

Aus der Klinik klinische Immunologie und Rheumatologie der
Medizinischen Hochschule Hannover

**METABOLISCHE ASPEKTE DES HIV-
ASSOZIIERTEN LIPODYSTROPHIE-
SYNDROMS UNTER
BERÜCKSICHTIGUNG DES
AUTONOMEN NERVENSYSTEMS**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der
Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von
Maximiliane Wiese
aus Hamm (Westfalen)

Hannover, den 04.09.2008

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover

Am 26.08.2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Professor Dr. Dieter Bitter-Suermann

Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. med. Georg Behrens

Referent: Prof. Dr. med. Martin Stangel

Korreferent: PD Dr. med. Ulrich Baumann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.08.08

Promotionsausschussmitglieder:

Prof. Dr. Alexander Kapp

Prof. Dr. Burkhard Wippermann

Prof. Dr. Karl-Walter Sykora

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	0
1. EINLEITUNG	1
1.1 DAS LIPODYSTROPHIE-SYNDROM UND SEINE KOMPONENTEN	2
1.1.1 Fettverteilungsstörung	2
1.1.2 Dyslipidämie	3
1.1.3 Insulinresistenz.....	3
1.1.4 Hyperlaktatämie	5
1.1.5 Energiehaushalt	5
1.1.6 Adipozytokine	6
1.2 DAS LIPODYSTROPHIE-SYNDROM UND DAS METABOLISCHE SYNDROM.....	8
1.3 PATHOGENESE DES LIPODYSTROPHIE-SYNDROMS	11
1.3.1 Der Zusammenhang von NRTI und dem Lipodystrophie-Syndrom.....	11
1.3.2 Der Zusammenhang von Proteaseinhibitoren und dem Lipodystrophie-Syndrom ...	12
1.3.3 Das autonome Nervensystem und das Lipodystrophie-Syndrom.....	13
2. FRAGESTELLUNG.....	16
3. MATERIAL UND METHODEN	17
3.1 UNTERSUCHUNGSGRUPPE	17
3.2 EINTEILUNG UND BEURTEILUNG DER LIPODYSTROPHIE	17
3.3 STUDIENDESIGN	18
3.4 ANTHROPOMETRIE	18
3.4.1 Körpergröße, Körpergewicht und „body mass index“ (BMI).....	18
3.4.2 Taillen -und Hüftumfang und waist-to-hip ratio (WHR)	19
3.4.3 Hautfaltenmessung	19
3.5 BESTIMMUNG DER BLUTPARAMETER UND URINPARAMETER	19
3.5.1 Berechnung von Non HDL-Cholesterol:.....	21
3.5.2 Einfrieren der Blutproben im Immunologielabor.....	21
3.6 MESSUNG DER KARDIOVASKULÄREN PARAMETER MITTELS FINOMETER.....	21
3.6.1 Praktische Vorgehensweise der Finometer-Phase:.....	22
3.6.2 Auswertung des Finometers	22
3.7 BESTIMMUNG DES RUHEENERGIEVERBRAUCHES UND DER SUBSTRATOXIDATION MITTELS DELTATRAC II UND ORALER GLUKOSETOLERANZTEST (OGTT).....	23

3.7.1 Berechnung des geschätzten Energieumsatzes nach der empirischen Harris-Benedict Formel	25
3.7.2 Berechnung der Substratoxidation	25
3.7.3 Oraler Glukosetoleranztest	28
3.7.4 Praktische Durchführung der Indirekten Kalorimetrie	29
3.8 BESTIMMUNG DER INSULINSENSITIVITÄT	29
3.8.1 HOMA-Modell	29
3.8.2 QUICKI-Index	30
3.9 BESTIMMUNG DER KNOCHENDICHTEMESSUNG MITTELS DEXA-SCAN	30
3.9.1 Berechnung des Lean body mass (LBM)	32
3.10 FREIBURGER PERSÖNLICHKEITS-INVENTAR (FPI)	32
3.11 BECK-DEPRESSIONS-INVENTAR (BDI)	33
3.12 ZUORDNUNG ZUM METABOLISCHEN SYNDROMS	33
3.13 STATISTIK	33
3.14 HERSTELLER-LISTE	34
3.15 SUBSTANZEN-LISTE	34
4. ERGEBNISSE	35
4.1. BESCHREIBUNG DER KOHORTE	35
4.2 FETTVERTEILUNGSSTÖRUNGEN	37
4.3 DYSLIPIDÄMIE	44
4.4 GLUKOSESTOFFWECHSELSTÖRUNGEN	48
4.5 HYPERLAKTATÄMIE	60
4.6 ENERGIEHAUSHALT	60
4.7 ADIPOZYTOKINE	65
4.8 DAS METABOLISCHE SYNDROM UND DAS LIPODYSTROPHIE SYNDROM	70
4.8.1 Die Symptome des metabolischen Syndroms	70
4.8.2 Vergleich der Häufigkeiten von Kriterien des metabolischen Syndroms für die drei Patientengruppen	74
4.8.3 Zusammenhang zwischen dem Lipodystrophie Syndrom und dem metabolischen Syndrom	78
4.9 DAS AUTONOME NERVENSYSTEM (ANS) BEI HIV-POSITIVEN PATIENTEN	80
4.9.1 Autonomes Nervensystem bei Patienten mit Lipodystrophie-Syndrom	86
4.9.2 Autonomes Nervensystem bei behandelten Patienten	92
4.9.3 Autonomes Nervensystem und immunologische Antwort auf antiviraler Therapie	96

5. DISKUSSION.....	98
5.1 DAS LIPODYSTROPHIE-SYNDROM.....	98
5.2 DAS LIPODYSTROPHIE-SYNDROM UND DAS METABOLISCHE SYNDROM.....	107
5.3 DAS LIPODYSTROPHIE-SYNDROM UND DAS AUTONOME NERVENSYSTEM.....	111
5.4 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT	113
6. ZUSAMMENFASSUNG	115
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	117
8. ANHANG.....	144
TABELLENVERZEICHNIS	144
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	147
EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	150
LEBENS LAUF	151
DANKSAGUNG	152
ERKLÄRUNG NACH § 2 ABS. 2 NR. 5 UND 6	153

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abacavir
ACE	engl.: “American Association of Clinical Endocrinology”
AIDS	engl.: “acquired immune deficiency syndrome”
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANS	Autonomes Nervensystem
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
AUC	engl.: ” area under the curve”
AZT	Azidothymidin
BDI	Becks-Depressions-Inventar
BMI	engl.: ”body mass index”
CETP	engl.: “cholesterylester transfer protein”
CHE	Cholinesterase
CO	engl.: “cardic output”
D4T	Didehydro-Dideoxythymidin
ddI	Dideoxyinosin
DEXA-Scan	engl.: “dual energy x-ray absorptiometry-scan”
DIA	Diastolischer Blutdruck
EE	engl.: “energy expenditure”
EGIR	engl.: ”European Group for the Study of Insulin Resistance”
EKG	Elektrokardiogramm
FPI	Freiburger Persönlichkeits-Inventar
FPV	Fosamprenavir
ftT3	Freies Trijodthyronin

Abkürzungsverzeichnis

fT4	Freies Thyroxin
FTC	Emtricitabin
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
HAART	engl.: "high active anti retrovirale therapy"
HDL	engl.: "high-density lipoprotein"
HIV-1	engl.: "human immune deficiency virus typ 1"
HOMA	engl.: "homeostasis modell assessment"
HR	engl.: "heart rate"
IBI	engl.: "interbeat intervall"
IDF	engl.: „International Diabetes Federation“
IDL	engl.: "intermediate density lipoprotein"
KG	Körpergewicht
LBM	engl.: "lean body mass"
LDL	engl.: "low-density lipoprotein"
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
MAP	engl.: "mean arterial pressure"
MCH	engl.: "mean corpuscular haemoglobin"
MCHC	engl.: "mean corpuscular haemoglobin concentration"
MCV	engl.: "mean corpuscular volume"
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
mt DNA	Mitochondriale DNA
NA	Noradrenalin
NCEP ATP III	engl.: "National Cholesterol Education Program"
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptaseinhibitoren
NRTI	Nukleosidische und nukleotidische

Abkürzungsverzeichnis

	Reverse-Transkriptaseinhibitoren
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PI	Proteaseinhibitoren
PKA	Adenylyl-Zyklase-cAMP-Protein Kinase A
PPAR γ	engl.: "peroxisome proliferator- activated receptor "
Quicki	engl.: "Quantitative insulin sensitivity check index"
REE	engl.: "resting energy expenditure"
RQ	Respiratorischer Quotient
RTV	Ritonavir
SREPB-1c	engl.: "sterol regulatory element-binding protein 1c"
SQV	Saquinavir
SV	engl.: "stroke volume"
SYS	Systolischer Blutdruck
3TC	Dideoxy-Thiacytidin
TDF	Tenofovir DF
TPR	engl.: "total peripher resistance"
TPV/r	Tipranavir/ Ritonavir
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TT4	Gesamthyroxin
VCO ₂	Kohlendioxidproduktion
VLDL	engl.: "very low density lipoprotein"
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
WAT	engl.: "white adipose tissue"
WHO	engl.: "World Health Organisation"
WHR	engl.: "waist-to-hip-ratio"

1. Einleitung

Im Jahre 2006 waren weltweit 39,5 Millionen Menschen am „human immune deficiency virus“ (HIV) erkrankt, 4,3 Millionen Neuinfektionen wurden registriert und 2,9 Millionen verstarben als Folge der HIV-Infektion am „acquired immune deficiency syndrome“ (AIDS) [1].

Die akute HIV-Infektion ist gekennzeichnet durch einen transienten Verlust von CD4⁺-T-Lymphozyten und einem starken Anstieg der Viruslast, definiert als die Zahl der RNA-Kopien pro Milliliter Plasma. Die Zahl der CD4⁺-T-Zellen stabilisiert sich nach einigen Monaten und erreicht dann oft wieder den Normbereich. Später kommt es dann erneut zu einem kontinuierlichen Verlust von CD4⁺-T-Zellen, der das Immunsystem auf Dauer so weit schwächt, dass die Immunabwehr nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Die Folge sind opportunistische Infektionen, die dann schließlich in die als AIDS-definierten Erkrankungen münden. Die Viruslast wird in der Regel 4-6 Wochen nach der Infektion durch das Auftreten von Antikörpern und das Vorhandensein der HIV-spezifischen zellulären Immunantwort auf ein Patienten-spezifisches Level reduziert um dann im weiteren Verlauf durch Schwächung des Immunsystems wieder anzusteigen [2].

Die derzeitig verfolgte Therapiestrategie wird als „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) bezeichnet und stellt zumeist eine Kombination aus zwei nukleosidischen oder nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und einem nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) bzw. einem Protease-Inhibitoren (PI) dar [3].

Seit Ende der 90er Jahre verbesserte der Einsatz von HAART die Morbidität und Mortalität [4], brachte aber auch eine ganze Reihe erheblicher Probleme mit sich. Neben den eher unspezifischen Nebenwirkungen wie Allergien [5-7], Blutbildveränderungen [8], gastrointestinale Beschwerden [5], Hepatotoxizität [9;10], Laktatazidose [7;11;12], Nephropathie [11;12], Pankreatitis [13], periphere Polyneuropathie und ZNS-Störungen [14;15] ist hier insbesondere das so genannte Lipodystrophie-Syndrom zu erwähnen [16].

1.1 Das Lipodystrophie-Syndrom und seine Komponenten

Das HIV-assoziierte Lipodystrophie-Syndrom ist eine häufige Nebenwirkung von HAART und umfasst sowohl klinische als auch metabolische Aspekte. Vieles deutet daraufhin, dass es sich um einen Symptomenkomplex mit multifaktorieller Genese handelt [17], in der die HIV-Infektion, die anti-retrovirale Therapie und patienteneigene Faktoren eine wesentliche Rolle spielen [18]. Bisher ist eine klar umrissene, einheitliche Definition dieses Krankheitsbildes nicht verfügbar. Die ursprüngliche Beschreibung des Lipodystrophie-Syndroms durch Andrew Carr aus dem Jahre 1998 geht von einer Störung der Fettverteilung, einer Hyperlipidämie, einer Insulinresistenz und einem Diabetes mellitus aus [16].

Die Prävalenz des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms wurde in Querschnittsstudien zwischen 40-50% [17;19;20] und in einer prospektiven Studie über 18 Monate mit 17% angegeben [21]. Die Fett- und Glukose-Stoffwechselstörungen treten vermehrt unter PI-Therapie auf, doch können auch andere Medikamentenkombinationen ursächlich verantwortlich sein. Aber auch weitere Risikofaktoren für dieses Syndrom wurden beobachtet: Alter, Geschlecht, Rasse, Dauer und Art der Therapie, Ausmaß des Immundefektes, Körpergewicht vor Therapie und vorbestehende Hypertriglyzeridämie [22-25].

1.1.1 Fettverteilungsstörung

Die Störung der Fettverteilung kann sich als eine Lipoatrophie von subkutanem Fettgewebe im Gesicht, an den Extremitäten und am Gesäß äußern [16] und bzw. oder einer Akkumulation von intraabdominellem Fettgewebe [26], selten auch durch eine Zunahme des Bauchumfanges und des dorsozervikalen Bereiches („Stiernacken“) [27] oder das Auftreten von Lipomen an den Extremitäten [28]. In prospektiven Studien wurde gezeigt, dass Patienten unter einer antiretroviralen Behandlung in den ersten Monaten dieser Therapie eine Zunahme des Fettgewebes an den Extremitäten haben, es aber dann dort in den nächsten drei Jahren zu einem progressiven Verlust von Fettgewebe kommt [29;30]. Dabei wurde in einer Studie der Verlust mit 14% pro Jahr unter NRTI

mit PI oder NNRTI angegeben [30]. Im Gegensatz dazu nimmt das viszerale Fett zu und bleibt dann während der nächsten zwei bis drei Jahre stabil. Die Veränderungen in der Fettverteilung betreffen klinisch gemessen 20-35% der Patienten nach 12-24 Monaten unter HAART [21;31].

1.1.2 Dyslipidämie

Die Dyslipidämie, die eine Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, erhöhte Konzentrationen von „low-density lipoprotein“ (LDL) und eine erniedrigte Konzentration von „high-density lipoprotein“ (HDL) [16;32-38] umfasst, tritt häufig als Begleiterscheinung antiretroviraler Therapie auf, besonders im Zusammenhang mit einer PI-Therapie [37;39;40]. Hypertriglyzeridämien werden dabei häufiger beobachtet als Hypercholesterinämien: Die Prävalenz beträgt bei der Hypercholesterinämie 27-82%, bei der Hypertriglyzeridämie 40-66% [38;41-46]. Die Hyperlipidämie ist deutlich weniger ausgeprägt unter NRTI-Therapie: Hier haben nur 10% der Patienten eine Hypercholesterinämie und 23% eine Hypertriglyzeridämie [44;47]. Zusätzlich kann es zu einer Erhöhung der Apolipoproteine A [48], B [49], C-III, E [50] und Lp (a) kommen [34;51].

1.1.3 Insulinresistenz

Die Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine verminderte Antwort auf Insulin in insulinsensiblen Geweben wie Muskel-, Leber-, Fett- und Endothelgewebe mit einer dadurch bedingten Beeinträchtigung des Glukose-, Lipid- und Proteinstoffwechsels an und in der Zielzelle. Kompensatorisch schütten die β -Zellen des Pankreas vermehrt Insulin aus um den Serumglukosespiegel im Normbereich zu halten, was aber nur begrenzt möglich ist, so dass der Organismus postprandiale Glukosespitzenwerte nicht mehr abfangen kann. Als Konsequenz kann sich ein Diabetes mellitus Typ II entwickeln, in dem dann auch die Nüchternglukosewerte dauerhaft hoch sind. Die Prävalenz der Glukoseverwertungsstörung einschließlich der Insulinresistenz liegt zwischen 14-50% unter HAART, wobei sie besonders unter einer PI-Therapie erhöht ist

[41;52;53]. Dabei ist zu beachten, dass Proteaseinhibitoren auch bei gesunden Probanden eine akute Insulinresistenz auslösen können [54]. Zusätzlich ist die genannte Prävalenz in der Kombination mit einer Störung der Fettverteilung gesteigert [16;33;41;53]. Für den Diabetes mellitus Typ II ist eine Prävalenz von 1-7 % beschrieben [33].

Proinsulin, die Vorstufe des Insulins mit noch nicht abgespaltem C-Peptid ist ein starker Prädiktor für eine Insulinresistenz [55-58]. Normalerweise ist intaktes Proinsulin im Blut bei nicht-insulinresistenten Patienten kaum vorhanden. Als mögliche Ursachen der relativen Hyperproinsulinämie bei Patienten mit Insulinresistenz werden am häufigsten zwei Hypothesen diskutiert: Entweder kann das Pankreas die notwendige Spaltungskapazität nicht mehr aufrechterhalten und schüttet vermehrt unreifes Proinsulin ins Blut aus oder es handelt sich um eine gestörte Reifung der Insulingranula unter Hyperstimulation der β -Zellen. Die Glukosewerte können zu diesem Zeitpunkt noch unauffällig sein [59].

Ein diagnostischer Marker zur Feststellung der Sekretionsleistung der β -Zellen des Pankreas ist das sogenannte C-Peptid [60]. Es wird in Vesikeln der β -Zellen bei der Produktion des Insulins aus dem Vorläufer Proinsulin abgespalten [60;61] und später in äquimolaren Mengen mit dem Insulin sezerniert [62]. Bedingt durch den schnellen Abbau des Insulins in der Leber [63] und der langsameren Degradation des C-Peptids findet sich im Plasma eine höhere Konzentration von C-Peptid als von Insulin. Daher ist das C-Peptid ein wesentlich stabilerer und deshalb besserer Indikator für die endokrine Pankreasfunktion als das Insulin selbst. Bei Patienten mit Lipodystrophie zeigten sich erhöhte Konzentrationen von Proinsulin [64] und C-Peptid [16], auch wenn die Nüchternglukosewerte noch unauffällig waren.

1.1.4 Hyperlaktatämie

Nicht nur die zuvor genannten Symptome (Fettverteilungsstörung, Hyperlipidämie und Insulinresistenz) werden mit dem Lipodystrophie-Syndrom in Verbindung gebracht, sondern auch eine Hyperlaktatämie, besonders unter NRTI Therapie [65-68]. Die Hyperlaktatämie ist charakterisiert durch einen milden bis moderaten Anstieg der Laktatkonzentrationen im Blut ohne metabolische Azidose [65;69]. Laktat entsteht im Zytoplasma bei der anaeroben Glykolyse aus Pyruvat. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat über Acetyl-CoA im Citratzyklus der Mitochondrien metabolisiert. Damit kann die Hyperlaktatämie einen Marker für die Veränderung der Mitochondrienfunktion darstellen [70]. Bei Patienten mit Lipoatrophie unter NRTI-Therapie wurde für die Hyperlaktatämie eine Prävalenz von 45% beobachtet [71].

1.1.5 Energiehaushalt

Der Energiehaushalt ist im menschlichen Organismus elementar wichtig für die Aufrechterhaltung biologischer Funktionen und biologischer Strukturen sowie für das Wachstum des Systems [72] und gliedert sich in Energieverbrauch und Energiezufuhr. Das Verhältnis von Energieverbrauch und Energiezufuhr wird als Energiebilanz bezeichnet. Man spricht von ausgeglichener Energiebilanz, wenn sich der Energieverbrauch und die Energiezufuhr die Waage halten. Ist dagegen der Energieverbrauch höher als die Energiezufuhr, dann ist die Energiebilanz negativ und es kommt über einen Substratabbau zu einem Gewichtsverlust.

Der Energieverbrauch setzt sich aus drei Komponenten zusammen: dem Ruheenergieumsatz (REE), der nahrungsinduzierten Thermogenese und dem Leistungsumsatz bei körperlicher Aktivität. Der REE ist definiert als der Energieverbrauch des Organismus im Ruhe- und Nüchternzustand beim liegenden Probanden. Der REE entspricht im Allgemeinen 60-70% des 24-Stunden-Energieverbrauches [73] und kann deshalb als Grundlage für die Ermittlung des Gesamtenergieverbrauches dienen [72]. Bei einer HIV-Infektion kommt es zu einem Anstieg des Ruheenergieverbrauches [74-76].

Im Zusammenhang mit dem Lipodystrophie-Syndrom und Patienten unter HAART kommt es zu Veränderungen im Energiehaushalt [32;74-82]. Diese Beobachtungen sind sowohl unterschiedlich als auch widersprüchlich: Die Spannweite liegt zwischen einem Anstieg des REEs bei Patienten mit Lipodystrophie [79-81], keinem Unterschied zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe [32;77;83] bis hin zu einem Abfall des REEs bei Lipodystrophie [82]. Außerdem kann es bei dem Lipodystrophie-Syndrom zu einer Veränderung der Substratoxidation kommen. Die Energie, die der Körper für die Aufrechterhaltung der Körperfunktion benötigt, wird durch die oxidative Metabolisierung von Fetten, Kohlenhydraten und Proteinen gewonnen. Der Zuwachs der Kohlenhydratoxidation nach Glukosezufuhr war bei der Therapie unbehandelter HIV-positiver Patienten und Patienten ohne Lipodystrophie ausgeprägter als bei Patienten mit Lipodystrophie. Bezüglich der Fettoxidation wurde beobachtet, dass Patienten mit Lipodystrophie einen höheren Grad an Fettoxidation nach Glukosezufuhr zeigten als naive Patienten bzw. Patienten ohne Lipodystrophie, d.h. Patienten mit Lipodystrophie zeigten nach Glukosezufuhr nur eine eingeschränkte Umstellung auf Kohlenhydratmetabolisierung [32;84;85].

1.1.6 Adipozytokine

Das Fettgewebe ist nicht nur ein Speicher für Triglyzeride, sondern auch ein endokrines Organ. Es setzt Hormone frei, die den gesamten Stoffwechsel des Körpers beeinflussen. Diese so genannten Adipozytokine sind unter anderem TNF- α , Adiponectin und Leptin [86].

Adiponectin, das Produkt des apM1 Gens, wird im weißen und braunen Fettgewebe produziert und zirkuliert in hoher Konzentration im Blut. Es hat einen direkten Einfluss auf die Leber, den Skelettmuskel und die Gefäße; es verbessert die hepatische Insulinsensitivität, erhöht die Fettoxidation und vermindert die vaskuläre Entzündung [87]. In Studien wurde gezeigt, dass Adiponectin bei Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, Insulinresistenz und kardiovaskulären Erkrankungen reduziert ist [88-91]. Verminderte Plasma-

konzentrationen von Adiponectin werden daher als Marker für das metabolische Syndrom in der allgemeinen Bevölkerung postuliert [92]. Obwohl die Sekretion von Adiponectin im viszeralen und subkutanen Fettgewebe vergleichbar erscheint [93], zeigt die Regulation der Sekretion von Adiponectin depotspezifische Unterschiede: Es gibt eine strenge negative Korrelation zwischen dem BMI und dem viszeralem, nicht aber mit dem subkutanem Fettgewebe [94]. Adiponectin ist bei HIV-positiven Patienten mit Lipodystrophie im Vergleich zu Patienten ohne Fettverteilungsstörungen [95-99] oder auch einer HIV-negativen Kontrollgruppe [100] reduziert. Besonders deutlich ist das bei Patienten mit Fettakkumulation und Lipoatrophie [95].

Leptin wird überwiegend wie auch Adiponectin in den Adipozyten synthetisiert. Neben der schon lange bekannten Funktion einer Senkung der Nahrungsaufnahme und einer Steigerung des Energiehaushaltes [101] über ein Feedbacksystem im Gehirn, beeinflusst Leptin als metabolisches und neuroendokrines Hormon unter anderem auch den Glukosestoffwechsel: Leptin erhöht die hepatische und periphere Insulinsensitivität sowie den Glukoseverbrauch. Die Plasmakonzentration von Leptin korreliert stark positiv mit dem BMI und der Fettmasse [102-105], besonders stark ausgeprägt mit dem subkutanen Fettgewebe [106]. Es gibt klare geschlechtsspezifische Unterschiede: Bei jeweils gleichem BMI haben Frauen eine zwei bis dreimal höhere Leptinkonzentration als Männer [102;105]. Diese Unterschiede beruhen wohl auf der geschlechtsspezifischen Fettverteilung [107] und dem Einfluss der Geschlechtshormone: Östrogene besitzen eine stimulierende Wirkung auf die Leptinsekretion, Androgene senken dagegen den Leptinspiegel im Blut [108-110]. Die Ursachen einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Leptin bei Adipositas sind noch nicht ausreichend geklärt. Bei Ratten wurden bereits mehrere Leptinrezeptorgendefekte gefunden, welche eine verminderte Empfindlichkeit trotz erhöhter Leptinkonzentration bei Adipositas erklären können [111]. Mutationen von Leptin oder Leptinrezeptoren beim Menschen kommen jedoch sehr selten vor und haben bisher keine ausreichende Erklärung für die Leptinresistenz bei adipösen Menschen liefern können [112;113]. Die

genaue Ursache bleibt damit weiterhin ungeklärt. Für die Plasmakonzentration von Leptin beim Lipodystrophie-Syndroms gibt es widersprüchliche Angaben: Während einige Studien eine reduzierte Leptinkonzentration beim Lipodystrophie-Syndrom im Vergleich zu gesunden Probanden und unbehandelten HIV-positiven Patienten beobachteten [114;115], sahen andere keinen Zusammenhang zum Lipodystrophie-Syndrom [99;116].

Beim Lipodystrophie-Syndrom kann besonders das Verhältnis von Adiponectin und Leptin signifikant reduziert sein [99]. Dieses Verhältnis ist unabhängig von der Körperfettmasse und kann damit ein guter Marker für die Insulinresistenz und für das kardiovaskuläre Risiko unter PI-Therapie sein.

1.2 Das Lipodystrophie-Syndrom und das metabolische Syndrom

Betrachtet man die zuvor genannten Symptome des Lipodystrophie-Syndroms dann fällt auf, dass sie sehr der Konstellation beim metabolischen Syndrom [117] ähneln und es drängt sich daher ein Vergleich auf: abdominelle Adipositas, Insulinresistenz, Hypertonie und Dyslipidämie. Dabei muss bedacht werden, dass es eine umfassende allgemein akzeptierte Definition des metabolischen Syndroms nicht gibt. Unter Berücksichtigung des erhöhten kardiovaskulären Risikos [118;119] und des vermehrten Auftretens eines Diabetes mellitus Typ II [120] beim metabolischen Syndrom, wurden in den letzten Jahren verschiedene Definitionen mehrerer Organisationen postuliert: World Health Organisation (WHO) [121], National Cholesterol Education Program (NECP) [122], American Association of Clinical Endocrinology (ACE) [123], International Diabetes Federation (IDF) [124] und European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) [125]. Allen Definitionen des metabolischen Syndroms gemeinsam ist ein präventives Ziel, nämlich die Erfassung von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Damit handelt es sich nur um eine rein deskriptive Beschreibung von Risiken, ein so genanntes „Cluster“, und nicht um eine klar umrissene Diagnose [126].

Bezüglich der relevanten Symptome (Tab.1) wird das metabolische Syndrom durch WHO, EGIR, ACE und IDF unterschiedlich definiert:

Die WHO- und die EGIR-Definitionen orientieren sich vornehmlich an der Insulinresistenz und weniger an der abdominellen Adipositas, während ACE und IDF die abdominelle Adipositas in den Vordergrund stellen. In diesem Zusammenhang muss man aber berücksichtigen, dass die WHO als Kennmarke für die abdominielle Adipositas die „waist-to-hip-ratio“ (WHR) benutzt, während die anderen Organisationen den Taillenumfang als Kriterium einsetzen. Damit sind die Grundlagen nicht gleich. Bei NCEP wird nicht zwischen den als gleichwertig angesehenen verschiedenen Kriterien unterschieden. Hier zählt für die Definition nur das Vorhandensein aller Symptome.

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms unter US-Amerikanern mittleren Alters liegt zwischen 20-40% [127-129]. Dieser Wert ist abhängig von der verwendeten Definition des Syndroms, z.B. führt die IDF-Definition in den USA zu deutlich höheren Prävalenzen als die NCEP ATP III- Definition [127]. Das metabolische Syndrom kommt bei älteren Menschen häufiger vor und tritt bei über 60-Jährigen mit einer Häufigkeit von 40% auf. Auch zwischen den einzelnen ethnischen Gruppen existieren Unterschiede: Besonders häufig ausgeprägt ist es bei den mexikanisch-stämmigen Amerikanern [127;129].

Bei HIV-positiven Patienten unter HAART wird die Prävalenz des metabolischen Syndroms unterschiedlich beobachtet: Sie bewegt sich zwischen einer deutlich höheren Prävalenz im Vergleich zu gesunden Patienten (45,4%) [130] oder liegt im Bereich wie bei nicht HIV-positiven Patienten [131]. Als Risikofaktoren wurden das Alter, der BMI, die Insulinresistenz und der lange Gebrauch von Proteaseinhibitoren festgestellt [100;131].

Bislang ist die Pathogenese des metabolischen Syndroms nicht geklärt. Man geht davon aus, dass es sich, wie beim Lipodystrophie-Syndrom, um eine multifaktorielle Genese handelt, in der die Adipositas, der genetische Hintergrund und der Lebensstil eine Rolle spielen.

Tab. 1: Definitionen des metabolischen Syndroms

	WHO	NECP ATP III	ACE	IDF	EGIR
Erforderliche Kriterien	Diabetes mellitus: NG \geq 7 mmol/l oder 2h-OGTT \geq 11,1 mmol/l IGT: NG < 7 mmol/l und 2h OGTT \geq 7,8 mmol/l und < 11,1 mmol/l IFG: NG \geq 6,1 mmol/l und < 7 mmol/l und 2-h OGTT < 7,8 mmol/l Insulinresistenz: Glukoseaufnahme unter der niedrigsten Quartile in der Population bei der Untersuchung unter hyperinsulinämischen, euglyämischen Bedingungen		BMI > 25 kg/m ² oder Taillenumfang: \geq 102 cm ♂ oder \geq 88 cm ♀	Tailenumfang: \geq 94 cm ♂ oder \geq 80 cm ♀	Nüchterninsulin in der oberen Quartile
Anzahl der Abnormalitäten	und \geq 2 von	\geq 3 von	und \geq 2 von	und \geq 2 von	und \geq 2 von
Nüchternglukose		\geq 6,1 mmol/l	\geq 6,1 mmol/l oder 2-h OGTT \geq 7,8 mmol/l	\geq 5,6 mmol/l	\geq 6,1 mmol/l
HDL	< 0,9 mmol/l ♂ < 1,0 mmol/l ♀	< 1,036 mmol/l ♂ < 1,295 mmol/l ♀		< 1,03 mmol/l ♂ < 1,29 mmol/l ♀	< 1,0 mmol/l
Triglyzeride	\geq 1,7 mmol/l	\geq 1,7 mmol/l	\geq 1,7 mmol/l	\geq 1,7 mmol/l	\geq 1,7 mmol/l
Adipositas	WHR > 0,9 ♂ WHR > 0,85 ♀	Taillenumfang: \geq 102 cm ♂ \geq 88 cm ♀			Taillenumfang: \geq 94 cm ♂ \geq 80 cm ♀
Hypertension	\geq 140/90 mmHg	\geq 130/85 mmHg	\geq 130/85 mmHg	\geq 130/85 mmHg	\geq 140/90
weitere	Mikroalbuminurie				

1.3 Pathogenese des Lipodystrophie-Syndroms

Bislang ist die Pathogenese des Lipodystrophie-Syndroms nicht geklärt. Es scheint sich aber um einen Symptomenkomplex mit multifaktorieller Genese zu handeln [17]. Zur Zeit geht man davon aus, dass die subkutane Lipoatrophie und die viszerale Lipohypertrophie nicht das Ergebnis einheitlicher pathophysiologischer Prozesse sind [26] und dass durch NRTIs, NNRTIs und PIs unterschiedliche, wahrscheinlich sich überschneidende Prozesse bedingt werden, die aber sicherlich auch synergistische Effekte auf das Lipodystrophie-Syndrom auslösen [132].

1.3.1 Der Zusammenhang von NRTI und dem Lipodystrophie-Syndrom

Die Störung der Fettverteilung unter NRTI unterscheidet sich von der unter PI durch den überwiegenden Verlust von subkutanem Fettgewebe, obwohl in einigen klinischen Studien gezeigt wurde, dass es auch alleine durch NRTI zu einer geringen Zunahme von abdominellem Fettgewebe kommen kann, aber doch deutlich schwächer ausgebildet als unter PI [133]. Diese lipoatropen Veränderungen können durch den Effekt der mitochondrialen Toxizität von NRTIs erklärt werden [134]. NRTIs sind sogenannte Prodrugs, die erst durch die Phosphorylierung zum Triphosphat in ihre aktive Form in der Zielzelle überführt werden. Neben der gewünschten Hemmung der reversen Transkriptasen des HIVs, können NRTIs auch die Polymerase- γ , die essentiell für die Replikation von der mitochondrialen DNA (mtDNA) wichtig ist, in den Mitochondrien inhibieren. Die Hemmung führt zu einer quantitativen Verminderung, der in jedem Mitochondrium in mehrfacher Kopie vorliegenden mtDNA. Diese kodiert für die Untereinheiten der mitochondrialen Atmungskette, die dann essentiell wichtig für die oxidative Synthese von ATP ist. Die Rolle der Mitochondrien in den Adipozyten ist überwiegend auf die Bereitstellung von Energie zur Synthese von Triglyzeriden und deren Speicherung begrenzt. Bei der chronischen sublethalen mitochondrialen Dysfunktion durch NRTIs verschiebt sich die Priorität von der Triglyzeridsynthese zu Gunsten der oxidativen Reaktionen, also zu Gunsten der Energie für die ATP-verminderten

Zellen. Es kommt zu einem Anstieg der Glukoseaufnahme, Glykolyse und der Laktatproduktion sowie zu einem Abfall der Lipolyse und Lipogenese. Diese Dysfunktion, die eher als mild eingestuft wird, führt zum subkutanen Fettverlust bei normaler Insulinsensitivität, keiner Erhöhung der Apolipoproteine B oder VLDL und keiner Induktion der viszeralen Akkumulation von Fettgewebe [132].

1.3.2 Der Zusammenhang von Proteaseinhibitoren und dem Lipodystrophie-Syndrom

PIs verursachen überwiegend die metabolische Komponente des Lipodystrophie-Syndrom. In vielen Studien wurde gezeigt, dass es zu einer Veränderung des Lipid- und Glukosestoffwechsels kommt, mit der Folge einer Hyperlipidämie und einer Insulinresistenz bzw. Hyperinsulinämie [135-137].

In vivo wurde festgestellt, dass es unter PIs zu einem erhöhten Umsatz freier Fettsäuren mit erhöhter Lipolyse und eingeschränkter Clearance triglyzeridreicher VLDLs und Chylomikronen kommen kann [138]. Diese Beobachtung deutet auf einen gestörten insulingesteuerten postprandialen Lipidmetabolismus hin. Insulin steigert physiologischerweise die Aufnahme von freien Fettsäuren, fördert die Triglyzeridsynthese und Speicherung, beschleunigt die Glykolyse in der Leber, stimuliert die Glykogensynthese und inhibiert die Lipolyse sowie die Glukoneogenese. Bislang wird noch diskutiert, ob die gestörte Insulinwirkung als primärer oder sekundärer Effekt anzusehen ist. Bei einem sekundären Mechanismus würde die Lipidstörung, vor allem aber die erhöhten freien Fettsäuren, die periphere Insulinresistenz der Skelettmuskulatur bedingen [85;139;140]. Die Vermehrung des viszeralen Fettgewebes wäre dann möglicherweise eine Adaption an die hohen Fettsäurespiegel und der Versuch, die lipotoxische Schädigung anderer Organe zu vermindern [141].

Für einen primären Effekt würde sprechen, dass in vitro gezeigt werden konnte, dass die Insulinresistenz direkt durch eine selektive Inhibition des GLUT-4 Transporters durch die Proteaseinhibitoren, besonders Indinavir,

verursacht werden kann [142-144]. Der GLUT-4 Transporter kommt überwiegend in den insulin sensitiven Geweben wie Muskulatur und Fettgewebe vor. Dort vermittelt er neben dem GLUT-1 Transporter auch den basalen und insulin stimulierenden Glukosetransport in die Zelle. Dieser Glukosetransport ist der limitierende Schritt des gesamten Körperglukosestoffwechsels [145] und hat damit wohl eine Schlüsselrolle für die Erklärung der Insulinresistenz beim Lipodystrophie-Syndrom. Unterstützt wird diese Theorie durch die Tatsache, dass Insulinresistenz oft im Zusammenhang mit einer Fettverteilungsstörung auftritt und damit kaum als sekundärer Effekt anzusehen ist [146].

Ein weiterer Ansatz für eine Erklärung ist die Tatsache, dass Proteaseinhibitoren die Translokation, das Processing oder die Phosphorylierung des aktiven „sterol regulatory element-binding protein 1c“ (SREBP-1c) hemmen [147;148]. Dieses SREBP-1c ist ein Transkriptionsfaktor, der indirekt oder direkt die Transkription des „Peroxisome proliferator-activated receptor“ (PPAR γ) stimuliert [149]. PPAR γ ist einer der wichtigsten Transkriptionsfaktoren und beeinflusst die Fettsäureaufnahme, Fettsäuresynthese, die Lipolyse, die Adipozytendifferenzierung sowie die Glukoseaufnahme als Energiesubstrat von Fettzellen [150;151].

1.3.3 Das autonome Nervensystem und das Lipodystrophie-Syndrom

Ein weiterer Gesichtspunkt könnte der Einfluss des autonomen Nervensystems (ANS) auf das Lipodystrophie-Syndrom sein [152;153]. Das autonome Nervensystem wird auch als vegetatives Nervensystem bezeichnet. Es umfasst alle Nervenfasern, die nicht dem Willen untergeordnet sind. Es wird unterteilt in das sympathische, parasympathische und enterische Nervensystem. ANS steuert und koordiniert die Funktion aller inneren Organe wie z.B. Herz, Lunge und Darm und hat zusätzlich einen Einfluss auf das Immunsystem: Alle primären und sekundären lymphatischen Organe beinhalten Neurone des sympathischen Nervensystems [154-156]. Bei Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch Stress oder andere Stimuli schütten diese Neurone micromolare Mengen von Noradrenalin (NA) in Gebiete aus, die reich an T-

Lymphozyten und Makrophagen sind [156]. Noradrenalin bindet an die β_2 -Adrenorezeptoren der Lymphozytenmembran, die dann die Aktivität und Lokalisation der Leukozyten sowie die Zytokinproduktion mittels des $G_{\alpha S}$ -Proteins über eine Induktion der Adenyl-Zyklase-cAMP-Protein-Kinase A (PKA) modulieren [157;158]. Inwieweit eine veränderte Innervation der lymphatischen Organe durch das sympathische Nervensystem eine Rolle in der Pathogenese der HIV-Infektion spielt, bei der ja auch die lymphatischen Organe die ersten Angriffsorte darstellen, ist nicht geklärt. Es wurde aber gezeigt, dass in vitro NA und andere cAMP/PKA-Aktivatoren die HIV-1 Replikation steigern können [159] und in vivo nach pharmakologischer Steigerung der cAMP-Aktivität in den Lymphozyten die Viruslast ansteigt [160].

Zusätzlich wurde beobachtet, dass HIV-positive Patienten mit einer hohen ANS-Aktivität eine höhere Viruslast vor HAART und eine geringere Unterdrückung der Viruslast nach HAART hatten, sowie eine schlechtere Erholung der CD4⁺-T-Zellen zeigten als bei Patienten mit einer niedrigen ANS-Aktivität [161].

Das autonome Nervensystem zeigt nicht nur einen Einfluss auf die Immunantwort, sondern beeinflusst möglicherweise auch die Fettverteilungsstörung beim Lipodystrophie-Syndrom [152]. Das weiße Fettgewebe (WAT) wird sowohl durch humorale Faktoren (z.B. Hormone), para- und intrakrine Faktoren als auch durch das ANS kontrolliert [162]. Vermutlich liegt eine klare spezifische Einteilung von ANS Neuronen (sympathische und parasympathische) vor, die sowohl das subkutane als auch das intraabdominelle Fettgewebe beeinflussen [163]. WAT wird über das parasympathische System mittels des Nucli dorsalis n. vagi im Hirnstamm innerviert. Die Motoneurone dieses Nucli beeinflussen das intraabdominelle Fettgewebe und sind vorwiegend medial lokalisiert als die Neurone für das subkutane Fettgewebe [163]. Diese parasympathische Innervation des WATs erhöht die Insulinsensitivität sowohl in der anabolen Funktion wie in der Fettakkumulation. Demgegenüber stimuliert das sympathische Nervensystem die Lipolyse und die

freie Fettsäurenmobilisation [164]. Auch hier zeigt sich eine klare somatotopische Organisation des sympathischen Nervensystems für das subkutane und intraabdominelle Fettgewebe, ähnlich wie beim parasympathischen System.

Die Tatsache, dass die parasympathischen Neurone des Nucli dorsalis n. vagi ihre Innervation aus mindestens vier Regionen erhalten, die nicht hinter der Blut-Hirn-Schranke liegen, sondern dem Plasma-Milieu angehören, also Regionen wie Area postrema und Nucleus arcuatus [165], könnte die Störung der Fettverteilung beim Lipodystrophie-Syndroms erklären. Antiretrovirale Medikamente, wie Indinavir und NRTI, können in das zentrale Nervensystem eindringen [166]. Dieser Effekt kann möglicherweise die Neurone sowohl für das subkutane als auch für das intraabdominelle Fettgewebe beeinflussen. Folglich würde ein Verlust des subkutanen Fettgewebes auftreten, wenn das sympathische Nervensystem im subkutanen Fettgewebe eine größere Wirkung besäße als das Parasympathische. Eine intraabdominelle Akkumulation wäre dann die Folge einer relativ zum sympathischen System stärkeren Aktivität des parasympathischen Nervensystems durch dessen Innervation des viszeralen Fettgewebes [152].

2. Fragestellung

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, inwieweit die ANS-Aktivität einen Einfluss auf das Lipodystrophie-Syndrom und den Energiehaushalt von HIV-Patienten hat. Dazu wurden zunächst Fettverteilungsstörungen, metabolische Aspekte des Fett- und Glukosestoffwechsels sowie Serumkonzentrationen von Adipozytokinen charakterisiert. Zusätzlich erfolgte eine Messung des Energieumsatzes unter Ruhebedingungen sowie während eines oralen Glukosetoleranztestes. Diese Daten wurden in Bezug gesetzt zu den Ergebnissen der ANS-Aktivitätsmessungen, die Parameter wie z.B. Herzfrequenzvariabilität und kontinuierliche Blutdruckmessung einschloss.

Darüber hinaus sollte in dieser Studie für behandelte und unbehandelte HIV-Patientengruppen die Prävalenz des metabolischen Syndroms anhand von fünf unterschiedlichen internationalen Definitionen erhoben und ihre Übereinstimmung korreliert werden.

3. Material und Methoden:

3.1 Untersuchungsgruppe

Im Zeitraum von Februar 2005 bis Januar 2006 wurden für die vorliegende Studie 53 HIV-infizierte Patienten in der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover untersucht. Für alle Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung und ein positives Ethikvotum der Medizinischen Hochschule Hannover vor. Die Studie ist im internationalen Studienregister (ClinTrial.gov) unter der Nummer NCT 00149097 registriert.

Die zuvor festgelegten Ausschlusskriterien waren diagnostizierte Depression, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Erkrankungen des kardiovaskulären (insbesondere arterielle Hypertonie) und/oder des respiratorischen Systems, Glaukom, Gebrauch von β -Blockern, Antihistaminika oder Sympathikomimetika.

Das gewählte Patientenkollektiv umfasste sowohl unbehandelte als auch mit HAART behandelte Patienten. Die HAART-therapierte Gruppe wurde noch einmal in Patienten mit oder ohne Lipodystrophie unterteilt.

3.2 Einteilung und Beurteilung der Lipodystrophie

Die Diagnose Lipodystrophie-Syndrom basiert auf den in der Einleitung beschriebenen typischen Symptomen dieses Krankheitsbildes. Jeder Patient erhielt einen spezifischen Fragebogen und wurde dann nach klinischer Einschätzung durch einen erfahrenen Untersucher in Hinblick auf die körperlichen Zeichen einer Lipodystrophie eingeordnet. Durch beide subjektive Verfahren erhielt man unabhängig voneinander Aussagen über eine bestehende Lipoatrophie oder Lipohypertrophie in den Regionen Gesicht, Hals, Nacken, Extremitäten, Abdomen, Brust oder Hüfte, zusätzlich aber auch Angaben über das Vorkommen, Anzahl und Größe von Lipomen [167].

Für Patienten wurde immer dann das Lipodystrophie-Syndrom postuliert, wenn sie mindestens in einem Körperbereich lipoatroph oder lipohypertroph waren.

3.3 Studiendesign

Die Studie gliedert sich in drei Phasen:

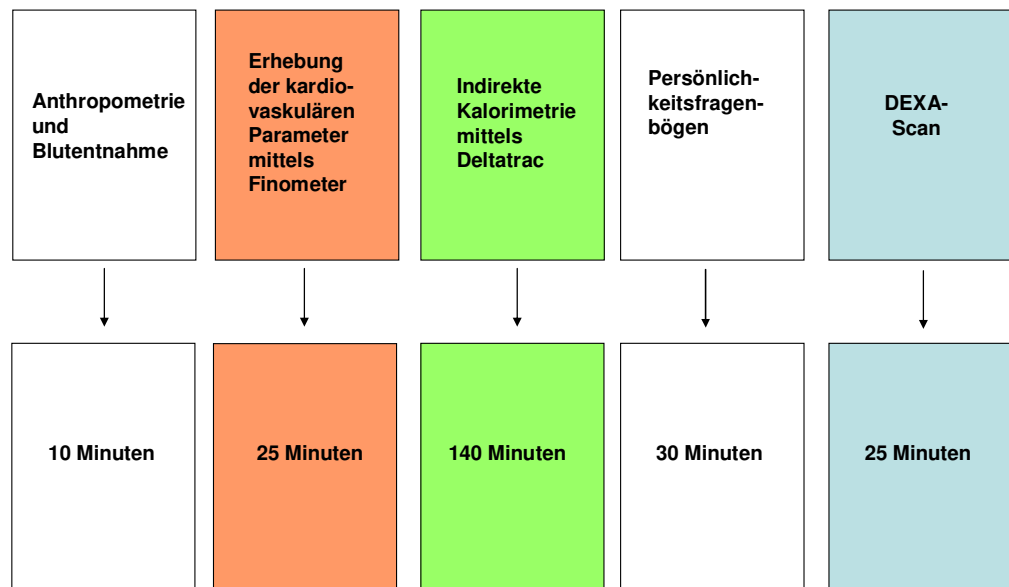
Finometer-Phase: Erhebung der kardiovaskulären Parameter

Deltatrac-Phase: Indirekte Kalorimetrie

DEXA-Phase: Ganzkörper-Scan

Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Ablauf der Studie mit den jeweiligen Phasen.

Abb. 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns



3.4 Anthropometrie

Die anthropometrischen Messungen zur Ermittlung von Körpergröße, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang sowie der Hautfaldendicke erfolgten stets am stehenden, mit Unterwäsche bekleideten Patienten.

4.1 Körpergröße, Körpergewicht und „body mass index“ (BMI)

Die Körpergröße wurde mit einer dafür bestimmten Messlatte auf 1 cm genau abgemessen, das Körpergewicht mit einer geeichten Waage auf 100g genau erfasst. Aus beiden Werten wurde dann der BMI-Wert ermittelt [168]:

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

3.4.2 Taillen -und Hüftumfang und waist-to-hip ratio (WHR)

Der Taillen- und Hüftumfang wurde mit einem Maßband auf etwa 0,1 cm genau abgemessen. Der Quotient aus Taillen- und Hüftumfang lieferte dann die „waist-to-hip-ratio“ (WHR) [168].

$$WHR = \frac{\text{Taillenumfang [cm]}}{\text{Hüftumfang [cm]}}$$

3.4.3 Hautfaltenmessung

Die Dickenmessungen der Trizeps- und Bizeps-Hautfalte beiderseits sowie der Bauchhautfalte geschah mit einem sogenannten Kaliper. Aus jeweils drei aufeinander folgenden Messungen und Mittelwertbildung wurde die Dicke der Trizeps-, Bizeps –und Bauchfalte mit einer Genauigkeit von 1 mm gemessen.

3.5 Bestimmung der Blutparameter und Urinparameter

Die Patienten mussten mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben und es wurde zunächst Blut zur Bestimmung folgender Blutparameter (Tab.3.5) abgenommen. Die jeweiligen Blut- bzw. die Urinparameter wurden in der Medizinischen Hochschule Hannover mittels der dort üblichen Labor-methoden bestimmt.

Tab. 3.5: Bestimmung der Blutparameter

Labor	Parameter
Hämatologie Labor	Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, MCV, MCH, MCHC
Immunologie Labor	Viruslast, T-Helfer-Zellen, CD 8 T-Zellen
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Labor	Lipidelektrophorese, Cholesterin, Triglycerin, LDL, HDL, VLDL, Chylomikron, Apolipo A1 und A2, Apolipo B, Apolipo E, Lp (a), TSH, fT3, fT4, TT4, Gesamt- Testosteron, freies Testosteron, Adiponectin, Leptin, Insulin, Proinsulin und C-Peptid
Zentral Labor	Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure), Leberenzyme (AST, ALT, AP, γ -GT, CHE), Cystatin-C, Lipase, Bilirubin, Laktat, Protein, Eisen, Glukose

Jeder Patient musste den 24h-Sammelurin vom Vortag mitbringen, für den folgende Parameter bestimmt wurden: Menge des Urins [ml], Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Harnstoff und Cortisol.

Die Blutproben der Finometer Phase und der Phase des Deltatracs wurden zunächst mit Eis gekühlt und dann eingefroren, um sie später gesammelt auf Insulin, C-Peptid und Proinsulin sowie Adiponectin und Leptin im Endokrinologielabor der MHH bestimmen zu lassen.

3.5.1 Berechnung von Non HDL-Cholesterol:

$$\text{Non HDL-Cholesterol} = \text{Gesamtcholesterin [mg/dl]} - \text{HDL-Konzentration [mg/dl]}$$

3.5.2 Einfrieren der Blutproben im Immunologielabor

Die gewonnenen Blutproben (OGTT 30, 60, 90 und 120 Minuten sowie Leptin und Adiponectin) wurden sofort bei 4°C gelagert und nach Ablauf der Untersuchungen bei 2000 U/min für 10 Minuten zentrifugiert. Das Serum bzw. das Plasma wurde mit Einmalpipetten in 2 ml großen verschließbaren Reagenzgläsern abpipettiert und dann bei -80 °C eingefroren.

3.6 Messung der kardiovaskulären Parameter mittels Finometer

Abb. 2 Das Finometer



Das Finometer der Firma FMS ist ein noninvasiver, hämodynamischer, kardiovaskulärer Monitor, der seine Daten mittels Messungen des arteriellen Blutdruckes im Mittelfinger (FinAP) ermittelt. Das Gerät rekonstruiert daraus den brachialen arteriellen Druck (reBAP) unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Pulswellenverlaufes.

Folgende Parameter können aus dem rekonstruierten brachialen arteriellen Druck ermittelt werden: systolischer und diastolischer Blutdruck (SYS und DIA), der mittlere arterielle Druck (MAP), das Puls-Intervall (IBI), die Herzfrequenz (HR), das Schlagvolumen (SV), das Herzzeitvolumen (CO), der totale periphere Widerstand (TPR) und die linke ventrikuläre Ejektionszeit.

3.6.1 Praktische Vorgehensweise der Finometer-Phase

Nach 10 Minuten Ruhephase wurden dem Patienten 3 Minuten lang Subtraktionsaufgaben gestellt, die jeweils in einer Minute gelöst werden mussten. Bei falscher oder fehlender Beantwortung wurde die richtige Lösung mitgeteilt.

Anschließend atmete der Patient 2 Minuten lang mit einem vorbestimmten Atemmuster, dessen Rhythmus durch ein Metronom vorgegeben wurde (10 Atemzüge pro Minute). Danach wurden Kopfhörer angelegt und der Patient hörte 8 gleiche Töne im Abstand von 30 Sekunden (500 Hz, 80 dB).

3.6.2 Auswertung des Finometers:

Mit Hilfe der Finometer Software wurden die Sequenzen Ruhe, Rechnung, Atmung und Töne analysiert: In der Ruhephase wurden die letzte Minute, bei den Rechenaufgaben die ersten 60 Sekunden, bei der Atmung 90 Sekunden und bei den Tönen 15 Sekunden vor und nach dem Ton jeweils der Blutdruck, der mittlere Druck, die Herzfrequenz und das Pulsintervall analysiert [161]. Für jeden Parameter wurde Maximum, Minimum, Standardabweichung und Mittelwert ermittelt. Für die Bestimmung der Aktivität des autonomen Nervensystems wurde folgendes Schema verfolgt: Zuerst wurde in der Untersuchungsgruppe für die Parameter systolischer Blutdruck und IBI in den Phasen „Rechnung“ und „Atmung“ der Medianwert bezüglich der Standardabweichung ermittelt. Diejenigen Patienten, deren Werte über den Median-

werten lagen, erhielten eine 1 und diejenigen, deren Werte darunter lagen eine 0. Anschließend wurden diese Zahlen für jeden Patienten addiert und für diese Summen dann wieder der Medianwert der Gruppe gebildet. Die Patienten mit einer höheren Summe als dem Medianwert wurden mit „high ANS“ klassifiziert, anderenfalls mit „low ANS“.

3.7 Bestimmung des Ruheenergieverbrauches und der Substratoxidation mittels Deltatrac II und oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

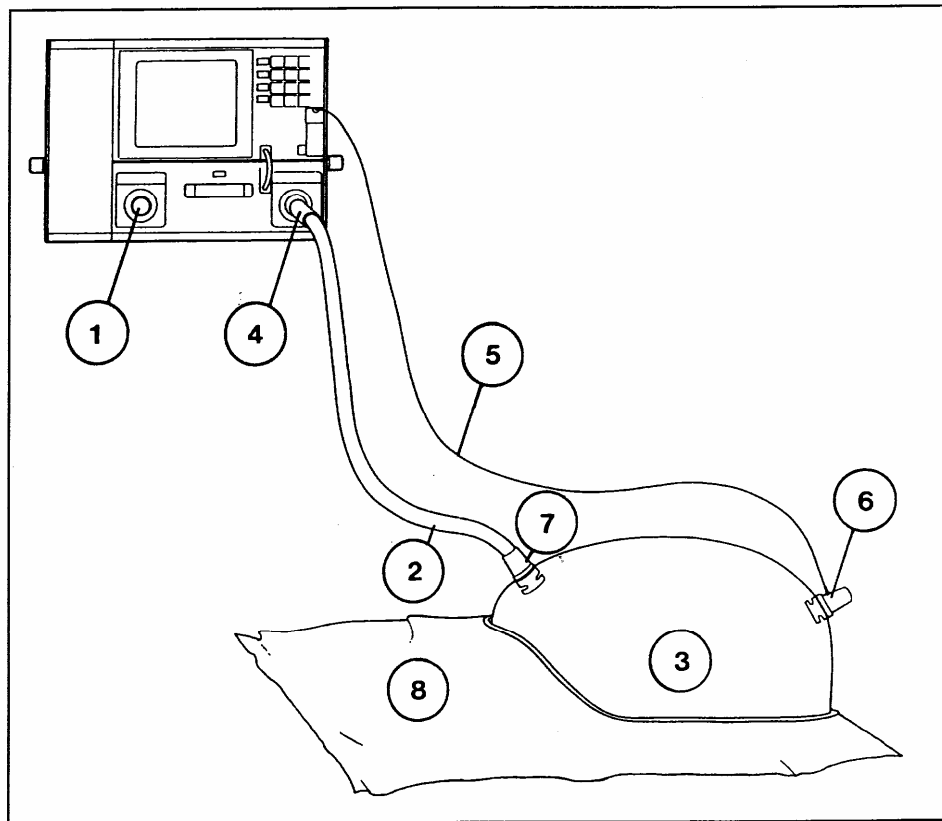
Der Deltatrac II Metabolic Monitor ist ein indirektes Kalorimeter, das die metabolischen Parameter bei spontan atmenden Patienten misst. Dazu gehören: der Sauerstoffverbrauch (V_{O_2}), die Kohlendioxidproduktion (V_{CO_2}), der respiratorische Quotient (RQ) und der Energieumsatz (EE). Bei der Messung spontan atmender Patienten wird der Kopf mit einer transparenten Kunststoffhaube abgedeckt. Der Deltatrac erzeugt einen konstanten Flow von ca. 40 l/min durch die Haube zum Gerät. Die exakte Flowkonstante ist für das verwendete Gerät von der Firma vorgegeben. Die unter dem konstanten Flow ausgeatmete Luft wird gesammelt.

Mit folgenden Formeln lässt sich aus dem bekannten (konstanten) Luft-Flow und den ermittelten Gaskonzentrationen nach der Ausatmung der O_2 -Verbrauch, die CO_2 -Produktion und der RQ berechnen.

$$V_{CO_2} = Q \times F_{DCO_2}$$

$$V_{O_2} = Q / I - F_{iO_2} (F_{DO_2} - F_{iO_2} \times F_{DCO_2})$$

$$RQ = V_{CO_2} / V_{O_2}$$

Abb. 3 Der Deltatrac II Metabolic Monitor

1=Mischkammereinlaß; 2=Schlauch; 3=Plastikhaube; 4=Flowgeneratoreinlaß; 5=inspiratorischer Probeschlauch; 6=Lufteinlaß; 7=Auslaß; 8=Plastikfolie

Dabei gilt: $FDCO_2$ ist der Mittelwert von $F^*CO_2 - FiCO_2$, FDO_2 der Mittelwert von $FiO_2 - FeO_2$, jeweils für die letzte Minute der Messzeit.

Die eingeatmete O_2 -Konzentration wurde immer mit 20,93% ($FiO_2=0,2093$) angenommen.

Die eingeatmete CO_2 -Konzentration wurde alle 4 Minuten überprüft. Die O_2 -Differenz ($FiO_2 - FeO_2$) wurde ständig von einem O_2 -Differenzsensor gemessen. Die Basislinie (Unterschied zu Null) wurde ebenfalls alle 4 Minuten kontrolliert. Der Flow (Q) war eine von der Firma vorgegebene Konstante.

Den Ruhe-Energieumsatz (REE) [kcal/24h] berechnet der Deltatrac mit folgender Formel:

$$REE = 5,50V_{O_2} + 1,76 V_{CO_2} - 1,99 U_N$$

$$V_{CO_2} = \text{CO}_2\text{-Produktion [ml/min]}$$

$$V_{O_2} = \text{O}_2\text{-Produktion [ml/min]}$$

$$U_N = \text{Stickstoffausscheidung im Urin [g/24h]}$$

3.7.1 Berechnung des geschätzten Energieumsatzes nach der empirischen Harris-Benedict Formel [168]

Für Männer:

$$EE = 66 + (13,8 \times KG) + (5 \times \text{Körpergröße}) - (6,8 \times \text{Alter})$$

Für Frauen:

$$EE = 655 + (9,6 \times KG) + (1,8 \times \text{Körpergröße}) - (4,7 \times \text{Alter})$$

KG = Körpergewicht in kg

Körpergröße in cm

Alter in Jahren

3.7.2 Berechnung der Substratoxidation [167]

Protein VCO₂ (PVCO₂):

$$PVCO_2 = N \times 6,25 \times 774 \text{ [ml/min]}$$

$$N = \text{Harnstoffkonzentration im 24h-Sammelurin [g/24h]}$$

Protein VO₂ (PVO₂):

$$PVO_2 = N \times 6,25 \times 966 \text{ [ml/min]}$$

$$N = \text{Harnstoffkonzentration im 24h-Sammelurin [g/24h]}$$

Nicht-Protein/respiratorischer Quotient (NPRQ):

$$\text{NRPQ} = (\text{VCO}_2 - \text{PVC}\text{O}_2) / (\text{VO}_2 - \text{PVO}_2)$$

VCO_2 = Kohlendioxidproduktion [ml/min]
 PVCO_2 = Protein VCO_2 [ml/min]
 VO_2 = Sauerstoffverbrauch [ml/min]
 PVO_2 = Protein VO_2 [ml/min]

Nicht-Protein- VO_2 (NP VO_2):

$$\text{NPVO}_2 = \text{VO}_2 - \text{PVO}_2$$

VO_2 = Sauerstoffverbrauch [ml/min]
 PVO_2 = Protein VO_2 [ml/min]

Proteinoxidation (POX):

$$\text{POX} = \frac{\text{PVO}_2 / 966}{\text{KG}} \times 1000$$

[mg/KG/min]

$$\text{PVO}_2 = \text{Protein VO}_2 \text{ [ml/min]}$$

$$\text{KG} = \text{Körpergewicht [kg]}$$

$$\text{POX} = \frac{\text{PVO}_2 / 966}{\text{LBM}} \times 1000$$

[mg/LBM/min]

$$\text{PVO}_2 = \text{Protein VO}_2 \text{ [ml/min]}$$

$$\text{LBM} = \text{lean body mass (Berechnung siehe unten) [g]}$$

Anteil der Fettoxidation (Anteil-Fett):

$$\text{Anteil - Fett} = - \frac{75(\text{NPRQ} - 1)}{0,225}$$

[%]

$$\text{NPRQ} = \text{Nicht-Protein/respiratorischem Quotienten}$$

Anteil der Kohlenhydratoxidation (Anteil-CHO):

$$\text{Anteil-CHO} = 100 - \text{Anteil-Fett} [\%]$$

Fettoxidation (FOX):

$$FOX = \left(\frac{(\text{Anteil} - \text{Fett} / 100) \times NPVO_2}{2019} \right) \times \frac{1000}{KG}$$

[mg/KG/min]

Anteil-Fett = Anteil der Fettoxidation [%]

NPVO₂ = Nicht-Protein-VO₂

KG = Körpergewicht [kg]

$$FOX = \left(\frac{(\text{Anteil} - \text{Fett} / 100) \times NPVO_2}{2019} \right) \times \frac{1000}{LBM}$$

[mg/LBM/min]

Anteil-Fett = Anteil der Fettoxidation [%]

NPVO₂ = Nicht-Protein-VO₂

LBM = lean body mass [g]

Glukoseoxidation (GOX):

$$GOX = \left(\frac{(\text{Anteil} - \text{CHO} / 100) \times NPVO_2}{829} \right) \times \frac{1000}{KG}$$

[mg/KG/min]

Anteil-CHO = Anteil der Kohlenhydratoxidation [%]

NPVO₂ = Nicht-Protein-VO₂

KG = Körpergewicht [kg]

$$GOX = \left(\frac{(\text{Anteil} - \text{CHO} / 100) \times NPVO_2}{829} \right) \times \frac{1000}{LBM}$$

[mg/LBM/min]

Anteil-CHO = Anteil der Kohlenhydratoxidation [%]

NPVO₂ = Nicht-Protein-VO₂

LBM = lean body mass [g]

3.7.3 Orale Glukosetoleranztest

Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) erfolgte parallel mit der indirekten Kalorimetrie-Messung. Vor Testbeginn wurde den Patienten Blut für die Bestimmung der Nüchternglukose- und Nüchterninsulinkonzentration abgenommen. Die Probanden mussten dann innerhalb von 5 min 75g Glukose aufgelöst in 300 ml Wasser trinken. Nach 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten wurden dann die Glukose-, Insulin-, C-Peptid- und Proinsulin-Konzentrationen im Plasma bestimmt. Die Auswertung des OGTT erfolgte nach den WHO-Kriterien [121].

Aus den Daten des OGTT wurden nun weitere Indizes berechnet (siehe unten), mit denen man eine Insulinresistenz bzw. die Insulinsensitivität bei Patienten beschreiben kann. Die Insulinsensitivitäts-Indices korrelieren gut mit dem euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp [169], der den Goldstandard zur Erfassung der peripheren Insulinsensitivität darstellt. Der OGTT besitzt aber den Vorteil, dass er technisch einfacher durchzuführen und weniger invasiv für den Probanden ist. Jedoch überprüft er weniger die periphere als die endogene Insulinwirkung, d.h. frühe β -Zellsekretionsdefekte sind bei Personen mit normaler Glukosetoleranz schwer zu diagnostizieren.

Tab. 3.7: Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus [170]

		Plasmaglukose kapillär mg/dl (mmol/l)		Vollblutglukose venöse mg/dl (mmol/l)		Vollblutglukose kapillär mg/dl (mmol/l)	
		Nüchtern	2h-OGTT	Nüchtern	2h-OGTT	Nüchtern	2h-OGTT
NGT	Normale Glukosetoleranz	< 100 (< 5,6)	< 160 (<8,9)	< 90 (< 5,0)	< 120 (<6,7)	< 90 (< 5,0)	< 140 (<7,8)
IFG	Abnorme Nüchternglukose	100-125 (5,6-6,9)	-	90-109 (5,0-6,0)	-	90-109 (5,0-6,0)	-
IGT	Gestörte Glukosetoleranz	< 126 und 160 -219 (<7,0 und 8,9 - 12,2)		< 110 und 120-179 (< 6,1 und 6,7- 10,0)		< 110 und 140-199 (< 6,1 und 7,8-11,0)	
DM	Diabetes mellitus	≥ 126 und/oder ≥ 220 ($\geq 7,0$ und/oder $\geq 12,2$)		≥ 110 und/oder ≥ 180 ($\geq 6,1$ und/oder $\geq 10,0$)		≥ 110 und/oder ≥ 200 ($\geq 6,1$ und/oder $\geq 11,1$)	

3.7.4 Praktische Durchführung der Indirekten Kalorimetrie:

Der Kopf des Patienten lag dabei 140 Minuten unter einer von der Außenluft abgedichteten Plastikhaube. In den ersten 20 Minuten wurde der Basisumsatz ermittelt. Nach 20 Minuten erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung von Blutzucker, Insulin und C-Peptid. Die Proben wurden zunächst auf Eis gekühlt und später nach Zentrifugation eingefroren. Zusätzlich wurde der Glukosegehalt regelmäßig alle 30 Minuten („online“) mittels eines „Elite“ Glucometers bestimmt.

Nach der ersten Blutentnahme erhielt der Patient in einem Schnabelbecher eine Glukoselösung (75g in 300 ml), die er sofort zügig austrinken musste. Danach erfolgte eine Blutentnahme nach jeweils 30, 60, 90 und 120 Minuten, in der wie bei der Basisbestimmung Glukose, Insulin und C-Peptid bestimmt wurden. Wie oben erklärt, wurde zusätzlich immer der Blutzucker „online“ überprüft.

3.8 Bestimmung der Insulinsensitivität

3.8.1 HOMA-Modell

Das HOMA-Modell (engl.: „Homeostasis modell assessment“) [171] verwendet zur Bestimmung der Insulinresistenz die Werte für Nüchterninsulin und Nüchternglukosekonzentration. Ein niedriger Wert steht für eine hohe Insulinsensitivität, hohe Werte dagegen eher für eine Insulinresistenz. Als auffällige Marke wurden Werte über der 75. Perzentile festgelegt. Der HOMA Index lässt sich wie folgt berechnen:

$$\text{HOMA IR} = \frac{I_o \times G_o}{22,5}$$

$$[\text{mmol/l} \times \mu\text{U} \times \text{ml}^2]$$

$$I_o = \text{Nüchterninsulinkonzentration} [\text{mU/l}]$$

$$G_o = \text{Nüchternglukosekonzentration} [\text{mmol/l}]$$

3.8.2 QUICKI-Index

Der Quicki-Index (engl.: „Quantitative insulin sensitivity check index“) nach Katz [172] errechnet sich ebenfalls aus der Nüchtern glukose- und der Nüchterninsulinkonzentration. Hierbei liegt der Grenzwert unter der 25. Perzentile.

$$QUICKI = \frac{1}{\log(I_o) + \log(G_o)}$$

I_o = Nüchterninsulinkonzentration [mU/l]

G_o = Nüchtern glukosekonzentration [mmol/l]

3.9 Bestimmung der Knochendichtemessung mittels DEXA-Scan

Abb. 4: DEXA- Scan der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH



Zur Untersuchung der Fettverteilung wurde das DEXA (engl.: „dual energy x-ray absorptiometry“) Lunar DPX-L als Ganzkörper-Scan mit der Software-Version 3.65 benutzt. DEXA basiert methodisch auf der Messung der Strahlungstransmission von zwei separaten Photonen-Energien (38 keV und 70 keV) durch ein Medium, welches sich aus zwei unterschiedlichen Komponenten zusammensetzt (Knochen und Weichteilgewebe). Aus der gemessenen abgeschwächten Photonenflussrate I_x (Photonen/sec) beider Energieniveaus, der unabgeschwächten Photonenflussrate I (Photonen/sec) sowie dem linearen Schwächungskoeffizienten μ (cm^2/g) kann letztlich der Mineralgehalt des Knochens (Knochenasse/Knochendichte in g/cm^2) und der Weichteilanteil (g/cm^2) berechnet werden.

Die praktische Durchführung einer DEXA-Untersuchung begann mit der Lagerung eines Probanden auf dem Scannertisch. Die Röntgenquelle war unter dem Tisch positioniert und lieferte die Photonen, deren Energie mittels eines Ceriumfilters in zwei Niveaus (38 und 70 keV) unterteilt wird. Über dem Probanden war eine Photomultiplier-Röhre in einem beweglichen Arm angebracht, die die Photonen quantifizierte. Röhre und Multiplier bewegten sich rasterförmig über bzw. unter dem Körper. Die Abschwächung der Röntgenstrahlen ist abhängig von der Anfangsstrahlungsintensität, dem Schwächungskoeffizienten von Knochen und Weichgewebe und deren Dichte. Die Daten werden als Pixel gesammelt, deren Größe von dem Gerät und dem Scan-Modus abhängen. Über die Software des Gerätes ist dann eine Feststellung der Gewebekomponenten in jedem einzelnen Pixel möglich und daraus wiederum lassen sich die Gewebeanteile für den ganzen Körper berechnen.

Das DEXA-Scan wird als eine sensitive Technik für die Evaluation von Fettverteilungsstörungen angesehen, die statistisch signifikante Veränderungen aufdecken kann, die klinisch nicht in Erscheinung treten. Das Verfahren eignet sich gut zur Beurteilung des peripheren Fettgewebsverlustes bei HIV-infizierten Patienten [29;30;173;174]. Aber weder das DEXA-Scan noch die Daten der Anthropometrie können zwischen viszeralem und subkutanem Fettgewebe im Stamm unterscheiden. Damit ist es mit beiden Methoden nicht

möglich, eine erhöhte Masse an Fettgewebe am Stamm oder eine Zunahme des Taillenumfanges dem viszeralen oder subkutanen Fettgewebe zuzuordnen [175]. Die Evaluation mittels CT-Scan hätte zwar den Vorteil einer Unterscheidungsmöglichkeit zwischen viszeralem und subkutanem Fettgewebe [176], ist aber mit einer erhöhten Strahlenbelastung für den Patienten verbunden [177].

3.9.1 Berechnung des Lean body mass (LBM) [168]

Magermasse oder Nicht-Fettgewebs-Körpermasse

$$\text{LBM} = \text{Körpergewicht [g]} - \text{Gesamtfett [g]}$$

3.10 Freiburger Persönlichkeits-Inventar (FPI)

Das Freiburger Persönlichkeits-Inventar beinhaltet elf verschiedenen Skalen, die Aufschluss auf die folgenden Persönlichkeitsmerkmale geben sollen:

- Lebenszufriedenheit
- Soziale Orientierung
- Leistungsorientierung
- Gehemmtheit
- Erregbarkeit
- Aggressivität
- Beanspruchung
- Körperliche Beschwerden
- Offenheit
- Extraversion
- Emotionalität

Der FPI umfasst 121 Fragen, die vom Patienten jeweils mit ja oder nein zu beantworten sind. Die Auswertung erfolgte anhand der beigegebenen Schablone, mit der man ablesen kann, ob eine bestimmte Antwort für eine bestimmte Frage in der jeweiligen Skala zum Score beiträgt.

3.11 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar dient zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik und umfasst 21 Gruppen. Jede der 21 Gruppen enthält vier Aussagen, die in aufsteigender Schwere und zunehmender Beeinträchtigung aufgelistet sind. (0=nicht vorhanden, 1=leichte Ausprägung, 2=mäßige Ausprägung und 3=starke Ausprägung). Der jeweilige Patient kreuzt die für ihn zutreffende Aussage an, die mit einer bestimmten Punktzahl kombiniert ist. Alle Punkte werden addiert.

- ≤ 11 Punkte: unauffällig
- ≤ 17 Punkte: leichte Depression
- 17 Punkte: schwere Depression

3.12 Zuordnung zum metabolischen Syndroms

Die Einstufung als metabolisches Syndrom erfolgte nach den genannten Kriterien der fünf Organisationen: WHO, NCEP, ACE, EGIR und IDF (Tab.1). Hierbei ist zu erwähnen, dass für die Erfüllung des Hypertonie-Kriteriums schon ein einziger pathologischer Wert (systolisch oder diastolisch) ausreichte, um das Kriterium zu erfüllen.

3.13 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS 13.0 benutzt: einfaktorielle ANOVA-Analyse mit Post-Hoc-Mehrfachanalyse nach Bonferroni, T-Test für unabhängige oder gepaarte Stichproben, bivariate Korrelationen nach Pearson, χ^2 -Test sowie Kappa-Koeffizient. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant definiert.

3.14 Hersteller-Liste

Gerät	Hersteller
Finometer	FMS, Finapres Medical Systems BV in Amsterdam, Niederlande
Deltatrac MBM 200	Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corporation, Finnland
DEXA-Scan, LUNAR DPX-Scanner mit der Software - Version 3.65	Lunar Radiation, Madison, Wisconsin, USA
Heraeus Multifuge 3 S-R	Osterode, Deutschland
Butterfly	Sarstedt, Numbrecht, Deutschland
Membran Adapter, 10 x 7,5 ml Serum- Röhrrchen, 1 7,5 ml EDTA - Röhrrchen, 2x 2,5 ml EDTA- Röhrrchen, und ein 2,5 ml Lactat- Röhrrchen	Sarstedt, Numbrecht, Deutschland
15 Cryo. S Cellstar	Greiner bio-one, Deutschland
Handwärmebox für kapillar-arterielle Blutentnahmen	MHH-Werkstatt

3.15 Substanzen Liste

Substanz	Hersteller
Dextro O.G. T. (75 g Glukose)	Roche in Grenzach, Deutschland
NaCl (0,9%)	Braun in Melsungen, Deutschland

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Kohorte

Für diese Studie wurden insgesamt 53 Patienten untersucht: 49 Männer und vier Frauen. Bei allen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der psychologischen Befragung anhand des Freiburger Persönlichkeits-Inventar und des Beck-Depression-Inventar. Die Gruppe der unbehandelten Patienten wird im Folgenden mit „A“ bezeichnet, die Gruppe der behandelten Patienten ohne Lipodystrophie mit „B“ und die mit Lipodystrophie mit „C“.

Die Gruppe der unbehandelten Patienten war signifikant jünger als die Gruppe der therapierten Patienten mit Lipodystrophie. Patienten mit HAART (D=B+C) hatten, wie erwartet, eine signifikant niedrigere Viruslast ($p < 0,001$) und eine höhere CD4⁺-Zellzahl ($p = 0,041$) als nicht behandelte Patienten (Tab.4.1).

Tabelle 4.1: Immunologische Parameter der Patientengruppen. Die Daten geben jeweils den Mittelwert \pm Standardfehler an.

	A (n=15)	B (n=15)	C (n=23)	A vs. B	B vs. C	A vs. C
Alter [Jahre]	37,2 \pm 1,5	40,1 \pm 1,5	46,7 \pm 1,7	0,512	0,038	0,001
Dauer der Therapie [Monate]		49 \pm 8	86 \pm 7		0,002	
Viruslast [log]	4,32 \pm 0,26	2,05 \pm 0,28	1,84 \pm 0,07	<0,001	1,000	<0,001
CD4-Zellen [Zellen/μl]	328 \pm 37	384 \pm 85	487 \pm 38	1,000	0,528	0,106
CD4-Zellen [%]	21 \pm 1,6	23 \pm 3,1	26 \pm 2,0	1,000	0,921	0,526

Die mittlere Differenz ist auf der Stufe von $< 0,05$ signifikant.

Patienten mit Lipodystrophie wurden fast doppelt so lange behandelt wie Gruppe B ($p = 0,002$). Für die Gruppe C bedeutete HAART im Wesentlichen die Gabe von NRTI (95,7%) sowie NNRTIs (39,1%) und PIs (43,5%). Nur ein Patient aus der Gruppe C wurde mit einem Fusions-Hemmer (Enfuvirtid) behandelt. Lamivudin (3TC) und Zidovudin (AZT) waren die meist benutzten NRTIs und bei den PIs wurden zu gleichen Anteilen die Kombination

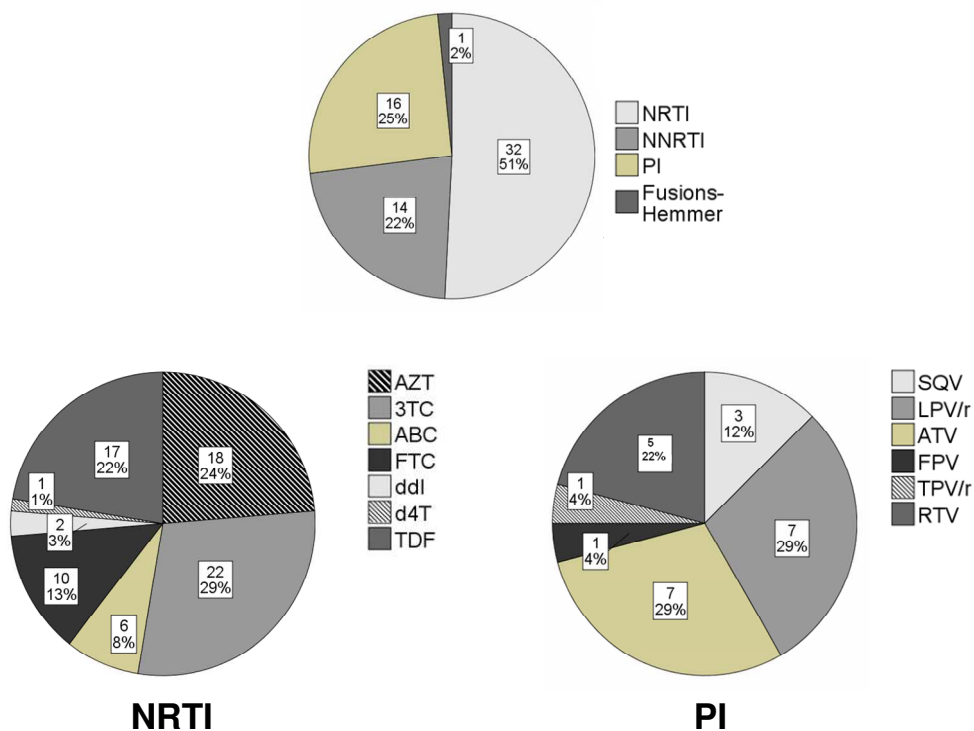
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) und Atazanavir (ATV) eingesetzt (Tab.4.1.1 und Abb.5).

Tabelle 4.1.1: Häufigkeiten der einzelnen Medikamentengruppen bei HAART (%) für behandelten Patienten ohne Lipodystrophie und Patienten mit Lipodystrophie.

	B	C	χ^2 -Test
NRTI	10 (66,7)	22 (95,7)	0,017
NNRTI	5 (33,3)	9 (39,1)	0,717
PI	6 (40,0)	10 (43,5)	0,832
Fusions-Hemmer	0	1 (4,3)	0,413

Die mittlere Different ist auf der Stufe von < 0,05 signifikant.

Abb. 5: Häufigkeiten der einzelnen Medikamentengruppen und Unterteilung der einzelnen Wirkstoffgruppen von NRTI und PI bei behandelten Patienten.

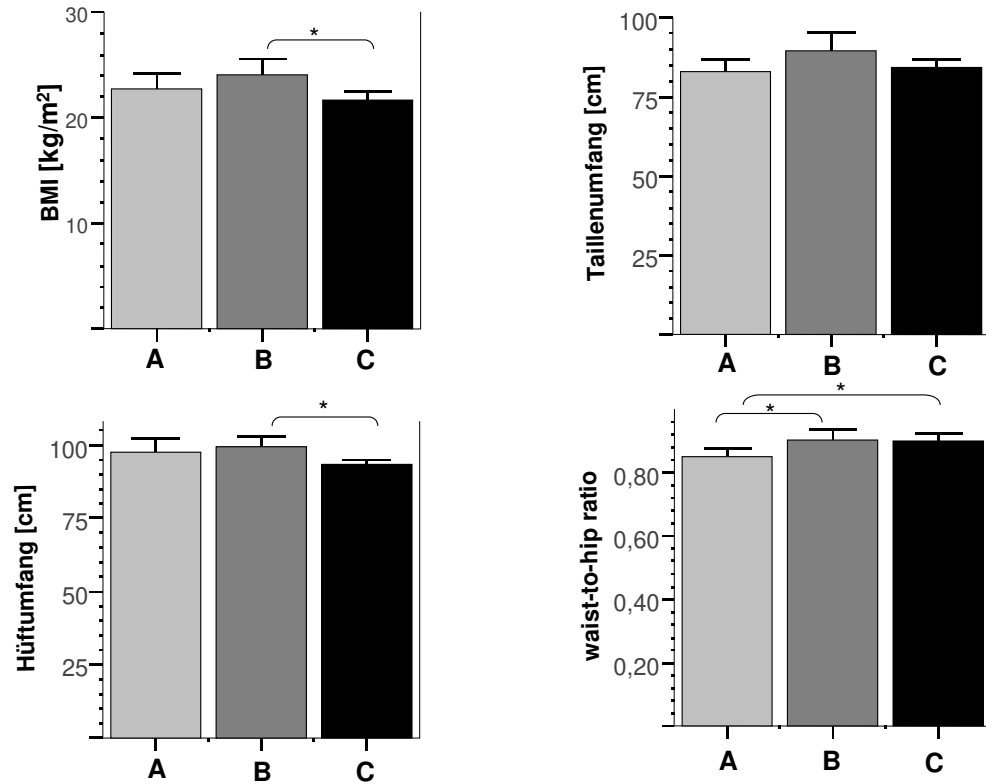


4.2 Fettverteilungsstörungen

Bei der Ermittlung von BMI, Taillenumfang, Hüftumfang und WHR zeigte sich, dass diese Werte in allen drei Gruppen (A, B, C) im Mittel nicht die jeweiligen Grenzwerte überschritten, wenn auch der BMI, Hüftumfang und Taillenumfang in der Gruppe B im Mittel größer war als in den beiden anderen Gruppen. Der WHR-Wert, d.h. das Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang, war bei behandelten Patienten unabhängig von der Diagnose Lipodystrophie signifikant größer als bei unbehandelten Patienten ($p=0,031$). Die Gruppen der behandelten Patienten ohne und mit Lipodystrophie unterschieden sich dagegen nicht signifikant. Damit ist der WHR-Wert für sich genommen nicht geeignet, um zwischen behandelten Patienten ohne und mit Lipodystrophie zu unterscheiden. Auffällig war, dass bei behandelten Patienten ohne Lipodystrophie die beiden Werte BMI und Hüftumfang signifikant größer waren als bei behandelten Patienten mit Lipodystrophie ($p=0,012$ bzw. $0,010$). (Tab. 4.2 und Abb.6). Die Messung der Hautfaltendicke ergab bei den Patienten mit Lipodystrophie einen Verlust an subkutanem Fettgewebe und dies insbesondere für den Bereich des M. triceps brachii: Beim Vergleich der Gruppen B und C bzw. A und C zeigte dieser Verlust eine Signifikanz von $p=0,002$ bzw. $p=0,020$ (Tab. 4.2). Mittels DEXA-Scan wurde gezeigt, dass die Patienten mit Lipodystrophie deutlich weniger peripheres Fettgewebe hatten als die Patienten der beiden anderen Gruppen, dabei waren besonders die unteren Extremitäten betroffen. Diese Minderung des peripheren Fettgewebes zeigte sich in einem generellen Verlust des Gesamtfettes, sowie einem prozentualen bezüglich des Gesamtfettes und des Körpergewichtes. Hinweise auf einen nicht signifikanten Zuwachs von Fettgewebe am Stamm fanden sich in der Gruppe B im Vergleich zu den Gruppen A bzw. C. Durch den fehlenden Zuwachs des Fettgewebes am Stamm bei gleichzeitigem Verlust dieses Gewebes an den Extremitäten stieg das Verhältnis dieser beiden Größen für Patienten mit Lipodystrophie an. Dadurch waren die Patienten der Gruppen B und C sowie A und C klar voneinander abgegrenzt, weshalb dieses Verhältnis ein gutes Kriterium für die Fettverteilungsstörung bei diesem Syndrom ist. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der

gesamten Muskelmasse und des „lean body mass“ (LBM) (Tab. 4.2 und Abb.7).

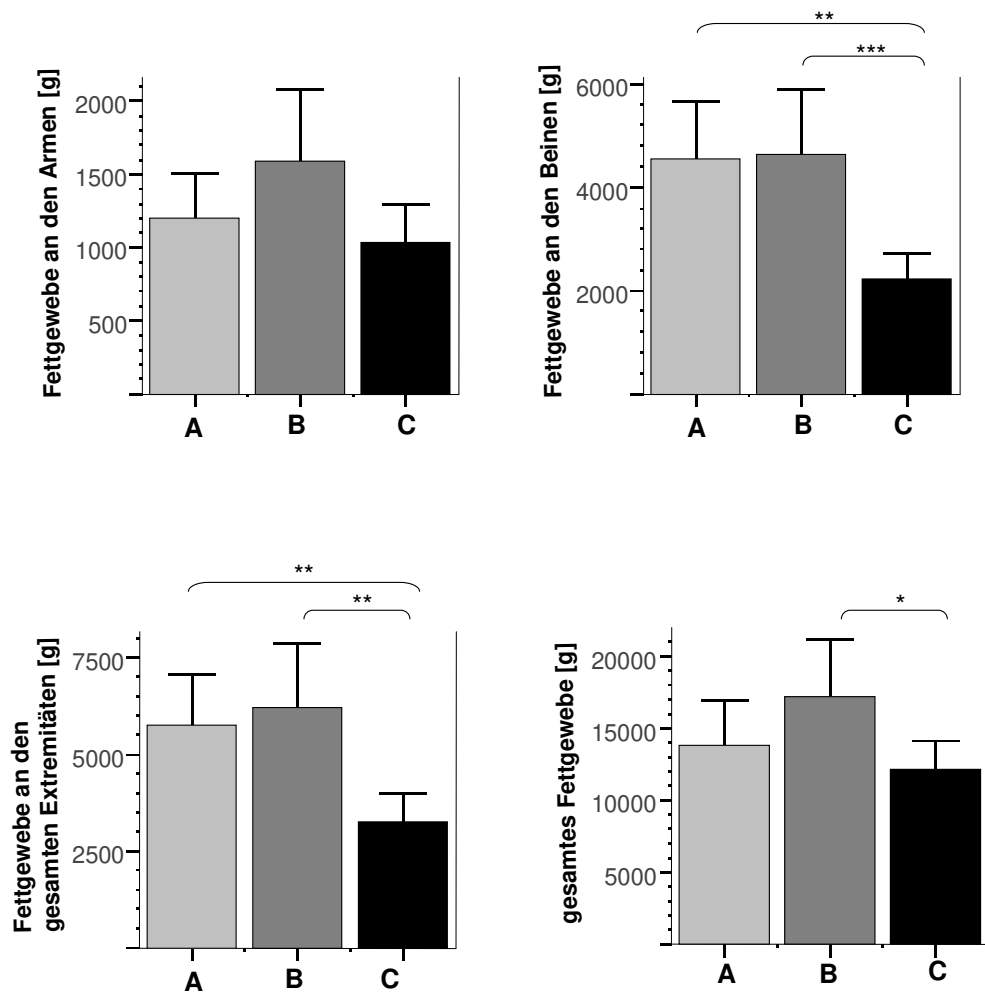
Abb. 6: Vergleich der Anthropometrie zwischen den drei Gruppen



Dargestellt sind Mittelwerte \pm 2 Standardfehler. * p < 0,05.

Tabelle 4.2: Fettverteilungsstörung zwischen den 3 Gruppen. Die Daten geben Mittelwert \pm Standardfehler an.

		A	B	C	A vs. B	B vs. C	A vs. C	
BMI [kg/m²]		22,7 \pm 0,7	23,9 \pm 0,7	21,7 \pm 0,4	0,346	0,012	0,646	
Taillenumfang [cm]		83,0 \pm 1,7	89,7 \pm 2,4	84,4 \pm 1,2	0,053	0,101	1,000	
Hüftumfang [cm]		97,4 \pm 2,1	99,6 \pm 1,5	93,6 \pm 0,6	1,000	0,010	0,157	
WHR		0,85 \pm 0,01	0,90 \pm 0,01	0,90 \pm 0,01	0,048	1,000	0,031	
Periphere Körperregionen	Fettgewebe	Arme [kg]	1,20 \pm 0,14	1,60 \pm 0,23	1,03 \pm 0,13	0,369	0,051	1,000
		Beine [kg]	4,55 \pm 0,51	4,63 \pm 0,58	2,24 \pm 0,23	1,000	<0,001	0,001
		Arme + Beine [kg]	5,84 \pm 0,65	6,22 \pm 0,76	3,29 \pm 0,26	1,000	0,001	0,006
	Biceps-Falte [mm]	4,73 \pm 0,38	4,82 \pm 0,54	3,98 \pm 0,31	1,000	0,406	0,510	
	Triceps- Falte [mm]	7,79 \pm 0,96	8,71 \pm 1,32	4,53 \pm 0,31	1,000	0,002	0,020	
Zentrale Körperregion	Fettgewebe am Stamm [kg]	7,33 \pm 0,83	10,00 \pm 1,08	7,95 \pm 0,61	0,111	0,224	1,000	
	Bauchfalte [mm]	15,11 \pm 1,74	17,63 \pm 2,37	13,35 \pm 1,44	1,000	0,287	1,000	
Gesamtfettanteil [kg]		13,86 \pm 1,42	17,17 \pm 1,82	12,14 \pm 0,94	0,337	0,029	1,000	
Prozent des peripheren Fettanteils am Gesamtfettanteil [%]		41,1 \pm 1,1	35,7 \pm 1,7	27,5 \pm 1,7	0,117	0,002	<0,001	
Prozent des Gesamtfettanteils am Körpergewicht [%]		19,0 \pm 1,6	20,4 \pm 2,2	18,0 \pm 1,8	1,000	1,000	1,000	
Verhältnis Fettgewebe am Stamm zu den peripheren Körperregionen		1,31 \pm 0,06	1,71 \pm 0,13	2,64 \pm 0,24	0,592	0,005	< 0,001	
Gesamte Muskelmasse [kg]		53,44 \pm 1,76	56,62 \pm 2,30	50,81 \pm 1,60	0,821	0,092	0,923	
Lean body mass (LBM) [kg]		58,64 \pm 2,39	59,44 \pm 2,20	53,33 \pm 1,83	1,000	0,138	0,224	

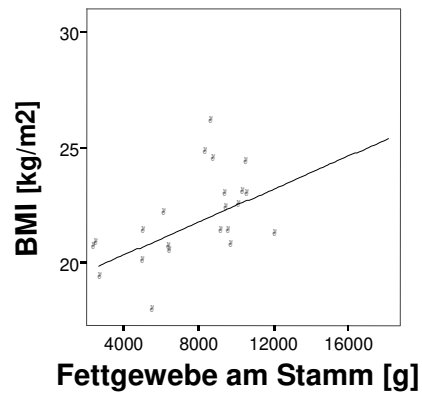
Abb. 7 : Vergleich der Fettverteilung zwischen den drei Gruppen

Dargestellt sind Mittelwerte \pm 2 Standardfehler. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

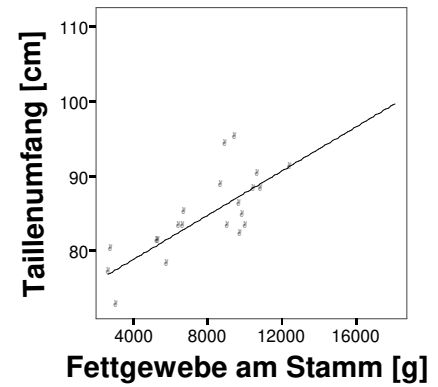
Das mittels DEXA bestimmte Fettgewebe am Stamm zeigte für das gesamte Studienkollektiv eine gute Korrelation (Abb.9) mit dem BMI ($r=0,638$; $p < 0,001$), Taillenumfang ($r=0,780$; $p < 0,001$) und Hüftumfang ($r=0,623$; $p < 0,001$). Diese gute Korrelation galt auch für die beiden Teilkollektive Patienten unter HAART (Abb.10) und Patienten mit Lipodystrophie (Abb.8). Bei der Bestimmung der Hautfaldendicke konnte für das gesamte Studienkollektiv (Abb.9) und für die Patienten unter HAART (Abb.10) eine deutliche Korrelation nur für den Bereich des M. biceps brachii und der Bauchhautfalte verzeichnet werden. Damit zeigten sich BMI, Taillenumfang und Hüftumfang

sowie Hautfaltendicke im Bereich des M. biceps brachii und der Bauchhaut als wichtige Parameter für das abdominelle Fettgewebe.

Abb. 8: Korrelationen zwischen Fettgewebe am Stamm und den Körpermaßen in der Gruppe der Patienten mit Lipodystrophie



$$r = 0,533 \quad (p = 0,011)$$



$$r = 0,760 \quad (p < 0,001)$$

Abb. 9: Korrelationen zwischen Fettgewebe am Stamm und den Körpermaßen bzw. der Hautfaltendicke in dem gesamten Studienkollektiv

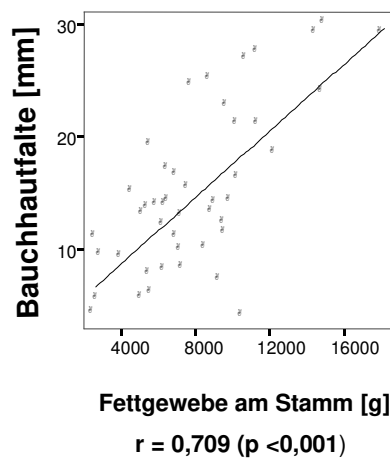
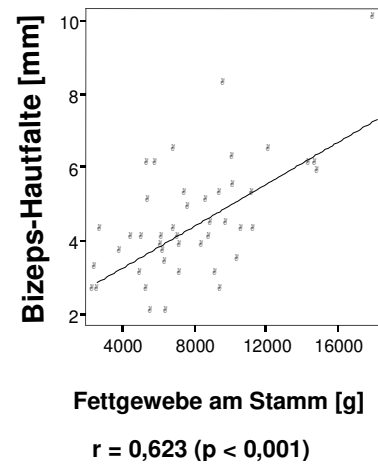
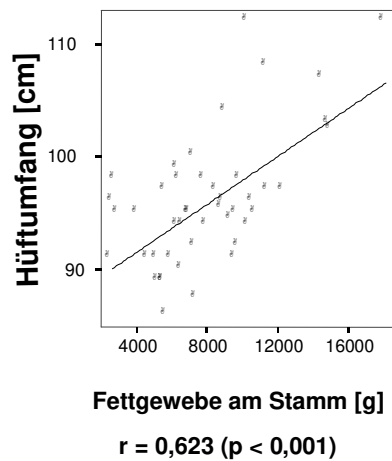
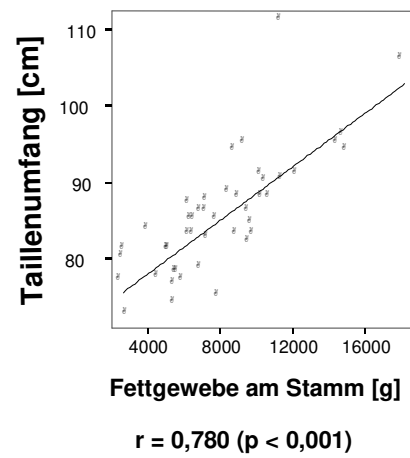
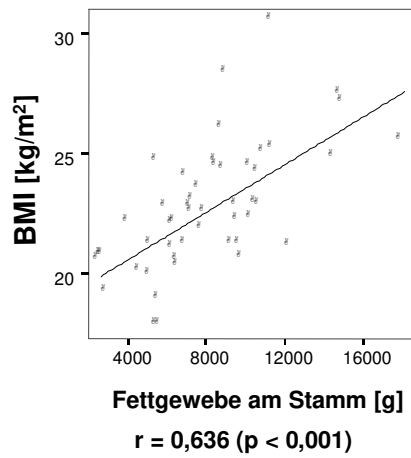
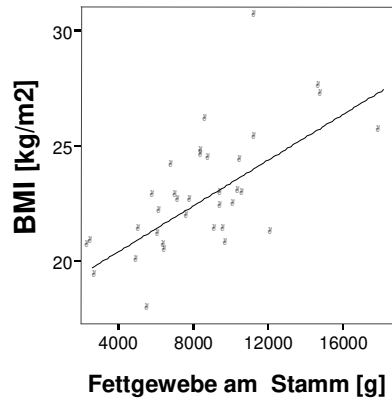
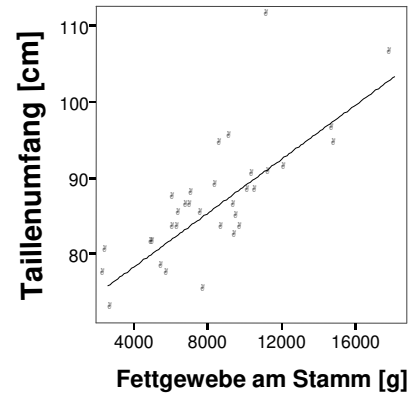


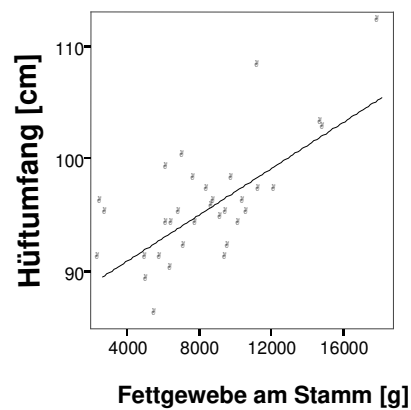
Abb. 10: Korrelationen zwischen Fettgewebe am Stamm und Körpermaßen bzw. Hautfaldendicken in der Gruppe der behandelten Patienten.



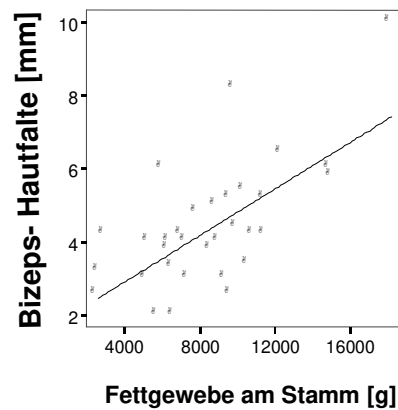
$$r = 0,656 \text{ (} p < 0,001 \text{)}$$



$$r = 0,765 \text{ (} p < 0,001 \text{)}$$



$$r = 0,685 \text{ (} p < 0,001 \text{)}$$



$$r = 0,692 \text{ (} p < 0,001 \text{)}$$

4.3 Dyslipidämie

In unserer Studie hatten die Patienten der Gruppen B und C im Mittel signifikant höhere Cholesterin- und Triglyzeridwerte als Patienten der Gruppe A (Tab.4.3).

Tabelle 4.3: Vergleich der Dyslipidämie: Die Daten geben jeweils den Mittelwert \pm Standardfehler an.

	A	B	C	A vs. B	B vs. C	A vs. C
S-Cholesterin [mg/dl]	163 \pm 13	218 \pm 13	208 \pm 11	0,015	1,000	0,036
S-Triglyzeride [mg/dl]	97 \pm 13	229 \pm 35	247 \pm 33	0,027	1,000	0,004
LDL [mg/dl]	113 \pm 11	139 \pm 8	136 \pm 12	0,398	1,000	0,425
HDL [mg/dl]	34 \pm 2	42 \pm 4	42 \pm 2	0,212	1,000	0,165
Non HDL-Cholesterol [mg/dl]	129 \pm 12	176 \pm 13	167 \pm 11	0,040	1,000	0,076
Apolipoprotein A1 [mg/dl]	122 \pm 6	146 \pm 10	139 \pm 8	0,254	1,000	0,537
Apolipoprotein A2 [mg/dl]	28 \pm 1	36 \pm 2	31 \pm 1	0,005	0,065	0,546
Apolipoprotein B [mg/dl]	100 \pm 8	121 \pm 8	116 \pm 8	0,277	1,000	0,477
Apolipoprotein E [mg/d]	4 \pm 0,4	6 \pm 0,7	6 \pm 0,5	0,119	1,000	0,090
Lp (a) [mg/dl]	9,19 \pm 3,10	28,73 \pm 9,51	22,95 \pm 4,53	0,127	1,000	0,341

Die mittlere Different ist auf der Stufe von $< 0,05$ signifikant.

Diese beiden Lipidstoffwechselfparameter lagen im Mittel sogar deutlich über den zuvor beschriebenen Normwerten. Hierbei hatten 55% der Patienten in Gruppe B bzw. 48% in Gruppe C eine Hypercholesterinämie; eine Hypertriglyzeridämie hatten 66% in Gruppe B bzw. 52% in Gruppe C. Hypertriglyzeridämien waren hierbei signifikant häufiger bei behandelten Patienten, und zwar unabhängig von der Diagnose Lipodystrophie ($\chi^2=0,004$). Behandelte Patienten hatten ein 11,5fach höheres Risiko für eine Hypertriglyzeridämie (OR=11,538, 95% CI: 2,238-59,490) als unbehandelte Patienten. Für die Anwendung von PIs, NRTIs und NNRTIs konnte unsere Studie kein erhöhtes Risiko feststellen. Die LDL-Werte lagen im Mittel in allen drei Gruppen in der

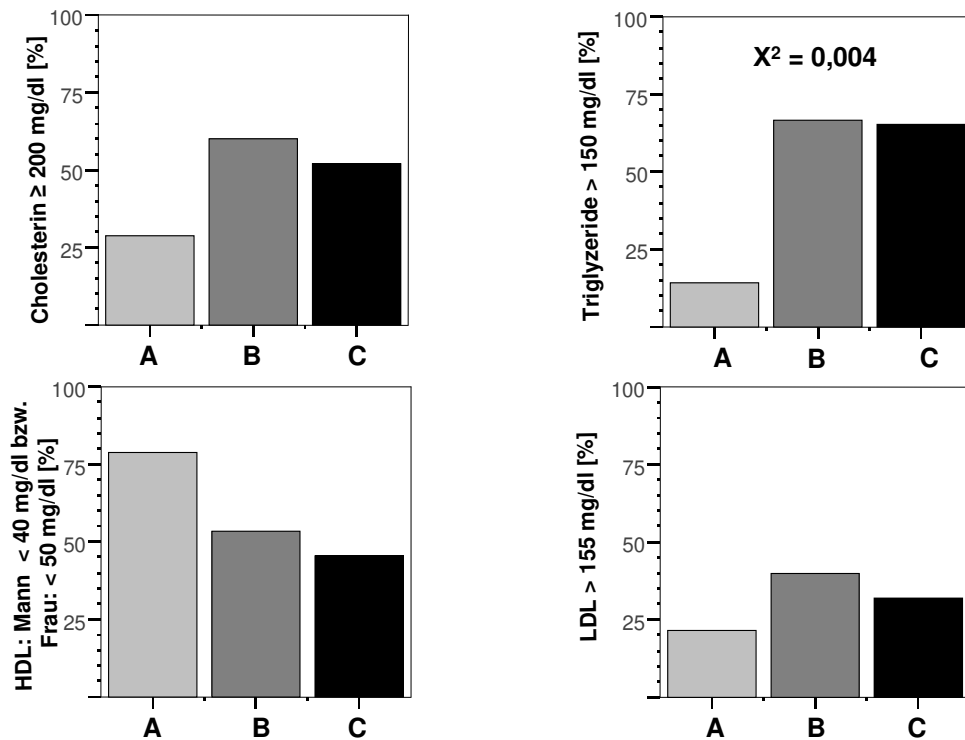
Norm, jedoch tendenziell bei allen behandelten Patienten (Gruppe D) höher (Tab.4.3.1).

Tabelle 4.3.1: Dyslipidämie im Vergleich zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART. Die Daten geben die Mittelwerte \pm Standardfehler an.

	A	D	A vs. D
S-Cholesterin [mg/dl]	163 \pm 13	212 \pm 8	0,003
S-Triglyzeride mg/dl]	97 \pm 12	240 \pm 24	< 0,001
LDL [mg/dl]	113 \pm 11	137 \pm 8	0,092
HDL [mg/dl]	34 \pm 2	42 \pm 2	0,034
Non-HDL-Cholesterol [mg/dl]	129 \pm 12	171 \pm 8	0,009
Apolipoprotein A1 [mg/dl]	122 \pm 6	142 \pm 6	0,089
Apolipoprotein A2 [mg/dl]	28 \pm 1	33 \pm 1	0,022
Apolipoprotein B [mg/dl]	100 \pm 8	118 \pm 6	0,084
Apolipoprotein E [mg/d]	4 \pm 0,4	6 \pm 0,4	0,002
Lp (a) [mg/dl]	9 \pm 3	25 \pm 5	0,006

Die mittlere Different ist auf der Stufe von **< 0,05** signifikant.

Die HDL-Werte waren bei den unbehandelten Patienten erniedrigt: Sie lagen bei 79% unter der Norm (Männer <40 mg/dl und Frauen <50 mg/dl). In der Gruppe B hatten nur 53% und in der Gruppe C nur 45% der Patienten erniedrigte HDL-Werte. Zwei der vier Frauen in der Gruppe C hatten HDL-Werte unter 50 mg/dl. (Abb.11).

Abb.11: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit Dyslipidämie

Die Apolipoproteinkonzentrationen waren bei allen Patientengruppen im Mittel unauffällig, wenn auch behandelte Patienten insgesamt höhere Werte hatten als unbehandelte Patienten (Tab.4.3). Lipoprotein (a) war signifikant höher bei behandelten Patienten im Vergleich zu den Unbehandelten. Das Non-HDL-Cholesterin war in der Gruppe D (B+C) dreifach erhöht (Abb.12b). Auffällig war, dass bei den Patienten mit Lipodystrophie eine sehr gute Korrelation zwischen den Triglyzerid- und den HDL-Konzentrationen bestand ($r=-0,785$, $p<0,001$), während dieses bei den unbehandelten Patienten nicht der Fall war (Abb.13).

**Abb. 12: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit erhöhten kardio-
vaskulären Parametern für die drei Gruppen (a.) bzw. unbehandelter
Patienten und Patienten unter HAART (b.).**

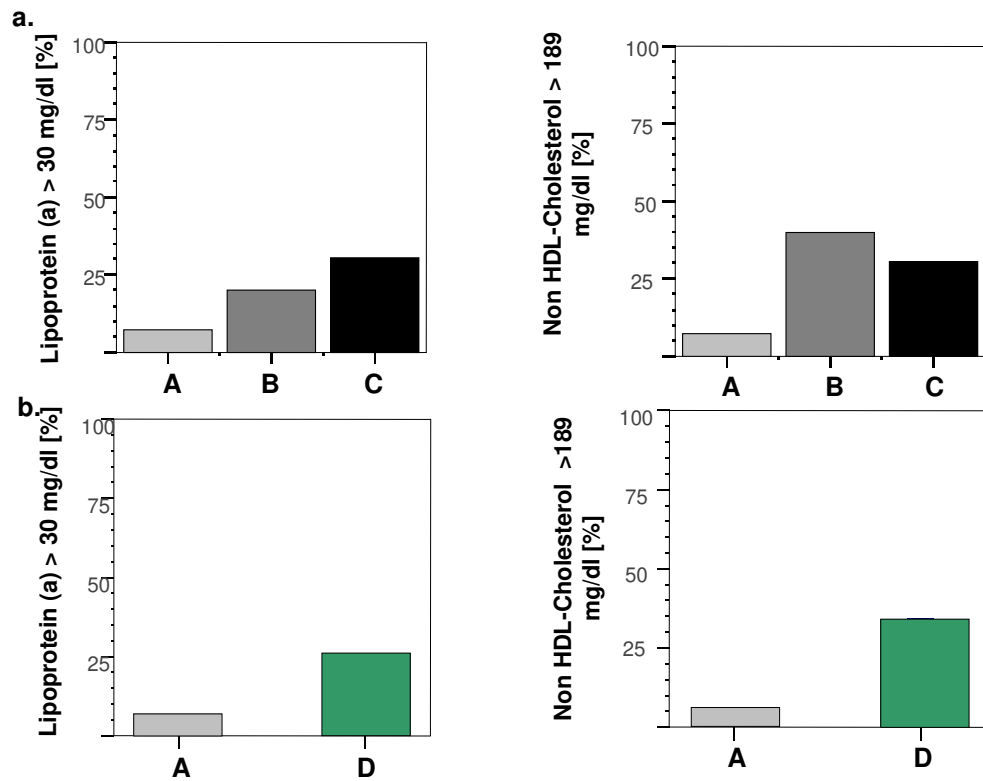
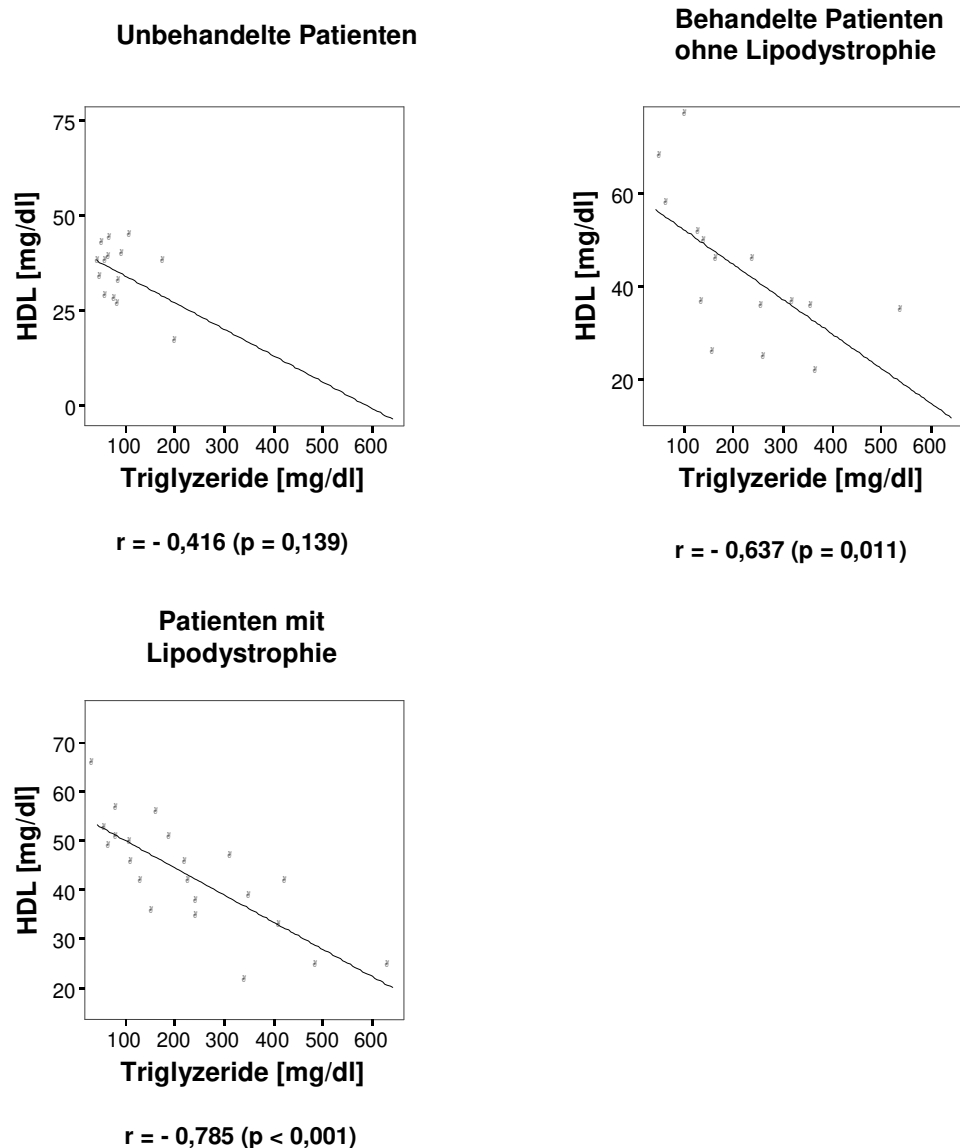


Abb. 13: Korrelationen zwischen der Triglyzerid- und HDL-Konzentration in den drei Patientengruppen.



4.4 Glukosestoffwechselstörungen

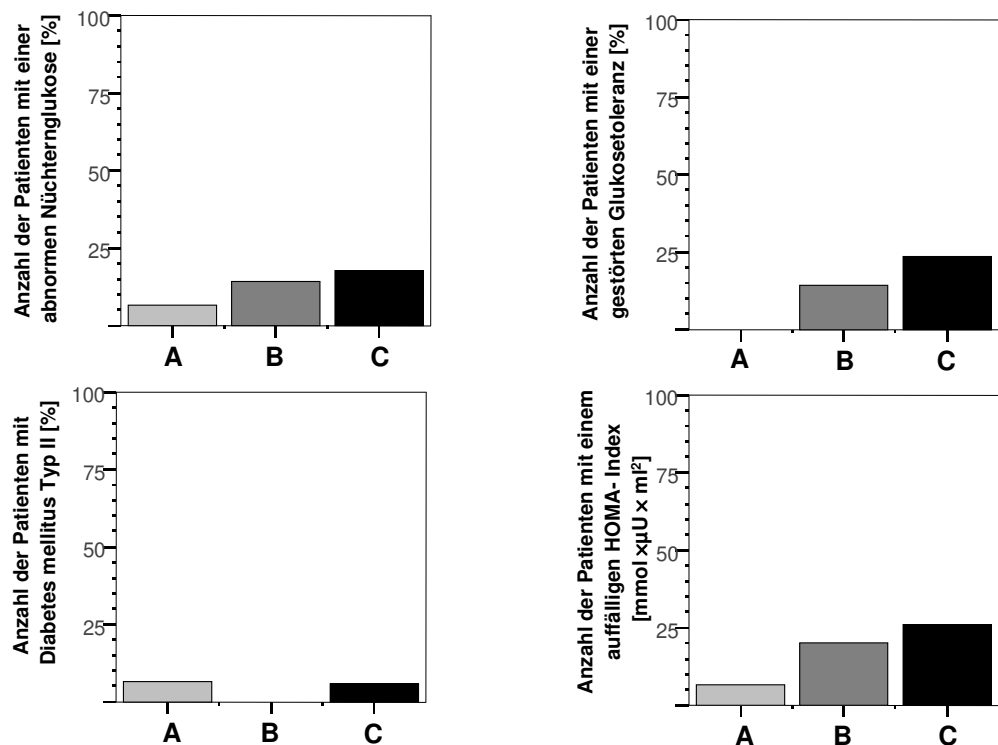
Die Tabelle 4.4 zeigt den Vergleich von Glukosestoffwechselfparametern während des OGTTs für die drei Patientengruppen, wobei in der Gruppe A und C jeweils ein Patient nicht berücksichtigt wurde, da bei beiden während der Studie ein Diabetes mellitus Typ II diagnostiziert wurde.

Tab. 4.4: Vergleich des Glukosestoffwechsels zwischen den drei Patientengruppen. Die Daten geben die Mittelwerte \pm Standardfehler an.

		A	B	C	A vs. B	B vs. C	A vs. C
Glukose [mmol/l]	0 min	4,4 \pm 0,2	4,4 \pm 0,1	4,6 \pm 0,1	1,000	0,190	0,236
	120 min	5,1 \pm 0,3	5,9 \pm 0,5	6,8 \pm 0,4	0,600	0,365	0,017
	AUC [mmol/l \times min]	780,54 \pm 30,26	805,50 \pm 28,45	857,63 \pm 33,57	1,000	0,719	0,255
Insulin 0 min [μU/ml]		5,41 \pm 0,63	9,33 \pm 2,36	7,57 \pm 0,78	0,202	1,000	0,807
Insulin 120 min [μU/ml]		30,81 \pm 5,08	56,46 \pm 12,86	58,47 \pm 9,94	0,323	1,000	0,181
AUC Insulin [μU/ml \times min]		7403,42 \pm 1283,11	7674,70 \pm 1480,51	6767,21 \pm 669,07	1,000	1,000	1,000
Proinsulin 0 min [pmol/l]		2,86 \pm 0,58	8,41 \pm 2,52	7,15 \pm 1,13	0,074	1,000	0,171
Proinsulin 120 min [pmol/l]		24,13 \pm 3,72	35,88 \pm 5,80	59,99 \pm 9,08	0,963	0,080	0,005
AUC Proinsulin [pmol/l \times min]		2395,39 \pm 345,02	3424,10 \pm 636,63	4200,20 \pm 428,40	0,517	0,755	0,033
Proinsulin to Insulin ratio	0 min	0,08 \pm 0,01	0,11 \pm 0,02	0,16 \pm 0,03	1,000	0,620	0,114
	30 min	0,21 \pm 0,02	0,33 \pm 0,04	0,54 \pm 0,14	1,000	0,470	0,092
	60 min	0,32 \pm 0,03	0,56 \pm 0,12	0,61 \pm 0,07	0,195	1,000	0,053
	90 min	0,53 \pm 0,07	0,62 \pm 0,08	0,99 \pm 0,12	1,000	0,025	0,007
	120 min	0,87 \pm 0,09	0,82 \pm 0,14	1,18 \pm 0,11	1,000	0,094	0,217
C-Peptid 0 min [ng/ml]		1,81 \pm 0,17	2,95 \pm 0,37	2,74 \pm 0,22	0,022	1,000	0,050
C-Peptid 120 min [ng/ml]		7,27 \pm 0,50	10,01 \pm 1,49	11,09 \pm 0,94	0,190	1,000	0,036
AUC C- Peptid [ng/ml \times min]		1049,36 \pm 100,41	1188,90 \pm 144,79	1111,30 \pm 53,27	1,000	1,000	1,000
C-Peptid to Insulin ratio	0 min	0,40 \pm 0,02	0,47 \pm 0,09	0,42 \pm 0,53	1,000	1,000	1,000
	30 min	0,13 \pm 0,01	0,17 \pm 0,02	0,19 \pm 0,05	1,000	1,000	0,629
	60 min	0,15 \pm 0,01	0,22 \pm 0,03	0,18 \pm 0,01	0,084	0,349	1,000
	90 min	0,20 \pm 0,02	0,22 \pm 0,03	0,25 \pm 0,03	1,000	1,000	0,587
	120 min	0,31 \pm 0,04	0,23 \pm 0,02	0,27 \pm 0,03	0,303	1,000	0,993
HOMA Index [mmol \times μU \times ml²]		1,07 \pm 0,14	1,73 \pm 0,39	1,61 \pm 0,18	0,283	1,000	0,411
Quicki Index		0,39 \pm 0,01	0,37 \pm 0,01	0,37 \pm 0,01	0,585	1,000	0,315

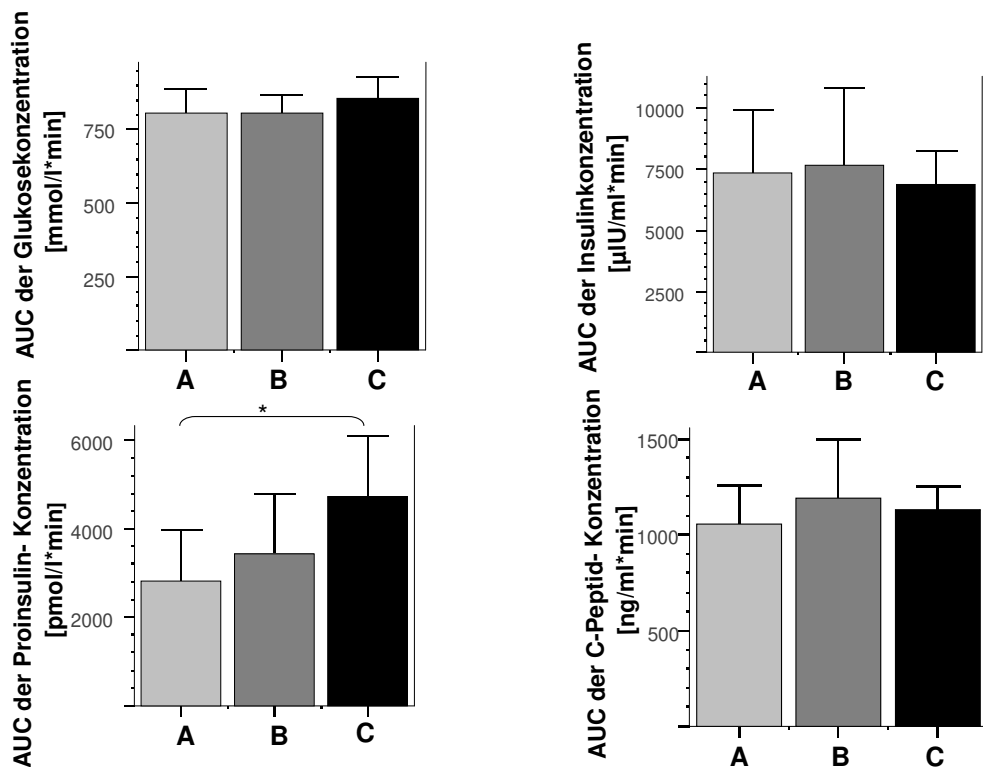
Der Nüchtern-Glukosewert war im Mittel in allen drei Gruppen kleiner als 6,1 mmol/l, d.h. innerhalb der Norm. Unter Berücksichtigung der WHO-Definition hatten 7% der Gruppe A, 14% der Gruppe B und 19% der Gruppe C einen abnormen Nüchtern-glukose-Wert (engl. „impaired fasting glucose“). Gemessen am 2-Stundenwert des OGTTs hatten 14% der Gruppe B und 25% der Patienten der Gruppe C eine Glukosetoleranzstörung (Abb.14). In der Gruppe A waren im Mittel die 2-Stunden-Glukosekonzentrationen signifikant niedriger als in der Gruppe C ($p=0,017$) bzw. D ($p=0,007$).

Abb. 14: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit Glukosestoffwechselstörungen zwischen den drei Patientengruppen



Die „Area under the curve“ (AUC), d.h. die Gesamtmenge der Glukosekonzentration während des OGTTs, unterschied sich im Mittel nicht signifikant zwischen den drei Gruppen (Abb.15 und 16).

Abb. 15: Vergleich der „Area under the curve“ von der Glukose-, Insulin-, Proinsulin- und C-Peptid-Konzentration zwischen den drei Patientengruppen.



Die Daten geben den Mittelwert \pm 2 Standardfehler wider. * $p < 0,05$.

Bei allen drei Patientengruppen trat ein Insulinanstieg nach Glukosezufuhr auf, der im Mittel in den Gruppen B und C etwa doppelt so hoch war wie in der Gruppe A. Der Insulinwert nach 120 Minuten war bei den behandelten Patienten signifikant höher als bei den unbehandelten Patienten ($p=0,006$). Bei der Insulingesamtausschüttung zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (Abb.15, 16, 18 und 19).

Auch die Höhe der Proinsulinkonzentration war vor dem OGTT (Nüchternzustand) bei den unbehandelten Patienten im Vergleich zu den behandelten Patienten (mit und ohne Lipodystrophie) mehr als doppelt so hoch. Bei dem OGTT zeigte sich, dass die behandelten Patienten nach 2 Stunden einen deutlich erhöhten Proinsulinspiegel aufwiesen, und zwar hoch signifikant unterschiedlich zwischen unbehandelten Patienten und Patienten mit Lipo-

dystrophie ($p=0,005$). Betrachtet man die Gesamtausschüttung für die drei Patientengruppen, dann erkennt man, dass Patienten mit Lipodystrophie einen doppelt so hohen Proinsulinspiegel hatten ($p=0,033$). Berücksichtigt man nur die Patientengruppen A und D, dann zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Nüchternproinsulins ($p=0,001$), des 2h-Proinsulins ($p=0,001$) und der AUC ($p=0,005$) (Abb.15, 16, 18 und 19).

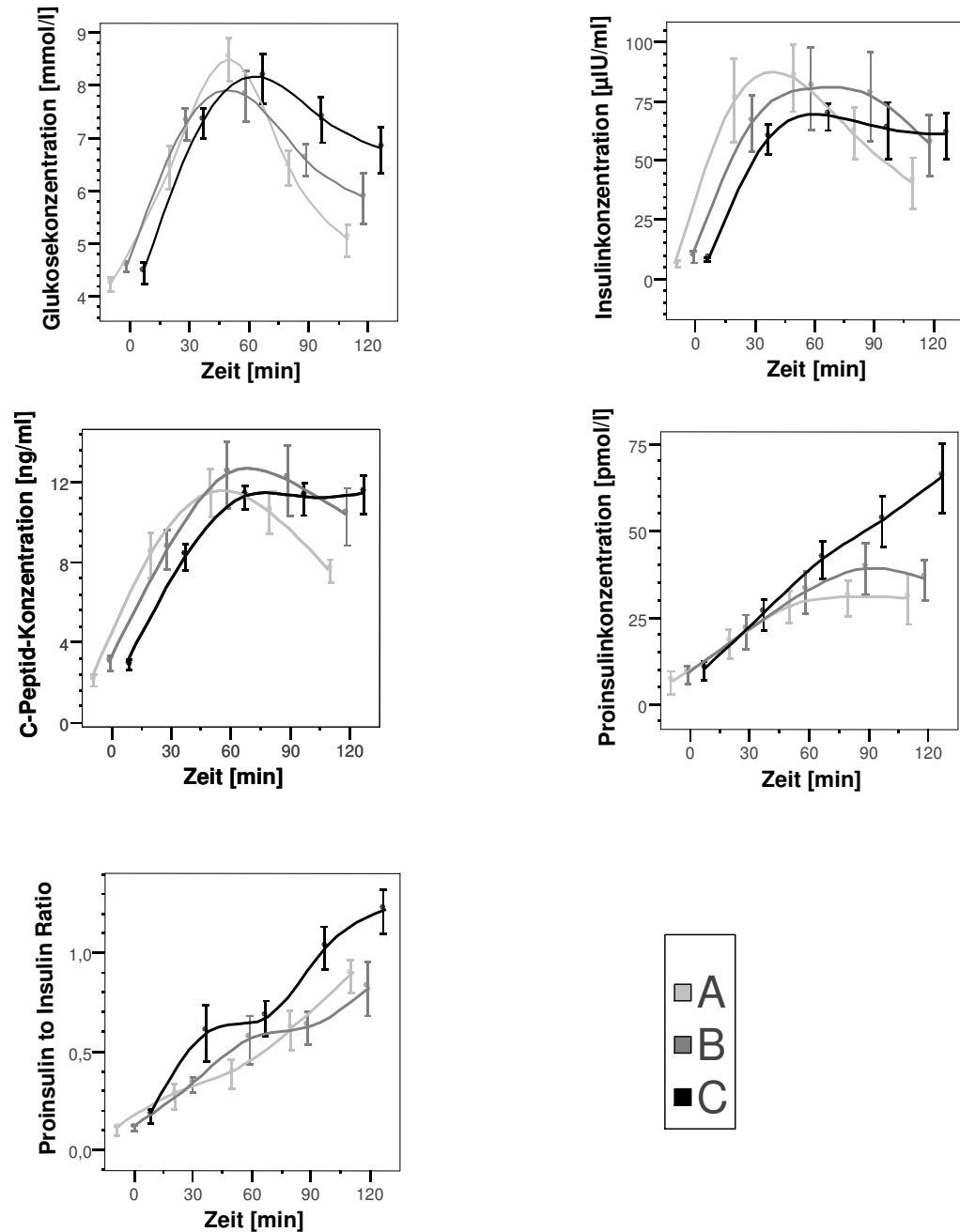
Die mittlere „Proinsulin to Insulin ratio“ wurde für den Verlauf der OGTT berechnet. Zum Zeitpunkt 0 des OGTTs war dieses Verhältnis in allen drei Gruppen gleich niedrig. Im Laufe des OGTT nahm diese Ratio in allen drei Gruppen zu, d.h. es kam zu einer höheren Konzentration an Proinsulin im Verhältnis zu Insulin, wobei auffällt, dass die Patienten der Gruppe C zum Zeitpunkt 90 Minuten signifikant mehr Proinsulin relativ zum Insulin hatten als die Patienten der Gruppe A ($p=0,007$) bzw. B ($p=0,025$). Berücksichtigt man nur die Gruppen A und D, dann zeigte sich, dass die mittlere „Proinsulin to Insulin ratio“ schon früher, nämlich nach einer Stunde, eine signifikante Erhöhung aufwies ($p=0,001$). Eine Signifikanz blieb für den 90 Minuten-Zeitpunkt erhalten ($p=0,006$) (Abb. 16 und 18).

Als weitere Größe zur Abklärung einer Glukosestoffwechselstörung kann die C-Peptid-Konzentration dienen. Dieser Parameter war schon im Nüchternzustand im Vergleich zur Gruppe A signifikant höher bei den Patienten der Gruppe B ($p=0,022$) bzw. nicht signifikant erhöht bei der Gruppe C. Nach zwei Stunden des OGTTs erhöhte sich die C-Peptidkonzentration signifikant in der Gruppe C relativ zu A, obwohl die Gesamtmenge während des OGTTs keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen zeigte (Abb.15 und 16). In allen drei Patientengruppen trat auch keine signifikante Differenz während des OGTTs bezüglich der „C- Peptid to Insulin ratio“ auf.

Der berechnete HOMA-Index, ein Parameter für die Insulinresistenz, war in allen drei Patientengruppen im Mittel nicht signifikant unterschiedlich. Zu den Parametern der Insulinresistenz zählte ein HOMA-Index über der 75. Perzentile, d.h. für unser Studienkollektiv über $2,03 \text{ mmol} \times \mu\text{U} \times \text{ml}^2$. Hier zeigten 7% der Gruppe A, 20% der Gruppe B und 26% der Gruppe C einen auffälligen HOMA-Index. Laut Definition des Quicki-Indicis muss der

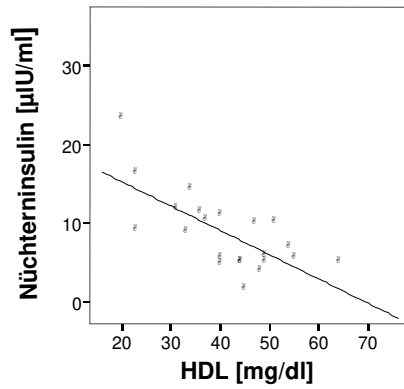
Grenzwert unterhalb der 25. Perzentile liegen, um als Kriterium für eine Insulinresistenz zu gelten. In unserem Studienkollektiv lag er bei 0,34. 7% der Gruppe A, 20% der Gruppe B und 26% der Gruppe C erfüllten diese Bedingung (Abb.14). Bei den Patienten mit Lipodystrophie konnte beobachtet werden, dass eine negative Korrelation zwischen HDL und Nüchterninsulin ($r=-0,702$, $p<0,001$), Nüchternproinsulin ($r=-0,570$, $p=0,006$), Nüchtern-C-Peptid ($r=-0,782$; $p<0,001$) sowie dem HOMA ($r=-0,650$, $p<0,001$) und Quicki-Index ($r=-0,501$; $p=0,002$) bestand (Abb.17). Dieser Zusammenhang bestätigte sich auch in der Gruppe der Patienten unter HAART (Abb.20).

Abb. 16: Vergleich der Glukose-, Insulin-, C-Peptid-, und Proinsulin-Konzentrationen und der „Proinsulin to Insulin Ratio“ während des 2h-OGTT zwischen den drei Patientengruppen.

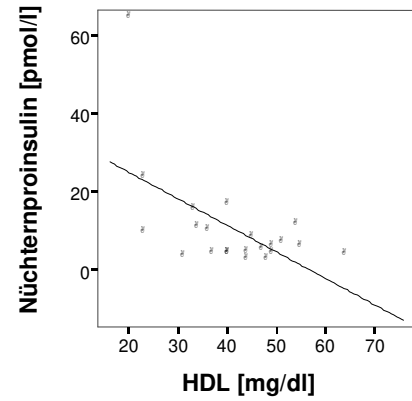


Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert \pm 2 Standardfehler.

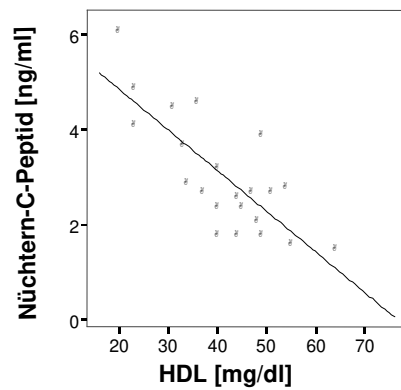
Abb.17: Korrelationen zwischen HDL und Insulin, Proinsulin, C-Peptid, HOMA- und Quicki-Index in der Gruppe der Patienten mit Lipodystrophie.



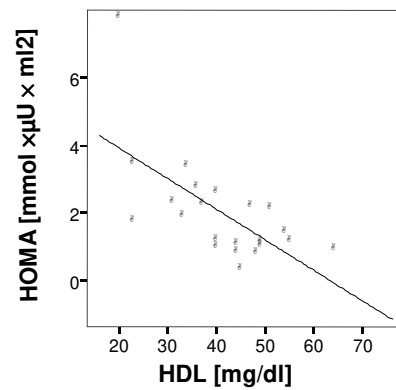
$$r = -0,702 \text{ (p < 0,001)}$$



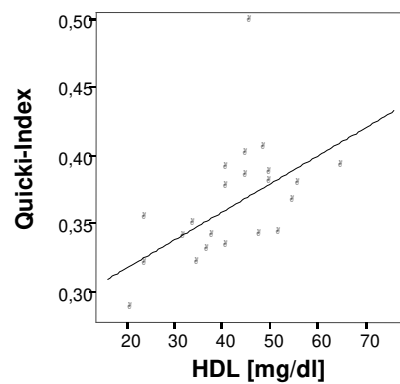
$$r = -0,570 \text{ (p < 0,001)}$$



$$r = -0,782 \text{ (p < 0,001)}$$



$$r = -0,650 \text{ (p = 0,001)}$$



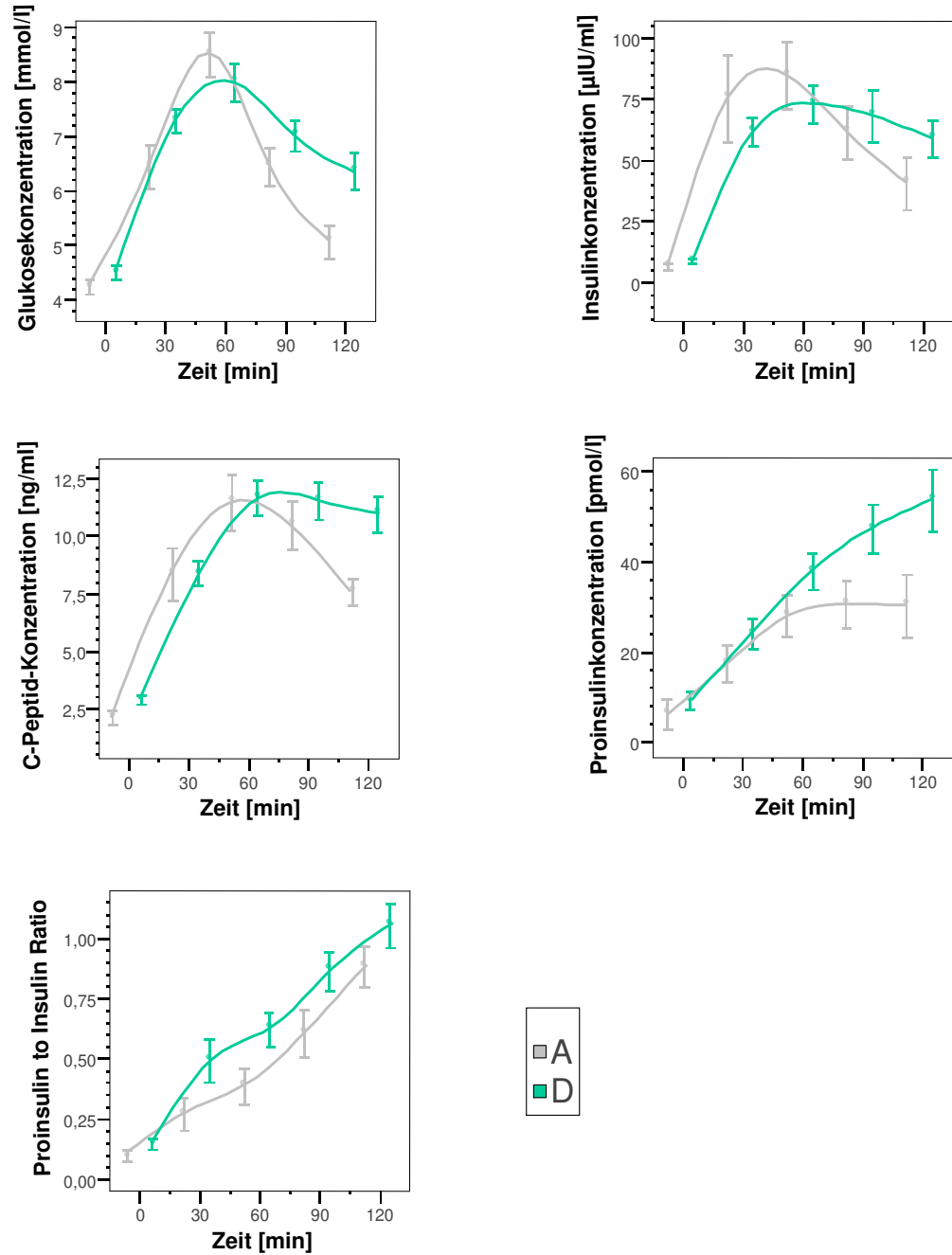
$$r = 0,501 \text{ (p = 0,002)}$$

Tabelle 4.4.1: Vergleich des Glukosestoffwechsels zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART.

		A	D	A vs. D
Glukose [mmol/l]	0 min	4,4 ± 0,1	4,5 ± 0,1	0,275
	120 min	5,1 ± 0,3	6,3 ± 0,3	0,007
	AUC [mmol/l × min]	780,5 ± 30,26	833,3 ± 22,44	0,182
Insulin 0 min [μU/ml]		5,4 ± 0,6	8,3 ± 1,1	0,111
Insulin 120 min [μU/ml]		30,8 ± 5,1	57,7 ± 7,8	0,006
AUC Insulin [μU/ml × min]		7403,4 ± 1283,1	7145,3 ± 721,29	0,857
Proinsulin 0 min [pmol/l]		2,9 ± 0,6	7,7 ± 1,2	0,001
Proinsulin 120 min [pmol/l]		24,1 ± 3,7	50,2 ± 6,1	0,001
AUC Proinsulin [pmol/l × min]		2395,4 ± 345,0	3885,6 ± 362,7	0,005
Proinsulin to Insulin Ratio	0 min	0,08 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,085
	30 min	0,21 ± 0,02	0,46 ± 0,08	0,080
	60 min	0,32 ± 0,03	0,59 ± 0,07	0,001
	90 min	0,53 ± 0,07	0,85 ± 0,08	0,006
	120 min	0,87 ± 0,09	1,03 ± 0,09	0,223
C-Peptid 0 min [ng/ml]		1,8 ± 0,2	2,8 ± 0,2	< 0,001
C-Peptid 120 min [ng/ml]		7,3 ± 0,5	10,8 ± 0,8	< 0,001
AUC C-Peptid [ng/ml × min]		1049,4 ± 100,4	1142,76 ± 65,80	0,453
C-Peptid to Insulin Ratio	0 min	0,36 ± 0,03	0,43 ± 0,04	0,327
	30 min	0,13 ± 0,01	0,18 ± 0,03	0,235
	60 min	0,15 ± 0,01	0,20 ± 0,02	0,107
	90 min	0,20 ± 0,02	0,24 ± 0,02	0,182
	120 min	0,31 ± 0,04	0,25 ± 0,02	0,181
HOMA Index [mmol × μU × ml ²]		1,1 ± 0,1	1,7 ± 0,2	0,075
Quicki Index		0,39 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,092

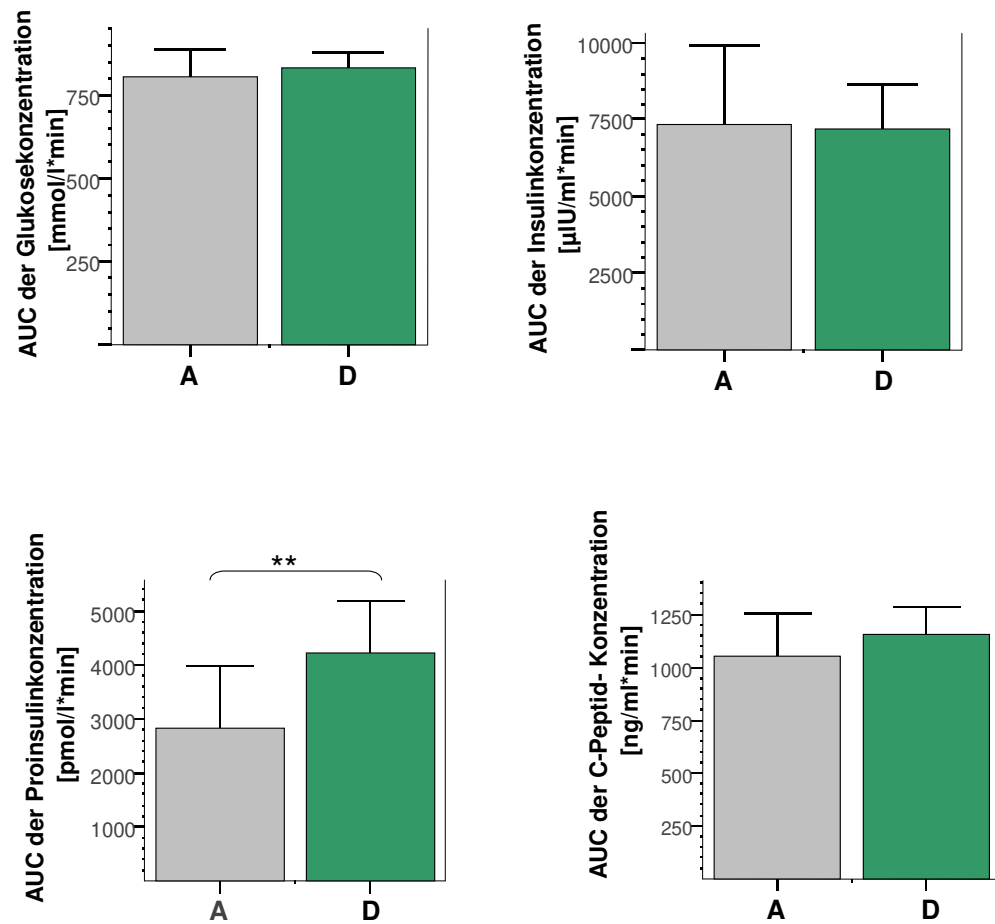
Die mittlere Differenz ist auf der Stufe von **< 0,05** signifikant.

Abb. 18: Vergleich der Glukose-, Insulin-, Proinsulin-, und C-Peptid-Konzentrationen und des „Proinsulin to Insulin Ratio“ während des 2h-OGTT zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART.



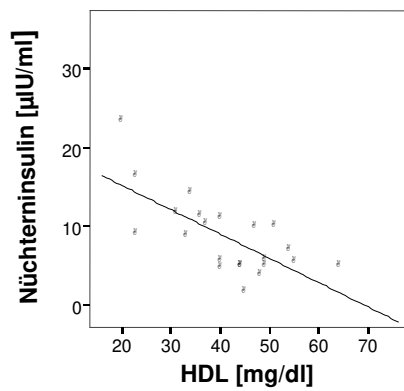
Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert \pm 2 Standardfehler.

Abb. 19: Vergleich der „Area under the curve“ von der Glukose-, Insulin-, Proinsulin- und C-Peptid-Konzentration zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART.

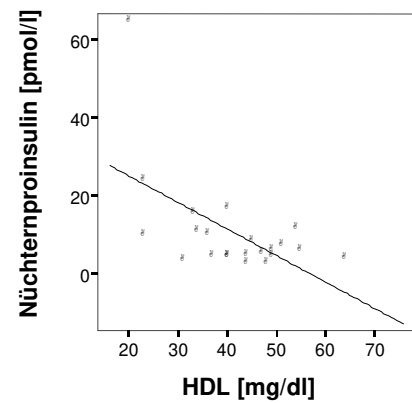


Die Daten geben den Mittelwert \pm 2 Standardfehler wider. **p<0,01

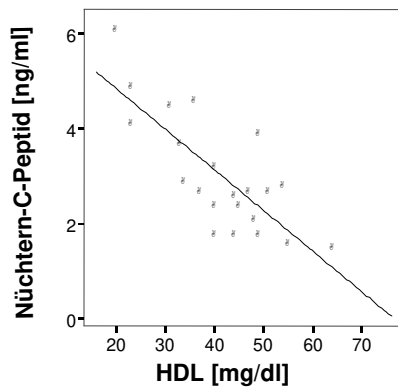
Abb. 20: Korrelationen zwischen HDL und Insulin, Proinsulin, C-Peptid, HOMA- und Quicki-Index in der Gruppe der Patienten unter HAART.



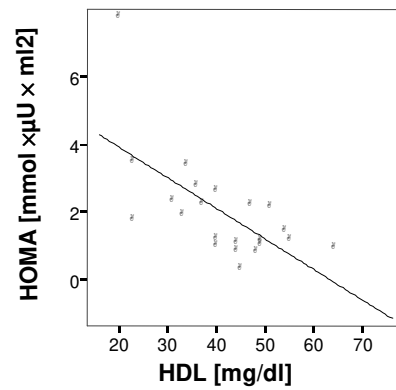
$$r = -0,702 \text{ (} p < 0,001 \text{)}$$



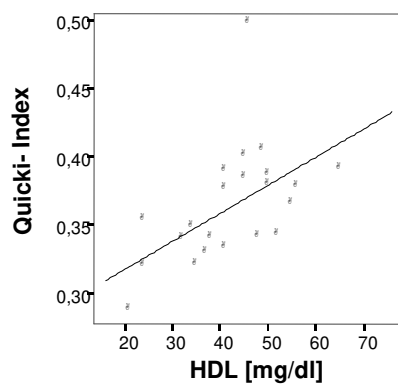
$$r = -0,570 \text{ (} p < 0,001 \text{)}$$



$$r = -0,782 \text{ (} p < 0,001 \text{)}$$



$$r = -0,650 \text{ (} p = 0,001 \text{)}$$



$$r = 0,501 \text{ (} p = 0,002 \text{)}$$

4.5 Hyperlaktatämie

Die Laktatkonzentrationen waren im Mittel bei allen drei Gruppen in der Norm, wobei aber die Konzentrationen bei Patienten unter HAART relativ zu den unbehandelten Patienten signifikant erhöht waren (Tab. 4.5). Bei 8% der Patienten mit Lipodystrophie wurden Laktatkonzentrationen über dem Grenzwert von 2,44 mmol/l beobachtet, und zwar stets unter der Therapie mit NRTIs (95% CI: 0,742-1,019).

Tabelle 4.5: Vergleich der Laktatkonzentrationen zwischen den drei Patientengruppen. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

	A	B	C	A vs. B	B vs. C	A vs. C
Laktat [mmol/l]	1,09 \pm 0,07	1,56 \pm 0,13	1,56 \pm 0,11	0,017	1,000	0,014

Die mittlere Differenz ist auf der Stufe **0,005** signifikant.

4.6 Energiehaushalt

Der mittels indirekter Kalorimetrie gemessene REE war bei den Patienten mit Lipodystrophie deutlich niedriger als bei den behandelten Patienten ohne Lipodystrophie ($p=0,015$), wobei auffällig war, dass der in dieser Studie für die behandelten Patienten (B und C) gemessene REE-Wert stets höher lag als der nach Harrison und Benedict geschätzte. Nach dem OGTT stieg der Ruheenergieverbrauch in allen drei Patientengruppen stets um etwa den gleichen Betrag an. Die Lipidoxidation bezogen auf das Körpergewicht bzw. LBM war in Ruhe höher als die Glukoseoxidation und bei allen 3 Gruppen nicht signifikant verschieden.

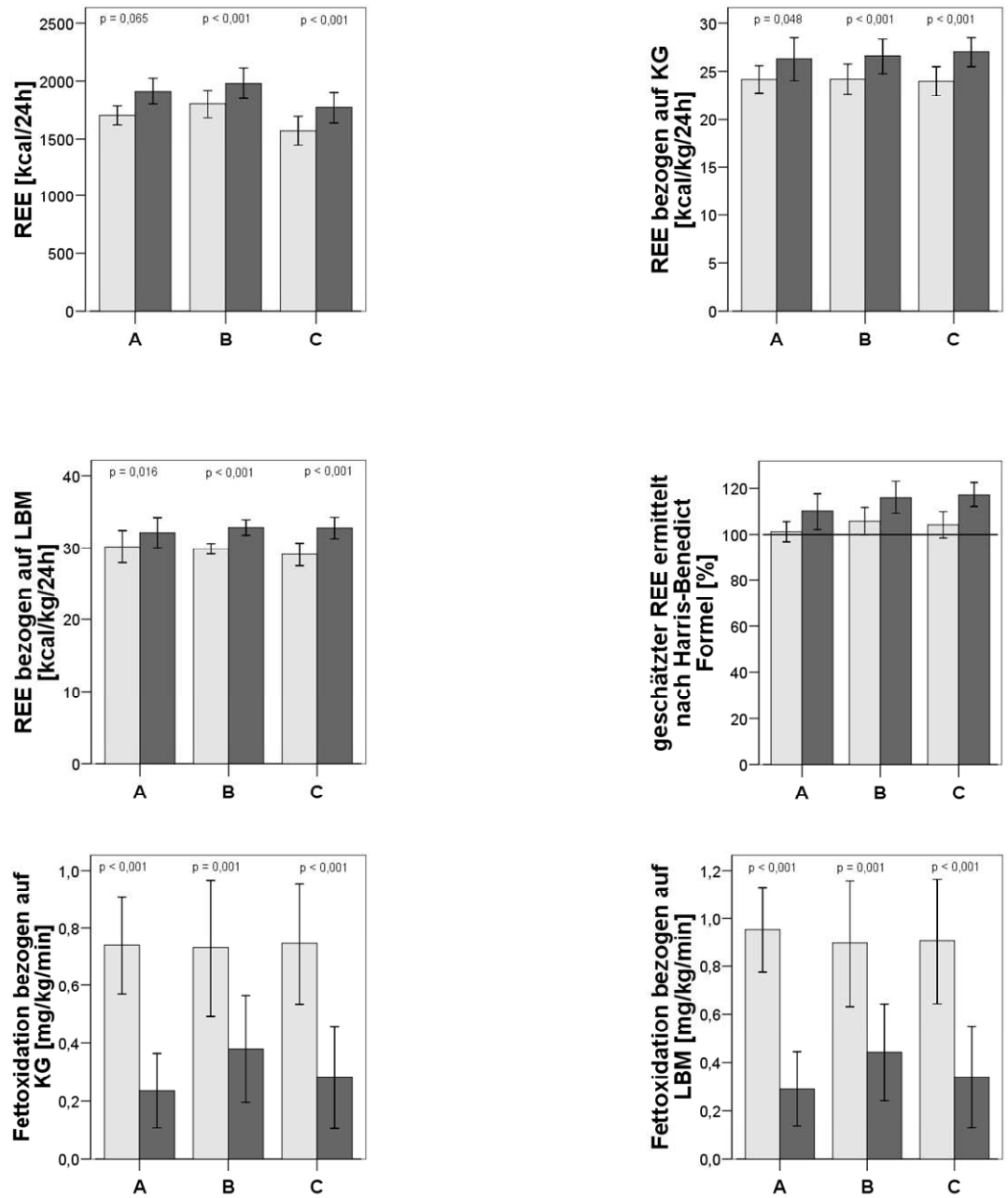
Nach Glukosezufuhr beim OGTT kam es zu einem Übergang von einer vornehmlichen Fettoxidation zu einer Kohlenhydratoxidation, und dieses in allen drei Gruppen, wobei aber für das Ausmaß der Kohlenhydratoxidation zwischen den Gruppen A und B bzw. C Unterschiede bestanden (Tab.4.6 und Abb.21). Diese waren signifikant beim Vergleich zwischen unbehandelten Patienten versus Patienten unter HAART, und zwar unabhängig von Körpergewicht ($p=0,014$) und LBM ($p=0,027$) (Tab. 4.5.1 und Abb. 22).

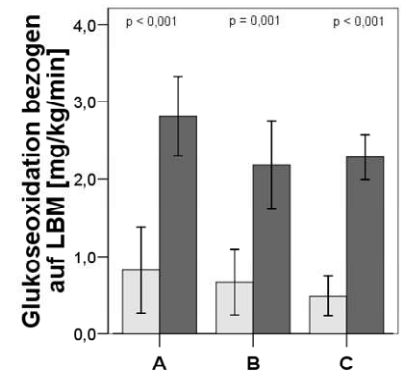
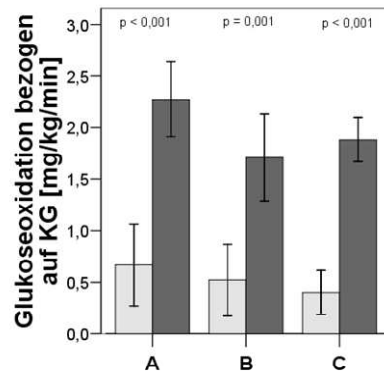
Tabelle 4.6: Energiehaushalt und Substratumsatz unter Ruhebedingungen (Ruhe) und nach oralem Glukosetoleranztest (OGTT) für die drei Gruppen. Die Daten geben jeweils den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		A	B	C	A vs. B	B vs. C	A vs. C		
REE [kcal/24h]	Ruhe	1694,2 \pm 38,0	1810,9 \pm 58,9	1581,4 \pm 60,8	0,513	0,015	0,486		
		KG	23,7 \pm 0,8	24,2 \pm 0,8	24,0 \pm 0,8	1,000	1,000	1,000	
		LBM	29,4 \pm 1,3	29,9 \pm 0,4	29,1 \pm 0,8	1,000	1,000	1,000	
		OGTT	1841,6 \pm 60,0	1987,8 \pm 65,4	1801,3 \pm 65,3	0,452	1,000	0,129	
			KG	26,3 \pm 1,1	26,6 \pm 0,9	27,2 \pm 0,8	1,000	1,000	1,000
			LBM	32,1 \pm 1,0	32,8 \pm 0,5	33,1 \pm 0,8	1,000	1,000	1,000
		Δ	142,6 \pm 69,5	176,9 \pm 20,3	199,5 \pm 33,9	1,000	1,000	1,000	
			KG	2,1 \pm 1,0	2,4 \pm 0,3	3,0 \pm 0,5	1,000	1,000	0,883
			LBM	1,9 \pm 1,2	2,9 \pm 0,3	3,7 \pm 0,6	1,000	1,000	0,331
	Predicted REE [%]	Ruhe	99,8 \pm 2,4	105,6 \pm 2,9	104,1 \pm 2,8	0,495	1,000	0,830	
OGTT		109,9 \pm 3,9	116,0 \pm 3,5	118,7 \pm 2,9	0,729	1,000	0,227		
Δ		8,8 \pm 4,0	10,4 \pm 1,2	13,1 \pm 2,2	1,000	1,000	0,708		
RQ	Ruhe	0,79 \pm 0,01	0,78 \pm 0,02	0,76 \pm 0,01	1,000	0,738	0,506		
	OGTT	0,89 \pm 0,01	0,87 \pm 0,01	0,88 \pm 0,01	0,644	1,000	0,853		
	Δ	0,10 \pm 0,01	0,09 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01	1,000	0,333	1,000		
Fettoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,73 \pm 0,12	0,73 \pm 0,12	0,74 \pm 0,11	1,000	1,000	1,000	
		LBM	0,89 \pm 0,13	0,89 \pm 0,13	0,90 \pm 0,13	1,000	1,000	1,000	
	OGTT	KG	0,35 \pm 0,09	0,35 \pm 0,09	0,25 \pm 0,08	1,000	1,000	1,000	
		LBM	0,41 \pm 0,10	0,41 \pm 0,10	0,31 \pm 0,09	1,000	1,000	1,000	
	Δ	KG	0,50 \pm 0,06	0,35 \pm 0,07	0,46 \pm 0,07	0,431	0,724	1,000	
		LBM	0,66 \pm 0,08	0,45 \pm 0,09	0,56 \pm 0,08	0,344	1,000	1,000	
Kohlenhydratoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,59 \pm 0,17	0,52 \pm 0,17	0,40 \pm 0,11	1,000	1,000	1,000	
		LBM	0,72 \pm 0,24	0,67 \pm 0,21	0,49 \pm 0,13	1,000	1,000	1,000	
	OGTT	KG	2,27 \pm 0,18	1,67 \pm 0,20	1,73 \pm 0,14	0,079	1,000	0,092	
		LBM	2,81 \pm 0,26	2,12 \pm 0,27	2,11 \pm 0,18	0,175	1,000	0,125	
	Δ	KG	1,60 \pm 0,09	1,19 \pm 0,18	1,48 \pm 0,14	0,186	0,464	1,000	
		LBM	1,98 \pm 0,10	1,51 \pm 0,23	1,79 \pm 0,18	0,309	0,822	1,000	
Proteinoxidation [mg/kg/min]	KG	1,58 \pm 0,12	1,78 \pm 0,19	1,96 \pm 0,17	1,000	1,000	0,342		
	LBM	1,91 \pm 0,17	2,19 \pm 0,22	2,39 \pm 0,22	1,000	1,000	0,328		

REE, Ruheenergieumsatz; OGTT, oraler Glukosetoleranztest; KG, Körpergewicht; LBM, lean body mass, Δ , Differenz zwischen 2h- OGTT und Ruhe. **Die mittlere Differenz ist auf der Stufe 0,05 signifikant.**

Abb. 21: Vergleich des Energiehaushaltes in Ruhe und nach 2h-OGTT zwischen den drei Patientengruppen.



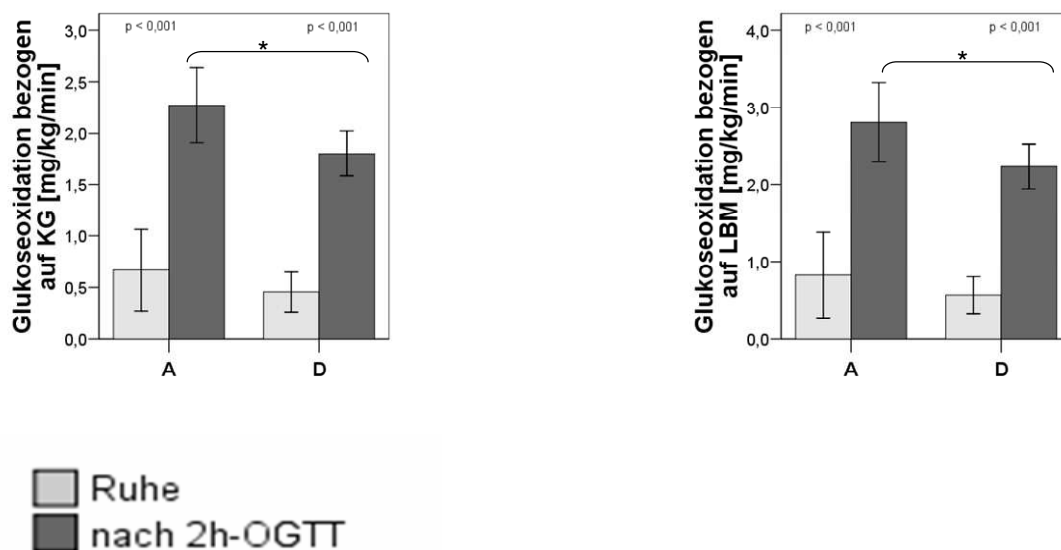


Ruhe
 nach 2h-OGTT

KG, Körpergewicht, LBM, Lean Body Mass. Die Daten geben den Mittelwert \pm 2 Standardfehler (\pm 2 SE) wider. **Die mittlere Differenz bezüglich der einzelnen gemessenen Parameter des Energiehaushaltes ist zwischen Ruhe und nach 2h-OGTT auf der Stufe von $< 0,05$ signifikant.**

Die berechnete Proteinoxidation differierte in allen drei Gruppen nicht signifikant voneinander. Bei den Patienten mit Lipodystrophie korrelierte das Verhältnis von Fett am Stamm zu Fett in den peripheren Körperregionen gut mit der Fettoxidation bezogen auf das KG ($r=-0,700$) und bezogen auf das LBM ($r=-0,705$) (Abb.23).

Abb. 22: Vergleich der Glukoseoxidation zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART.



Die Daten geben den Mittelwert \pm 2 Standardfehler wider. $p < 0,001$: Signifikanz in einer Gruppe (A bzw. D) zu den beiden Zeitpunkten „Ruhe“ und „nach 2h-OGTT“; * $p < 0,05$: Signifikanz zum Zeitpunkt „nach 2h-OGTT“ zw. A und D.

Abb. 23: Korrelationen zwischen dem Verhältnis von Fett am Stamm zu Fett in den peripheren Körperregionen und der Fettoxidation bei Patienten mit Lipodystrophie.

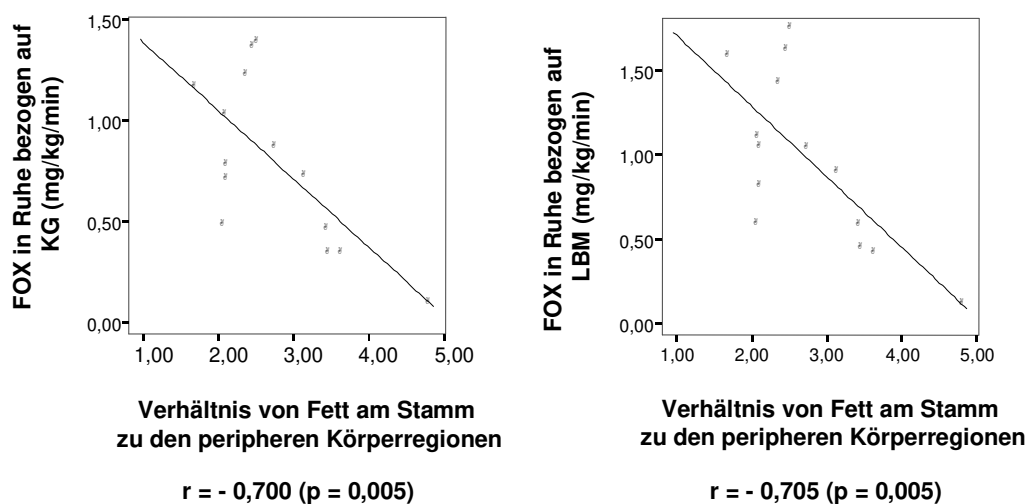


Tabelle 4.6.1: Vergleich der indirekten Kalorimetrie und Substrat-oxidation für unbehandelte Patienten und Patienten unter HAART. Die Daten geben jeweils den Mittelwerte \pm Standardfehler an.

		A	D	A vs. D	
REE [kcal/24h]	Ruhe		1694,2 \pm 137,1	1681,8 \pm 265,1	0,875
		KG	23,7 \pm 2,8	24,1 \pm 3,0	0,731
		LBM	29,4 \pm 4,4	29,4 \pm 2,7	0,975
	OGTT		1841,6 \pm 207,9	1880,5 \pm 280,3	0,664
		KG	26,3 \pm 3,9	26,9 \pm 3,3	0,576
		LBM	32,1 \pm 3,4	33,0 \pm 2,8	0,411
	Δ		142,6 \pm 69,5	189,6 \pm 20,8	0,528
		KG	2,1 \pm 1,0	2,7 \pm 0,3	0,423
		LBM	1,9 \pm 1,2	3,3 \pm 0,4	0,295
Percent predicted REE [%]	Ruhe	99,8 \pm 2,4	104,8 \pm 2,0	0,162	
	OGTT	109,9 \pm 3,9	117,6 \pm 2,2	0,088	
	Δ	8,8 \pm 4,0	11,9 \pm 1,3	0,339	
RQ	Ruhe	0,79 \pm 0,01	0,77 \pm 0,01	0,332	
	OGTT	0,89 \pm 0,01	0,87 \pm 0,01	0,191	
	Δ	0,10 \pm 0,01	0,10 \pm 0,01	0,899	
Fettoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,74 \pm 0,26	0,74 \pm 0,40	0,982
		LBM	0,95 \pm 0,25	0,90 \pm 0,48	0,698
	OGTT	KG	0,24 \pm 0,21	0,29 \pm 0,32	0,576
		LBM	0,29 \pm 0,25	0,35 \pm 0,37	0,631
	Δ	KG	0,50 \pm 0,06	0,41 \pm 0,05	0,313
		LBM	0,66 \pm 0,08	0,51 \pm 0,06	0,195
Kohlenhydratoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,59 \pm 0,63	0,46 \pm 0,50	0,461
		LBM	0,72 \pm 0,83	0,57 \pm 0,61	0,521
	OGTT	KG	2,27 \pm 0,60	1,70 \pm 0,64	0,014
		LBM	2,81 \pm 0,81	2,12 \pm 0,83	0,027
	Δ	KG	1,60 \pm 0,09	1,35 \pm 0,11	0,091
		LBM	1,98 \pm 0,10	1,67 \pm 0,14	0,078
Proteinoxidation [mg/kg/min]	KG	1,58 \pm 0,47	1,88 \pm 0,75	0,159	
	LBM	1,91 \pm 0,62	2,30 \pm 0,90	0,141	

Die mittlere Different ist auf der Stufe von $< 0,05$ signifikant.

4.7 Adipozytokine:

Die mittlere Adiponectin-Konzentration der Patienten mit Lipodystrophie war signifikant niedriger als bei den unbehandelten Patienten ($p=0,004$) und bei den behandelten Patienten ohne Lipodystrophie ($p=0,007$). Für die mittleren Leptin-Konzentrationen in den drei Patientengruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auffällig war lediglich, dass in der Gruppe C Frauen eine dreifach so hohe Leptin-Konzentration hatten wie Männer. Aus

diesem Grunde wurden für die Betrachtung der Leptinkonzentrationen die Werte der Frauen nicht berücksichtigt (Tab.4.8 und Abb.24).

Tabelle 4.7: Vergleich der Adipozytokinkonzentrationen zwischen den drei Patientengruppen. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

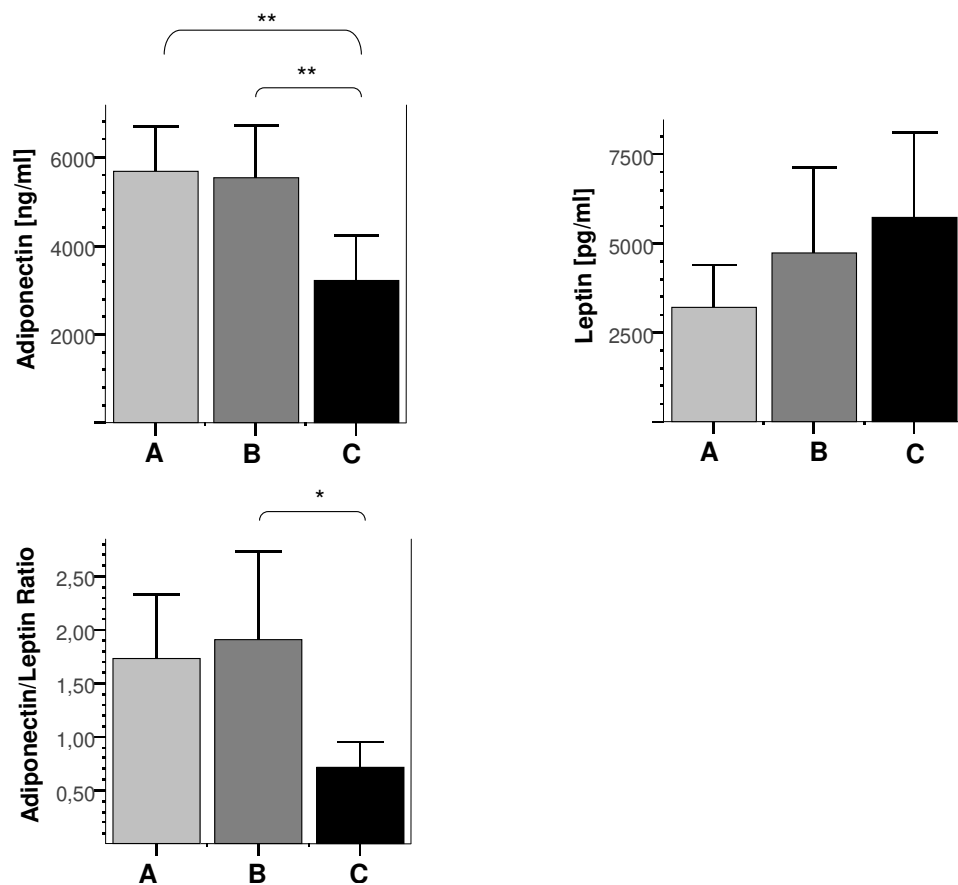
		A	B	C	A vs. B	B vs. C	A vs. C
Adiponectin [ng/ml]		5674 \pm 474	5520 \pm 567	3225 \pm 488	1,000	0,007	0,004
Leptin [pg/ml]	Männer (n=46)	3202 \pm 545	4751 \pm 1118	4071 \pm 587	0,553	1,000	1,000
	Frauen (n=4)			12825 \pm 4078			
A/L Ratio	Männer (n=46)	1,73 \pm 0,27	1,92 \pm 0,38	0,72 \pm 0,11	1,000	0,011	0,054
	Frauen (n=4)			0,67 \pm 0,39			

Die mittlere Differenz ist auf der Stufe von $< 0,05$ signifikant.

Die Leptinkonzentrationen in dem gesamten Studienkollektiv (Frauen ausgeschlossen) korrelierten hoch signifikant mit der Menge des gesamten Fettgewebes ($r=0,646$; $p<0,001$), mit dem subkutanen Fettgewebe am Bauch ($r=0,580$; $p<0,001$) und dem BMI ($r=0,466$; $p=0,001$) (Abb.25).

Die „Adiponectin/Leptin Ratio“ (A/L), separat betrachtet für Männer, war bei den Patienten mit Lipodystrophie signifikant erniedrigt im Vergleich zu den behandelten Patienten ohne Lipodystrophie und den unbehandelten Patienten (Abb.24).

Abb. 24: Vergleich der Adiponectin- und Leptin Konzentrationen zwischen den drei Gruppen.



Die Daten geben den Mittelwert \pm 2 Standardfehler wider. *p < 0,05; ** p < 0,01.

Dieses Verhältnis zwischen Adiponectin und Leptin korrelierte gut mit dem Nüchtern bzw. 2h-Wert der Insulin- ($r=-0,679$; $p=0,005$ bzw. $r=-0,639$; $p=0,010$) und C-Peptidkonzentration ($r=-0,625$; $p=0,013$ bzw. $r=-0,621$; $p=0,014$) sowie mit dem HOMA ($r=-0,563$; $p=0,029$) und dem Quicki Index ($r=0,729$; $p=0,002$) in der Gruppe C. Zusätzlich konnte auch eine Korrelation zwischen der HDL-Konzentration ($r=0,613$; $p=0,020$) und der A/L Ratio festgestellt werden (Abb.25).

Abb. 25: Korrelationen zwischen den Leptinkonzentrationen und Fettgewebe bzw. den Körpermassen in dem gesamten Studienkollektiv.

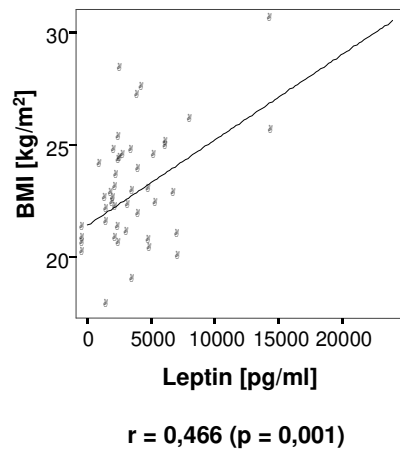
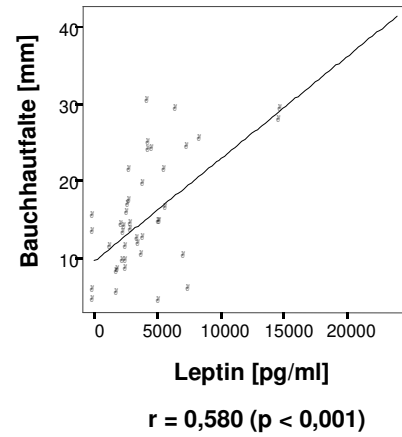
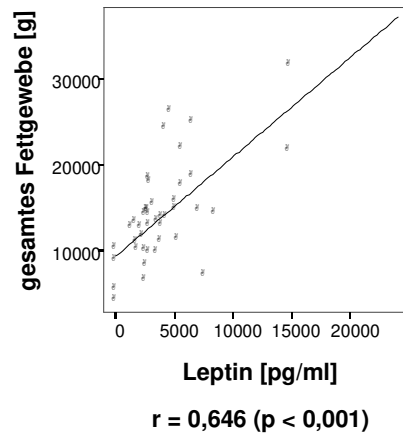
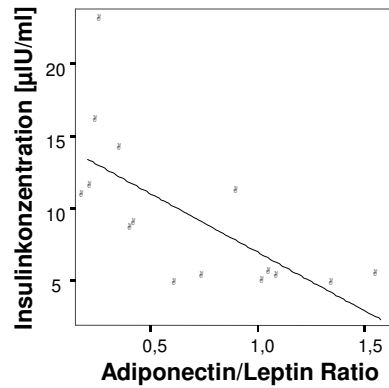
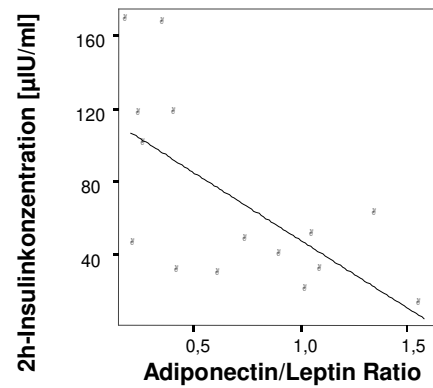


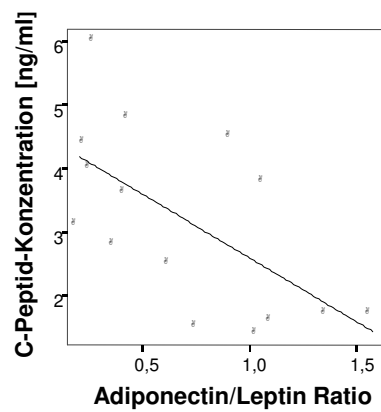
Abb. 26: Korrelationen zwischen der Adiponectin zu Leptin Ratio und der Insulin-, Proinsulin-, C-Peptid-Konzentration sowie HOMA und Quicki-Index als auch der HDL-Konzentration in der Gruppe der männlichen Patienten mit Lipodystrophie.



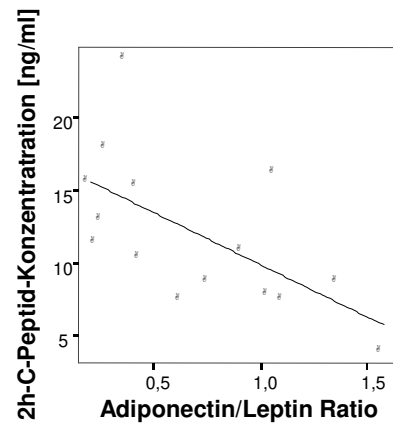
$$r=-0,679 \text{ (p=0,005)}$$



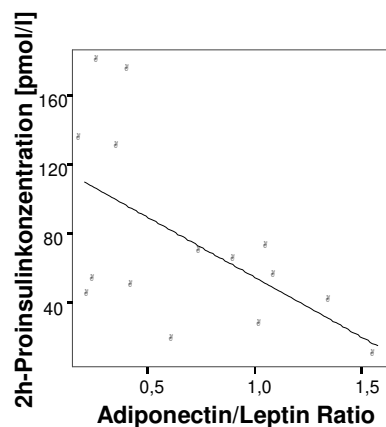
$$r=-0,639 \text{ (p=0,010)}$$



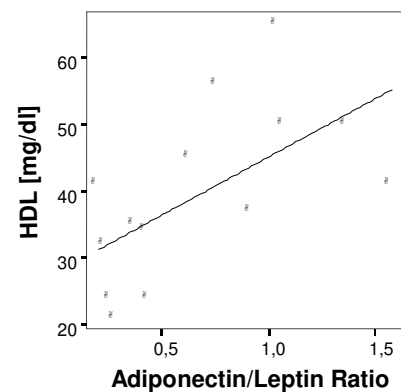
$$r=-0,625 \text{ (p=0,013)}$$



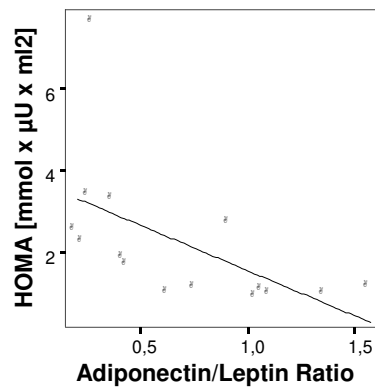
$$r=-0,621 \text{ (p=0,014)}$$



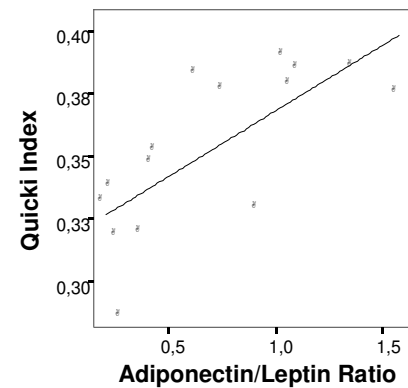
$$r=-0,570 \text{ (p=0,027)}$$



$$r=0,613 \text{ (p=0,020)}$$



$r = -0,563$ ($p = 0,029$)



$r = 0,729$ ($p = 0,002$)

4.8 Das metabolische Syndrom und das Lipodystrophie Syndrom

4.8.1 Die Symptome des metabolischen Syndroms

In der folgenden Tabelle 4.8 werden die Symptome des metabolischen Syndroms abhängig von dessen unterschiedlichen Definitionen (siehe Einleitung), bezüglich ihrer Häufigkeit in den drei Patientengruppen miteinander verglichen. Für die Dyslipidämie stellten sich die Verhältnisse folgendermaßen dar: Die Hypertriglyzeridämie fand sich am häufigsten bei den behandelten Patienten und zwar zu 67% in Gruppe B bzw. 65% in Gruppe C. Bei den unbehandelten Patienten trat sie dagegen nur in 14% auf. Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander. Unter Berücksichtigung der Definitionen nach NCEP ATP III und IDF bzw. EGIR zeigten die Patienten der Gruppe A eine erniedrigte HDL-Konzentration in einer Häufigkeit von 79% bzw. 71%, während bei Zugrundelegung der WHO Definition nur eine Häufigkeit von 43% erkennbar war. In der Gruppe B hatten die Patienten dagegen deutlich seltener eine erniedrigte HDL-Konzentration (53% entsprechend der NCEP ATP III- und IDF- bzw. EGIR -Definition), besonders auffällig war dieser Unterschied bei Berücksichtigung der Kriterien der WHO mit nur 27% der Patienten.

Tabelle 4.8: Häufigkeit der Symptome, die mit den unterschiedlichen Definitionen des metabolischen Syndroms assoziiert werden, für die drei Patientengruppen. Die Daten geben jeweils die absolute Anzahl bzw. % der Gruppe an.

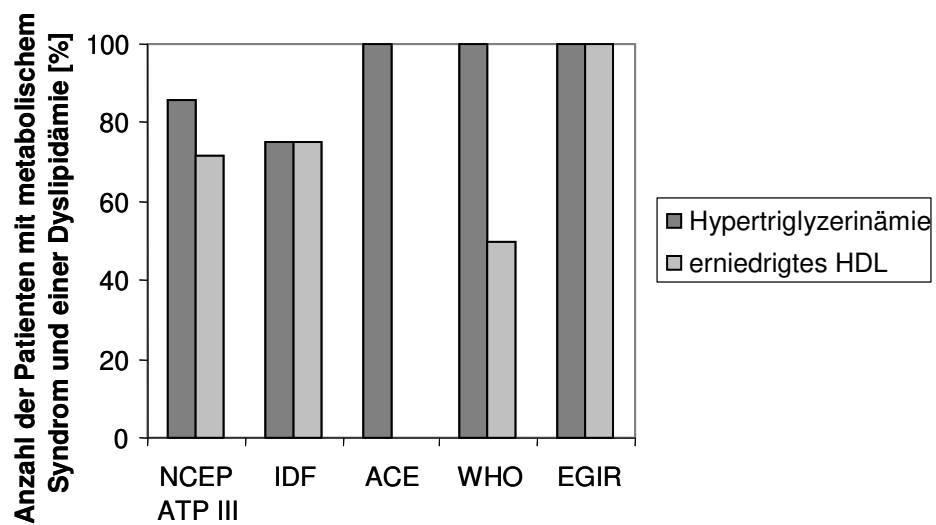
		A	B	C	X ² -Test	
Dyslipidämie						
TG ($\geq 1,7$ mmol/l)		2 (14%)	10 (67%)	15 (65%)	0,004	
HDL (bei ACE kein HDL in den Kriterien)	NCEP ATP III und IDF: ♂ $\leq 1,036$ mmol/l; ♀ $\leq 1,295$	11 (79%)	8 (53%)	10 (43%)	0,140	
	WHO: ♂ $< 0,9$ mmol/l, ♀ $< 1,0$ mmol/l	6 (43%)	4 (27%)	5 (22%)	0,593	
	EGIR: $\leq 1,0$ mmol/l	10 (71%)	8 (53%)	8 (36%)	0,119	
Glukosestoffwechselstörung						
Nüchternglukose	NCEP ATP III, WHO, EGIR und ACE: $\geq 6,1$ mmol/l	1 (7%)	0	1 (5%)	0,637	
	IDF: $\geq 5,6$ mmol/l	1 (7%)	0	2 (11%)	0,465	
2h-OGTT ($\geq 7,8$ mmol/l)		1 (7%)	2 (14%)	4 (25%)	0,367	
Insulinkonzentration über der 75. Perzentile		1 (7%)	4 (27%)	6 (29%)	0,230	
auffällige Anthropometrie						
Taillenumfang	NCEP ATP III und ACE: ♂ ≥ 102 cm; ♀ ≥ 88 cm	0	2 (14%)	3 (14%)	0,365	
	EGIR und IDF: ♂ ≥ 94 cm; ♀ ≥ 80 cm	1 (8%)	4 (29%)	5 (23%)	0,379	
WHR (WHO: ♂ $> 0,9$; ♀ $> 0,85$)		1 (8%)	8 (57%)	13 (59%)	0,007	
BMI (ACE: ≥ 25 kg/m ²)		2 (13,3%)	5 (33,3%)	1 (4,3%)	0,050	
arterielle Hypertonie						
Blutdruck [mmHg]	NCEP ATP III, ACE und IDF: $\geq 130/85$ mmHg	systolisch	9 (60%)	6 (40%)	10 (43%)	0,490
		diastolisch	0	2 (13%)	4 (17%)	0,244
		Auffälliger RR (systolisch und/oder diastolisch)	8 (53%)	7 (47%)	10 (43%)	0,837
	WHO und EGIR: $\geq 140/90$	systolisch	2 (13%)	5 (33%)	6 (26%)	0,433
		diastolisch	0	2 (13%)	3 (13%)	0,336
		Auffälliger RR (systolisch und/oder diastolisch)	2 (13%)	5 (33%)	6 (26%)	0,433

TG, Triglyzeride; WHR, waist-to-hip ratio; BMI, body mass index

In der Gruppe C zeigte sich ein ähnliches Bild wie in der Gruppe B mit 43% bzw. nach EGIR 36% vs. 22% nach WHO. Unabhängig von den verschiedenen Definitionen des metabolischen Syndroms hatten 7% der unbehandelten Patienten einen auffälligen Glukosestoffwechsel. Bei den Patienten ohne Lipodystrophie fand sich kein Patient mit einem abnormen Nüchternglukosewert, während für den 2h-OGTT-Wert 2 Fälle (14%) und für Insulinkonzentrationen über der 75. Perzentile 4 Fälle (27%) auftraten. Bei den Patienten mit Lipodystrophie wurde ein abnormer Nüchternglukosewert bei einem Patienten (5%) bzw. nach IDF zwei Patienten (11%) beobachtet. Eine auffällige Anthropometrie wird durch drei Parameter -einzeln oder in Kombination- definiert. Der Taillenumfang als Kriterium in der NCEP ATP III- und ACE-Definition war in der Gruppe A stets unauffällig, während in der Gruppe B zwei auffällige Patienten, in der Gruppe C drei auffällige Patienten beobachtet wurden. Benutzt man dagegen die Definitionen nach EGIR und IDF, dann hatte 1 Patient der Gruppe A, vier Patienten der Gruppe B und fünf Patienten der Gruppe C einen auffälligen Taillenumfang. Damit wurden nach den Definitionen nach EGIR und IDF vermehrt Patienten mit einem auffälligen Taillenumfang beobachtet. Die „waist-to-hip-ratio“ (WHR), ein Kriterium der WHO-Definition, zeigte nur bei einem unbehandelten Patienten eine auffällige Anthropometrie, aber 8 bzw. 13 Fälle bei behandelten Patienten ohne bzw. mit Lipodystrophie. Die WHR zeigte signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen mit $\chi^2=0,007$. Der „body-mass-index“ (BMI), ein Parameter der ACE-Definition, ist bei unbehandelten Patienten in zwei Fällen, bei behandelten Patienten ohne Lipodystrophie in fünf Fällen, mit Lipodystrophie bei einem Fall auffällig. Ein weiteres Symptom des metabolischen Syndroms ist die arterielle Hypertonie. Hier wiesen nach der NCEP ATP III-, ACE- und IDF-Definition 53% der unbehandelten Patienten, 47% der behandelten Patienten ohne Lipodystrophie und 43% mit Lipodystrophie eine arterielle Hypertonie auf. Das steht im Gegensatz zu den Aussagen nach der WHO- und EGIR-Definition. Hier hatten nur 13% der unbehandelten Patienten, 33% der behandelten Patienten ohne Lipodystrophie und 26% mit Lipodystrophie eine arterielle Hypertonie (Tab. 4.8). Betrachtet man alle Patienten, die Kriterien der

fünf unterschiedlichen Definitionen des metabolischen Syndroms erfüllen, so erkennt man, dass der überwiegende Teil dieser Patienten eine Dyslipidämie aufwies: Mindestens 75% aller Patienten mit Lipodystrophie und metabolischem Syndrom hatten eine Hypertriglyzeridämie und mindestens 50% eine erniedrigte HDL-Konzentration (Abb.27).

Abb. 27: Dyslipidämie bei Patienten mit Lipodystrophie sowie mit metabolischem Syndrom.



4.8.2 Vergleich der Häufigkeiten von Kriterien des metabolischen Syndroms für die drei Patientengruppen.

Die folgende Tabelle 4.8.1 zeigt die Anzahl der Patienten mit metabolischem Syndrom entsprechend der fünf verschiedenen Definitionen und die dazugehörige Auflistung der erfüllten Kriterien. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms lag bei den Patienten der Gruppe A zum überwiegenden Teil bei 8%, nur in der Definition nach NCEP ATP III bei 17%. Demgegenüber zeigte sich in der Gruppe B für die einzelnen Definitionen eine Spannweite von 21 bis 36% und der Gruppe C von 10 bis 36%. Separat wird die Anzahl derjenigen Patienten betrachtet, die auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom stehen, d.h. denen nur 1 Kriterium fehlt. 27 bis 43% der Patienten mit Lipodystrophie, abhängig von den verschiedenen Definitionen, lagen auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom (Abb. 28). Überprüft man die nach den verschiedenen Definitionen gefundenen Patienten mit metabolischem Syndrom, dann zeigte sich eine gute Übereinstimmung für die WHO- und EGIR-Definition (91,66%, $\kappa=0,778$ und $p<0,001$), während andere Definitionen nicht die gleichen Patienten mit dem metabolischen Syndrom titulierten, besonders auffällig war die nicht vorhandene Übereinstimmung zwischen WHO und ACE (71,74%, $\kappa=0,080$ und $p=0,562$) (Tab. 4.8.2).

Tabelle 4.8.1: Vergleich der Häufigkeit von Kriterien des metabolischen Syndroms für die drei Patientengruppen. Die Daten geben jeweils die absolute Anzahl bzw. % der Gruppe an.

		A	B	C	X ² -Test
Metabolisches Syndrom nach NCEP ATP III (≥ 3 Kriterien)		2 (17%)	5 (36%)	7 (33%)	0,509
	Erfasst Gesamtanzahl	12	14	21	
	1 Kriterium erfüllt	4 (33%)	7 (50%)	1 (5%)	0,008
	2 Kriterien erfüllt und damit auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom	5 (42%)	1 (7%)	7 (33%)	0,108
	3 Kriterien erfüllt	2 (17%)	4 (29%)	6 (29%)	0,717
	4 Kriterien erfüllt	0	1 (7%)	1 (5%)	0,659
Metabolisches Syndrom nach IDF (erforderliches Kriterium plus ≥ 2 weitere Nebenkriterien)		1 (8%)	3 (21%)	4 (19%)	0,639
	Erfasst Gesamtanzahl	12	14	21	
	Erforderliches Kriterium erfüllt	1 (8%)	4 (29%)	5 (23%)	0,425
	1 Nebenkriterium erfüllt	3 (25%)	5 (36%)	2 (10%)	0,168
	2 Nebenkriterien erfüllt	6 (50%)	3 (21%)	9 (43%)	0,277
	3 Nebenkriterien erfüllt	2 (17%)	4 (29%)	4 (19%)	0,719
	mindestens 2 Kriterien erfüllt und damit auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom	7 (58%)	4 (29%)	9 (43%)	0,310
Metabolisches Syndrom nach ACE (erforderliches Kriterium plus 2 weitere Nebenkriterien)		1 (8%)	3 (21%)	2 (10%)	0,508
	Erfasst Gesamtanzahl	12	14	21	
	Erforderliches Kriterium erfüllt	1 (8%)	5 (36%)	4 (18%)	0,211
	1 Nebenkriterium erfüllt	7 (58%)	4 (29%)	5 (24%)	0,115
	2 Nebenkriterien erfüllt	2 (17%)	6 (43%)	5 (24%)	0,287
	3 Nebenkriterien erfüllt	0	1 (7%)	5 (24%)	0,108

		A	B	C	X ² -Test
	mindestens 2 Kriterien erfüllt und damit auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom	1 (8%)	6 (43%)	9 (43%)	0,093
Metabolisches Syndrom nach WHO (erforderliches Kriterium plus 2 weitere Nebenkriterien)		1 (8%)	4 (29%)	8 (36%)	0,211
	Erfasste Gesamtanzahl	12	14	22	
	Erforderliches Kriterium erfüllt	1(8%)	5 (36%)	10 (46%)	0,088
	1 Nebenkriterium erfüllt	7 (58%)	3 (21%)	6 (27%)	0,099
	2 Nebenkriterien erfüllt	2 (17%)	3 (21%)	7 (32%)	0,581
	3 Nebenkriterien erfüllt	0	2 (14%)	5 (23%)	0,200
	4 Nebenkriterien erfüllt	0	3 (21%)	1 (5%)	0,098
	mindestens 2 Kriterien erfüllt und damit auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom	0	5 (36%)	6 (27%)	0,078
Metabolisches Syndrom nach EGIR (erforderliches Kriterium plus 2 weitere Nebenkriterien)		1 (8%)	4 (27%)	6 (27%)	0,402
	Erfasste Gesamtanzahl	12	15	22	
	Erforderliches Kriterium	1 (8%)	4 (27%)	7 (32%)	0,306
	1 Nebenkriterium	7 (58%)	3 (20%)	5 (23%)	0,056
	2 Nebenkriterien erfüllt	3 (25%)	5 (33%)	7 (32%)	0,885
	3 Nebenkriterien erfüllt	1 (8%)	2 (13%)	6 (27%)	0,329
	4 Nebenkriterien erfüllt	0	2 (13%)	0	0,094
	mindestens 2 Kriterien erfüllt und damit auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom	3 (25%)	5 (33%)	7 (32%)	0,885

Abb.28: Häufigkeiten der Patienten mit metabolischen Syndrom und derjenigen Patienten, die auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom stehen, für die drei Patientengruppen.

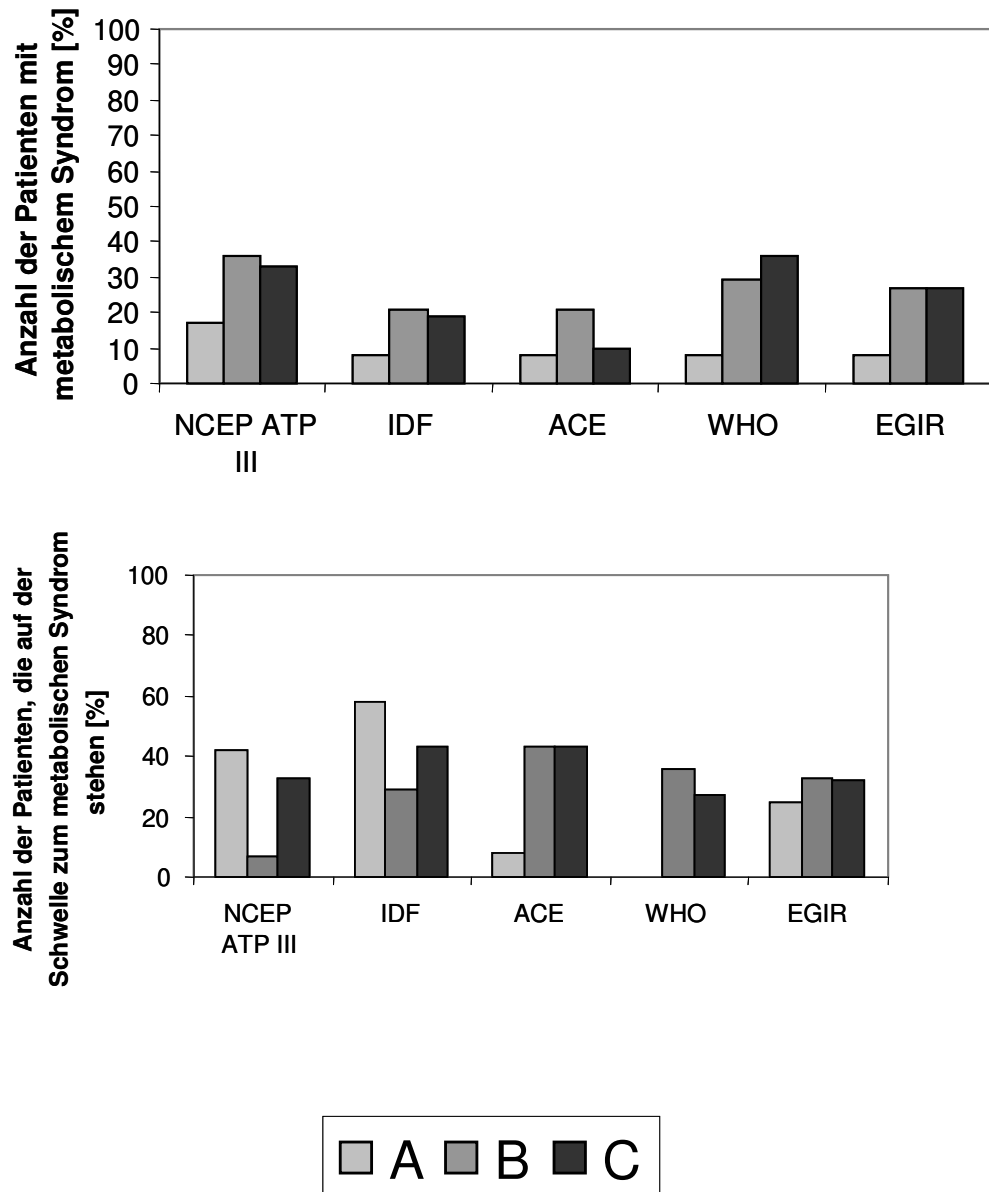


Tabelle 4.8.2: Übereinstimmung der Häufigkeiten zwischen den einzelnen Definitionen des metabolischen Syndroms (κ = kappa Koeffizient, p = Signifikanz).

	ATP III	IDF	ACE	WHO	EGIR
ATP III		78,73% ($\kappa=0,420$; $p=0,002$)	78,26% ($\kappa=0,388$; $p=0,003$)	82,98% ($\kappa=0,576$; $p<0,001$)	78,69% ($\kappa=0,446$; $p=0,002$)
IDF	78,73% ($\kappa=0,420$; $p=0,002$)		89,13% ($\kappa=0,553$; $p<0,001$)	70,23% ($\kappa=0,120$; $p=0,394$)	74,47% ($\kappa=0,178$; $p=0,218$)
ACE	78,26% ($\kappa=0,388$; $p=0,003$)	89,13% ($\kappa=0,553$; $p<0,001$)		71,74% ($\kappa=0,080$; $p=0,562$)	76,09% ($\kappa=0,131$; $p=0,362$)
WHO	82,98% ($\kappa=0,576$; $p<0,001$)	70,23% ($\kappa=0,120$; $p=0,394$)	71,74% ($\kappa=0,080$; $p=0,562$)		91,66% $\kappa=0,778$; $p<0,001$)
EGIR	78,69% ($\kappa=0,446$; $p=0,002$)	74,47% ($\kappa=0,178$; $p=0,218$)	76,09% ($\kappa=0,131$; $p=0,362$)	91,66% ($\kappa=0,778$; $p<0,001$)	

4.8.3 Zusammenhang zwischen dem Lipodystrophie Syndrom und dem metabolischen Syndrom

Patienten mit Lipodystrophie hatten nach der WHO-Definition ein 3,6fach erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom (OR=3,614; $p=0,071$). Dieses erhöhte Risiko zeigte sich nicht bei der Anwendung der anderen Definitionen des metabolischen Syndroms (Tab.4.8.3). Besonders bei lipodystrophen Patienten mit einer Insulinresistenz (BZ nach OGTT $\geq 7,8$ mmol/l) bestand ein 20fach erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom nach der WHO-Definition (OR=20,00; $p=0,028$). Die auffällige Anthropometrie war mit keinem erhöhten Risiko assoziiert (Tab. 4.8.4).

Tabelle 4.8.3: Odds ratio (OR) zwischen dem Lipodystrophie-Syndrom und den einzelnen Definitionen des metabolischen Syndroms.

	OR	95% CI	p
ATP III	2,923	0,809 - 10,561	0,125
IDF	1,050	0,231- 4,778	1,000
ACE	1,150	0,208 -6,351	1,000
WHO	3,614	1,037 -12,597	0,071
EGIR	2,406	0,601- 9,632	0,306

Tabelle 4.8.4 : Odds ratio (OR) zwischen dem Lipodystrophie-Syndrom und dem metabolischen Syndrom nach der WHO Definition.

	OR	95% CI	p
WHR	1,46	0,25- 8,43	1,000
2h-OGTT	20,00	1,39- 287,60	0,028

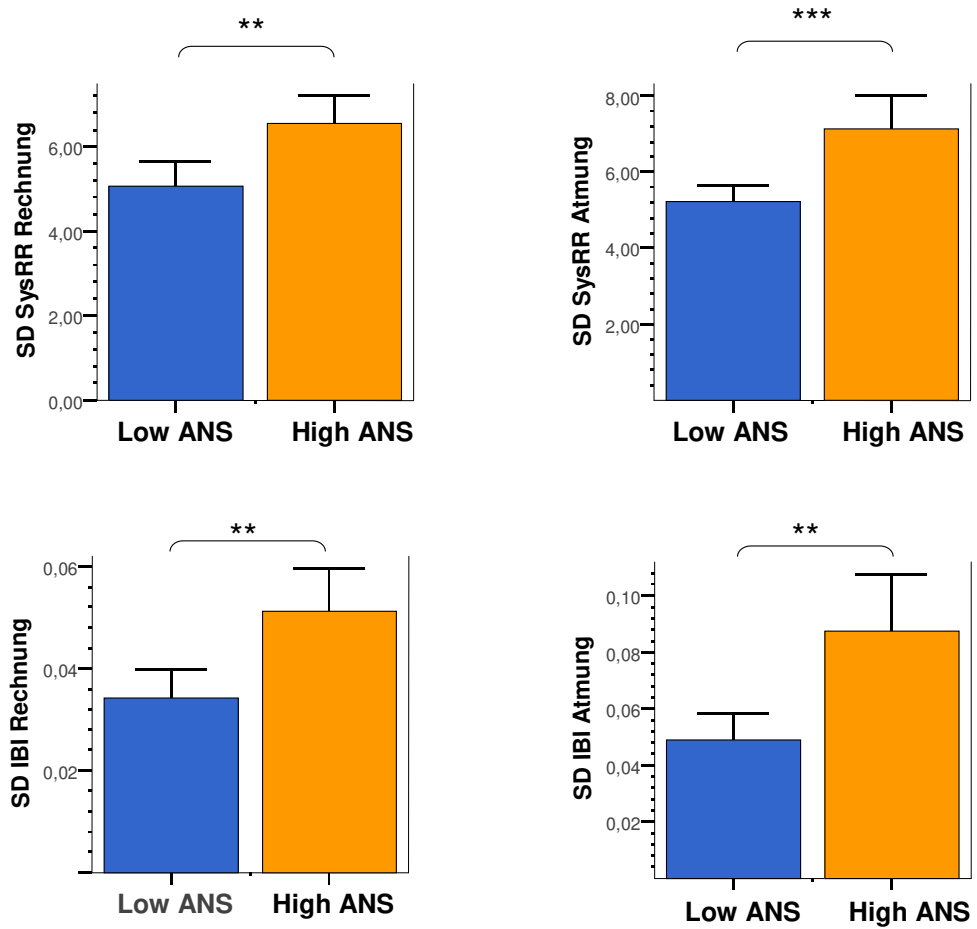
Die mittlere Different ist auf der Stufe von $< 0,05$ signifikant.

4.9 Das autonome Nervensystem (ANS) bei HIV-positiven Patienten

Für die Evaluation des autonomen Nervensystems mittels Finometer wurden in unserem HIV-positiven Gesamtstudienkollektiv 35 Patienten der Gruppe „low ANS“ und 18 Patienten der Gruppe „high ANS“ zugeordnet. Die Einteilung erfolgte anhand der Standardabweichung (SD) sowohl des systolischen Blutdruckes (sysRR) als auch des „Interbeat Intervalls“ (IBI) für die beiden Phasen „Rechnung“ und „Atmung“, wobei die Standardabweichung dieser Werte ein Ausdruck der Variabilität der Aktivität des Nervensystems ist. Die Unterschiede für diese Parameter waren für die beiden Gruppen signifikant (Abb.29).

Mit dieser Einteilung untersuchten wir die einzelnen Symptomenkomplexe des Lipodystrophie-Syndroms (Fettverteilungsstörung, Dyslipidämie, Glukosestoffwechselstörungen und Auffälligkeiten im Energiehaushalt sowie bei den Adipozytokinkonzentrationen) für das Gesamtkollektiv HIV-infizierter Patienten, Patienten mit Lipodystrophie-Syndrom sowie Patienten unter HAART. Signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen konnten nicht für das Gesamtkollektiv gefunden werden (Tab.4.9.1- 4.9.5).

Abb. 29: Darstellung von SD sysRR und SD IBI für die beiden Phasen „Rechnung“ und „Atmung“ zwischen den Gruppen „low“ und „high“ ANS



Die Daten geben den Mittelwert ± 2 Standardfehler wider.

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tab. 4.9.1 Vergleich der Fettverteilungsstörungen bei HIV-infizierten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben jeweils den Mittelwerte \pm Standardfehler an.

			low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
BMI [kg/m²]			22,7 \pm 0,5	22,5 \pm 0,5	0,732
Taillenumfang [cm]			85,0 \pm 1,4	86,4 \pm 1,7	0,537
Hüftumfang [cm]			96,1 \pm 1,0	96,7 \pm 1,5	0,734
WHR			0,89 \pm 0,01	0,90 \pm 0,01	0,565
periphere Körper- regionen	Fettgewebe	Arme [kg]	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	0,728
		Beine [kg]	3,3 \pm 0,3	4,0 \pm 0,5	0,206
		Arme + Beine [kg]	4,5 \pm 0,4	5,3 \pm 0,6	0,272
	Bicepshautfalte [mm]		4,3 \pm 0,3	4,6 \pm 0,4	0,447
	Tricepshautfalte [mm]		6,0 \pm 0,6	7,8 \pm 1,0	0,112
	zentrale Körperregion	Fettgewebe am Stamm [kg]		8,0 \pm 0,6	8,8 \pm 0,9
Bauchhautfalte [mm]		13,8 \pm 1,3	17,0 \pm 1,7	0,148	
Gesamtfettanteil [kg]			13,4 \pm 1,0	15,0 \pm 1,4	0,313
Prozent des peripheren Fettanteils am Gesamtfettanteil [%]			32,7 \pm 1,6	34,9 \pm 2,1	0,418
Prozent des Gesamtfettanteils am Körpergewicht [%]			17,8 \pm 1,5	21,0 \pm 1,4	0,166
Verhältnis von Stamm zu den peripheren Körperregionen			2,1 \pm 0,2	1,9 \pm 0,2	0,356
Gesamte Muskelmasse [kg]			53,4 \pm 1,5	52,5 \pm 1,5	0,704
Lean body mass (LBM) [kg]			57,1 \pm 1,8	55,4 \pm 1,6	0,526

Tab. 4.9.2: Vergleich der Dyslipidämie bei HIV-infizierten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben jeweils den Mittelwerte \pm Standardfehler an.

	low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
S-Cholesterin [mg/dl]	203 \pm 9	191 \pm 15	0,440
S-Triglyzeride [mg/dl]	201 \pm 21	203 \pm 41	0,963
LDL [mg/dl]	134 \pm 8	123 \pm 11	0,430
HDL [mg/dl]	40 \pm 2	39 \pm 2	0,750
Non-HDL-Cholesterol [mg/dl]	162 \pm 8	153 \pm 14	0,558
Apolipoprotein A1 [mg/dl]	140 \pm 6	130 \pm 9	0,327
Apolipoprotein A2 [mg/dl]	32 \pm 1	32 \pm 1	0,848
Apolipoprotein B [mg/dl]	115 \pm 6	110 \pm 8	0,620
Apolipoprotein E [mg/d]	6 \pm 0,4	5 \pm 0,6	0,877
Lp (a)	17 \pm 4	28 \pm 7	0,133

Tab. 4.9.3: Vergleich der Adipozytokine bei HIV-infizierten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
Adiponectin [ng/ml]		4268,9 \pm 414,8	5205,8 \pm 552,0	0,185
Leptin [pg/ml]	Männer (n=46)	4007,4 \pm 528,6	4071,7 \pm 894,8	0,948
	Frauen (n=4)	17290,0 \pm 6710,0	8359,5 \pm 3859,5	0,368
Adiponectin/Leptin Ratio	Männer (n=46)	1,50 \pm 0,23	1,29 \pm 0,30	0,583
	Frauen (n=4)	0,08 \pm 0,01	1,25 \pm 0,49	0,252

Tab. 4.9.4: Vergleich des Glukosestoffwechsels bei HIV-infizierten Patienten zwischen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
Glukose [mmol/l]	0 min	4,7 \pm 0,1	4,4 \pm 1,1	0,383
	120 min	6,3 \pm 0,4	5,4 \pm 0,3	0,100
	AUC [mmol/l \times min]	831,9 \pm 23,2	789,7 \pm 29, 4	0,271
Insulin 0 min [μU/ml]		7,8 \pm 1,2	6,9 \pm 0,7	0,574
Insulin 120 min [μU/ml]		52,3 \pm 7, 5	46,6 \pm 10,3	0,658
AUC Insulin [μU/ml \times min]		7011,3 \pm 726,0	7562,5 \pm 1170, 7	0,674
Proinsulin 0 min [pmol/l]		6,1 \pm 1,24	6,9 \pm 1,4	0,677
Proinsulin 120 min [pmol/l]		42,1 \pm 6,1	44,8 \pm 8,2	0,797
AUC Proinsulin [pmol/l \times min]		3280,1 \pm 338,2	3836,5 \pm 557,4	0,370
Proinsulin to Insulin Ratio	0 min	0,12 \pm 0,02	0,14 \pm 0,02	0,633
	30 min	0,41 \pm 0,01	0,35 \pm 0,07	0,663
	60 min	0,49 \pm 0,04	0,54 \pm 0,12	0,652
	90 min	0,74 \pm 0,08	0,80 \pm 0,11	0,686
	120 min	0,93 \pm 0,09	1,10 \pm 0,13	0,271
C-Peptid 0 min [ng/ml]		2,6 \pm 0,2	2,4 \pm 0,6	0,530
C-Peptid 120 min [ng/ml]		9,7 \pm 0,7	9,8 \pm 1,3	0,937
AUC C- Peptid [ng/ml \times min]		1058,2 \pm 57, 9	1047,7 \pm 116,1	0,928
C-Peptid to Insulin Ratio	0 min	0,47 \pm 0,05	0,35 \pm 0,03	0,135
	30 min	0,34 \pm 0,03	0,15 \pm 0,01	0,379
	60 min	0,40 \pm 0,08	0,18 \pm 0,01	0,448
	90 min	0,42 \pm 0,02	0,26 \pm 0,02	0,558
	120 min	0,50 \pm 0,02	0,24 \pm 0,04	0,411
HOMA Index [mmol \times μU \times ml²],		1,57 \pm 0,21	1,36 \pm 0,16	0,488
Quicki Index		0,38 \pm 0,01	0,37 \pm 0,01	0,811

Tab. 4.9.5: Vergleich des Energiehaushaltes und der Substratoxidation bei HIV-infizierten Patienten zwischen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS	
REE [kcal/24h]	Ruhe		1687,2 \pm 40,1	1682,1 \pm 67,7	0,945
		KG	24,0 \pm 0,5	23,9 \pm 0,8	0,904
		LBM	29,1 \pm 0,6	30,1 \pm 0,7	0,315
	OGTT		1857,6 \pm 47,6	1892,7 \pm 69,3	0,672
		KG	26,7 \pm 0,6	26,9 \pm 0,9	0,807
		LBM	32,1 \pm 0,6	33,9 \pm 0,6	0,056
	Δ		157,5 \pm 31,7	210,6 \pm 35,3	0,293
		KG	2,3 \pm 0,4	3,0 \pm 0,5	0,312
		LBM	2,5 \pm 0,5	3,8 \pm 0,6	0,144
Percent predicted REE [%]	Ruhe	103,6 \pm 1,9	102,8 \pm 3,0	0,801	
	OGTT	115,4 \pm 2,6	115,8 \pm 3,1	0,907	
	Δ	9,9 \pm 1,9	13,1 \pm 2,3	0,298	
RQ	Ruhe	0,78 \pm 0,01	0,77 \pm 0,01	0,463	
	OGTT	0,88 \pm 0,01	0,88 \pm 0,01	0,990	
	Δ	0,10 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01	0,283	
Fettoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,69 \pm 0,08	0,82 \pm 0,08	0,287
		LBM	0,85 \pm 0,09	1,02 \pm 0,10	0,222
	OGTT	KG	0,25 \pm 0,05	0,32 \pm 0,08	0,506
		LBM	0,30 \pm 0,06	0,39 \pm 0,10	0,443
	Δ	KG	0,41 \pm 0,06	0,48 \pm 0,04	0,405
		LBM	0,52 \pm 0,08	0,60 \pm 0,06	0,427
Kohlenhydratoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,52 \pm 0,12	0,46 \pm 0,10	0,751
		LBM	0,63 \pm 0,16	0,59 \pm 0,13	0,843
	OGTT	KG	1,79 \pm 0,15	1,95 \pm 0,11	0,476
		LBM	2,17 \pm 0,20	2,46 \pm 0,15	0,304
	Δ	KG	1,35 \pm 0,13	1,54 \pm 0,08	0,216
		LBM	1,63 \pm 0,16	1,94 \pm 0,11	0,132
Proteinoxidation [mg/kg/min]	KG	1,85 \pm 0,13	1,69 \pm 0,15	0,452	
	LBM	2,22 \pm 0,16	2,13 \pm 0,19	0,713	

4.9.1 Autonomes Nervensystem bei Patienten mit Lipodystrophie-Syndrom

Betrachtet man Patienten mit Lipodystrophie, dann konnten 15 Patienten der Gruppe „low“ und 8 Patienten der Gruppe „high“ zugeordnet werden. Bezüglich der Fettverteilungs- und der Fettstoffwechselstörung sowie der Adipozytokinkonzentration zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS (Tab. 4.9.6- 4.9.8).

Tab. 4.9.6: Vergleich der Fettverteilungsstörungen bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

			low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
BMI [kg/m²]			21,6 \pm 0,6	21,9 \pm 0,3	0,740
Taillenumfang [cm]			83,5 \pm 1,6	86,0 \pm 1,6	0,304
Hüftumfang [cm]			93,8 \pm 0,9	93,3 \pm 0,8	0,709
WHR			0,89 \pm 0,01	0,92 \pm 0,02	0,170
periphere Körperregionen	Fettgewebe	Arme [kg]	5,6 \pm 0,3	5,3 \pm 0,3	0,644
		Beine [kg]	15,9 \pm 0,9	16,2 \pm 0,5	0,840
		Arme + Beine [kg]	3,0 \pm 0,5	3,7 \pm 0,5	0,378
	Bicepshautfalte [mm]		4,1 \pm 0,4	3,8 \pm 0,4	0,674
	Tricepshautfalte [mm]		4,6 \pm 0,4	4,4 \pm 0,4	0,678
	zentrale Körperregion	Fettgewebe am Stamm [kg]		7,6 \pm 0,9	8,6 \pm 0,7
Bauchhautfalte [mm]		13,2 \pm 1,9	13,6 \pm 2,2	,887	
Gesamtfettanteil [kg]			11,5 \pm 1,3	13,3 \pm 1,2	0,364
Prozent des peripheren Fettanteils am Gesamtfettanteil [%]			27,0 \pm 2,4	27,4 \pm 1,8	0,918
Prozent des Gesamtfettanteils am Körpergewicht [%]			16,7 \pm 2,5	20,4 \pm 2,0	0,343
Verhältnis von Stamm zu den peripheren Körperregionen			0,17 \pm 0,03	0,20 \pm 0,02	0,343
Gesamte Muskelmasse [kg]			50,6 \pm 2,2	51,1 \pm 2,2	0,880
Lean body mass (LBM) [kg]			53,8 \pm 2,6	52,4 \pm 2,3	0,724

Tab. 4.9.7: Vergleich der Dyslipidämie bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

	low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
S-Cholesterin [mg/dl]	212 \pm 13	200 \pm 20	0,603
S-Triglyzeride [mg/dl]	259 \pm 36	226 \pm 69	0,647
LDL [mg/dl]	136 \pm 14	137 \pm 21	0,963
HDL [mg/dl]	42 \pm 3	43 \pm 4	0,738
Non HDL-Cholesterol [mg/dl]	170	162	0,715
Apolipoprotein A1 [mg/dl]	145 \pm 8	129 \pm 18	0,382
Apolipoprotein A2 [mg/dl]	30 \pm 1	33 \pm 2	0,160
Apolipoprotein B [mg/dl]	121 \pm 11	108 \pm 11	0,400
Apolipoprotein E [mg/d]	6 \pm 1	6 \pm 1	0,764
Lp (a)	19 \pm 6	30 \pm 8	0,283

Tab. 4.9.8: Vergleich der Adipozytokine bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
Adiponectin [ng/ml]		2467,3 \pm 373,8	4550,4 \pm 1058,2	0,097
Leptin [pg/ml]	Männer (n=17)	4433,5 \pm 778,6	3405,0 \pm 877,4	0,828
	Frauen (n=4)	17290,0 \pm 6710,0	8359,5 \pm 3859,5	
Adiponectin/Leptin Ratio	Männer (n=15)	0,74 \pm 0,16	0,67 \pm 0,13	0,354
	Frauen (n=4)	0,09 \pm 0,01	1,2 \pm 0,49	

Für den Glukosestoffwechsel beobachtete unsere Studie, dass lipodystrophe Patienten, die dem „low ANS“ zugeordnet waren, im Mittel signifikant höhere 2h-Blutzuckerkonzentrationen ($p=0,007$) hatten als Patienten mit einem „high ANS“ und dieses bei gleich hohen Nüchternglukosewerten (Tab. 4.9.9 und Abb. 30). Betrachtete man die Blutzuckeränderungen während des OGTTs, dann zeigte sich, dass bei lipodystrophen Patienten mit erniedrigter ANS-Aktivität der Blutzucker stärker anstieg und dann auf höherem Niveau verblieb als bei Patienten mit erhöhter ANS-Aktivität. Bei den lipodystrophen Patienten hatten 27% eine abnorme Nüchternglukose, 36% eine gestörte Glukosetoleranz und ein Patient sogar einen Diabetes mellitus Typ II, sofern diese Patienten der niedrigen ANS-Aktivität zugeordnet waren. Die Glukosegesamtausschüttung (AUC) während des OGTTs war im Mittel für die Gruppe „low ANS“ deutlich höher als in der „high ANS“-Gruppe. Bei den lipodystrophen Patienten, die der Gruppe „low ANS“ zugehörten, kam es nach Glukosegabe zunächst zu einem geringeren Anstieg der Insulinkonzentration als bei Patienten mit einer erhöhten ANS-Aktivität, wobei sich die Insulinkonzentration nach 2 Stunden dem Insulinniveau der Gruppe „high ANS“ angleich. Die Proinsulin- und C-Peptid-Konzentrationen unterschieden sich dagegen nicht für die beiden Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten 0 und 120 Minuten, wobei die C-Peptidkonzentration bei den Patienten mit erniedrigter ANS-Aktivität langsamer anstieg und erst zum Zeitpunkt 120 Minuten den Wert wie in der Gruppe „high ANS“ erreichte. Die von uns benutzten Insulinresistenz-Indices, HOMA- und Quicki-Index, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

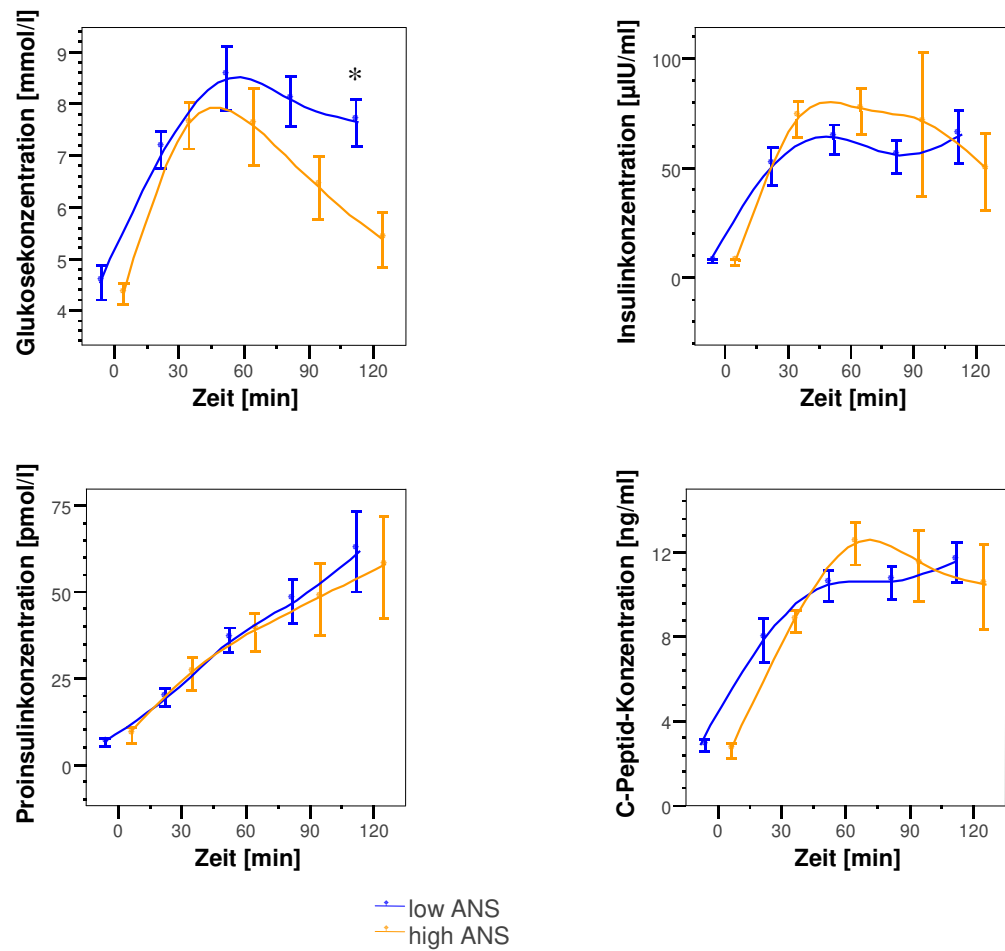
Des Weiteren hatten auch Patienten mit einer erniedrigten ANS-Aktivität einen signifikant erniedrigten Ruheenergieumsatz nach dem 2h-OGTT ($p=0,048$) im Vergleich zu der Gruppe „high ANS“ (Tab.4.9.10).

Tab. 4.9.9: Vergleich der Glukosestoffwechselstörungen bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
Glukose [mmol/l]	0 min	4,6 \pm 0,1	4,7 \pm 0,1	0,743
	120 min	7,6 \pm 0,5	5,4 \pm 0,5	0,007
	AUC [mmol/l \times min]	902,6 \pm 36,3	782,8 \pm 57,2	0,083
Insulin 0 min [μU/ml]		7,7 \pm 1,1	7,4 \pm 1,2	0,839
Insulin 120 min [μU/ml]		64,2 \pm 12,1	48,4 \pm 17,7	0,456
AUC Insulin [μU/ml \times min]		6390,3 \pm 617,7	7379,6 \pm 1485,9	0,487
Proinsulin 0 min [pmol/l]		6,4 \pm 1,2	8,5 \pm 2,3	0,388
Proinsulin 120 min [pmol/l]		61,6 \pm 11,9	57,1 \pm 14,8	0,818
AUC Proinsulin [pmol/l \times min]		4107,3 \pm 538,0	4362,8 \pm 753,4	0,782
Proinsulin to Insulin Ratio	0 min	0,16 \pm 0,05	0,17 \pm 0,04	0,880
	30 min	0,60 \pm 0,20	0,43 \pm 0,15	0,561
	60 min	0,61 \pm 0,06	0,61 \pm 0,18	0,996
	90 min	1,00 \pm 0,15	1,00 \pm 0,18	0,979
	120 min	1,08 \pm 0,15	1,35 \pm 0,17	0,272
C-Peptid 0 min [ng/ml]		2,8 \pm 0,3	2,6 \pm 0,4	0,653
C-Peptid 120 min [ng/ml]		11,5 \pm 1,0	10,4 \pm 2,0	0,567
AUC C- Peptid [ng/ml \times min]		1078,6 \pm 63,9	1168,5 \pm 96,9	0,430
C-Peptid to Insulin Ratio	0 min	0,46 \pm 0,10	0,38 \pm 0,05	0,553
	30 min	0,23 \pm 0,07	0,13 \pm 0,01	0,334
	60 min	0,17 \pm 0,01	0,18 \pm 0,02	0,635
	90 min	0,25 \pm 0,04	0,26 \pm 0,04	0,812
	120 min	0,25 \pm 0,03	0,32 \pm 0,07	0,318
HOMA Index [mmol \times μU \times ml²],		1,63 \pm 0,24	1,56 \pm 0,29	0,864
Quicki Index		0,37 \pm 0,01	0,36 \pm 0,01	0,745

Die mittlere Differenz ist auf der Stufe von $< 0,05$ signifikant.

Abb.30: Verlauf der Glukose-, Insulin-, Proinsulin- und C-Peptid-Konzentration während des OGTTs bei lipodystrophen Patienten, unterteilt zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS.



Die Daten geben den Mittelwert \pm 2 Standardfehler wider.

Tab. 4.9.10: Vergleich des Energiehaushaltes bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS	
REE [kcal/24h]	Ruhe		1549,9 \pm 49,5	1631,1 \pm 140,9	0,602
		KG	23,6 \pm 0,7	24,5 \pm 1,7	0,602
		LBM	28,0 \pm 0,8	30,8 \pm 1,5	0,095
	OGTT		1770,5 \pm 66,6	1854,1 \pm 141,3	0,552
		KG	26,8 \pm 0,9	27,8 \pm 1,5	0,538
		LBM	31,9 \pm 0,9	35,0 \pm 1,0	0,048
	Δ		184,6 \pm 39,5	223,0 \pm 64,4	0,597
		KG	2,8 \pm 0,6	3,4 \pm 0,9	0,615
		LBM	3,3 \pm 0,7	4,3 \pm 1,2	0,455
Percent predicted REE [%]	Ruhe	102,1 \pm 2,5	107,2 \pm 6,1	0,394	
	OGTT	116,8 \pm 3,6	122,0 \pm 5,1	0,399	
	Δ	12,0 \pm 2,5	14,8 \pm 4,2	0,540	
RQ	Ruhe	0,78 \pm 0,01	0,77 \pm 0,01	0,463	
	OGTT	0,88 \pm 0,01	0,88 \pm 0,01	0,990	
	Δ	0,10 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01	0,283	
Fettoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,66 \pm 0,13	0,87 \pm 0,18	0,346
		LBM	0,78 \pm 0,15	1,08 \pm 0,23	0,278
	OGTT	KG	0,20 \pm 0,07	0,34 \pm 0,16	0,462
		LBM	0,24 \pm 0,08	0,42 \pm 0,20	0,423
	Δ	KG	0,45 \pm 0,10	0,48 \pm 0,08	0,884
		LBM	0,55 \pm 0,13	0,59 \pm 0,10	0,798
Kohlenhydratoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,40 \pm 0,16	0,41 \pm 0,14	0,951
		LBM	0,47 \pm 0,19	0,51 \pm 0,18	0,890
	OGTT	KG	1,66 \pm 0,21	1,83 \pm 0,15	0,570
		LBM	1,99 \pm 0,28	2,30 \pm 0,15	0,426
	Δ	KG	1,43 \pm 0,22	1,55 \pm 0,16	0,708
		LBM	1,72 \pm 0,28	1,91 \pm 0,17	0,556
Proteinoxidation [mg/kg/min]	KG	2,04 \pm 0,23	1,83 \pm 0,28	0,551	
	LBM	2,44 \pm 0,28	2,30 \pm 0,36	0,770	

4.9.2 Autonomes Nervensystem bei behandelten Patienten

Auch bei den behandelten Patienten, 25 der Gruppe „low“ und 13 der Gruppe „high“, konnten wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich Fettverteilungs- und Lipidstoffwechselstörung sowie der Adipozytokinkonzentration beobachten (Tab. 4.9.11-4.9.13). Auch hier stellte sich ein gestörter Glukosestoffwechsel heraus, der bei den behandelten Patienten einen signifikant erhöhten 2h-OGTT-Blutzuckerwert ($p=0,041$) zeigte. Nur Patienten mit einer erniedrigten ANS-Aktivität hatten zu 25% eine abnorme Nüchtern-glukose und zu 30% eine gestörte Glukosetoleranz (Tab. 4.9.14).

4.9.11: Vergleich der Fettverteilungsstörungen bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS	
BMI [kg/m²]		22,5 \pm 0,5	22,9 \pm 0,5	0,703	
Taillenumfang [cm]		85,7 \pm 1,7	87,7 \pm 2,1	0,471	
Hüftumfang [cm]		95,8 \pm 1,0	95,9 \pm 1,6	0,968	
WHR		0,89 \pm 0,01	0,92 \pm 0,01	0,278	
periphere Körperregionen	Fettgewebe	Arme [kg]	1,2 \pm 0,2	1,4 \pm 0,1	0,411
		Beine [kg]	2,8 \pm 0,4	3,7 \pm 0,6	0,185
		Arme + Beine [kg]	4,0 \pm 0,5	5,1 \pm 0,7	0,213
	Bicephautfalte [mm]		4,0 \pm 0,3	4,7 \pm 0,6	0,258
	Tricephautfalte [mm]		5,5 \pm 0,7	7,2 \pm 1,2	0,204
	zentrale Körperregion	Fettgewebe am Stamm [kg]	8,1 \pm 0,7	9,8 \pm 1,0	0,150
Bauchhautfalte [mm]		13,4 \pm 1,5	17,5 \pm 2,2	0,132	
Gesamtfettanteil [kg]		12,9 \pm 1,1	15,9 \pm 1,7	0,148	
Prozent des peripheren Fettanteils am Gesamtfettanteil [%]		29,9 \pm 1,9	31,1 \pm 1,9	0,676	
Prozent des Gesamtfettanteils am Körpergewicht [%]		17,1 \pm 1,9	22,3 \pm 1,7	0,078	
Verhältnis von Stamm zu den peripheren Körperregionen		1,7 \pm 0,2	2,2 \pm 0,2	0,078	
Gesamte Muskelmasse [kg]		53,7 \pm 2,0	51,8 \pm 1,7	0,515	
Lean body mass (LBM) [kg]		56,4 \pm 2,1	54,2 \pm 1,8	0,480	

4.9.12: Vergleich der Dyslipidämie bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

	low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
S-Cholesterin [mg/dl]	211 \pm 10	213 \pm 16	0,920
S-Triglyzeride [mg/dl]	232 \pm 26	255 \pm 50	0,655
LDL [mg/dl]	137 \pm 10	138 \pm 13	0,958
HDL [mg/dl]	43 \pm 3	42 \pm 3	0,882
Non HDL-Cholesterol [mg/dl]	167 \pm 10	174 \pm 15	0,746
Apolipoprotein A1 [mg/dl]	146 \pm 11	135 \pm 11	0,418
Apolipoprotein A2 [mg/dl]	33 \pm 2	34 \pm 1	0,223
Apolipoprotein B [mg/dl]	119 \pm 8	118 \pm 9	0,937
Apolipoprotein E [mg/d]	6 \pm 1	6 \pm 1	0,845
Lp (a)	21 \pm 5	33 \pm 9	0,223

4.9.13: Vergleich der Adipozytokine bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
Adiponectin [ng/ml]		3737,1 \pm 489,8	4927,9 \pm 718,0	0,170
Leptin [pg/ml]	Männer (n=32)	4360,0 \pm 714,9	4446,4 \pm 1149,7	0,947
	Frauen (n=4)	17290,0 \pm 6710,0	8359,5 \pm 3859,5	
Adiponectin/Leptin Ratio	Männer (n=30)	1,40 \pm 0,30	1,15 \pm 0,34	0,603
	Frauen (n=4)	0,09 \pm 0,01	1,25 \pm 0,49	

4.9.14: Vergleich der Glukosestoffwechselstörungen bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
Glukose [mmol/l]	0 min	4,5 \pm 0,1	4,5 \pm 0,1	0,854
	120 min	6,9 \pm 0,5	5,5 \pm 0,4	0,041
	AUC [mmol/l \times min]	853,3 \pm 28,1	798,8 \pm 36,6	0,249
Insulin 0 min [μU/ml]		8,5 \pm 1,6	7,8 \pm 0,8	0,741
Insulin 120 min [μU/ml]		59,3 \pm 9,7	54,7 \pm 13,5	0,784
AUC Insulin [μU/ml \times min]		6195,8 \pm 718,0	8825,3 \pm 1470,3	0,080
Proinsulin 0 min [pmol/l]		7,3 \pm 1,6	8,4 \pm 1,7	0,651
Proinsulin 120 min [pmol/l]		47,8 \pm 7,9	54,7 \pm 9,9	0,599
AUC Proinsulin [pmol/l \times min]		3467,5 \pm 626,8	4657,4 \pm 626,8	0,119
Proinsulin to Insulin Ratio	0 min	0,14 \pm 0,03	0,15 \pm 0,03	0,690
	30 min	0,49 \pm 0,12	0,39 \pm 0,09	0,589
	60 min	0,57 \pm 0,05	0,62 \pm 0,17	0,756
	90 min	0,82 \pm 0,10	0,88 \pm 0,14	0,727
	120 min	0,92 \pm 0,11	1,23 \pm 0,16	0,108
C-Peptid 0 min [ng/ml]		2,9 \pm 0,3	2,8 \pm 0,3	0,827
C-Peptid 120 min [ng/ml]		10,6 \pm 0,8	11,0 \pm 1,7	0,840
AUC C- Peptid [ng/ml \times min]		1060,3 \pm 64,2	1295,0 \pm 139,3	0,089
C-Peptid to Insulin Ratio	0 min	0,46 \pm 0,06	0,37 \pm 0,03	0,297
	30 min	0,21 \pm 0,04	0,13 \pm 0,01	0,169
	60 min	0,21 \pm 0,02	0,17 \pm 0,02	0,193
	90 min	0,25 \pm 0,02	0,23 \pm 0,03	0,590
	120 min	0,24 \pm 0,02	0,27 \pm 0,04	0,541
HOMA Index [mmol \times μU \times ml²],		1,70 \pm 0,28	1,57 \pm 0,18	0,736
Quicki Index		0,37 \pm 0,01	0,36 \pm 0,01	0,427

Die mittlere Differenz ist auf der Stufe von $< 0,05$ signifikant.

Beim Ruheenergieumsatz zeigte sich bezogen auf das „lean body mass“, dass behandelte Patienten mit einer erhöhten ANS-Aktivität eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu der Gruppe „low ANS“ sowohl im Nüchternzustand als auch nach 2h-OGTT hatten (Tab. 4.9.15).

4.9.15: Vergleich des Energiehaushaltes bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS. Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

			low ANS	high ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
REE [kcal/24h]	Ruhe		1684,3 \pm 56,1	1677,7 \pm 86,2	0,946
		KG	24,2 \pm 0,6	23,8 \pm 1,0	0,697
		LBM	28,7 \pm 0,5	30,7 \pm 0,9	0,042
	OGTT		1880,2 \pm 60,5	1881,0 \pm 85,9	0,994
		KG	27,1 \pm 0,7	26,7 \pm 1,0	0,762
		LBM	32,1 \pm 0,6	34,5 \pm 0,7	0,017
	Δ		181,4 \pm 22,5	203,3 \pm 42,1	0,620
		KG	2,6 \pm 0,4	2,9 \pm 0,6	0,688
		LBM	3,1 \pm 0,4	3,8 \pm 0,8	0,367
Percent predicted REE [%]	Ruhe		105,4 \pm 2,3	103,7 \pm 3,8	0,684
	OGTT		118,2 \pm 2,9	116,5 \pm 3,5	0,719
	Δ		11,4 \pm 1,4	12,8 \pm 2,7	0,619
RQ	Ruhe		0,78 \pm 0,01	0,76 \pm 0,01	0,420
	OGTT		0,87 \pm 0,01	0,87 \pm 0,01	0,994
	Δ		0,10 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01	0,265
Fettoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,68 \pm 0,11	0,83 \pm 0,11	0,335
		LBM	0,79 \pm 0,12	1,06 \pm 0,13	0,143
	OGTT	KG	0,27 \pm 0,07	0,33 \pm 0,10	0,675
		LBM	0,31 \pm 0,08	0,41 \pm 0,13	0,487
	Δ	KG	0,37 \pm 0,08	0,47 \pm 0,05	0,317
		LBM	0,45 \pm 0,09	0,62 \pm 0,07	0,184
Kohlenhydratoxidation [mg/kg/min]	Ruhe	KG	0,48 \pm 0,15	0,42 \pm 0,11	0,795
		LBM	0,58 \pm 0,18	0,55 \pm 0,15	0,917
	OGTT	KG	1,61 \pm 0,17	1,85 \pm 0,13	0,309
		LBM	1,93 \pm 0,21	2,41 \pm 0,18	0,122
	Δ	KG	1,25 \pm 0,18	1,50 \pm 0,11	0,234
		LBM	1,49 \pm 0,21	1,94 \pm 0,15	0,094
Proteinoxidation [mg/kg/min]	KG		2,01 \pm 0,17	1,68 \pm 0,19	0,223
	LBM		2,39 \pm 0,20	2,17 \pm 0,24	0,492

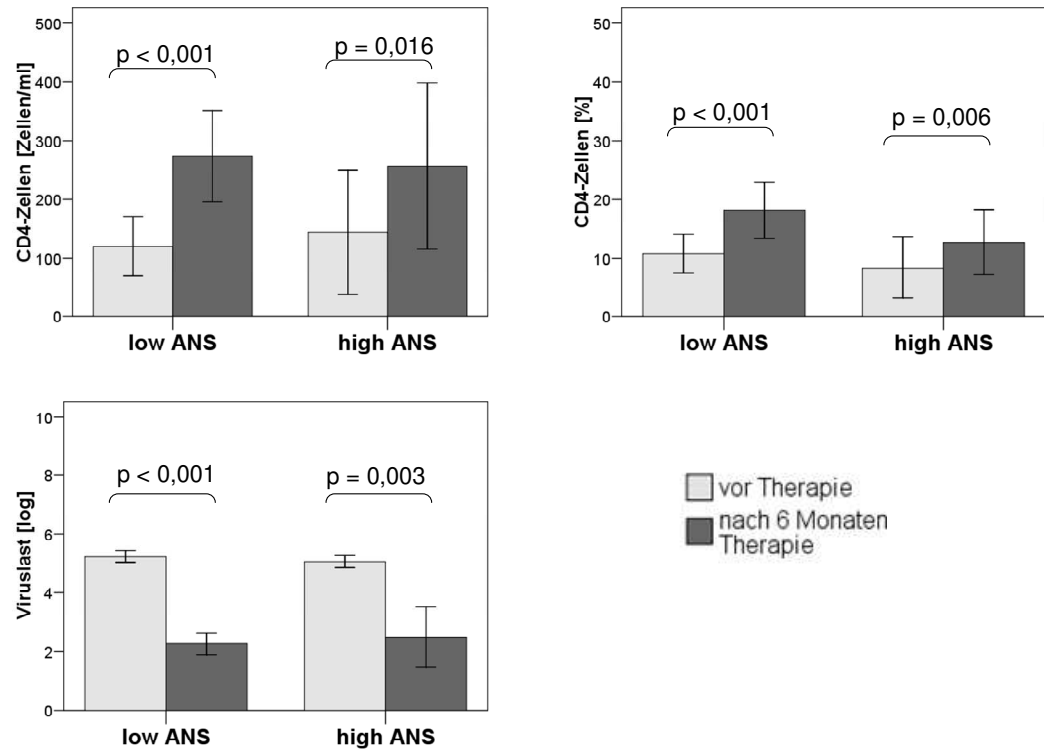
4.9.3 Autonomes Nervensystem und immunologische Antwort auf antiviraler Therapie

Bei den behandelten Patienten zeigten sich für die immunologischen und virologischen Parameter in den Zeiträumen vor HAART und sechs Monate danach keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „low“ und „high“ ANS (Tab. 4.9.15). Das Ansprechen auf die Therapie bezüglich der CD4-Zellzahl und der Viruslast war unabhängig von ihrer Zugehörigkeit zu den beiden ANS-Gruppen gleich gut (Abb.31).

Tab. 4.9.16: Vergleich der immunologischen Parametern zwischen „low“ und „high“ ANS . Die Daten geben den Mittelwert \pm Standardfehler an.

		Low ANS	High ANS	Signifikanz zwischen low und high ANS
Vor Therapie	CD 4 Zellen [Zellen/ml]	120,4 \pm 25,4	144,1 \pm 53,2	0,650
	CD 4 Zellen [%]	10,8 \pm 1,7	8,4 \pm 2,7	0,430
	Viruslast (log)	5,2 \pm 0,1	5,1 \pm 0,1	0,357
Nach 6 Monaten	CD 4 Zellen [Zellen/ml]	273,4 \pm 38,8	277,5 \pm 67,8	0,955
	CD 4 Zellen [%]	17,9 \pm 2,3	14,1 \pm 2,9	0,326
	Viruslast (log)	2,3 \pm 0,2	2,5 \pm 0,3	0,584

Abb.31: Vergleich des Ansprechens der Therapie bezüglich der Parameter CD4-Zellen und der Viruslast zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS bei behandelten Patienten.



Die Daten geben den Mittelwert und den Standardfehler (± 2 SE) wieder. **Die mittlere Differenz bezüglich der einzelnen gemessenen immunologischen bzw. virologischen Parameter ist zwischen vor Therapie und nach 6 Monaten Therapie auf der Stufe von < 0,05 signifikant.**

5. Diskussion:

5.1 Das Lipodystrophie-Syndrom

Mit der Einführung der HAART verbesserte sich sowohl die Morbidität als auch die Mortalität HIV-positiver Patienten, doch kam es gleichzeitig zum Auftreten des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms. Dieses Syndrom wurde ursprünglich von Carr et al. als Fettverteilungsstörung mit peripherem Fettverlust und intraabdominellem Fettgewinn, Dyslipidämie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus beschrieben [16].

Die „Fat Redistribution and Metabolic Changes in HIV Infection“ (FRAM)-Studie konnte aufzeigen, dass bei 425 HIV-positiven Patienten im Vergleich zu einer HIV-negativen Kontrollgruppe keine Assoziation zwischen peripherer Lipodystrophie und zentraler Lipohypertrophie bzw. Erhöhung des viszeralen Fettgewebes besteht, so dass ein peripherer Fettverlust nicht unabdingbar zu einem intraabdominellen Fettgewinn führen muss [26]. Dieses konnte z.B. von Mulligan et al. bestätigt werden [175]. Auch unsere Studie beobachtete, dass im Mittel Patienten mit Lipodystrophie relativ zu unbehandelten und behandelten Patienten ohne Lipodystrophie einen peripheren Fettverlust an den Extremitäten bei fast gleich bleibender Fettgewebsmasse am Stamm hatten, wobei eine Unterscheidung zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe nicht möglich war.

Die von Carr et al. ursprünglich beschriebene Assoziation zwischen peripherem Fettgewebsverlust und abdominellem Fettgewinn könnte damit in Frage gestellt zu sein. Hierbei muss man aber beachten, dass die Fettverteilung altersabhängig und individuell verschieden ist, was für die Kontrollgruppe unbedingt berücksichtigt werden muss. Nur bei Carr wurde dieses weitgehend beachtet. Die FRAM-Studie benutzte eine Kontrollgruppe aus einer anderen älteren Studie, die sich mit kardiovaskulären Risikofaktoren befasste. Deshalb hatte diese Kontrollgruppe bei gleicher Altersverteilung im Mittel ein größeres

Gewicht und einen höheren BMI-Wert, was aber die Aussage der FRAM-Studie nur relativiert.

Bewährt hat sich zur Beschreibung dieser Verteilungsstörung die Angabe des Verhältnisses von Fettgewebe am Stamm zu Fettgewebe in den peripheren Körperregionen [175]. Unter diesem Gesichtspunkt nimmt in unserer Studie dieses Verhältnis bei Patienten mit Lipodystrophie gegenüber Patienten ohne Lipodystrophie signifikant zu.

Die im Lipodystrophie-Syndrom beschriebene Insulinresistenz, die sich als eine verminderte Antwort auf Insulin in insulinsensiblem Gewebe darstellt, wurde in unserer Studie unter anderem anhand eines oralen Glukosetoleranztestes (OGTT) eingeschätzt. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit Lipodystrophie zwar im Mittel noch einen normoglykämischen Nüchtern- und 2h-OGTT-Glukosewert hatten, aber die 2h-Blutzucker-, 2h-Proinsulin- und 2h-C-Peptid-Werte im Vergleich zu unbehandelten Patienten signifikant erhöht waren. Der HOMA-Index, mit dem sowohl das kardiovaskuläre Risiko als auch die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei seronegativen Personen abgeschätzt werden kann [171;178;179], war in allen drei Gruppen im Mittel unter der 75. Perzentile. Damit konnte in unserer Untersuchung entgegen anderer Studien kein erhöhter HOMA-Index gesehen werden [178]. Obwohl wir in unserer Studie für die drei Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich den Parametern der Insulinresistenz wie Nüchterninsulinkonzentration und HOMA-Index aufzeigen konnten [171;179], hatten doch Patienten mit Lipodystrophie zu 29% eine Insulinkonzentration oberhalb der 75. Perzentile und 26% einen erhöhten HOMA-Index. Des Weiteren ist es interessant, dass das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin, ein Indikator für eine β -Zellen-Dysfunktion [180;181], bei Patienten mit Lipodystrophie deutlich höher lag als bei unbehandelten Patienten. Obwohl die Proinsulinausschüttung gesteigert war, unterschied sich die Insulinsekretion nicht signifikant im Vergleich zu unbehandelten Patienten, beides gemessen als AUC während des OGTTs. Hierbei zeigte das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin vor Beginn des OGTTs keinen signifikanten Unterschied für die drei

Patientengruppen; in der Folgezeit lagen die Werte für lipodystrophe Patienten im Mittel immer höher und unterschieden sich dann in der 90. Minute signifikant. Die vermehrte Ausschüttung von Proinsulin bei Insulinresistenz kann entweder durch eine nicht mehr ausreichende Spaltungskapazität im Pankreas oder durch eine gestörte Reifung der Insulingranula unter Hyperstimulation der β -Zellen zustande kommen. Als Folge erhöht sich das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin. Dieser erhöhte Proinsulin zu Insulin Quotient wurde auch in anderen Studien bei insulinresistenten HIV-negativen Patienten gesehen, bei denen man diese Auffälligkeit als eine frühe Beeinträchtigung des Insulinstoffwechsels vermutete [58;182-185]: Vieles spricht dafür, dass es bei einer Glukosestimulation zu einer Ausschüttung unreifen Insulins kommt. Bei HIV-positiven Patienten unter HAART konnte ebenfalls ein solches auffälliges Verhältnis von Proinsulin zu Insulin beobachtet werden [41;64]. Es wird vermutet, dass bei der Entwicklung eines nichtinsulinabhängigen Diabetes bei Kaukasiern mit gestörter Glukosetoleranz die β -Zellen-Dysfunktion eine weitaus wichtigere Rolle spielt als die Insulinresistenz selbst [186]. Dieses könnte die Theorie von Saad et al. bestätigen, der die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II in einem „Zwei Stufen Modell“ beschrieb: Hierbei ist die erste Stufe der Übergang von einer normalen zu einer gestörten Glukosetoleranz durch Auftreten einer Insulinresistenz und die zweite Stufe der Übergang von gestörter Glukosetoleranz zum Diabetes mellitus Typ II, bedingt durch die Entwicklung der β -Zellen-Dysfunktion [187].

In unserer Studie hatten 25% der lipodystrophen Patienten eine gestörte Glukosetoleranz und 6% sogar einen nicht vorher diagnostizierten Diabetes mellitus. Für ein Gesamtkollektiv von 71 HIV-positiver Patienten konnte Hadigan et al. eine Prävalenz von 35% für eine gestörte Glukosetoleranz und 7% für einen nicht vorher diagnostizierten Diabetes mellitus zeigen [178]. In einer longitudinalen Studie über einen Zeitraum von drei Jahren zeigte sich, dass Diabetes mellitus 3,1- mal häufiger bei HIV-positiven Patienten unter HAART auftritt als in der Kontrollgruppe [52]. Bei HIV-negativen Patienten

ist die Glukoseintoleranz mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [178;179].

Neben den zusätzlichen bekannten Risikofaktoren wie genetische Veranlagung [188], fehlende körperliche Betätigung und Adipositas spielen auch spezifische proinflammatorische Effekte des HI-Virus [189], direkte Effekte der HAART [54;143;147;148;190] sowie indirekte Konsequenzen des Lipodystrophie-Syndroms eine Rolle als Ursache der Insulinresistenz [32;139;191].

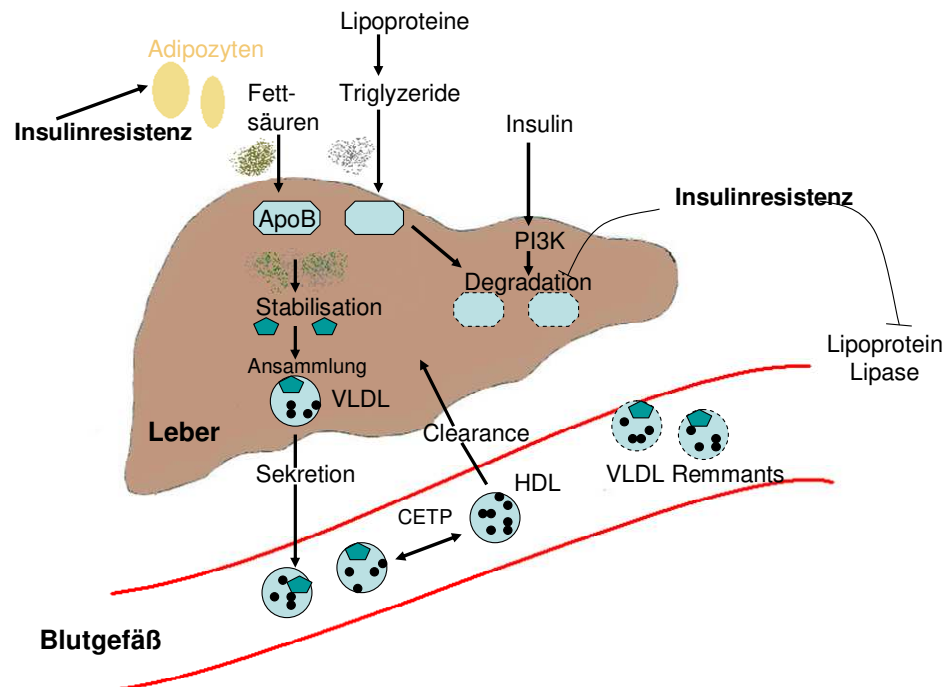
Eine weitere wichtige Komponente im Lipodystrophie-Syndrom ist die Dyslipidämie mit Hypercholesterinämie, erniedrigter HDL-Konzentration und Hypertriglyzeridämie, wobei in unserer Studie letztere mit 65% in der Gruppe der Patienten mit Lipodystrophie relativ zu denen ohne Lipodystrophie signifikant erhöht war. Diese Hypertriglyzeridämie, die besonders mit den Proteaseinhibitoren assoziiert ist, könnte auch mit dem Lipodystrophie-Syndrom selbst in Verbindung stehen [16;80;178]. In unserer Studie war die Hypertriglyzeridämie nicht mit der Anwendung von Proteaseinhibitoren und mit dem Lipodystrophie-Syndrom assoziiert, wohl aber mit HAART an sich. Damit ist die Hypertriglyzeridämie nicht spezifisch für das Lipodystrophie-Syndrom, sondern spezifisch für die antiretrovirale Therapie. Der in unserer Studie nicht gefundene Zusammenhang zwischen Hypertriglyzeridämie und der Anwendung von Proteaseinhibitoren könnte an unserer geringen Patientenzahl liegen.

In unserer Untersuchung spielte die erniedrigte HDL-Konzentration in der Gruppe der unbehandelten Patienten eine weitaus bedeutendere Rolle als bei den lipodystrophen Patienten mit einer Prävalenz zwischen 43-79%, je nach benutztem Grenzwert. Dieses wurde in anderen Studien bestätigt, die zeigten, dass die HDL-Konzentration bei HIV-positiven Patienten mit geringer CD4⁺-T-Zahl und vermehrter Immunaktivierung erniedrigt war [192]. Unter Behandlung mittels HAART, insbesondere mit dem Wirkstoff Nevirapin [85], erholte sich die HDL-Konzentration.

Interessanterweise zeigte unsere Studie bei lipodystrophen Patienten eine signifikante negative Korrelation zwischen der Triglyzerid- und der HDL-Konzentration, während eine andere Untersuchung eine solche Korrelation bei Patienten unter HAART nicht beobachten konnte [193]. Der in unserer Studie gezeigte Zusammenhang könnte sich dadurch erklären lassen, dass die Insulinresistenz sowohl zu einer Hypertriglyzeridämie als auch zu einer Beeinträchtigung des HDL-Stoffwechsels beitragen kann (Abb.31). Triglyzeride können in der Leber aus freien Fettsäuren, durch die Aufnahme von Triglyzerid angereichertem VLDL, IDL und Chylomicron-Abbauprodukten sowie durch eine de novo Synthese entstehen. Man geht davon aus, dass es schon zu Beginn einer Insulinresistenz zu einem Anstieg freier Fettsäuren durch eine möglicherweise nicht durch Insulin gehemmten Lipolyse und einer mangelhaften Speicherung in den Adipozyten kommt. Diese freien Fettsäuren werden zur Leber transportiert, wodurch sich einerseits der Triglyzeridspiegel erhöht, und sich dort andererseits zusammen mit ApoB, dem Hauptbestandteil von VLDL, vermehrt VLDL Partikel bilden. Verstärkt wird dieser Vorgang durch die Insulinresistenz-bedingte Reduzierung des normalerweise durch Insulin geförderten Abbaus von ApoB. Gleichzeitig führt die Insulinresistenz zu einer Reduktion der Lipoprotein-Lipase, die geschwindigkeitslimitierend für die Clearance der triglyzeridreichen Lipoproteine ist. Dadurch kommt es nicht zu einer Verminderung überschüssiger Triglyzeride aus dem Kreislauf. Folglich entsteht bei Insulinresistenz eine Hypertriglyzeridämie durch eine Kombination von ansteigender VLDL-Produktion und einer abnehmenden VLDL-Clearance. Diese Hypertriglyzeridämie beeinflusst auch den HDL-Stoffwechsel: Das „Cholesterylester transfer protein“ (CETP) vermittelt den Austausch zwischen Cholesterylester des HDL und Triglyzeriden des VLDL, wodurch triglyzeridreiches HDL entsteht, welches insbesondere als Substrat für die bei Insulinresistenz erhöhte hepatische Lipase dient. Deshalb kommt es zu einer verstärkten HDL-Clearance aus dem Kreislauf. Die Folge dieses Prozesses ist eine erniedrigte HDL-Konzentration [194]. Isotopenuntersuchungen in vivo zur Wirkung von Proteaseinhibitoren konnten einen drastisch erhöhten Umsatz freier Fettsäuren mit erhöhter

Lipolyse und eingeschränkter triglyzeridreicher VLDL- und Chylomikronen-Clearance beobachten [138]. Weiterhin konnte in in-vitro Experimenten gezeigt werden, dass Saquinavir, Indinavir und Ritonavir über eine Inhibition humaner Proteasomen den Abbau von ApoB beeinflussen und dass es dann unter hohen Fettsäurespiegeln zur vermehrten zellulären Ausschüttung von ApoB kommt [195]. In unserer Studie waren dagegen die ApoB-Konzentrationen bei lipodystrophen Patienten gegenüber unbehandelten Patienten nicht signifikant erhöht.

Abb. 32: Lipidstoffwechsel bei Insulinresistenz



Interessanterweise zeigte unsere Untersuchung ausschließlich bei lipodystrophen Patienten eine negative Korrelation zwischen der nüchtern Insulin-, Proinsulin-, C-Peptid-Konzentration sowie HOMA- und Quicki-Index, also dem Parameter der Insulinresistenz, und der HDL-Konzentration, was dafür spricht, dass die Änderung im HDL-Stoffwechsel durch die Insulinresistenz bedingt wird. Bislang wurde durch eine Querschnittsstudie bei lipodystrophen Patienten nur eine Korrelation zwischen der glukose-stimulierten Insulin- und

der Triglyzerid-Konzentration gezeigt und eine hepatische Überproduktion der VLDL als Ursache vermutet [114].

Das Lipodystrophie-Syndrom beeinflusst auch den Energiehaushalt: Hierbei zeigte unsere Studie, dass Patienten mit Lipodystrophie nach Glukosestimulation einen im Mittel geringeren, aber signifikanten Anstieg der Glukoseoxidation im Vergleich zu unbehandelten Patienten hatten. Dabei unterschieden sich die Ruhewerte und die Werte nach Stimulation für die Fett- und die Glukoseoxidation im Mittel noch nicht signifikant zwischen den drei Gruppen. Betrachtet man nur die beiden Gruppen unbehandelte und behandelte Patienten, dann zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Glukoseoxidation nach 2h-OGTT. Eine Verminderung der glukosestimulierten Glukoseoxidation bei allen behandelten Patienten, aber auch bei der Teilmenge Patienten mit Lipodystrophie, lässt vermuten, dass eine schlechtere Umstellung von der Lipidmetabolisierung zu Kohlenhydratmetabolisierung vorliegt, die entweder durch eine nicht genügend vorhandene Glukosekonzentration in den Zellen oder durch eine Störung der Metabolisierung selbst zustande kommt. Eine Verminderung der insulinstimulierten Glukoseoxidation und eine Abschwächung der insulinstimulierten Hemmung der Lipidoxidation wurden schon bei HIV-negativen Patienten mit Insulinresistenz und Diabetes Typ II gezeigt [196;197].

Haugaard et al. beobachteten in ihrer Studie, dass normoglykämische lipodystrophe Patienten neben einer hepatischen und peripheren Insulinresistenz auch eine reduzierte Glukoseoxidation sowie eine erhöhte Fettoxidation im Vergleich zu normoglykämischen, aber nicht lipodystrophen Patienten und unbehandelten Patienten aufwiesen. Dabei korrelierten die metabolischen Glukosestoffwechselstörungen sehr stark mit der Fettverteilungsstörung, und dieses unabhängig vom Lebensalter und der gesamten Fettmasse bei diesen Patienten [84]. Auch Behrens et al. fanden bei 6 lipodystrophen Patienten eine Abnahme der insulinstimulierten Glukoseoxidation im Vergleich zu behandelten Patienten unter HAART sowie unbehandelten Patienten [32].

In unserer Studie konnten wir einen negativen Zusammenhang zwischen der Fettoxidation in Ruhe und dem Verhältnis von Fettgewebe am Stamm zu Fettgewebe in den peripheren Körperregionen beobachten, und dabei eine Korrelation zwischen Fettoxidation in Ruhe und Fettverteilungsstörung aufzeigen. Diese Veränderung im Lipidstoffwechsel war nicht assoziiert mit einer alleinigen Änderung des Fettgehaltes am Stamm oder in der Peripherie, sondern zeigte sich nur bei einem auffälligen Verhältnis der Fettverteilung. Es ist also das Muster der Fettverteilungsstörung für die Änderung des Lipidmetabolismus entscheidend. Durch die negative Korrelation zwischen der Fettoxidation in Ruhe und der Fettverteilungsstörung haben lipodystrophe Patienten mit einer ausgeprägten Fettverteilungsstörung zusätzlich zu ihrer schlechteren Umstellung auf Glukoseoxidation nach Stimulation auch eine eingeschränkte Fettoxidation in Ruhe, so dass sie in zweifacher Weise benachteiligt sind.

Der in unserer Studie gemessene Ruheenergieumsatz bezogen auf das Körpergewicht und das „lean body mass“ war, wie in den meisten Studien für Patienten mit Lipodystrophie, unverändert [77;83;198]. Unser Befund widerspricht scheinbar dem Konzept von Kosmiski et al., die als Kennzeichen des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms einen Hypermetabolismus, insbesondere unter PI-Therapie [79-81], sahen, der im Zusammenhang mit dem Verlust von subkutanem Fettgewebe steht, ein Organsystem, das bis zu 85% der gesamten Fettmasse bei normalgewichtigen Probanden ausmacht [199]. Um den durch die Fettverteilungsstörung bedingten Verlust auszugleichen, kommt es zu einer Fettakkumulation, insbesondere von Triglyzeriden [139], im Nicht-Fettgewebe wie Leber und Skelettmuskulatur mit metabolischen Konsequenzen, insbesondere der Insulinresistenz. Durch diese Fettanreicherung kann beträchtliche Energie produziert werden [200]. Kosmiski et al. postulieren daraus eine Erhöhung der REE als chronische und adaptive Antwort, die die Unfähigkeit zeigt anfallende, für dieses Syndrom spezifische, Triglyzeride zu speichern [79].

Dieses von Kosmiski et al. vorgeschlagene Modell hat zunächst nur den Wert einer Arbeitshypothese und ist bisher nicht wirklich bewiesen, so dass man unser Studienergebnis eines nicht veränderten REE bei lipodystrophen Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten und behandelten Patienten ohne Lipodystrophie nicht in Frage stellen muss.

Zusätzlich zum Lipidstoffwechsel und zur Substratmetabolisierung konnte in unserer Studie beobachtet werden, dass bei Patienten mit Lipodystrophie das Verhältnis von Adiponectin zu Leptin sowohl mit den Parametern der Insulinresistenz als auch mit der HDL-Konzentration, als dem von uns vermuteten Prädiktor der Insulinresistenz, korrelierte, wobei aber entgegen anderer Untersuchungen [95;98;114;115;198] die Adipozytokine für sich genommen nicht im Zusammenhang mit den metabolischen Veränderung des Lipodystrophie-Syndroms selbst standen. Das Verhältnis von Adiponectin zu Leptin, ein Verhältnis, das von Vigouroux et al. bei lipodystrophen Patienten als guter Marker postuliert wurde [99], besitzt den Vorteil, dass es eine Relation zwischen den Hormonen verkörpert, die die Insulinsensitivität, den Lipid- und Glukosestoffwechsel widerspiegelt, und das unabhängig von der jeweiligen Körperfettmasse [99]: Hier zeigten sich bei 89 lipodystrophen männlichen Patienten eine Korrelation zwischen der zuvor genannten Ratio und dem BMI, der WHR, der Triglyzerid-, nüchtern Glukose- und Insulin-Konzentration sowie des Quicki-Index. Die Höhe der Ratio resultierte in unserer Studie aus einer signifikanten Hypoadiponectinämie bei lipodystrophen Patienten bei ungefähr gleich hoher, aber nicht signifikant unterschiedlicher, Leptinkonzentration in allen drei Gruppen. Die von uns beobachtete Hypoadiponectinämie bei Patienten mit Lipodystrophie wurde schon in vielen Studien beschrieben [95;98], und war unabhängig von dem Lebensalter, der Leptinkonzentration, der antiviralen Therapie sowie der Schwere der Erkrankung selbst. Die erniedrigte Adiponectinämie wird wahrscheinlich durch den Verlust von subkutanem Fettgewebe verursacht, das ein wichtiger Ort für die Produktion für dieses Hormon ist und eine höhere Expression aufweist als das viszerale Fettgewebe [93]. Die in unserer Studie bestimmten - im Mittel

gleich hohen -Leptinkonzentrationen bei allen drei Patientengruppen wurden auch in verschiedenen Untersuchungen zwischen lipodystrophen und HIV-negativen Probanden beobachtet [99;116]. Andere Studien fanden dagegen signifikant erhöhte Leptinspiegel [198], die als Leptinresistenz bei Lipohypertrophie oder als eine Überproduktion von vermehrten Adipozyten gedeutet wurden [115]. Diese Erklärung steht scheinbar im Widerspruch zu unserer Studie, da durch den signifikanten Gesamtfettverlust an sich die Quelle an Leptin reduziert ist. Dieses könnte aber entweder durch eine gesteigerte Synthese und Ausschüttung von Leptin durch noch vorhandenen Adipozyten ausgeglichen werden oder es könnte eine Leptinresistenz auf der Ebene der Leptinrezeptoren bestehen, die den Mangel an Leptin ausgleicht oder sogar erhöhen kann. Betont werden muss an dieser Stelle, dass auch erniedrigte Leptinkonzentrationen bei Patienten mit Lipodystrophie und bei nicht infizierten Probanden beschrieben wurden, was als Hinweis für den subkutanen Fettverlust bewertet werden kann [114;115].

Während die Leptinkonzentration in unserer Studie im Gegensatz zu anderen Untersuchungen keine Korrelation zum Lipid- und Glukosestoffwechsel zeigte, konnten wir bei dem Gesamtkollektiv HIV-positiver Patienten einen Zusammenhang mit BMI und gesamter Fettmasse nachweisen, wobei andere Arbeiten auch noch eine Korrelation zur WHR demonstrierten [198].

5.2 Das Lipodystrophie-Syndrom und das metabolische Syndrom

Das Lipodystrophie-Syndrom ähnelt sehr stark der Konstellation des metabolischen Syndroms. Es ist ein Cluster kardiovaskulärer Risikofaktoren mit folgenden Komponenten: Intraabdominelle Fettsucht, Dyslipidämie, Insulinresistenz und arterielle Hypertonie.

Unsere Studie zeigte, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei den Patienten mit Lipodystrophie in Abhängigkeit von den zugrunde gelegten fünf verschiedenen Definitionen zwischen 10-36% lag. Die unterschiedlichen Prävalenzen hingen von den jeweils geforderten Hauptkriterien ab. So erfüllten zum Beispiel nach der WHO- und EGIR-Definition 36% bzw. 27% der

Patienten mit einer Übereinstimmung von 92% die Kriterien dieser Einteilungen, da sie beide als Hauptkriterium die Insulinresistenz fordern. Benutzte man dagegen die auffällige Anthropometrie als Hauptkriterium (IDF bzw. ACE), dann zeigte sich in unserer Studie mit einer Übereinstimmung von 89% eine deutlich niedrige Prävalenz (19% bzw. 10%) für lipodystrophe Patienten. Dabei stimmten aber die durch die unterschiedlichen Hauptkriterien, zum Beispiel die nach der WHO- bzw. nach ACE-Definition, auffälligen Patienten nicht überein. Nutzte man dagegen die NCEP ATP III-Definition, die keine Hauptkriterien einsetzt, dann konnte Samaras et al. in einer Studie mit 800 HIV-positiven Patienten eine Übereinstimmung von 85% für auffällige Patienten nach dieser Definition und nach der IDF-Definition aufzeigen [201]. Eine Aussage, die auch unsere Studie bestätigte.

Bislang konnten die meisten Studien für das ausgewählte Kollektiv HIV-positiver Patienten eine Prävalenz des metabolischen Syndroms von 18-24% aufzeigen [100;201-203], eine Prävalenz, die kaum von der in der amerikanischen Allgemeinbevölkerung abweicht (24%) [127]. Samaras et al. fanden bei lipodystrophen Patienten sogar nur eine Prävalenz von 18% nach der NCEP ATP III bzw. der IDF Definition [201]. Das ist insofern erstaunlich, da man bei einem Patientenkollektiv aus Patienten mit Lipodystrophie durch die hier vorhandene intraabdominelle Fettsucht, Dyslipidämie und Insulinresistenz eine deutlich erhöhte Prävalenz hätte vermuten können.

Eine dieser Vermutung entsprechende erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms relativ zur amerikanischen Allgemeinbevölkerung zeigten bislang nur zwei italienische Studien, und zwar ausschließlich für HIV-infizierte Patienten: Ca. 40% nach der Definition von EGIR bzw. 45% nach NCEP ATP III [130;204].

In unserer Untersuchung erfüllte der überwiegende Teil der lipodystrophen Patienten die Definitionen des metabolischen Syndroms anhand ihrer Dyslipidämie sowie ihrer arteriellen Hypertonie, weniger anhand ihrer auffälligen Anthropometrie (erfasst überwiegend über den Taillenumfang), sowie einer Glukosestoffwechselstörung (indiziert meist über eine nüchtern

Hyperglykämie). Zwei weitere Studien [131;203] konnten diesen Sachverhalt, dass die Dyslipidämie und die arterielle Hypertonie mehr im Vordergrund standen als die intraabdominelle Adipositas und die Glukosestoffwechselstörung, bestätigen.

Für die in unserer Studie auch für die Lipodystrophie bedeutsame arterielle Hypertension, konnte in einer Untersuchung mit 42 lipodystrophen Patienten eine signifikante Blutdruckerhöhung gezeigt werden [205], wobei im Gegensatz zu den Patienten ohne Lipodystrophie diese Patienten in 71% einen erhöhten systolischen und in 43% einen erhöhten diastolischen Blutdruck hatten. Ein solcher signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden, was aber im Einklang steht mit einer norwegischen Studie, in der sich ebenfalls kein Unterschied des arteriellen Blutdruckes für Patienten ohne Therapie, Patienten unter HAART und einer HIV- negativen Kontrollstudie zeigte [206].

Bei der in unserer Untersuchung weniger auffälligen Anthropometrie konnten wir beobachten, dass der mit einem kardiovaskulären Risiko verbundene Taillenumfang sich nicht zwischen den drei Gruppen signifikant unterschied, obwohl er an sich besser mit dem kardiovaskulären Risiko und der viszeralen Adipositas verknüpft ist als die WHR [207;208], ein Parameter, der an sich die Fettverteilungsstörung beschreibt. Dagegen zeigte die WHR bei lipodystrophen Patienten eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu den unbehandelten Patienten.

Die Untersuchung des Taillenumfanges korrelierte gut mit dem Fettgewebe am Stamm (gemessen mittels DEXA-Scan), so dass dieses durch den einfach zu messenden Taillenumfang gut repräsentiert werden kann.

In unserer Studie war die Prävalenz des metabolischen Syndroms nicht mit der Medikamenteneinnahme assoziiert, so wie es von zwei Studien beschrieben wurde, bei denen die Einnahme von Kaletra (Lopinavir/Ritonavir) und Didanosin (ddI) mit der Höhe der Prävalenz des metabolischen Syndroms korrelierte [131;203].

In einigen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das kardiovaskuläre Risiko mit steigender Anzahl vorhandener Risikofaktoren ansteigt [209-212],

wobei aber die einzelnen Risikofaktoren ein unterschiedliches Gewicht besitzen: Zwei Studien fanden heraus, dass eine Glukosestoffwechselstörung, ein erniedrigtes HDL und eine Hypertension signifikant stärker das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen, als eine intraabdominelle Adipositas oder aber auch eine Hypertriglyzeridämie [213;214]. In unserer Studie hatten in Abhängigkeit von den fünf verschiedenen Definitionen 5-24% der lipodystrophen Patienten jeweils ein Kriterium mehr als die minimal erforderliche Anzahl an Kriterien. Die überwiegenden Symptome waren die Hypertriglyzeridämie mit meist erniedrigter HDL-Konzentration und eine arterielle Hypertension.

Das metabolische Syndrom umfasst nicht alle derzeit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, familiärer Hintergrund, sportliche Betätigung, Geschlecht und Alter sowie zusätzliche Parameter wie das Gesamtcholesterin einschließlich LDL-Cholesterin, aber auch pro-inflammatorische und prothrombotische Marker wie CRP [215-217] und Adiponectin [218-220], wobei die Hypertriglyzeridämie, als wesentlicher Bestandteil des metabolischen Syndroms, sich nicht als etablierter unabhängiger Risikofaktor erwiesen hat. Zwei Studien fanden widersprüchliche Aussagen für den kardiovaskulären Risikofaktor Hypertriglyzeridämie; eine zeigte ein relatives Risiko bei Männern von 1,1 und bei Frauen von 1,4 [221] während die andere keine Assoziation finden konnte [222].

Ein weiterer Schwachpunkt der Klassifikation des metabolischen Syndroms ist die Festlegung der Grenzwerte der einzelnen Kriterien. Es gibt nur zwei Studien, die sich mit der Festlegung der Grenzwerte auseinandersetzen: Ein Taillenumfang von über 102 cm erhöhte das kardiovaskuläre Risiko deutlich mehr als ein Umfang von nur 94 cm [119] und ein Nüchternglukosewert von 5,6 mmol/l statt 6,1 mmol/l erhöhte nur die Anzahl der Patienten mit der Definition Hyperglykämie, führte aber nicht zu einem gesteigerten individuellen Risiko [211].

Auffallend war zusätzlich, dass ein sehr großer Anteil (27-43%) der lipodystrophen Patienten in unserer Studie nur knapp die erforderlichen Kriterien

des metabolischen Syndroms verfehlte. Dabei bleibt selbstverständlich unklar, ob diese Patienten tatsächlich schon auf der Schwelle des metabolischen Syndroms standen und dieses in absehbarer Zeit auch erreichen würden, oder ob sie in diesem Stadium ohne Risiko auf ein späteres metabolisches Syndrom verharren. In Studien von HIV-positiven Patienten konnten die Häufigkeiten von Patienten auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom mit 40% bzw. 51% beobachtet werden [201;203].

Bislang konnte die große internationale Studie „Data Collection on Adverse Events from Anti-HIV Drugs“ (D:A:D) mit fast 24.000 HIV-positiven Patienten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2001 zeigen, dass ein erhöhtes relatives Myokardinfarkttrisiko von 26% pro Jahr während der ersten vier bis sechs Jahre unter HAART vorliegt. Es hängt signifikant vom höheren Lebensalter, Nikotinkonsum, kardiovaskulären Vorerkrankungen, dem männlichen Geschlecht, erhöhten Cholesterin- bzw. Triglyzerid-Konzentrationen und Diabetes mellitus ab. Diese Risikofaktoren hatten sogar einen größeren Einfluss als die HAART an sich. Der familiäre kardiovaskuläre Hintergrund spielte eine geringere Rolle [44;223]. Das Risiko der kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen stieg mit der Dauer der Therapie an [224].

5.3 Das Lipodystrophie-Syndrom und das autonome Nervensystem

Eine Klärung des Zusammenhanges zwischen dem autonomen Nervensystem (ANS) und dem Lipodystrophie-Syndrom könnte neue Aspekte für sein Verständnis und für seine Therapieoptionen liefern.

In unserer Studie wurde indirekt die Aktivität des ANS anhand kardiovaskulärer Parameter unter Berücksichtigung ihrer Variabilität bestimmt. Dabei beobachteten wir, dass sich die immunologischen und virologischen Parameter vor und 6 Monate nach HAART in den beiden Gruppen „low“ und „high ANS“ signifikant unterschieden, nicht aber beim Vergleich der beiden Gruppen untereinander. Bislang fanden nur Cole et al. einen Zusammenhang zwischen ANS und dem Therapieerfolg auf HAART. Im Gesamtkollektiv HIV-infizierter Patienten zeigten jene mit erhöhter ANS-Aktivität bezüglich immunologischer und virologischer Parameter ein schlechteres Ansprechen auf

HAART. Sie konnten bei ihren 21 HIV-infizierten Patienten zusätzlich eine höhere Viruslast vor der Therapie nachweisen. In vitro erhöhte der Neurotransmitter Noradrenalin die zelluläre Expression von HIV-1 Korezeptoren sowie die HIV-1 Genexpression [161]. Damit postulieren Cole et al., dass das Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie auch durch die Zugehörigkeit zur Gruppe „low“ und „high ANS“ beeinflusst werden kann. Die Frage, ob es durch HAART oder durch das Auftreten des Lipodystrophie-Syndroms bzw. eines seiner charakteristischen Merkmale überhaupt zu einer Veränderung des ANS kommt oder ob die ANS-Zugehörigkeit eine angeborene unveränderliche Besonderheit darstellt, ist bisher nicht geklärt. Ebenfalls können wir keine Aussage über den Zusammenhang zwischen einer erhöhten bzw. einer erniedrigten ANS-Aktivität und einer veränderten Zusammensetzung des sympathischen und parasympathischen Systems machen. Eine solche Aussage z.B. durch eine Spektralanalyse des EKGs oder durch die direkte Messung der Katecholamine wäre bedeutsam, da die in unserer Studie behandelten Patienten, und zwar auch solche ohne Lipodystrophie, mit einem „low ANS“ einen signifikant höheren 2h-OGTT-Blutzuckerwert hatten als Patienten mit einem „high ANS“. Dabei stellt sich die Frage, ob die Dysfunktion des ANS die Ursache der Glukosestoffwechselstörung ist oder ob diese Störung nicht selbst zu einer Dysfunktion des ANS führt. Liegt eine Dysfunktion des ANS vor, dann kann dieses zu einer Insulinresistenz führen [225-227]. Das ANS innerviert spezifisch in Abhängigkeit vom Glukoseangebot sowohl sympathisch als auch parasympathisch das Fettgewebe und kontrolliert damit über seinen Neurotransmitter Noradrenalin die Lipolyse [226]. Gleichzeitig wäre es denkbar, dass eine Hyperglykämie durch eine ANS-Dysfunktion bedingt wird, da das ANS die für den Glukosestoffwechsel wichtigen Organe wie Pankreas, Leber und Skelettmuskulatur innerviert [228-230]. Im Gegensatz dazu könnte auch die Glukosestoffwechselstörung die Ursache der ANS-Dysfunktion sein. In Studien wurde beobachtet [231-233], dass eine dauerhaft erhöhte Glukosekonzentration periphere Nervenfasern schädigt, welches zu einer erhöhten sympathischen und einer erniedrigten parasympathischen Aktivität

führt. Dieses scheint dauerhaft eine Hyperglykämie aufrecht zu erhalten bzw. ein Diabetes mellitus Typ II kann sich entwickeln [234]. Eine erhöhte sympathische Aktivität hat eine verstärkte Inhibition der Insulinsekretion von β -Zellen des Pankreas zur Folge und damit einen verminderten Transport von Glukose in die Muskelzellen.

Nicht gezeigt werden konnten signifikante Unterschiede für die Fettverteilung sowie für einen veränderten Fettstoffwechsel oder für die Adipozytokinkonzentration als Symptom des Lipodystrophie-Syndroms. Bezüglich der Fettverteilungsstörung konnten bisher nur Fliers et al. zeigen, dass der selektive Schaden des ANS durch HAART erklärbar ist, da es durch die Somatotopie eine klare spezifische Innervation des ANS für subkutanes und intraabdominelles Fettgewebe gibt [152]. Auch Van Gurp et al. beobachteten eine erhöhte Konzentrationen von Noradrenalin in der Skelettmuskulatur und im Fettgewebe bei Patienten mit Lipodystrophie, was sie vermuten lässt, dass die regionalen Veränderungen des ANS einen selektiven Fettgewebsverlust bei lipodystrophen Patienten hervorrufen kann [153]. Der in unserer Studie fehlende Zusammenhang zwischen der „low“ und „high“ ANS-Aktivität und der Fettverteilung beim Lipodystrophie-Syndrom könnte durch die unterschiedliche Definition der ANS-Aktivität in unserer Studie erklärbar sein.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick in die Zukunft

In unserer Studie zeigten die Patienten mit Lipodystrophie zwar das klassische Bild dieses HIV-assoziierten Syndroms, aber wohl weitaus weniger ausgeprägt als in den ersten Jahren seiner Beschreibung: Unser Patientenkollektiv mit Lipodystrophie hatte einen peripheren Fettverlust bei nicht signifikanter Fettzunahme am Stamm, eine ausgeprägte Dyslipidämie mit hoher Prävalenz einer Hypertriglyzeridämie, eine nicht regelmäßig auftretende HDL-Konzentrationserniedrigung, sowie eine Insulinresistenz, die sich erst durch den oralen Glukosetoleranztest zeigte. Auffallend war, dass die HDL-Konzentration mit den Parametern der Insulinresistenz korrelierte und man deshalb die HDL-Konzentration auch als Prädiktor für die Insulinresistenz ansehen kann. Der erhöhte 2h-OGTT-Blutzuckerwert zeigte sich bei

lipodystrophen Patienten, sofern eine erniedrigten ANS-Aktivität vorlag. Ob durch HAART allein oder durch Auftreten des Lipodystrophie-Syndroms es zu einer Veränderung des autonomen Nervensystems kommt und ob ein Ungleichgewicht zwischen dem sympathischen und parasympathischen System mit einer dadurch bedingten Störung des Glukosestoffwechsels besteht oder ob umgekehrt eine solche Störung das ANS beeinflusst, konnte unser retrospektiver Ansatz nicht klären. In zukünftigen Studien sollten aber die Einflüsse des ANS zur Optimierung der Therapie berücksichtigt werden.

Mit der Einführung der HAART kam es zu einer Abnahme der Mortalität und Morbidität, aber auch zu einer länger bestehenden HIV-Infektion und einer daraus resultierenden zunehmenden Chronifizierung kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen. Hierbei könnte das metabolische Syndrom als Prädiktor für diese Folgeerkrankungen dienen und zeigte in unserem kleinen Studienkollektiv bei den lipodystrophen Patienten unterschiedlich hohe Prävalenzen, und zwar abhängig von den verschiedenen Definitionen des metabolischen Syndroms. Hierbei fiel auf, dass die HAART-spezifische Dyslipidämie der wesentliche Faktor für das metabolische Syndrom war. Durch die enge Korrelation zwischen der Triglyzerid- und HDL-Konzentration, sollte man deshalb in Betracht ziehen, diese beiden Parameter nicht mehr als zwei unabhängige Größen anzusehen, sondern sie als eine Einheit bei behandelten Patienten zu betrachten. Welche Definition für das metabolische Syndrom bei dem ausgewählten Kollektiv mit HIV-assoziiertem Lipodystrophie-Syndrom am besten geeignet ist, bleibt weiterhin offen. Dafür müssen weitere Untersuchungen folgen, da wegen der -durch eine immer bessere Therapie- verlängerten Lebenserwartung von HIV-infizierten Patienten die kardiovaskulären und metabolischen Komplikationen in den Vordergrund treten werden und diese deshalb in den Fokus der Therapie gelangen müssen.

6. Zusammenfassung

Es wurden für 23 lipodystrophe Patienten im Vergleich zu 15 unbehandelten und 15 behandelten Patienten ohne Lipodystrophie detaillierte Komponenten des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms wie Fettverteilungsstörung (mittels DEXA-Scan), Dyslipidämie, Glukosestoffwechselstörung (mittels OGTT), Energiehaushalt (mittels indirekter Kalometrie) und Adipozytokinkonzentrationen untersucht. Zusätzlich wurde der Zusammenhang der Aktivität des autonomen Nervensystems mit den genannten Parametern durch eine Erhebung kardiovaskulärer Parameter mittels Finometer unter verschiedenen Belastungsbedingungen analysiert. Die Studie betrachtet außerdem die Prävalenz des metabolischen Syndroms gemäß verschiedener internationaler Definitionen als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ II bei HIV-Patienten.

Zusammenfassend konnte die Studie bei lipodystrophen Patienten einen signifikanten peripheren Fettverlust an den Extremitäten bei gleicher Fettgewebsmasse am Stamm im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen beobachten. Dies kann als Hinweis angesehen werden, dass peripherer Fettgewebsverlust und intraabdominelle Fettgewebszunahme eher unabhängige Prozesse sind. Die therapieassoziierte Dyslipidämie äußerte sich bei lipodystrophen Patienten als eine stark ausgeprägte Hypertriglyzeridämie, seltener als erniedrigte HDL-Konzentration. Zudem korrelierte bei lipodystrophen Patienten die HDL-Konzentration mit verschiedenen Parametern der Insulinresistenz. Ein erniedrigtes HDL sollte bei diesen Patienten Anlass für einen OGTT zum Ausschluss einer ausgeprägten Insulinresistenz oder gar eines Diabetes mellitus Typ II geben.

Außerdem fanden wir Hinweise für eine β -Zelldysfunktion bei Patienten mit Lipodystrophie-Syndrom. Lipodystrophe Patienten wiesen eine schlechtere Umstellung von Fettoxidation im Nüchternzustand auf Glukoseoxidation nach Glukosezufuhr auf als unbehandelte Patienten. Zusätzlich konnte eine signifikante Hypoadiponektinämie bei nahezu gleich hoher Leptinkonzen-

tration bei lipodystrophen Patienten im Vergleich zu unbehandelten und behandelten Patienten ohne Lipodystrophie beobachtet werden. Dieser Zusammenhang ist nicht allein durch den Fettgewebsverlust zu erklären, sondern deutet auf komplexe Regulationsmechanismen beider Adipokine hin. Wir konnten erstmals zeigen, dass Patienten der Gruppe „low ANS“ einen signifikant höheren 2h-OGTT-Blutzuckerwert hatten als die Gruppe „high ANS“. Diese Patienten waren zudem durch eine pathologische Kinetik von Insulin und C-Peptidkonzentrationen während des OGTT charakterisiert.

Für das ebenfalls untersuchte metabolische Syndrom zeigte unser Kollektiv HIV-positiver Patienten unterschiedlich hohe Prävalenzen abhängig von den verschiedenen Definitionen des metabolischen Syndroms. Die meisten HIV-Patienten erfüllten aufgrund ihrer Hypertriglyzeridämie und erniedrigten HDL-Werte die Kriterien des metabolischen Syndroms und weitaus seltener aufgrund anthropometrischer Parameter. Überdies sind die beiden Parameter Hypertriglyzeridämie und erniedrigtes HDL bei behandelten HIV-Patienten hochsignifikant assoziiert und können somit nicht als unabhängige Parameter angesehen werden. Schließlich fanden wir für die Prävalenz des metabolischen Syndroms in Abhängigkeit von den gewählten Definitionen eine schlechte Übereinstimmung, und dieses besonders deutlich für die ACE- und WHO-Definition.

7. Literaturverzeichnis

1. UNAIDS und WHO. AIDS, epidemic up date, December 2006.
http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_de.pdf
2. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol* 2005. 34(4):233-244.
3. Yeni P. Update on HAART in HIV. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S100-S103.
4. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-860.
5. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-1430.
6. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328(23):1670-1674.
7. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1272-1285.
8. Wills TS, Nadler JP, Marino K et al. Anemia prevalence and associated risk factors in a single-center ambulatory HIV clinical cohort. *AIDS Read* 2004; 14(6):305.
9. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283(1):74-80.
10. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18(17):2277-2284.
11. Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int.* 2005; 67(2):393-403.

12. Roling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; 42(10):1488-1495.
13. Herman JS, Easterbrook PJ. The metabolic toxicities of antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001; 12(9):555-562.
14. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003; 4(1):62-66.
15. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15(1):71-75.
16. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12(7):F51-F58.
17. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13(18):2493-2505.
18. Nolan D, Mallal S. Effects of sex and race on lipodystrophy pathogenesis. *J HIV Ther* 2001; 6(2):32-36.
19. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC et al. Incidence of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(1):48-56.
20. Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003; 4(3):293-301.
21. Martinez E, Mocroft A, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357(9256):592-598.

22. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S141-S148.
23. Law M, Puls R, Cheng AK, Cooper DA, Carr A. Evaluation of the HIV lipodystrophy case definition in a placebo-controlled, 144-week study in antiretroviral-naive adults. *Antivir Ther* 2006; 11(2):179-186.
24. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(4):395-400.
25. Nolan D, Mallal S. Antiretroviral-therapy-associated lipoatrophy: current status and future directions. *Sex Health* 2005; 2(3):153-163.
26. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D et al. Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(2):121-131.
27. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351(9106):871-875.
28. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997; 350(9091):1596.
29. Dube M, Zackin R, Tebas P, et al. Prospective study of regional body composition in antiretroviral-naive subjects randomized to receive zidovudine+lamivudine or didanosine+stavudine combined with nelfinavir,efavirenz, or both: A5005s, a study of ACTG 284. *Antivir Ther* . 2002.
30. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17(7):971-979.
31. Heath KV, Chan KJ, Singer J, Montaner JS, Hogg RS. Incidence of morphological and lipid abnormalities: gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. *Int J Epidemiol* 2002; 31(5):1016-1020.
32. Behrens GM, Boerner AR, Weber K, Brabant G et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause

- insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110(9):1319-1327.
33. Carr A, Samaras K, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170):2093-2099.
 34. Koppel K, Bratt G, Eriksson M, Sandstrom E. Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infection. *Int J STD AIDS* 2000; 11(7):451-455.
 35. Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999; 100(7):700-705.
 36. Roberts AD, Muesing RA, Parenti DM, Hsia J, Wasserman AG, Simon GL. Alterations in serum levels of lipids and lipoproteins with indinavir therapy for human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29(2):441-443.
 37. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1997; 11(7):938-939.
 38. Vergis EN, Paterson DL, Wagener MM, Swindells S, Singh N. Dyslipidaemia in HIV-infected patients: association with adherence to potent antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001; 12(7):463-468.
 39. Echevarria KL, Hardin TC, Smith JA. Hyperlipidemia associated with protease inhibitor therapy. *Ann Pharmacother* 1999; 33(7-8):859-863.
 40. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160(13):2050-2056.
 41. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13(10):F63-F70.

42. Behrens GM. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352(16):1721-1722.
43. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(2):89-99.
44. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio MA et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
45. Green ML. Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2002; 17(10):797-810.
46. Segerer S, Bogner JR, Walli R, Loch O, Goebel FD. Hyperlipidemia under treatment with proteinase inhibitors. *Infection* 1999; 27(2):77-81.
47. Galli M, Ridolfo AL, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(1):21-31.
48. Palacios R, Santos J, Ruiz J, Valdivielso P, Marquez M et al. Short-term lipid changes associated with highly active antiretroviral therapy in naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(2):249-251.
49. Bonnet F, Saves M, Droz C, Peuchant E, Chene G, Beylot J et al. Increase of lipid plasma concentrations under protease inhibitor-containing regimens are not related to modifications of the tumour necrosis factor system. *AIDS* 2001; 15(7):940-941.
50. Bonnet E, Ruidavets JB, Tuech J, Ferrieres J, Collet X, Fauvel J et al. Apoprotein c-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors:

- association with the development of lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):296-302.
51. Behrens G, Schmidt HH, Stoll M, Schmidt RE. ApoE genotype and protease-inhibitor-associated hyperlipidaemia. *Lancet* 1999; 354(9172):76.
 52. Brown TT, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005; 165(10):1179-1184.
 53. Walli R, Herfort O, Michl GM, Dieterle C et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998; 12(15):F167-F173.
 54. Noor MA, Seneviratne T, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002; 16(5):F1-F8.
 55. Hanley AJ, D'Agostino R, Jr., Wagenknecht LE, Saad MF, Savage PJ, Bergman R et al. Increased proinsulin levels and decreased acute insulin response independently predict the incidence of type 2 diabetes in the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51(4):1263-1270.
 56. Pfoetzner A, Kunt T, Hohberg C, Pahler S, Konrad T et al. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3):682-687.
 57. Wareham NJ, Byrne CD, Williams R, Day NE, Hales CN. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(2):262-270.
 58. Zethelius B, Byberg L, Hales CN, Lithell H, Berne C. Proinsulin and acute insulin response independently predict Type 2 diabetes mellitus in men-report from 27 years of follow-up study. *Diabetologia* 2003; 46(1):20-26.

59. Zethelius B, Hales CN, Lithell HO, Berne C. Insulin resistance, impaired early insulin response, and insulin propeptides as predictors of the development of type 2 diabetes: a population-based, 7-year follow-up study in 70-year-old men. *Diabetes Care* 2004; 27(6):1433-1438.
60. Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. Pitfalls and limitations. *Diabetes* 1984; 33(5):486-494.
61. Steiner DF, Oyer PE. The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 57(2):473-480.
62. Steiner DF, Clark JL, Nolan C, Rubenstein AH, Margoliash E, Aten B et al. Proinsulin and the biosynthesis of insulin. *Recent Prog Horm Res* 1969; 25:207-282.
63. Sobey WJ, Beer SF, Carrington CA, Clark PM, Frank BH, Gray IP et al. Sensitive and specific two-site immunoradiometric assays for human insulin, proinsulin, 65-66 split and 32-33 split Proinsulins. *Biochem J* 1989; 260(2):535-541.
64. Haugaard SB, Andersen O, Halsall I, Rosenfalck AM, Iversen J et al. Hyperproinsulinaemia in normoglycaemic lipodystrophic HIV-infected patients. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(6):436-445.
65. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Haensel A, Hirschel B et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001; 33(11):1931-1937.
66. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14(3):F25-F32.
67. John M, Moore CB, Nolan D, Upton RP, McKinnon EJ et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15(6):717-723.

68. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13(15):2188-2189.
69. Mizock BA. Significance of hyperlactatemia without acidosis during hypermetabolic stress. *Crit Care Med* 1997; 25(11):1780-1781.
70. Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet* 2000; 355(9200):299-304.
71. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13(13):1659-1667.
72. Noack R, Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Pöler W et al. *Energiehaushalt*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1995.
73. Swinburn BA, Ravussin E. Energy and macronutrient metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8(3):527-548.
74. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic men: HIV affects host metabolism in the early asymptomatic stage. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(2):311-315.
75. Lane BJ, Provost-Craig MA. Resting energy expenditure in asymptomatic HIV-infected females. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9(3):321-327.
76. Melchior JC, Raguin G, Boulier A, Bouvet E, Rigaud D, Matheron S et al. Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(5):614-619.
77. Batterham MJ, Morgan-Jones J, Garsia R, Gold J, Caterson I. Calculating energy requirements for men with HIV/AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(2):209-217.

-
78. Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism* 2002; 51(9):1143-1147.
 79. Kosmiski LA, Bessesen DH, Stotz SA, Koeppe JR, Horton TJ. Short-term energy restriction reduces resting energy expenditure in patients with HIV lipodystrophy and hypermetabolism. *Metabolism-Clinical and Experimental* 2007; 56:289-295.
 80. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, Stamm ER et al. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2001; 15(15):1993-2000.
 81. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, Mosca CL et al. Total energy expenditure and carbohydrate oxidation are increased in the human immunodeficiency virus lipodystrophy syndrome. *Metabolism-Clinical and Experimental* 2003; 52(5):620-625.
 82. van der Valk M, Reiss P, van Leth FC, Endert E, Romijn JA et al. Highly active antiretroviral therapy-induced lipodystrophy has minor effects on human immunodeficiency virus-induced changes in lipolysis, but normalizes resting energy expenditure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(11):5066-5071.
 83. Andersen O, Haugaard SB, Andersen LB, Friis-Moller N, Volund A et al. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus patients impairs insulin action and induces defects in beta-cell function. *Metabolism-Clinical and Experimental* 2003; 52(10):1343-1353.
 84. Haugaard SB, Andersen O, Dela F, Fenger M et al. Defective glucose and lipid metabolism in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy involve liver, muscle tissue and pancreatic beta-cells. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152(1):103-112.
 85. van der Valk, Bisschop PH, Romijn JA, Ackermans MT, Lange JM, Endert E et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated

- with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15(16):2093-2100.
86. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104(4):531-543.
 87. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(3):264-280.
 88. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1):79-83.
 89. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2563-2568.
 90. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6):1595-1599.
 91. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1930-1935.
 92. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Shibazaki S, Takahashi M et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68(11):975-981.
 93. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145(5):2273-2282.
 94. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12):5662-5667.

-
95. Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2):627-636.
 96. Mynarcik DC, Combs T, McNurlan MA, Komaroff E, Gelato MC. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31(5):514-520.
 97. Sutinen J, Korshennikova E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nyman T, Yki-Jarvinen H. Circulating concentration of adiponectin and its expression in subcutaneous adipose tissue in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1907-1910.
 98. Tong Q, Sankale JL, Hadigan CM, Rosenberg ES, Kanki PJ et al. Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1559-1564.
 99. Vigouroux C, Maachi M, Nguyen TH, Coussieu C, Funahashi T et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17(10):1503-1511.
 100. Estrada V, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, de Villar NG, Zabena C, Fernandez C et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism* 2006; 55(7):940-945.
 101. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(3):293-311.
 102. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in

-
- normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334(5):292-295.
103. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1995; 1(9):953-956.
104. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995; 1(9):950-953.
105. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1(11):1155-1161.
106. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* 1996; 28(12):690-693.
107. Vettor R, Vicennati V, Gambineri A, Pagano C, Calzoni F, Pasquali R. Leptin and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in women with different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(8):708-711.
108. Kristensen K, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of leptin by steroid hormones in rat adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259(3):624-630.
109. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5):1128-1132.
110. Wabitsch M, Blum WF, Mucic R, Braun M, Hube F, Rascher W et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997; 100(4):808-813.

111. da Silva BA, Bjorbaek C, Uotani S, Flier JS. Functional properties of leptin receptor isoforms containing the gln-->pro extracellular domain mutation of the fatty rat. *Endocrinology* 1998; 139(9):3681-3690.
112. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392(6674):398-401.
113. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4434-4439.
114. Estrada V, Serrano-Rios M, Martinez Larrad MT, Villar NG, Gonzalez LA, Tellez MJ et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(1):32-40.
115. Nagy GS, Tsiodras S, Martin LD, Avihingsanon A, Gavrilu A, Hsu WC et al. Human immunodeficiency virus type 1-related lipoatrophy and lipohypertrophy are associated with serum concentrations of leptin. *Clin Infect Dis* 2003; 36(6):795-802.
116. Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Nunez EA, Gougeon ML. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 1999; 13(16):2251-2260.
117. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12):1595-1607.
118. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4):683-689.
119. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and

- cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21):2709-2716.
120. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14(3):173-194.
 121. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7):539-553.
 122. National Institute of Health. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285, 2486-2497. 2001.
 123. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9, 237-252. 2003.
 124. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Part 1. Worldwid definition for use in clinical practice.
http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
 125. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16(5):442-443.
 126. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8(20 Suppl):S635-S653.
 127. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3):356-359.
 128. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26(3):575-581.

129. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, Sr., Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003; 52(8):2160-2167.
130. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care* 2002; 25(7):1253-1254.
131. Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005; 28(1):132-137.
132. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001; 6(3):145-160.
133. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14(10):1309-1316.
134. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354(9184):1112-1115.
135. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23(1):35-43.
136. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Schambelan M et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15(7):F11-F18.
137. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14(1):51-57.

138. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, Pownall HJ, Rodriguez-Barradas MC et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(2):E332-E337.
139. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002; 51(11):3163-3169.
140. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97(12):2859-2865.
141. Fabris R, Nisoli E, Lombardi AM, Tonello C, Granzotto M et al. Preferential channeling of energy fuels toward fat rather than muscle during high free fatty acid availability in rats. *Diabetes* 2001; 50(3):601-608.
142. Hruz PW, Murata H, Qiu H, Mueckler M. Indinavir induces acute and reversible peripheral insulin resistance in rats. *Diabetes* 2002; 51(4):937-942.
143. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275(27):20251-20254.
144. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16(6):859-863.
145. Ren JM, Marshall BA, Gulve EA, Gao J, Johnson DW, Holloszy JO et al. Evidence from transgenic mice that glucose transport is rate-limiting for glycogen deposition and glycolysis in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1993; 268(22):16113-16115.
146. Leow MK, Addy CL, Mantzoros CS. Clinical review 159: Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5):1961-1976.

-
147. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359(9311):1026-1031.
 148. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(6):1378-1388.
 149. Fajas L, Schoonjans K, Gelman L, Kim JB, Najib J, Martin G et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol Cell Biol* 1999; 19(8):5495-5503.
 150. Flier JS, Hollenberg AN. ADD-1 provides major new insight into the mechanism of insulin action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(25):14191-14192.
 151. Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem* 2000; 275(42):32379-32382.
 152. Fliers E, Sauerwein HP, Romijn JA, Reiss P, van d, V, Kalsbeek A et al. HIV-associated adipose redistribution syndrome as a selective autonomic neuropathy. *Lancet* 2003; 362(9397):1758-1760.
 153. van Gurp PJ, Tack CJ, van d, V, Reiss P, Lenders JW, Sweep FC et al. Sympathetic nervous system function in HIV-associated adipose redistribution syndrome. *AIDS* 2006; 20(5):773-775.
 154. Downing JE, Miyan JA. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today* 2000; 21(6):281-289.

-
155. Felten DL, Felten SY, Carlson SL, Olschowka JA, Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol* 1985; 135(2 Suppl):755s-765s.
 156. Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol Rev* 1987; 100:225-260.
 157. Landmann R. Beta-adrenergic receptors in human leukocyte subpopulations. *Eur J Clin Invest* 1992; 22 Suppl 1:30-36.
 158. Ottaway CA, Husband AJ. The influence of neuroendocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol Today* 1994; 15(11):511-517.
 159. Cole SW, Korin YD, Fahey JL, Zack JA. Norepinephrine accelerates HIV replication via protein kinase A-dependent effects on cytokine production. *J Immunol* 1998; 161(2):610-616.
 160. Hofmann B, Afzelius P, Iversen J, Kronborg G, Aabech P, Benfield T et al. Bupirone, a serotonin receptor agonist, increases CD4 T-cell counts and modulates the immune system in HIV-seropositive subjects. *AIDS* 1996; 10(12):1339-1347.
 161. Cole SW, Naliboff BD, Kemeny ME, Griswold MP, Fahey JL, Zack JA. Impaired response to HAART in HIV-infected individuals with high autonomic nervous system activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(22):12695-12700.
 162. Fliers E, Kreier F, Voshol PJ, Havekes LM, Sauerwein HP, Kalsbeek A et al. White adipose tissue: getting nervous. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(11):1005-1010.
 163. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat--functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110(9):1243-1250.
 164. Bartness TJ, Bamshad M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *Am J Physiol* 1998; 275(5 Pt 2):R1399-R1411.

165. Buijs RM, Chun SJ, Nijima A, Romijn HJ, Nagai K. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *J Comp Neurol* 2001; 431(4):405-423.
166. Wynn HE, Brundage RC, Fletcher CV. Clinical implications of CNS penetration of antiretroviral drugs. *CNS Drugs* 2002; 16(9):595-609.
167. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr. et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15(11):1389-1398.
168. Müller MJ, Przyrembel H, Schmidt T, Selberg O. *Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden, Prävention und Behandlung*. 251. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1998
169. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22(9):1462-1470.
170. Kerner W., Brückel J., Böhm B.O. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. 249. evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG . 2004. <http://www.uniklinikum-giessen.de/med3/leitlinien/diabetes/evidenz/01.pdf>
171. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19(10):1138-1141.
172. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2402-2410.
173. Knox TA, Zafonte-Sanders M, Fields-Gardner C, Moen K, Johansen D, Paton N. Assessment of nutritional status, body composition, and human immunodeficiency virus-associated morphologic changes. *Clin Infect Dis* 2003; 36(Suppl 2):S63-S68.

-
174. Wang J, Kotler DP, Russell M, Burastero S, Mazariegos M, Thornton J et al. Body-fat measurement in patients with acquired immunodeficiency syndrome: which method should be used? *Am J Clin Nutr* 1992; 56(6):963-967.
 175. Mulligan K, Parker RA, Komarow L, Grinspoon SK, Tebas P, Robbins GK et al. Mixed patterns of changes in central and peripheral fat following initiation of antiretroviral therapy in a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(5):590-597.
 176. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14(1):37-49.
 177. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352(1):48-62.
 178. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Picuch S, Basgoz N et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):130-139.
 179. Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, Haffner SM, Savage PJ, Saad MF et al. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model". Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Ann Epidemiol* 1998; 8(6):358-369.
 180. Roder ME, Porte D, Jr., Schwartz RS, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2):604-608.
 181. Williams DR, Byrne C, Clark PM, Cox L, Day NE, Rayman G et al. Raised proinsulin concentration as early indicator of beta cell dysfunction. *BMJ* 1991; 303(6794):95-96.

182. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(1):3-19.
183. Larsson H, Ahren B. Relative hyperproinsulinemia as a sign of islet dysfunction in women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):2068-2074.
184. Mykkanen L, Haffner SM, Hales CN, Ronnema T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. *Diabetes* 1997; 46(12):1990-1995.
185. Stumvoll M, Fritsche A, Stefan N, Hardt E, Haring H. Evidence against a rate-limiting role of proinsulin processing for maximal insulin secretion in subjects with impaired glucose tolerance and beta-cell dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):1235-1239.
186. Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Fasting proinsulin and 2-h post-load glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996; 39(1):113-118.
187. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 1991; 90(2):229-235.
188. Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. 259. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003; 4:257-291.
189. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck Schattenkerk JK, Sauerwein HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 1991; 40(6):651-656.
190. Hertel J, Struthers H, Horj CB, Hruz PW. A structural basis for the acute effects of HIV protease inhibitors on GLUT4 intrinsic activity. *J Biol Chem* 2004; 279(53):55147-55152.

191. Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, Reichman RC, Popa EM, Dostou JM et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 2003; 52(4):918-925.
192. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7(11):1149-1156.
193. Kamble S, Chang E, Pownall H, Balasubramanyam A. Hypertriglyceridemia in HIV patients on HAART is not inversely related to HDL cholesterol: a unique feature of this syndrome of insulin resistance. Abstract 59, Antiretroviral therapy 2006; Decade of HAART: Historical perspectives & future directions. 24.-26. September 2006, San Francisco, CA, USA.
194. Ginsberg HN. REVIEW: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):383-392.
195. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7(12):1327-1331.
196. Blaak EE, Aggel-Leijssen DP, Wagenmakers AJ, Saris WH, van Baak MA. Impaired oxidation of plasma-derived fatty acids in type 2 diabetic subjects during moderate-intensity exercise. *Diabetes* 2000; 49(12):2102-2107.
197. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a re-examination. *Diabetes* 2000; 49(5):677-683.
198. Kosmiski L, Kuritzkes D, Lichtenstein K, Eckel R. Adipocyte-derived hormone levels in HIV lipodystrophy. *Antivir Ther* 2003; 8(1):9-15.
199. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N et al. Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are

- reduced in Prader-Willi syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4330-4338.
200. Bahr R, Hansson P, Sejersted OM. Triglyceride/fatty acid cycling is increased after exercise. *Metabolism* 1990; 39(993):999.
201. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007; 30(1):113-119.
202. Bergersen BM, Schumacher A, Sandvik L, Bruun JN, Birkeland K. Important differences in components of the metabolic syndrome between HIV-patients with and without highly active antiretroviral therapy and healthy controls. *Scandinavian Journal of Infectious diseases* 2006; 38:682-689.
203. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(4):458-466.
204. Bruno R, Gazzaruso C, Sacchi P, Zocchetti C, Giordanetti S, Garzaniti A et al. High prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients: link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31(3):363-365.
205. Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15(15):2001-2010.
206. Bergersen BM, Sandvik L, Dunlop O, Birkeland K, Bruun JN. Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naive and HIV-

- negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(12):731-736.
207. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3):379-384.
208. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73(7):460-468.
209. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. *Diabetes Care* 2002; 25(10):1790-1794.
210. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110(10):1245-1250.
211. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28(2):385-390.
212. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108(4):414-419.
213. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52(5):1210-1214.
214. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization

- metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110(10):1251-1257.
215. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1):42-47.
216. Ridker PM, Bassuk SS, Toth PP. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: evidence and clinical application. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5(5):341-349.
217. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110(4):380-385.
218. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89(6):667.
219. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(1):85-89.
220. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14):1730-1737.
221. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(2):213-219.
222. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med* 2000; 160(13):1937-1944.

-
223. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio MA, El Sadr WM, Reiss P et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21):1993-2003.
 224. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18(13):1811-1817.
 225. Pettersen HR, Rothschild M, Weinberg CR. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med* . 1988.
 226. Romijn JA, Fliers E. Sympathetic and parasympathetic innervation of adipose tissue: metabolic implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8(4):440-444.
 227. Young JB, Weiss J, Boufath N. Effects of dietary monosaccharides on sympathetic nervous system activity in adipose tissues of male rats. *Diabetes* 2004; 53(5):1271-1278.
 228. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43(5):533-549.
 229. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334(6):374-381.
 230. Shimazu T. Innervation of the liver and glucoregulation: roles of the hypothalamus and autonomic nerves. *Nutrition* 1996; 12(1):65-66.
 231. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation* 2001; 103(4):513-519.
 232. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986; 61(236):1081-1090.
 233. Vanninen E, Uusitupa M, Lansimies E, Siitonen O, Laitinen J. Effect of metabolic control on autonomic function in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med* 1993; 10(1):66-73.

-
234. Carnethon MR, Jacobs DR, Jr., Sidney S, Liu K. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3035-3041.

8. Anhang**Tabellenverzeichnis**

Tabelle	Titel	Seite
1	Definitionen des metabolischen Syndroms	10
3.5	Bestimmung der Blutparameter	20
3.7	Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus	28
3.14	Hersteller-Liste	34
3.15	Substanzen-Liste	34
4.1	Immunologische Parameter zwischen den drei Gruppen	35
4.1.1	Häufigkeiten der einzelnen Medikamentengruppen von HAART (%) bei behandelten Patienten ohne Lipodystrophie und Patienten mit Lipodystrophie	36
4.2	Fettverteilungsstörung zwischen den drei Patientengruppen	39
4.3	Vergleich der Dyslipidämie zwischen den drei Patientengruppen	41
4.3.1	Dyslipidämie im Vergleich zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART	45
4.4	Vergleich des Glukosestoffwechsels zwischen den drei Patientengruppen	49
4.4.1	Vergleich des Glukosestoffwechsels zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART	56
4.5	Vergleich der Laktatkonzentrationen zwischen den drei Patientengruppen	60
4.6	Energiehaushalt und Substratumsatz unter Ruhebedingungen (Ruhe) und nach oralem Glukosetoleranztest (OGTT) für die drei Patientengruppen	61
4.6.1	Vergleich der indirekten Kalorimetrie und Substratoxidation für unbehandelte Patienten und Patienten unter HAART	65
4.7	Vergleich der Adipozytokinkonzentration zwischen den drei	66

Tabelle	Titel	Seite
	Patientengruppen	
4.8	Vergleich der Häufigkeiten der Symptome, die mit den unterschiedlichen Definitionen des metabolischen Syndroms assoziiert werden, für die drei Patientengruppen	71
4.8.1	Vergleich der Häufigkeiten von Kriterien des metabolischen Syndroms für die drei Patientengruppen	75
4.8.2	Übereinstimmung der Häufigkeiten zwischen den einzelnen Definitionen des metabolischen Syndroms	78
4.8.3	Odds ratio (OR) zwischen dem Lipodystrophie-Syndrom und den einzelnen Definitionen des metabolischen Syndroms	79
4.8.4	Odds ratio (OR) zwischen dem Lipodystrophie-Syndrom und der Definition des metabolischen Syndroms nach der Definition von der WHO	79
4.9.1	Vergleich der Fettverteilungsstörungen bei HIV-infizierten Patienten zwischen „low“ und „high“ ANS	82
4.9.2	Vergleich der Dyslipidämie bei HIV-infizierten Patienten zwischen „low“ und „high“ ANS	83
4.9.3	Vergleich der Adipozytokine bei HIV-infizierten Patienten zwischen „low“ und „high“ ANS	83
4.9.4	Vergleich des Glukosestoffwechsels bei HIV-infizierten Patienten zwischen „low“ und „high“ ANS	84
4.9.5	Vergleich des Energiehaushaltes bei HIV-infizierten Patienten zwischen „low“ und „high“ ANS	85
4.9.6	Vergleich der Fettverteilungsstörung bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	86
4.9.7	Vergleich der Dyslipidämie bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	87
4.9.8	Vergleich der Adipozytokine bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	87

Tabelle	Titel	Seite
4.9.9	Vergleich des Glukosestoffwechsels bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	89
4.9.10	Vergleich des Energiehaushaltes bei lipodystrophen Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	91
4.9.11	Vergleich der Fettverteilungsstörung bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	92
4.9.12	Vergleich der Dyslipidämie bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	93
4.9.13	Vergleich der Adipozytokine bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	93
4.9.14	Vergleich des Glukosestoffwechsels bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	94
4.9.15	Vergleich des Energiehaushaltes bei behandelten Patienten zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	95
4.9.16	Vergleich der immunologischen Parameter zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS.	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel	Seite
1	Schematische Darstellung des Studiendesigns	18
2	Das Finometer	21
3	Der Deltatrac II Metabolic Monitor	24
4	DEXA-Scan der Abteilung der Endokrinologie der MHH	30
5	Häufigkeiten der einzelnen Medikamentengruppen und Unterteilung der einzelnen Wirkstoffgruppen von NRTI und PI bei behandelten Patienten	36
6	Vergleich der Anthropometrie zwischen den drei Gruppen	38
7	Vergleich der Fettverteilung zwischen den drei Gruppen	40
8	Korrelationen zwischen Fettgewebe am Stamm und den Körpermaßen in der Gruppe Patienten mit Lipodystrophie	41
9	Korrelationen zwischen Fettgewebe am Stamm und den Körpermaßen bzw. der Hautfaltendicke in dem gesamten Studienkollektiv	42
10	Korrelationen zwischen Fettgewebe am Stamm und den Körpermaßen bzw. Hautfaltendicke in der Gruppe der behandelten Patienten	43
11	Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit Dyslipidämie	46
12	Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit erhöhten kardiovaskulären Parametern für die drei Gruppen (a.) bzw. unbehandelter Patienten und Patienten unter HAART (b.)	47
13	Korrelationen zwischen der Triglyzerid- und HDL-Konzentration in den drei Patientengruppen	48
14	Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit Glukosestoffwechselstörungen zwischen den drei Patientengruppen	50

Abbildung	Titel	Seite
15	Vergleich der „Area under the curve“ von der Glukose-, Insulin-, Proinsulin- und C-Peptid-Konzentration zwischen den drei Patientengruppen	51
16	Vergleich der Glukose-, Insulin-, C-Peptid-, und Proinsulin-Konzentrationen und der „Proinsulin to Insulin Ratio“ während des 2h-OGTT zwischen den drei Patientengruppen.	54
17	Korrelationen zwischen HDL und Insulin, Proinsulin, C-Peptid, HOMA- und Quicki-Index in der Gruppe der Patienten mit Lipodystrophie.	55
18	Vergleich der Glukose-, Insulin-, Proinsulin-, und C-Peptid-Konzentrationen und des „Proinsulin to Insulin Ratio“ während des 2h-OGTT zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART.	57
19	Vergleich der „Area under the curve“ von der Glukose-, Insulin-, Proinsulin- und C-Peptid-Konzentration zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART.	58
20	Korrelationen zwischen HDL und Insulin, Proinsulin, C-Peptid, HOMA- und Quicki-Index in der Gruppe der Patienten unter HAART	59
21	Vergleich des Energiehaushaltes in Ruhe und nach 2h-OGTT zwischen den drei Patientengruppen.	62
22	Vergleich der Glukoseoxidation zwischen unbehandelten Patienten und Patienten unter HAART.	64
23	Korrelationen zwischen dem Verhältnis von Fett am Stamm zu Fett in den peripheren Körperregionen und der Fettoxidation bei Patienten mit Lipodystrophie.	64
24	Vergleich der Adiponectin- und Leptin Konzentrationen zwischen den drei Gruppen.	67

Abbildung	Titel	Seite
25	Korrelationen zwischen den Leptinkonzentrationen und Fettgewebe bzw. den Körpermassen in dem gesamten Studienkollektiv.	68
26	Korrelationen zwischen der Adiponectin zu Leptin Ratio und der Insulin-, Proinsulin-, C-Peptid-Konzentration sowie HOMA und Quicki-Index als auch der HDL-Konzentration in der Gruppe der Patienten mit Lipodystrophie.	69
27	Dyslipidämie bei Patienten mit Lipodystrophie sowie mit metabolischem Syndrom	73
28	Häufigkeiten der Patienten mit metabolischem Syndrom und derjenigen Patienten, die auf der Schwelle zum metabolischen Syndrom stehen, für die drei Patientengruppen.	77
29	Darstellung von SD sysRR und SD IBI für die beiden Phasen „Rechnung“ und „Atmung“ zwischen den Gruppen „low“ und „high“ ANS	81
30	Verlauf der Glukose-, Insulin-, Proinsulin- und C-Peptid-Konzentration während des OGTTs bei lipodystrophen Patienten, unterteilt zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS	90
31	Vergleich des Ansprechens der Therapie bezüglich der Parameter CD4-Zellen und der Viruslast zwischen den beiden Gruppen „low“ und „high“ ANS bei behandelten Patienten.	97
32	Lipidstoffwechsel bei Insulinresistenz	103

Eigene Veröffentlichungen

1. Maximiliane Wiese, Michael Kaspari, Ulrike Moebius, Reinhold E. Schmidt, Georg Behrens. HDL-cholesterol predicts parameters of insulin resistance in HIV-patients with lipodystrophy. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress, 27.-30. Juni 2007, Frankfurt, Germany
2. Maximiliane Wiese, Michael Kaspari, Ulrike Moebius, Reinhold E. Schmidt, Georg Behrens. HDL-cholesterol is closely correlated with parameters of insulin resistance in HIV-patients with lipodystrophy. 4th IAS Conference on HIV-Pathogenesis, Treatment and Prevention, 22-25 July 2007, Sydney, Australia
3. Michael Kaspari, Maximiliane Wiese, Ulrike Moebius, Reinhold E. Schmidt, Georg Behrens. Differences in cardiac output and total peripheral resistance in patients HIV-patients with and without lipodystrophy. 4th IAS Conference on HIV-Pathogenesis, Treatment and Prevention, 22-25 July 2007, Sydney, Australia

Lebenslauf

Name: Maximiliane Wiese
Geburtsdatum: 16. Mai 1980
Geburtsort: Hamm (Westfalen)
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Schule:
1986 Grundschule Werries/Hamm
1987-1991 Waldorfschule/Hamm
1991- 2000 Freiherr-vom-Stein-Gymnasium/Hamm
1997 Queen Ethelburga's College in York/
England
2000-2001 Freiwilliges soziales Jahr im
Kinderkrankenhaus auf der Bult in Hannover
Studium
seit 2001 Studium an der Medizinischen Hochschule
Hannover
2003 Ärztliche Vorprüfung
2006 ERASMUS-Studentin an der Medizinischen
Universität Innsbruck, Österreich
2006-2007 Praktisches Jahr

- Innere Medizin an der Royal
Infirmary in Glasgow sowie an der
Medizinischen Hochschule
Hannover
- Chirurgie im Allgemeinen
Krankenhaus in Celle
- Pädiatrie im Kinderkrankenhaus der
Medizinischen Hochschule
Hannover

15.05.2008 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 01.09.2008 Assistenzärztin der Kinderklinik auf der Bult
in Hannover

Hannover, den 04.09.2008

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Georg Behrens, meinem Doktorvater, für seine ausgezeichnete wissenschaftliche Betreuung, für die fruchtbaren Diskussionen, Anregungen und Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. med. Reinhold E. Schmidt, dem Abteilungsleiter der Klinischen Immunologie und Rheumatologie, für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können.

Frau Dr. med. Ulrike Möbius, der Projektbetreuerin, für die freundliche und ausgezeichnete Betreuung und für ihre stets konstruktiven Anregungen.

Herrn Dr. rer. nat. Methodi Stankov für die Leptin- und Adiponektindiagnostik.

Herrn Prof. Dr. med. Georg Brabant für die Bereitstellung des DEXA-Scans.

Herrn Dr. rer. nat. Ludwig Hoy für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Messdaten und dem Umgang mit dem SPSS-Programm.

Den Mitarbeitern der klinischen Immunologie für ihre Hilfe und ihre praktischen Ratschläge.

H.W.&J. Hector-Stiftung für ihre großzügige finanzielle Unterstützung.

Insbesondere den Patienten, die erst durch ihre bereitwillige Mitarbeit diese Studie ermöglicht haben.

Herrn Michael Kaspari für die stets sehr gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie sowie bei der gemeinsamen Bewältigung zahlreicher praktischer Probleme.

Meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer liebevoll und ermutigend unterstützt haben.

Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 5 und 6

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Metabolische Aspekte des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms unter Berücksichtigung des autonomen Nervensystems“

in der Abteilung klinische Immunologie und Rheumatologie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Georg Behrens ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel noch nicht erworben habe.

Hannover, den 04.09.2008