessanten Themas, die große Unterstützung und die vielen Ratschläge, die jederzeit kamen, wenn sie benötigt wurden, sowie seiner Sekretärin Frau Chr. Pass für die organisatorische Hilfe. Dank auch an meinen Betreuer Herrn Dr. med. V. Harder, den Leitenden Oberarzt des Gefäßzentrums am Klinikum Südstadt Rostock, besonders für die vielen Gedanken, die dieses Projekt erst zu dem gemacht haben, was es heute ist und natürlich seinem gesamten Stationsteam.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Priv. Dozent Dr. med. M. Steiner und seinem Laborteam bedanken, ohne die die Untersuchungen zur Irisinkonzentration nicht hätten realisiert werden können.

Ich bedanke mich auch bei Frau Dipl. med. R. Krenz, die mich so toll bei der Rekrutierung der Probanden aus dem Rostocker Kieser-Studie unterstützt hat.

Ein herzlicher Dank geht ebenfalls an Frau Dr. agr. E. Albrecht und Herrn Prof. Dr. St. Maak für konstruktive Gespräche und neue Einblicke in die Wissenschaft.

Ganz besonders danke ich meiner Familie für die emotionale Unterstützung und dort im Besonderen meiner Mutter für zahlreiche Telefonate und persönliche Gespräche, die halfen, wenn es mal hakte und der Stimmungspegel sich dem Nullpunkt näherte.

Auch wenn ich nicht jeden namentlich erwähnen kann, bin ich ebenso all denen zu Dank verpflichtet, die im Hintergrund zum guten Gelingen dieser wissenschaftlichen Arbeit beigetragen haben – den Patienten.

12 Curriculum vitae

Persönliche Angaben

Geburtsdatum und -ort	14. Dezember 1985 Beckendorf-Neindorf
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulbildung

September 1992 bis Juni 1998	Grundschule Vehlow, Klasse 1-6
September 1998 bis Juni 2006	Gymnasium Kyritz Klasse 7-13 mit Abschluss Abitur Hauptfächer: Englisch, Deutsch
Juli 2003 bis Juni 2004	Austauschschüler: Ridgevalley High-School Debolt Alberta, Kanada

Hochschulausbildung

September 2010 bis Juni 2012	Studium der Humanmedizin an der Semmelweis-Universität Budapest 1. Staatsexamen (Physikum)
Juni 2012	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock 2. Staatsexamen (schriftlicher Teil) 3. Staatsexamen (mündlicher Teil)
Seit Oktober 2012	
Oktober 2015	
November 2016	

Famulaturen

März bis April 2013	Gefäßmedizin, Klinikum Südstadt Rostock
August bis Sept. 2013	Unfallchirurgie, KMG Klinikum Kyritz
März bis April 2014	Endokrinologie, Universität Rostock
August bis Sept. 2014	Allgemeinmedizin, Gemeinschaftspraxis Rostock Schmarl
Februar bis März 2015	Rheumatologie, Klinikum Südstadt Rostock

Praktisches Jahr

November 2015 bis März 2016	Innere Medizin, auf dem Gefäßzentrum des Klinikum Südstadt Rostock, Lehrkrankenhaus der Universität Rostock
März 2016 bis Juni 2016	Chirurgie, Spital Lachen Kanton Schwyz
Juni 2016 bis Oktober 2016	Medizinische Fakultät Universität Zürich Anästhesiologie; Universitätsklinik Rostock

Dissertation

Dezember 2012 bis März 2018	Im Klinikum Südstadt Rostock bei Prof. Dr. H.-Ch. Schober <i>„Zusammenhang von Muskulatur, Irisin und Arteriosklerose bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus Typ II“</i>
-----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zusatzqualifikationen

Febr. 2006 bis Okt. 2010	Ehrenamtlicher Helfer beim Deutschen Roten Kreuz Kreisverband Berlin Charlottenburg
Januar bis April 2007	Rettungssanitäter-Ausbildung beim DRK Berlin/Steglitz

Okt. 2007 bis Sept. 2010	Abgeschlossene Ausbildung zum Gesundheits-/Krankenpfleger in der Akademie der Gesundheit, Standort Bad Saarow
--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nebentätigkeiten

2007 bis 2016	Prakt. Arbeit als Betriebssanitäter u.im Qualitätsmanagement in der MAREP GmbH
2012 bis 2016	Tutor im pädiatrischen Simulationszentrum der Universität Rostock

Haupttätigkeiten

Seit Mai 2017	Facharzt-Ausbildung für Innere Medizin/Angiologie Universitätsklinik Dresden MK-3
---------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Sonstiges

Sprachkenntnisse	Deutsch: Muttersprache Englisch: fließend Spanisch: Grundkenntnisse Ungarisch: Grundkenntnisse
Interessen	Segeln, Radfahren, Fitness, Geschichte und Lesen, Reisen

April 2018