

## Ist Altwerden eine Krankheit?

Guidelines impfen der Ärzteschaft ein, dass der nicht-insulinpflichtige Diabetes mellitus (Typ 2) eine wichtige Ursache von Morbidität und Mortalität des älteren Menschen sei. Diagnose und Therapie dieses Diabetes verschlingen jährlich Milliardenbeträge. Die Forschungsgruppe um G. Shulman aus Yale stellte sich die wichtige Frage, ob die Insulinresistenz nicht eine natürliche Folge des Altwerdens sei. In einer eleganten Serie von In-vivo-Stoffwechselexperimenten untersuchten sie 2 Gruppen von gesunden Menschen, die sich in erster Linie hinsichtlich ihres Alters unterschieden. Die jungen ( $27 \pm 2$  Jahre,  $n = 13$ , 6 Männer) und die alten ( $70 \pm 2$  Jahre,  $n = 15$ , 7 Männer) Menschen waren im Mittel gleich hinsichtlich Körpergewicht, Bodymass-Index, Fettmasse und Magerkörpermasse. In einem Glukosetoleranztest hatten die sonst völlig gesunden, älteren Menschen jedoch im Mittel höhere Blutzuckerwerte und signifikant höhere Insulinpiegel. Fettgewebe, Leber und Skelettmuskulatur sind die wichtigsten Effektororgane der Insulinwirkung. Um zu untersuchen, welches dieser Organe an der beobachteten Insulinresistenz beteiligt ist, wendeten die Forscher die Methode der *euglykämien Hyperinsulinämie* an. Dabei wird die Hypoglykämie, die durch konstante Insulinzufuhr ausgelöst wird, durch Glukoseinfusionen ausgeglichen. Die basale Glukoseproduktion (der Leber) war bei beiden Gruppen gleich und wurde bei Hyperinsulinämie in beiden Gruppen maximal unterdrückt. Die basale Lipolyse im Fettgewebe war bei beiden Gruppen gleich und wurde bei Hyperinsulinämie in beiden Gruppen gleich unterdrückt.

Die zum Ausgleich der Hypoglykämie notwendige Glukosemenge war bei alten Menschen jedoch signifikant geringer, was auf eine verminderte, Insulin-abhängige Glukoseaufnahme im Skelettmuskel hinwies. Somit wurde der *Skelettmuskel* als wichtigstes Effektororgan der Insulinresistenz des älteren Menschen identifiziert. Die älteren Menschen hatten signifikant mehr Fett in der Skelettmuskulatur. Die Mitochondrien sind der wichtigste Ort des Fettabbaus in der Zelle. Die mitochondriale, oxidative Aktivität und die ATP-Bildung im Skelettmuskel waren bei den alten Menschen um 30 bis 50% reduziert. Zwar steht der Beweis aus, dass diese Verminderung der Mitochondrienaktivität im Skelettmuskel auch die Glukoseaufnahme durch die Skelettmuskulatur – in anderen Worten: die Insulinresistenz – direkt verursacht. Andere Publikationen schliessen jedoch diese Beweislücke mindestens teilweise, indem gezeigt werden konnte, dass Fettsäuremetaboliten, wie sie im mitochondrialen Trikarbonsäurezyklus anfallen, die Insulin-Signaltransduktion im Muskel direkt hemmen.

Im Hinblick auf den Krankheitswert der offensichtlich physiologischen Insulinresistenz im Alter drängt sich jedoch durch diese Arbeit eine wichtige Frage auf: Unter welchen Umständen macht Insulinresistenz im Alter krank?

Korrespondenz:  
Dr. med. Barbara Biedermann  
Oberärztin  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz

[barbara.biedermann@ksbh.ch](mailto:barbara.biedermann@ksbh.ch)

Barbara Biedermann

### Literatur

1 Petersen KF, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;300: 1140–2.

### Abbildung 1.

Effektororgane der Insulinwirkung. Insulin supprimiert in der Leber die Glukoneogenese, im Fettgewebe die Lipolyse und beschleunigt in der Muskulatur die Glukoseaufnahme. Das Alter verursacht in erster Linie eine Insulinresistenz der Skelettmuskulatur. Dadurch wird die Glukoseaufnahme im Muskel vermindert. Ursache dieser Insulinresistenz ist vermutlich eine eingeschränkte Mitochondrienaktivität.

