

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
der Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Jens Ricke



# **Morphologische und funktionelle Skelettmuskelparameter bei jungen Frauen mit hohem Risiko für Typ-2-Diabetes**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von  
Lorena Wanger  
aus Starnberg  
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatlerin: Prof. Dr. med. Sophia Stöcklein

Mitberichterstatler: Prof. Dr. Dr. Eric Hesse

apl. Prof. Dr. med. Susanne Mayer

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Nina Hesse

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2022

**Inhaltsverzeichnis**

<b><i>Inhaltsverzeichnis</i></b> .....	<b>1</b>
<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>3</b>
<b><i>Summary</i></b> .....	<b>4</b>
<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b>5</b>
<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b>6</b>
<b><i>Abkürzungsverzeichnis</i></b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Typ-2-Diabetes</b> .....	<b>8</b>
1.1.1 Epidemiologie und Folgen .....	8
1.1.2 Definition und Diagnostik von T2D und Prädiabetes .....	9
1.1.3 Definition und Diagnostik des Gestationsdiabetes mellitus .....	9
1.1.4 Komplikationen und Langzeitfolgen von GDM .....	10
1.1.5 Risikofaktoren und Pathogenese von T2D.....	10
<b>1.2 Potenzielle Effekte von Skelettmuskel und Fitness auf die Insulinsensitivität</b> .....	<b>14</b>
1.2.1 Skelettmuskelmasse im Zusammenhang mit Insulinsensitivität .....	14
1.2.2 Intramyozelluläres Lipid im Zusammenhang mit Insulinsensitivität.....	14
1.2.3 Körperliche Aktivität und Fitness im Zusammenhang mit Insulinsensitivität.....	15
<b>1.3 Messmethoden</b> .....	<b>16</b>
1.3.1 Quantifizierung der Skelettmuskelmasse .....	16
1.3.2 Quantifizierung von intramyozellulärem Fett .....	17
1.3.3 Messmethoden der körperlichen Fitness .....	17
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Studiendesign</b> .....	<b>20</b>
<b>3.2 Studienpopulation / Untersuchungskollektiv</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3 Untersuchungstechniken</b> .....	<b>22</b>
3.3.1 Anthropometrische Messungen und bioelektrische Impedanzanalyse .....	22
3.3.2 Messung der Insulinsensitivität .....	22
3.3.3 Körperliche Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie.....	23
3.3.4 Muskelquantifizierung in der Magnetresonanztomografie .....	24
3.3.5 Intramyozellulärer Lipidgehalt in der Magnetresonanztomografie .....	27
<b>3.4 Statistische Methoden</b> .....	<b>29</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1 Baseline-Charakteristika</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2 Korrelationsanalyse</b> .....	<b>31</b>
4.2.1 Morphologische Muskelparameter .....	31
4.2.2 Funktionelle Muskelparameter .....	31
<b>4.3 Regressionsanalyse</b> .....	<b>32</b>
4.3.1 Muskelvolumen .....	32
4.3.2 Intramyozelluläres Lipidgehalt .....	32
4.3.3 Maximale Belastung und Spitzensauerstoffaufnahme .....	32
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>35</b>

<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Methoden</b> .....	<b>35</b>
5.1.1	Studiendesign und Untersuchungskollektiv .....	35
5.1.2	Methodik zur Messung der Insulinsensitivität .....	36
5.1.3	Methodik zur Quantifizierung der Muskelmasse .....	36
5.1.4	Methodik zur Bestimmung des intramyozellulären Lipidgehalts .....	38
5.1.5	Ergometrische Bestimmung von Fitnessparametern.....	38
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>39</b>
5.2.1	Kein Effekt des absoluten Muskelvolumens auf die Glukosehomöostase .....	39
5.2.2	Keine geringere Insulinsensitivität bei muskulärer Verfettung .....	41
5.2.3	Muskuläre Funktionsparameter als Prädiktoren für die Insulinsensitivität und die mitochondriale Kapazität.....	41
<b>6.</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>46</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>48</b>
	<b>Anhang</b> .....	<b>58</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>59</b>
	<b>Affidavit</b> .....	<b>60</b>
	<b>Publikationen der PPS-Diab-Studie</b> .....	<b>61</b>

# Zusammenfassung

## Einführung und Zielsetzung

Der Skelettmuskel könnte neben gut erforschten Parametern wie dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Taillenumfang eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Progression von Typ-2-Diabetes (T2D) spielen. Ob ein unabhängiger statistischer Zusammenhang besteht, ist noch unklar. Diese Arbeit soll den prädiktiven Wert von Skelettmuskelvolumen, intramyozellulärem Lipidgehalt und funktionellen Fitness- und Muskelparametern für die Insulinsensitivität vergleichen.

## Material und Methoden

Im Rahmen der PPS-Diab-Studie wurde eine Querschnittsanalyse von 144 Frauen mit unterschiedlich hohem Risiko für T2D durchgeführt. Die Insulinsensitivität wurde mittels oralem Glukosetoleranztest und zusätzlich in einer Subgruppe von 30 Teilnehmerinnen mit dem euglykämischen Clamp-Test quantifiziert. Für die morphologische Erfassung des Skelettmuskels wurde das Muskelvolumen des M. quadriceps magnetresonanztomografisch und die intramyozelluläre Verfettung des M. tibialis anterior magnetresonanzspektroskopisch erfasst. Als funktionelle Parameter wurden die maximale Belastung und die Spitzensauerstoffaufnahme mittels Spiroergometrie gemessen. Schließlich wurden lineare Regressionsmodelle mit Adjustierungen für unterschiedliche Störvariablen erzeugt und die prädiktiven Werte verglichen.

## Ergebnisse

Die maximale Belastung ( $\beta = 0.39$ ;  $p < 0.0001$ ) und die Spitzensauerstoffaufnahme ( $\beta = 0.19$ ;  $p = 0.02$ ) stellten sich als die besten Prädiktoren für die Insulinsensitivität heraus, während das Muskelvolumen und der intramyozelluläre Lipidgehalt keinerlei Assoziation zeigten.

## Interpretation

Die individuelle Insulinsensitivität lässt sich durch die körperliche Fitness, jedoch nicht durch das Muskelvolumen oder den intramyozellulären Fettgehalt vorhersagen. Mit einer einfachen spirometrischen Messung der körperlichen Belastbarkeit könnten Risikopatient\*innen besser identifiziert werden als mit der alleinigen BMI-Bestimmung. Letztlich scheint eine Verbesserung der Fitness und der mitochondrialen Kapazität durch Ausdauertraining mehr zur Prävention von T2D beizutragen als ein Muskelaufbau.

## Summary

### Introduction and Aims

BMI and waist circumference have been identified as valid predictors for insulin sensitivity, which in turn is decisively implicated in the pathogenic mechanism of type-2-diabetes (T2D). Apart from these well-researched parameters, skeletal muscle is suggested to play an important role in the development and progression of diabetes. However, its independent predictive value is still not clear. This study aims to compare skeletal muscle volume, intramyocellular lipid content, and measures of physical fitness with respect to the prediction of insulin sensitivity.

### Material and Methods

A cross-sectional analysis of data of 144 women at varying risk for T2D who were enrolled in the PPS-Diab study, was conducted. For the analysis insulin sensitivity was quantified by oral glucose tolerance testing and, in a subgroup of 30 women, by euglycemic clamp. To assess skeletal muscle, volume of quadriceps muscle by magnetic resonance imaging, intramyocellular lipid content of anterior tibial muscle in magnetic resonance spectroscopy, and physical fitness by cardiopulmonary exercise testing was measured. To analyze and compare their predictive values for insulin sensitivity, multiple linear regression models were performed and adjusted for potentially interacting risk factors.

### Results

Maximum workload ( $\beta = 0.39$ ;  $p < 0.0001$ ) and peak oxygen uptake ( $\beta = 0.19$ ;  $p = 0.02$ ) were found to be predictive of insulin sensitivity before and after adjustment for BMI and height. Contrarily, muscle volume and intramyocellular lipid content did not show any significant association with insulin sensitivity before and after adjustment for body composition.

### Conclusion

Physical fitness but not muscle volume or intramyocellular lipid content is positively associated with insulin sensitivity and can easily be determined by maximum workload or peak oxygen uptake in exercise testing. Hence, the combination of BMI with measures of physical fitness might give a superior prediction of insulin sensitivity than BMI alone. It can further be concluded that maintaining physical fitness in the form of endurance training and consecutively improving mitochondrial capacity is more beneficial for the prevention of T2D than muscle building itself.

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Risikofaktoren und Pathogenese von T2DM und Arteriosklerose .....	13
<b>Abbildung 2:</b> Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung .....	16
<b>Abbildung 3:</b> Auswahlprozess.....	21
<b>Abbildung 4:</b> Querschnittsfläche des rechten M. quadriceps in der Magnetresonanztomografie.....	26
<b>Abbildung 5:</b> Frequenzspektrum der Fettmoleküle des linken M. tibialis anterior in der wasserunterdrückten PRESS-Sequenz.....	27
<b>Abbildung 6:</b> Wechselwirkungen zwischen mitochondrialer Kapazität, körperlicher Belastbarkeit und Insulinsensitivität.....	44

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Diagnosekriterien von Prädiabetes und Typ-2-Diabetes.....	9
<b>Tabelle 2:</b> Diagnosekriterien von Gestationsdiabetes und Prädiabetes .....	10
<b>Tabelle 3:</b> Charakteristika in der Erstuntersuchung (N = 144).....	30
<b>Tabelle 4:</b> Korrelation nach Spearman; $ISI_{log}$ und morphologische bzw. funktionelle Muskelparameter (N = 144) .....	31
<b>Tabelle 5:</b> Lineare Regressionsanalyse; abhängige Variable: $ISI_{log}$ (N = 144) .	33
<b>Tabelle 6:</b> Lineare Regressionsanalyse; abhängige Variable: $M_C$ (N = 30).....	34
<b>Tabelle 7:</b> Pearsons' Korrelation; BMI und morphologische bzw. funktionelle Muskelparameter.....	58

## Abkürzungsverzeichnis

%MM	relative Muskelmasse
%MV	relatives Muskelvolumen
<sup>1</sup> H-MRS	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index (englisch)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HEC	hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp-Test
IFG	impaired fasting glucose (englisch)
IGT	impaired glucose tolerance (englisch)
IMCL	intramyozelluläres Lipid
ISI	Insulinsensitivitätsindex
ISI <sub>log</sub>	logarithmierter Insulinsensitivitätsindex
ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
M <sub>c</sub>	M <sub>c</sub> -Wert im HEC
MM	Muskelmasse
MMI	Muskelmassenindex
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomografie
MV	Muskelvolumen
MVI	Muskelvolumenindex
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
SER	standard error of regression (englisch)
T2D	Typ-2-Diabetes
VO <sub>2peak</sub>	Spitzensauerstoffaufnahme
W <sub>max</sub>	maximale Belastung

# 1. Einleitung

## 1.1 Typ-2-Diabetes

### 1.1.1 Epidemiologie und Folgen

Die weltweite Prävalenz und die absoluten Erkrankungszahlen von Typ-2-Diabetes (T2D) steigen dramatisch und stellen eine zunehmende Last für die Weltbevölkerung dar. Eine Schätzung aus dem Jahr 2019 ergab, dass weltweit 463 Millionen Menschen zwischen 20 und 79 Jahren weltweit von der Erkrankung betroffen sind. Prognosen für das Jahr 2045 gehen bereits von 700 Millionen Erkrankten aus<sup>1</sup>. Aktuell betrifft T2D 9,3 % der Weltbevölkerung, in der Altersgruppe der über 65-Jährigen sind es sogar fast 20 %<sup>1</sup>. Die wirtschaftlichen Auswirkungen für die Gesellschaft sind enorm: Voraussichtlich wird es bis zum Jahr 2045 zu einer jährlichen Mehrbelastung von 64 Milliarden US-Dollar kommen<sup>1</sup>. Neben direkten medizinischen Kosten durch teure Medikamente, eine hohe Hospitalisierungsrate und chirurgische Interventionen, machen 35 % der finanziellen Last indirekte Kosten in Form eines Produktivitätsverlusts durch Erwerbsminderungsrente und höhere Mortalität aus<sup>2</sup>.

Obwohl die Häufigkeit von Komplikationen des T2D aufgrund von konsequenter Therapie sinkt<sup>3</sup>, haben die Langzeitfolgen der meist jahrelang unbemerkten chronischen Hyperglykämie für das Individuum verheerende Konsequenzen. Die diabetische Makroangiopathie und deren direkte Folgen machen die Hälfte der Todesursachen bei Diabetiker\*innen aus<sup>4</sup>. Im Gegensatz zum eutrophen „Remodeling“ der Arterienwände bei der essenziellen Hypertonie, kommt es beim T2D zum hypertrophem Wandumbau, der durch eine Sklerose der Tunica media der Arterienwand gekennzeichnet ist<sup>5</sup>. Im Rahmen dieser entwickelt sich im Vergleich zur nicht-diabetischen Hypertonie bereits im jüngeren Alter eine progrediente Arteriosklerose der Koronararterien, der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße sowie der peripheren Extremitätenarterien. Myokardinfarkte und Schlaganfälle stellen mögliche fatale Folgen dar<sup>5,6</sup>. Zudem induziert die chronische Hyperglykämie eine Mikroangiopathie, die durch eine Endotheldysfunktion, Gefäßrarefizierung und eine gestörte Angiogenese auf kapillarer Ebene gekennzeichnet ist<sup>5</sup>. Je nach Manifestationsort kommt es zu massiven Organ- und Nervenschäden, die bei

den Betroffenen häufig zu einer Einschränkung der Lebensqualität und zu einem verfrühten Tod führen<sup>1,7-9</sup>.

### 1.1.2 Definition und Diagnostik von T2D und Prädiabetes

Den Leitbefund des manifesten T2D stellt die chronische Hyperglykämie dar – hierbei genügt für die Diagnose einer der in Tabelle 1 genannten auffälligen Blutwerte. Eine metabolische Dysfunktion, welche durch eine verminderte Insulinsensitivität von Muskulatur, Leber und Fettgewebe und einen relativen Insulinmangel gekennzeichnet ist<sup>11</sup>, geht der Manifestation eines T2D bereits bis zu 20 Jahren voraus<sup>10</sup>. Oft liegt zusätzlich eine verminderte  $\beta$ -Zellfunktion des Pankreas vor, die durch eine unzureichende Insulinsekretion und einen absoluten Insulinmangel charakterisiert ist. In diesem Stadium der prädiabetischen Stoffwechselstörung kann bei vielen Patient\*innen ein erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin (5,7-6,4 %), eine abnormale Nüchtern glukose (IFG) und/oder eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) diagnostische Hinweise geben<sup>12</sup>.

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien von Prädiabetes und Typ-2-Diabetes

Blutwert	IFG	IGT	T2D
Plasmaglukosewert, nüchtern	100-125mg/dl	< 126mg/dl	$\geq 126$ mg/dl
Plasmaglukosewert, spontan	–	–	$\geq 200$ mg/dl
HbA <sub>1c</sub>	5,7-6,4 %	5,7-6,4 %	$\geq 6,5$ %
2-Stunden-Wert (75g oGTT)	< 140mg/dl	140-199mg/dl	> 200mg/dl

Quelle: Petersmann et al., 2019<sup>12</sup>; Abkürzungen: IFG (impaired fasting glucose; abnormale Nüchtern glukose), IGT (impaired glucose tolerance; gestörte Glukosetoleranz), T2D (Typ-2-Diabetes), oGTT (oraler Glukosetoleranztest).

### 1.1.3 Definition und Diagnostik des Gestationsdiabetes mellitus

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist eine Glukoseverwertungsstörung, die erstmals während der Schwangerschaft auftritt. Die Schwangerschaft stellt einen metabolischen Stresstest dar und gibt Hinweise auf eine Prädisposition für einen vulnerablen Glukosemetabolismus<sup>1</sup>. Wie von der WHO empfohlen, wird in Deutschland zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche regulär ein 2h-75g-oGTT-Test durchgeführt<sup>1</sup>. Für die Diagnose GDM ist ein auffälliger Blutwert ausreichend. Wird die Störung bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche

festgestellt und liegt sie innerhalb der Diagnosekriterien für T2D, geht man von einem bereits präkonzeptionell vorliegendem Diabetes mellitus aus<sup>1</sup>.

**Tabelle 2:** Diagnosekriterien von Gestationsdiabetes und Prädiabetes

Blutwert	Gestationsdiabetes	Prädiabetes
Plasmaglukosewert, nüchtern	≥ 92mg/dl	100-125 mg/dl (IFG)
1-Stunden-Wert (75g oGTT)	≥180 mg/dl	–
2-Stunden-Wert (75g oGTT)	≥153 mg/dl	140-199mg/dl (IGT)

Quelle: Petersmann et al., 2019<sup>12</sup>; Abkürzungen: IFG (*impaired fasting glucose; abnormale Nüchtern glukose*), IGT (*impaired glucose tolerance; gestörte Glukosetoleranz*), oGTT (*oraler Glukosetoleranztest*).

#### 1.1.4 Komplikationen und Langzeitfolgen von GDM

Die Komplikationen von GDM betreffen sowohl die werdende Mutter als auch das Kind. Bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes besteht ein erhöhtes Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Harnwegsinfektionen und Geburtskomplikationen. Kinder, die pränatal einem GDM ausgesetzt sind, leiden häufiger unter Makrosomie, kongenitalen Fehlbildungen, einem Atemnotsyndrom, Stoffwechselstörungen und Adipositas. Langfristig haben Frauen mit einem GDM ein erhöhtes metabolisches und kardiovaskuläres Risiko. Postpartal weisen die betroffenen Frauen ein 7-fach erhöhtes relatives Risiko auf, innerhalb der nächsten 10 Jahre einen manifesten T2D zu entwickeln<sup>1,13</sup>. Auch die Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis ist im Vergleich zu Müttern, welche eine normoglykämische Schwangerschaft hatten, höher<sup>14</sup>.

#### 1.1.5 Risikofaktoren und Pathogenese von T2D

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Risikofaktoren für eine Manifestation von T2D identifiziert. Liegt ein entsprechendes Cluster aus Risikofaktoren vor, die eine Insulinresistenz anzeigen, spricht man vom sogenannten metabolischen Syndrom. Den Leitbefund stellt die abdominelle Adipositas (Taillenumfang: Männer ≥ 94 cm, Frauen ≥ 80 cm) oder ein Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (≥ Adipositas Grad I) dar. Zusätzlich müssen mindestens zwei der weiteren Kriterien vorliegen:

- Erhöhte Triglyzeride (≥ 150 mg/dl oder bereits initiierte Therapie zur Triglyzerid-Senkung)

- Reduziertes HDL („high density lipoprotein“) -Cholesterin (Männer:  $\leq 40$  mg/dl, Frauen  $\leq 50$ mg/dl) oder bereits initiierte Therapie zur HDL-Erhöhung
- Erhöhter Blutdruck (systolisch  $\geq 130$  mmHg oder diastolisch  $\geq 85$ mmHg oder bereits initiierte antihypertensive Therapie
- eine (prä-) diabetische Stoffwechsellage (abnormale Nüchtern glukose oder Diagnose eines T2D)<sup>15</sup>.

Aktuell leiden geschätzt 20–25 % der Weltbevölkerung unter einem metabolischen Syndrom<sup>15</sup>. Dieses begünstigt sowohl die Manifestation eines T2D als auch von zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen wie Arteriosklerose, Bluthochdruck und die koronare Herzerkrankung<sup>16,17</sup>.

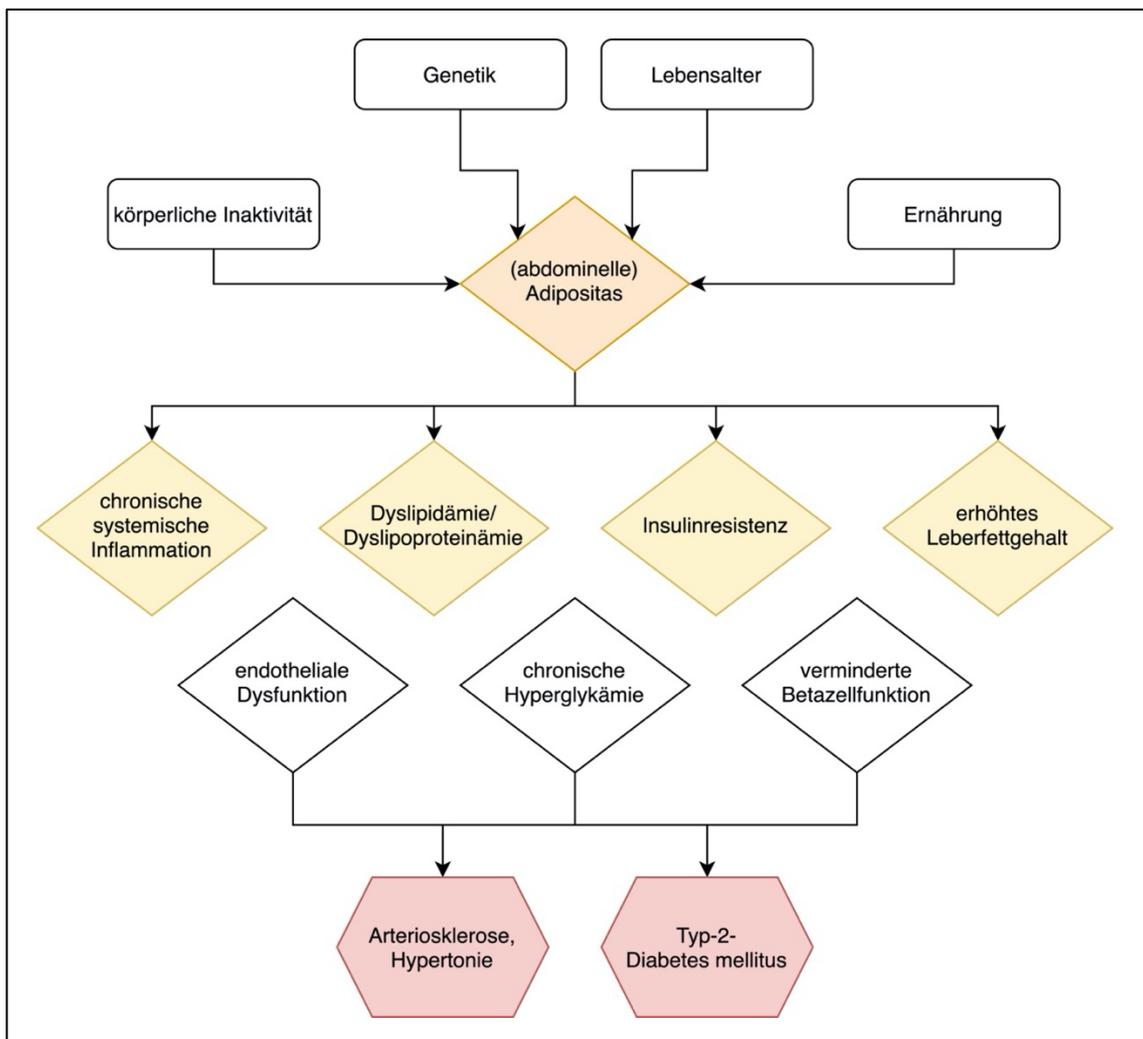
Die ursächliche Pathogenese des T2D ist multifaktoriell und noch nicht gänzlich verstanden. Als unveränderliche Faktoren gelten eine komplexe polygene Prädisposition<sup>18</sup> und ein hohes Lebensalter<sup>1</sup>. Demgegenüber konnten einige veränderbare Umweltfaktoren identifiziert werden. Es ist wissenschaftlicher Konsens, dass ein Lebensstil, der durch körperliche Inaktivität geprägt ist, die T2D-Manifestation fördert<sup>19</sup>. Außerdem scheint eine ballaststoffarme, hoch prozessierte und fettreiche Ernährung den natürlichen Glukosemetabolismus besonders stark zu beeinträchtigen<sup>20</sup>. Unmittelbare Effekte des Kalorienüberschusses führen zur Entwicklung von Adipositas und Fettstoffwechselstörungen. Seit kurzem werden jedoch auch indirekte Einflüsse der Ernährung wie beispielsweise ein verändertes Mikrobiom<sup>21</sup> und epigenetische Prozesse<sup>18,22</sup> diskutiert.

Vor diesem Hintergrund erklären sich die steigenden Erkrankungszahlen. Die Globalisierung und ein kontinuierliches Wirtschaftswachstum, das längst auch die bevölkerungsreichen Schwellenländer China und Indien erreichte, tragen zu fortschreitender Urbanisierung, wachsendem Wohlstand und besserer medizinischer Versorgung bei<sup>23</sup>. Daraus resultiert eine schrittweise Überalterung der Gesellschaft und ein Lebensstilwandel, der durch einen vermehrten Konsum kalorienreicher Nahrung und vorwiegend sitzende Tätigkeiten geprägt ist<sup>24,25</sup>.

Obwohl die zugrundeliegenden Kausalketten in der Entwicklung des T2D noch nicht gänzlich verstanden wurden, lässt sich ein zentraler Pathomechanismus als Ergebnis intensiver Diabetesforschung der letzten

Jahrzehnte näher eingrenzen: Der Vermehrung des weißen Fettgewebes, insbesondere des intraabdominellen Fettgewebes, wird eine besonders schädigende Wirkung zugeschrieben. Das weiße Fettgewebe stellt nicht nur, wie früher angenommen, einen Energiespeicher dar, sondern ist zugleich ein komplexes endokrines Organ. Adipozyten sind metabolisch aktiv und üben mit ihren pro- (u.a. Leptin, Interleukin 6) bzw. anti-inflammatorischen Adipokinen (u.a. Adiponectin) einen komplexen Einfluss auf den Organismus aus. Bei Adipositas und insbesondere bei einer Vermehrung des intraabdominellen Fetts beobachtet man ein Ungleichgewicht zugunsten pro-inflammatorischer Adipokine und weiterer Zytokine (hoch-sensitives C-reaktives Protein, Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , Interleukin 6), welches zu einer chronischen systemischen Entzündung des Körpers führt<sup>26</sup>.

Gleichzeitig zeigen viele Betroffene eine Dyslipidämie mit erhöhten Blutspiegeln von freien Fettsäuren und Triglyzeriden. In der Leber werden vermehrt atherogene LDL („low density lipoprotein“) -Cholesterine synthetisiert, während das vasoprotektive HDL-Cholesterin hingegen beschleunigt abgebaut wird. Wenn anfallende Triglyzeride nicht mehr adäquat abgebaut werden können, akkumulieren diese in der Leber, was als nicht-alkoholische Fettleber bezeichnet wird. Eine Fettleber wiederum kann die Insulinresistenz verstärken und erhöht unabhängig das kardiovaskuläre Risiko<sup>27</sup>.



**Abbildung 1:** Risikofaktoren und Pathogenese von T2DM und Arteriosklerose

Als potenzielle Ansatzpunkte spielen veränderbare Umweltfaktoren in aktuellen Präventions- und Therapieleitlinien eine zentrale Rolle. Es existieren zahlreiche Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität als primäre Basismaßnahmen, bei denen vor allem eine langfristig erzielte Gewichtsreduktion im Fokus steht. Aber lediglich 85 % der Diabetiker\*innen sind adipös<sup>28</sup> und nur 75 % der Adipösen sind insulinresistent<sup>29</sup>. Es scheint also einerseits auch Adipositas-unabhängige Mechanismen von T2D zu geben<sup>30,31</sup> und andererseits noch unbekannte protektive Faktoren bei Menschen mit Adipositas. Der Skelettmuskel und die körperliche Fitness könnten unabhängige und wichtige Rollen in der Entstehung von Insulinresistenz einnehmen und möglicherweise zu Phänotypen wie „dem/der gesunden Übergewichtigen“ oder „dem/der schlanken Diabetiker\*in“ führen.

## **1.2 Potenzielle Effekte von Skelettmuskel und Fitness auf die Insulinsensitivität**

### **1.2.1 Skelettmuskelmasse im Zusammenhang mit Insulinsensitivität**

Den frühmöglichen Marker für T2D stellt die muskuläre Insulinresistenz dar, die einer Erkrankungsmanifestation bis zu 20 Jahren vorausgeht<sup>10</sup>. Der Skelettmuskel ist in gesunden Individuen für etwa 80 % der Insulin-induzierten Glukoseaufnahme und des -abbaus verantwortlich<sup>32</sup>. Die Annahme, dass eine größere Muskelmasse protektiv wirkt, ist vor diesem Hintergrund plausibel. Tatsächlich gibt es Hinweise auf eine bidirektionale Beziehung zwischen Sarkopenie und T2D<sup>33–36</sup>. Grundsätzlich ist die individuelle Skelettmuskelmasse dabei abhängig von hereditären Faktoren, dem Lebensalter und dem Trainingszustand<sup>37,38</sup>. Bisherige wissenschaftliche Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen der Skelettmuskelmasse und der Insulinresistenz unterscheiden sich jedoch richtungsweisend<sup>39–50</sup>. Daher ist noch nicht abschließend geklärt, welche Rolle die Skelettmuskelmasse in der Entwicklung eines T2D spielt.

### **1.2.2 Intramyozelluläres Lipid im Zusammenhang mit Insulinsensitivität**

Innerhalb der Myozyten werden in Lipidtröpfchen vor allem Triglyzeride, aber auch Intermediärprodukte des Fettstoffwechsels gespeichert. Unter physiologischen Bedingungen dienen diese intramyozellulären Lipide (IMCL) vor allem als direkte Energiequelle bei Anstrengung<sup>51</sup>. Ein Zusammenhang zwischen der vermehrten Anreicherung intramyozellulären Fetts und der Insulinresistenz wird diskutiert: Ein massives Lipidüberangebot oder eine gestörte Fettsäureoxidation können zur vermehrten Akkumulation von Zwischenprodukten wie Fettsäure-CoA, Diacylglyceride, und Ceramiden führen, die möglicherweise mit dem Insulinsignalweg interferieren<sup>52</sup>. Während manche Forscher\*innen eine Assoziation zwischen muskulärer Steatose und T2D vermuten<sup>53,54</sup>, konnten Schrauwen et al. bei T2D-Patient\*innen und deren nach BMI paarweise zugeordneten Kontrollproband\*innen keine Unterschiede im intramyozellulären Fettgehalt finden<sup>55</sup>. Bemerkenswert ist darüber hinaus, dass in gesunden Ausdauersportler\*innen sogar ein erhöhtes Muskelfett nachgewiesen werden konnte, sodass postuliert werden kann, das Muskelfett möglicherweise als unmittelbare Energiequelle dient<sup>56</sup>. Folglich bleibt offen, ob

die intramyozelluläre Lipidakkumulation zur Insulinresistenz führt oder lediglich bei manchen Individuen als Nebeneffekt beobachtbar ist<sup>57</sup>.

### 1.2.3 Körperliche Aktivität und Fitness im Zusammenhang mit Insulinsensitivität

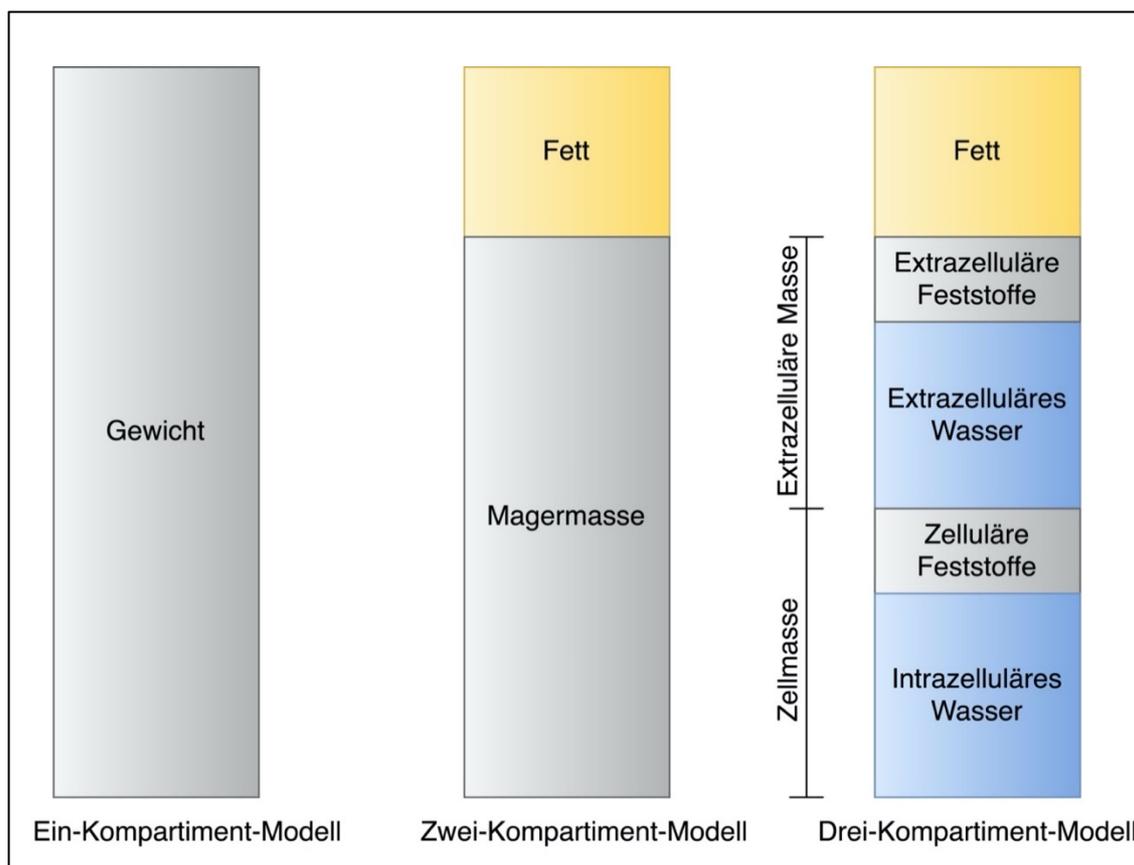
Körperliche Fitness umfasst sowohl die kardiorespiratorische Kapazität als auch die muskuläre Funktion<sup>58</sup>. Die Muskelfunktion ist dabei ein komplexes Konstrukt aus Muskelstärke, -kraft, und -ausdauer. Sie hängt vom Muskelfasertyp, der mitochondrialen Kapazität und hormonellen Regulationsmechanismen ab. Dem individuellen Fitnesslevel werden zunächst durch unveränderliche Faktoren Grenzen gesetzt. Bis 2016 wurden bereits knapp 100 Gene identifiziert, die die Trainierbarkeit der Spitzensauerstoffaufnahme determinieren<sup>59</sup>. Auch das Lebensalter stellt einen limitierenden Faktor dar: Mit höherem Alter verringert sich in der Regel die Vitalkapazität, die Herzleistung und die Beweglichkeit und Funktionalität des muskuloskelettalen Systems<sup>60</sup>. Als beeinflussbarer Faktor ist vor allem regelmäßiger Ausdauersport hervorzuheben, da dieser langfristig zu einer gesteigerten körperlichen Fitness beiträgt.

In zahlreichen Studien – auch in bisherigen Analysen innerhalb der PPS-Diab-Studie – konnte eine protektive Rolle von körperlicher Fitness in der Entwicklung von Prädiabetes, manifestem T2D und kardiovaskulären Erkrankungen belegt werden<sup>19,61,62</sup>. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Tarp et al. stellte sich heraus, dass eine bessere körperliche Fitness von je einem metabolischen Äquivalent (= 3,5 ml/kg\*min) mit einem 8 % geringeren Diabetesrisiko einhergeht<sup>62</sup>. Doch wie lässt sich dieser Zusammenhang erklären? Meist wird dies durch die gleichzeitig langfristig erzielte Gewichtsreduktion oder durch die mit dem Muskelaufbau einhergehende Verbesserung der Glukosehomöostase erklärt. Jedoch konnte wiederholt auch unabhängig von der individuellen Körperkonstitution (BMI<sup>63,64</sup>, Hüftumfang<sup>63</sup>, Fettmasse<sup>65</sup>, Muskelmasse<sup>65,66</sup>) ein positiver Effekt der körperlichen Aktivität auf die Insulinsensitivität gezeigt werden. Hierbei bleibt jedoch weiterhin offen, welche Muskelparameter und welche Charakteristika der körperlichen Leistungsfähigkeit für die positiven Effekte auf die Glukosehomöostase hauptverantwortlich sind.

### 1.3 Messmethoden

#### 1.3.1 Quantifizierung der Skelettmuskelmasse

Gängige Methoden zur Skelettmuskelquantifizierung wie die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und die Magnetresonanztomografie (MRT) differieren stark in Verfügbarkeit, Kosten, Gesundheitsrisiko und Präzision. Die MRT stellt den radiologischen Referenzstandard für die Messung der Muskelmasse dar, da sie einerseits sehr präzise ist und andererseits nicht von der Quantifizierung weiterer Körperkompartimente abhängig ist. Da sie jedoch oft nicht verfügbar, kostenreich und zeitaufwändig ist, haben sich in der Diabetesforschung in der Vergangenheit andere Methoden etabliert. Die bioelektrische Impedanzanalyse ist hierbei die praktikabelste, günstigste und risikoärmste Methode. In der Phasen-sensitiven Multifrequenz-BIA wird die Muskelmasse gemäß dem Drei-Kompartiment-Modell bestimmt.



**Abbildung 2:** Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung

Quelle: In Anlehnung an Dörhöfer et al., 2007<sup>67</sup>

Mittels Resistenztestung wird primär das Körperwasser gemessen. Aufgrund der Annahme, dass 73 % der Magermasse aus Wasser besteht, kann mittels eines Algorithmus, in dem auch das Körpergewicht berücksichtigt wird, die Magermasse abgeschätzt werden. Diese unterteilt sich nochmals in Zellmasse und extrazelluläre Masse. Die Muskelmasse wird dabei indirekt aus der Körperzellmasse berechnet, ohne dass dabei das tatsächliche Verhältnis aus Organmasse und Muskelmasse berücksichtigt werden kann.

Eine weitere häufig angewandte Methode zur Skelettmuskelquantifizierung stellt die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) dar. Mittels Photonenstrahlen unterschiedlicher Energiestufen kann primär die Knochenmasse von der Weichgewebmasse (Fettmasse und fettfreie Masse) unterschieden werden. Die totale Muskelmasse wird mithilfe mathematischer Algorithmen auf Grundlage der fettfreien Masse der Extremitäten berechnet, die Muskelmasse des Stamms wird hierbei jedoch nicht berücksichtigt.

### 1.3.2 Quantifizierung von intramyozellulärem Fett

Der klinische Referenzstandard zur In-Vivo-Quantifizierung von intramyozellulärem Fett ist die Magnetresonanzspektroskopie (MRS)<sup>68</sup>, da sie die sensitivste nicht-invasive Methode darstellt. Die <sup>1</sup>H-MR-Spektroskopie (Protonen-Magnetresonanzspektroskopie) ermöglicht eine präzise Darstellung der Konzentrationen verschiedener Metabolite innerhalb eines Voxels im Gewebe. Als Messlokalisierung dient in der Regel die Wadenmuskulatur<sup>68</sup>. Die am häufigsten verwendeten Sequenzen sind STEAM (stimulated echo acquisition mode) und PRESS (point resolved spectroscopy). Die PRESS-Technik misst direkt ohne Stimulation das Spin-Echo und liefert doppelt so hohe Signalintensitäten wie die STEAM-Technik<sup>69</sup>. Bei Messungen des intramyozellulären Fettgehalts wird bevorzugt die PRESS-Technik verwendet<sup>70</sup>. Mit dieser können spezifisch die Spektren des intramyozellulären und extramyozellulären Lipids gemessen werden.

### 1.3.3 Messmethoden der körperlichen Fitness

Die häufigsten Messmethoden zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit sind der 6-Minuten-Gehtest und die Laufbandergometrie oder Fahrradspiroergometrie. Die am besten geeignete Methode hängt dabei vom individuellen Fitnesslevel und der Fragestellung ab. Der 6-Minuten-Gehtest wird

primär bei Patient\*innen mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, für die eine Ergometrie gesundheitsgefährdend wäre, zur Prognoseabschätzung durchgeführt<sup>71</sup>. Der Proband legt innerhalb von sechs Minuten eine möglichst weite Strecke in der Ebene zurück, die danach gemessen wird. Häufiger wird im klinischen Alltag jedoch die Ergometrie eingesetzt, bei der Parameter wie die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) bzw. die Spitzensauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) und die maximale Belastung ( $W_{max}$ ) gemessen werden können. Die häufigsten Indikationen sind dabei kardiologische Fragestellungen oder Leistungsdiagnostik in der Sportmedizin. Die körperliche Fitness eines Individuums kann mittels Laufbandergometrie oder Fahrradspiroergometrie abgeschätzt werden. Bei der Laufbandergometrie müssen insgesamt nicht nur mehr Muskeln betätigt werden, sondern es muss auch gegen die Schwerkraft gearbeitet werden. Die gemessene Spitzensauerstoffaufnahme ist in der Regel höher als bei der Fahrradspiroergometrie<sup>72</sup>. Die Fahrradspiroergometrie hingegen kann auch bei unfitten oder übergewichtigen Proband\*innen eingesetzt werden, bietet mehr Sicherheit, ist weniger anfällig gegenüber Artefakten<sup>72</sup> und kann direkt die Belastung (als Leistung in Watt) messen. Eine mögliche Schwierigkeit im Bewegungsablauf könnte sich jedoch für Untersuchungsobjekte ergeben, die nie Radfahren.

## 2. Zielsetzung

Es gibt Hinweise auf einen vom metabolischen Syndrom unabhängigen Pathomechanismus des Typ-2-Diabetes. Die bisherigen Forschungsergebnisse zum Einfluss des Skelettmuskels und der Fitness sind jedoch nicht eindeutig. Die Messmethoden zur Muskelquantifizierung, die in Studien zum Zusammenhang zwischen Muskelquantität und Insulinsensitivität angewendet wurden, sind allgemein inkonsistent und teils ungenau. Damit bedürfen die richtungsweisend unterschiedlichen Studienergebnisse einer kritischen Betrachtung. Darüber hinaus wurde ein präventiver Effekt von körperlicher Aktivität und Fitness auf die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes zwar bereits vielfach beschrieben, dennoch ist noch nicht abschließend klar, welcher Aspekt des Konstrukts „körperliche Fitness“ für den positiven Effekt auf die Glukosehomöostase verantwortlich ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, den Einfluss verschiedener morphologischer und funktioneller Aspekte der Skelettmuskulatur auf die Insulinsensitivität zu untersuchen, deren Rolle in der Pathogenese des T2D zu erforschen und praktikable, nicht-invasive Surrogatparameter für die Insulinsensitivität zu identifizieren. Langfristig sollen diese Ergebnisse eine bessere und frühere Diagnostik von Prädiabetes und Typ-2-Diabetes ermöglichen und Hinweise auf pathophysiologische Zusammenhänge zwischen dem Skelettmuskel, der Fitness und Insulinsensitivität sowie Ansätze für mögliche Präventions- und Therapieziele liefern. Um dies zu erreichen, wurde eine prospektive Kohortenstudie an jungen Frauen mit hohem Risiko für T2D und gesunden Kontrollprobandinnen durchgeführt. Die Individuen wurden erstmals im dritten bis 16. Monat nach der letzten Schwangerschaft untersucht.

Kernziele der hier vorgestellten Erstuntersuchung waren deshalb

- eine kritische Betrachtung der Anwendbarkeit verschiedener Methoden zur Quantifizierung der Skelettmuskelmasse,
- eine präzise Untersuchung der Quantität und des Lipidgehalts eines ausgewählten Skelettmuskels auf Basis von MRT-Bildern,
- die Erhebung valider Funktionsparameter der Skelettmuskulatur auf Basis von Spiroergometrie-Daten und
- ein Vergleich der Prädiktionswerte der morphologischen und funktionellen Muskelparameter für die Insulinsensitivität.

## 3. Material und Methoden

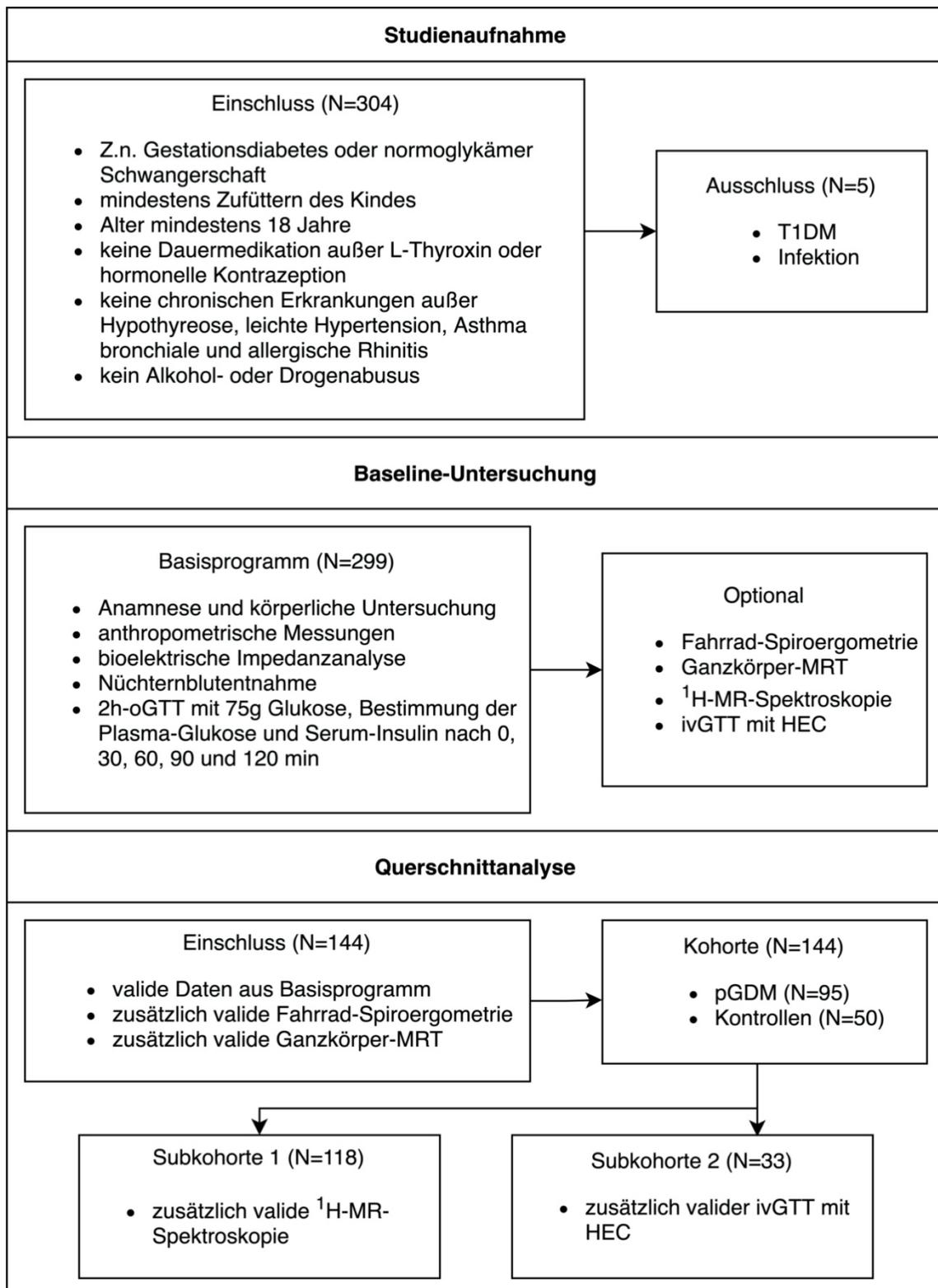
### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine Querschnittsanalyse im Rahmen der PPS-Diab-Studie („Prädiktion, Prävention und Subklassifikation des Typ-2-Diabetes). Teile dieser Querschnittsanalyse wurden bereits in dem Journal „Diabetes and Vascular Disease Research“ veröffentlicht und werden entsprechend zitiert<sup>73</sup>. Die PPS-Diab-Studie ist eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie (Studien-ID: 300-11). Zwischen November 2011 und Mai 2016 wurden Frauen nach dem Auftreten von Gestationsdiabetes während der letzten Schwangerschaft (pGDM) und gesunde Probandinnen nach einer normoglykämischen Schwangerschaft (Kontrollen) eingeschlossen. Die Probandinnen wurden im dritten bis 16. Monat nach der Entbindung zur Erstuntersuchung rekrutiert und fortan konsekutiv im Diabeteszentrum des Klinikums der Universität München untersucht. Als Studienendpunkt wurde die Diagnose eines Typ-2-Diabetes oder das diabetesfreie Erreichen von 60 Monaten nach der letzten Schwangerschaft festgelegt.

### 3.2 Studienpopulation / Untersuchungskollektiv

Die Einschlusskriterien waren ein Zustand nach Gestationsdiabetes oder ein Zustand nach normoglykämischer Schwangerschaft. Frauen mit chronischen Erkrankungen oder einer Dauermedikation (ausgenommen L-Thyroxin und hormonelle Kontrazeption) sowie Schwangere und voll Stillende wurden nicht eingeschlossen. Von den 304 in die Studie eingeschlossenen Frauen mussten fünf Probandinnen aufgrund einer nachträglich festgestellten Allgemeinerkrankung ausgeschlossen werden. Von den 299 verbliebenen Probandinnen wurden für diese Querschnittsanalyse nur diejenigen eingeschlossen, die während ihrer Erstuntersuchung einem oralen Glukosetoleranztest, einer Ganzkörper-MRT und einer Fahrradspiroergometrie unterzogen wurden. Die finale Stichprobe von 144 Frauen (95 pGDM und 50 Kontrollobjekten) bestand folglich aus einem 2:1-Verhältnis von Risikoindividuen zu gesunden Kontrollindividuen. Die MRS-Messungen von 27 Untersuchungsteilnehmerinnen waren fehlerhaft, weshalb separate Analysen für den intramyozellulären Fettgehalt von den verbleibenden 118 Falldaten vollzogen wurden. Für 30 Probandinnen lag ein gültiger intravenöser Glukosetoleranztest

(ivGTT) mit hyperinsulinäischem euglykämischem Clamp-Test (HEC) vor. Für diese Subkohorte wurden ebenfalls separate Analysen durchgeführt.



**Abbildung 3:** Auswahlprozess

Abkürzungen: oGTT (oraler Glukosetoleranztest), ivGTT (intravenöser Glukosetoleranztest), MRT (Magnetresonanztomographie), <sup>1</sup>H-MR-Spektroskopie (Protonen-Magnetresonanzspektroskopie), HEC (hyperinsulinäischer euglykämischer Clamp-Test).

### 3.3 Untersuchungstechniken

Während der Erstuntersuchung wurden eine detaillierte Anamnese sowie anthropometrische, klinische und laborchemische Messungen erhoben. Ebenso unterschrieben die Probandinnen im Rahmen des ersten Termins eine schriftliche Einverständniserklärung. An einem weiteren Termin wurde eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung und eine <sup>1</sup>H-Magnetresonanz-Spektroskopie durchgeführt.

#### 3.3.1 Anthropometrische Messungen und bioelektrische Impedanzanalyse

Zunächst wurden das Körpergewicht und die Körpergröße erhoben. Schließlich wurde aus Körpergewicht und Körpergröße der BMI (Gewicht/Größe<sup>2</sup>) berechnet. Mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA-Waage Tanita BC-418; Tanita Corporation, Tokyo, Japan) wurde die absolute Muskelmasse (MM) quantifiziert. Gemäß den Leitlinien der Europäischen Arbeitsgesellschaft für Sarkopenie wurde der Muskelmassenindex (MMI) berechnet<sup>74</sup>. Zusätzlich wurde die relative Muskelmasse (%MM) bestimmt, indem die Muskelmasse durch das Körpergewicht dividiert wurde.

$$MMI = \frac{MM [kg] \text{ in BIA}}{Körpergröße^2 [m^2]}$$

$$\%MM = \frac{MM [kg] \text{ in BIA}}{Körpergewicht [kg]}$$

#### 3.3.2 Messung der Insulinsensitivität

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft wurde bei allen Probandinnen ein 75-g-oGTT mit Messung der Plasmaglukose (Glucose HK Gen.3, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) und des Seruminsulins (CLIA, DiaSorin LIASON systems, Saluggia, Italien) nach 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten durchgeführt<sup>73</sup>. Der Insulinsensitivitätsindex (ISI) wurde nach Matsuda und DeFronzo kalkuliert<sup>75</sup>. Für statistische Analysen wurde der logarithmierte ISI (ISI<sub>log</sub>) berechnet.

$$ISI = \frac{10.000}{\sqrt{(Nüchtern glukose \times Nüchtern insulin)} \times (\bar{\phi} \text{ Glukose} \times \bar{\phi} \text{ Insulin})}$$

Bei einer Subkohorte von 30 Frauen, deren Baseline-Charakteristika mit denen der Gesamtkohorte vergleichbar waren<sup>73</sup>, wurde der  $M_C$ -Wert bestimmt. Dessen Berechnung basiert auf einer 1979 von DeFronzo etablierten Methode<sup>76</sup>. Hierfür wurde ein kombinierter intravenöser Glukosetoleranztest und hyperinsulinämischer euklykämischer Clamp-Test nach dem Botnia-Protokoll durchgeführt<sup>75</sup>. Eine intravenöse Infusion mit 40mU Insulin pro Quadratmeter Körperoberfläche wurde 150 bis 180 Minuten kontinuierlich gegeben. Initial erfolgte eine Applikation von 20 %-iger Glukoseinfusion, im Verlauf wurde alle 5 Minuten der Blutzucker gemessen und die Glukoseinfusion so angepasst, dass ein Glukosespiegel von 90mg/dl aufrechterhalten wird<sup>73</sup>. Das Ziel ist die Stabilisierung des Blutglukosewerts im euglykämischen Bereich bei konstanter Infusionsrate von Insulin und Glukose. Der  $M_C$  berechnet sich aus dem M-Wert (infundierte Glukose pro Minute), der Magermasse in der BIA und der Plasma-Insulin-Konzentration (nmol/l) im Gleichgewichtszustand (Steady State)<sup>61</sup>. Der  $M_C$  wird als Maß für die muskuläre Insulinsensitivität verstanden, da die Muskulatur hauptverantwortlich für die Steigerung der Glukoseaufnahme ist<sup>32</sup>.

$$M_C = \frac{M \text{ [mmol/min]}}{\text{Magermasse [kg]} \times \text{Insulinkonzentration [nmol/l] bei Steady State}}$$

### 3.3.3 Körperliche Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie

Die körperliche Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmerinnen wurde mittels Spiroergometrie auf einem Fahrradergometer (MasterScreen CPX, Care Fusion, Höchberg, Deutschland) gemessen. Zuvor wurden die Probandinnen zu ihrer kardiorespiratorischen Gesundheit befragt und klinisch mittels Blutdruckmessung und Auskultation untersucht<sup>61</sup>. Während der gesamten Untersuchung wurden 12-Kanal-Echokardiografie, Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidabgabe telemetrisch überwacht<sup>73</sup>. In der Referenzphase traten die Probandinnen ohne

Widerstand mit einer Trittfrequenz von 60-70 pro Minute<sup>61</sup>. Die Belastungsphase begann mit einem Widerstand von 25 Watt, welcher alle drei Minuten um weitere 25 Watt bis zur subjektiven Belastungsgrenze gesteigert wurde. Vor der jeweiligen Steigerung wurden die Teilnehmerinnen konsequent zur subjektiven Befindlichkeit (BORG-Skala) befragt und bei Erreichen der subjektiven Belastungsgrenze der Test beendet<sup>73</sup>. Die Spitzensauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$  [ml/min]) wurde als Annäherungsmaß für die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) protokolliert<sup>61</sup>. Die maximale Belastung ( $W_{max}$  [Watt]) wurde nach der untenstehenden Formel berechnet.

$$W_{max} = \text{vorletzte Belastung [W]} + \frac{\text{Zeit in höchster Belastung [s]}}{180 \text{ s}} \times 25 \text{ W}$$

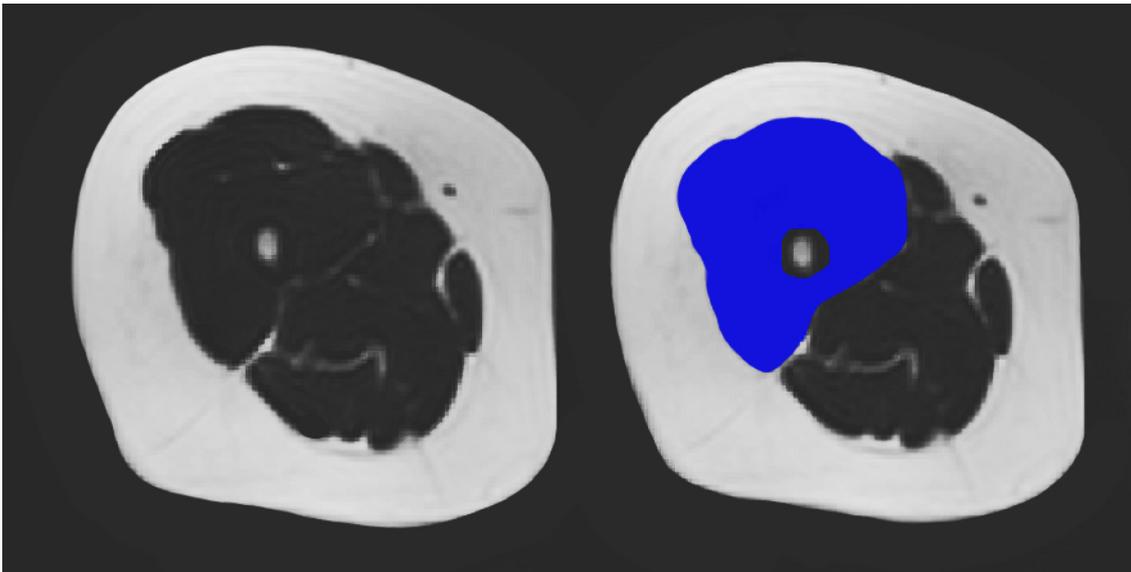
### 3.3.4 Muskelquantifizierung in der Magnetresonanztomografie

Eine präzise Methodik zur Quantifizierung und Berechnung von Skelettmuskelmasse ist essentiell für valide Ergebnisse. Es sei darauf hingewiesen, dass Muskelmenge/Muskelquantität prinzipiell je nach Methode als Masse oder Volumen gemessen werden kann. Ist in dieser Arbeit von Muskelmasse die Rede, dann ist die Masse in der BIA [kg] gemeint, wird hingegen von Muskelvolumen gesprochen, dann wird sich auf magnetresonanztomografisches Volumen [dm<sup>3</sup>] bezogen.

In der radiologischen Forschung ist die Magnetresonanztomographie der Referenzstandard zur Quantifizierung des Muskelvolumens und Beurteilung der Muskelform. Während der Erstuntersuchung wurden alle Studienteilnehmerinnen nach erfolgtem Aufklärungsgespräch und Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung einer MRT-Untersuchung (3 Tesla-System, Ingenia, Philips Health Care, Best, Niederlande) unterzogen. Unter Verwendung einer anterioren und in den Untersuchungstisch integrierten posterioren Körperspule wurden in Rückenlage axiale Ganzkörper-Sequenzen mittels modifizierter 2Punkt-Dixon-Technik (Repetitionszeit 4,0 ms, erste Echozeit 1,45 ms, zweite Echozeit 0,7 ms, Flip-Winkel 10°, Schichtdicke 10 mm, Schichtabstand 10 mm, Matrix 208 x 161, Field of View (FOV) 520 x 400 x 190) oder mittels axialer T1-Wichtung (Repetitionszeit 672 ms, Echozeit 7,6 ms, Flip-Winkel 90°,

Schichtdicke 10 mm, Schichtabstand 10 mm, Matrix 208 x 197, FOV 520 x 400 x 190) akquiriert. Insgesamt waren abhängig von der Körpergröße sieben bis zehn Sequenzen notwendig, was eine Scanzeit von etwa 30 Minuten ergab. Bei Signalinhomogenitäten wurden manuelle Adjustierungen vorgenommen<sup>77</sup>.

Für alle Probandinnen wurde daraufhin das Muskelvolumen des Musculus quadriceps manuell in „single-slice-Technik“ quantifiziert. Pons et. al. untersuchten in einem radiologischen Review die Validität verschiedener MRT-Methoden zur Muskelquantifizierung. Die „single-slice“-Technik für den Musculus quadriceps zeigte dabei eine gute Validität. Das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) betrug 0,7-0,89, der Standardfehler der Regression (SER) 1-5 %. Die Referenzmethode war hierbei die manuelle „slice-by-slice“-Technik<sup>78</sup>. Darüber hinaus hat die Quantifizierung des Musculus quadriceps den Vorteil, dass dieser Muskel besonders sensibel für Veränderungen der Gesamtkörpermuskelmasse ist<sup>79,80</sup>. Zur Schichtselektion wurde die Femurlänge als Distanz zwischen dem proximalen Ende des Femurkopfs und dem distalem Ende der lateralen Kondyle berechnet. Nach Hogrel et al. weist eine Einzelschichtmessung auf Höhe von 40 % der Femurlänge (von proximal nach distal gemessen) in Kombination mit der Muskellängenmessung die beste Validität zur Abschätzung des Quadrizepsvolumens ( $R^2 = 0.981$ , SER = 1,33 %) auf<sup>80</sup>, weshalb die Schicht nach diesem Protokoll selektiert wurde. Die individuelle Muskellänge wurde als Distanz zwischen dem Muskelursprung am proximalen Ende des Femurkopfs und dem distalen Muskelansatz gemessen. Im zweidimensionalen Bild ließen sich schließlich M. quadriceps, die ischiokrurale Muskulatur (M. semitendinosus, M. semimembranosus und M. biceps femoris), die Adduktoren, M. gracilis und M. sartorius gut voneinander abgrenzen. Die zweidimensionale Fläche des M. quadriceps wurde mithilfe der *SliceOmatic*-Software semiautomatisch unter Exklusion von Nerven, Fettsepten und Gefäßen segmentiert.



**Abbildung 4:** Querschnittsfläche des rechten M. quadriceps in der Magnetresonanztomografie

*Erläuterung:* Rechts: Ergebnis der semiautomatischen Segmentierung der Quadriceps-Fläche (in blau) auf einer axialen Einzelschicht auf Höhe von 40 % der Femurlänge von proximal. Links: Ausgangsbild.

Das Muskelvolumen (MV) wurde gemäß radiologischer Publikationen zur Quadrizepsquantifizierung<sup>81–83</sup> wie folgt als Produkt ermittelt:

$$MV = \text{Querschnittsfläche} \times \text{Muskellänge} \times \text{Formfaktor}$$

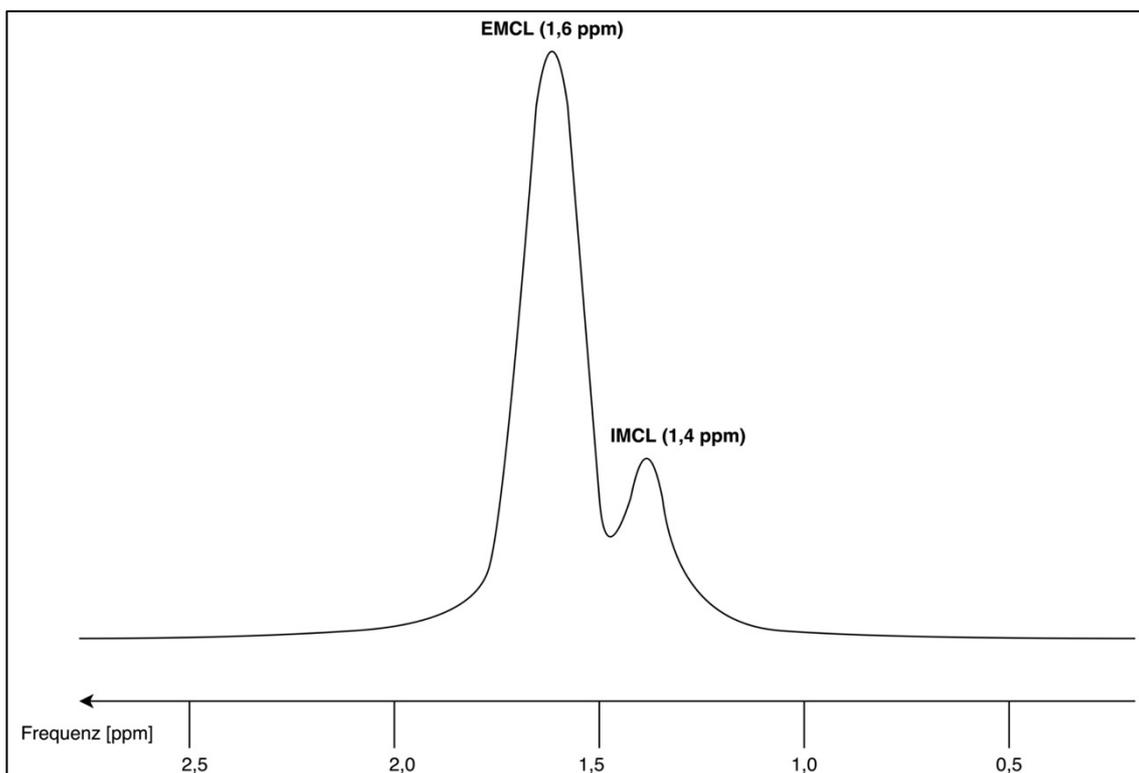
Analog zu den Berechnungen für die Daten der BIA wurde der Muskelvolumenindex (MVI) und das relative Muskelvolumen (%MV) bestimmt<sup>39,40,43–48</sup>.

$$MVI = \frac{MV \text{ (dm}^3\text{) in MRT}}{\text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

$$\%MV = \frac{MV \text{ (dm}^3\text{) in MRT}}{\text{Körpergewicht (kg)}}$$

### 3.3.5 Intramyozellulärer Lipidgehalt in der Magnetresonanzspektroskopie

Um den intramyozellulären Fettgehalt zu bestimmen, wurde eine  $^1\text{H}$ -MR-Spektroskopie durchgeführt, der Referenzstandard zur in-vivo Quantifizierung von intramyozellulärem Fett<sup>68</sup>. Für die Voxelpositionierung wurde der linke M. tibialis anterior ausgewählt. Die Teilnehmerinnen wurden in Rückenlage gelagert und zwei Oberflächenspulen wurde mittig von links und rechts am linken Unterschenkel fixiert. Unter Verwendung der PRESS-Technik (PRESS: point resolved spectroscopy; Repetitionszeit 2000 ms, Echozeit 33 ms, Flipwinkel  $90^\circ$ )<sup>84</sup> wurde je eine wasserunterdrückte (CHESS: chemical shift selective) und eine nicht-wasserunterdrückte Sequenz (NOWS: no water suppression) akquiriert. Die Voxel mit der Größe  $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$  wurden in den Muskel unter Aussparung von Muskelsepten platziert. Die Spektren wurden mit der jMRUI-Software (Version 4.0, jMRUI Consortium, Brno, Tschechische Republik) ausgewertet.



**Abbildung 5:** Frequenzspektrum der Fettmoleküle des linken M. tibialis anterior in der wasserunterdrückten PRESS-Sequenz

Quelle: *In Anlehnung an Lütke-Dalrup, 2017<sup>77</sup>*; Abkürzungen: IMCL (intramyozelluläres Lipid), EMCL (extramyozelluläres Lipid), PRESS (point resolved spectroscopy).

Zunächst wurde am höchsten Wert des Wassersignals, der typischerweise bei 4,7 ppm liegt (in der Abbildung 5 nicht gezeigt) das Integral berechnet. In einem zweiten Schritt wurden die höchsten Punkte der Methylen-Signale des extramyozellulären (EMCL) (charakteristisch bei 1,6 ppm, siehe Abbildung 5) und des IMCL (charakteristischerweise bei 1,4 ppm, siehe Abbildung 5) ermittelt und aus allen Werten das Muskelfett nach der untenstehenden Formel berechnet. Diese Methodik wurde bereits zuvor im Rahmen der PPS-Diab-Studie validiert und detailliert beschrieben<sup>77</sup>.

$$\text{IMCL [\%]} = \frac{\text{IMCL}}{\text{EMCL} + \text{IMCL}}$$

### 3.4 Statistische Methoden

Zunächst wurde eine deskriptive Analyse zur Erfassung der Baseline-Charakteristika durchgeführt. Alle metrischen Variablen sind als Mittelwert mit der Standardabweichung [Mittelwert  $\pm$  SD] und alle nicht normal-verteilten Variablen als Median mit erster und zweiter Quartile [Median (Q1, Q3)] angegeben.

Als potenzielle Prädiktoren für die Insulinsensitivität wurden drei morphologische und zwei funktionelle Parameter des Skelettmuskels näher untersucht: Muskelvolumen und Muskelvolumenindex in der MRT-Messung, intramyozelluläres Fett in der  $^1\text{H}$ -MRS-Messung sowie die maximale Belastung und die Spitzensauerstoffaufnahme in der Fahrrad-Spiroergometrie. Für die verschiedenen Muskel- und Fitnessparameter (MV, MVI, IMCL,  $W_{\max}$  und  $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ) und den logarithmierten ISI ( $\text{ISI}_{\log}$ ) wurden Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $\rho$ ) berechnet und mit den entsprechenden p-Werten angegeben.

Es wurden univariate und multiple lineare Regressionsmodelle erzeugt, um die Assoziation zwischen dem logarithmierten ISI (abhängige Variable) und den Muskel- und Fitnesscharakteristika (unabhängige Variablen) zu analysieren. Es wurden der p-Wert, das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) und der standardisierte Regressionskoeffizient (Beta) berechnet. Für alle Regressionsmodelle wurden Adjustierungen für das Alter und die Zeit nach Entbindung vorgenommen. Um einen von potenziellen Einflussfaktoren unabhängigen prädikativen Effekt zeigen zu können, wurde in weiteren multivariaten Regressionsmodellen zusätzlich für den BMI und die Körpergröße adjustiert<sup>73</sup>.

P-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant deklariert. Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit der SAS-Statistiksoftware (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 4. Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits zur Veröffentlichung bei „Diabetes and Vascular Disease Research“ angenommen<sup>73</sup>. Die betroffenen Abschnitte und Tabellen sind jeweils entsprechend zitiert.

### 4.1 Baseline-Charakteristika

**Tabelle 3:** Charakteristika in der Erstuntersuchung (N = 144)

Klinische Parameter		
Alter [Jahre]		35,7 ± 4,1
Größe [cm]		167,3 ± 6,5
Gewicht [kg]		69,8 ± 13,9
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]		25,0 ± 5,3
Zeit nach Entbindung [Monate]		9,2 ± 2,8
Glukosetoleranz		
Normoglykämie		109 (76 %)
IFG (abnormale Nüchterglukose)		14 (10 %)
IGT (gestörte Glukosetoleranz)		12 (8 %)
IFG + IGT		5 (3 %)
Typ-2-Diabetes		4 (3 %)
Metabolischer Status während Indexschwangerschaft		
Normoglykämie		50 (35 %)
Gestationsdiabetes mellitus		94 (65 %)
Glukosemetabolismus		
ISI		5,8 (3,5-7,8)
M <sub>C</sub> (n = 30)		137,8 (96,4-173,5)
Muskelcharakteristika in der MRT		
Muskelvolumen [dm <sup>3</sup> ]		1,32 (1,16-1,42)
Muskelvolumenindex [dm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup> ]		0,47 (0,43-0,50)
Intramyozelluläres Fett [%]; (n = 118)		93,68 (62,4-143,56)
Körperliche Fitness		
Spitzensauerstoffaufnahme [ml/min]		1852,0 (1663,5- 2080,0)
Maximale Belastung [Watt]		130,6 (111,0-148,5)

Quelle: Wanger et al., 2021<sup>73</sup>; Abkürzungen: ISI (Insulinsensitivitätsindex), M<sub>C</sub> (M<sub>C</sub>-Wert im hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Test). Normalverteilte Variablen angegeben als Mittelwert ± SD, nicht-normalverteilte Variablen angegeben als Median (Q1, Q3).

Die Charakteristika der Erstuntersuchung sind in Tabelle 3 dargestellt. Die 144 Probandinnen waren durchschnittlich 35,7 Jahre alt und hatten einen BMI von 25,0 kg/m<sup>2</sup>. Zu Studienbeginn, der im Schnitt 9,2 Monate nach Entbindung stattfand, waren 109 (76 %) der Frauen normoglykämisch, 31 (21 %) prädiabetisch und 4 (3 %) diabetisch. Bei 94 Frauen (65%) wurde während der letzten Schwangerschaft ein GDM festgestellt, 50 Frauen (35%) hingegen hatten eine normoglykämische Schwangerschaft<sup>73</sup>.

## 4.2 Korrelationsanalyse

Zunächst wurde bei 144 Probandinnen die Korrelation zwischen dem logarithmierten Insulinsensitivitätsindex und den verschiedenen Muskelparametern (Muskelvolumen, Muskelvolumenindex, intramyozelluläres Lipid, maximale Belastung und Spitzensauerstoffaufnahme) untersucht (Tabelle 4).

### 4.2.1 Morphologische Muskelparameter

Der  $ISI_{log}$  zeigte eine signifikante inverse Korrelation mit dem MVI ( $\rho = -0,17$ ,  $p = 0,0424$ ), jedoch nicht mit dem MV ( $p = 0,4819$ ) und dem IMCL ( $p = 0,1329$ ).

### 4.2.2 Funktionelle Muskelparameter

Es stellte sich eine signifikante Korrelation zwischen  $W_{max}$  und  $ISI_{log}$  ( $\rho = 0,40$ ,  $p < 0,0001$ ) heraus. Die Korrelation zwischen  $VO_{2peak}$  und  $ISI_{log}$  ( $\rho = 0,15$ ,  $p = 0,0800$ ) muss als statistisch nicht signifikant gewertet werden, auch wenn der p-Wert nur sehr knapp das Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  überschreitet.

**Tabelle 4:** Korrelation nach Spearman;  $ISI_{log}$  und morphologische bzw. funktionelle Muskelparameter (N = 144)

Variablen	$\rho$ (nach Spearman)	p-Wert
Muskelvolumen (MV)	-0,06	0,4810
<b>Muskelvolumenindex (MVI)</b>	<b>-0,17</b>	<b>0,0424</b>
Intramyozelluläres Lipid (IMCL)	-0,14	0,1329
<b>Maximale Belastung (<math>W_{max}</math>)</b>	<b>0,40</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Spitzensauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ )	0,15	0,0800

### 4.3 Regressionsanalyse

In der univariaten linearen Regressionsanalyse zeigte sich der logarithmierte ISI abhängig von MVI,  $W_{\max}$  und  $VO_{2\text{peak}}$ , während MV und IMCL nicht signifikant assoziiert waren. Im nächsten Schritt wurden für die signifikanten Variablen multivariate Regressionsanalysen erstellt, in deren Berechnung der BMI und die Körpergröße eingingen, die sich ebenfalls als signifikante unabhängige Variablen von  $ISI_{\log}$  erwiesen<sup>73</sup>.

#### 4.3.1 Muskelvolumen

Das absolute Muskelvolumen zeigte bereits in der univariaten Regressionsanalyse ( $p = 0,5810$ ; Tabelle 5) keine signifikante Assoziation mit dem  $ISI_{\log}$ , während für den Muskelvolumenindex hingegen eine schwache inverse Assoziation (adj.  $R^2 = 0,034$ ,  $p = 0,0156$ ; Tabelle 5) gefunden wurde. Diese verschwand jedoch nach Adjustierung für den BMI und die Körpergröße ( $p = 0,07$ ; Tabelle 5). Sowohl MV als auch MVI zeigten sich bereits im univariaten Modellen nicht mit dem  $M_C$  assoziiert ( $p = 0,23$ ;  $p = 0,09$ ; Tabelle 6)<sup>73</sup>.

#### 4.3.2 Intramyozelluläres Lipidgehalt

Der intramyozelluläre Lipidgehalt war nicht mit dem  $ISI_{\log}$  assoziiert ( $p = 0,44$ ; Tabelle 5). Bezüglich des  $M_C$  brachte das Prädiktionsmodell ähnliche Ergebnisse ( $p = 0,41$ ; Tabelle 6)<sup>73</sup>.

#### 4.3.3 Maximale Belastung und Spitzensauerstoffaufnahme

Der Insulinsensitivitätsindex zeigte eine starke Abhängigkeit sowohl von der maximalen Belastung als auch von der Spitzensauerstoffaufnahme. Nach Adjustieren für den BMI und die Körpergröße blieben beide Vorhersagemodelle für den  $ISI_{\log}$  stark signifikant ( $W_{\max}$ : adj.  $R^2 = 0,487$ ,  $p < 0,0001$ ;  $VO_{2\text{peak}}$ : adj.  $R^2 = 0,458$ ,  $p = 0,0063$ ; Tabelle 5). Vergleicht man alle multivariaten Analysen mit der Vorhersagekraft des solitären BMI, hat  $W_{\max}$  in beiden multivariaten Modellen für  $ISI_{\log}$  und  $M_C$  den stärksten Anstieg des adjustierten  $R^2$ -Werts (von 0,436 zu 0,487 für den  $ISI_{\log}$  und 0,493 zu 0,554 für den  $M_C$ ).  $VO_{2\text{peak}}$  hingegen zeigte im Prädiktionsmodell für den  $ISI_{\log}$  gegenüber dem BMI einen geringeren Zuwachs des adjustierten  $R^2$ -Werts. Für den  $M_C$  konnte überhaupt keine signifikante Assoziation gefunden werden ( $p = 0,26$ , Tabelle 6)<sup>73</sup>.

**Tabelle 5:** Lineare Regressionsanalyse; abhängige Variable:  $ISl_{log}$  (N = 144)

Unabhängige Variable	R <sup>2</sup> (adjustiert)	Beta (standardisiert)	p-Wert
<i>Univariat</i>			
MV	-0,005	-0,046	0,58
<b>MVI</b>	<b>0,024</b>	<b>-0,174</b>	<b>0,04</b>
Körpergröße	0,044	0,22	0,006
IMCL	-0,004	-0,072	0,44
<b>W<sub>max</sub></b>	<b>0,146</b>	<b>0,390</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>VO<sub>2peak</sub></b>	<b>0,029</b>	<b>0,190</b>	<b>0,02</b>
BMI	0,436	-0,660	< 0,0001
<i>Multivariat</i>			
MVI	0,439	0,125	0,07
BMI		-0,701	< 0,0001
Körpergröße		0,040	0,54
<b>W<sub>max</sub></b>	<b>0,484</b>	<b>0,255</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
BMI		-0,608	< 0,0001
Körpergröße		0,028	0,67
<b>VO<sub>2peak</sub></b>	<b>0,454</b>	<b>0,176</b>	<b>0,008</b>
BMI		-0,660	< 0,0001
Körpergröße		-0,016	0,81

Quelle: Wanger et al., 2021<sup>73</sup>; Abkürzungen:  $ISl_{log}$  (logarithmierter Insulinsensitivitätsindex), MV (Muskelvolumen), MVI (Muskelvolumenindex), IMCL (intramyozelluläres Lipid),  $W_{max}$  (maximale Belastung),  $VO_{2peak}$  (Spitzensauerstoffaufnahme), BMI (Body-Mass-Index) und Körpergröße.

**Tabelle 6:** Lineare Regressionsanalyse; abhängige Variable:  $M_C$  (N = 30)

Unabhängige Variable	R <sup>2</sup> (adjustiert)	Beta (standardisiert)	p-Wert
<i>Univariat</i>			
MV	0,016	-0,224	0,23
MVI	0,068	-0,317	0,09
Körpergröße	-0,026	0,099	0,60
IMCL	-0,011	-0,166	0,41
<b>W<sub>max</sub></b>	<b>0,247</b>	<b>0,522</b>	<b>&lt; 0,01</b>
VO <sub>2peak</sub>	0,011	0,212	0,26
<b>BMI</b>	<b>0,493</b>	<b>-0,715</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<i>Multivariat</i>			
<b>W<sub>max</sub></b>	<b>0,554</b>	<b>0,301</b>	<b>0,04</b>
<b>BMI</b>		<b>-0,639</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Körpergröße		-0,182	0,18

Quelle: Wanger et al., 2021<sup>73</sup>; Abkürzungen:  $M_C$  ( $M_C$ -Wert im hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Test), MV (Muskelvolumen), MVI (Muskelvolumenindex), IMCL (intramyozelluläres Lipid),  $W_{max}$  (maximale Belastung), VO<sub>2peak</sub> (Spitzensauerstoffaufnahme), BMI (Body-Mass-Index).

## 5. Diskussion

In einer Querschnittsanalyse der PPSDiab-Studie wurde der Einfluss verschiedener Skelettmuskel- und Fitnessparameter auf die Insulinsensitivität systematisch untersucht. Insgesamt wurden hierfür Daten von 144 Probandinnen analysiert (94 mit Gestationsdiabetes während der letzten Schwangerschaft und 50 gesunde Kontrollen). Die Daten wurden während der Erstuntersuchung, die drei bis 16 Monate nach Entbindung stattfand, mittels MRT, MRS und Spiroergometrie erhoben. Für jeden Muskel- oder Fitnessparameter wurden univariate lineare Regressionsmodelle erzeugt und bei statistischer Signifikanz gegebenenfalls für den BMI und die Körpergröße adjustiert. In dieser vergleichenden Analyse stellte sich die maximale Belastung in der Spiroergometrie als besonders starker unabhängiger Prädiktor für die Insulinsensitivität heraus. Auch für die Spitzensauerstoffaufnahme und den Muskelvolumenindex in der MRT konnten Assoziationen mit dem  $ISI_{log}$  gefunden werden, diese waren jedoch schwächer und verschwanden teils nach Adjustieren für den BMI und die Körpergröße.

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1 Studiendesign und Untersuchungskollektiv

Die Ergebnisse müssen im Rahmen des Studiendesigns und Probandenkollektivs betrachtet werden. Als Stärke der Studie ist das breite Spektrum der Insulinsensitivität in der Kohorte hervorzuheben, das durch die Rekrutierung von Probandinnen mit Zustand nach Gestationsdiabetes und Kontrollprobandinnen nach normoglykämischer Schwangerschaft erzielt werden konnte<sup>73</sup>. Zu beachten ist jedoch die Homogenität des Untersuchungskollektivs bezüglich des Alters und des Gesundheitsstatus, denn zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lagen bei allen Probandinnen keine relevanten Komorbiditäten vor<sup>73</sup>. Die Ergebnisse können innerhalb der Geschlechts- und der Altersgruppe also sowohl auf Patientinnen mit erhöhtem als auch normalem Diabetesrisiko übertragen werden, jedoch nicht sicher auf die Allgemeinbevölkerung, was eine Schwäche dieser Arbeit darstellt<sup>73</sup>. Eine weitere Limitation der Studie ist, dass sich die Analyse lediglich auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung bezieht und keine Follow-Up-Daten verwendet wurden, weshalb keine Aussage bezüglich

möglicher Langzeiteffekte auf die Insulinsensitivität bei Veränderungen der morphologischen und funktionellen Muskeleigenschaften möglich ist. Selbstverständlich kann im Rahmen der Beobachtungsstudie auch keine Kausalität bewiesen werden.

### 5.1.2 Methodik zur Messung der Insulinsensitivität

Der Referenzstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität ist der hyperinsulinämische euglykämische Clamp-Test, der jedoch nur in einer Subgruppe der Studienteilnehmerinnen durchgeführt wurde. Die Verteilung bezüglich Alter, BMI, Zeit nach Entbindung, Glukosetoleranz und metabolischem Status in der Schwangerschaft innerhalb dieser Subkohorte ist mit der Verteilung innerhalb der Gesamtkohorte vergleichbar<sup>73</sup>. Darüber hinaus wurde für diese Kohorte in einer früheren Untersuchung bereits der  $ISI_{log}$  validiert<sup>85</sup>. Trotzdem könnte dieser Umstand die Präzision der Messung limitiert haben.

### 5.1.3 Methodik zur Quantifizierung der Muskelmasse

Um den tatsächlichen fettunabhängigen Einfluss der Muskelmasse auf die Insulinsensitivität zu untersuchen, muss das absolute Muskelvolumen möglichst präzise radiologisch quantifiziert werden und in geeigneter Relation zu den individuellen Körpermaßen gesetzt werden. In der Diabetesforschung hat sich bisher noch keine uniforme Methode zur Quantifizierung der Muskelmasse etabliert. Methoden wie die bioelektrische Impedanzanalyse, die Dual-Röntgen-Absorptiometrie und die Magnetresonanztomografie unterscheiden sich deutlich bezüglich Verfügbarkeit, Kosten, Gesundheitsrisiko und Präzision.

Da die BIA die praktikabelste, günstigste und risikoärmste Methode ist, wurde sie in multiplen Studien zur Muskelquantifizierung angewandt<sup>34,45-48</sup>. Bei näherer Betrachtung zeigen sich jedoch zahlreiche Störfaktoren, die sie in diesem Zusammenhang zu einer wenig sinnvollen Methode machen: Wie eingangs erläutert, basiert die Messung der Muskelmasse in der BIA auf der Messung der Magermasse, welche sich von einem Algorithmus ableitet, in den die Messung des Körperwassers und des Körpergewichts einfließen. Diese Messung ist stark abhängig von Störfaktoren wie der Nahrungsaufnahme, der Haut- und Umgebungstemperatur, dem individuellen Hydrations- und Elektrolytstatus, der körperlichen Aktivität und dem weiblichen Menstruationszyklus. Ebenso kann nicht zwischen Muskel- und Organmasse

unterschieden werden. Der Algorithmus gründet unter anderem auf der Annahme, dass der Wassergehalt bei allen Messobjekten 73 % der Magermasse ausmacht. Da bei Menschen mit Übergewicht der prozentuale Wasseranteil der Magermasse durchschnittlich höher ist als bei Normalgewichtigen<sup>86</sup>, überschätzt die BIA bei übergewichtigen Menschen die Magermasse tendenziell und folglich ebenso die Muskelmasse<sup>87-90</sup>. Die absolute Fettmasse hingegen wird unterschätzt, da sie sich als Differenz aus Körpergewicht und Magermasse berechnet. In einer Substudie innerhalb der Kohorte konnte beobachtet werden, dass die Muskelquantität viel stärker mit dem BMI korreliert ist, wenn sie mittels BIA ( $r = 0,75$ ) anstatt magnetresonanztomografisch ( $r = 0,27$ ) gemessen wurde (Anhang, Tabelle 7). Dieser Zusammenhang spiegelt wahrscheinlich die starke Abhängigkeit des BIA-Algorithmus vom Körpergewicht wider. Auch die DXA findet häufig Anwendung in der Muskelquantifizierung<sup>35,39,40,43,44</sup>, wobei auch diese insbesondere bei Übergewichtigen und Älteren die Muskelmasse überschätzt<sup>91,92</sup>. Zusammenfassend ist die Anwendbarkeit der BIA und der DXA für die gewichtsunabhängige Betrachtung der Muskelmasse in Diabetiker\*innen anzuzweifeln.

Auch die unterschiedlichen Formeln zur Berechnung der Muskelmenge müssen kritisch betrachtet werden. In den bisherigen Arbeiten zur Rolle von Muskelquantität in der Entwicklung von Insulinresistenz wurde neben der absoluten Muskelmasse und der zur Körpergröße relativen Muskelmenge häufig die zum Körpergewicht relative Muskelmasse (%MM) herangezogen<sup>35,45-48</sup>. Aufgrund der folgenden Gegebenheiten muss jedoch eine derartige Berechnung der Muskelmasse in der Diabetesforschung als inadäquat angesehen werden. Einerseits haben zwei Menschen mit gleichem Gewicht und gleicher %MM bei einer unterschiedlichen Größe eine völlig verschiedene Körperzusammensetzung und damit unterschiedliches Risiko für T2D<sup>93</sup>. Andererseits ist ein hohes Körpergewicht bei Adipositas durch eine zunehmende Fett- und nicht durch zunehmende Muskelmasse gekennzeichnet, folglich nimmt die relative Muskelmasse linear mit steigendem Körpergewicht ab<sup>37,94</sup>. Eine Angabe der Muskelmenge in Relation zum Körpergewicht kann nicht zur unabhängigen Bewertung des Effekts der Muskelmasse dienen, vielmehr spiegelt sie vor allem den gut erforschten Zusammenhang zwischen dem Übergewicht und der Insulinresistenz wider<sup>73</sup>. Eine Substudie innerhalb dieser

Kohorte unterstützt diese Überlegung. Sowohl die relative Muskelmasse (%MM) in der BIA als auch das relative Muskelvolumen (%MV = Muskelvolumen/Körpergewicht) in der MRT zeigten eine starke Korrelation mit dem BMI ( $r = -0,88$  für %MM und  $r = -0,65$  für %MV; Anhang, Tabelle 7).

Die in dieser wissenschaftlichen Arbeit verwendete Kombination aus einer MRT-basierten Muskelquantifizierung und der Anwendung einer validierten Formel zur Muskelvolumenberechnung muss aufgrund ihrer hohen Spezifität und Präzision folglich als methodisch überlegen gegenüber vielen bisherigen Untersuchungen des Einflusses von der Muskelmasse auf die Insulinsensitivität angesehen werden.

#### 5.1.4 Methodik zur Bestimmung des intramyozellulären Lipidgehalts

Die MRS stellt den Referenzstandard für die nicht-invasiven IMCL-Quantifizierung dar und erwies sich auch in der vorliegenden Arbeit als eine adäquate und präzise Methode. Verglichen mit der mikroskopischen Untersuchung der Muskelbiopsie ist die MRS sogar valider, da sie weniger von intramuskulären Heterogenitäten beeinflusst wird<sup>68</sup>. Dennoch zeigte sich in jüngster Vergangenheit, dass je nach Auswahl des Muskels (M. tibialis anterior, M. soleus oder M. gastrocnemius) verschiedene Störfaktoren wie die Positionierung des Beins während der Untersuchung (Neutralposition, Innenrotation oder Außenrotation) einen Einfluss auf die gemessenen Spektren haben und zu Über- oder Unterschätzung des Lipidgehalts führen können<sup>95</sup>. Am wenigsten von Störfaktoren beeinflusst ist der M. tibialis anterior, da er in Rückenlage streng parallel zum Magnetfeld liegt und dessen Spektrum auch durch Beinrotation nur wenig beeinflusst wird. Da in diesem Protokoll der intramyozelluläre Lipidgehalt des M. tibialis anterior am in Neutralposition fixierten linken Unterschenkel gemessen wurden, können Messfehler nahezu ausgeschlossen werden.

#### 5.1.5 Ergometrische Bestimmung von Fitnessparametern

Das für die Spiroergometrie verwendete Protokoll ist bei einem breiten Bevölkerungsspektrum mit sehr unterschiedlichem Fitnesslevel anwendbar. Spiroergometrische Protokolle mit einer kurzen Belastungszeit (1-2 Minuten pro Stufe) und starker Wattleistungssteigerung, wie sie vornehmlich in der

kardiologischen Diagnostik angewandt werden<sup>96</sup>, können aufgrund der schnellen Belastungssteigerung zu einer vorzeitigen Ermüdung und somit zu einer eingeschränkten Beurteilung submaximaler Parameter wie der Spitzensauerstoffaufnahme führen<sup>97</sup>. Ein Stufenprotokoll mit längeren Belastungsstufen (3 Minuten pro Stufe) ist die Methode der Wahl zur Abschätzung der  $VO_{2peak}$  und eignet sich somit besser für Routineuntersuchungen bei Gesunden<sup>73</sup>. Es führt aber auch insgesamt zu einer vergleichsweise längeren Belastung, was im Gegensatz zum Protokoll mit kürzeren Belastungszeiten zu einer vorzeitigen submaximalen Erschöpfung und möglicherweise unzureichenden maximalen Auslastung führen<sup>97</sup>. Insgesamt wird also vor allem die kardiorespiratorische Kapazität und Muskelfitness mit Ausdauerkomponente valide gemessen, während die akute maximale Kapazität möglicherweise unterschätzt wird<sup>73</sup>.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Kein Effekt des absoluten Muskelvolumens auf die Glukosehomöostase

Die Skelettmuskelmasse ist schon seit Jahrzehnten Objekt der Diabetesforschung. Bisher sind die Ergebnisse diesbezüglich sehr inkonsistent, weshalb noch kein wissenschaftlicher Konsens über die Rolle des Skelettmuskels in der Pathogenese von T2D existiert<sup>39-50</sup>. In dieser Kohorte hat die Muskelmenge keine signifikante prädiktive Bedeutung für die Insulinsensitivität. Auch andere Forschende konnten keine unabhängige Assoziation zwischen dem Muskelvolumen und der Insulinsensitivität finden. Beispielsweise konnten Kuk et al. bei 214 übergewichtigen oder adipösen Proband\*innen zwischen 20 und 69 Jahren keine Assoziation zwischen dem magnetresonanztomografisch gemessenem Muskelvolumen und der Insulinsensitivität dokumentieren<sup>50</sup>.

Im Gegenteil hierzu wurde in der Vergangenheit jedoch von zahlreichen Wissenschaftler\*innen ein signifikanter Einfluss der Muskelmasse auf die Glukosehomöostase proklamiert, da sie sowohl protektive als auch schädigende Effekte der Muskelmasse auf die Insulinsensitivität beobachten konnten. Interessanterweise hing dabei die Effektrichtung von der Methodik und Berechnung ab. So wurde eine in Relation zum Körpergewicht geringe Muskelmasse (%MM) sowohl unter Verwendung der BIA<sup>45-48</sup> als auch der DXA<sup>35</sup>

mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes assoziiert. Wie bereits in der Methodendiskussion ausführlich erläutert und belegt wurde, ist diese vom Körpergewicht abhängige Berechnung der Muskelmasse im Generellen nicht aussagekräftig, da sie besonders bei Adipositas die tatsächliche Muskelmasse maßgebend unterschätzt und vor allem den Effekt der Adipositas auf die Insulinsensitivität widerspiegelt.

Wurde hingegen unter Verwendung der DXA die Assoziation zwischen dem Muskelmassenindex (MMI) und der Insulinresistenz untersucht, fanden Forschende keine oder sogar schädigende Effekt der Muskelmenge<sup>39,40,43,44</sup>. Bei postmenopausalen körperlich inaktiven Frauen mit unterschiedlicher Körperkonstitution wurde ein linearer Zusammenhang zwischen dem MMI und der Insulinresistenz gefunden<sup>39</sup>. Meistens wurde dieser schädigende Effekt eines hohen MMI jedoch nur bei gleichzeitig vorliegendem Übergewicht oder gleichzeitig vorliegender Adipositas beobachtet<sup>40</sup>. Innerhalb derselben Kohorte konnte sogar beobachtet werden, dass ein größerer Rückgang des MMIs nach sechs Monaten Training von Vorteil für die Glukosetoleranz ist<sup>43</sup>. Bei normalgewichtigen postmenopausalen Frauen konnte hingegen keine Assoziation zwischen dem MMI und  $ISI_{log}$  nachgewiesen werden<sup>44</sup>. Dass der schädigende Effekt vor allem bei Übergewicht auftritt, könnte damit zusammenhängen, dass wie bereits in der Methodendiskussion dargestellt, bei diesen Proband\*innen die Muskelmasse in der DXA noch stärker überschätzt wird als bei schlanken Individuen.

Vor dem Hintergrund früherer Studien und den Ergebnissen dieser Arbeit kann angenommen werden, dass die reine Quantität des Skelettmuskels in der Pathogenese von Typ-2-Diabetes nicht entscheidend ist. Vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass funktionelle und qualitative Charakteristika wie die maximale Belastbarkeit, der Muskelfasertyp<sup>98</sup> und die Verteilung des kontraktiven Gewebes<sup>99</sup> Einflüsse üben könnten.

Trotzdem können langfristige bidirektionale Wechselwirkungen zwischen der Muskelmenge und der Insulinresistenz nicht ausgeschlossen werden. Han et al. haben computertomografisch den Muskelquerschnitt als Differenz der Gesamtfläche und Fläche des subkutanen Fetts bestimmt und konnten nach 10 Jahren eine BMI-unabhängige negative Assoziation mit der Insulinresistenz

finden<sup>42</sup>. Bei der Quantifizierung wurden jedoch die individuelle Muskellänge und Körpergröße außer Acht gelassen. Andere Forschende haben hingegen bei T2D-Erkrankten ein mit der Krankheitsprogression verbundenes erhöhtes Risiko für Sarkopenie entdeckt<sup>34</sup>.

### 5.2.2 Keine geringere Insulinsensitivität bei muskulärer Verfettung

Auch das intramyozelluläre Fett konnte in dieser Kohorte die Insulinsensitivität nicht voraussagen. Die Akkumulation von Lipiden in Muskelzellen wurde in der Vergangenheit in Zusammenhang mit der Insulinresistenz gebracht<sup>53,54</sup>, wobei dieser Zusammenhang in den letzten Jahren jedoch immer öfter angezweifelt wurde<sup>55,57</sup>. Ein höherer intramyozellulärer Lipidgehalt wurde ebenso nach sportlicher Aktivität<sup>51</sup> und in Athleten mit großer oxidativer Kapazität<sup>56</sup> gefunden, was auf die Möglichkeit einer physiologischen, benignen IMCL-Akkumulation hindeutet. Stattdessen könnten Lipidzwischenprodukte, die bei exzessivem Fettkonsum oder lipometabolischen Erkrankungen entstehen Signalkaskaden aktivieren, die zu Insulinresistenz führen<sup>100</sup>. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Annahme, dass die absolute IMCL-Menge keine Rolle in der Entwicklung von Typ-2-Diabetes spielt.

In Zusammenschau der Ergebnisse, lässt sich die unabhängige Bedeutung der Muskelmenge und des intramyozellulären Lipidgehalts für die frühe Entwicklung von Typ-2-Diabetes in Frage stellen. Möglicherweise stellt ein verstärkter Muskelmassenverlust im Alter und eine Fettinfiltration der Muskelzellen eher eine Konsequenz einer lang bestehenden Dysglykämie in älteren Individuen dar<sup>34,36,101</sup>.

### 5.2.3 Muskuläre Funktionsparameter als Prädiktoren für die Insulinsensitivität und die mitochondriale Kapazität

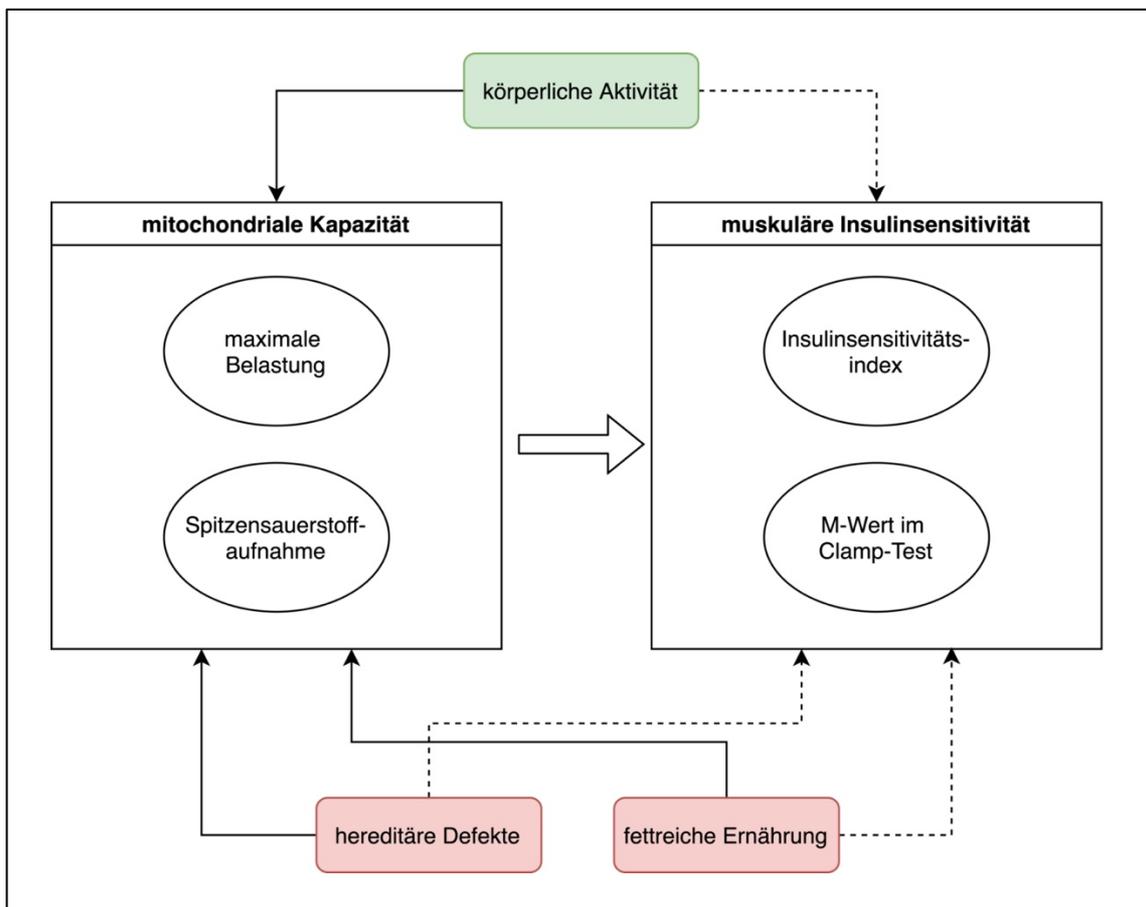
Im Gegensatz zu den morphologischen Muskelparametern zeigte die individuelle Leistung der Probandinnen in der Fahrrad-Spiroergometrie ein überraschend hohes Vorhersagepotential für die Insulinsensitivität: Beide Fitnessparameter verblieben auch nach BMI-Adjustierung signifikante Prädiktoren für den  $ISI_{\log}$  und die maximale Belastung auch für den  $M_C$ . Dass eine höhere körperliche Fitness mit einer höheren Insulinsensitivität und einem geringen Diabetesrisiko einhergeht, haben bereits frühere Ergebnisse gezeigt<sup>19,61,62</sup>. Ursächlich für

diesen Zusammenhang scheinen Unterschiede in der mitochondrialen Kapazität zu sein.

Die Mitochondrien spielen eine Schlüsselrolle in der Energiebereitstellung für den Organismus. Sie sind der Ort der aeroben und anaeroben Glukoseverwertung sowie des Fettsäureabbaus und stellen durch oxidative Phosphorylierung Energie in Form von ATP bereit. Infolgedessen ist die mitochondriale Kapazität entscheidend für die körperliche Belastbarkeit eines Individuums. Ab einer bestimmten erreichten Belastungsintensität lässt die Effizienz der mitochondrialen Oxidation und Energiebereitstellung nach, das heißt der Sauerstoffverbrauch steigt überproportional steil zur ATP-Synthese und zur muskulären Leistung an<sup>102</sup>. Auch Laktat kann nicht mehr entsprechend zur Energiebereitstellung genutzt werden, sondern wird stattdessen in den Blutkreislauf freigesetzt. Die mitochondriale Kapazität eines Organismus bestimmt also auch die sogenannte individuelle Laktatschwelle. Forscher\*innen konnten bei Menschen mit einer geringeren Spitzensauerstoffaufnahme auch eine verminderte mitochondriale Kapazität nachweisen<sup>103,104</sup>. Gleichzeitig wird eine komplexe mitochondriale Dysfunktion als möglicher Pathomechanismus von T2D diskutiert: eine verringerte Plastizität, welche durch eine unzureichende Adaptation der ATP-Syntheserate auf Insulinfreisetzung gekennzeichnet ist<sup>105,106</sup>. Doch wie wird die mitochondriale Kapazität eines Individuums determiniert?

Hereditäre Defekte führen zu einer Verringerung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierungskapazität und ATP-Synthese. In Individuen mit T2D fand man einen geringen Spiegel von mRNA-Kopien, die für Schlüsselenzyme des oxidativen Metabolismus und der mitochondrialen Funktion kodieren<sup>107</sup>. Bereits in nicht-diabetischen Nachkommen von Diabeteskranken wurde ein um 30 % reduzierter Fluss der muskulären ATP-Synthase gefunden<sup>108</sup>. Aber auch ein exzessiver Fettkonsum und lipometabolische Erkrankungen, die ihrerseits Einfluss auf die mitochondrialen Signalkaskaden haben, werden als weitere mögliche Ursachen gesehen<sup>11</sup>. Hohe Lipidserumspiegel verstärken zwar die Betaoxidation in den Mitochondrien, aber nicht den weiteren Abbau der Lipidintermediate. Es kommt zu einem hohen Spiegel von Intermediärprodukten, die die Glukoseaufnahme durch einen reduzierten Einbau von Glukosetransportern hemmen und somit zu einer muskulären Insulinresistenz führen.

Die mitochondriale Kapazität und die körperliche Fitness lassen sich jedoch auch trainieren. Regelmäßig betriebener Ausdauersport verbessert nicht nur die intrinsische Muskelfitness, die Vitalkapazität und die Kontraktilität des Herzmuskels, sondern auch die Glukosetoleranz<sup>19,63,64,66</sup>. Sportliche Aktivität soll dabei direkt die intramyozelluläre mitochondriale Dichte vergrößern<sup>109</sup> und die mitochondriale Funktion verbessern. Durch einen verstärkten und effizienteren Katabolismus wird einer Akkumulation von Lipidintermediaten vorgebeugt, die ihrerseits zu Insulinresistenz führen könnte<sup>110</sup>. Unter anderem erhöht regelmäßige Muskelkontraktion jedoch auch direkt die muskuläre Glukoseaufnahme durch eine erhöhte muskuläre Kapillardichte, eine reduzierte Diffusionszeit<sup>111</sup> und einen insulin-unabhängigen verstärkten Einbau von Glukosetransportern<sup>112</sup>. Als komplexes endokrines Organ vermittelt der Skelettmuskel mittels Myokinen zwischen Muskel-, Fett- und Leberzellen. Muskelkontraktion und Training verändert das Sekretionsmuster von Myokinen und Metaboliten und verbessert über anti-inflammatorische Effekte die mitochondriale Funktion und die Insulinsensitivität<sup>112–114</sup>. Darüber hinaus scheint regelmäßige sportliche Aktivität auch komplexe epigenetische Prozesse im Fett- und Muskelgewebe zu induzieren, die den Glukosemetabolismus verbessern<sup>22</sup>.



**Abbildung 6:** Wechselwirkungen zwischen mitochondrialer Kapazität, körperlicher Belastbarkeit und Insulinsensitivität

Die genannten Zusammenhänge von mitochondrialer Kapazität, körperlicher Belastbarkeit und Insulinsensitivität lassen folgende Überlegungen zu: Da die Spitzensauerstoffaufnahme ein Surrogatparameter für die mitochondriale Kapazität darstellt<sup>103,104</sup>, könnte die Assoziation zwischen  $VO_{2peak}$  und der Insulinsensitivität innerhalb dieser Kohorte auf Unterschiede in der mitochondrialen Kapazität der Studienteilnehmerinnen zurückzuführen sein. Doch wie erklärt sich, dass  $W_{max}$  sogar noch stärker mit dem  $ISI_{log}$  assoziiert ist beziehungsweise als einziger signifikanter Prädiktor für  $M_C$  dient? Wie bereits in der Methodendiskussion erläutert, könnte das verwendete langsam gesteigerte Stufenprotokoll bei Probandinnen mit geringerer mitochondrialer Kapazität durch vorzeitiges Erreichen der submaximalen kardiopulmonalen Ausdauerbelastungsgrenze ( $VO_{2peak}$ ) dazu führen, dass die maximale Leistungsgrenze ( $W_{max}$ ) nicht erreicht wird. Die Messung der tatsächlichen  $W_{max}$  hätte wahrscheinlich eher von einem steilen Stufen- oder Rampenprotokoll profitiert. Bei Probandinnen mit einer geringen  $VO_{2peak}$  wird also  $W_{max}$  eher unterschätzt als bei fitteren Probandinnen. Unterschiede in  $VO_{2peak}$  werden

folglich mit der  $W_{\max}$  noch stärker kontrastiert. Die Maximalbelastung stellt innerhalb dieser Kohorte möglicherweise deshalb einen sogar noch stärkeren Prädiktor für den  $ISl_{\log}$  dar. Dass  $VO_{2\text{peak}}$  im Prädiktionsmodell für  $M_C$  gar keine statistische Signifikanz zeigt, kann am ehesten auf die deutlich kleinere Fallzahl der Clamp-Test-Kohorte zurückgeführt werden, denn die standardisierten Beta-Koeffizienten und  $R^2$ -Werte sind mit denen für den  $ISl_{\log}$  vergleichbar.

## 6. Ausblick

In dieser Arbeit wurde die Rolle von morphologischen und funktionellen Skelettmuskeigenschaften sowie die Rolle der körperlichen Fitness für die Entwicklung von Insulinresistenz und T2D untersucht. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die maximale Belastung und die Spitzensauerstoffaufnahme, jedoch nicht die Muskelmenge oder der Fettgehalt der Muskelzellen zur Vorhersage der individuellen Insulinsensitivität eignen. Als zentraler Erklärungsansatz ergeben sich Unterschiede in der mitochondrialen Kapazität der Teilnehmerinnen, die maßgeblich die körperliche Belastbarkeit aber auch die Insulinsensitivität beeinflussen. Ob diese Unterschiede hereditär bedingt sind oder aufgrund unterschiedlicher Ess- und Sportgewohnheiten bestehen, bleibt unklar.

Bei prämenopausalen Frauen eignen sich funktionelle Skelettmuskeigenschaften besser zur Erhebung des muskulären Beitrags zur Insulinsensitivität als morphologische Parameter. Diese wissenschaftliche Analyse hat mit der Spiroergometrie eine nicht-invasive, praktikable und günstige Methode für die Anwendung in der klinischen Routine und in Vorsorgeuntersuchungen identifiziert. Die maximale Belastung und die Spitzensauerstoffaufnahme geben nicht nur Aufschluss über die aktuelle Fitness und mögliche zugrundeliegende Dysfunktionen bei Menschen mit besonders hohem T2D-Risiko, sondern können auch verwendet werden, um den individuellen Fortschritt bei Verlaufsuntersuchungen zu messen und zu bewerten. Noch wichtiger erscheint, dass die einfache Messung der körperlichen Fitness ein gutes Tool neben der alleinigen BMI-Bestimmung darstellt, um die Insulinsensitivität vorherzusagen<sup>73</sup>. Dies ermöglicht sowohl, die Insulinsensitivität von schlankeren Individuen abzuschätzen, in denen der BMI keinen guten Prädiktor darstellt, als auch das Risiko von Personen mit ähnlich ausgeprägtem Übergewicht/Adipositas zu vergleichen. Vor diesem Hintergrund gibt es keinen Anhalt für einen Nutzen von aufwendigen magnetresonanztomografischen Quantifizierungen der Muskelmasse und des intramyozellulären Fetts für die Prädiktion von T2D.

Die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit dienen als zusätzliche Bausteine zum besseren Krankheitsverständnis des Prädiabetes und Typ-2-

Diabetes und eignen sich insbesondere als Grundlage für die Entwicklung präventiver und therapeutischer Strategien. Die individuelle körperliche Fitness spielt hierbei zweifelsfrei eine Schlüsselrolle für die Prävention, trägt im Fall bereits manifester Störungen aber auch zur Verlangsamung der Krankheitsprogression bei. Abgesehen von Lebensstilinterventionen erscheint eine weitere Erforschung der mitochondrialen Funktion insbesondere im longitudinalen Studiendesign vielversprechend und könnte auch ein potentiell pharmakologisches Ziel für die Verbesserung der Fitness von T2D-Patient\*innen darstellen.

## Literaturverzeichnis

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas - 2019.*; 2019. doi:10.1289/image.ehp.v119.i03
2. Bommer C, Sagalova V, Heeseemann E, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care.* 2018;41(5):963-970. doi:10.2337/dc17-1962
3. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62(1):3-16. doi:10.1007/s00125-018-4711-2
4. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-19. doi:10.1186/s12933-018-0728-6
5. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-10. doi:10.1186/s12933-018-0703-2
6. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(7):1071-1077. doi:10.1016/S0735-1097(03)00088-3
7. Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: A literature review. *Ophthalmic Res.* 2012;47(4):171-188. doi:10.1159/000329603
8. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-2293. doi:10.2337/dc10-1303
9. Okonkwo UA, Dipietro LA. Diabetes and wound angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1-15. doi:10.3390/ijms18071419
10. Sagesaka H, Sato Y, Someya Y, et al. Type 2 Diabetes: When Does It Start? *J Endocr Soc.* 2018;2(5):476-484. doi:10.1210/js.2018-00071
11. Krebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes, Obes Metab.* 2004;7:12. doi:10.1111/j.1463
12. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(Suppl 1):S1-S7. doi:10.1055/a-1018-9078
13. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773-1779. doi:10.1016/S0140-6736(09)60731-5
14. Harreiter J, Dovjak G, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Women's Heal.* 2014;10(1):91-108.

- doi:10.2217/whe.13.69
15. International Diabetes Federation. *The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome.*; 2019. doi:10.1159/000282084
  16. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, et al. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. *Compr Physiol.* 2019;9(1):1-58. doi:10.1002/cphy.c170040.Contribution
  17. Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules.* 2018;8(3):1-11. doi:10.3390/biom8030080
  18. Kwak SH, Park KS. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Exp Mol Med.* 2016;48(3). doi:10.1038/emm.2016.7
  19. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019;11(1652). doi:10.11213/tonyoby.54.19
  20. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(5):363-375. doi:10.1007/s10654-017-0246-y
  21. Leustean AM, Ciocoiu M, Sava A, et al. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications. *J Diabetes Res.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/5205126
  22. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5):1028-1044. doi:10.1016/j.cmet.2019.03.009
  23. Cole WM. Wealth and health revisited: Economic growth and wellbeing in developing countries, 1970 to 2015. *Soc Sci Res.* 2019;77(January 2018):45-67. doi:10.1016/j.ssresearch.2018.09.003
  24. Adela Hruby, PhD M, Frank B. Hu, MD, PhD M. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(7):673-689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.The
  25. He Y, Wu W, Wu S, et al. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis. *Microbiome.* 2018;6(1):1-11. doi:10.1186/s40168-018-0557-6
  26. Wedell-Neergaard AS, Krogh-Madsen R, Petersen GL, et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One.* 2018;13(3):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0194991
  27. Richard J, Lingvay I. Hepatic steatosis and type 2 diabetes: Current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(3):321-328. doi:10.1586/erc.11.15

28. George AM, Jacob AG, Fogelfeld L. Lean diabetes mellitus: An emerging entity in the era of obesity. *World J Diabetes*. 2015;6(4):613. doi:10.4239/wjd.v6.i4.613
29. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978-3989. doi:10.1172/JCI129186
30. Pfeiffer AFH, Kabisch S. Lean (Pre)Diabetes - Underestimated and Underexplored. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):E3278-E3280. doi:10.1210/clinem/dgab198
31. Rottenkolber M, Gar C, Then C, et al. A Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus Unrelated to Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1460-1471.
32. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795. doi:10.2337/db09-9028
33. Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus : a bidirectional relationship. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12:1057-1072. doi:10.2147/DMSO.S186600
34. Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep*. 2016;6(April):1-7. doi:10.1038/srep38937
35. Yang CW, Li CI, Li TC, et al. The joint association of insulin sensitivity and physical activity on the skeletal muscle mass and performance in community-dwelling older adults. *Exp Gerontol*. 2017;95:34-38. doi:10.1016/j.exger.2017.05.006
36. De A. Excessive Loss of Skeletal Muscle Mass in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabet Care*. 2009;32(11):0-4.
37. Janssen IAN, Heymsfield SB, Wang ZIM, Ross R, Heymsfield SB, Wang Z. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18 – 88 yr. *J Appl Physiol*. 2000;89:81-88.
38. Jeng C, Zhao L, Wu K. Race and socioeconomic effect on sarcopenia and sarcopenic obesity in the Louisiana Osteoporosis Study (LOS). *JCSM Clin Pep*. 2018;3(2):139-148.
39. Lebon J, Bobeuf F, Lord C, Labonté M, Dionne IJ. Is a small muscle mass index really detrimental for insulin sensitivity in postmenopausal women of various body composition status ? *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012;12(3):116-126.
40. Barsalani R, Brochu M, Dionne IJ. Is there a skeletal muscle mass threshold associated with the deterioration of insulin sensitivity in sedentary lean to obese postmenopausal women ? *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(2):123-128. doi:10.1016/j.diabres.2013.09.008
41. Han SJ, Kim SK, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, Boyko EJ. Effects

- of combination of change in visceral fat and thigh muscle mass on the development of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;134:131-138. doi:10.1016/j.diabres.2017.10.003
42. Han SJ, Boyko EJ, Kim SK, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL. Association of thigh muscle mass with insulin resistance and incident type 2 diabetes mellitus in Japanese americans. *Diabetes Metab J.* 2018;42(6):488-495. doi:10.4093/dmj.2018.0022
43. Glouzon BKJ, Barsalani R, Lagacé J, et al. Muscle mass and insulin sensitivity in postmenopausal women after 6-month exercise training. *Climacteric.* 2015;18:846-851. doi:10.3109/13697137.2015.1083002
44. Goulet EDB, Lord C, Chaput JP, Aubertin-Leheudre M, Brochu M, Dionne IJ. No difference in insulin sensitivity between healthy postmenopausal women with or without sarcopenia: A pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(3):426-433. doi:10.1139/H07-005
45. Hirasawa Y, Matsuki R. Evaluation of skeletal muscle mass indices , assessed by bioelectrical impedance , as indicators of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Phys Ther Sci.* 2019;31:190-194.
46. Son JW, Lee SS, Kim SR, et al. Low muscle mass and risk of type 2 diabetes in middle-aged and older adults : findings from the KoGES. *Diabetologia.* 2017;60:865-872. doi:10.1007/s00125-016-4196-9
47. Srikanthan P, Karlamangla AS. Insulin Resistance and Prediabetes . Findings from Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(September):2898-2903. doi:10.1210/jc.2011-0435
48. Hong S, Chang Y, Jung H, Yun KE, Shin H, Ryu S. Relative muscle mass and the risk of incident type 2 diabetes : A cohort study. *PLoS One.* 2017;12(11):1-13. doi:10.1371/ journal.pone.0188650
49. Yang CW, Li CI. The joint association of insulin sensitivity and physical activity on the skeletal muscle mass and performance in community-dwelling older adults. *Exp Gerontol.* 2017;95:34-38.
50. Kuk JL, Kilpatrick K, Davidson LE, Hudson R, Ross R. Whole-body skeletal muscle mass is not related to glucose tolerance or insulin sensitivity in overweight and obese men and women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(4):769-774. doi:10.1139/H08-060
51. Schenk S, Horowitz JF. Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1690-1698. doi:10.1172/JCI30566
52. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance Find the latest version : Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):171-176.
53. Jacob S, Machann J, Rett K, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 1999;48(5):1113-1119.

- doi:10.2337/diabetes.48.5.1113
54. Krssak M, Petersen KF, Dresner A, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a <sup>1</sup>H NMR spectroscopy study. *Diabetologia*. 1999;42(1):113-116. doi:10.1007/s001250051123
  55. Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MKC, et al. Impaired in vivo mitochondrial function but similar intramyocellular lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control subjects. *Diabetologia*. 2007;50(1):113-120. doi:10.1007/s00125-006-0475-1
  56. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: Evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5755-5761. doi:10.1210/jcem.86.12.8075
  57. Brøns C, Grunnet LG. Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes : a causal mechanism or an innocent bystander ? *Eur J Endocrinol*. 2017;176. doi:10.1530/EJE-16-0488
  58. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. *Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement from the American Heart Association*. Vol 134.; 2016. doi:10.1161/CIR.0000000000000461
  59. Williams CJ, Williams MG, Eynon N, et al. Genes to predict VO<sub>2</sub>max trainability: A systematic review. *BMC Genomics*. 2017;18(Suppl 8). doi:10.1186/s12864-017-4192-6
  60. De Victo ER, De Moraes Ferrari GL, Da Silva JP, Araújo TL, Matsudo VKR. Lifestyle indicators and cardiorespiratory fitness in adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):61-68. doi:10.1590/1984-0462/2017;35;1;00016
  61. Gar C, Rottenkolber M, Grallert H, et al. Physical fitness and plasma leptin in women with recent gestational diabetes. *PLoS One*. 2017;12(6). doi:10.1371/journal.pone.0179128
  62. Tarp J, Støle AP, Blond K, Grøntved A. Cardiorespiratory fitness , muscular strength and risk of type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62:1129-1142. doi:10.1007/s00125-019-4867-4
  63. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care*. 2003;26(3):557-562. doi:10.2337/diacare.26.3.557
  64. Oshida Y, Yamanouchi K, Hayamizu S, Sato Y. Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or  $\dot{V}O_2$ (max). *J Appl Physiol*. 1989;66(5):2206-2210. doi:10.1152/jappl.1989.66.5.2206
  65. Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, et al. Exercise increases muscle

- GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1993;264(6 27-6):855-862. doi:10.1152/ajpendo.1993.264.6.e855
66. Poehlman ET, Dvorak R V., DeNino WF, Brochu M, Ades PA. Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: A controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2463-2468. doi:10.1210/jc.85.7.2463
67. Dörhöfer R, Pirlich M. Das BIA Kompendium. *Data Input.* 2007. [http://www.data-input.de/\\_site/\\_data/pdf/Kompendium\\_III\\_Ausgabe\\_2009.pdf](http://www.data-input.de/_site/_data/pdf/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf)  
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Das+BIA-Kompendium#0>.
68. Boesch C, Décombaz J, Slotboom J, Kreis R. Observation of intramyocellular lipids by means of <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Proc Nutr Soc.* 1999;58(4):841-850. doi:10.1017/s0029665199001147
69. Tognarelli JM, Dawood M, Shariff MIF, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(4):320-328. doi:10.1016/j.jceh.2015.10.006
70. Torriani M, Thomas BJ, Bredella MA, Ouellette H. INTRAMYOCYLLULAR LIPID QUANTIFICATION: COMPARISON BETWEEN 3.0- AND 1.5- TESLA 1 H MR SPECTROSCOPY. *Magn Reson Imaging.* 2007;25(7):1105-1111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.
71. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, et al. Prognostic Value of 6-Minute Walk Test. *Texas Hear Inst J.* 2007;34(2):166-169.
72. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J.* 2007;83(985):675-682. doi:10.1136/hrt.2007.121558
73. Wanger L, Gar C, Rippl M, et al. Function Outperforms Morphology in the Assessment of Muscular Contribution to Insulin Sensitivity in Young Women. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2022 Jan-Feb; 19(1):14791641211070281. doi: 10.1177/14791641211070281. PMID: 35358403.
74. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
75. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin Sensitivity Indices Derived from the Oral Glucose Tolerance Test: Comparisons with the Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp. *Diabet Care.* 1999;22(9).
76. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol.* 1979;6(3).

- doi:10.1152/ajpendo.1979.237.3.e214
77. Lütke-Dalrup CE. MRT-basierte Quantifizierung von Fettkompartimenten und Fettkonzentrationen in Leber, Pankreas und Muskeln mittels modifizierter Dixon-Sequenz. 2017. [https://edoc.ub.uni-muenchen.de/21072/7/Luetke-Daldrup\\_Charlotte.pdf](https://edoc.ub.uni-muenchen.de/21072/7/Luetke-Daldrup_Charlotte.pdf).
  78. Pons C, Borotikar B, Garetier M, et al. Quantifying skeletal muscle volume and shape in humans using MRI: A systematic review of validity and reliability. *PLoS One*. 2018;13(11):1-26. doi:10.1371/journal.pone.0207847
  79. Schweitzer L, Geisler C, Pourhassan M, et al. What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):58-65. doi:10.3945/ajcn.115.111203
  80. Hogrel J, Barnouin Y, Azzabou N, et al. NMR imaging estimates of muscle volume and intramuscular fat infiltration in the thigh : variations with muscle , gender , and age. *Age (Omaha)*. 2015;37(60). doi:10.1007/s11357-015-9798-5
  81. Mersmann F, Bohm S, Schroll A, Boeth H, Duda G, Arampatzis A. Muscle shape consistency and muscle volume prediction of thigh muscles. *Scand J Med Sci Sport*. 2015;25(2):e208-e213. doi:10.1111/sms.12285
  82. Vanmechelen IM, Shortland AP, Noble JJ. Lower limb muscle volume estimation from maximum cross- sectional area and muscle length in cerebral palsy and typically developing individuals. *Clin Biomech*. 2017. doi:10.1016/j.clinbiomech.2017.11.004
  83. Amabile C, Moal B, Arous O, et al. Estimation of spinopelvic muscles ' volumes in young asymptomatic subjects : a quantitative analysis. *Surg Radiol Anat*. 2016. doi:10.1007/s00276-016-1742-6
  84. Torriani M, Thomas BJ, Halpern EF, Jensen ME, Rosenthal DI, Palmer WE. Intramyocellular lipid quantification: Repeatability with 1H MR spectroscopy. *Radiology*. 2005;236(2):609-614. doi:10.1148/radiol.2362041661
  85. Rottenkolber M, Ferrari U, Holland L, et al. The diabetes risk phenotype of young women with recent gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;(June):1-9. doi:10.1210/jc.2014-3898
  86. Deurenberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obese. *Am J Clin Nutr*. 1996;64.
  87. Wingo B, Barry VG, Ellis A, Gower B. Comparison of segmental body composition estimated by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry Brooks. *Clin Nutr*. 2018;176(12):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
  88. Chen KT, Chen YY, Wang CW, et al. Comparison of standing posture bioelectrical impedance analysis with DXA for body composition in a

- large, healthy Chinese population. *PLoS One*. 2016;11(7):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0160105
89. Neovius M, Hemmingsson E, Freyschuss B, Uddén J. Bioelectrical impedance underestimates total and truncal fatness in abdominally obese women. *Obesity*. 2006;14(10):1731-1738. doi:10.1038/oby.2006.199
90. Varady K, Santosa S. Validation of Hand-Held Bioelectrical Impedance Analysis with Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Body Composition in Overweight Women. *Am J Hum Biol*. 2007;19(2):165-180. doi:10.1002/ajhb
91. Walowski CO, Braun W, Maisch MJ, et al. Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients*. 2020;12:755.
92. Buckinx F, Reginster JY, Dardenne N, et al. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: A cross-sectional study Epidemiology of musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):1-7. doi:10.1186/s12891-015-0510-9
93. Bosy-Westphal A, Müller MJ. Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease - There is need for a unified definition. *Int J Obes*. 2015;39(3):379-386. doi:10.1038/ijo.2014.161
94. Tomlinson DJ, Erskine RM. The impact of obesity on skeletal muscle strength and structure through adolescence to old age. *Biogerontology*. 2016;467-483. doi:10.1007/s10522-015-9626-4
95. Pasanta D, Tungjai M, Kothan S. The influence of leg positioning on the appearance and quantification of 1H magnetic resonance muscle spectra obtained from calf muscle. *Polish J Radiol*. 2018;83:e530-e536. doi:10.5114/pjr.2018.81147
96. Löllgen H, Leyk D. Ergometrische Belastungsuntersuchungen in der Sportmedizin. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(24):409-416. doi:10.3238/arztebl.2018.0409
97. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, et al. Belastungsuntersuchungen in der pneumologie: Empfehlungen der deutschen gesellschaft für pneumologie und beatmungsmedizin e.v. *Pneumologie*. 2013;67(1):16-34. doi:10.1055/s-0032-1325901
98. Albers PH, Pedersen AJT, Birk JB, et al. Human muscle fiber type-specific insulin signaling: Impact of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(2):485-497. doi:10.2337/db14-0590
99. Hasson C, Kent-Braun J, Caldwell G. Contractile and non-contractile tissue volume and distribution in ankle muscles of young and older adults. *J Biomech*. 2011;44(12):1-7. doi:10.1038/jid.2014.371
100. Szendroedi J, Yoshimura T, Phielix E, et al. Role of diacylglycerol activation of PKC $\theta$  in lipid-induced muscle insulin resistance in humans.

- Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(26):9597-9602.  
doi:10.1073/pnas.1409229111
101. Chee C, Shannon CE, Burns A, et al. Relative contribution of intramyocellular lipid to whole-body fat oxidation is reduced with age but subsarcolemmal lipid accumulation and insulin resistance are only associated with overweight individuals. *Diabetes.* 2016;65(4):840-850.  
doi:10.2337/db15-1383
102. Miles F. Bartlett , Liam F. Fitzgerald , Rajakumar Nagarajan YH and JAK. Oxidative ATP synthesis in human quadriceps declines during 4 minutes of maximal contractions. *J Physiol.* 2020;598(10):1847–1863.  
doi:10.1113/JP279339
103. Kacerovsky-Bielesz G, Chmelik M, Ling C, et al. Short-term exercise training does not stimulate skeletal muscle ATP synthesis in relatives of humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2009;58(6):1333-1341.  
doi:10.2337/db08-1240
104. Phielix E, Schrauwen-Hinderling VB, Mensink M, et al. Lower intrinsic ADP-stimulated mitochondrial respiration underlies in vivo mitochondrial dysfunction in muscle of male type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008;57(11):2943-2949. doi:10.2337/db08-0391
105. Patti ME. Gene expression in humans with diabetes and prediabetes: What have we learned about diabetes pathophysiology? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(4):383-390.  
doi:10.1097/01.mco.0000134359.23288.72
106. Jelenik T, Roden M. Mitochondrial plasticity in obesity and diabetes mellitus. *Antioxidants Redox Signal.* 2013;19(3):258-268.  
doi:10.1089/ars.2012.4910
107. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *PNAS.* 2003;100(14):8466-8471.  
doi:10.1073/pnas.1032913100
108. Kitt Falk Petersen, M.D., Sylvie Dufour, Ph.D., Douglas Befroy, Ph.D., Rina Garcia, B.A., and Gerald I. Shulman, M.D. PD, Departments. Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2004;27(4):1-19.  
doi:10.1037/a0032811.Child
109. Toledo FGS, Watkins S, Kelley DE. Changes induced by physical activity and weight loss in the morphology of intermyofibrillar mitochondria in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3224-3227.  
doi:10.1210/jc.2006-0002
110. Thyfault JP, Cree MG, Zheng D, et al. Contraction of insulin-resistant muscle normalizes insulin action in association with increased mitochondrial activity and fatty acid catabolism. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2007;292(2):729-739. doi:10.1152/ajpcell.00311.2006

111. Saltin B. Hemodynamic adaptations to exercise. *Am J Cardiol.* 1985;55(10). doi:10.1016/0002-9149(85)91054-9
112. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest.* 2017;127(1):22-25. doi:10.1172/JCI88880.Although
113. Stensvold D, Slørdahl SA, Wisløff U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012;10(4):267-272. doi:10.1089/met.2011.0140
114. Barlow JP, Solomon TP. Do skeletal muscle-secreted factors influence the function of pancreatic  $\beta$ -cells? *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2018;314(4):E297-E307.

## Anhang

Um einen Vergleich von Präzision und Eignung der verschiedenen Methoden zur Muskelquantifizierung zu ermöglichen, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den in der BIA und in der MRT gemessenen Parametern Muskelmasse/Muskelvolumen, MMI/MVI und %MM/%MV mit dem BMI durchgeführt. Von den ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Teilnehmerinnen (N=299) fehlten die BIA-Daten von 5 Frauen. Deshalb war nur für 294 Frauen eine Analyse möglich. Für alle 144 Teilnehmerinnen der Basiskohorte für die Querschnittanalyse lag eine gültige MRT-Messung vor, weshalb bei diesen eine Korrelationsanalyse durchgeführt wurde.

**Tabelle 7:** Pearsons' Korrelation; BMI und morphologische bzw. funktionelle Muskelparameter

	Absolute Menge	Relativiert auf Körpergröße	Relativiert auf Körpergewicht
Bioelektrische Impedanzanalyse (N=296)			
	MM	MMI	%MM
r (Pearson)	0.75	0.91	-0.88
p-Wert	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Magnetresonanztomografie (N=145)			
	MV	MVI	%MV
r (Pearson)	0.27	0.46	0.65
p-Wert	0.0011	< 0.0001	< 0.0001

Abkürzungen: *BMI* (Body-Mass-Index), *MM* (Muskelmasse), *MV* (Muskelvolumen), *MMI* (Muskelmassenindex), *%MM* (relative Muskelmasse), *%MV* (relatives Muskelvolumen).

## Danksagung

Diese Arbeit wurde von 2017 bis 2021 am Institut für klinische Radiologie der Universität München am LMU Klinikum Innenstadt angefertigt.

Ich danke Prof. Dr. med. Sophia Stöcklein und PD Dr. med. Nora Sommer und für die Überlassung dieses spannenden Themas.

PD Dr. med. Andreas Lechner möchte ich für die stetige Unterstützung und konstruktiven Anregungen während der Konzeption und Verschriftlichung der Ergebnisse danken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Nina Hesse für die herausragende Betreuung der Arbeit. Die hervorragende Einarbeitung und Unterstützung während der Konzeption und Durchführung der verschiedenen Studien, sowie das kontinuierliche Feedback bei der Auswertung haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Auch möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei den medizinisch-technischen Radiologieassistent\*innen des MRTs der Medizinischen Klinik für die Akquisition der MRT-Sequenzen und die Betreuung der Probandinnen bedanken.

Ein herzlicher Dank gilt auch dem restlichen Team der PPS-Diab-Studie der Klinischen Kooperationsgruppe Typ-2-Diabetes, insbesondere PD Dr. rer. nat. Christina Gar und Marina Fugmann, sowie den Probandinnen der PPS-Diab-Studie.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mein Studium immer bedingungslos unterstützt hat. Besonders bedanken möchte ich auch bei meinem Partner und zahlreichen Freund\*innen, die durch stetiges Feedback und Korrekturlesen einen wichtigen Anteil am Gelingen dieser Arbeit haben.

# Affidavit



Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

Wanger, Lorena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

### **Morphologische und funktionelle Skelettmuskelparameter bei jungen Frauen mit hohem Risiko für Typ-2-Diabetes**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 06.12.22

Lorena Wanger

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

## Publikationen der PPS-Diab-Studie

Die Publikationen sind in chronologischer Reihenfolge (Beginn mit der aktuellsten Veröffentlichung) geordnet (Stand 03/2022). Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Form einer Publikation im März 2022 in dem Journal „Diabetes & Vascular Disease Research“ veröffentlicht.

1. **Wanger L**, Gar C, Rippl M, Kern-Matschilles S, Potzel A, Haschka S, Seissler J, Hesse N, Lechner A. Function outperforms morphology in the assessment of muscular contribution to insulin sensitivity in premenopausal women. *Diab Vasc Dis Res.* 2022 Jan-Feb;19(1):14791641211070281. doi: 10.1177/14791641211070281. PMID: 35358403.
2. Kern-Matschilles S, Gar C, **Wanger L**, Haschka SJ, Potzel AL, Hesse N, Then C, Seissler J, Lechner A. Association of Serum Myostatin with Body Weight, Visceral Fat Volume, and High Sensitivity C-Reactive Protein But Not With Muscle Mass and Physical Fitness in Premenopausal Women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021 Aug 18. doi: 10.1055/a-1500-4605. Epub ahead of print. PMID: 34407549.
3. Rottenkolber M, Gar C, Then C, **Wanger L**, Sacco V, Banning F, Potzel AL, Kern-Matschilles S, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Grallert H, Hesse N, Seissler J, Lechner A. A Pathophysiology of Type 2 Diabetes Unrelated to Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Apr 23;106(5):1460-1471. doi: 10.1210/clinem/dgab057. PMID: 33515032; PMCID: PMC8063234.
4. Gar C, Rottenkolber M, Haenelt M, Potzel AL, Kern-Matschilles S, Then C, Seissler J, Bidlingmaier M, Lechner A. Altered metabolic and hormonal responses to moderate exercise in overweight/obesity. *Metabolism.* 2020 Jun;107:154219. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154219. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240726.
5. Froelich MF, Fugmann M, Daldrup CL, Hetterich H, Coppenrath E, Saam T, Ferrari U, Seissler J, Popp D, Lechner A, Sommer NN. Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: a comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis. *Br J Radiol.* 2020 Jun;93(1110):20190874. doi: 10.1259/bjr.20190874. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32142376.
6. Gar C, Rottenkolber M, Prehn C, Adamski J, Seissler J, Lechner A. Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Jan;55(1):21-32. doi: 10.1080/10408363.2017.1414143. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29239245.
7. Ferrari U, Banning F, Freiboth I, Tröndle K, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Moschko S, Potzel A, Gar C, Sommer NN, Popp D, Seissler J, Lechner A, Künzel H. Depressive symptoms, impaired glucose metabolism, high visceral fat, and high systolic blood pressure in a subgroup of women with recent gestational diabetes. *J Psychiatr Res.* 2018 Feb;97:89-93. doi:

- 10.1016/j.jpsychires.2017.12.001. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29223020.
8. Popp D, Aertsen S, Luetke-Daldrup C, Coppenrath E, Hetterich H, Saam T, Rottenkolber M, Seissler J, Lechner A, Sommer NN. No Correlation of Pancreatic Fat and  $\beta$ -Cell Function in Young Women With and Without a History of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Sep 1;103(9):3260-3266. doi: 10.1210/jc.2018-00187. PMID: 29947782.
  9. Gar C, Rottenkolber M, Sacco V, Moschko S, Banning F, Hesse N, Popp D, Hübener C, Seissler J, Lechner A. Patterns of Plasma Glucagon Dynamics Do Not Match Metabolic Phenotypes in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 1;103(3):972-982. doi: 10.1210/jc.2017-02014. PMID: 29244078.
  10. Gar C, Rottenkolber M, Grallert H, Banning F, Freibothé I, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Potzel A, Dauber V, Schendell C, Sommer NN, Wolfarth B, Seissler J, Lechner A, Ferrari U. Physical fitness and plasma leptin in women with recent gestational diabetes. *PLoS One.* 2017 Jun 13;12(6):e0179128. doi: 10.1371/journal.pone.0179128. PMID: 28609470; PMCID: PMC5469459.
  11. Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M, Banning F, Ferrari U, Sacco V, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Clavel T, Lechner A. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2015 Aug 17;5:13212. doi: 10.1038/srep13212. PMID: 26279179; PMCID: PMC4538691.
  12. Fugmann M, Uhl O, Hellmuth C, Hetterich H, Kammer NN, Ferrari U, Parhofer KG, Koletzko B, Seissler J, Lechner A. Differences in the serum nonesterified Fatty Acid profile of young women associated with a recent history of gestational diabetes and overweight/obesity. *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0128001. doi: 10.1371/journal.pone.0128001. PMID: 26011768; PMCID: PMC4444334.
  13. Ferrari U, Künzel H, Tröndle K, Rottenkolber M, Kohn D, Fugmann M, Banning F, Weise M, Sacco V, Hasbargen U, Hutter S, Parhofer KG, Kloiber S, Ising M, Seissler J, Lechner A. Poor sleep quality is associated with impaired glucose tolerance in women after gestational diabetes. *J Psychiatr Res.* 2015 Jun;65:166-71. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.012. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25930074.
  14. Rottenkolber M, Ferrari U, Holland L, Aertsen S, Kammer NN, Hetterich H, Fugmann M, Banning F, Weise M, Sacco V, Kohn D, Freibothé I, Hutter S, Hasbargen U, Lehmann R, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Lechner A. The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):E910-8. doi: 10.1210/jc.2014-3898. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25742512.