

Aus dem Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Adipositas und die Entstehung von Typ 2- Diabetes mellitus:
Eine proteomische Analyse von Markern der Inflammation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jolien Fabisiak
aus Salzgitter

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Wild

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Tommaso Gori

Tag der Promotion: 22. Juni 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1. Ziel des Forschungsprojekts im Rahmen der Dissertation	1
2. Literaturdiskussion und aktueller Wissensstand	2
2.1 Adipositas.....	2
2.2 Viszerales Fettgewebe	4
2.2.1 Die Leber- Fettgewebe- Hirn- Achse.....	6
2.3 Hypertrophie der Fettzellen.....	7
2.3.1 Makrophagen	7
2.4 Hyperplasie der Fettzellen	8
2.5 Typ 2- Diabetes mellitus.....	9
2.5.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede	13
2.5.2 Insulin und Insulinwirkung	13
2.5.3 Insulinresistenz	14
2.6 Zusammenhang von Adipositas und Typ 2-Diabetes mellitus	15
2.7 Subtypen von Typ 2-Diabetes.....	16
2.8 Protein- Profiling.....	19
2.9 Extrazelluläre Vesikel und frei zirkulierende Proteine: Träger molekularer Informationen	19
2.10 Einfluss von Umwelt- und Lebensstilfaktoren	20
3. Material und Methoden	22
3.1 Studiendesign der Gutenberg Gesundheitsstudie	22
3.2 Ethische und datenschutzrechtliche Aspekte der GHS.....	22
3.3 Finanzierung der Gutenberg- Gesundheitsstudie	23
3.4 Studiendesign und Datenanalyse der Substudie zur Untersuchung inflammatorischer Proteinbiomarker im Kontext von Adipositas und der Entstehung von Typ 2-Diabetes.....	23
3.5 Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg- Gesundheitsstudie (GHS).....	24
3.6 Definitionen von metabolischem Risiko, nicht- alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD), Prädiabetes und Typ 2- Diabetes mellitus	24
3.7 Präanalytische Probenaufarbeitung und Probenzusammensetzung	25
3.8 Erstellung der Proteinprofile.....	26
3.8.1 Affinitätsbasierte Mid-Plex Proteinquantifizierung.....	35
3.8.2 Praktische Durchführung der Proteinquantifizierung.....	35
3.8.3 Technische Kontrollen.....	36
3.8.4 Datennormalisierung	37
3.8.5 Biostatistische Analyse	37

3.8.6	Bioinformatische Analyse	38
4.	Ergebnisse	40
4.1	Klinische Charakterisierung der Studienteilnehmer	40
4.2	Inzidenz von Dysglykämie im Studienzeitraum nach Risikogruppen	44
4.3	Prädiktive Protein-Biomarker für das erstmalige Auftreten von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes in Abhängigkeit des taillenumfangsbasierten metabolischen Risikos	45
4.4	Protein-Protein Interaktionsnetzwerkanalysen für die drei metabolischen Risikogruppen (LMR = niedriges metabolisches Risiko; IMR = erhöhtes metabolisches Risiko; HMR = hohes metabolisches Risiko)	50
4.5	Relevanz von Scores basierend auf Proteinsignaturen zur Prognose der Inzidenz von Prädiabetes und Typ 2- Diabetes im Vergleich zu VAI und FLI	57
4.5.1	Definition und Bedeutung der Odds Ratio (OR)	59
5.	Diskussion	59
5.1	Inflammatorische Protein-Signaturen und ihre Bedeutung in Hinblick auf die Entstehung von Prädiabetes und Typ 2-Diabetes	59
5.2	Inflammatorische Proteinsignaturen im Detail	60
5.2.1	Gemeinsame Proteinsignatur in allen Risikogruppen	60
5.2.2	Unterschiede in den Proteinsignaturen der drei Risikogruppen	75
5.2.3	Vergleich zu internationalen Kohorten und Einfluss von Alter und Ethnie	83
5.3	Statistische Validierung und Modellgüte	83
5.4	Limitationen der Studie	84
5.5	Ausblick und zukünftige Forschungsansätze	86
5.6	Fazit	89
6.	Zusammenfassung	90
7.	Literaturverzeichnis	92
8.	Anhang	105
9.	Danksagung	141
10.	Tabellarischer Lebenslauf	142

Abkürzungsverzeichnis

4E-BP1 - Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1

AKT - Protein Kinase B

AMPK - AMP-activated Protein Kinase

AXIN1 - Axis Inhibitor 1

BMI - Body Mass Index

CCL19 - C-C Motif Chemokine Ligand 19

CCL21 - C-C Motif Chemokine Ligand 21

CCL23 - C-C Motif Chemokine Ligand 23

CD6 - Cluster of Differentiation 6

CD8A - Cluster of Differentiation 8A

CD25 - Interleukin-2-Rezeptor-Alpha-Kette

CD122 - Interleukin-2-Rezeptor-Beta-Kette

CD132 - Gamma-Kette des IL-2-Rezeptors

CD244 - Cluster of Differentiation 244

CXCL10 - C-X-C Motif Chemokine Ligand 10

CXCR3 - C-X-C Motif Chemokine Receptor 3

EVs - Extracellular Vesicles

FLI - Fatty Liver Index

GO - Gene Ontology

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IFN- γ - Interferon gamma

IL-1 β - Interleukin 1 beta

IL-2 - Interleukin 2

sIL-2R - Soluble Interleukin-2 Receptor

IL-4 - Interleukin 4

IL-5 - Interleukin 5

IL-5R α - Interleukin-5 receptor alpha

IL-6 - Interleukin 6

IL-10 - Interleukin 10

IL-13 - Interleukin 13

IL-17C - Interleukin 17C

IL-17RA - Interleukin 17 Receptor A

IL-17RE - Interleukin 17 Receptor E

IL-18 - Interleukin 18

IL-20 - Interleukin 20

IL-33 - Interleukin 33
IMR - Intermediäre metabolische Risikogruppe
IRS1 - Insulin Receptor Substrate 1
LMR - Low Metabolic Risk Group
LTA - Lymphotoxin alpha
MAPK - Mitogen-activated Protein Kinase
MMP1 - Matrix Metalloproteinase 1
mTOR - mechanistic Target of Rapamycin
mTORC1 - mechanistic Target of Rapamycin Complex 1
mTORC2 - mechanistic Target of Rapamycin Complex 2
NK-Zellen - Natürliche Killerzellen
PEA - Proximity Extension Assay
PI3K - Phosphoinositid-3-Kinase
PKB - Protein Kinase B
POMC - Pro-opiomelanocortin
RPS6KB1/S6K1 - Ribosomal Protein S6 Kinase Beta 1
RS6 - Ribosomal Protein S6
sEV - small Extracellular Vesicles
STRING - Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins
T2DM – Typ 2-Diabetes mellitus
TGFB1/TGF- β 1 - Transforming Growth Factor Beta 1Th2 - T helper type 2 cells
Tregs - Regulatory T Cells
TRAIL - TNF-related Apoptosis-Inducing Ligand
VAI - Visceral Adiposity Index
ZNS - Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über die Studienpopulation mit Anpassungen für Exklusionskriterien	40
Abbildung 2: Entzündungsfördernde Proteinbiomarker für die Inzidenz von Prädiabetes oder Typ 2- Diabetes in den taillenumfangsbasierten Risikogruppen.....	48
Abbildung 3: Proteinmarker nach metabolischer Risikogruppe	49
Abbildung 4: STRING- Netzwerkanalyse für LMR.....	51
Abbildung 5: STRING- Netzwerkanalyse für IMR.....	52
Abbildung 6: STRING-Netzwerkanalyse für HMR	53
Abbildung 7: Netzwerkanalyse entzündungsassoziierter Proteine im Zusammenhang mit der Entstehung von Subphänotypen von Prädiabetes und Typ 2- Diabetes	55
Abbildung 8: Diabetes- Subphänotypen	57
Abbildung 9: Vergleich des Prädiktiven Potenzials der Risikogruppen für das Auftreten von Prädiabetes oder Typ 2- Diabetes	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Adipokine des viszeralen Fettgewebes.....	5
Tabelle 2: Übersicht der Subtypen von Typ 2- Diabetes nach Ahlqvist et al. (2018) (84)	18
Tabelle 3: Gemessene Proteinbiomarker	36
Tabelle 4: Eigenschaften der Studienteilnehmer bei Studienbeginn basierend auf Adipositas-assozierten Risikophänotypen	43
Tabelle 5: Inzidenz von Dysglykämie im Zusammenhang mit taillenumfangsbasierten Risikophänotypen in einem Zeitraum von 5 Jahren.....	44
 Tabelle Anhang 1: Prädiktive entzündungsassozierte Proteinbiomarker stratifiziert nach metabolischen Risikophänotypen	 105
Tabelle Anhang 2: Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren (CVRf)	110
Tabelle Anhang 3: STRING-Pfadanalysen, ergänzt durch biologische Prozesse (Gen-Ontologie, GO).....	111

1. Ziel des Forschungsprojekts im Rahmen der Dissertation

Die Motivation zu dieser Arbeit ergab sich aus der Tatsache, dass Übergewicht und Adipositas (Body Mass Index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) derzeit weltweit ein historisch nie dagewesenes Ausmaß erreicht haben. Damit stellen sie eine der größten gesundheitlichen, gesellschaftlichen und ökonomischen Herausforderungen unserer Zeit dar. Laut dem WHO European Regional Obesity Report 2022 waren 59 % der Erwachsenen und fast jedes dritte Kind (29 % der Jungen und 27 % der Mädchen) in der Europäischen Region der WHO von Übergewicht oder Adipositas betroffen.(1) Auch von Eurostat im Jahr 2024 veröffentlichte Daten zeigen, dass in der Europäischen Union der Anteil der übergewichtigen und adipösen Menschen in den meisten EU-Ländern rapide ansteigt und 2022 im Durchschnitt etwa 51 % der Erwachsenen über 16 Jahre umfasste, wobei Daten z.B. aus Deutschland fehlten.(2) Darüber hinaus handelt es sich bei Adipositas und Typ 2-Diabetes um globale Gesundheitsprobleme. Die WHO berichtete im Jahr 2022, dass weltweit mehr als 1 Milliarde Menschen an Adipositas litten - darunter 650 Millionen Erwachsene, 340 Millionen Jugendliche und 39 Millionen Kinder.(3)

Parallel zu dieser Entwicklung berichtete die WHO im Jahr 2024, dass sich die weltweite Prävalenz von Diabetes bei Erwachsenen seit 1990 verdoppelt hat - von 7 % auf 14 % - was mehr als 800 Millionen Betroffenen entspricht. Begleitend dazu steigt weltweit die Zahl der unbehandelten Fälle: Etwa 59 % der Erwachsenen mit Diabetes erhalten keine Therapie, wobei der Großteil dieser Fälle in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen vorkommt. Diese Entwicklungen verdeutlichen den weltweiten Handlungsbedarf in Prävention und Versorgung metabolischer Erkrankungen.(4)

Bei den im Rahmen der Baseline Visite zwischen April 2007 und April 2012 in der Gutenberg Gesundheitsstudie eingeschlossenen Teilnehmern lag der Anteil an Personen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ bei 65,4% (N = 9.790) und mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bei 25,2% (N = 3.769).(5)

Ziel der Arbeit war es, ein besseres Verständnis der entzündungsbedingten molekularen Mechanismen zu gewinnen, die Adipositas mit der Entstehung von Typ-2-Diabetes verbinden, und potenzielle Biomarker zu identifizieren, die neue Ansätze für Prävention, Diagnose und Therapie ermöglichen könnten.

2. Literaturdiskussion und aktueller Wissensstand

2.1 Adipositas

Adipositas ist eine komplexe, multifaktorielle, chronische Erkrankung, die durch eine übermäßige Ansammlung von Fett oder Fettgewebe im Körper gekennzeichnet ist.(6) In den letzten Jahrzehnten ist die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas weltweit stetig angestiegen und hat mittlerweile einen Punkt erreicht, an dem über ein Drittel der Weltbevölkerung als übergewichtig oder adipös eingestuft wird.(7)

Bei der Entstehung von Typ 2-Diabetes mellitus spielen genetische und umweltbedingte Faktoren eine große Rolle, wobei Adipositas sowohl die Auswirkungen einer genetischen Anfälligkeit als auch von Umweltfaktoren auf das Risiko einer Entstehung von Typ 2-Diabetes verstärken kann.(8)

Der Anstieg der Zahl der von Adipositas betroffenen Menschen wird sich voraussichtlich auch in der Zukunft fortsetzen, sodass bis 2030 mit einem Anteil von übergewichtigen und adipösen Menschen von über der Hälfte der Weltbevölkerung gerechnet wird.(9) Dabei können Übergewicht und Adipositas zu einer Reihe von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen führen, dazu gehören unter anderem Typ 2- Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, erhöhte Blutfettwerte, Gallenblasenerkrankungen und Arthritiden.(10) Außerdem führt Übergewicht und Adipositas zu einer allgemein reduzierten Lebenserwartung bei Erwachsenen.(11)

Die WHO klassifiziert Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas in verschiedenen Schweregraden anhand des BMI, einem Quotienten aus dem Gewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die folgenden BMI-Bereiche zur Einteilung von Übergewicht und Adipositas festgelegt (12):

1. Untergewicht: BMI <18,5
2. Normalgewicht: BMI 18,5 - 24,9
3. Übergewicht: BMI 25 - 29,9
4. Adipositas (Fettleibigkeit): BMI $\geq$ 30

Adipositas wird in der WHO- Klassifikation weiter unterteilt:

- Adipositas Grad 1: BMI 30 - 34,9
- Adipositas Grad 2: BMI 35 - 39,9
- Adipositas Grad 3: BMI $\geq$ 40

Zur populationsbasierten Beurteilung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas hat die Verwendung des BMI den Vorteil der unkomplizierten und schnellen Messbarkeit und der Verfügbarkeit von Daten über die Größe und das Gewicht der untersuchten Personen, da diese Daten meist im Rahmen von Routineuntersuchungen erhoben werden. Da der BMI

allerdings nur das Gesamtgewicht und die Körpergröße berücksichtigt, kann damit keine Aussage über die Körperfettverteilung, die Körperproportionen und das Verhältnis von Fett- und Muskelmasse des Untersuchten gemacht werden.

Außerdem müssten die Grenzwerte sowohl für verschiedene Altersgruppen als auch für unterschiedliche ethnische Gruppen angepasst werden.(13)

Der BMI sollte also als Maß für Übergewicht und Adipositas, sowie für die damit in Verbindung gebrachten erhöhten Risiken für kardiovaskuläre und metabolische Folgeerkrankungen sinnvoll durch weitere Indices ergänzt werden, die die Körperfettverteilung und die Körperproportionen genauer abbilden. Beispielsweise kann mithilfe des Taillenumfangs (Waist circumference, WC) die Körperfettverteilung und die Ansammlung von Fettgewebe besonders im Bereich der Körpermitte genauer bestimmt werden, als dies mithilfe des BMI möglich ist, wobei der Taillenumfang und die damit verbundenen Gesundheitsrisiken stark mit dem BMI korrelieren.(12)

Der Taillenumfang wird zwischen der letzten tastbaren Rippe und dem Beckenkamm gemessen, ist also sehr einfach zu erfassen, und kann einen wichtigen Hinweis auf das abdominale Fett und die damit assoziierten Erkrankungen darstellen. Er ist dabei auch als alleiniger Messwert aussagekräftig.(14) Zurzeit ist deshalb der Taillenumfang durch die WHO als Maß für die Schätzung der abdominalen Fettverteilung etabliert. Die Grenzwerte für die europäische Bevölkerung liegen dabei bei > 95 cm für Männer und > 80 cm bei Frauen.(15) Während der Taillenumfang bereits einen Näherungswert für die Körperfettverteilung und die Risiken der abdominalen Fettansammlung bietet, kann durch diesen Messwert das Risiko je nach Körpergröße über- oder unterschätzt werden.

Die Waist- to height- ratio (WHtR), also das Verhältnis von Taillenumfang zu Körpergröße, berücksichtigt diesen Umstand, ist ebenfalls einfach zu messen und korreliert ebenfalls stark mit dem BMI. Sowohl WC als auch WHtR sind ein differenzierteres Maß für die abdominelle Fettansammlung und die daraus resultierenden kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen als der BMI. In der Literatur wird als Cut-Off- Wert für die WHtR ein Wert von 0,5 beschrieben, wenngleich dieser Wert noch nicht durch die WHO etabliert ist.(16, 17)

Der 2013 von Thomas et al. (18) entwickelte Body roundness index (BRI) kombiniert Körpergröße, Taillenumfang und Hüftumfang in einer Formel, in der die Körperproportion in eine Ellipsenform extrapoliert wird.

Anhand des BRI kann das abdominelle, viszerale Fett und der Körperfettanteil sowie das Risiko für damit assoziierte Erkrankungen, wie zum Beispiel Typ 2- Diabetes, besser abgeschätzt werden, als allein anhand des BMI.(19)

Ein weiterer Index für die nähere Analyse der Körperfettverteilung im Zusammenhang mit metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen ist der Visceral Adiposity Index (VAI), dessen Formel sich aus den Werten von Taillenumfang (waist circumference), BMI,

Triglyceriden und HDL im Blut zusammensetzt.(20) Im Abschnitt „Ergebnisse“ dieser Arbeit wird dieser Parameter mit unseren Proteinsignaturen verglichen.

$$VAI_{\text{Männer}} = [\text{Taillenumfang (cm)} / (39,68 + (1,88 \times \text{BMI}))] \times (\text{Triglyzeride (mmol/L)} / 1,03) \times (1,31 / \text{HDL-Cholesterin (mmol/L)})$$
$$VAI_{\text{Frauen}} = [\text{Taillenumfang (cm)} / (36,58 + (1,89 \times \text{BMI}))] \times (\text{Triglyzeride (mmol/L)} / 0,81) \times (1,52 / \text{HDL-Cholesterin (mmol/L)})$$

Der VAI ist ein Messwert für die Ansammlung von abdominalem Fett und korreliert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen, wie zum Beispiel Typ 2- Diabetes. Des Weiteren ist der VAI mit einem veränderten Profil von Adipocytokinen assoziiert und kann damit auf eine veränderte Stoffwechselsituation im abdominalen Fettgewebe hinweisen. (21)

2.2 Viszerales Fettgewebe

Das abdominale Fettgewebe kann in viszerale und subkutane Fettgewebe unterteilt werden, wobei sich das viszerale Fett, also das Fettgewebe, das die Bauchorgane umgibt, aus dem intraperitonealen und dem retroperitonealen Fett zusammensetzt. Das viszerale Fettgewebe macht dabei zusammengefasst bei Männern nur ungefähr 10- 20% des gesamten Körperfettanteils aus, bei Frauen 5- 10%.(22) Die einzelnen Kompartimente sind durch einfache anthropometrische Messungen, wie beispielsweise durch Messung des Taillenumfangs, nicht voneinander zu unterscheiden. Dies ist nur mit bildgebenden Verfahren wie dem MRT oder CT möglich. Dabei scheint der Taillenumfang trotz der relativen Ungenauigkeit der Messung die Größe der viszeralen Fettdepots näherungsweise abbilden zu können und ist damit zur Abschätzung der Fettverteilung geeignet.(23)

Sowohl das viszerale als auch das subkutane Fett korrelieren mit kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren, doch besonders ein erhöhter Anteil an viszeralem Fettgewebe ist unter anderem mit arterieller Hypertonie, erhöhten Triglyceriden sowie HDL- Cholesterin und Typ 2 Diabetes assoziiert. (24)

Im Rahmen von Übergewicht und Adipositas wird ein veränderter Stoffwechsel im Fettgewebe beobachtet, der dazu führt, dass durch Lipolyse vermehrt freie Fettsäuren (FFA, free fatty acids) freigesetzt werden. Die freien Fettsäuren können sowohl auf die Leber als auch das Pankreas einen negativen Einfluss ausüben und zu beeinträchtigter Insulinsensitivität und Hyperinsulinämie führen. Zusätzlich werden im Rahmen von Übergewicht und Adipositas in erhöhtem Umfang proinflammatorische Zytokine durch das Fettgewebe freigesetzt, unter anderem TNF-alpha, IL- 8 und IL-6. Dabei produziert viszerale Fettgewebe diese proinflammatorischen Faktoren in größerem Umfang als subkutane Fettgewebe und dies könnte zu pathologischen Effekten auf die Leber und das

Pankreas führen.(22) Eine Übersicht der wichtigsten im viszeralen Fettgewebe gebildeten Adipokine und ihrer Funktionen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Adipokin	Funktion	Path. Bedeutung
Leptin	Appetithemmung, Energieregulation	Leptinresistenz bei Adipositas
Adiponektin	Verbesserung der Insulinsensitivität, antiinflammatorisch	Vermindert bei viszeraler Adipositas
Resistin	Hemmt Insulinwirkung, fördert Entzündungsprozesse	Erhöht bei hoher viszeraler Fettmasse
TNF-α	Proinflammatorisch, senkt Insulinsensitivität durch Hemmung von IRS-1	Erhöht bei Insulinresistenz, Typ 2- Diabetes
IL-6	Induktion von CRP in der Leber, proinflammatorisch	Marker für kardiovaskuläres Risiko

Tabelle 1: Adipokine des viszeralen Fettgewebes

Viszerale Fettgewebe ist nicht nur ein passiver Energiespeicher, sondern fungiert als endokrines Organ, das verschiedene bioaktive Substanzen freisetzt. Dazu zählen Adipokine wie Leptin, Adiponektin, Resistin sowie proinflammatorische Mediatoren wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6). Diese Substanzen modulieren die Insulinsensitivität, den Lipidstoffwechsel und die systemische Entzündungsantwort (23, 25, 26)

Dabei scheint sogar bei BMI-bezogen normalgewichtigen Individuen eine übermäßige Ansammlung von viszeralem Fettgewebe und Fetteinlagerungen im Muskel zu einem erhöhten Risiko für metabolische Erkrankungen wie Typ 2- Diabetes beizutragen.(27) Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass viszerale Fettgewebe über seine metabolischen Effekte hinaus auch durch endokrine Signalwege direkten Einfluss auf andere Organsysteme nimmt. Die Aktivierung des NF- κ B-Signalweges durch proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-6 führt zu einer systemischen Entzündungsreaktion, die unter anderem die endotheliale Dysfunktion begünstigt und somit zur Atherogenese beiträgt.(28, 29) Diese chronische Inflammation wird mittlerweile als mitverantwortlich für die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse angesehen, auch unabhängig von klassischem Übergewicht. (29)

Ein weiterer zentraler Aspekt ist die ektopische Fettakkumulation: Durch eine Überladung der Speicherkapazität des subkutanen und viszeralen Fettgewebes kommt es vermehrt zu Lipidablagerungen in nicht dafür vorgesehenen Organen wie der Leber, der Muskulatur oder dem epikardialen Fettgewebe. Insbesondere die Entstehung einer nicht-alkoholischen

Fettlebererkrankung (NAFLD) korreliert eng mit erhöhtem viszeralem Fettanteil.(30) NAFLD wird inzwischen nicht nur als Lebermanifestation des metabolischen Syndroms verstanden, sondern gilt selbst als unabhängiger Risikofaktor für Typ 2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen.(31)

Aus therapeutischer Sicht rückt die gezielte Reduktion des viszeralen Fettanteils immer stärker in den Fokus. Studien zeigen, dass nicht nur Kalorienreduktion, sondern vor allem kontinuierliches Ausdauertraining eine signifikante Reduktion viszeraler Depots bewirken kann - auch ohne drastischen Gewichtsverlust.(32) Ergänzend dazu gewinnen medikamentöse Ansätze, etwa mit GLP-1-Rezeptoragonisten oder SGLT2-Inhibitoren, an Relevanz, da sie neben der Blutzuckerkontrolle ebenfalls viszerale Fett reduzieren und günstige kardiometabolische Effekte erzielen.(33, 34)

2.2.1 Die Leber- Fettgewebe- Hirn- Achse

Die Leber-Fettgewebe-Hirn-Achse spielt eine zentrale Rolle in der Regulation von Stoffwechselprozessen und Entzündungsreaktionen. Eine Schlüsselkomponente ist das Hormon Leptin, das vorwiegend im weißen Fettgewebe synthetisiert wird und über den Hypothalamus das Sättigungsgefühl sowie den Energiehaushalt steuert; eine Dysregulation dieses Signals kann zu Stoffwechselstörungen führen.(35)

Darüber hinaus besteht eine enge Verbindung zwischen Darm und Leber, die sogenannte Darm-Leber-Achse: Eine gestörte Darmbarriere ermöglicht den Übertritt bakterieller Endotoxine in die Leber, was zur Aktivierung von den Toll-like Receptor 4 (TLR4) - Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) - Signalwegen führt und proinflammatorische Zytokine freisetzt. Diese Entzündungsmediatoren entfalten systemische Effekte und beeinflussen auch andere Organe, einschließlich des Gehirns.(36)

Zusätzlich ist das viszerale Fettgewebe hormonell aktiv und produziert neben TNF-α und Interleukin-6 weitere Entzündungsmediatoren, während gleichzeitig die Konzentration des insulin-sensitivierenden Hormons Adiponektin sinkt, ein Zusammenspiel, das wesentlich zur Entstehung von Insulinresistenz und weiteren Stoffwechselstörungen beiträgt.(37)

In diesem systemischen Netzwerk wirken die oben genannten Signalwege, etwa der durch den Insulinrezeptorvermittelte Signalweg über Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) und Serin/Threonin-Protein-Kinase B (Akt), der Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Pfad, der Janus-Kinase (JAK)/Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)-Signalweg, die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) sowie der über den Toll-like Receptor 4 (TLR4) - Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) vermittelte inflammatorische Weg, zusammen, um den Energiehaushalt zu regulieren und Entzündungsprozesse zu modulieren.

Diese Signalachsen bilden damit die Grundlage für die Entstehung und Progression von Adipositas sowie von Typ 2-Diabetes.(22–24)

Darüber hinaus tragen chronische, niedriggradige Entzündungsprozesse, hervorgerufen durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus Leber, Fettgewebe und Darm, maßgeblich zur pathophysiologischen Entwicklung kardiovaskulärer und muskuloskelettaler Komplikationen bei. So aktiviert die kontinuierliche Inflammation im Myokard den NF- κ B-Signalweg, was zur Expression von Genen führt, die an Fibrose und kardialem Remodeling beteiligt sind und langfristig das Risiko für Herzinsuffizienz erhöhen.(38) Parallel dazu beeinträchtigen dieselben Zytokine in Skelettmuskeln die Insulinsignalgebung, reduzieren die Glukoseaufnahme und hemmen die muskuläre Proteinbiosynthese, was zur Entwicklung von Sarkopenie beitragen kann.(39)

Zudem beeinflusst die systemische Entzündung die vaskuläre Funktion, indem sie die Produktion von Endothelin erhöht und die Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid reduziert, was zu endothelialer Dysfunktion und letztlich zu Arteriosklerose führt.(40) Zusammen demonstrieren diese Mechanismen, dass die Leber-Fettgewebe-Hirn-Achse nicht isoliert agiert, sondern in einem interorganischen Netzwerk systemisch an der Steuerung von Stoffwechsel- und Entzündungsprozessen beteiligt ist, wodurch sowohl metabolische als auch kardiovaskuläre Erkrankungen gefördert werden.

2.3 Hypertrophie der Fettzellen

Bei der Ausdehnung von Fettgewebe im Rahmen der Adipositas unterscheidet man zwei wesentliche Mechanismen: Hypertrophie und Hyperplasie. Bei der Hypertrophie vergrößern sich bestehende Fettzellen, was zu Hypoxie und einer vermehrten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (u.a. TNF- α , IL-6) führen kann. Diese Bedingungen begünstigen die Rekrutierung von Makrophagen und fördern so ein chronisches, niedriggradiges Entzündungsniveau, das im Verlauf mit Insulinresistenz einhergeht.(41, 42)

2.3.1 Makrophagen

Bei chronischen Entzündungen stellen Makrophagen die Hauptpopulation der ins Gewebe eingewanderten Immunzellen dar, wohingegen bei akuten Prozessen überwiegend neutrophile Granulozyten dominieren.(43) Insbesondere bei Übergewicht und Adipositas kommt es durch hypertrophe Adipozyten zur Infiltration von Makrophagen ins Fettgewebe. Diese produzieren dort proinflammatorische Zytokine wie TNF α , IL-6 und IL-1 β und locken über chemotaktische Signale weitere Immunzellen an.(44, 45)

Makrophagen im Fettgewebe sind nicht nur Effektoren der Immunantwort, sondern nehmen eine zentrale Rolle in einem komplexen Netzwerk aus metabolischen und inflammatorischen Signalen ein. Verschiedene Signalachsen - darunter TLRs, JNK und NF- κ B - vermitteln die

Antwort auf metabolische Stressoren wie freie Fettsäuren und Hyperglykämie und fördern eine chronisch niedriggradige Entzündung.(46)

Unter physiologischen Bedingungen überwiegen M2-Makrophagen, die antiinflammatorisch wirken, durch die Beseitigung abgestorbener Adipozyten zur Gewebekomöostase beitragen und überschüssige Lipide aufnehmen. Bei Adipositas hingegen verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung des proinflammatorischen M1-Phänotyps. M1-Makrophagen aggregieren insbesondere um nekrotische, hypertrophe Adipozyten und bilden dabei charakteristische kronenartige Strukturen (crown-like structures), in denen sie große Mengen proinflammatorischer Mediatoren freisetzen.(47)

Neben diesen klassischen Phänotypen (M1/M2) wurden auch intermediäre und metabolisch aktivierte Makrophagen (MMe) beschrieben, die sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen. Sie entstehen durch Einwirkung gesättigter Fettsäuren und hoher Insulinspiegel in insulinresistentem Fettgewebe.(47)

Adipozyten beeinflussen die Funktion und Differenzierung von Makrophagen über die Freisetzung von Lipiden, Zytokinen und extrazellulären Vesikeln. In der Folge bilden sich verstärkt Makrophagencluster in nekrotischen Fettarealen, die über inflammasomvermittelte Mechanismen zur lokalen Entzündung beitragen und die Insulinresistenz verstärken.(48)

Die durch Makrophagen aufrechterhaltene chronische Entzündung fördert eine metabolische Dysfunktion des Fettgewebes. Dies begünstigt über die Sekretion von Zytokinen, Adipokinen und freien Fettsäuren die systemische Insulinresistenz in Zielorganen wie Leber und Skelettmuskel. Somit stellt die systemische Inflammation einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes bei Adipositas dar, wobei Makrophagen eine zentrale Rolle spielen.(46)

2.4 Hyperplasie der Fettzellen

Im Gegensatz zur Hypertrophie, bei der bestehende Adipozyten an Größe zunehmen, geht die Hyperplasie mit einer verbesserten metabolischen Funktion des Fettgewebes einher. Dies liegt unter anderem daran, dass neu gebildete Fettzellen tendenziell eine bessere vaskuläre Versorgung aufweisen, wodurch eine effizientere Nährstoff- und Sauerstoffzufuhr gewährleistet wird. Eine adäquate Vaskularisierung verhindert Hypoxie in der Fettzelle, welche ansonsten zur Aktivierung proinflammatorischer Signalwege führen könnte.(49)

Darüber hinaus zeigen kleinere Adipozyten im Vergleich zu hypertrophen Fettzellen eine geringere Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha und IL-6, die eine zentrale Rolle in der systemischen Inflammation bei Adipositas spielen. Stattdessen fördern hyperplastische Fettzellen eine antiinflammatorische Mikroumgebung durch vermehrte Expression von Adiponektin, eines Peptidhormons, das entzündungshemmende und insulinsensibilisierende Eigenschaften aufweist.(50)

Insgesamt scheint eine hyperplastische Expansion des Fettgewebes eher die Homöostase aufrecht zu erhalten und die negativen Auswirkungen einer erhöhten Lipidspeicherung abzumildern. Im Gegensatz dazu ist die Hypertrophie von Adipozyten mit einer gestörten metabolischen Funktion, einer erhöhten inflammatorischen Aktivierung und einem höheren Risiko für kardiometabolische Erkrankungen assoziiert.(51)

Zusätzlich zu den Speicherorten der subkutanen und viszeralen Kompartimente, die das intra- und retroperitoneale Fett einschließen, können auch Fettdepots in und um andere Organe entstehen. Besonders wenn die Speicherkapazität der subkutanen und viszeralen Fettdepots erreicht sind, da die Mechanismen von Hypertrophie und Hyperplasie der Adipozyten in diesen Geweben ein Maximum erreicht haben, wird überschüssig aufgenommene Energie als ektopisches Fett angelagert.

Dieses ektopische Fettgewebe proliferiert unter anderem in und um Leber, Skelettmuskel und die Betazellen des Pankreas und kann zu negativen metabolischen Effekten, wie zum Beispiel Insulinresistenz in diesen Geweben beitragen.(52)

Ebenfalls kann das epikardiale Fettgewebe proliferieren, das direkt am Myokard anliegt. Hierdurch kann die Herzfunktion beeinflusst und das Risiko für koronare Herzkrankheiten erhöht werden.(53)

2.5 Typ 2- Diabetes mellitus

Typ 2- Diabetes mellitus ist eine chronische, endokrinologische Stoffwechselerkrankung, die durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Am wahrscheinlichsten entsteht diese Hyperglykämie aufgrund einer kombinierten Störung der Insulinwirkung und -sekretion. Da sowohl die klinischen Symptome, die pathophysiologischen Entstehungsfaktoren als auch die Progression der Erkrankung stark variieren können, wird ein Typ 2- Diabetes hauptsächlich anhand des Nüchternglucoselevels im Plasma und des HbA1c- Wertes diagnostiziert.(54) Als Euglykämie gilt dabei ein Nüchternglucosewert von ≤ 100 mg/ dl und ein HbA1c $\leq 5.7\%$. Ein Nüchternglucosewert >100 mg/dl und ein HbA1c zwischen 5.7% und 6.5% sind Diagnosekriterien eines Prädiabetes und eine Nüchternglucose >126 mg/dl und ein HbA1c $\geq 6.5\%$ die eines Diabetes.(55)

Ein Screening auf Typ 2-Diabetes ist empfohlen für Menschen über 40 Jahre, mit Übergewicht (BMI >25) oder Typ 2-Diabetikern in der Familie, da Lebensstil- Änderungen und Gewichtsreduktion sowie antidiabetische Medikamente das Fortschreiten eines Typ 2- Diabetes verlangsamen oder sogar verhindern können. Wenngleich die Erkrankung eine starke genetische Komponente hat, können oft auch die Symptome und die Entstehung von Langzeitfolgen einer Prädiabetes bzw. Diabetes durch einen gesunden Lebensstil mit Gewichtskontrolle und ausreichend Bewegung positiv beeinflusst werden.(56)

Typ 2- Diabetiker stellen mit über 90% den Großteil der Diabetiker*innen in Deutschland dar, von denen wiederum 80% übergewichtig oder adipös sind. Die überwiegende Anzahl der Typ 2- Diabetes- Erkrankten ist über 40 Jahre alt und weisen Merkmale des metabolischen Syndroms auf, das durch eine Kombination von 4 Risikofaktoren definiert ist: viszerale Adipositas, Dyslipoproteinämie, primäre Hypertonie und eine Glucosetoleranzstörung oder Typ 2- Diabetes mellitus. Die Definition des metabolischen Syndroms laut International Diabetes Federation 2005 (57) beschreibt es wie folgt:

1. Kriterium: Stammbetonte Adipositas mit Taillenumfang ≥ 80 cm (Frauen) bzw. ≥ 94 cm (Männer)
2. Kriterium: zusätzlich dazu zwei der folgenden Faktoren:
 - Triglyceride ≥ 150 mg/dL ($> 1,7$ mmol/L)
 - HDL- Cholesterin:
 - Frauen: < 50 mg/dL ($< 1,29$ mmol/L)
 - Männer: < 40 mg/dL ($< 1,03$ mmol/L)
 - Blutdruck Systolisch ≥ 130 mmHg oder
 - Diastolisch ≥ 85 mmHg
 - Nüchternplasmaglukose ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L)oder Typ 2-Diabetes mellitus

Andere Quellen (WHO, NCEP- ATP III) stellen davon abweichende Definitionen zur Verfügung.(58, 59)

In der Pathophysiologie des Typ 2-Diabetes mellitus spielen mehrere Faktoren eine Rolle, die zum Teil zu Beginn der Erkrankung noch reversibel sein können. Dazu gehört zum einen eine herabgesetzte Insulinwirkung durch eine gestörte Funktion des Insulinrezeptors und der Signalübertragung, zum anderen eine veränderte Insulin- und Glukagonsekretion.

Im frühen Stadium der Insulinresistenz reagieren die β -Zellen durch eine verstärkte Insulinausschüttung als Kompensationsmechanismus, was zu einer Hyperinsulinämie führt.(60) Diese erhöhte Insulinsekretion trägt zunächst dazu bei, den Blutzuckerspiegel trotz peripherer Insulinresistenz zu kontrollieren.(61)

Erst bei anhaltender metabolischer Belastung und chronischem Stress kommt es im weiteren Verlauf zur β -Zell-Dysfunktion, wodurch die Insulinproduktion nachlässt und eine manifestierte Hyperglykämie einsetzt.(62) Somit ist die verringerte Insulinausschüttung ein sekundäres Ereignis, das erst bei einer fortschreitenden Beeinträchtigung der β -Zell-Funktion auftritt.(63)

Diese Dynamik verdeutlicht, dass Hyperinsulinämie zunächst als adaptiver Mechanismus dient und erst im späteren Krankheitsverlauf, wenn die β -Zellen erschöpft sind, eine reduzierte Insulinausschüttung beobachtet wird.(64)

Neuere Konzepte betrachten die Insulinresistenz hingegen nicht ausschließlich als pathologisches Phänomen, sondern auch als adaptive Antwort auf metabolischen Stress. Insbesondere in Zuständen chronischer Hyperinsulinämie, wie sie bei Überernährung, viszeraler Adipositas oder inflammatorischer Aktivierung auftreten, kann eine periphere Insulinresistenz als Schutzmechanismus wirken, um organschädigende Effekte exzessiver Glukoseaufnahme oder Lipogenese zu begrenzen. Nolan et al. (2015) nehmen an, dass diese physiologische Barriere vor weiterer Substratüberflutung der Zellen eine gezielte Rolle in der metabolischen Homöostase einnimmt und therapeutisch berücksichtigt werden sollte.(65)

Diese Sichtweise stellt das klassische Verständnis von Insulinresistenz als rein maladaptiv in Frage und hat direkte Implikationen für das Therapiemanagement. So wird diskutiert, dass nicht zwangsläufig eine sofortige Korrektur der Insulinresistenz mittels Insulintherapie angestrebt werden sollte, sondern eine insulinunabhängige Glukosesenkung, etwa durch die Hemmung des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT2), potenziell günstigere metabolische Effekte aufweist. SGLT2-Inhibitoren reduzieren den Blutzuckerspiegel über eine gesteigerte renale Glukoseausscheidung und zeigen darüber hinaus positive Effekte auf das kardiometabolische Risikoprofil, insbesondere bei gleichzeitiger Adipositas oder Herzinsuffizienz.

Letztendlich kommt es beim fortgeschrittenen Typ 2-Diabetes zu einem progressiven Verlust der funktionellen β -Zellen des Pankreas. Die Folge ist ein manifester Insulinmangel mit persistierender Hyperglykämie.(66)

Die Prädisposition für einen Typ 2-Diabetes hat eine wichtige genetische Komponente und wird laut heutigem Wissensstand polygen-multifaktoriell vererbt. Wenn ein Elternteil an Typ 2-Diabetes erkrankt ist, besteht bei den Kindern eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 50%, ebenfalls zu erkranken und bei eineiigen Zwillingen beträgt das Risiko der Erkrankung nahezu 100%.(67)

Im Gegensatz zur Manifestation eines Typ 1- Diabetes verläuft die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes meist schleichend und zunächst unbemerkt vom Patienten. Es können sich verschiedene unspezifische Symptome zeigen, zusätzlich zur meist prädisponierenden Gesamtkonstellation des metabolischen Syndroms mit adipösem Körperbau und weiteren genannten Risikofaktoren. Dazu zählen zum Beispiel Müdigkeit, Polyurie, Polydipsie und zu Beginn ein Gewichtsverlust. Als Folge des gestörten Elektrolythaushalts können Krämpfe und Sehstörungen auftreten.

Dermatologische Frühzeichen können zum Beispiel eine Candidamykose, gehäufte bakterielle Infektionen und eine Necrobiosis lipoidica der Unterschenkel sein.

Eine schwere akute Komplikation, die durch absoluten oder relativen Insulinmangel entsteht, zum Beispiel bei einem bisher unbekannten Diabetes oder durch erhöhten Insulinbedarf oder

Fehler bei der Verabreichung des Insulins, ist das Diabetische Koma. Im Zentrum dieses Krankheitsbild steht der Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, der zum akuten Nierenversagen und Volumenmangelschock führen kann. Beim Coma diabeticum werden zwei Unterformen unterschieden, das hyperosmolare und das ketoazidoische Koma. Wenngleich beide Formen beim Typ 2- Diabetiker auftreten können, ist das hyperosmolare Koma typisch für den Typ 2- Diabetes, da durch eine Restaktivität der pankreatischen β - Zellen ein Minimum an Insulin produziert werden kann, welches eine Ketose verhindert, indem die Lipolyse und Ketonkörperbildung im Fettgewebe verhindert wird.

Das hyperosmolare Koma entwickelt sich im Gegensatz zum ketoazidotischen Koma, das für den Typ 1-Diabetes typisch ist, eher schleichend. Es ist durch eine extreme Hyperglykämie mit >600 mg/dl Glucose, eine daraus folgende Hyperosmolalität und eine Glucosurie gekennzeichnet. Im Verlauf folgt eine Exikose und Schockentwicklung mit Oligo- oder Anurie und möglicher Bewusstlosigkeit bei erlöschenden Eigenreflexen.

In den meisten Fällen stehen beim Typ 2-Diabetes dagegen eher die Langzeitfolgen der Erkrankung im Vordergrund. Zu den möglichen Komplikationen zählt unter anderem die Makroangiopathie, die sich als koronare Herzerkrankung und in der Folge ischämischen Myokardinfarkt, als periphere arterielle Verschlusskrankheit und als ischämischer Hirninfarkt manifestieren kann.

Bei Typ 2-Diabetikern, die zusätzlich an einer arteriellen Hypertonie leiden, besteht ein hohes Risiko von 20- 30%, in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden und 75% der Typ 2-Diabetiker verstirbt an einer kardiovaskulären Komplikation. Zusätzlich zur unspezifischen Makroangiopathie können Diabetiker eine für die Erkrankung spezifische, scheinbar durch die dauerhafte Blutzuckererhöhung bedingte, Mikroangiopathie entwickeln.(68) Diese Mikroangiopathie manifestiert sich multifokal in verschiedenen Organen, darunter in der Niere als diabetische Nephropathie, in der Retina als diabetische Retinopathie und im Nervensystem als diabetische Neuropathie. Die diabetische Neuropathie kann allein oder in Kombination mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zu einem diabetischen Fußsyndrom mit gestörter Wundheilung und Ulzera bis zur Nekrose des Fußes führen.

Die Diagnosekriterien für Typ 2-Diabetes, wie die erhöhte Nüchtern-glucose im Plasma und der HbA1C-Wert, sind Folgen einer beeinträchtigten Insulinwirkung an den Zielgeweben, die im Verlauf der Erkrankung mit einer unzureichenden Ausschüttung des Hormons kombiniert sein kann. Die drei hauptsächlichen Zielstrukturen der Insulinwirkung sind dabei Skelettmuskel, Leber und das weiße Fettgewebe.(69)

2.5.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Biologische und soziale Geschlechterunterscheide beeinflussen Diagnostik, Therapie und Verlauf metabolischer Erkrankungen wie Prädiabetes und Typ 2-Diabetes. Frauen und Männer unterscheiden sich in Glukose- und Fettstoffwechsel, Fettverteilung sowie im kardiovaskulären Risiko - besonders nach der Menopause. Frauen zeigen häufiger gestörte Glukosetoleranz, Männer eher nüchternen Glukoseanstieg. Sozioökonomische und psychosoziale Faktoren wirken ebenfalls geschlechtsspezifisch.

Sexualfunktionsstörungen, hormonelle Risikofaktoren (z. B. PCOS), sowie Unterschiede in Therapieansprechen und Nebenwirkungen sind weitere relevante Aspekte. Diabetische Frauen erreichen Therapieziele seltener und haben ein höheres relatives Risiko für vaskuläre Erkrankungen, was in der klinischen Versorgung dringend stärker berücksichtigt werden sollte.(70)

2.5.2 Insulin und Insulinwirkung

Insulin ist ein anaboles Peptidhormon, das in den β -Zellen des Pankreas synthetisiert wird und eine entscheidende Rolle im Glucose-, Fett- und Proteinstoffwechsel spielt. Bei Bindung an den Insulinrezeptor aktiviert es intrazelluläre Signalwege, insbesondere den PI3K/Akt-Signalweg, der unter anderem die Translokation des GLUT4-Transporters in insulin-sensitiven Geweben wie Skelettmuskulatur und Adipozyten fördert. Diese Signalübertragung ist essentiell für die effiziente Glucoseaufnahme.(35)

Im Lebergewebe hemmt Insulin die Gluconeogenese und Glykogenolyse, während es gleichzeitig die Glykogensynthese stimuliert, was zu einer effektiven Blutzuckersenkung führt. Eine chronische Hyperinsulinämie, die häufig infolge einer Insulinresistenz entsteht, führt zu einer anhaltenden Überstimulation der Lipogenese und begünstigt dyslipidämische Veränderungen. Diese metabolischen Dysfunktionen erhöhen das kardiovaskuläre Risiko erheblich.(60)

Darüber hinaus moduliert Insulin die Expression relevanter Gene für Entzündungsreaktionen. Durch die Aktivierung intrazellulärer Signalwege, insbesondere des PI3K/Akt-Signalwegs, reguliert Insulin die Transkription von Genen, die an der Produktion proinflammatorischer Zytokine beteiligt sind. Diese Genmodulation kann im physiologischen Zustand zur Aufrechterhaltung einer ausgewogenen Immunantwort beitragen.(71)

Darüber hinaus vermittelt Insulin zentrale metabolische Effekte auch über die Aktivierung des mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1). Dieser Komplex stellt einen kritischen Knotenpunkt dar, an dem Nährstoffsignale, Wachstumsfaktoren und Energieverfügbarkeit integriert werden.(72) Über den PI3K/Akt-Weg fördert Insulin die Aktivierung von mTORC1, was zur Stimulation der Proteinsynthese, zur Hemmung der Autophagie sowie zur Regulation von Zellwachstum und Differenzierung führt. In

hepatischen und adipösen Geweben ist diese Signalachse essenziell für die Steuerung des Glukose- und Lipidstoffwechsels. Eine chronische Überaktivierung von mTORC1, wie sie bei langanhaltender Hyperinsulinämie auftreten kann, wurde mit der Entwicklung von Insulinresistenz in Verbindung gebracht, insbesondere durch die Hemmung von Insulinrezeptor-Substraten (IRS) via negatives Feedback.(72) Darüber hinaus beeinflusst mTORC1 auch die metabolische Reprogrammierung von Immunzellen, insbesondere von Makrophagen, was eine direkte Verbindung zwischen Insulinsignalen, Immunfunktion und niedriggradiger chronischer Entzündung nahelegt.(73) Damit ergänzt der mTORC1-Weg die zytokinvermittelten Mechanismen der Insulinwirkung um eine strukturell-metabolische Komponente.

Neben diesen strukturell-metabolischen Wirkungen beeinflusst eine chronisch erhöhte Insulinaktivität auch inflammatorische Signalwege direkt. Bei chronisch erhöhter Insulinsekretion, die häufig als Folge von Insulinresistenz auftritt, kommt es zu einer dysregulierten Expression proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha und IL-6. Diese Zytokine zerstören zentrale Elemente der Insulintransduktion, zum Beispiel durch Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrats (IRS-1), was die Insulinsensitivität der Zielzellen weiter vermindert. Dies trägt zur Entwicklung eines chronisch niedriggradigen Entzündungszustandes bei, der einer der zentralen Mechanismen der Pathogenese des Typ 2-Diabetes mellitus ist.(60)

2.5.3 Insulinresistenz

Übergewicht und Adipositas werden seit Jahrzehnten mit der Entstehung von Typ 2-Diabetes in Zusammenhang gebracht, und ein wesentlicher Faktor dafür scheinen die Prozesse zu sein, infolge derer Adipositas eine Insulinresistenz bewirken kann.

Insulinresistenz ist auch eine wichtige Komponente der mit Übergewicht und Adipositas assoziierten metabolischen Beeinträchtigungen wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Arteriosklerose.

Insulinresistenz ein Zustand, der einem Typ 2-Diabetes bereits vorausgeht, und in dem die Körperzellen nicht mehr adäquat auf das vorhandene Insulin reagieren. Es ist also eine höhere Insulinmenge nötig, um einen normalen Stoffwechsel zu gewährleisten. Zu den betroffenen Geweben gehören unter anderem die Leberzellen, Skelettmuskel- und Fettgewebe. Eine Insulinresistenz führt in der Leber zu einer verstärkten Gluconeogenese und Glykogenolyse, was zu erhöhten Blutglucosewerten beiträgt. In Skelettmuskel- und Fettgewebe ist die Glucoseaufnahme bei Insulinresistenz beeinträchtigt, was das endokrine Pankreas dazu anregt, höhere Mengen an Insulin zu produzieren, um den relativen Mangel auszugleichen.(43) Die gestörte Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe führt zu Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und erhöhter Lipolyse mit darauffolgender Hyperlipidämie.

Durch die Hyperinsulinämie kann es zu Beginn einer Typ 2-Diabetes - Erkrankung sogar zu postprandialen Hypoglykämien kommen. Im Verlauf der Krankheitsentstehung kommt es durch die Überbeanspruchung zu einer Insuffizienz der β - Zellen des Pankreas und zu einem absoluten Insulinmangel.(74, 75)

Dabei kann eine Insulinresistenz durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden, unter anderem auch durch eine Hyperinsulinämie.(69)

Neben der gestörten Glukoseverwertung beeinflusst Insulinresistenz auch entscheidend den Lipidstoffwechsel. Unter physiologischen Bedingungen hemmt Insulin die Lipolyse im Fettgewebe und fördert die Lipogenese in der Leber. Bei bestehender Insulinresistenz ist diese Hemmung der Freisetzung freier Fettsäuren (FFA) aus dem Fettgewebe jedoch deutlich reduziert, was zu erhöhten zirkulierenden FFA-Konzentrationen führt. Diese fördern ihrerseits die hepatische VLDL-Produktion, begünstigen die Entstehung einer Hypertriglyzeridämie und tragen zur Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) bei.(76)

Darüber hinaus verändern sich die Lipoproteinprofile mit einer Zunahme kleiner, dichter LDL-Partikel und einer Abnahme schützender HDL-Partikel hin zu einem atherogenen Muster, was das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen zusätzlich erhöht. Somit ist die Insulinresistenz eine zentrale pathophysiologische Schnittstelle, die sowohl den Glukose- als auch den Lipidstoffwechsel negativ beeinflusst und eine Schlüsselrolle in der Entstehung des metabolischen Syndroms spielt.(77)

Eine einfach zugängliche Möglichkeit, um Insulinresistenz zu quantifizieren, ist der HOMA-IR Index (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance Index), der aus Nüchtern-glucose und -insulinwert aus einer Nüchtern- Blutprobe errechnet wird.

Die Formel für den HOMA- IR lautet:

$$\text{HOMA- IR} = \text{Glucose (in mmol/ l)} \times \text{Insulin (in } \mu\text{U/L)} / 22,5$$

Dabei ist die Konstante 22,5 das Produkt der Normalwerte für Nüchtern-glucose (4,5 mmol/l) und des Nüchterninsulins (5 $\mu\text{U/L}$) (78).

2.6 Zusammenhang von Adipositas und Typ 2-Diabetes mellitus

Die enge Verknüpfung zwischen Adipositas und Typ 2-Diabetes mellitus wird zunehmend als Resultat komplexer immunmetabolischer Wechselwirkungen verstanden. Neben genetischen Prädispositionen, die bei schlanken Personen mit familiärer Diabeteslast bereits zu einer insulinresistenten Stoffwechsellage führen können (79), stellt insbesondere die durch Adipositas bedingte chronische, niedriggradige Inflammation ein zentrales pathophysiologisches Bindeglied dar. Dabei verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen anti- und proinflammatorischen Immunzelltypen im Fettgewebe zugunsten inflammatorischer

Populationen wie M1-Makrophagen, CD8⁺-T-Zellen, Th1-Zellen und dendritischen Zellen, die proinflammatorische Mediatoren wie TNF- α und IL-6 sezernieren.(43)

Diese entzündliche Rekonfiguration beeinflusst nicht nur lokal das viszerale Fettgewebe, sondern auch systemische metabolische Regulationen in Zielorganen wie Leber, Skelettmuskel und Pankreas. Immunzellpopulationen bei Adipositas und Typ-2-Diabetes weisen charakteristische transkriptionelle Profile auf, wie Einzelzellanalysen gezeigt haben. Insbesondere Monozyten, Makrophagen und T-Zellen zeigen eine koordinierte Hochregulation von Signalwegen wie mTOR, HIF-1 α und JAK-STAT sowie eine Dysregulation zellulärer Glukose- und Lipidstoffwechselprozesse (80). Diese Signaturen unterscheiden sich klar zwischen Subgruppen diabetischer Patienten und lassen eine funktionelle Mitverantwortung spezifischer Immunzelltypen an der Pathogenese vermuten.

2.7 Subtypen von Typ 2-Diabetes

Aktuell wird der Typ 2-Diabetes anhand eines einzelnen Metaboliten, Glucose, diagnostiziert und definiert. Die Erkrankung ist in ihren Erscheinungsformen bezüglich des Erkrankungsalters, des Erkrankungsfortschritts, der Komplikationen sowie der Pathomechanismen der Insulinresistenz und des Insulinmangels sehr heterogen. Aus diesem Grund kann eine Subklassifizierung und Einteilung des Typ 2-Diabetes in unterschiedliche Gruppen, zum Beispiel anhand verschiedener klinisch und laborchemisch gemessener Parameter, sinnvoll sein.(81)

Die unterschiedliche Verteilung von subkutanem und viszeralen Fettgewebe sowie Fettgewebe in der Leber könnte ebenfalls eine Bedeutung für die Subklassifikation von Typ 2-Diabetes haben.(82)

In den verschiedenen Subgruppen, eingeteilt basierend auf ihrem metabolischen Risiko durch günstigere oder ungünstigere Körperfettverteilung und anderer Risikofaktoren, zum Beispiel der Familienanamnese von Typ 2-Diabetes, zeigt sich auch eine Assoziation mit den Pathomechanismen von verringerter Insulinsensitivität oder Insulinresistenz und beeinträchtigter Insulinsekretion bzw. Insulinmangel.(81, 83)

Diese funktionelle Differenzierung lässt sich zunehmend auch auf prädiabetische Stadien übertragen: Neue Klassifikationen zielen darauf ab, bereits vor Krankheitsmanifestation spezifische Risikoprofile zu erkennen, die durch unterschiedliche Kombinationen aus Fettverteilung, genetischer Disposition und metabolischer Dysfunktion geprägt sind. Die Heterogenität des Typ 2-Diabetes spiegelt sich nicht nur in klinischen Parametern, sondern auch in tiefgreifenden pathophysiologischen Unterschieden wider. Aufbauend auf diesem Konzept analysierten Wagner et al. (2021) (83) in einer populationsbasierten Kohorte ein breites Spektrum an metabolischen, genetischen und bildgebenden Parametern bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko und identifizierten daraus sechs stabile

Subphänotypen. Diese unterschieden sich unter anderem in Bezug auf Insulinresistenz, Betazellfunktion, viszerale Adipositas, Leberfettgehalt sowie genetische Risikomuster und zeigten unterschiedliche Diabetesinzidenzen und Komplikationsprofile.

Besonders bedeutsam war dabei die Erhebung der Körperfettverteilung mittels Magnetresonanztomografie (MRT), die eine differenzierte Quantifizierung von subkutanem und viszeralem Fett sowie ektopischer Fettablagerung in der Leber ermöglichte. Einzelne Subtypen waren durch eine ausgeprägte hepatische Steatose gekennzeichnet, die unabhängig von BMI mit erhöhtem Risiko für Typ 2-Diabetes, Mikroalbuminurie und nephrovaskuläre Komplikationen assoziiert war.

Die Ergebnisse unterstreichen, dass eine differenzierte Betrachtung der Fettverteilung, insbesondere der viszeralen und ektopischen Fettkompartimente, einen zentralen Stellenwert in der Subklassifikation von Typ 2-Diabetes einnehmen sollte und durch moderne bildgebende Verfahren wie MRT klinisch nutzbar gemacht werden kann.

Einen der meistbeachteten Vorschläge zur Einteilung von Typ 2- Diabetes lieferte Ahlqvist et al. (2018) (84), die mittels datengetriebener Clusteranalyse auf Basis klinischer Routinedaten (Alter, BMI, HbA1c, HOMA2-IR, HOMA2-Beta, GADA) fünf Subtypen identifizierten, die sich deutlich im Hinblick auf Pathophysiologie und Komplikationsrisiken unterscheiden (siehe Tabelle 2). Die Einteilung wurde mittlerweile mehrfach repliziert und erweitert, unter anderem im Rahmen der IMI-DIRECT-Studie (85) und der Deutschen Diabetes-Studie.(86)

Auch außerhalb Europas konnte die Subklassifikation erfolgreich nachvollzogen werden: In Japan identifizierten Tanabe et al. (2024) vergleichbare Subgruppen in einer unabhängigen Kohorte mithilfe maschinellen Lernens, basierend auf klinischen und genetischen Merkmalen.(87) Ebenso wendeten Wang et al. (2024) ein Clustering-Modell auf elektronische Gesundheitsdaten aus China an und beschrieben konsistente Subtypen mit ähnlichen Risikoprofilen.(88) Diese Ergebnisse sprechen für die potenzielle Generalisierbarkeit der Subtypen-Einteilung über ethnische und geographische Kontexte hinweg und belegen ihre Relevanz für die globale Diabetespräzisionsmedizin.

Subtyp	Beschreibung	Hauptmerkmale	Komplikationsrisiko
SAID (Severe Autoimmune Diabetes)	Autoimmuner Diabetes, ähnlich Typ-1	GADA-positiv, junges Alter, niedriger BMI, geringe Insulinsekretion	Hohe Ketoazidose-Rate
SIDD (Severe Insulin-Deficient Diabetes)	Schwere Insulinmangelform ohne Autoantikörper	Hohes HbA1c, geringes C-Peptid, junges Alter	Hohes Risiko für Retinopathie

Subtyp	Beschreibung	Hauptmerkmale	Komplikationsrisiko
SIRD (Severe Insulin-Resistant Diabetes)	Ausgeprägte Insulinresistenzform	Hohes BMI, hohe Insulinspiegel, relativ erhaltene Betazellfunktion	Erhöhtes Risiko für Nephropathie
MOD (Mild Obesity-Related Diabetes)	Milder Verlauf bei hohem BMI	Jüngeres Alter, moderate Hyperglykämie, keine Autoimmunität	Vergleichsweise günstige Prognose
MARD (Mild Age-Related Diabetes)	Altersassoziierter Diabetes	Höheres Alter, moderater BMI, milde Stoffwechselstörung	Niedrigstes Komplikationsrisiko

Tabelle 2: Übersicht der Subtypen von Typ 2- Diabetes nach Ahlqvist et al. (2018) (84)

Diese Subklassifikation dient nicht nur der wissenschaftlichen Beschreibung, sondern liefert auch praxisrelevante Hinweise: So unterscheidet sich das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen (z. B. Retinopathie oder Nephropathie) signifikant zwischen den Gruppen.(84) Darüber hinaus sind die Subtypen auch mit unterschiedlichen Risiken für nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und Fibroseprogression assoziiert. N-Sánchez et al. (2024) (89) konnten in einer populationsbasierten Analyse zeigen, dass vor allem Subgruppen mit ausgeprägter Insulinresistenz oder viszeraler Adipositas häufiger Zeichen einer fortgeschrittenen Lebersteatose und Fibrogenese aufwiesen. Besonders bei Betroffenen mit erhöhtem Leberfettanteil und gleichzeitigem metabolischen Syndrom bestand ein signifikant erhöhtes Risiko für fibrotische Umbauprozesse und kardiometabolische Komplikationen.

Neuere Arbeiten, unter anderem aus der Deutschen Diabetes-Studie, zeigen zudem, dass diese Subgruppen auch hinsichtlich inflammatorischer Signaturen, etwa im zirkulierenden Proteom, deutlich differenzierbar sind.(86) Molekulare Marker wie IL-6, IL-18 oder TNFRSF9 tragen zur Charakterisierung von Subtypen mit hohem inflammatorischem Risiko bei. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass auch zirkulierende microRNA-Profile (miRNAs) spezifisch zwischen den Diabetes-Subtypen variieren. In einer aktuellen Analyse konnten distinkte miRNA-Signaturen identifiziert werden, die mit unterschiedlichen metabolischen, inflammatorischen und insulinresistenzassoziierten Profilen korrelieren.(90) Die Identifikation solcher Subgruppen stellt einen wesentlichen Schritt in Richtung personalisierter Diabetestherapie dar. Durch die Integration klinischer, immunologischer und molekularer Parameter lassen sich nicht nur Risikoprofile besser abschätzen, sondern auch Therapieentscheidungen und Präventionsmaßnahmen gezielter steuern.

2.8 Protein- Profiling

In der pathophysiologischen Entwicklung von Typ 2-Diabetes sind unterschiedlichste Signalwege und metabolische Mechanismen von Bedeutung, die die Funktion von Pankreas, Leber, Fettgewebe und Skelettmuskel verknüpfen und beeinflussen.(91) In diese Signalwege sind unter Anderem verschiedene Proteine involviert, zu denen Cytokine, Enzyme, Hormone und Wachstumsfaktoren gehören und bei denen sich ein Effekt auf die Entstehung von Insulinresistenz und Typ 2- Diabetes gezeigt hat.(92)

Hinsichtlich der zirkulierenden Proteinbiomarker im Plasma von Individuen mit Typ 2-Diabetes sind auch schon vor dem Auftreten von klinischen Symptomen biochemische Veränderungen und spezifische Proteinprofile nachweisbar. Diese Proteinprofile könnten in der Zukunft an das persönliche Risikoprofil angepasste Behandlungspläne ermöglichen und dazu beitragen, das kardiometabolische Risikoprofil eines Patienten besser einschätzen zu können und eventuelle Folgeschäden der Erkrankung früher zu erkennen und zu vermeiden.(93)

Zunehmend gewinnen fortschrittliche High-Plex Protein-Profiling-Technologien an Bedeutung, da sie die gleichzeitige Quantifizierung von Hunderten bis Tausenden von Proteinen aus minimalen Probenmengen ermöglichen. Dadurch können komplexe molekulare Netzwerke und Signalwege, die zur Entstehung von Insulinresistenz und Typ 2-Diabetes beitragen, detailliert abgebildet werden.(94)

Die Integration dieser proteomischen Daten mit anderen „Omics“-Disziplinen - beispielsweise der Genomik, Transkriptomik und Metabolomik - erweitert die Möglichkeiten, ein umfassendes, systemweites Bild der pathophysiologischen Prozesse zu zeichnen. Solche Multi-Omics-Ansätze erlauben es, Kausalzusammenhänge und Interaktionen zwischen verschiedenen molekulare Komponenten aufzudecken, wodurch nicht nur die Entstehung von Insulinresistenz besser verstanden, sondern auch neue, potenzielle Biomarker identifiziert werden können.(95, 96)

Darüber hinaus bieten diese integrativen Analysen die Chance, individualisierte Therapieansätze zu entwickeln, indem das molekulare Profil eines jeden Patienten präzise charakterisiert wird. Dies könnte zukünftig zu maßgeschneiderten Behandlungsstrategien führen, die das kardiometabolische Risiko reduzieren und Folgeerkrankungen frühzeitig verhindern.(97)

2.9 Extrazelluläre Vesikel und frei zirkulierende Proteine: Träger molekularer Informationen

Zusätzlich zu den zirkulierenden freien Proteinen im Plasma gewinnen auch extrazelluläre Vesikel, wie Exosomen und Mikrovesikel, zunehmend an Bedeutung, da sie als Träger wichtiger biomolekularer Informationen fungieren (98). Diese membranumhüllten Partikel werden von nahezu allen Zelltypen freigesetzt und enthalten eine Vielzahl von Bestandteilen,

darunter Proteine, Lipide, mRNA, miRNA, andere nicht-kodierende RNAs sowie auch DNA, die Einblicke in den physiologischen und pathologischen Zustand der Zellen erlauben.(99) Die Analyse dieser Vesikel bietet den Vorteil, dass sie als "liquide Biopsien" genutzt werden können, um dynamische Veränderungen in der Zellkommunikation und im Stoffwechselzustand verschiedener Gewebe zu überwachen.(100) So können beispielsweise Veränderungen im Vesikelgehalt Aufschluss über entzündliche Prozesse oder metabolische Dysfunktionen geben, die bei Erkrankungen wie Adipositas und Typ 2-Diabetes eine zentrale Rolle spielen.(101)

Darüber hinaus unterliegen diese extrazellulären Vesikel spezifischen biogenetischen Mechanismen, die ihre Zusammensetzung und Funktion bestimmen. Exosomen werden in multivesikulären Endosomen gebildet und durch Fusion dieser Vesikel mit der Plasmamembran freigesetzt, während Mikrovesikel direkt durch Abschnürung der Zellmembran entstehen.(102) Beide Vesikeltypen tragen nicht nur zelluläre Abfallprodukte, sondern auch aktiv funktionelle Moleküle, die als Signale zwischen Zellen wirken und so an der systemischen Regulation von Entzündungs- und Stoffwechselprozessen beteiligt sind.(103)

Die Möglichkeit, zirkulierende Vesikel in Kombination mit freien Protein- und Lipidprofilen zu analysieren, eröffnet darüber hinaus neue Perspektiven im Rahmen von Multi-Omics-Ansätzen. Diese integrativen Analysen können dazu beitragen, komplexe molekulare Netzwerke zu entschlüsseln und potenzielle Biomarker für frühzeitige Diagnose sowie zielgerichtete Therapien zu identifizieren.(95)

2.10 Einfluss von Umwelt- und Lebensstilfaktoren

Neben genetischer Prädisposition und molekularbiologischen Mechanismen sind Umwelt- und Lebensstilfaktoren entscheidende Einflussgrößen in der Pathogenese metabolischer Erkrankungen. Ernährung, körperliche Aktivität, chronischer Stress, Umweltbelastungen und sozioökonomische Determinanten modulieren nachweislich inflammatorische Signalwege und können dadurch das individuelle Risiko für Insulinresistenz, Adipositas und Typ 2-Diabetes signifikant beeinflussen.

Ernährungsgewohnheiten mit hohem Anteil an gesättigten Fettsäuren und raffinierten Kohlenhydraten fördern eine endotheliale Dysfunktion und systemische Low-grade-Inflammation, was sich in der Expression zirkulierender Biomarker wie IL-6, TNF- α und CRP widerspiegelt.(104) Gleichzeitig zeigen Interventionsstudien, dass eine antiinflammatorische, ballaststoffreiche Ernährung sowie regelmäßige körperliche Aktivität nicht nur die metabolischen Parameter verbessern, sondern auch messbare Effekte auf inflammatorische Proteine entfalten.(105, 106) Dagegen wirken chronischer Schlafmangel, Schichtarbeit und

psychosozialer Stress als endogene Stressoren auf inflammatorische Prozesse und können langfristig die metabolische Regulation stören.(107)

Zudem zeigen sich signifikante Assoziationen zwischen Luftverschmutzung, toxischer Exposition (z.B. Feinstaub, Ozon) und einer Aktivierung immunologischer Stressachsen, was sich insbesondere bei vulnerablen Populationen mit erhöhtem Diabetesrisiko in einem proinflammatorischen Proteom widerspiegeln kann.(108) Feinstaubbelastung (PM_{2.5} = Particulate Matter $\leq 2,5$ Mikrometer) wird beispielsweise mit systemischer Entzündung, endothelialer Dysfunktion und erhöhter Insulinresistenz assoziiert. Mechanistisch scheint eine durch inhalative Schadstoffexposition ausgelöste Aktivierung von Pattern Recognition Receptors (PRRs) eine zentrale Rolle zu spielen.(109) Diese Prozesse führen nicht nur zu lokalen, sondern auch zu systemischen Entzündungsreaktionen, die die metabolische Homöostase nachhaltig beeinträchtigen können.

Auch Mikrobiomveränderungen stellen eine zentrale Schnittstelle zwischen Umwelt- und Lebensstilfaktoren dar. Diäten mit hohem Fett- und Zuckeranteil können eine Dysbiose hervorrufen, die die intestinale Permeabilität erhöht („leaky gut“) und damit proinflammatorische Signale wie Lipopolysaccharide (LPS) verstärkt in die Zirkulation gelangen lässt.(36) Dieses Phänomen, auch als „metabolische Endotoxämie“ bekannt, wurde als wichtiger Verstärker subklinischer Entzündungsprozesse im Kontext von Adipositas und Typ 2-Diabetes beschrieben. In einer aktuellen Analyse konnten mittels Mendel'scher Randomisierung (engl. Mendelian Randomization, MR) spezifische kausale Zusammenhänge zwischen einzelnen bakteriellen Taxa und den vier etablierten Subtypen des Typ 2-Diabetes identifiziert: severe insulin-deficient diabetes (SIDDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes (MOD) und mild age-related diabetes (MARD).(84, 110) Während beispielsweise Clostridia-assoziierte Taxa - insbesondere die Klasse Clostridia und die Ordnung Clostridiales - protektiv gegenüber MOD wirkten (OR = 0.57, P = 0.045), war die Spezies *Catus* mit einem erhöhten MOD-Risiko assoziiert (OR = 1.80, P = 0.007). Der Subtyp SIRD zeigte eine signifikante positive Assoziation mit der Gattung *Holdemania* (OR = 2.51, P = 0.004), was auf eine potenzielle mikrobielle Beteiligung an insulinresistenzvermittelten Mechanismen hindeutet.

Zusammenfassend unterstreichen diese Erkenntnisse, dass Umwelt- und Lebensstilfaktoren nicht nur additiv, sondern synergistisch auf das Risiko der Diabetesentwicklung wirken. Interventionen, die diese Wechselwirkungen adressieren, etwa durch Reduktion von Umweltbelastungen und gezielte Förderung einer darmfreundlichen Ernährung und Mikrobiommodulation, könnten zukünftig integraler Bestandteil präventiver Strategien werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign der Gutenberg Gesundheitsstudie

Die im Rahmen unserer Substudie zur Datenanalyse verwendeten Untersuchungsergebnisse wurden im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie erhoben, die seit 2007 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird.⁽¹¹¹⁾ Die Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) ist eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie, die Herz-Kreislauferkrankungen, metabolische Erkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Krebserkrankungen, Augenerkrankungen und psychische Erkrankungen in der Bevölkerung untersucht.

Ziel der GHS ist es, Risiken für diese Erkrankungen besser einschätzen zu können und das Verständnis für die Entstehung der Pathologien zu erweitern. Dafür werden sowohl Umwelteinflüsse, Lebensstil und genetische Faktoren, als auch anthropometrische Messungen und Laborparameter untersucht.

Die Studienpopulation der GHS umfasst Teilnehmer aus der Stadt Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen, in der Rhein-Main-Region im Bundesland Rheinland-Pfalz in Deutschland. Für die Durchführung der GHS wurden initial 15.010 Teilnehmer im Alter von 35 bis 74 Jahren zu gleichen Teilen für das Geschlecht, den Wohnort (im städtischen und ländlichen Bereich) und für vier Alterskohorten stratifiziert und während der Rekrutierungsphase als Zufallsstichprobe aus den Einwohnermeldeämtern gezogen.

Gemäß Studienprotokoll wurden Teilnehmer, die psychisch oder physisch nicht in der Lage waren, das Studienzentrum aufzusuchen oder mit fehlenden Kenntnissen der deutschen Sprache, nicht eingeschlossen.

Die Studienteilnehmer der GHS wurden zu Beginn zu einer 5-stündigen Basisuntersuchung ins Studienzentrum der Universitätsmedizin Mainz eingeladen. Nach 2,5 Jahren erfolgte ein computerassistiertes Telefoninterview und nach 5 Jahren eine weitere ausführliche Untersuchung. Die Untersuchung umfasste ein Interview zur Eigen- und Familienanamnese und zum Gesundheits- und Freizeitverhalten, eine medizinische Untersuchung, die unter anderem ein EKG, eine Echokardiographie und anthropometrische Messungen beinhaltete, und die Entnahme von Biomaterialien für eine umfassende Biomaterialbank, einschließlich Blutplasma/-Plasma, Erythrozyten, DNA/RNA und einer Urinprobe.

3.2 Ethische und datenschutzrechtliche Aspekte der GHS

Es erfolgte eine informierte und schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmer über die Studienteilnahme, die Gewinnung von Biomaterialien, die Entbindung der behandelnden Ärzte von der Schweigepflicht über studienrelevante Erkrankungen, die Erstellung von genetischen Analysen, die Weitergabe des pseudonymisierten Biomaterials und über den Datenabgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz.

Bei der Erstellung des Studienkonzepts und bei der Durchführung wurden die Maßgaben der Good Clinical Practice (GCP), der Good Epidemiological Practise (GEP) und der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki berücksichtigt.

Die Gutenberg Gesundheitsstudie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland- Pfalz genehmigt. Ebenfalls erfolgte eine Prüfung durch der Studiendokumente durch die Datenschutzbeauftragte der Universitätsmedizin Mainz. Die Stichprobenziehung über die Einwohnermeldeämter der Region wurde durch den Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Rheinland- Pfalz bewilligt.(111)

3.3 Finanzierung der Gutenberg- Gesundheitsstudie

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie wird durch mehrere Quellen unterstützt: Zum einen durch die Landesregierung von Rheinland-Pfalz über die "Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation" (Vertragsnummer AZ 961-386261/733). Zum anderen fließen Gelder aus den Forschungsprogrammen „Wissen schafft Zukunft“ und dem „Center for Translational Vascular Biology (CTVB)“ der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in die Studie ein. Außerdem besteht ein Vertrag mit Boehringer Ingelheim sowie PHILIPS Medical Systems, der eine unbeschränkte Förderung der Studie umfasst. Professor Dr. med. Wild erhält zudem finanzielle Mittel vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01EO1503) und fungiert als Hauptprüfer (PI) des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK).

3.4 Studiendesign und Datenanalyse der Substudie zur Untersuchung inflammatorischer Proteinbiomarker im Kontext von Adipositas und der Entstehung von Typ 2-Diabetes

Um das Ziel der Substudie, ein tieferes Verständnis der inflammatorischen molekular- (patho)physiologischen Mechanismen bei der Entstehung von Typ 2-Diabetes mellitus im Zusammenhang mit einem durch Übergewicht beziehungsweise Adipositas bedingten metabolischen Risiko zu erlangen, zu erreichen, erfolgte die Bestimmung von entzündungsassoziierten Proteinbiomarkern im Plasma bei drei verschiedenen metabolischen Risikogruppen, eingeteilt anhand ihrer Körperfettverteilung in niedriges, erhöhtes und hohes Risiko, das durch den Surrogatparameter des Taillenumfangs bestimmt wurde. Die Einteilung in die metabolischen Risikogruppen basierend auf dem Taillenumfang (Waist Circumference, WC) lauten gemäß den Empfehlungen der International Diabetes Federation (57) und der World Health Organization (WHO) (58) wie folgt:

Niedriges metabolisches Risiko:

- Männer: Taillenumfang < 94 cm
- Frauen: Taillenumfang < 80 cm

Erhöhtes metabolisches Risiko:

- Männer: Taillenumfang $\geq$ 94 cm und < 102 cm

- Frauen: Taillenumfang ≥ 80 cm und < 88 cm

Hohes metabolisches Risiko:

- Männer: Taillenumfang ≥ 102 cm
- Frauen: Taillenumfang ≥ 88 cm

Studienteilnehmer der drei metabolischen Risikogruppen, die bei Studieneinschluss, am Anfang der 5- Jahres- Follow-Up- Periode, euglykämisch waren und innerhalb der 5- Jahres- Periode einen Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes mellitus entwickelten, wurden mit Teilnehmern verglichen, die ihnen im Taillenumfang entsprachen, aber keinen Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes entwickelten.

Einschlusskriterien waren dabei eine Euglykämie bei der Basisuntersuchung, gemessen am HbA1c $< 5.7\%$ ohne Typ 2-Diabetes, eine Einwilligung in die genetische Analyse und Transfer von Biomaterial und eine verfügbare Nüchternglucose (≥ 8 h) und Insulinkonzentrationen. Ausgeschlossen wurden Teilnehmer mit anderen Typen von Diabetes als Typ 2- Diabetes (z.B. Typ 1- Diabetes), akuten Entzündungen im Zeitraum von 5 Wochen vor der Datenerhebung und mit Tumorerkrankungen.

Das für die Datenanalyse zur Untersuchung der Adipositas- assoziierten Entzündungsmarker bei euglykämischen Individuen verwendete Ausgangskollektiv umfasste nach Anwendung dieser Kriterien 2.808 Teilnehmer der Gutenberg Gesundheitsstudie

3.5 Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg- Gesundheitsstudie (GHS)

Alle Studienteilnehmer der GHS durchliefen während der 5- bis 6-stündigen Untersuchung im Studienzentrum eine standardisierte klinische Evaluation. Das Untersuchungsprotokoll umfasste unter anderem anthropometrische Messungen, Erhebung konventioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren, Abfrage klinischer Begleiterkrankungen, Dokumentation der Medikamenteneinnahme sowie eine venöse Blutentnahme. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählten dabei ein erhöhter Taillenumfang gemäß der für europäische Kaukasier festgelegten Grenzwerte, Adipositas, Typ 2-Diabetes, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Nüchternglukosewerte, HDL-Cholesterin, Raucherstatus, Alter, Geschlecht und eine positive Familienanamnese von Myokardinfarkt oder Apoplex. Die entsprechenden Definitionen sind in Tabelle Anhang 2 zusammengefasst.

3.6 Definitionen von metabolischem Risiko, nicht- alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD), Prädiabetes und Typ 2- Diabetes mellitus

Die Einteilung der metabolischen Risikogruppen anhand des Taillenumfangs basiert auf den Empfehlungen der International Diabetes Federation und der World Health Organization (WHO). Dabei wurden die Risikogruppen, unterteilt nach Geschlecht, in niedriges metabolisches Risiko (Männer <94 cm; Frauen <80 cm), erhöhtes metabolisches Risiko

(Männer 94 bis <102 cm; Frauen 80 bis <88 cm) und hohes metabolisches Risiko (Männer ≥ 102 cm; Frauen ≥ 88 cm) eingeteilt.(12, 112, 113)

Die Kriterien für die nicht- alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) umfassten einen Fatty liver index (FLI) >60 (114), den Ausschluss einer anderen chronischen Lebererkrankung und einen Alkoholkonsum <20 g/Tag bei Männern und <10 g/Tag bei Frauen.

Der Fatty Liver Index (FLI) findet Anwendung im Abschnitt „Ergebnisse“ dieser Arbeit und wird mit unseren Proteinsignaturen verglichen. Er basiert auf vier Parametern: Body-Mass-Index (BMI), Taillenumfang, Triglyzeride und Gamma-Glutamyltransferase (GGT). Die Berechnung erfolgt in zwei Schritten:

Zunächst wird ein linearer Prädiktor (LP) gebildet:

$$LP = 0,953 \times \ln(\text{Triglyceride [mg/dL]}) + 0,139 \times \text{BMI [kg/m}^2\text{]} + 0,718 \times \ln(\text{GGT [U/L]}) + 0,053 \times \text{Taillenumfang [cm]} - 15,745$$

Der FLI ergibt sich anschließend durch die Umrechnung in eine Wahrscheinlichkeit:

$$FLI = (e^{LP}) / (1 + e^{LP}) \times 100$$

Ein FLI-Wert < 30 schließt eine Fettleber mit hoher Wahrscheinlichkeit aus, während ein Wert ≥ 60 als Hinweis auf eine bestehende hepatische Steatose gilt.(114)

Typ 2-Diabetes, Prädiabetes und Euglykämie wurden anhand der derzeitigen Empfehlungen des National Institute for Health and Care Excellence, des International Expert Committee und der American Heart Association beschrieben.(55, 112, 115)

Dabei wurde Typ 2- Diabetes durch einen $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$, die Einnahme von antidiabetischen Medikamenten oder durch eine ärztliche Diagnose von Typ 2 Diabetes definiert, die Definition von Prädiabetes war $5.7\% \leq \text{HbA1c} \leq 6.5\%$ ohne Typ 2-Diabetes und eine Euglykämie wurde bei einem $\text{HbA1C} < 5,7\%$ festgestellt.

3.7 Präanalytische Probenaufarbeitung und Probenzusammensetzung

Für die Erstellung der Proteinprofile bei den Teilnehmern der Gutenberg Gesundheitsstudie wurde peripheres venöses Blut verwendet, entnommen nach einer Nüchternzeit von mindestens 5 Stunden. Die Blutentnahme und -aufarbeitung bis zur gespiegelten Einlagerung der Aliquote der verschiedenen Probenmatrizes (z.B. EDTA- und Natrium Citrat-Plasma) in die -80°C Ultra-Tiefkühlschränke der Liquid Biobank Mainz erfolgte routinemäßig nach etablierten Standardarbeitsvorschriften (standard operating procedures; SOPs), um präanalytisch die reproduzierbar höchstmögliche Probenqualität sicherzustellen. Gespiegelte Einlagerung bedeutet die Einlagerung von jeweils 50% der Aliquote jeder Probenmatrix eines Teilnehmers in 2 verschiedene Ultra-Tiefkühlschränke. Die Einlagerung in zwei verschiedene Kühlschränke der Biomaterialbank der Universitätsmedizin Mainz erfolgte, um im Fall eines Ausfalls eines Kühlschranks den Probenverlust zu verhindern.

Wichtige Faktoren bei der Probenaufarbeitung im Hinblick auf die Proteinzusammensetzung der Proben sind die Zeit und Zentrifugationskraft als Vielfaches der Erdbeschleunigung (G) und somit die G-Minuten (Produkt aus Zeit in Minuten und G-Zahl) bei der Zentrifugation der Proben. Die Zahl der applizierten G-Minuten bestimmt die Effektivität der Abtrennung des zellulären Anteils des Blutes (Hämatokrit) vom Blutplasma, also des nicht-zellulären Anteils. Bei der Aufarbeitung des EDTA Plasmas wurden und werden 17.800 G-Minuten (10 Minuten, 1.780 G) appliziert.

Membranhüllte Strukturen im Blut umfassen neben Zellen auch extrazelluläre Vesikel (EVs). (102, 116, 117) EVs sind eine heterogene Gruppe von Membranstrukturen verschiedener Größe, die im Wesentlichen in 3 Gruppen klassifiziert wird: Exosomen (30–150 nm Durchmesser), Mikrovesikel (50–10.000 nm Durchmesser) und apoptotische Körper (50–5000 nm Durchmesser). Sie enthalten Proteine, Lipide und genetisches Material und sind an zahlreichen physiologischen und pathologischen Prozessen beteiligt. Zur Abtrennung von großen Zelltrümmern sind zumindest 40.000 G-Minuten (20 Minuten, 2.000 G) und zur Abtrennung selbst nur großer EVs zumindest 100.000 G-Minuten (10 Minuten, 10.000 G) erforderlich (PMID 38017024). Das bedeutet, dass in allen zur Proteinanalyse verwendeten EDTA-Plasma Proben EVs in vollem Umfang in einer Größenordnung von ungefähr 10^{10} EVs/ml enthalten sind (118), insbesondere EVs aus Thrombozyten (119).

In allen zur Proteinanalyse verwendeten EDTA-Plasma Proben liegen außerdem Thrombozyten selbst vor, da fast der komplette Plasmaüberstand bis auf 3 mm über dem Pellet und dem Buffy Coat abgehoben - ohne den Buffy Coat aufzuwirbeln - und homogenisiert aliquotiert wird und selbst bei 25.000 G-Minuten (10 Minuten, 2.500 G) in 1 cm von Pellet entferntem Plasma noch relevante Thrombozytenzahlen vorliegen. (120, 121) Näher am Pellet liegendes Plasma enthält zunehmend höhere Thrombozytenzahlen. Zur Erreichung Thrombozyten-freien Plasmas ist eine Zentrifugation im Bereich von 100.000 G-Minuten (10 Minuten, 10.000 G) notwendig. Zumindest ein Teil der Thrombozyten könnte durch die Zentrifugation zudem aktiviert sein (120), was die Abgabe von EVs stimuliert. (122) Sowohl das Vorliegen von EVs als auch Thrombozyten im EDTA Plasma ist besonders im Hinblick auf die Interpretation identifizierter Proteinsignaturen relevant.

3.8 Erstellung der Proteinprofile

Die Quantifizierung der Proteinbiomarker in Proben von jeweils 1 µl von einmalig nach etablierter Standardarbeitsvorschrift aufgetautem peripherem EDTA Plasma erfolgte auf der etablierten, affinitätsbasierten Mid-Plex Proteinmessplattform mittels des Olink Target 96 (Olink Proteomics AB, Uppsala, Schweden) Inflammation Panel. Dieses umfasst hochspezifische und hochsensitive Assays von 92 Schlüsselproteinen der Inflammation, die relativ quantifiziert werden und bietet dadurch in der Folge die Möglichkeit zur Abbildung und

Analyse von molekularen Entzündungsprozessen.(123) Die zusätzlichen Messungen von C-reaktivem Protein (CRP) und IL- 1 Rezeptor Antagonist wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Mainz mithilfe standardisierter ELISA- Verfahren gemessen. Dabei umfasst das Target 96 Inflammation Panel das im Folgenden in Tabelle 3 dargestellte Proteinprofil.(124)

Gen	Proteinname	UniProt Nummer
ADA	Adenosine deaminase	P00813
ARTN	Artemin	Q5T4W7
AXIN1	Axin-1	O15169
CASP8	Caspase-8	Q14790
CCL11	Eotaxin	P51671
CCL13, MCP4	C-C motif chemokine 13, monocyte chemotactic protein 4	Q99616
CCL19	C-C motif chemokine 19	Q99731
CCL2, MCP1	C-C motif chemokine 2, monocyte chemotactic protein 1	P13500
CCL20	C-C motif chemokine 20	P78556
CCL23	C-C motif chemokine 23	P55773
CCL25	C-C motif chemokine 25	O15444
CCL28	C-C motif chemokine 28	Q9NRJ3
CCL3	C-C motif chemokine 3	P10147
CCL4	C-C motif chemokine 4	P13236
CCL7, MCP3	C-C motif chemokine 7, monocyte chemotactic protein 3	P80098
CCL8, MCP2	C-C motif chemokine 8, monocyte chemotactic protein 4	P80075
CD244	Natural killer cell receptor 2B4	Q9BZW8
PD1L1, CD274	Programmed cell death 1 ligand 1	Q9NZQ7
CD40	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 5	P25942
CD5	T-cell surface glycoprotein CD5	P06127
CD6	T-cell differentiation antigen CD6	P30203

CD8A	T-cell surface glycoprotein CD8 alpha chain	P01732
CDCP1	CUB domain-containing protein 1	Q9H5V8
CSF1	Macrophage colony-stimulating factor 1	P09603
CST5	Cystatin-D	P28325
CX3CL1	Fractalkine	P78423
CXCL1	Growth-regulated alpha protein	P09341
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10	P02778
CXCL11	C-X-C motif chemokine 11	O14625
CXCL5	C-X-C motif chemokine 5	P42830
CXCL6	C-X-C motif chemokine 6	P80162
CXCL8, IL8	Interleukin-8	P10145
CXCL9	C-X-C motif chemokine 9	Q07325
DNER	Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor	Q8NFT8
EIF4EBP1	Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1	Q13541
FGF19	Fibroblast growth factor 19	O95750
FGF21	Fibroblast growth factor 21	Q9NSA1
FGF23	Fibroblast growth factor 23	Q9GZV9
FGF5	Fibroblast growth factor 5	P12034
FLT3LG, Flt3L	Fms-related tyrosine kinase 3 ligand	P49771
GDF15	Growth differentiation factor 15	Q99988
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor	P39905
HGF	Hepatocyte growth factor	P14210
IFNG	Interferon gamma	P01579

IL10	Interleukin-10	P22301
IL10RA	Interleukin-10 receptor subunit alpha	Q13651
IL10RB	Interleukin-10 receptor subunit beta	Q08334
IL12B	Interleukin-12 subunit beta	P29460
IL13	Interleukin-13	P35225
IL15RA	Interleukin 15 receptor subunit alpha	Q13261
IL17A	Interleukin-17A	Q16552
IL17C	Interleukin-17C	Q9P0M4
IL18	Interleukin-18	Q14116
IL18R1	Interleukin-18 receptor 1	Q13478
IL1A	Interleukin-1 alpha	P01583
IL2	Interleukin-2	P60568
IL20	Interleukin-20	Q9NYY1
IL20RA	Interleukin-20 receptor subunit alpha	Q9UHF4
IL22RA1	Interleukin-22 receptor subunit alpha-1	Q8N6P7
IL24	Interleukin-24	Q13007
IL2RB	Interleukin-2 receptor subunit beta	P14784
IL33	Interleukin-33	O95760
IL4	Interleukin-4	P05112
IL5	Interleukin-5	P05113
IL6	Interleukin-6	P05231
IL7	Interleukin-7	P13232
KITLG, SCF	Kit ligand	P21583

LIF	Leukemia inhibitory factor	P15018
LIFR	Leukemia inhibitory factor receptor	P42702
LTA, TNFB	Lymphotoxin-alpha	P01374
MMP1	Interstitial collagenase	P03956
MMP10	Stromelysin-2	P09238
NGF	Beta-nerve growth factor	P01138
NRTN	Neurturin	Q99748
NTF3, NT-3	Neurotrophin-3	P20783
OSM	Oncostatin-M	P13725
PLAU, uPA	Urokinase-type plasminogen activator	P00749
S100A12, EN-RAGE	Protein S100-A12, Extracellular newly identified RAGE-binding protein	P80511
SIRT2	NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2	Q8IXJ6
SLAMF1	Signaling lymphocytic activation molecule	Q13291
STAMBP	STAM-binding protein	O95630
SULT1A1, ST1A1	Sulfotransferase 1A1	P50225
TGFA	Protransforming growth factor alpha	P01135
TGFB1	Transforming growth factor beta-1	P01137
TNF	Tumor necrosis factor	P01375
TNFRSF11B, OPG	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B, Osteoprotegerin	O00300
TNFRSF9	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 9	Q07011
TNFSF10, TRAIL	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10	P50591
TNFSF11, TRANCE	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11	O14788
TNFSF12, TWEAK	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 12	O43508

TNFSF14	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 14	O43557
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin	Q969D9
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A	P15692

Tabelle 3: Gemessene Proteinbiomarker

Der inter-chip Variationskoeffizient (CV) wurde basierend auf linearen NPX-Werten berechnet, die über der Nachweisgrenze (LLOD) der jeweils auf einem Chip gemessenen gepoolten Kontrollen lagen. Für Proteine, bei denen mehr als 90 % der Proben unterhalb der LLOD lagen, wurde kein inter-chip Variationskoeffizient berechnet. Der Anteil der Proben mit NPX-Werten unterhalb der LLOD ist für jedes Protein als Prozentsatz aller gemessenen Proben (% < LLOD) angegeben.

3.8.1 Affinitätsbasierte Mid-Plex Proteinquantifizierung

Alle Proteinmessungen mittels Olink Assays basieren auf der PEA (Proximity Extension Assay) Technologie, bei der jeweils 2 mit proteinspezifischen, komplementären DNA-Oligonucleotiden markierte Antikörper an eines der 92 Zielproteine binden und die durch die räumliche Nähe hybridisierenden DNA-Sequenzen (Amplikons) anschließend amplifiziert und quantifiziert werden. Die Target 96 Plattform nutzt zur Quantifizierung qPCR (quantitative Polymerasekettenreaktion; polymerase chain reaction).

Bei dieser Technik der zielgerichteten („targeted“) Affinitätsdetektion von Proteinen wird eine hohe Spezifität der Ergebnisse erzielt, indem falsch-positive Ergebnisse durch Kreuzreaktionen der Antikörper minimiert werden. Dies wird durch die Notwendigkeit der simultanen Bindung beider für ein Protein spezifischen Antikörper zur Amplikon-Signalgenerierung erreicht. Nur durch die räumliche Nähe der Antikörper des Antikörperpaars auf dem Zielproteinmolekül können die einzelsträngigen DNA-Oligonucleotide (PEA-Probes / Amplikons) hybridisieren und so als Startpunkt für Elongation und Amplifikation dienen. Dabei entsteht eine proteinspezifische DNA-Sequenz (Amplikon), die als Surrogatparameter für das entsprechende Antigen dient.

Die Amplifikation durch real-time-qPCR stellt die hohe Sensitivität sicher.(125, 126)

Die Amplifikation erfolgt in 2 Schritten, nach einem ersten Schritt der Extension und unspezifischen Prä-Amplifikation in 17 regulären PCR-Zyklen, erfolgt die Quantifizierung der Amplikons durch qPCR in 40 Zyklen, wobei proteinspezifische Primerpaare verwendet werden. Die so entstandene Zahl der PCR-Amplikons ist proportional zur Konzentration des Ziel-Antigens in der Probe.

Für die real-time qPCR wurde die Fluidigm BioMark™ HD real-time PCR Plattform verwendet (Fluidigm, South San Francisco, USA).(94)

Der mit dieser Methode ermittelte Ct-Wert (Threshold Cycle) (Fluidigm Real-Time PCR Analysis Software, Version 4.3.1, San Francisco, USA) für jedes Protein wurde mithilfe der von Olink bereitgestellten Software (Olink® NPX Manager, Version 1.1.4.0, Uppsala, Sweden) in die Einheit „Normalised Protein Expression“ (NPX) übertragen.

NPX- Werte beschreiben relative Proteinkonzentrationen auf einer log₂-Skala, folglich entspricht ein Anstieg des NPX- Werts einer Verdopplung der Proteinkonzentration in der Ausgangsprobe. (127)

3.8.2 Praktische Durchführung der Proteinquantifizierung

Von den Proben der ausgewählten 2.808 Teilnehmer der Gutenberg Gesundheitsstudie wurde jeweils 1µl EDTA- Plasma einmalig aufgetaut und auf PCR Platten mit 96 Aussparungen („wells“) pipettiert.

Der Anleitung des Herstellers folgend wurde dann 1 µl des EDTA-Plasmas mit 3 µl der Antikörper-Inkubationsflüssigkeit, die die 92 PEA-Probes beinhaltet, in den Aussparungen

der PCR-Platte gemischt und im Anschluss daran 19 Stunden bei 4 °C im Kühlschrank inkubiert.

Für den nächsten Schritt zur Elongation und Prä-Amplifikation der DNA-Probes wurden 96 µl des „Extension Mix“, der PEA-Enzyme und PCR-Reagenzien beinhaltet, zu jeder Probe gegeben. Die Erstellung des Elongations- und Prä-Amplifikationsansatzes ist ein zeitkritischer Schritt. Nach 5 Minuten wurden die Proben für das „PEA“- Programm in einen Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA) gegeben und in 17 Zyklen amplifiziert.

Nachfolgend wurde ein „96.96 Dynamic Array™ IFC (integrated fluidic circuit)“ - Chip (Fluidigm, South San Francisco, CA, USA) in einem IFC Controller HX (HXTM, Fluidigm, South San Francisco, CA, USA) für die Quantifizierung vorbereitet („Priming“).

Währenddessen wurden 2,8 µl der Proben aus der PCR mit 7,2 µl des „Detection Mix“ auf einer neuen PCR-Platte vermischt, wovon wiederum 5 µl auf den Chip pipettiert wurden. Auf der rechten Seite des Chips liegen 96 Wells, in die die Proben pipettiert werden, auf der linken Seite 96 Wells für die Primer.

Nachdem auch 5 µl der spezifischen Primerlösung auf den Array Chip gegeben wurde, wurde der Chip im IFC Controller HX „geladen“, also die Proben und Reagenzien in die Messzellen geleitet. Dann erfolgte die Detektion/Quantifizierung der Amplikons in 40 qPCR-Zyklen im BioMark™ HD (Fluidigm, South San Francisco, CA, USA). Die Software zur Analyse wurde durch Olink bereitgestellt (Olink® NPX Manager, Version 1.1.4.0, Uppsala, Schweden).(127)

3.8.3 Technische Kontrollen

Im Antikörper-Inkubationsansatz sind interne Kontrollen für die Inkubation, Extension und Detektion enthalten.

Inkubationskontrollen: Die Inkubationskontrollen 1 und 2 sind zwei verschiedene nicht-humane Antigene, die mit PEA gemessen werden. Mit diesen Kontrollen werden mögliche technische Abweichungen in allen drei Reaktionsschritten überwacht.

Extensionskontrolle: Diese besteht aus einem Antikörper, der an ein einzigartiges Paar von DNA-Probes gekoppelt ist. Diese DNA-Probes befinden sich immer in unmittelbarer Nähe, so dass diese Kontrolle unabhängig von der Immunreaktion ein konstantes Signal liefern sollte. Diese Kontrolle überwacht Schwankungen im Elongations- und Amplifikations-/Detektionsschritt und wird verwendet, um das Ct Signal jeder Probe in NPX Werte umzurechnen.

Detektionskontrolle: Die Detektionskontrolle ist ein vollständiges doppelsträngiges DNA-Amplikon, das keinen Proximity-Bindung oder Verlängerungsschritt benötigt, um ein Signal zu erzeugen. Diese Kontrolle überwacht den Amplifikations-/Detektionsschritt. Des Weiteren wurden mit jedem Chip 3 „Inter-Plate Controls“ (IPCs), bestehend aus einem Pool von 92

Antikörpern mit jeweils einem Paar einzigartiger DNA-Tags für die jeweils 92 Protein Assays eines Panels, als „synthetische“ Probe gemessen. Die Median Werte der IPC Messungen werden für die Berechnung der NPX Werte benötigt.

Die Messung von jeweils 3 Negativkontrollen diente zur Berechnung der Nachweisgrenzen (Lower Limit of Detection, LOD), der gemessenen Proteine.

Berechnung der NPX Werte

Extension Kontrolle:

$$Ct_{\text{Analyt}} - Ct_{\text{Extension Kontrolle}} = dCt_{\text{Analyt}}$$

Inter-Plate Kontrolle:

$$dCt_{\text{Analyt}} - dCt_{\text{Inter-Plate Kontrollen}} = ddCt_{\text{Analyt}}$$

Adjustierung gegen einen vorgegebenen Korrekturfaktor:

$$\text{Korrekturfaktor} - ddCt_{\text{Analyt}} = NPX_{\text{Analyt}}$$

3.8.4 Datennormalisierung

Die Normalisierung der NPX Werte zwischen den einzelnen Chips erfolgte durch Intensitätsnormalisierung. Diese passt die Werte so an, dass der Median der NPX Werte für ein Protein auf jeder Platte gleich dem Gesamtmedian entspricht.

3.8.5 Biostatistische Analyse

In der statistischen Analyse wurden für abhängige Variablen deskriptive Darstellungsweisen generiert. Kontinuierliche Variablen wurden entweder mithilfe des Mittelwerts und der Standardabweichung beschrieben, oder im Falle einer asymmetrischen Verteilung, mithilfe des Medians und des Interquartilsabstands (25. und 75. Perzentile). Kategoriale Variablen wurden mittels relativer und absoluter Häufigkeiten beschrieben.

Das Ziel der Datenanalyse war es, spezifische Proteinbiomarkersignaturen für die Entwicklung von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes zu identifizieren, die mit den auf dem Taillenumfang basierenden metabolischen Risikogruppen assoziiert sind. Diese Proteinbiomarkersignaturen sollten in der Folge mit klinischen Einflussvariablen verglichen werden.

Zur Identifizierung dieser Signaturen wurde LASSO (least absolute shrinkage and selection operator), eine Technik des maschinellen Lernens, angewandt, um die Einschränkungen statistischer Standardmethoden zu überwinden. Mittels dieser multivariablen, penalisierten logistischen Regression wurden drei verschiedene Modelle für die Gruppen hohes, erhöhtes und niedriges metabolisches Risiko berechnet. Die zugrundeliegenden NPX-Werte wurden zuvor nicht transformiert oder winsorisiert.

Der optimale Regularisierungsparameter λ wurde durch ein 10-faches Kreuzvalidierungsverfahren bestimmt, um die binominale Abweichung zu minimieren.

Das Lambda-Verhältnis (LR), ein skaleninvariantes Maß für die prädiktive Robustheit jedes Proteins, wurde durch Berechnung des Verhältnisses zwischen dem λ , bei dem ein Protein

aus dem Modell ausgeschlossen wurde, und dem durch Kreuzvalidierung ausgewählten optimalen λ berechnet.

Zur Bewertung der stichprobeninternen Unterscheidungsfähigkeit der Modelle wurde für jedes Modell die Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Curve (AUC) berechnet.

Um die potenzielle Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf externe Stichproben anzuzeigen, wurde zusätzlich eine 10-fach kreuzvalidierte AUC berechnet.

Die Modelle wurden entweder nur für Alter, Geschlecht, Body mass index (BMI) und Familienanamnese von Typ 2-Diabetes adjustiert, oder für Alter, Geschlecht, Body mass index (BMI), eine Familienanamnese von Typ 2-Diabetes in Kombination mit dem „Homeostatic model assessment- estimated insulin resistance 1 index (HOMA1-IR- Index), Konzentration des C- Peptids, kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertension, Rauchen, Dyslipidämie, Alkoholkonsum, SQUASH physical activity score (Fragebogen zur körperlichen Aktivität), Myokardinfarkt oder Apoplex in der Familienanamnese), Komorbiditäten (koronare Herzerkrankung, venöse Thrombembolien, chronische Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, und nicht- alkoholische Fettlebererkrankung) und die Einnahme von Medikamenten, wenn diese von mehr als 10 Teilnehmern eingenommen wurden.

Die Medikamente, für die adjustiert wurde, waren Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen (ATC Code B01A), Antihypertensiva (ATC code C02), Lipidsenker (ATC Code C10), Schilddrüsenmedikamente (H03) sowie antientzündliche und antirheumatische Substanzen (ATC Code M01).

Proteine, die nur mit einer der drei Risikogruppen assoziiert waren und Proteine, die sich in mehreren Risikogruppen, aber mit unterschiedlichen Effektrichtungen, zeigten, wurden als spezifisch für eine der Gruppen angenommen.

Die Datenverarbeitung und -analyse wurde mithilfe der Statistiksoftware R, Version 4.2.1 durchgeführt (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich; <https://www.r-project.org>)

3.8.6 Bioinformatische Analyse

Aufgrund der standardisierten Zentrifugation der Plasmaproben - 10 Minuten bei 1.780 x g, was 17.800 g -Minuten entspricht - vor dem Einfrieren sowie der Entnahme des vollständigen Plasmaüberstands, ist beim Interpretieren der Proteinwerte zu berücksichtigen, dass in den Proben extrazelluläre Vesikel (insbesondere Mikrovesikel und Exosomen) sowie Thrombozyten enthalten sind.(121, 128)

Zur funktionellen Interpretation der Zusammenhänge zwischen den in den Proteinsignaturen identifizierten Proteinen und dem Taillenumfang wurde eine Analyse von Protein-Protein-Interaktionsnetzwerken durchgeführt. Hierfür kam die STRING-Datenbank Version 12.0 („Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins“, <http://string-db.org>) zum

Einsatz, wobei ein hoher Interaktionsscore von 0,7 als Schwellenwert verwendet wurde, um eine hohe Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.(129)

STRING aggregiert bekannte und prädiktive Protein-Protein-Interaktionen aus verschiedenen Quellen, darunter experimentelle Datensätze, computergestützte Vorhersagen und Textmining-Ergebnisse.(130)

Die identifizierten Interaktionsnetzwerke ermöglichten es, funktionell verwandte Gruppen von Proteinen zu erkennen und potenzielle zentrale Knotenpunkte („Hubs“) zu identifizieren.

Zur funktionellen Annotation der identifizierten Proteingruppen wurde ergänzend eine Analyse der zugehörigen biologischen Prozesse anhand der Gene Ontology (GO)-Datenbank durchgeführt. Die Gene Ontology stellt eine strukturierte, hierarchische Sammlung standardisierter Begriffe dar, die molekulare Funktionen, biologische Prozesse und zelluläre Kompartimente beschreibt und wurde speziell zur Verbesserung der funktionellen Interpretation großer biologischer Datensätze entwickelt.(131) Die Zuordnung

von Proteinen zu biologischen Prozessen erfolgte automatisiert über STRING, wobei insbesondere Kategorien im Bereich metabolische Regulation, Immunantwort und Entzündungsprozesse fokussiert wurden. Die Signifikanz der Anreicherungen wurde unter Berücksichtigung multipler Testkorrektur (Benjamini-Hochberg-Verfahren (132)) bewertet.

Die funktionelle Gruppierung von Protein-Protein-Interaktionen wurde mit dem Markov Cluster Algorithmus (MCL) durchgeführt, wie in der STRING-Datenbank implementiert.

Der Inflationsparameter wurde auf 3 gesetzt, um eine ausgewogene Clusterauflösung zu erzielen. Diese Methode erlaubt die Identifikation potenziell funktionell zusammenhängender Proteingruppen innerhalb des Netzwerks.(129)

4. Ergebnisse

4.1 Klinische Charakterisierung der Studienteilnehmer

Von den 15.010 Studienteilnehmern der Gutenberg- Gesundheitsstudie (111) zu Beginn der Studie wurden 2.808 Teilnehmer ausgewählt, die die Studienkriterien für unsere Substudie erfüllten. Für die Substudie wurden Teilnehmende eingeschlossen, die zu Studienbeginn euglykämisch waren und für die im 5-Jahres-Follow-up Daten zum Glukosestoffwechsel sowie ein Proteinprofil inflammatorischer Marker vorlagen. Ausgeschlossen wurden Teilnehmer, die 5 Wochen vor der Blutentnahme ein akutes infektiöses Geschehen aufgewiesen hatten. (Abbildung 1)

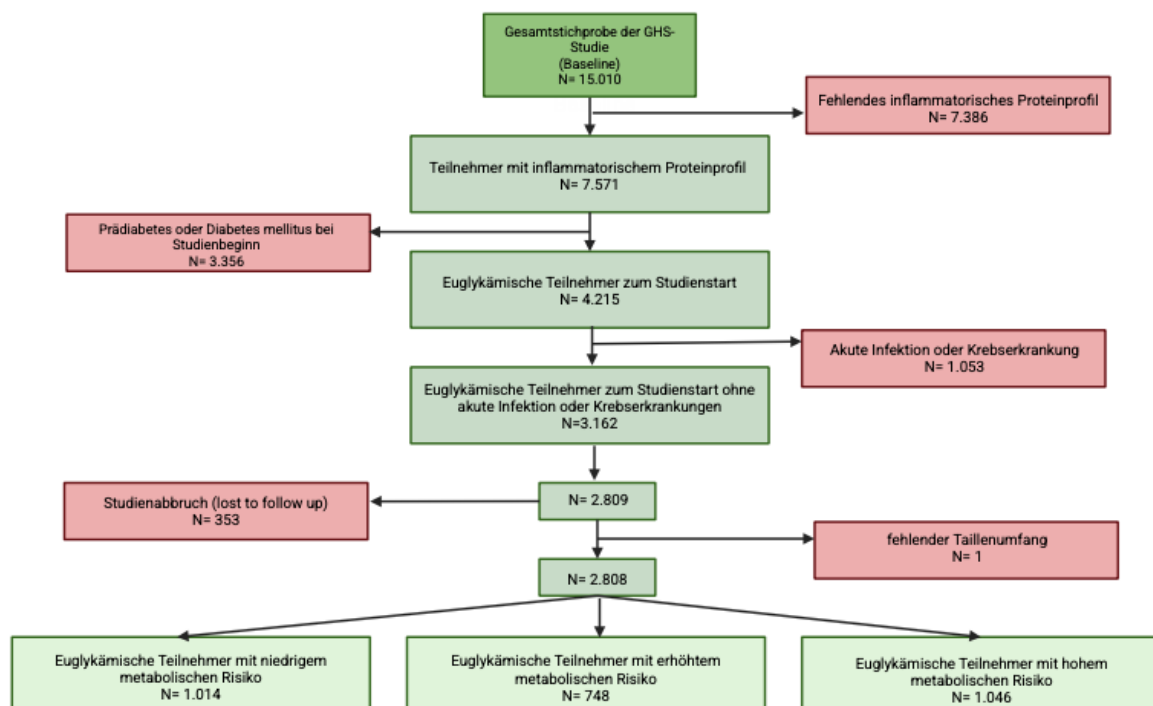


Abbildung 1: Überblick über die Studienpopulation mit Anpassungen für Exklusionskriterien.

Abbildung erstellt mit BioRender.com.

Für die vorliegende Analyse wurden zunächst Studienteilnehmer ohne vorliegende Proteinprofile von Inflammatorische Entzündungsmarkern (N=8.163) aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, sodass sich eine Zahl von 6.847 Proben ergab. Diese Probenanzahl enthielt alle Individuen mit neu aufgetretenem Prädiabetes oder Typ 2 Diabetes in der Gutenberg Gesundheitsstudie während der 5-Jahres Follow- Up-Periode. Nachdem Individuen mit Prädiabetes, Typ 2-Diabetes, Krebserkrankungen oder akuten Entzündungen im Zeitraum von 5 Wochen vor Beginn der Blutprobennahme ausgeschlossen worden waren, verblieben 2.876 Studienteilnehmer für die Analyse. Weitere 281 Teilnehmer mussten aufgrund von loss to follow-up oder fehlenden Informationen über den Taillenumfang an der Baseline aus der Studie ausgeschlossen werden. Somit waren die

Proteinprofile von 2.808 Studienteilnehmer geeignet für die Untersuchung von prädiktiven Biomarkern für die Neuerkrankung an Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes im Verhältnis zur Taillenumfangs- basierten Einteilung in Risikogruppen.

Aus den anthropometrischen, klinischen und biochemischen Daten der Studienteilnehmer, dargestellt in Tabelle 4, ergibt sich ein Zusammenhang zwischen ansteigendem metabolischem Risiko bzw. abdomineller Adipositas, das wir anhand des Taillenumfangs feststellten, auch einer erhöhten Prävalenz von BMI-definierter Adipositas sowie arterieller Hypertonie und Dyslipidämie in der Studienpopulation.

Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang mit kardiovaskuläre Komorbiditäten, zum Beispiel koronare Herzkrankheit und venöse Thrombembolien, was auf einen Zusammenhang von übermäßigem Fettgewebe und dem kardiovaskulären Risiko hindeutet.

Variable	niedriges metabolisches Risiko (N=1,014)	erhöhtes metabolisches Risiko (N=748)	hohes metabolisches Risiko (N=1,046)
Geschlecht [weiblich]	45,7% (463)	45,9% (343)	55,7% (583)
Alter [Jahre]	50,7±9,9	53,3±10,4	55,4±10,4
Größe [cm]	171±9	172±9	171±9
Gewicht [kg]	68,7±10,9	77,3±11,1	88,9±14,7
Adipositas - Parameter			
Taillenumfang [cm]	81,2±8,0	91,4±7,2	103,4±9,5
Waist to height ratio (Verhältnis Taillenumfang/Größe)	0,47±0,04	0,53±0,03	0,61±0,05
Visceral adiposity index	1,74 (1,20/2,69)	2,41 (1,52/3,80)	2,91 (1,98/4,65)
BMI [kg/m ²]	23,3 (21,7/24,9)	26,2 (24,7/27,7)	30,1 (27,7/32,5)
BMI < 25 kg/m ²	75,5% (766)	29,9% (224)	6,0% (63)
BMI ≥ 25 but < 30 kg/m ²	24,5% (248)	65,0% (486)	42,5% (445)
BMI ≥ 30 kg/m ²	0% (0)	5,1% (38)	51,4% (538)
Metabolische Parameter			
Glucose [mg/dl]	88,8±7,7	90,0±7,5	92,1±8,9
HbA1c [%]	5,20 (4,90/5,40)	5,20 (5,00/5,50)	5,30 (5,10/5,50)
Insulin [pmol/l]	32,9 (25,5/42,7)	41,5 (32,6/54,2)	53,5 (41,2/73,3)
C-peptid [ng/ml]	1,12 (0,91/1,41)	1,38 (1,14/1,68)	1,77 (1,37/2,26)
HOMA1-IR index	1,20 (0,92/1,60)	1,56 (1,19/2,08)	2,03 (1,53/2,86)
Triglyceride [mg/dl]	87,0 (67,0/115,0)	103,0 (77,4/140,4)	116,0 (88,8/158,1)
Cholesterol [mg/dl]	218,8±38,5	226,8±41,1	223,0±39,9
LDL -Cholesterin [mg/dl]	137,3±33,1	145,4±35,3	142,3±34,0
HDL -Cholesterin [mg/dl]	61,5±16,0	58,0±16,0	54,4±14,3
Familienanamnese von Typ II Diabetes [%]	13,4% (136)	16,4% (123)	20,3% (212)
Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie [%]	29,8% (302)	41,2% (308)	58,1% (607)
Dyslipidämie [%]	20,4% (207)	32,0% (239)	36,1% (377)

Nikotinabusus [%]	19,6% (199)	18,6% (139)	17,9% (187)
Alkoholkonsum $\geq 12(w)/24(m)$ g/Tag [%]	22,8% (231)	26,1% (195)	25,5% (267)
SQUASH physical activity score	7,92 $\pm$ 3,35	7,81 $\pm$ 3,85	7,47 $\pm$ 3,92
Sportaktivitätenscore im SQUASH score	0,53 (0/1,44)	0,30 (0/1,09)	0,05 (0/0,84)
Familienanamnese von Myokardinfarkt/Apoplex [%]	20,9% (212)	23,7% (177)	26,3% (275)

Komormiditäten

Koronare Herzerkrankung [%]	2,2% (22)	2,7% (20)	4,6% (48)
Myokardinfarkt [%]	2,0% (20)	1,7% (13)	4,1% (43)
Apoplex [%]	1,2% (12)	1,5% (11)	1,3% (14)
pAVK [%]	1,6% (16)	2,7% (20)	4,2% (44)
venöse Thrombose [%]	3,7% (37)	3,8% (28)	6,0% (62)
Vorhofflimmern [%]	1,2% (12)	1,7% (13)	2,7% (28)
Kongestive Herzinsuffizienz [%]	0,3% (3)	1,1% (8)	1,9% (20)
nichtalkoholische Fettlebererkrankung [%]	2,8% (28)	14,5% (108)	45,3% (473)

Entzündungsparameter

C- reaktives Protein (CRP) [mg/L]	1,00 (0,50/1,70)	1,40 (0,50/2,30)	2,00 (1,20/3,70)
Leukozyten [$10^9/l$]	6,50 (5,40/7,83)	6,60 (5,67/7,90)	6,97 (5,92/8,12)

Medikation

ATC C10 Lipidsenkende Wirkstoffe [%]	5,9% (59)	8,5% (63)	12,8% (134)
ATC M01 Antientzündliche/Anti-rheumatische Wirkstoffe [%]	8,5% (86)	11,1% (82)	15,2% (159)
ATC C02 Antihypertensiva [%]	0,2% (2)	0,7% (5)	1,2% (13)
ATC H03 Schilddrüsentherapie [%]	9,9% (100)	11,2% (83)	17,1% (179)
ATC B01A Antithrombotische Wirkstoffe [%]	6,0% (60)	8,9% (66)	12,1% (126)
ATC B01AC Thrombozytenaggregationshemmer [%]	5,3% (53)	8,1% (60)	10,3% (108)

Tabelle 4: Eigenschaften der Studienteilnehmer bei Studienbeginn basierend auf Adipositas- assoziierten Risikophänotypen

Tabelle 4.

Diskrete Variablen werden als relative und absolute Häufigkeiten dargestellt; kontinuierliche Variablen werden je nach Verteilung als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand angegeben.

BMI: Body-Mass-Index; HOMA1-IR: Homeostatic Model Assessment zur Abschätzung der Insulinresistenz Typ 1; HbA1c: Glykohämoglobin (Langzeitblutzucker); LDL: Lipoprotein niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein); HDL: Lipoprotein hoher Dichte (High Density Lipoprotein).

Für Medikamente sind die Anatomic Therapeutic Chemical (ATC)-Codes neben der jeweiligen Wirkstoffklasse in Klammern angegeben.

Niedriges metabolisches Risiko: Taillenumfang < 94 cm bei Männern bzw. < 80 cm bei Frauen;

Erhöhtes metabolisches Risiko: Taillenumfang ≥ 94 cm, aber < 102 cm bei Männern bzw. ≥ 80 cm, aber < 88 cm bei Frauen;

Hohes metabolisches Risiko: Taillenumfang ≥ 102 cm bei Männern bzw. ≥ 88 cm bei Frauen.

4.2 Inzidenz von Dysglykämie im Studienzeitraum nach Risikogruppen

Ein ansteigendes metabolisches Risiko, definiert in Risikogruppen gemessen am Taillenumfang, war in einem Zeitraum von 5 Jahren mit einer höheren Inzidenz von Prädiabetes oder Typ 2- Diabetes assoziiert (Tabelle 5).

Variable	niedriges metabolisches Risiko (N=1,014)	erhöhtes metabolisches Risiko (N=748)	hohes metabolisches Risiko (N=1,046)
Stabile Glucosehomöostase	69.6% (706)	63.2% (473)	50.5% (528)
Prädiabetes	29.7% (301)	35.8% (268)	45.0% (471)
Typ 2- Diabetes	0.7% (7)	0.9% (7)	4.5% (47)

Tabelle 5: Inzidenz von Dysglykämie im Zusammenhang mit taillenumfangsbasierten Risikophänotypen in einem Zeitraum von 5 Jahren

4.3 Prädiktive Protein-Biomarker für das erstmalige Auftreten von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes in Abhängigkeit des taillenumfangsbasierten metabolischen Risikos

Mithilfe von LASSO-regulierten, nichtlinearen Regressionsmodellen wurden inflammatorische Biomarker identifiziert (Abbildung 2A-C). In diesen Modellen dienten die drei auf dem Taillenumfang basierenden metabolischen Risikokategorien als abhängige kategoriale Variable. Die dargestellten Biomarker wurden als prädiktiv für die Entwicklung von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren ermittelt. Im Anhang in Tabelle Anhang 1 sind die prädiktiven entzündungsassoziierten Proteinbiomarker stratifiziert nach metabolischen Risikophänotypen ausführlich aufgelistet.

Für die Gruppe mit niedrigem metabolischem Risiko (LMR; Männer <94 cm, Frauen <80 cm) ergab sich eine Proteinsignatur, die 34 Proteine umfasst (insgesamt 62 Variablen einschließlich Kofaktoren zur Adjustierung) und eine „Fläche unter der Kurve“ (area under the curve- AUC) von 0,7706 erzielt - der 10-fach kreuzvalidierte AUC-Wert lag bei 0,6701, siehe Abbildung 2A.

Das Modell für ein erhöhtes metabolisches Risiko (IMR; Männer 94 bis <102 cm, Frauen 80 bis <88 cm) erreichte eine vergleichbare AUC von 0,7950, basierend auf der Selektion von 23 Proteinen (insgesamt 51 Variablen inklusive Kofaktoren; 10-fach kreuzvalidierte AUC: 0,7015), siehe Abbildung 2B.

Für das hohe metabolische Risiko (HMR; Männer ≥ 102 cm, Frauen ≥ 88 cm) wurde eine Signatur von 39 Proteinen (insgesamt 67 Variablen mit Adjustierung) ermittelt, was zu einer AUC von 0,7413 führte (10-fach kreuzvalidierter AUC-Wert: 0,6394), siehe Abbildung 2C. Neun Proteine - darunter Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF- β 1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-13 (IL-13), Interleukin-24 (IL-24), Interleukin-6 (IL-6), Beta-Nerve Growth Factor (Beta-NGF), Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1 (4E-BP1) und Interleukin-33 (IL-33) - waren in allen drei Risikogruppen (Low, Intermediate und High Metabolic Risk - LMR, IMR, HMR) und somit unabhängig vom metabolischen Risiko mit der Entwicklung von Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes assoziiert. Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1 (4E-BP1) wies in allen drei Gruppen eine konsistent negative Effektrichtung auf und zeigte darüber hinaus die höchsten Lambda-Ratio-Werte innerhalb jeder Risikogruppe. Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-5 (IL-5) und Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF- β 1) zeigten eine konsistent positive Effektrichtung. Im Gegensatz dazu wiesen zwei Proteine - Interleukin-33 (IL-33) und TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL, auch bekannt als TNF10) - zwar ebenfalls Präsenz in allen Gruppen auf, zeigten jedoch unterschiedliche Effektrichtungen: Während Interleukin-33 (IL-33) in der Low Metabolic Risk-Gruppe (LMR) mit einer negativen Effekt-richtung assoziiert war, trat es in der Intermediate (IMR) und High Metabolic Risk-Gruppe (HMR) mit einer positiven Richtung auf. Ein umgekehrtes Muster zeigte TRAIL (TNF10), das in LMR

und IMR eine negative, in HMR hingegen eine positive Effektrichtung aufwies. Beide Proteine wurden daher als risikospezifische Marker klassifiziert.

Darüber hinaus konnten mehrere Proteine identifiziert werden, die jeweils in zwei der drei Risikogruppen vorkamen, jedoch mit entgegengesetzten Effektrichtungen: Delta and Notch-like Epidermal Growth Factor-Related Receptor (DNER) war in LMR mit positiver Richtung assoziiert, zeigte jedoch in HMR keine signifikante Präsenz; Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) trat in LMR und IMR jeweils mit negativer Effektrichtung auf, war aber in HMR nicht vertreten; SIR2-like Protein 2 (SIRT2) zeigte in LMR eine positive Assoziation und trat ebenfalls in HMR mit positiver Richtung auf, jedoch nicht in IMR. Diese Marker wurden aufgrund ihrer gruppenspezifischen Unterschiede in der Wirkungsrichtung ebenfalls als potenziell risikospezifische Biomarker eingeordnet.

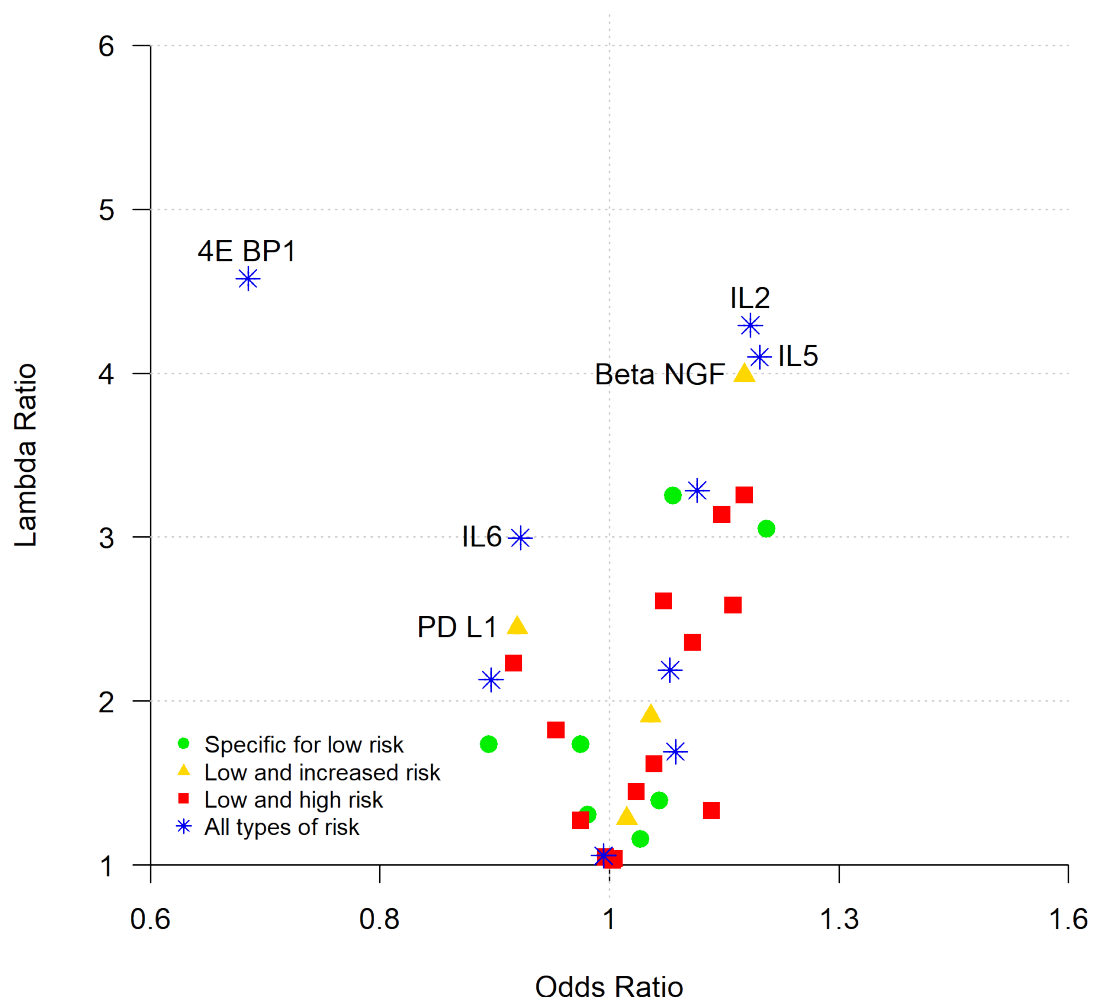


Abb. 2A Proteinprofil für niedriges metabolisches Risiko

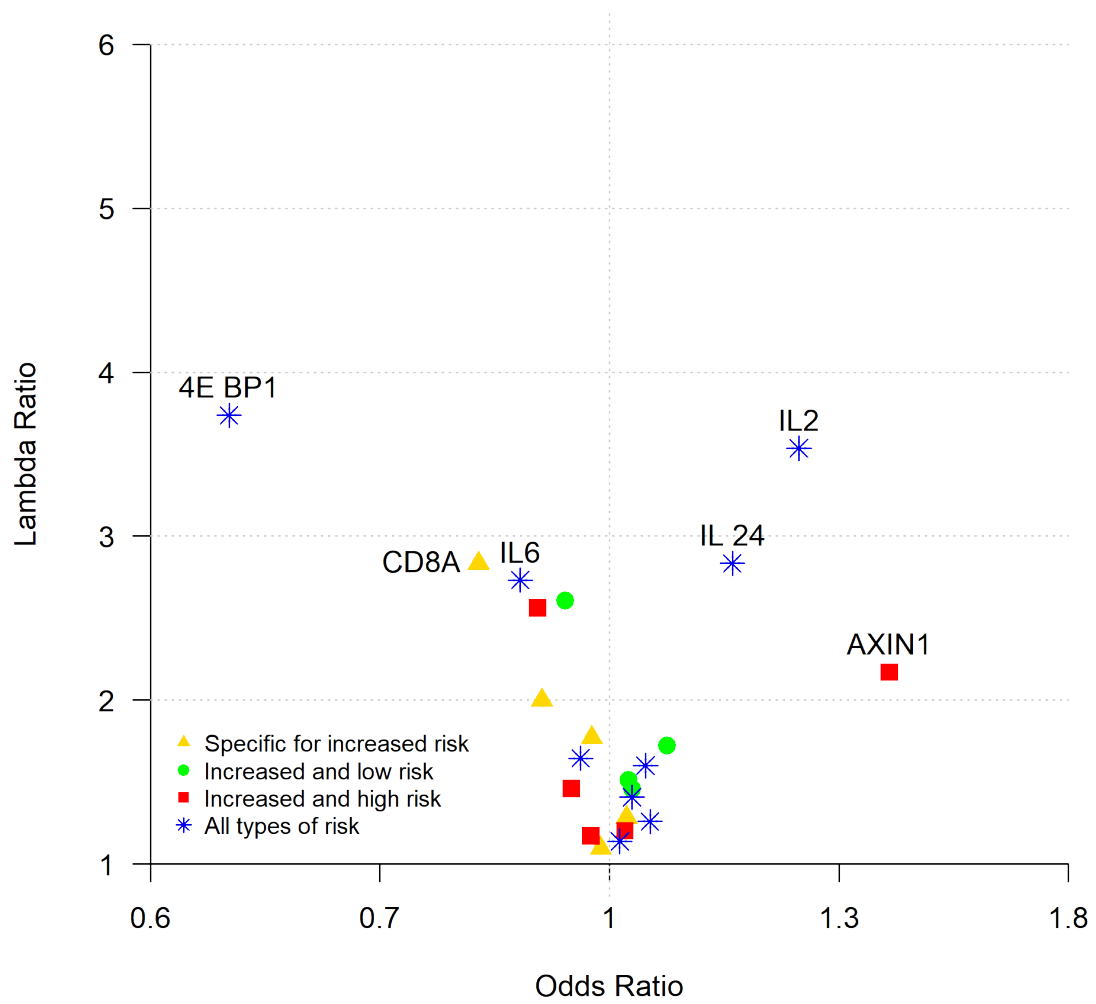


Abb. 2B Proteinprofil für erhöhtes metabolisches Risiko

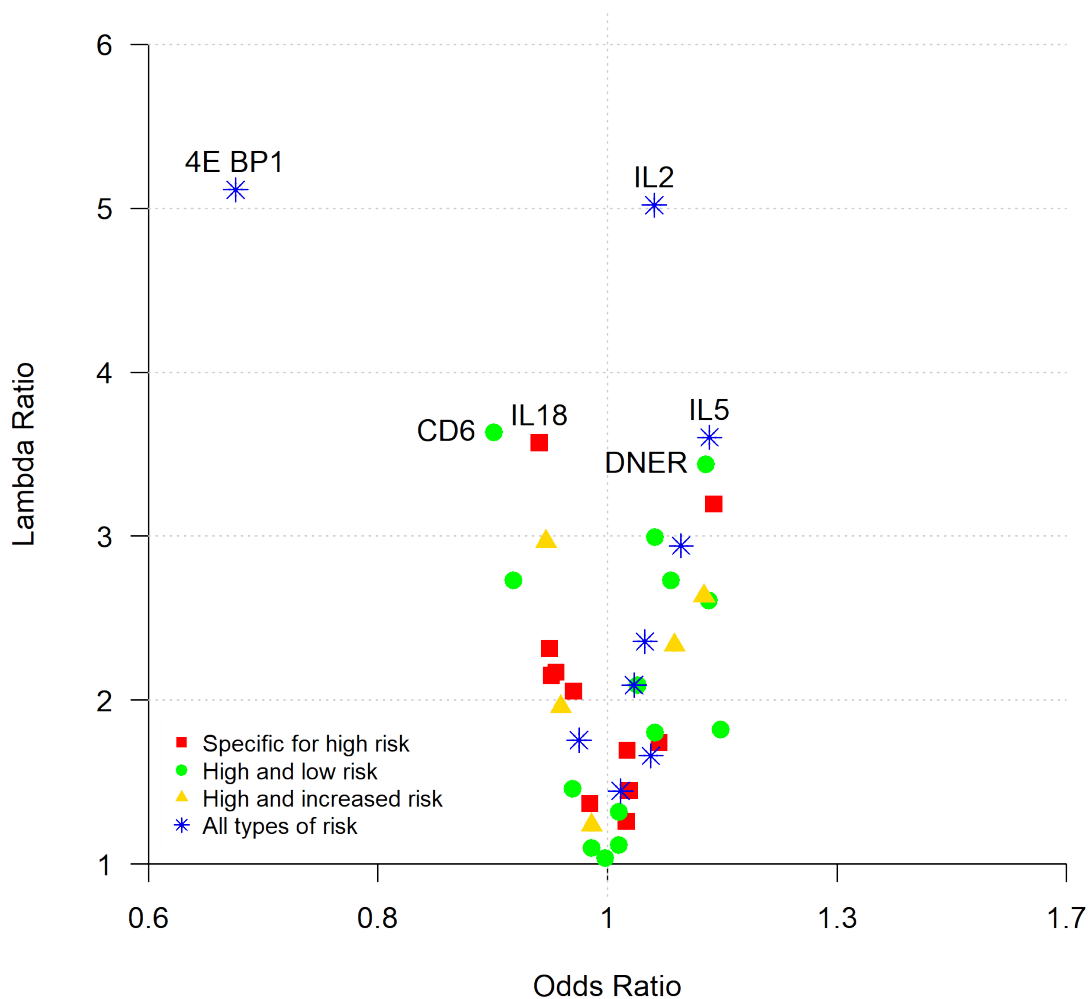


Abb. 2C Proteinprofil für hohes metabolisches Risiko

Abbildung 2: Entzündungsfördernde Proteinbiomarker für die Inzidenz von Prädiabetes oder Typ 2- Diabetes in den taillenumfangsbasierten Risikogruppen

A bis C: Darstellung der Proteinprofile, die mit dem erstmaligen Auftreten von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes bei Personen mit niedrigem (LMR), erhöhtem (IMR) oder hohem (HMR) taillenbezogenem metabolischen Risiko assoziiert sind. Die Auswahl erfolgte mittels LASSO-regulierter, nichtlinearer Regressionsanalysen, bei denen der Taillenumfang als abhängige kategoriale Variable diente. Alle drei Regressionsmodelle wurden unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme angepasst. Über alle 92 Protein-Assays des Target 96 Inflammation Panels hinweg betrug die durchschnittliche Interassay-Variabilität (zwischen den Messreihen) 11,7 % (Koeffizient der Variation). Abkürzung: AUC, Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve

Im Anschluss an die LASSO-Analysen wurde zusätzlich die Verteilung der identifizierten Proteinmarker nach Risikogruppe zusammengefasst (vgl. Abbildung 3).

Proteinmarker nach metabolischer Risikogruppe

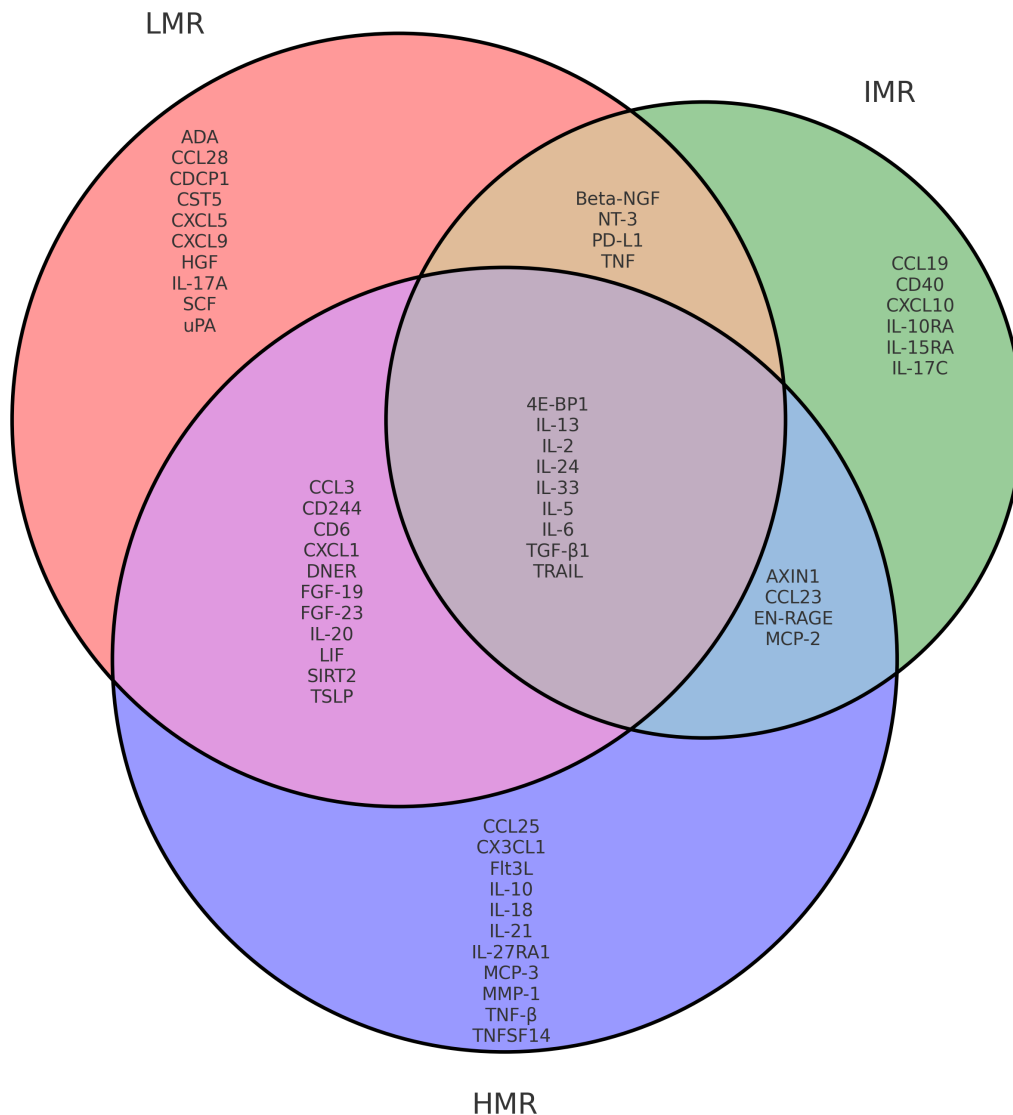


Abbildung 3: Proteinmarker nach metabolischer Risikogruppe

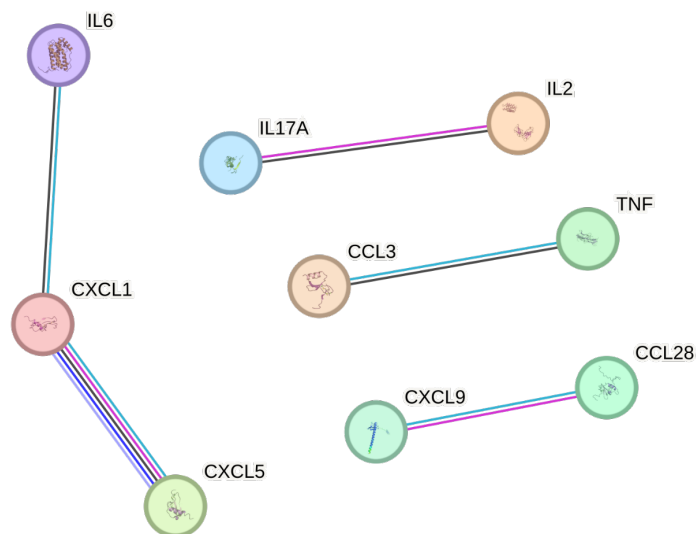
Anzahl der Proteine, die in den Taillenumfangs-basierten Risikogruppen (niedrig: Männer <94 cm; Frauen <80 cm; erhöht: Männer 94 bis <102 cm; Frauen 80 bis <88 cm; hoch: Männer $\geq$ 102 cm; Frauen $\geq$ 88 cm) mit der Entwicklung von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes innerhalb von 5 Jahren assoziiert sind.

4.4 Protein-Protein Interaktionsnetzwerkanalysen für die drei metabolischen Risikogruppen (LMR = niedriges metabolisches Risiko; IMR = erhöhtes metabolisches Risiko; HMR = hohes metabolisches Risiko)

Zur funktionellen Einordnung der differentiell exprimierten inflammatorischen Proteine in den drei metabolischen Risikogruppen wurde eine Protein-Protein-Interaktionsnetzwerkanalyse (PPI) durchgeführt. Dabei wurden jeweils die signifikant veränderten Marker aus den Gruppen mit niedrigem (LMR), intermediärem (IMR) und hohem metabolischem Risiko (HMR) mittels der STRING-Datenbank analysiert (129, 130). Ziel war es, potenzielle funktionelle Cluster sowie zentrale Interaktionsknoten (Hubs) zu identifizieren, die Rückschlüsse auf zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen ermöglichen. Die resultierenden Netzwerke zeigen gruppenspezifische Unterschiede in der Dichte der Interaktionen, der Anzahl beteiligter Zytokine und Chemokine sowie in der Netzwerkzentralität einzelner Proteine. Während in der LMR-Gruppe nur wenige isolierte Verbindungen bestehen, treten in der HMR-Gruppe deutlich dichtere und stärker vernetzte Cluster auf - insbesondere im Bereich proinflammatorischer und immunmodulatorischer Signalproteine. Dies deutet auf eine progressive Verstärkung inflammatorischer Netzwerke entlang des metabolischen Risikoprofils hin.

Ergänzend zur Netzwerkvisualisierung wurde eine Gene Ontology (GO)-Enrichment-Analyse durchgeführt, um die funktionellen Kategorien der involvierten Proteine näher zu charakterisieren. Die Abbildung zeigt eine Bubble-Plot-Darstellung signifikanter GO-Terms aus der Kategorie "Biological Process". Die vertikale Achse listet die angereicherten GO-Begriffe, während die horizontale Achse die Zuordnung zu den jeweiligen Risikogruppen abbildet. Die Farbe der Balken codiert den adjustierten p-Wert (FDR), je dunkler, desto signifikanter, während die Größe der Kreise die Anzahl beteiligter Gene repräsentiert. Besonders stark angereichert waren Prozesse wie „inflammatory response“, „cytokine-mediated signaling pathway“ und „cellular response to interleukin-1“ in der HMR-Gruppe, was die entzündungsassoziierte Verschiebung bei hohem metabolischem Risiko unterstreicht.

Abbildung 4: STRING- Netzwerkanalyse für LMR



IL2 = Interleukin-2, **IL6** = Interleukin-6, **IL17A** = Interleukin-17A, **CCL3** = C-C motif chemokine ligand 3 (auch bekannt als MIP-1 α), **CCL28** = C-C motif chemokine ligand 28, **CXCL1** = C-X-C motif chemokine ligand 1 (auch bekannt als GRO α), **CXCL5** = C-X-C motif chemokine ligand 5 (auch bekannt als ENA-78), **CXCL9** = C-X-C motif chemokine ligand 9 (auch bekannt als MIG), **TNF** = Tumor necrosis factor (TNF- α)

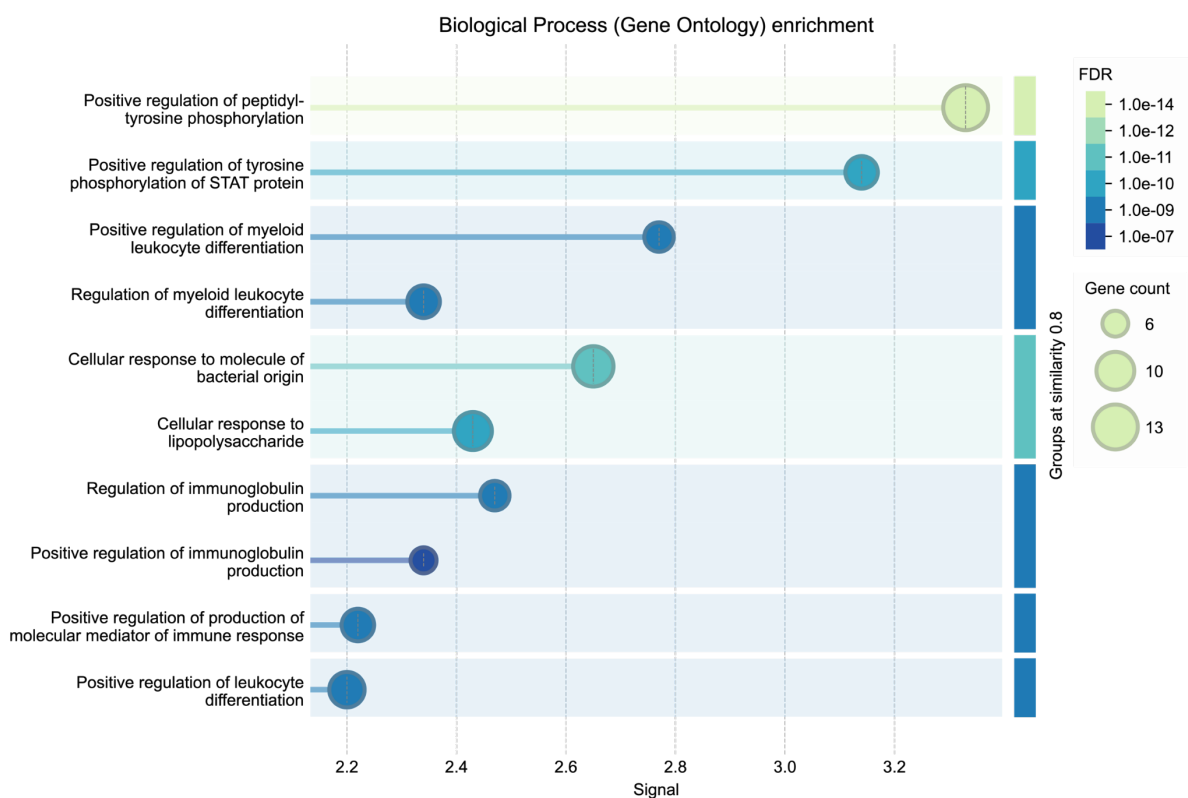
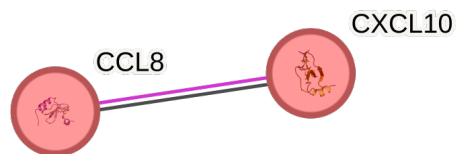


Abbildung 5: STRING- Netzwerkanalyse für IMR



CCL8 = C-C motif chemokine ligand 8, **CXCL10** = C-X-C motif chemokine ligand 10 (auch bekannt als IP-10)

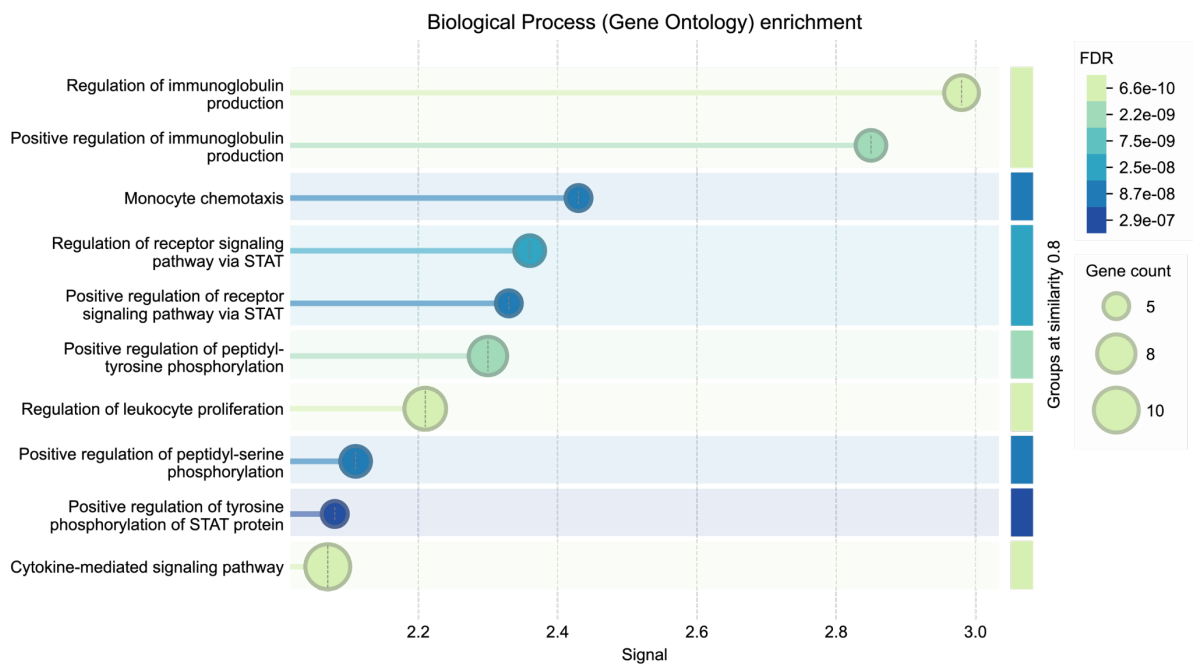
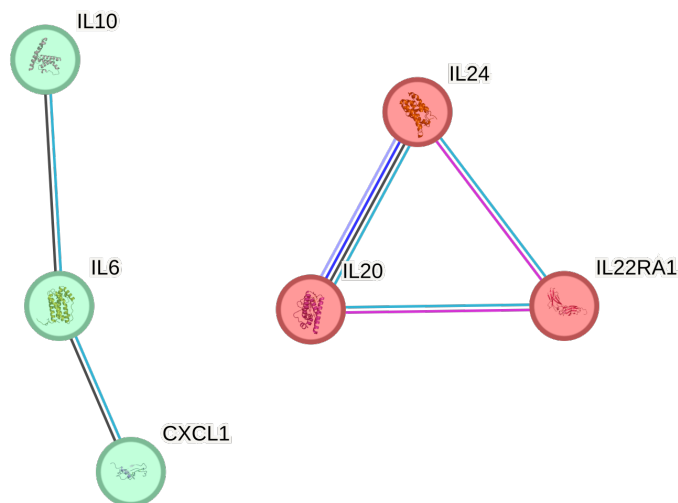
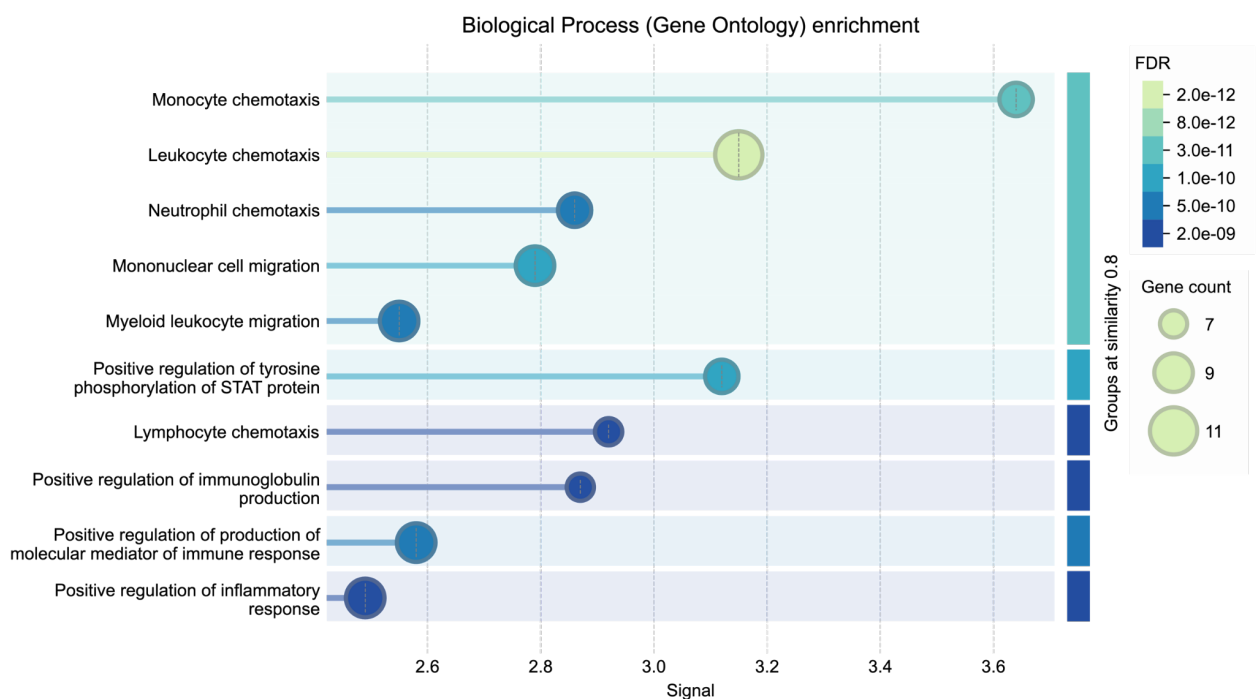


Abbildung 6: STRING-Netzwerkanalyse für HMR



IL6 = Interleukin-6, **IL10** = Interleukin-10, **IL20** = Interleukin-20, **IL24** = Interleukin-24,
IL22RA1 = Interleukin-22 receptor subunit alpha-1, **CXCL1** = C-X-C motif chemokine ligand
 1 (auch bekannt als GRO α)



Legende zur STRING-Netzwerkanalyse

Knoten (Proteine):

Jeder Knoten im Netzwerk steht für ein Protein. Dabei werden Isoformen oder posttranslationale Modifikationen zu einem einzigen Knoten zusammengefasst, der das Proteinprodukt eines Gens repräsentiert.

Linien (Interaktionen):

Die Linien zwischen den Knoten stellen funktionelle Assoziationen oder bekannte Protein-Protein-Interaktionen dar. Diese Assoziationen bedeuten nicht zwangsläufig physikalische Bindung, sondern können auch funktionelle Zusammenhänge widerspiegeln (z. B. gemeinsame Beteiligung an einem biologischen Prozess).

Bekannte Interaktionen:

- Rosa Linie: aus kuratierten Datenbanken
- Violette Linie: experimentell bestimmt

Vorhergesagte Interaktionen:

- Grüne Linie: Gen-Nachbarschaft
- Blaue Linie: gemeinsames Auftreten von Genen

Weitere Assoziationen:

- Schwarze Linie: Koexpression
- Hellviolette Linie: Protein-Homologie

Die molekularpathologischen Vorgänge, die unabhängig von den taillenumfangsbasierten metabolischen Risikokategorien ablaufen, sind in Abbildung 7 dargestellt. Zur funktionellen Klassifikation der entzündungsassoziierten Proteine, die spezifisch in den einzelnen Risikogruppen auftreten, wurden STRING-Netzwerkanalysen durchgeführt. Die Zuordnung zu biologischen Prozessen erfolgte anhand der Gene Ontology, wobei ausschließlich Proteine mit einem Anreicherungsfaktor > 1 , einer Falschentdeckungsrate $< 5 \times 10^{-2}$ und einem Mindest-Interaktionsscore von 0,700 berücksichtigt wurden (vgl. Tabelle 8). Darüber hinaus veranschaulicht Abbildung 8 die Verbindung dieser molekularpathologischen, entzündlichen Prozesse mit zwei potenziellen Diabetes-Subphänotypen.

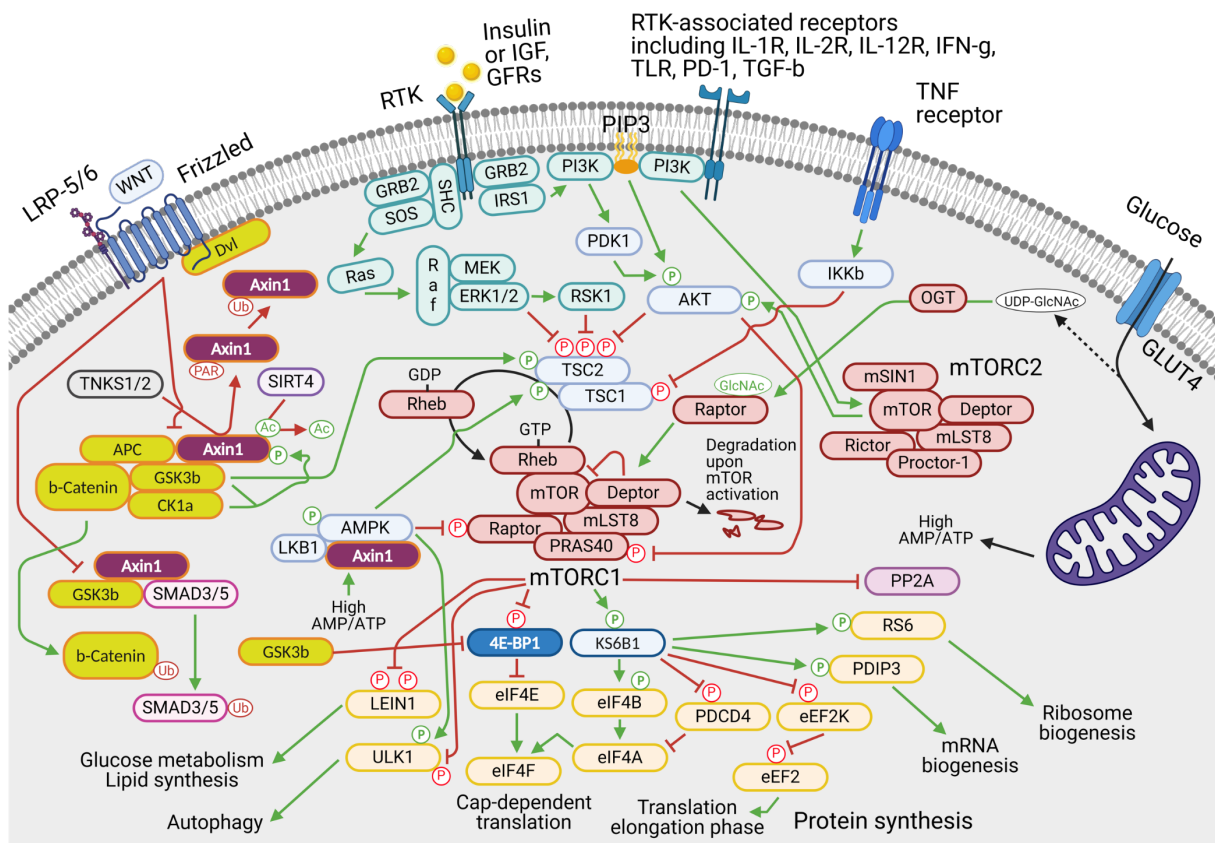


Abbildung 7: Netzwerkanalyse entzündungsassoziierter Proteine im Zusammenhang mit der Entstehung von Subphänotypen von Prädiabetes und Typ 2- Diabetes

Die Abbildung stellt zentrale molekulare Signalwege dar, die an der Entstehung diabetischer Stoffwechselstörungen beteiligt sind - einschließlich solcher, die unabhängig von den metabolischen Risikokategorien (niedriges metabolisches Risiko (LMR), intermediäres metabolisches Risiko (IMR) und hohes metabolisches Risiko (HMR)) auftreten können. Visualisiert werden vor allem interaktive Knotenpunkte inflammatorischer und metabolischer Signalproteine, wie sie in der multivariaten Analyse identifiziert wurden.

Zu den dargestellten Schlüsselproteinen gehören unter anderem:

- Eukaryotischer Initiationsfaktor-4E-Bindungsprotein 1 (4E-BP1) - ein zentraler Inhibitor der cap-abhängigen Proteinbiosynthese (133)
- Protein-Kinase B (AKT) - ein Effektor des Phosphoinositid-3-Kinase-Signalwegs (PI3K) mit zentraler Rolle bei Glukoseaufnahme, Zellüberleben und -wachstum (133)
- AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) - ein zellulärer Energiesensor, der die Aktivität des mechanistischen Target of Rapamycin-Komplexes 1 (mTORC1) hemmt und Autophagy stimuliert (134)
- DEP-Domänenhaltiges mTOR-interagierendes Protein (Deptor) - ein negativer Regulator von mTORC1 und mTORC2 (135)

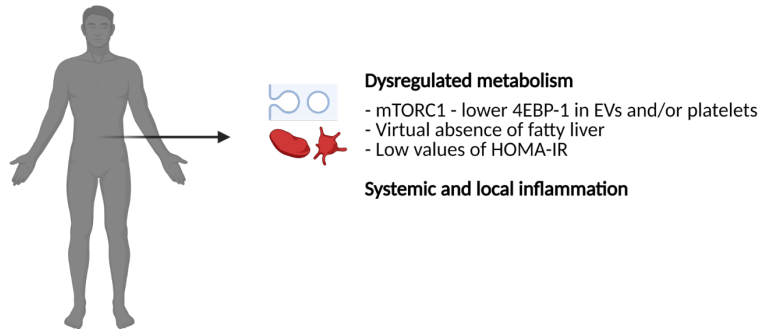
- *Eukaryotischer Translationselongationsfaktor 2 (eEF2) - reguliert die Elongationsphase der Translation, gehemmt durch eEF2-Kinase (136)*
- *Eukaryotische Translationsinitiationsfaktoren 4E, 4A und 4B (eIF4E, eIF4A, eIF4B) - unterliegen Regulation durch 4E-BP1 und ribosomale Proteinkinase S6 beta 1 (S6K1 bzw. KS6B1) (136)*
- *Extrazellulär signalregulierte Kinase 1/2 (ERK1/2) - Teil der mitogenen MAPK-Kaskade (137)*
- *Wachstumsfaktorrezeptor-gebundenes Protein 2 (GRB2) - ein Adapterprotein, das die Verbindung von Rezeptortyrosinkinasen (RTKs) zu nachgeschalteten Signalwegen vermittelt (137)*

Darüber hinaus sind weitere zentrale Regulatoren des mTOR-Signalwegs (Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR bzw. mTORC1 und mTORC2)), abgebildet:

Insulinähnlicher Wachstumsfaktor (IGF), Insulinrezeptor-Substrat 1 (IRS1), Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), 3-Phosphoinositid-abhängige Proteinkinase-1 (PDK1), I κ B-Kinase β (IKK β), Ribosomale S6-Kinase 1 (RSK1), Tuberöse Sklerose-Komplex 1 und 2 (TSC1/TSC2), Ras-Homolog Enriched in Brain (Rheb), Prolinreiches Akt-Substrat 40 kDa (PRAS40), Regulatory Associated Protein of mTOR (Raptor), Mammalian Stress-Activated Map Kinase Interacting Protein 1 (mSIN1), mLST8, Protor-1, Ribosomale Protein S6 (S6), Ribosomale Proteinkinase S6 Beta 1 (S6K1 bzw. KS6B1), Programmed Cell Death Protein 4 (PDCD4), Polymerase-Delta-Interacting Protein 3 (PDIP3, auch SKAR), Son of Sevenless Homolog (SOS), Rezeptortyrosinkinase (RTK) sowie Proteinphosphatase 2A (PP2A) als negativer Regulator von mTORC1 (133).

Besonders hervorzuheben ist Axis-Inhibition-Protein 1 (Axin1), ein zentrales Molekül des Wingless/Integrated-Signalwegs (WNT-Signalwegs), das über den AMP-abhängigen Proteinkinase-Komplex (AMPK-Komplex) hemmend auf mTORC1 wirkt (138). In der vorliegenden Analyse zeigte Axin1 eine signifikante Assoziation mit dem intermediären und hohen metabolischen Risiko (IMR, HMR).

Lean diabetes sub-phenotype - low WC-based metabolic risk



Obese insulin-resistant diabetes sub-phenotype - increased / high WC-based metabolic risk

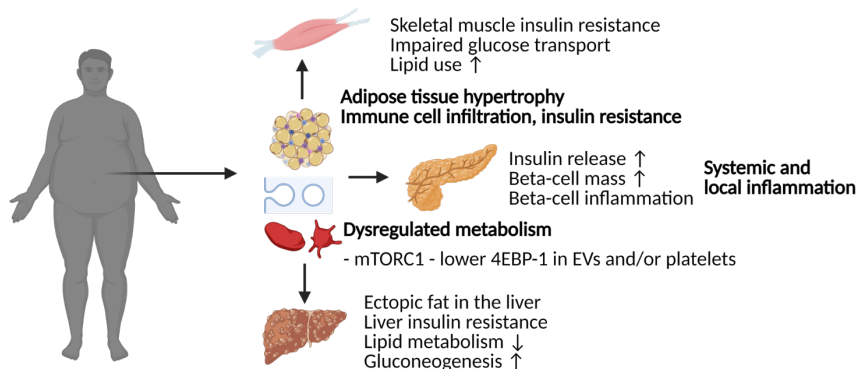


Abbildung 8: Diabetes- Subphänotypen

Potenzielle Diabetes-Subphänotypen, die anhand proteinspezifischer Signaturen und assoziierter klinischer Merkmale in Abhängigkeit von den taillenumfangsbasierten metabolischen Risikokategorien unterschieden werden können. Erstellt mit BioRender.com.

4.5 Relevanz von Scores basierend auf Proteinsignaturen zur Prognose der Inzidenz von Prädiabetes und Typ 2- Diabetes im Vergleich zu VAI und FLI

Die Aussagekraft von Scores basierend auf den Proteinsignaturen der drei metabolischen Risikogruppen LMR, IMR und HMR wurde mit dem „Visceral adiposity index“ (VAI) (20) und dem „Fatty liver index“ (114) verglichen. Für die Berechnung des Vergleichs der Parameter hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit für das Neuauftreten von Prädiabetes oder Typ 2- Diabetes wurden multivariable lineare Regressionsmodelle angewandt und die Zusammenhänge zwischen den Scores als Risikofaktor und der Erkrankung in Odds Ratios angegeben (Abbildung 9).

Comparison of the predictive potentials for incidence of prediabetes or T2D

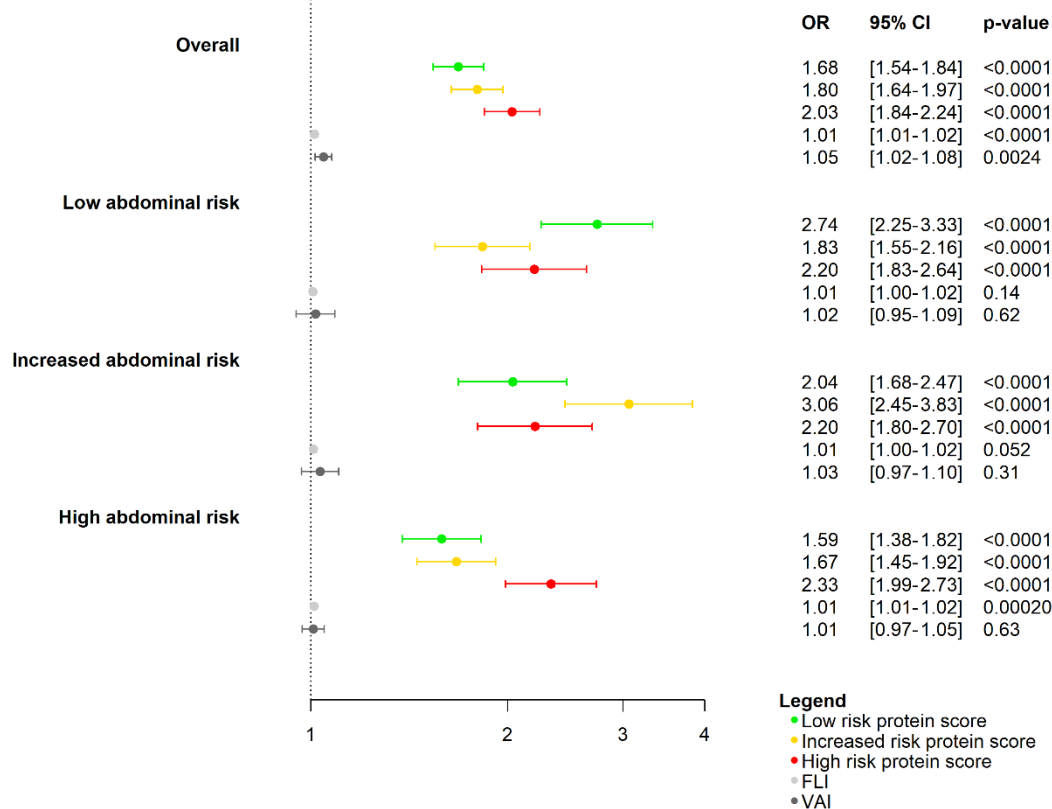


Abbildung 9: Vergleich des Prädiktiven Potenzials der Risikogruppen für das Auftreten von Prädiabetes oder Typ 2- Diabetes

Vergleich der Vorhersagekraft (angegeben als Odds Ratio pro Erhöhung einer Standardabweichung; OR) von Proteinscores, basierend auf ermittelten Proteinsignaturen, mit der des Viszeralen Adipositas-Index (VAI) und des Fatty Liver Index (FLI). Diese Analyse erstreckt sich über einen Zeitraum von 5 Jahren und wurde sowohl für die gesamte Substudienkohorte als auch für Untergruppen durchgeführt, die anhand taillenumfangsbasierter metabolischer Risikokategorien (niedrig, erhöht, hoch) definiert sind. Zur Schätzung der prädiktiven Werte wurden eigenständige logistische Regressionsmodelle verwendet, die jeweils für Alter und Geschlecht adjustiert wurden.

Dabei zeigte sich, dass die jeweiligen Proteinsignaturen in den drei Risikogruppen in allen Fällen eine bessere Vorhersagekraft hinsichtlich des Neuauftretens von Prädiabetes oder Typ 2- Diabetes hatten, als der Viszerale Adipositas- Index (VAI) und der Fatty liver index (FLI). Dabei zeigten auch die Scores der jeweils anderen Risikogruppen eine Performance, die sich deutlich besser präsentierte, als der VAI und FLI.

Wenngleich mit ansteigendem metabolischen Risiko auch die Relevanz des durch den Taillenumfang bestimmten abdominalen Fettgewebes zunahm, zeigte sich auch die Bedeutung von Proteinen, die nicht spezifisch für eine der Risikogruppen waren.

4.5.1 Definition und Bedeutung der Odds Ratio (OR):

Die Odds Ratio (OR) ist ein statistisches Maß, das in der biomedizinischen Forschung verwendet wird, um die Stärke des Zusammenhangs zwischen einer Exposition und einem Ereignis zu quantifizieren (139). Es beschreibt das Verhältnis der Chancen (odds), dass ein bestimmtes Ereignis in einer exponierten Gruppe auftritt, im Vergleich zur nicht exponierten Gruppe.

Die Odds Ratio (OR) wird berechnet als: $OR = (a \times d) / (b \times c)$

- a = Zahl der Fälle mit Exposition und Ereignis
- b = Zahl der Fälle mit Exposition ohne Ereignis
- c = Zahl der Fälle ohne Exposition mit Ereignis
- d = Zahl der Fälle ohne Exposition und ohne Ereignis

Eine $OR = 1$ bedeutet: kein Unterschied zwischen den Gruppen.

$OR > 1$: Das Ereignis ist in der exponierten Gruppe wahrscheinlicher.

$OR < 1$: Das Ereignis ist in der exponierten Gruppe weniger wahrscheinlich (protektiver Effekt).

5. Diskussion

5.1 Inflammatorische Protein-Signaturen und ihre Bedeutung in Hinblick auf die Entstehung von Prädiabetes und Typ 2-Diabetes

Die vorliegende molekular-epidemiologische Studie zeigt, dass sich das Ausmaß taillenumfangsdefinierten abdominellen Fettgewebes und das damit verbundene metabolische Risiko (140) in entzündungsbezogenen Proteinsignaturen manifestiert, die mit der Entwicklung von Prädiabetes bzw. Typ 2-Diabetes über einen Zeitraum von 5 Jahren verknüpft sind.

Typ 2-Diabetes ist eine sehr heterogene und ihrer Entstehung multifaktorielle Erkrankung mit unterschiedlichen pathophysiologischen Entstehungsursachen und unterschiedlicher Erkrankungsprogression mit vielfältigen möglichen Verläufen und Komplikationen.(54) Aktuell wird diese Erkrankung alleine auf Basis eines einzelnen Stoffwechselmetaboliten, Glukose, z.B. anhand des Nüchtern-glucoselevels, des 2-Stunden-Glucosetoleranztests oder des HbA1c-Werts diagnostiziert.(7, 12, 141)

Die klassische, glucosezentrierte Definition von Typ 2-Diabetes wird der ausgeprägten Heterogenität in Ätiologie, Krankheitsverlauf und genetischer Komplexität nur unzureichend gerecht, insbesondere im Hinblick auf kardiorenale Komplikationen.(142-144) Eine differenziertere Charakterisierung durch entzündungsassoziierte Proteinbiomarker - insbesondere in Verbindung mit Fettgewebe - könnte zur Identifikation neuer Subtypen beitragen (145). Solche Biomarker ergänzen bestehende Klassifikationsansätze, die sich auf etablierte klinische Parameter wie Insulinmangel und Insulinresistenz stützen.(146, 147)

Bereits existierende Strategien, wie der von Ahlqvist et al. entwickelte Ansatz auf Basis von sechs klinischen Markern, ermöglichen eine differenzierte Subtypisierung des Typ-2-Diabetes.(147) Neuere Arbeiten mit komplexeren Verfahren, etwa Soft-Clustering unter Einbeziehung von 32 klinischen und dynamischen Glukose-/Insulin-Parametern, konnten vier ätiologische Archetypen identifizieren. Diese unterschieden sich deutlich hinsichtlich genetischer Risikobelastung und Multi-Omics-Profilen.(85)

In der vorliegenden Arbeit wird eine systematische, groß angelegte Studie vorgestellt, die spezifische entzündungsassoziierte Proteinprofile im venösen Blutplasma identifizierte, welche mit der Inzidenz von Prädiabetes und Typ 2-Diabetes korrelieren.(146, 147) Diese Profile variierten zwischen metabolischen Risikogruppen, eingeteilt anhand des Taillenumfangs, und zeigten auch gruppenunabhängige Marker. Die identifizierten Proteine stammen aus unterschiedlichen Quellen - teils gelöst, teils freigesetzt von Thrombozyten oder extrazellulären Vesikeln.(121, 128)

Die Ergebnisse belegen eindrücklich die Bedeutung entzündungsassoziiierter Proteinbiomarker für Prognose, Diagnostik und Risikostratifizierung bei Typ-2-Diabetes. Insbesondere die hohe prädiktive Leistung der auf diesen Proteinen basierenden Scores, welche klassische Indikatoren wie den Viszeralen Adipositasindex (VAI) oder den Fatty Liver Index (FLI) übertreffen, unterstreicht ihren potenziellen Nutzen in der molekularen Klassifikation.(20, 148, 149)

5.2 Inflammatorische Proteinsignaturen im Detail

5.2.1 Gemeinsame Proteinsignatur in allen Risikogruppen

4E-BP1 als zentraler Regulator der mTORC1-vermittelten Translationskontrolle

Die eukaryotischen Translations Initiationsfaktor 4E Bindungsproteine (eIF4E-bindende Proteine = 4E-BPs) sind Effektoren im mTOR-Signalweg und verhindern die Translation, wenn sie an eIF4E binden.(150) Die beobachtete herausragend negative Assoziation von 4E-BP1 deutet auf eine entscheidende Rolle der Initiierung und Regulierung der Translation von m7G-5'-cap mRNA kernkodierten Proteinen durch den eukaryotischen IF4F-Komplex (eIF4F) und damit den Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) bei der Entwicklung von Prädiabetes oder T2D unabhängig vom WC-basierten metabolischen Risiko hin. Dies kann unter anderem die Immunantwort, Adipogenese und Insulinsignalgebung betreffen.(72, 151)

Die mTOR-Signalwege (mammalian target of rapamycin) regulieren zahlreiche metabolische und homöostatische Prozesse im Körper von Säugetieren und sind dadurch auch Teil vieler pathologischer Veränderungen, unter anderem auch Adipositas und Typ 2-Diabetes.(152)

mTOR ist eine zentrale Serin/Threonin-Kinase, die in zwei funktionell unterschiedlichen Komplexen vorliegt: mTORC1 und mTORC2. Während mTORC2 hauptsächlich am Zellüberleben, der Akt-Aktivierung und Zytoskelettregulation beteiligt ist, steuert mTORC1

grundlegende anabole Prozesse wie Zellwachstum, Lipid- und Proteinsynthese sowie autophagische Antworten.(133)

Eine klassische Aktivierung von mTORC1 erfolgt insulinabhängig. Nach Bindung von Insulin an den Insulinrezeptor wird das Insulinrezeptor-Substrat 1 (IRS1) phosphoryliert, was zur Aktivierung von Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) und anschließend zur Rekrutierung und Aktivierung von 3-Phosphoinositid-abhängiger Proteinkinase 1 (PDK1) und AKT (Protein Kinase B) führt. AKT phosphoryliert und hemmt den Tuberous Sclerosis Complex (TSC1/2), wodurch Rheb (Ras homolog enriched in brain) in seiner aktiven GTP-gebundenen Form mTORC1 aktiviert.(153) Wird die mTORC1- Kinase aktiviert, phosphoryliert sie unter anderem ribosomale S6-Kinasen (S6Ks) und 4E-BPs.(154)

Die Proteine 4E-BP1 und 4E-BP2 stellen zentrale Zielstrukturen innerhalb der mTORC1-Signalkaskade dar und sind maßgeblich an der Regulation der Insulinsensitivität sowie der Adipogenese beteiligt.(150) Beide Isoformen werden in metabolisch aktiven Geweben wie Fettgewebe, Muskulatur, Leber und Pankreas exprimiert. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass ein Knock-out von 4E-BP1 und 4E-BP2 zu einer vermehrten Akkumulation von Fettgewebe und zur Entwicklung einer Insulinresistenz führt, was ihre bedeutende Rolle für die metabolische Homöostase unterstreicht.(150) mTORC1 selbst fungiert als zentraler Integrationsknoten für lokale und systemische Signale, insbesondere Aminosäuren, Wachstumsfaktoren und Insulin, um anabole und katabole Zellprozesse in Abhängigkeit vom Energie- und Nährstoffstatus zu koordinieren.(72, 155) 4E-BP1 ist dabei ein zentrales Zielprotein: In seiner hypophosphorylierten Form bindet es eIF4E und blockiert so die cap-abhängige Translation. Erst durch eine hierarchische, mTORC1-vermittelte Phosphorylierung verliert 4E-BP1 seine Affinität zu eIF4E, wodurch die Bildung des eIF4F-Komplexes (bestehend aus eIF4E, eIF4G und eIF4A) ermöglicht wird und die Translation initiiender Proteine in Gang gesetzt werden kann.(72) 4E-BP1 fungiert damit als präziser molekularer Schalter im Rahmen der mTORC1-vermittelten Regulationsprozesse. Eine chronisch erhöhte mTORC1-Aktivität, wie sie etwa bei Hyperinsulinämie oder einer erhöhten Nährstoffverfügbarkeit auftritt, kann zu einer anhaltenden Inaktivierung von 4E-BP1 führen, was eine gesteigerte Proteinsynthese und langfristig eine zelluläre Hypertrophie, Lipogenese sowie metabolische Dysregulation begünstigt.(155) Umgekehrt führt eine Hemmung von mTORC1, beispielsweise durch AMPK-Aktivierung bei Energiemangel, zu einer reduzierten Phosphorylierung von 4E-BP1, wodurch dessen Bindung an eIF4E aufrechterhalten bleibt, die Proteinsynthese gehemmt wird und katabole Prozesse wie die Autophagie gefördert werden.(155)

Unabhängig von Insulin kann mTORC1 durch den zellulären Energiestatus und die Glukoseverfügbarkeit reguliert werden. Die Aufnahme von Glukose erfolgt über spezifische Transporter der GLUT-Familie, von denen einige konstitutiv aktiv und insulinunabhängig exprimiert sind. GLUT1 (Glukosetransporter Typ 1) vermittelt eine basale Glukoseaufnahme

insbesondere in Geweben mit kontinuierlichem Energiebedarf wie ZNS, Leber, Erythrozyten und pankreatischen β -Zellen.(156) Auch GLUT4, das vorrangig in Skelettmuskulatur und Fettgewebe lokalisiert ist, kann unter bestimmten physiologischen Bedingungen, etwa bei körperlicher Aktivität, insulinunabhängig durch kontraktionsinduzierte Signalwege aktiviert werden, wie über AMPK-abhängige Mechanismen.(157)

Bei metabolischen Dysfunktionen wie Adipositas, chronischer Inflammation oder Insulinresistenz kommt es jedoch zu einer veränderten Expression und Translokation dieser Transporter. Inflammatorische Zytokine wie TNF- α können die Insulinwirkung antagonisieren und zu einer kompensatorischen Hochregulation von GLUT1 in Immunzellen, Hepatozyten und Adipozyten führen.(158) In Immunzellen ermöglicht die erhöhte GLUT1-abhängige Glukoseaufnahme die Aufrechterhaltung proinflammatorischer Funktionen, was wiederum zur systemischen Entzündung beiträgt.(159) Gleichzeitig ist bei Insulinresistenz die GLUT4-Translokation in Muskel- und Fettzellen eingeschränkt, was zu einer verminderten Glukoseaufnahme trotz Hyperinsulinämie führt.(157)

Diese insulinunabhängigen Glukoseaufnahmemechanismen wirken sich direkt auf das zelluläre AMP/ATP-Verhältnis aus. Ein erhöhter Glukoseverbrauch führt zu einem erniedrigten ATP-Spiegel und infolgedessen zu einem erhöhten AMP/ATP-Verhältnis, was durch AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK), einem zentralen zellulären Energiesensor, detektiert wird.(134) Sobald AMPK aktiviert ist, hemmt sie mTORC1 auf zwei Wegen: erstens durch direkte Phosphorylierung von Raptor (Regulatory-associated protein of mTOR), einem essenziellen Komplexpartner von mTORC1, zweitens durch Aktivierung von TSC2, was die GTPase-Aktivität gegenüber Rheb (Ras homolog enriched in brain) wiederherstellt und so die Aktivierung von mTORC1 unterdrückt.(160) Dieser Mechanismus dient dazu, bei Energiemangel anabole Prozesse wie Proteinsynthese zu bremsen und katabole Prozesse wie Autophagie zu fördern.

Wird mTORC1 hingegen enthemmt, etwa bei chronischer Hyperglykämie und gleichzeitig verminderter AMPK-Aktivität, kommt es zur verstärkten Phosphorylierung seiner Effektorproteine, insbesondere von ribosomaler S6-Kinase 1 (S6K1) und dem eukaryotischen Translationsinitiationsfaktor 4E-Bindungsprotein 1 (4E-BP1), was eine gesteigerte Protein- und Lipidsynthese sowie Zellwachstum zur Folge hat.(161) Ein anhaltend aktives mTORC1-Signal kann über eine Rückkopplungs-inhibition auf Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS1) die Insulinsignalkaskade stören, was die Entwicklung einer Insulinresistenz fördert, Autophagie hemmt und inflammatorische Prozesse begünstigt - zentrale Mechanismen in der Pathogenese des Typ 2-Diabetes.(72, 162)

Eine Reduktion des mTORC1- Signalwegs wird folglich mit einer protektiven Wirkung gegen Adipositas und Typ2-Diabetes in Verbindung gebracht, während eine erhöhte mTORC1-Aktivität im Zusammenhang mit fortschreitender Insulinresistenz steht.(72)

Neben mTORC1 können auch andere Kinasen wie GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) regulierend auf 4E-BP1 wirken. GSK-3 β fördert die Translation und Zellproliferation durch Modulation von 4E-BP1, wobei seine Aktivität mit einer erhöhten Phosphorylierung von 4E-BP1 und einer gesteigerten Dissoziation von eIF4E korreliert. Eine pharmakologische Inhibition oder genetische Deletion von GSK-3 β führt zu einer verringerten 4E-BP1-Phosphorylierung, reduzierter eIF4F-Komplexbildung und nachfolgend zu verminderter Translation.(163) Eine verminderte Gewebspräsenz von 4E-BP1 im Kontext der Entstehung von Typ 2-Diabetes mellitus in dieser Studie könnte durch eine gewebspezifisch erhöhte Expression regulatorischer microRNAs, wie miR-485-5p oder miR-125b, erklärt werden, die eine gezielte posttranskriptionale Suppression von 4E-BP1 bewirken.(164, 165)

Die zuvor beschriebenen Regulationsmechanismen spiegeln sich in einer Vielzahl funktioneller Konsequenzen wider, die bei einer gestörten 4E-BP1-Aktivität insbesondere in metabolisch aktiven Geweben pathophysiologisch relevant werden.

Funktionelle Auswirkungen der 4E-BP1-Dysregulation auf metabolische und immunologische Prozesse

Veränderte Muster der Proteinexpression, die durch einen reduzierten 4E-BP1-Spiegel und eine veränderte mTORC1-Aktivierung, ausgelöst durch Hormone wie Insulin und Leptin sowie durch Nährstoffe, bedingt sind, wirken sich auf zahlreiche physiologische Prozesse aus, die zur Entstehung von Typ2-Diabetes beitragen. Dies betrifft insbesondere Gewebe wie den Hypothalamus (166) sowie Fettgewebe, Muskel, Leber und Pankreas.(144) Zu diesen Prozessen zählen die Adipogenese (167), insulinvermittelte adipogene Signalwege (168), die Aufrechterhaltung der Betazell-Homöostase im Pankreas (169) sowie die Differenzierung, Funktion und Aktivierung von Immunzellen.(170-172) Darüber hinaus beeinflusst dieser veränderte zelluläre Signalstatus auch die mitochondriale Aktivität und Biogenese.(167, 173)

Neuere Studien weisen darauf hin, dass der mTOR/4E-BP1-Signalweg nicht nur den anabolen Prozess der Proteinsynthese in metabolisch aktiven Geweben steuert, sondern auch eine wesentliche Funktion bei der Regulation der Autophagie und des zellulären Stressmanagements übernimmt. Eine gestörte Autophagie kann zur Akkumulation defekter Organellen führen, was den insulinvermittelten Stoffwechsel weiter beeinträchtigt und zur Entstehung von Insulinresistenz beiträgt.(133) Gleichzeitig zeigen präklinische Untersuchungen, dass eine pharmakologische Hemmung von mTOR zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität und einer Verringerung der intrazellulären Fettablagerungen führen kann - ein Befund, der das therapeutische Potenzial dieses Signalwegs unterstreicht.(174)

Zudem legen aktuelle Erkenntnisse nahe, dass 4E-BP1 auch in zellulären Stresssituationen als kritischer Adapter wirkt, indem es die zellulären Translationsprozesse anpasst, um den Energiehaushalt in Zeiten erhöhter metabolischer Belastung zu stabilisieren.(175)

Ferner spielt die metabolische Umwandlung naiver T-Zellen in einen aktivierten Zustand eine Rolle. So interagieren TGF β 1 und IL-2 mit mTORC1, was zu einer Kopplung von Immun- und Stoffwechselprozessen sowie zur Differenzierung regulatorischer T-Zellen führt.(170, 171) Die mTORC1-IL-2 Achse ist zudem entscheidend für die Signalübertragung, Differenzierung und den Stoffwechsel von T-Helferzellen des Typs 1(176), und die Aktivierung von Makrophagen durch IFN- γ geht mit mTORC1-abhängigen metabolischen Veränderungen einher.(177)

Quelle des 4E-BP1: Extrazelluläre Vesikel und Thrombozyten?

Da 4E-BP1 kein klassisches Sekretionssignal trägt und als zytoplasmatisches Protein gilt, erscheint seine Detektion im extrazellulären Raum am ehesten durch Thrombozyten und/oder die Freisetzung in extrazellulären Vesikeln (EVs), insbesondere Exosomen, erklärbar.(103)

4E-BP1 wurde gemeinsam mit anderen mTOR-assoziierten Proteinen wie TRAIL, TGF- β 1 und MMP1 in kleinen EVs nachgewiesen, sowohl bei euglykämischen Personen als auch bei Typ 2-Diabetikern mit vergleichbarem BMI.(178) Diese EVs könnten zur systemischen Verbreitung metabolischer Signale beitragen und regulatorisch auf entfernte Zielgewebe wirken.

Insbesondere adipozytäre EVs, die aus Fettgewebe freigesetzt werden, modulieren metabolische Prozesse auf zentraler Ebene. Sie beeinflussen beispielsweise über mTORC1-Signale die neuronale Aktivität anorexigener Pro-Opiomelanocortin-(POMC)-Neuronen im Hypothalamus, wodurch Appetit und Körpergewicht reguliert werden. Im murinen Modell konnte gezeigt werden, dass diese Vesikel bei metabolischem Stress spezifisch mTOR-abhängige Transduktionswege im ZNS aktivieren und so die zentrale Energiehomöostase beeinflussen.(179)

Darüber hinaus wirken adipozytäre EVs auch auf periphere Zielorgane wie Leber und Skelettmuskel, wo sie durch mTOR-abhängige Signalmechanismen zur Beeinflussung der Insulinsensitivität, Glukoseaufnahme und inflammatorischen Aktivität beitragen.(180)

Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer vorliegenden Studie zeigte 4E-BP1 in extrazellulären Vesikeln in der Arbeit von Wu et al. (178) keinen Unterschied zwischen Personen, die Typ-2-Diabetes entwickelten und euglykämischen Individuen - was auf die heterogene zelluläre Herkunft der extrazellulären Vesikel und/oder den Einfluss von Thrombozyten zurückzuführen sein könnte.(181) Thrombozyten selbst stellen relevante Quellen von 4E-BP1 und Axin1 dar, da sowohl der mTORC1- als auch der kanonischen Wnt-Signalweg präsent ist, welche für die de novo Proteinsynthese sowie die Regulation von Hämostase und thrombotischem Potenzial entscheidend sind.(182-184)

Eine Erklärung für den negativen Zusammenhang von 4E-BP1 mit der Entwicklung von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes in unserer vorliegenden Studie, unabhängig von den

taillenumfangsbezogenen Risikokategorien, liegt in einem reduzierten 4E-BP1-Spiegel in extrazellulären Vesikeln und/oder Thrombozyten, was auf eine veränderte, 4E-BP1-abhängige Steuerung der Proteinsynthese in den Ursprungszellen hinweist. Da die Anzahl der zirkulierenden extrazellulären Vesikel, die vor allem von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten stammen, bei euglykämischen Personen, die Typ 2-Diabetes entwickeln, erhöht ist, dürfte diese regulatorische Veränderung in den Ursprungszellen deutlich ausgeprägt sein. Diese Annahme wird durch Beobachtungen von Freeman et al. unterstützt, die Unterschiede in den Spiegeln des phosphorylierten RS6 in extrazellulären Vesikeln berichteten.(184) Insbesondere korrelieren höhere HOMA-IR-Werte, die in dieser Studie mit steigendem taillenumfangsbezogenem Risiko einhergehen, positiv mit einer erhöhten EV-Konzentration und negativ mit den phosphorylierten RS6-Spiegeln in extrazellulären Vesikeln.(185)

Die Hypothese eines reduzierten 4E-BP1-Spiegels in extrazellulären Vesikeln und Thrombozyten als potenzielle Erklärung für den inversen Zusammenhang zwischen 4E-BP1 und der Entwicklung von Typ 2-Diabetes erhält Unterstützung durch weitere aktuelle Erkenntnisse zur Rolle von extrazellulären Vesikeln in der diabetischen Pathophysiologie. Insbesondere extrazelluläre Vesikel, die von verschiedenen Zelltypen wie Thrombozyten und Leukozyten stammen, fungieren als Träger für Proteine, RNAs und Signalstoffe, die sowohl inflammatorische als auch metabolische Prozesse beeinflussen können. Extrazelluläre Vesikel aus diabetischem Gewebe können eine spezifisch veränderte Proteinzusammensetzung aufweisen, die unter anderem eine reduzierte Proteinbiosynthesekapazität oder eine Modulation der mTOR-Signalkaskade widerspiegeln. Innerhalb dieses Signalwegs fungiert 4E-BP1 als zentraler Regulator der cap-abhängigen Translation.(186, 187) Zudem lassen sich durch gezielte Proteom-Analysen spezifische Veränderungen in extrazellulären Vesikeln wie z. B. reduzierte phosphorylierte 4E-BP1- oder RS6-Niveaus nachweisen, was auf eine funktionelle Dysregulation hindeutet. Während extrazelluläre Vesikel in der Krebsforschung bereits etabliert zur Diagnostik und Therapie eingesetzt werden, ist deren Einsatz im Diabeteskontext noch jung, aber vielversprechend.(188) Die Proteine 4E-BP1 und CCL23 wurden in extrazellulären Vesikeln nachgewiesen und zeigten in einer bevölkerungsbasierten Analyse der HANDLS-Kohorte (Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span) eine signifikante Assoziation mit einer erhöhten Mortalität infolge kardiovaskulärer Erkrankungen und Krebserkrankungen.(181) Die extrazellulären Vesikel, in denen diese Biomarker identifiziert wurden, wiesen dabei vergleichbare Größenprofile auf, was auf eine potenzielle funktionelle Relevanz im systemischen Krankheitsverlauf hindeutet.

Die HANDLS-Kohorte ist eine prospektive US-amerikanische Langzeitstudie, die in städtischen Regionen wie Baltimore durchgeführt wird. Ihr Ziel ist es, die Auswirkungen sozialer, ökologischer und demografischer Faktoren auf die Gesundheit im Alter zu

untersuchen, insbesondere im Hinblick auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und kognitive Leistungsfähigkeit.(189) Hierzu werden umfassende klinische, biochemische und demografische Daten erhoben, um Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren, Lebensstil und Krankheitsrisiken aufzudecken. Die gezielte Untersuchung von Biomarkern wie 4E-BP1 und CCL23 in zirkulierenden Vesikeln macht die HANDLS-Kohorte zu einer wertvollen Ressource für präzisionsmedizinische Ansätze in der Erforschung altersassoziierter Erkrankungen.

Axin-1: Interaktion mit AMPK/mTOR im Kontext von 4E-BP1

Weiterhin könnte auch die in den Gruppen mit erhöhtem und hohem metabolischem Risiko beobachtete positive Assoziation von Axin-1 (Axis inhibition protein 1) mit der Entstehung von Typ 2-Diabetes bei Studieneinschluss als Teil eines initialen Kompensations- oder Kontrollmechanismus interpretiert werden, der darauf abzielt, die mTOR-Aktivität und somit mTORC1-abhängige anabole und proinflammatorische Signalwege bei verringerten 4E-BP1-Spiegeln zu dämpfen.(190) Diese Mechanismen sind insbesondere unter Bedingungen metabolischer Dysregulation von potenzieller Relevanz für die Prävention oder Verzögerung diabetischer Pathophysiologie.

Axin-1 ist ein Schlüsselregulator des kanonischen WNT-Signalwegs, in dem es als negativer Regulator der β -Catenin-vermittelten Transkription wirkt, indem es die Bildung eines Komplexes mit Glycogen Synthase Kinase 3 Beta (GSK-3 β) und Adenomatous Polyposis Coli (APC) ermöglicht und dadurch den Abbau von β -Catenin initiiert (191). Neben seiner bekannten Funktion in der Zellproliferation wird Axin-1 zunehmend als metabolisch relevantes Integrationsmolekül identifiziert, insbesondere im Zusammenspiel mit dem AMP-aktivierten Proteinkinase-System (AMPK).(192)

AMPK ist ein zellulärer Energiesensor, der bei erhöhtem AMP/ATP-Verhältnis aktiviert wird und katabole Prozesse stimuliert, während er gleichzeitig anabole Signalwege wie den mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) hemmt.(37) Die Hemmung von mTORC1 durch AMPK erfolgt sowohl direkt durch Phosphorylierung des regulatorischen Proteins Raptor (Regulatory-associated protein of mTOR) als auch indirekt über Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2), das die mTORC1-Aktivität durch Hemmung von Rheb reguliert.(134) Axin-1 unterstützt diese Prozesse durch seine Rolle als scaffold protein, das die räumliche Nähe zwischen AMPK und Raptor/TSC2 erleichtert und so die Signalweiterleitung optimiert.(193) Eine solche Abschwächung der mTOR-Aktivität könnte in der Folge die Expression mTOR-abhängiger Proteine verringern und damit Prozesse wie die durch Fibrinogen induzierte Thrombozytenaktivierung und -aggregation abschwächen.(194)

Einordnung der 4E-BP1 -Befunde im Vergleich zur Literatur

Die in der vorliegenden Arbeit identifizierte Assoziation 4E-BP1 mit dem Auftreten eines Typ 2-Diabetes steht im Einklang mit aktuellen Studien, die die Aktivierung des mTOR-

Signalweges und dessen Einfluss auf inflammatorische und metabolische Prozesse belegen. 4E-BP1 fungiert als negativer Regulator der Translation und wird direkt über mTORC1 phosphoryliert. Die Hyperaktivität dieses Signalweges wird mit chronischer Inflammation, Insulinresistenz und hepatischer Lipogenese in Verbindung gebracht - pathophysiologische Kernprozesse des metabolischen Syndroms.(195, 196)

Insbesondere Cox und Walters (195) beschrieben in einem molekularbiologischen Übersichtsartikel, dass die Phosphorylierung von 4E-BP1 durch mTOR nicht nur die Proteinsynthese stimuliert, sondern auch als Marker für zellulären Stress und inflammatorische Belastung gilt. In einem translationalen Modell zeigte Mahe et al. (197), dass p-4E-BP1 sowohl mit kardiovaskulären als auch metabolischen Endpunkten assoziiert ist und eine potenzielle Rolle als früher inflammatorischer Biomarker spielen könnte. Zudem identifizierten Chong und Maiese (198) eine Verbindung zwischen 4E-BP1-Aktivität und diabetischer Gefäßschädigung, was die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützt und die Relevanz dieses Biomarkers für komplexe diabetische Komplikationen unterstreicht. Die Kombination aus mTOR-Aktivierung und 4E-BP1-Expression wurde auch in Tiermodellen mit gestörter Glukosehomöostase sowie in klinischen Studien mit erhöhtem HbA1c und Insulinresistenz korreliert.(199) Diese Übereinstimmungen bestätigen, dass 4E-BP1 als sensitiver Marker inflammatorischer und metabolischer Fehlregulation betrachtet werden kann.

Pathophysiologische Mechanismen von 4E-BP1 im Kontext metabolischer Erkrankungen

Die in dieser Studie beobachteten Assoziationen lassen sich nicht nur durch empirische Daten stützen, sondern finden auch eine plausible Erklärung auf molekularer Ebene. Die mTORC1 - 4E-BP1-Achse spielt eine zentrale Rolle in der Regulation zellulärer Anpassungsprozesse an metabolische Reize. Eine chronisch gesteigerte Aktivität von mTORC1, beispielsweise infolge von Hyperinsulinämie oder erhöhtem Nährstoffangebot, führt zu einer verstärkten posttranslationalen Phosphorylierung von 4E-BP1, wodurch dessen Bindung an den Translationsinitiationsfaktor eIF4E aufgehoben wird. Dies ermöglicht eine verstärkte cap-abhängige Translation zahlreicher anaboler und proinflammatorischer Proteine. Die Folge sind eine gesteigerte Lipogenese, die Hemmung autophagischer Prozesse und eine Zunahme des endoplasmatischen Stresses - Mechanismen, die wesentlich zur Entwicklung von Insulinresistenz und nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) beitragen können.(197, 200)

Darüber hinaus ist eine persistente mTORC1-Aktivierung mit einer Rückkopplungsinhibition der Insulinrezeptor-vermittelten Signaltransduktion assoziiert, was sich in einer verminderten Glukoseaufnahme insbesondere in Muskelzellen sowie einer Förderung inflammatorischer Prozesse äußern kann.(201) Insbesondere in Leber- und Fettgewebe führt diese Konstellation zu einer Dysregulation metabolischer Homöostase, was

durch proteomische Analysen und Tiermodelle mehrfach bestätigt wurde.(202) In diesem Kontext erscheint es bemerkenswert, dass proteomische Untersuchungen in humanen Kohortenstudien wie der KORA-Studie Hinweise liefern, dass Veränderungen im zirkulierenden 4E-BP1-Spiegel mit metabolischen und inflammatorischen Prozessen einhergehen, etwa im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Endpunkten.(203, 204)

Diese mechanistischen Erkenntnisse stützen die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Assoziationen zwischen der Expression der 4E-BP-Proteinfamilie, insbesondere 4E-BP1, und metabolischen Parametern. Sie legen nahe, dass diese Proteine nicht nur als Biomarker dienen könnten, sondern auch potenzielle Angriffspunkte für therapeutische Interventionen darstellen.

Biomarkerpotential von 4E-BP1 und klinische Anwendbarkeit

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und bereits publizierte Erkenntnisse lassen 4E-BP1 als einen vielversprechenden Kandidaten für den klinischen Einsatz als prädiktiven Biomarker erscheinen. In proteomischen Studien konnte 4E-BP1 in verschiedenen Populationen mit erhöhtem Typ 2-Diabetes-Risiko sowie mit kardiovaskulären Endpunkten in Verbindung gebracht werden.(203, 204)

Insbesondere die KORA-Studie zeigte, dass erhöhte Plasmaspiegel von 4E-BP1 signifikant mit der Inzidenz koronarer Herzkrankheiten bei Personen mit und ohne Typ-2-Diabetes assoziiert sind.(203) In einer weiteren translationalen Analyse konnte demonstriert werden, dass eine Kombination aus 4E-BP1, CST5 und ST1A1 in einem multivariaten Protein-Score eine hohe prädiktive Genauigkeit für akute myokardiale Ereignisse aufweist.(204) Die Einbindung von 4E-BP1 in proteomisch basierte Risikoscores könnte somit zukünftig zur frühzeitigen Risikostratifizierung beitragen - etwa im Rahmen von Check-up-Untersuchungen oder in der Sekundärprävention. Da 4E-BP1 nachgeschaltet im mTORC1-Signalweg liegt und durch therapeutische Interventionen (z. B. Lebensstil, Metformin, mTOR-Inhibitoren) modulierbar ist, könnte es auch zur dynamische Verlaufskontrolle beziehungsweise Therapieüberwachung herangezogen werden.

Die Verfügbarkeit von 4E-BP1 als plasmatischer Marker sowie die Möglichkeit seiner zuverlässigen Quantifizierung in multiplexfähigen Hochdurchsatzplattformen wie Olink Flex (205) (für Panels mit 5-30 Proteinen) oder SomaScan (206) unterstützt zusätzlich sein Potenzial für die Integration in breit angelegte Risikoscores und longitudinal angelegte Verlaufsuntersuchungen, weniger jedoch für Einzelmarkermessungen in der Routinediagnostik.

Interleukin-2-vermittelte T-Zell-Signalwege im Kontext metabolischer Dysregulation

IL-2 (Interleukin 2) ist ein Zytokin, das maßgeblich an der Differenzierung, Expansion und funktionellen Erhaltung von T-Lymphozyten beteiligt ist. Es wirkt sowohl auf Effektorzellen

als auch auf regulatorische T-Zellen (Tregs) und trägt zur Steuerung von Immunantworten sowie zur Aufrechterhaltung der Immunhomöostase bei.(1) Die Signalübertragung von Interleukin-2 (IL-2) erfolgt über einen trimeren Rezeptorkomplex, bestehend aus der Interleukin-2-Rezeptor-Alpha-Kette (CD25), der Beta-Kette (CD122) und der gemeinsamen Gamma-Kette (CD132), der auch für andere Zytokine relevant ist.(207)

Nach Ligandenbindung aktiviert Interleukin-2 (IL-2) die intrazelluläre Signalkaskade bestehend aus der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), der Serin/Threonin-Protein-Kinase B (AKT, auch bekannt als PKB) sowie dem mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1).(208) Innerhalb dieses Signalwegs führt die Aktivierung von mTORC1 zur Phosphorylierung seiner Zielproteine, insbesondere der ribosomalen S6-Kinase 1 (S6K1, auch bekannt als RPS6KB1) und 4E-BP1, wodurch die kapabhängige Translation von Proteinen und die T-Zell-Proliferation gefördert werden.(170, 208)

Für regulatorische T-Zellen (Tregs) wurde in experimentellen Modellen gezeigt, dass eine intakte Signalübertragung von Interleukin-2 (IL-2) über mTORC1 essenziell für ihre metabolische Anpassungsfähigkeit und suppressive Funktion ist. Eine reduzierte Aktivität dieses Signalweges war mit einer verminderten Funktionalität der Tregs assoziiert, was zur Entstehung lokaler inflammatorischer Mikroenvironmenten beitragen kann, insbesondere im viszeralen Fettgewebe.(3)

Veränderte Konzentrationen zirkulierender Interleukin-2 (IL-2)-Spiegel und löslicher Interleukin-2-Rezeptoren (sIL-2R) wurden in Querschnittsstudien bei Personen mit Typ 2-Diabetes beschrieben. Ob diese Befunde Ausdruck einer systemischen Entzündungsantwort oder eines kompensatorischen Regulationsmechanismus sind, bleibt jedoch bislang unklar (209). Es erscheint plausibel, dass Interleukin-2 (IL-2) eine integrative Rolle in der Immunregulation sowie in metabolischen Steuerungsmechanismen übernimmt.

In der vorliegenden Analyse war Interleukin-2 (IL-2) in allen drei metabolischen Risikogruppen als positiv assoziierter Marker präsent, was auf eine potenziell risikounabhängige Relevanz von Interleukin-2 (IL-2) in der Pathophysiologie prädiabetischer und diabetischer Subtypen hinweist - möglicherweise vermittelt über seine Wirkung auf den mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) und die Aufrechterhaltung regulatorischer Immunprozesse.

Interleukin-5 als Mediator eosinophiler Immunantworten und metabolischer Homöostase

IL-5 (Interleukin 5) ist ein Zytokin, das primär durch T-Helferzellen vom Typ 2 (T-helper type 2 cells, Th2) und durch lymphoide Zellen des Typs 2 (innate lymphoid cells type 2, ILC2) des angeborenen Immunsystems sezerniert wird. Es steuert differenzierungsabhängig die Proliferation, Rekrutierung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten über Bindung an den Interleukin-5-Rezeptor-Alpha (IL-5R α). Darüber hinaus wird IL-5 zunehmend eine regulatorische Rolle im Kontext metabolischer Homöostase zugesprochen. Studien deuten darauf hin, dass IL-5 einen Beitrag zur Aufrechterhaltung antiinflammatorischer

Immunzellpopulationen im viszeralen Fettgewebe leistet, insbesondere durch Förderung eosinophiler Aktivität und der konsekutiven Sekretion von Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-13 (IL-13), wodurch entzündliche Makrophagenantworten unterdrückt werden.(210, 211) Diese immunmodulatorischen Effekte stehen im Zusammenhang mit metabolisch günstigen Veränderungen, darunter eine erhöhte Insulinsensitivität, verminderte Infiltration proinflammatorischer Makrophagen sowie eine Reduktion systemischer Entzündungsmarker bei adipösen Versuchstieren (z.B. Mäusen).(212) Mechanistisch vermittelt IL-5 diese Effekte teils indirekt über eosinophile Zellen, die durch die Sekretion von IL-4/IL-13 eine Signalkaskade aktivieren, welche über den Phosphoinositid-3-Kinase/Protein-Kinase-B/mTOR-Komplex1-Signalweg (PI3K/AKT/mTORC1) adipogene Signalwege und zelluläre Glukoseaufnahme reguliert.(213)

IL-5-induzierte Signaltransduktion steht somit in funktioneller Verbindung mit dem mTORC1 Pfad, insbesondere durch Beeinflussung des metabolischen Mikromilieus inflammatorischer Gewebe. Es existieren Hinweise darauf, dass über eosinophile IL-5-vermittelte Effekte die Aktivität von mTORC1 in Zielgeweben wie Fettgewebe und Leber moduliert wird, wodurch Prozesse wie Lipogenese, mitochondrialer Stress und Insulinantworten beeinflusst werden.(214, 215) Darüber hinaus unterstützt IL-5 durch Beeinflussung eosinophiler Granulozyten den Erhalt der metabolischen Plastizität und wirkt der Umstellung in ein proinflammatorisches Gewebemilieu entgegen. Diese Daten unterstreichen die mögliche Bedeutung von IL-5 als antiinflammatorischem Mediator im Übergang von subklinischer Entzündung hin zu manifesten metabolischen Erkrankungen, einschließlich Typ 2-Diabetes mellitus. In der vorliegenden Studie zeigte IL-5 eine konsistente positive Assoziation mit dem Auftreten von Prädiabetes bzw. Diabetes über alle drei metabolischen Risikogruppen hinweg.

Beta-NGF (Beta-Nerve Growth Factor) als neuro-immunmetabolischer Mediator in inflammatorischen Signalwegen

Beta-NGF ist ein neurotrophes Protein aus der Familie der Neurotrophine, das neben seiner zentralen Rolle in der neuronalen Differenzierung, Zellproliferation und dem Überleben neuronaler Zellen zunehmend auch mit metabolisch-inflammatorischen Signalwegen in Verbindung gebracht wird. Im viszeralen Fettgewebe adipöser Individuen wurden erhöhte Beta-NGF-Spiegel nachgewiesen, die mit inflammatorischen und metabolischen Veränderungen assoziiert sind.(216)

Studien zeigen, dass Beta-NGF durch Aktivierung seiner Rezeptoren TrkA (tropomyosin receptor kinase A) und p75NTR (p75 neurotrophin receptor) inflammatorische Signalwege regulieren kann, die mit der Entwicklung von Insulinresistenz und systemischer Entzündung assoziiert sind.(216, 217)

Auch in der vorliegenden Studie zeigte Beta-NGF in allen drei metabolischen Risikogruppen (LMR, IMR, HMR) eine signifikante Assoziation mit der späteren Entwicklung von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes, unabhängig vom metabolischen Ausgangsrisiko. Die beobachtete positive Effektrichtung legt nahe, dass erhöhte Beta-NGF-Spiegel mit einem erhöhten metabolischen Risiko einhergehen.

Beta-NGF stimuliert unter anderem die Expression proinflammatorischer Mediatoren wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) in Makrophagen und Adipozyten, wodurch eine proinflammatorische Mikroumgebung im Fettgewebe begünstigt wird.(218, 219) Zudem moduliert es durch neuro-immunendokrine Achsen die Interaktion zwischen dem Nervensystem und metabolisch aktiven Geweben, was zur Aufrechterhaltung oder Dysregulation der Energiehomöostase beitragen kann.(220)

Veränderte zirkulierende Beta-NGF-Spiegel wurden sowohl bei Patienten mit Typ 2-Diabetes als auch bei Prädiabetes festgestellt, wobei Hinweise auf eine gestörte NGF-TrkA-Signaltransduktion bestehen. Diese Störung könnte zur Aufrechterhaltung inflammatorischer Zustände beitragen und die Progression metabolischer Dysfunktionen fördern.(216, 221) Darüber hinaus wird eine Beteiligung von Beta-NGF an zentralnervösen Regulationsprozessen diskutiert, insbesondere in Bezug auf hypothalamische Signalwege, die den Appetit und das Körpergewicht über mTORC1 beeinflussen.(180)

Regulation inflammatorischer und metabolischer Signalwege durch Interleukin-13

IL-13 (Interleukin 13) ist ein Zytokin, das primär von Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen) sowie lymphoide Zellen des Typs 2 (innate lymphoid cells type 2, ILC2) des angeborenen Immunsystems sezerniert wird und eine zentrale Rolle in der Regulation von Immunprozessen und metabolischen Funktionen spielt. IL-13 wird mit einer antiinflammatorischen Immunantwort assoziiert und fördert die alternative Aktivierung (M2-Polarisation) von Makrophagen, was in adipösem Gewebe zur Hemmung proinflammatorischer Signalkaskaden beitragen kann.(222) In Studien an murinen Modellen konnte gezeigt werden, dass IL-13 die Expression proinflammatorischer Zytokine in viszeralem Fettgewebe reduziert und darüber hinaus die Insulinsensitivität verbessert.(223) In Bezug auf die Glukosehomöostase zeigen präklinische Befunde, dass IL-13 sowohl direkt auf Adipozyten als auch indirekt über Makrophagen die Insulinwirkung positiv beeinflusst. Dabei steht auch die Modulation des mTOR-Signalwegs im Vordergrund: IL-13 kann über seine Rezeptoren (bestehend aus IL-13R α 1 und IL-4R α) die nachgeschaltete Aktivierung des Signaltransducators und Aktivators der Transkription 6 (STAT6) sowie die Regulation des Phosphoinositid-3-Kinase/Protein-Kinase B/mammalian Target of Rapamycin (PI3K/AKT/mTOR) Signalwegs beeinflussen, was wiederum Auswirkungen auf Zellwachstum und metabolische Anpassung hat.(224)

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass eine verminderte IL-13-Expression in Adipozyten mit erhöhtem metabolischem Risiko, insbesondere bei Typ 2-Diabetes, assoziiert

ist. In einem translationalen Modell wurde gezeigt, dass IL-13 über eine STAT3-abhängige Beeinflussung der mTORC1-Aktivität antiinflammatorische Effekte entfaltet und eine Schutzfunktion gegenüber metabolischer Dysregulation übernimmt.(225, 226)

Obwohl IL-13 in der Literatur häufig mit antiinflammatorischen und metabolisch protektiven Effekten assoziiert beschrieben wird, zeigte es in der vorliegenden Analyse eine konsistente positive Assoziation mit der Entwicklung von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes in allen drei metabolischen Risikogruppen.

IL-13 kann je nach zellulärem Mikromilieu und Rezeptorexpression unterschiedliche Signalwege aktivieren. In einem metabolisch vorbelasteten oder bereits inflammatorisch aktivierten Gewebe können IL-13-induzierte Signale potenziell andere, auch maladaptive, Effekte haben. Beispielsweise kann IL-13 unter bestimmten Bedingungen fibrotische Prozesse in Leber und Lunge verstärken (227), was metabolische Funktionen indirekt beeinträchtigen könnte. Die Effekte von Interleukin-13 (IL-13) sind zudem von der zellulären Herkunft abhängig. Im adipösen Gewebe wird IL-13 unter anderem von Typ 2 lymphoiden Zellen (ILC2) und eosinophilen Granulozyten sezerniert. Bei metabolischer Dysfunktion kann die Funktion dieser Zellpopulationen jedoch beeinträchtigt sein, wodurch die protektive Wirkung von IL-13 im Gewebe abgeschwächt oder aufgehoben wird.(211) Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass IL-13 über STAT6 auch mTORC1-abhängige Signalwege beeinflusst, was unter Bedingungen chronischer Nährstoffübersorgung zu einer Hyperaktivierung von mTOR führen kann, und damit zu einer prodiabetogenen Signalkaskade.(224)

Immunmodulatorische und metabolische Funktionen von Interleukin-24

Interleukin-24 (IL-24) ist ein Zytokin der Interleukin-10-Familie mit regulatorischen, entzündungshemmenden und zelltodinduzierenden Eigenschaften. Es bindet an heterodimere Rezeptorkomplexe bestehend aus IL-20R1/IL-20R2 oder IL-22R1/IL-20R2 und aktiviert nachgeschaltete Signalwege wie JAK/STAT3, ERK1/2 und p38-MAPK, wodurch es sowohl immunmodulatorische als auch zytostatische Effekte entfalten kann. Die immunregulatorische Funktion von IL-24 umfasst dabei sowohl die Hemmung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-6 und IL-1 β als auch die Modulation dendritischer Zellfunktionen und T-Zell-Differenzierung.(228)

Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine Funktion von IL-24 in metabolisch aktiven Geweben. In einem transkriptombasierten in vivo-Modell wurde gezeigt, dass IL-24 entzündungsassoziierte Signalwege im Fettgewebe unterdrücken und gleichzeitig die Adipozytendifferenzierung sowie insulinrelevante Signalprozesse negativ regulieren kann.(229) Diese Ergebnisse deuten auf einen potenziellen Zusammenhang zwischen IL-24, metabolischer Entzündung und der Entwicklung von Insulinresistenz hin, wenngleich systematische Studien zur Rolle von IL-24 im Kontext von Adipositas und Typ 2-Diabetes bislang fehlen.

Interessanterweise zeigte IL-24 in der vorliegenden Studie eine konsistent positive Assoziation mit der Entwicklung von Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes in allen metabolischen Risikogruppen. Dies legt nahe, dass erhöhte IL-24-Spiegel, möglicherweise als Folge kompensatorischer Immunregulation oder gestörter zellulärer Differenzierung, einen pathophysiologischen Beitrag im Frühverlauf der Glukosestoffwechselstörung leisten könnten. Die funktionellen Eigenschaften von IL-24 unterstützen somit eine potenzielle Beteiligung an der Schnittstelle zwischen metabolischer Dysregulation und Immunantwort.

Funktionen von Interleukin-6 in der Regulation inflammatorischer und metabolischer Signalwege

IL-6 (Interleukin-6) ist ein multifunktionelles Zytokin, das sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften aufweist und eine zentrale Rolle in der Immunantwort sowie der Regulation metabolischer Prozesse spielt. Es wird in verschiedenen Geweben exprimiert, darunter insbesondere in Makrophagen, Endothelzellen und Adipozyten. Im adipösen Gewebe ist IL-6 maßgeblich an der Aufrechterhaltung eines chronisch niedriggradigen Entzündungszustands beteiligt, wie er typischerweise bei viszeraler Adipositas vorliegt.(230)

Erhöhte IL-6-Spiegel im systemischen Kreislauf sind mit insulinresistenten Stoffwechselphänotypen, gestörter Glukosetoleranz und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Typ 2-Diabetes assoziiert.(231) IL-6 beeinflusst die Insulinrezeptor-Signaltransduktion unter anderem durch die Induktion des Suppressors of Cytokine Signaling 3 (SOCS3), der die Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors hemmt und somit die nachgeschaltete PI3K-Akt-Signalkaskade unterdrückt. Darüber hinaus beeinflusst IL-6 die Sekretion weiterer Adipozytokine wie Leptin, Adiponektin und TNF- α , wodurch es in die metabolisch-inflammatorischen Regulation eingebunden ist.(232)

Trotz der vielfach beschriebenen proinflammatorischen Rolle von IL-6 in der Pathophysiologie von Typ 2-Diabetes zeigte die vorliegende Analyse eine konsistent inverse Assoziation dieses Zytokins mit der Erkrankungsentstehung in allen metabolischen Risikogruppen. Dieser Befund steht zunächst im Widerspruch zu den oben beschriebenen Zusammenhängen, in denen erhöhte systemische IL-6-Spiegel mit Insulinresistenz, gestörter Glukosetoleranz und einem erhöhten Diabetesrisiko in Verbindung gebracht werden.(230)

Eine differenzierte Betrachtung der molekularen Mechanismen und kontextabhängigen Wirkungen von IL-6 liefert jedoch plausible Erklärungsansätze für diese Diskrepanz.

IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin mit kontextabhängig unterschiedlichen biologischen Wirkungen. Während es in chronisch entzündetem viszeralem Fettgewebe als prodiabetogen gilt, kann es unter akuten Bedingungen, wie beispielsweise körperlicher Aktivität, antiinflammatorische und metabolisch protektive Effekte entfalten. In der Skelettmuskulatur induziert IL-6 bei Belastung die Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), was

wiederum zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme führt und die Insulinsensitivität verbessern kann.(233)

Ein weiterer Erklärungsansatz ergibt sich aus der unterschiedlichen Wirkung von IL-6 in verschiedenen Geweben. Während in Adipozyten vor allem die Induktion des SOCS3-Proteins (Suppressor of Cytokine Signaling 3) und die Hemmung der Insulinsignalkaskade über PI3K/Akt als diabetogen beschrieben sind (230), sind die Effekte in der Leber und Muskulatur je nach physiologischem Zustand und Dauer der Exposition differenzierter zu bewerten. Chronisch erhöhte IL-6 Konzentrationen wirken am ehesten pathologisch, akute, transiente IL-6-Erhöhen können jedoch mit einer verbesserten Glukoseverwertung einhergehen.(233)

Der Zeitpunkt der IL-6-Messung im Verlauf der Krankheitsentwicklung könnte ebenfalls eine Rolle für die Interpretation ihrer Assoziation mit Prädiabetes und Typ 2-Diabetes spielen.(234) Frühstadien metabolischer Dysregulation sind möglicherweise durch eine kompensatorische Reduktion proinflammatorischer Signalwege charakterisiert, wobei insbesondere eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber IL-6 in Zielgeweben, etwa Leber, Muskel oder Fettgewebe, zu einer verminderten IL-6-Expression führen könnte. Alternativ könnte eine geringe IL-6-Expression in bestimmten Zellpopulationen auch auf eine unzureichende immunologische Reaktivität hindeuten. In diesem Kontext wäre eine niedrige IL-6-Konzentration nicht protektiv, sondern Ausdruck eines dysregulierten, inadäquaten Entzündungsmechanismus, der langfristig die Entwicklung von Insulinresistenz und Typ 2-Diabetes begünstigen könnte.

TGF-β1 (Transforming Growth Factor Beta-1) im Zusammenhang mit inflammatorischen und fibrotischen Veränderungen bei metabolischer Dysfunktion

Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF-β1) ist ein pleiotropes Zytokin, das über die Aktivierung des TGF-β/SMAD-Signalwegs zentrale Funktionen bei der Regulation von Zellwachstum, Differenzierung, Immunmodulation und Gewebeumbau übernimmt (235). Seine pathophysiologische Relevanz im Rahmen des metabolischen Syndroms ergibt sich insbesondere aus seiner Beteiligung an proinflammatorischen, fibrotischen und metabolischen Umbauprozessen in viszeralem Fettgewebe sowie in insulinrelevanten Zielorganen wie Leber und Muskel. In viszeralem Fettgewebe von adipösen Individuen sind erhöhte TGF-β1-Spiegel mit einer verminderten Adiponektin-Sekretion und einer erhöhten Expression inflammatorischer Mediatoren assoziiert, Prozesse, die eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Insulinresistenz spielen.(236)

Darüber hinaus fördern erhöhte TGF-β1-Level eine pathologische Expansion von Adipozyten sowie eine Akkumulation extrazellulärer Matrixproteine im Fettgewebe. Dies trägt zu einer fibrotischen Umstrukturierung bei, die die metabolische Flexibilität des Gewebes einschränkt und inflammatorische Signalwege aktiviert. Eine Überaktivierung der TGF-β1-Achse kann zur Verschlechterung metabolischer Parameter sowie zu einer Beeinträchtigung der

Glukosehomöostase führen. Klinisch konnte TGF- β 1 als prädiktiver Biomarker für diabetische Komplikationen identifiziert werden.(237) Des Weiteren kann TGF- β 1 über die Modulation des hepatischen Energiestoffwechsels und die Aktivierung des AMPK/TGF- β 1/Smad-Signalwegs zur Pathogenese der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) beitragen, einer häufigen metabolischen Komplikation bei Typ 2-Diabetes.(238) In diesem Zusammenhang ist die in der vorliegenden Studie beobachtete konsistent positive Assoziation von TGF- β 1 mit der Entwicklung von Prädiabetes oder Typ 2-Diabetes in allen metabolischen Risikogruppen besonders relevant. Die bekannten proinflammatorischen und fibrotischen Wirkmechanismen von TGF- β 1 stützen die Hypothese, dass dieses Zytokin nicht nur als Marker metabolischer Dysregulation, sondern auch als aktiver pathophysiologischer Mediator im Frühverlauf der Erkrankung fungieren könnte.

5.2.2 Unterschiede in den Proteinsignaturen der drei Risikogruppen

Kontextabhängige Regulation immunmodulatorischer Prozesse durch Interleukin-33

Unter den untersuchten Proteinen fällt IL-33 als Proteinmarker auf, dessen Assoziation mit der Krankheitsentwicklung unterschiedlich ist: Niedrige zirkulierende IL-33-Spiegel bei Personen mit geringem taillenumfangsbezogenem Risiko könnten auf eine verminderte Aktivierung von Typ-2-innate Lymphozyten (ILC2) hinweisen, welche die Insulinsekretion in Pankreas-Betazellen fördern und zur Aufrechterhaltung der Insulinsensitivität sowie eines antiinflammatorischen Milieus im Fettgewebe beitragen (239, 240). Im Gegensatz dazu könnten erhöhte IL-33-Konzentrationen bei Personen mit hohem metabolischem Risiko als kompensatorische Reaktion auf gestörte Signalwege interpretiert werden, etwa durch eine Hochregulierung des Decoy-Rezeptors sST2 oder infolge von Gewebeschäden.(241, 242) Darüber hinaus sprechen experimentelle Daten dafür, dass IL-33 über die Aktivierung von Typ-2-innaten Lymphozyten (ILC2) auch regulatorisch auf die Adipozytenfunktion und den Glukosestoffwechsel wirkt. ILC2-Zellen fördern die Bildung beiger Fettzellen und wirken antientzündlich im viszeralen Fettgewebe, wodurch sie die Insulinsensitivität positiv beeinflussen können.(243, 244) Eine reduzierte IL-33-Verfügbarkeit könnte somit zu einer Dysregulation dieser Schutzmechanismen führen. Umgekehrt wird bei ausgeprägter metabolischer Inflammation ein Anstieg löslicher sST2-Konzentrationen beobachtet, die als Decoy-Rezeptor fungieren und die biologische Wirkung von IL-33 neutralisieren.(245) Dieses Ungleichgewicht im IL-33/sST2-Signalweg wird zunehmend mit Adipositas, Insulinresistenz und Typ 2-Diabetes in Verbindung gebracht.(243)

Unterschiedliche Wirkmechanismen von TRAIL (TNF-10) im Verlauf metabolischer Dysregulation

Die Assoziation von TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TNF 10) weist ebenfalls unterschiedliche Effektrichtungen in den drei Risikogruppen auf. In LMR und IMR zeigte sich eine negative, in HMR hingegen eine positive Assoziation.

TRAIL ist ein Mitglied der Tumor-Nekrose-Faktor-Superfamilie mit ursprünglich beschriebener Funktion als Induktor der Apoptose. Darüber hinaus erfüllt es spezifische Aufgaben in immunologischen und metabolischen Signalprozessen. In humanen Präadipozyten stimuliert TRAIL über die Aktivierung des über die Aktivierung des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs, insbesondere der extrazellulär-regulierten Kinasen 1 und 2 (ERK1/2), die Zellproliferation und wirkt modulierend auf die Differenzierung, was auf eine Rolle in der Adipozytenentwicklung hinweist.(246) Bei adipöser Stoffwechsellaage verringert eine systemische Erhöhung von TRAIL die Expression proinflammatorischer Zytokine und verbessert die Insulinsensitivität, wie in murinen Hochfettdiätmodellen demonstriert wurde.(247) In Fettgewebe ließ sich eine inverse Korrelation zwischen TRAIL-Expression und inflammatorischer Genaktivität nachweisen, was auf eine kompensatorische antiinflammatorische Funktion schließen lässt.(248) Je nach metabolischem Kontext kann TRAIL jedoch auch proinflammatorische Effekte vermitteln. In differenzierten humanen Adipozyten induziert es unter bestimmten Bedingungen die Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren, was auf eine duale, umfeldabhängige Wirkweise hinweist.(249) Die in dieser Analyse beobachtete heterogene Effektrichtung - negativ in LMR und IMR, positiv in HMR - legt nahe, dass TRAIL in fortgeschrittenen metabolischen Risikokontexten eher als reaktiver Indikator inflammatorischer Dysregulation zu interpretieren ist, während es in frühen Stadien protektiv wirken könnte.

Spezifische Proteinmarker für niedriges metabolisches Risiko (LMR)

In der Subgruppe mit niedrigem metabolischem Risiko (LMR) zeigten die folgenden Proteine eine besonders starke Assoziation mit der Entwicklung von Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes: Interleukin-5 (IL-5), Beta-Nerve Growth Factor (Beta-NGF), Interleukin-13 (IL-13), C-C motif chemokine ligand 28 (CCL28) sowie Leukemia Inhibitory Factor (LIF). Interleukin-5 (IL-5), ein Zytokin der Typ-2-Immunantwort, spielt eine wesentliche Rolle bei der Differenzierung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten. In viszeralem Fettgewebe tragen IL-5-produzierende innate lymphoid cells type 2 (ILC2s) zur Homöostase bei, indem sie eosinophile Granulozyten sowie alternativ aktivierte Makrophagen (M2-Typ) unterstützen. Diese Zelltypen sind mit einer metabolisch protektiven Gewebemikroumgebung assoziiert und könnten daher entzündungshemmende Effekte vermitteln, die insbesondere bei Personen mit niedrigem metabolischem Risiko relevant sind.(211) Beta-NGF, ein neurotropher Wachstumsfaktor, ist nicht nur im Nervensystem, sondern auch in Immun- und Fettgeweben aktiv. Es wird mit der Regulation der Glukoseaufnahme sowie der Modulation von Entzündungsprozessen assoziiert. In adipösem Gewebe beeinflusst Beta-NGF die Expression von Insulinrezeptoren und die Differenzierung von Präadipozyten, was auf eine mögliche Rolle in der frühen metabolischen Regulation hinweist.(250)

Interleukin-13 (IL-13) ist ein Zytokin der Typ-2-Immunantwort, das im viszeralen Fettgewebe antiinflammatorische Effekte vermittelt. Es fördert über die Aktivierung des Transkriptionsfaktors STAT6 die Polarisation von M2-Makrophagen und trägt so zur Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase bei. In murinen Modellen verbesserte die Verabreichung von IL-13 die Insulinsensitivität und reduzierte die Gewichtszunahme unter Hochfettdiät. Diese Effekte wurden unter anderem durch die IL-13-induzierte Sekretion von GDF15 (Growth Differentiation Factor 15) vermittelt, einem Adipozytokin mit metabolisch protektiven Eigenschaften.(251)

C-C Motif Chemokine Ligand 28 (CCL28) ist bei Typ 2-Diabetes mellitus in subkutanem Fettgewebe und Plasma signifikant erhöht und mit einer verstärkten Expression proinflammatorischer Zytokine (IL-6, TNF- α , IL-1 β) assoziiert. Über seinen Rezeptor CCR10 beeinflusst CCL28 die eNOS-Expression negativ, was zu reduzierter NO-Produktion und gestörter Gefäßfunktion führt. Die Neutralisierung von CCL28 in einem diabetischen Mausmodell verbesserte die eNOS-vermittelte Angiogenese, reduzierte Entzündung und förderte die Wundheilung. Diese Ergebnisse weisen auf eine proinflammatorische Rolle von CCL28 im adipösen Gewebe und bei vaskulären Komplikationen bei Typ 2-Diabetes hin.(252)

Leukemia Inhibitory Factor (LIF) ist ein Zytokin aus der Interleukin-6-Familie, das über verschiedene Signalwege, insbesondere über die Janus-Kinase (JAK)/Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)-Achse zum Beispiel die Energiehomöostase, Inflammationsmodulation und Nahrungsaufnahme beeinflusst. Eine immunvermittelte Neutralisierung von LIF im Hypothalamus im Mausmodell führt zu einer erhöhten Gewichtszunahme, gesteigerter Adipositas, vermindertem Bewegungsverhalten und Insulinresistenz - begleitet von erhöhter Expression proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-1 β , CX3CL1) im Hypothalamus. Diese Effekte sind eng verknüpft mit der Rolle von LIF in Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen des Hypothalamus, die an der Appetitregulation beteiligt sind. LIF fördert dort anorexigene Signale, was zusätzlich die Beteiligung dieses Zytokins an zentralnervöser Energiehomöostase unterstreicht.(253)

Spezifische Proteinmarker für mittleres metabolisches Risiko (IMR)

In der Gruppe mit mittlerem taillenumfangsbezogenem metabolischem Risiko zeigen sich deutliche Verschiebungen im inflammatorischen Proteom, die auf eine beginnende Immunaktivierung und subklinische Entzündung hindeuten. Die Proteine CD8A (T-cell surface glycoprotein CD8 alpha chain), CCL19 (C-C motif chemokine ligand 19), CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10), IL-17C (Interleukin-17C) und IL-15RA (Interleukin-15 receptor subunit alpha) zeigten eine negative Assoziation mit der Entwicklung von Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes, während IL-10RA (Interleukin-10 receptor subunit

alpha) und CCL23 (C-C motif chemokine ligand 23) positiv mit der Krankheitsentstehung korrelierten.

CD8A ist ein Oberflächenmolekül zytotoxischer T-Zellen und spielt eine zentrale Rolle in der adaptiven Immunantwort. Im Kontext von Typ 2-Diabetes deuten zunehmende Hinweise darauf hin, dass CD8⁺ T-Zellen, insbesondere bei metabolischer Dysregulation, in die Entstehung von Insulinresistenz involviert sind. CD8A-positive T-Zellen können proinflammatorische Zytokine wie IFN- γ und TNF- α freisetzen, die Makrophagenaktivierung fördern und damit zu einem inflammatorischen Milieu im Fettgewebe beitragen, das die Insulinwirkung stört.(254) Die negative Assoziation von CD8A mit Diabetesentwicklung in der IMR-Gruppe könnte somit möglicherweise auf eine gegenregulatorische Modulation oder eine kompensatorische T-Zellantwort hinweisen.

CCL19 (C-C motif chemokine ligand 19) ist ein zentraler Ligand für den Rezeptor CCR7 und spielt eine essenzielle Rolle bei der Migration von naiven T-Zellen und dendritischen Zellen in lymphatische Organe.(255) Diese Homing-Funktion ist entscheidend für die Organisation sekundärer lymphatischer Gewebe und die Etablierung adaptiver Immunantworten.(256) Gemeinsam mit CCL21 reguliert CCL19 die Positionierung und Aktivierung von Immunzellen im Rahmen entzündlicher Prozesse.(257) Zwar ist die Rolle von CCL19 in systemischen metabolischen Erkrankungen bislang unzureichend untersucht, jedoch könnte seine Expression im Kontext chronischer Inflammation und Immunzellrekrutierung auch für metabolisch relevante Immunphänotypen von Bedeutung sein.

CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) ist ein Interferon- γ -induziertes Chemokin, das über den Rezeptor CXCR3 insbesondere T-Zellen, NK-Zellen und Monozyten an entzündliche Gewebe rekrutiert.(258) In adipösem Fettgewebe ist eine erhöhte Expression von CXCL10 eng mit inflammatorischen Prozessen und metabolischer Dysregulation assoziiert. CXCL10 wird in viszeralem Fettgewebe von adipösen Individuen stark exprimiert und korreliert dabei positiv mit proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β , IL-2 und IL-6, was auf eine Schlüsselrolle bei der Etablierung eines chronisch-inflammatorischen Milieus hinweist.(259) Parallel zeigten erhöhte CXCL10-Spiegel im Serum adipöser Patienten eine signifikante Korrelation mit metabolischen Parametern wie BMI, Taillenumfang und HOMA-IR, was seine Bedeutung für die Entwicklung von Insulinresistenz und kardiometabolischen Komplikationen unterstreicht.(260) Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass CXCL10 eine zentrale Rolle in der immunvermittelten Regulation metabolischer Prozesse spielt und möglicherweise als Marker für inflammatorisch getriebene Insulinresistenz fungieren könnte.(261) In der vorliegenden Analyse zeigte CXCL10 hingegen eine negative Assoziation mit der Entwicklung von Typ 2-Diabetes in der IMR-Gruppe, was möglicherweise auf eine kompensatorische Gegenregulation im Rahmen chronischer Entzündungsprozesse hindeuten könnte.

Interleukin-17C (IL-17C) ist ein proinflammatorisches Zytokin der IL-17-Familie, das primär von epithelialen Zellen sezerniert wird und autokrine Wirkungen entfaltet. Es induziert über den Interleukin-17-Rezeptor E (IL-17RE) in Kombination mit IL-17RA die Aktivierung von NF- κ B und MAPK-Signalwegen, was zur Expression entzündungsfördernder Mediatoren wie TNF- α , IL-1 β , und IL-6 führt.(262) IL-17C wird insbesondere an epithelialen Barriereorganen exprimiert und spielt eine Rolle bei der Schleimhautabwehr und Homöostase.(263) Im Gegensatz zu anderen IL-17-Familienmitgliedern wie IL-17A oder IL-17F ist seine systemische Bedeutung weniger erforscht. In der vorliegenden Analyse zeigte IL-17C eine ausschließlich negative Assoziation mit der Entwicklung von Typ 2-Diabetes in der intermediären Risikogruppe (IMR). Dieser Zusammenhang könnte auf einen immunkompensatorischen Mechanismus hindeuten, etwa im Sinne einer Reduktion epithelspezifischer proinflammatorischer Signale im frühen Krankheitsstadium. Die funktionelle Relevanz dieser Beobachtung im metabolischen Kontext bedarf weiterer Untersuchungen.

Interleukin-15-Rezeptor-Alpha (IL-15RA) ist die hochaffine Rezeptorkomponente für Interleukin-15 (IL-15), ein Zytokin mit breiter Bedeutung für die Immunzellregulation. IL-15RA vermittelt sowohl klassische Signaltransduktion über die γ c-Kette als auch transpräsentierende Signalwege, bei denen IL-15 an IL-15RA auf antigenpräsentierenden Zellen gebunden und an benachbarte Immunzellen weitergeleitet wird.(264) Diese Mechanismen sind essenziell für die Erhaltung und Aktivierung von CD8⁺-T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) sowie für die Kontrolle chronisch-entzündlicher Reaktionen.(265) Im metabolischen Kontext wurde IL-15RA unter anderem in viszeralem Fettgewebe exprimiert und mit der Regulation der Lipolyse und Adipozytenfunktion in Verbindung gebracht. Experimentelle Studien deuten darauf hin, dass eine gesteigerte IL-15/IL-15RA-Aktivität die Zusammensetzung des Fettgewebes sowie die Insulinsensitivität beeinflussen kann (266). In der vorliegenden Analyse zeigte IL-15RA eine ausschließlich negative Assoziation mit der Entwicklung von Typ 2-Diabetes innerhalb der intermediären Risikogruppe (IMR), was auf eine potenziell protektive Rolle bei der Kontrolle metabolischer Entgleisungen hindeuten könnte.

Interleukin-10-Rezeptor Subunit Alpha (IL-10RA) ist die zentrale α -Kette des Interleukin-10-Rezeptors, die gemeinsam mit IL-10RB an IL-10 bindet und über JAK1/TYK2-abhängige Signalwege STAT3 aktiviert. Dieser Signalweg vermittelt starke antiinflammatorische Effekte durch Hemmung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und IL-6 sowie durch die Förderung regulatorischer T-Zell-Funktionen.(267) Veränderungen in der IL-10-Signaltransduktion wurden mit einer gestörten Immunhomöostase bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen sowie mit metabolischer Inflammation in Verbindung gebracht.(268) In der intermediären Risikogruppe (IMR) war IL-10RA positiv mit der Entwicklung von Typ 2-Diabetes assoziiert. Dieser Befund könnte auf eine inadäquate oder

kompensatorische Hochregulation im Rahmen eines immunologischen Dysregulationsprozesses hinweisen, wie er in prädiabetischen Stadien vorkommen kann.(269)

C-C motif chemokine ligand 23 (CCL23), auch bekannt als macrophage inflammatory protein 3 (MIP-3), wird insbesondere von Monozyten und dendritischen Zellen sezerniert und entfaltet chemotaktische Effekte über CCR1 auf verschiedene Immunzelltypen. Es wurde unter anderem bei rheumatoider Arthritis und Atherosklerose als proinflammatorischer Faktor beschrieben.(270) Die spezifische positive Assoziation von CCL23 mit der Diabetesentwicklung im intermediären Risiko deutet auf eine Beteiligung dieses Chemokins an einem milde proinflammatorischen Milieu hin, das subklinisch zur metabolischen Dysregulation beitragen könnte. Aufgrund seiner Funktion bei der Zellmigration könnten erhöhte CCL23-Spiegel auf eine Aktivierung des myeloiden Arms des Immunsystems im Rahmen einer intermediären inflammatorischen Stressantwort hinweisen.(271)

Spezifische Proteinmarker für hohes metabolisches Risiko (HMR)

Im Gegensatz dazu deuten steigende HOMA-IR-Werte und eine höhere Prävalenz von NAFLD in Verbindung mit hohem taillenumfangsbezogenem metabolischen Risiko auf eine metabolische Entzündung hin, die mit der Entwicklung eines insulinresistenten Diabetes-Subphänotyps einhergeht.(272-274)

Diese Schlussfolgerung wird unter anderem durch die starke Assoziation erhöhter zirkulierender TNF-14 (LIGHT) und Lymphotoxin- α (TNFB) mit der Entstehung von Typ 2-Diabetes bei Personen mit hohem metabolischem Risiko unterstützt. Beide als kanonische TNF-Verwandte klassifizierte Zytokine binden an den TNF-14 (HVEM; Herpesvirus Entry Mediator) und regulieren über ein weitreichendes Netzwerk intrazellulärer und bidirektionaler Signalwege sowohl proinflammatorische als auch hemmende Prozesse.(275) TNF-14 wird zudem mit hepatischer Steatose (276) sowie perikardialen und epikardialen Fettdepots bei NAFLD-Patienten in Verbindung gebracht (277) und kann des Weiteren zu Funktionsstörungen der Inselzellen des Pankreas führen.(278) Neben den beschriebenen TNF-verwandten Zytokinen zeigen auch andere proinflammatorische Mediatoren eine deutliche Assoziation mit der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes bei Personen mit hohem metabolischem Risiko.

Ein herausragendes Beispiel hierfür ist Interleukin-1 α (IL-1 α), ein stark proinflammatorisches Zytokin, das primär von aktivierten Makrophagen, epithelialen und stromalen Zellen exprimiert wird. Im Gegensatz zu seinem strukturell ähnlichen Gegenstück IL-1 β wirkt IL-1 α bereits in seiner präkursorischen Form biologisch aktiv und spielt eine Schlüsselrolle in der Gewebeentzündung und Zellnekrose.(279) Im tierexperimentellen Modell zeigte sich, dass eine Deletion von IL-1 α zu einer signifikanten Reduktion von Körpergewicht, Glukoseintoleranz und hepatischer Lipogenese bei fettreich ernährten

Mäusen führt.(280) Diese Ergebnisse weisen auf eine direkte Beteiligung von IL-1 α an der metabolischen Dysregulation und inflammatorischen Verstärkung der Insulinresistenz hin. Darüber hinaus konnte durch gezielte Expression von IL-1 α in pankreatischen Zellen gezeigt werden, dass es eine regulatorische Funktion bei der Aufrechterhaltung der Insulinsekretion und Glukosehomöostase ausübt.(281) Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete positive Assoziation von IL-1 α mit der Entwicklung von Typ 2-Diabetes in der Gruppe mit hohem metabolischem Risiko (HMR) unterstreicht die pathophysiologische Relevanz inflammatorischer Signalwege im fortgeschrittenen Stadium metabolischer Dysregulation. Ein weiterer HMR-spezifischer Biomarker mit positiver Assoziation zur Diabetesentwicklung ist Matrix-Metalloproteinase-1 (MMP-1), eine extrazelluläre Endopeptidase, die für den Abbau von Kollagen Typ I verantwortlich ist. MMP-1 wird vorwiegend von Fibroblasten, Endothelzellen und Immunzellen exprimiert und ist bekannt dafür, in inflammatorischen Mikromilieus hochreguliert zu werden. In adipösem Gewebe konnte MMP-1 mit einem erhöhten inflammatorischen Zustand und vermehrter Fibrose assoziiert werden, was zur Beeinträchtigung der Insulinsensitivität beitragen kann.(282) Zudem weisen experimentelle Daten darauf hin, dass erhöhte MMP-1-Spiegel im systemischen Kreislauf die extrazelluläre Matrix umstrukturieren und dadurch sowohl vaskuläre Komplikationen als auch metabolische Entgleisungen fördern können.(283) Die in der HMR-Gruppe beobachtete signifikante Assoziation mit der Entwicklung von Typ 2-Diabetes könnte somit auf eine Rolle von MMP-1 in der Gewebsremodellierung und chronischen subklinischen Inflammation bei fortgeschrittener metabolischer Dysfunktion hinweisen.

Auch das Zytokin Interleukin-10 (IL-10) zeigte in der vorliegenden Analyse eine spezifische positive Assoziation mit der Entwicklung von Typ 2-Diabetes in der Gruppe mit hohem metabolischem Risiko. IL-10 wird vorrangig von regulatorischen T-Zellen, Makrophagen und Adipozyten produziert und wirkt hemmend auf proinflammatorische Signalwege durch die Blockade von NF- κ B und die Reduktion der Expression von Zytokinen wie TNF- α und IL-6.(284) Gleichzeitig spielt IL-10 eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gewebekomöostase in viszeralem Fettgewebe, insbesondere durch die Modulation der Makrophagenpolarisation und die Unterstützung antientzündlicher Immunantworten.(285) Während IL-10 in frühen Stadien metabolischer Dysregulation protektiv wirken kann, ist eine erhöhte kompensatorische Dysregulation in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auch mit gestörter Immunantwort und metabolischer Inflexibilität assoziiert.(286) Die beobachtete positive Assoziation von IL-10 mit der Diabetesentstehung in der HMR-Gruppe könnte somit auf einen fehlgesteuerten regulatorischen Versuch hinweisen, die bestehende chronische Inflammation zu beeinflussen, ohne jedoch eine effektive metabolische Stabilisierung zu erreichen.

Zu den negativ assoziierten Biomarkern innerhalb der Gruppe mit hohem metabolischem Risiko zählt Interleukin-18 (IL-18), ein proinflammatorisches Protein der Interleukin-1-

Zytokinfamilie, das über die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und die Induktion von Interferon- γ entscheidend in immunvermittelte Gewebeprozesse eingreift.(287) IL-18 ist an der Steuerung inflammatorischer Signalwege in viszeralem Fettgewebe beteiligt und beeinflusst sowohl die Immunzellrekrutierung als auch die Insulinsensitivität in metabolisch aktiven Organen.(288) Bei fortgeschrittener metabolischer Dysregulation kann dabei eine inverse Beziehung zwischen zirkulierenden IL-18-Konzentrationen und dem Auftreten von Typ 2-Diabetes bestehen. Dies könnte auf kompensatorische Regulationsmechanismen oder eine Erschöpfung proinflammatorischer Signalaktivität in chronisch belasteten Geweben hinweisen.(289) Die in dieser Studie identifizierte negative Assoziation von IL-18 mit der Diabetesinzidenz bei hohem metabolischem Risiko lässt somit auf eine komplexe und kontextabhängige Rolle dieses Mediators in der Pathogenese schließen.

In translationaler Perspektive stellt insbesondere TNF14 (LIGHT) aufgrund seiner Beteiligung an metabolischer Inflammation, Steatose und pankreatischer Dysfunktion ein potenzielles Target für immunmodulatorische Therapien dar. Erste präklinische Modelle weisen darauf hin, dass eine Blockade der LIGHT-HVEM-Achse entzündliche Leberveränderungen und Glukosedysregulation mildern kann.(86)

Immunzellachsen (Th1/Th2/ILC) im Kontext der metabolischen Risikoprofile

Die unterschiedlichen proteomischen Profile könnten durch eine zugrundeliegende Verschiebung der Immunzellachsen erklärt werden, die im Folgenden näher erläutert wird. Die unterschiedlichen inflammatorischen Signaturen in Abhängigkeit vom metabolischen Risiko deuten auf eine funktionelle Verschiebung der zugrundeliegenden Immunzellaktivität hin.

Bei Personen mit niedrigem metabolischem Risiko dominierten Marker, die auf eine verstärkte Aktivierung von Typ-2-innatens Lymphozyten (ILC2) und antiinflammatorisch wirkenden Th2-Zellachsen hinweisen, etwa TSLP, IL-7 und IL-17A. ILC2 fördern die Sekretion von Zytokinen wie IL-5 und IL-13 und tragen zur Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase und Insulinsensitivität bei, unter anderem durch die Unterstützung der Bildung beiger Adipozyten.(211, 290)

Im intermediären Risikoprofil war eine Verschiebung hin zu proinflammatorischen Th1-assoziierten Signalachsen zu erkennen, was sich insbesondere in der Erhöhung von IL-18 und CD40 widerspiegelte. Th1-Zellen fördern die Produktion von Interferon- γ (IFN- γ) und initiieren Makrophagenaktivierung sowie die Produktion proinflammatorischer Chemokine, was die Entstehung insulinresistenter Milieus unterstützt.(254, 291)

Bei hohem metabolischem Risiko deutete die ausgeprägte Erhöhung von Chemokinen wie CXCL9, CXCL10 und CXCL11 auf eine massive Aktivierung von Th1-dominierten Immunantworten sowie eine systemische Chronifizierung der Entzündungsreaktion hin.

Diese Chemokine sind typische Effektormoleküle von IFN- γ und fördern die Rekrutierung inflammatorischer T-Zellen in adipöse Gewebe.(291, 292)

Diese Zusammenhänge legen eine Modulation der Immunzellpopulationen in Abhängigkeit vom metabolischen Risiko nahe, wobei ein Übergang von ILC2/Th2-dominierten antiinflammatorischen Zuständen zu Th1-dominierten inflammatorischen Milieus mit steigendem Risiko zu beobachten ist.

5.2.3 Vergleich zu internationalen Kohorten und Einfluss von Alter und Ethnie

Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse sollte im Kontext internationaler Kohortenstudien erfolgen, die ebenfalls proteomische oder inflammatorische Signaturen in unterschiedlichen metabolischen Risikogruppen untersucht haben. Verschiedene Studien belegen, dass sowohl Alter als auch ethnische Herkunft signifikante Modifikatoren inflammatorischer Profile darstellen.

So zeigte beispielsweise die Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), dass die Konzentrationen klassischer Entzündungsmarker wie IL-6, CRP und TNF- α zwischen ethnischen Gruppen variierten, wobei afroamerikanische und hispanische Teilnehmer höhere systemische Entzündungsniveaus aufwiesen als weiße oder asiatische Vergleichsgruppen.(293) Ähnliche Muster wurden für neuere Marker wie CXCL9 und TNFSF14/LIGHT beschrieben, wobei insbesondere bei Populationen mit höherer viszeraler Fettmasse oder Adipositasprävalenz stärkere inflammatorische Reaktionen beobachtet wurden.(277, 294)

Hinsichtlich des Alters konnte in der Framingham Heart Study eine altersabhängige Zunahme von IL-18 und CXCL10, in Zusammenhang mit altersabhängigen Inflamationsprozessen, im Serum festgestellt werden, die unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder Adipositas war.(295, 296) Diese Befunde unterstreichen, dass inflammatorische Aktivität im Alter unabhängig vom metabolischen Gesamtzustand ansteigen kann und bei Interpretation von Proteomdaten berücksichtigt werden sollte.

Im Vergleich zu diesen Referenzkohorten bestätigt sich, dass einige der in dieser Arbeit identifizierten Marker (z. B. IL-18, TNFSF14) auch in anderen Studien als Prädiktoren für metabolische Dysfunktion auftreten. Dennoch könnten Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienpopulation (Altersspektrum, ethnische Diversität, Umwelteinflüsse) die Extrapolation der Ergebnisse auf andere Kollektive einschränken.

5.3 Statistische Validierung und Modellgüte

Zur Beurteilung der Aussagekraft der identifizierten Biomarker und deren potenzieller Anwendbarkeit im klinischen Kontext ist eine differenzierte Betrachtung der statistischen Modellgüte essenziell. In der vorliegenden Analyse wurden klassische Assoziationen mithilfe multipler Regressionsmodelle berechnet, welche robuste Zusammenhänge zwischen

spezifischen inflammatorischen Proteinen und metabolischen Zielgrößen nachweisen konnten. Allerdings bedarf die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse in prädiktive Modelle einer methodischen Weiterentwicklung und Validierung.

Insbesondere bei der Konstruktion biomarkerbasierter Risikoscores sollte auf die Anwendung geeigneter Verfahren zur internen und externen Validierung geachtet werden. Hierzu zählen Kreuzvalidierungsmethoden, Bootstrapping sowie der Einsatz unabhängiger Testkohorten zur Bestätigung der Generalisierbarkeit (297). Neben der Betrachtung klassischer Effektstärken (β -Koeffizienten, p-Werte) ist die Beurteilung von Modellgüteparametern wie AUC (Area Under the Curve), C-Statistik, Brier Score und Kalibrierungskurven entscheidend für die Bewertung prädiktiver Qualität. (298, 299)

Darüber hinaus sollten zukünftige Modellansätze nichtlineare Zusammenhänge und Interaktionen zwischen Biomarkern, klinischen Variablen und Lebensstilfaktoren stärker berücksichtigen. Hier bieten sich Methoden aus dem Bereich der maschinellen Lernverfahren an, um komplexe Strukturen in Hochdimensionalität adäquat abzubilden. Die Integration von variablen Selektionsverfahren (z. B. LASSO, Elastic Net) kann zusätzlich helfen, überfittete Modelle zu vermeiden und gleichzeitig die klinische Praktikabilität durch Reduktion auf relevante Marker zu steigern. (300)

Schließlich ist zu betonen, dass die alleinige statistische Signifikanz einzelner Marker keine ausreichende Grundlage für den klinischen Einsatz bietet. Nur durch systematische Validierung, Modellvergleiche mit etablierten Risikovorhersagesystemen (z. B. FINDRISC, ADA-Score) und eine Bewertung der klinischen Zusatzinformation - etwa durch den Net Reclassification Index (NRI) oder Decision Curve Analysis - kann der tatsächliche Nutzen biomarkerbasierter Modelle objektiv bewertet werden. (301)

5.4 Limitationen der Studie

Trotz relevanter Ergebnisse und vielversprechender Assoziationen zwischen inflammatorischen Proteinen und metabolischen Parametern unterliegt die vorliegende Untersuchung mehreren Limitationen, die bei der Interpretation berücksichtigt werden sollten.

Diese molekulare epidemiologische Studie war durch ihr Studiendesign auf zirkulierende inflammatorische Proteine im Blutplasma limitiert und beinhaltete keine direkten proteomischen Messungen in stoffwechselaktiven Geweben.

Wenngleich in den statistischen Modellen Adjustierungen für wesentliche Störfaktoren/ Confounder vorgenommen wurden, konnten bestimmte Kovariablen wie die inter- individuelle Variabilität der Ernährungsgewohnheiten nicht beurteilt werden.

Potenziell relevante Einflussfaktoren wie Medikationsstatus, Schlafverhalten, psychosoziale Belastungen oder Umwelteinflüsse konnten nicht vollständig erfasst oder kontrolliert werden.

Diese könnten jedoch relevante Confounder in der Beziehung zwischen systemischer Inflammation und metabolischem Risiko darstellen.

Obwohl die untersuchte Kohorte eine gute Alters- und Geschlechterverteilung aufweist, wurden geschlechtsspezifische Analysen nicht durchgeführt, was eine differenzierte Bewertung potenzieller Unterschiede zwischen Frauen und Männern einschränkt.

Nicht zuletzt sind auch die biologischen Funktionen mancher untersuchter Marker wie CST5 oder ST1A1 noch unzureichend charakterisiert, was eine pathophysiologische Interpretation erschwert. Auch die klinische Anwendbarkeit dieser Marker muss in unabhängigen Kohorten und mit longitudinalen Studiendesigns weiter überprüft werden.

Diese Limitationen werden durch den Umstand erweitert, dass potentiell auch intrazelluläre Proteine aus extrazellulären Vesikeln oder aus zerstörten Zellen in den Proteinpanels gemessen wurden.

Eine Erweiterung der durchgeführten Untersuchung von proinflammatorischen Proteinen in Zusammenhang mit Typ 2-Diabetes auf andere Olink Target 96 - Panels würde die Analyse von Proteinsignaturen ausweiten und eine Möglichkeit bieten, Typ 2-Diabetes noch genauer in verschiedene Subtypen kategorisieren zu können. Diese Charakterisierung sollte anschließend in verschiedenen, unabhängigen Kohorten validiert werden.

Obwohl geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathophysiologie, Prävalenz und klinischen Manifestation metabolischer Erkrankungen vielfach belegt sind, wurden diese im Rahmen der vorliegenden Substudie nicht separat analysiert. Die untersuchte Kohorte wies einen ausgeglichenen Anteil weiblicher und männlicher Teilnehmender auf, wodurch mögliche Unterschiede im Geschlechtsvergleich nicht verzerrt, aber auch nicht gezielt erfasst oder ausgewertet wurden. Bei den Analysen erfolgte eine Adjustierung für die Variable des Geschlechts.

In Anbetracht der bekannten Interaktion zwischen Sexualhormonen, Körperfettverteilung, Insulinresistenz und Inflammation ist eine differenzierte geschlechterspezifische Betrachtung jedoch von hoher Relevanz. Insbesondere postmenopausale Frauen zeigen eine veränderte inflammatorische und metabolische Risikokonstellation, während Männer häufig bei geringerem BMI früher an Typ 2-Diabetes erkranken. Auch Unterschiede in der Expression inflammatorischer Marker, etwa IL-6, Adiponektin oder TNF- α , wurden bereits geschlechtsabhängig beschrieben.(70, 302, 303)

Zukünftige Studien sollten daher verstärkt geschlechtsspezifische Analysen einplanen, um Unterschiede in Biomarkerprofilen, Krankheitsprogression und Therapieansprechen adäquat zu erfassen und gegebenenfalls geschlechtersensible Präventions- und Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Trotz der genannten Limitationen weist die vorliegende Studie auch mehrere Stärken auf. Hervorzuheben ist zunächst die große, bevölkerungsbasierte Kohorte der Gutenberg-Gesundheitsstudie, die aufgrund ihrer Größe eine hohe statistische Aussagekraft und

Generalisierbarkeit der Ergebnisse ermöglicht. Durch die prospektive Datenerhebung und die standardisierten klinischen Untersuchungsprotokolle konnten zuverlässige metabolische und inflammatorische Parameter erfasst werden.

Ein weiterer Vorteil liegt in der simultanen Bestimmung einer Vielzahl inflammatorischer Proteine mittels hochsensitiver Multiplex-Proteomik (Olink Target 96 Panel), was eine umfassende und differenzierte Analyse systemischer Entzündungsprozesse erlaubt. Zudem wurden in den statistischen Modellen relevante demografische, klinische und Lebensstilfaktoren berücksichtigt, wodurch potenzielle Confounder minimiert wurden. Nicht zuletzt bietet die Kombination aus epidemiologischem Studiendesign, innovativer proteomischer Methodik und longitudinaler Nachbeobachtung über fünf Jahre einen wertvollen Beitrag zum Verständnis der molekularen Mechanismen, die Adipositas mit der Entstehung von Typ 2-Diabetes mellitus verbinden. Insgesamt liefert die Studie damit trotz der aufgeführten Einschränkungen robuste und methodisch hochwertige Daten, die eine solide Grundlage für weiterführende Analysen und Validierungen in unabhängigen Kohorten bilden.

5.5 Ausblick und zukünftige Forschungsansätze

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung liefern wichtige Hinweise auf die Relevanz inflammatorischer Proteine wie 4E-BP1 im Kontext metabolischer Dysregulation. Gleichzeitig eröffnen sich daraus vielfältige Perspektiven für weiterführende Forschungsvorhaben, die sowohl auf konzeptioneller als auch auf methodischer Ebene eine Vertiefung der Erkenntnisse ermöglichen.

Zunächst erscheint die Durchführung longitudinaler Studien notwendig, um den prädiktiven Wert identifizierter Marker, insbesondere 4E-BP1, für die Entwicklung von Typ 2-Diabetes oder kardiovaskulären Endpunkten belastbar zu evaluieren. Nur durch zeitlich aufgelöste Beobachtungen lässt sich klären, ob die nachgewiesenen Proteine Frühmarker, Mediatoren oder Folgen metabolischer Veränderungen darstellen.

Darüber hinaus sollte die Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede im inflammatorischen Proteom explizit in künftige Studiendesigns integriert werden. Angesichts der bekannten biologischen und hormonellen Unterschiede zwischen Männern und Frauen könnte dies zu einer verbesserten Risikostratifizierung und Entwicklung geschlechtersensibler Interventionsstrategien beitragen.

Ein weiterer relevanter Aspekt liegt in der Integration komplementärer Omics-Ebenen (z. B. Metabolomics, Genomics oder Microbiomics), um systembiologische Krankheitsmodelle zu erstellen. Diese multidimensionale Herangehensweise bietet die Chance, molekulare Interaktionen besser zu verstehen und neue therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren. Auch der Einsatz von Machine-Learning-Algorithmen zur Entwicklung prädiktiver Modelle auf Basis komplexer Proteomdaten erscheint vielversprechend, um klinisch anwendbare Scores

für Früherkennung und Prognoseabschätzung zu etablieren. Dabei ist auf Validierung in unabhängigen Kohorten und unter Alltagsbedingungen besonderer Wert zu legen.

Schließlich sollte geprüft werden, inwieweit inflammatorische Marker, insbesondere 4E-BP1, nicht nur diagnostisches, sondern auch therapeutisches Potenzial aufweisen. Interventionelle Studien könnten untersuchen, ob gezielte Lebensstiländerungen oder pharmakologische Ansätze mit nachweisbaren Effekten auf spezifische Proteine einhergehen und ob sich diese Veränderungen mit klinischem Nutzen verbinden lassen.

Eine zentrale Perspektive für zukünftige Forschung liegt darin, etablierte Entzündungsmarker um neue, sensitivere molekulare Signaturen zu ergänzen. Während klassische Marker wie IL-6, TNF- α und CRP wesentliche Einblicke in späte Phasen systemischer Inflammation liefern, könnten innovative Marker wie CST5 und 4E-BP1 bereits früh subtile immunometabolische Dysregulationen anzeigen.

Der folgende Vergleich klassischer und neuer Inflammationsmarker verdeutlicht dieses Potenzial: Die Analyse klassischer Inflammationsmarker wie IL-6, TNF- α und CRP hat seit Jahrzehnten einen festen Stellenwert in der Risikostratifizierung kardiometabolischer Erkrankungen. IL-6 und TNF- α gelten als zentrale Mediatoren inflammatorischer Prozesse, die systemische Insulinresistenz, Endothelfunktion und Lipidstoffwechsel direkt beeinflussen (39, 304). CRP, ein Akute-Phase-Protein und Surrogatmarker für systemische Entzündung, ist mit Typ 2-Diabetes, Adipositas und kardiovaskulärer Mortalität konsistent assoziiert (305). Allerdings zeigen neuere Studien, dass diese klassischen Marker teilweise nur späte Stadien inflammatorischer Prozesse widerspiegeln und keine ausreichende Frühdiagnose erlauben (306, 307). Moderne proteomische Plattformen wie Olink (124) ermöglichen die Identifikation neuer inflammationsrelevanter Moleküle, die frühere, spezifischere Hinweise auf subtile pathophysiologische Veränderungen liefern könnten.

In diesem Kontext erscheinen Marker wie Cystatin D (CST5) und 4E-Binding Protein 1 (4E-BP1) besonders interessant. CST5 ist ein endogenes Inhibitorprotein cysteinreicher Proteasen, das neben proteolytischer Regulation zunehmend auch mit entzündungsmodulatorischen Prozessen im viszeralen Fettgewebe in Verbindung gebracht wird (308). Erste Studien deuten darauf hin, dass CST5-Spiegel mit metabolischer Gesundheit und niedriggradiger Entzündung invers korrelieren könnten (133).

4E-BP1, als zentraler Regulator der mTORC1-Signalkaskade, vermittelt Effekte auf Zellproliferation, metabolische Adaptation und Stressantworten (72). Eine Dysregulation von 4E-BP1 ist mit gestörter Insulinsignalübertragung und proinflammatorischer Zellprogrammierung assoziiert, insbesondere im Kontext von Adipositas und Typ 2-Diabetes (309).

Der Vergleich klassischer und neuer Marker zeigt, dass eine Kombination traditioneller Surrogatparameter mit innovativen molekularen Signaturen ein früheres und präziseres Verständnis der metabolisch-inflammatorischen Progression ermöglichen könnte.

Obwohl in der vorliegenden Proteomanalyse keine Daten zu Osteoprotektionsmarkern wie RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B) oder Osteoprotegerin (OPG) vorlagen, erscheinen diese Moleküle aus immunmetabolischer Perspektive ebenfalls vielversprechend. Das RANK-RANKL-Osteoprotegerin (OPG)-System ist ein zentraler Signalweg der Knochenhomöostase und reguliert sowohl die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten als auch verschiedene immunologische Prozesse. RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand) stimuliert über seinen Rezeptor RANK die Osteoklastogenese und fördert den Knochenabbau, während OPG als löslicher Decoy-Rezeptor fungiert, der RANKL neutralisiert und damit die Knochenresorption hemmt.(310, 311)

Neben seiner klassischen Rolle im Skelettsystem wird das RANK-RANKL-OPG-System zunehmend als wichtiger Modulator entzündlicher Prozesse, der Gefäßbiologie und der metabolischen Homöostase erkannt. In präklinischen und klinischen Studien zeigte sich, dass Dysbalancen in diesem System nicht nur zu Osteoporose, sondern auch zu Gefäßverkalkung (arterielle Mediakalzifikation) und Herzklappenkalzifikation führen können.(312, 313) Insbesondere eine reduzierte OPG-Expression oder ein überaktives RANKL-Signal begünstigt die osteogene Transformation von Gefäßwandzellen, was die Entwicklung von Atherosklerose und valvulärer Verkalkung begünstigt.(314)

Bezüglich der Entstehung von Typ 2-Diabetes existieren Hinweise, dass Inflammation über RANKL-vermittelte Mechanismen sowohl die Insulinresistenz verstärken als auch Betazellfunktion beeinträchtigen könnte. Tiermodelle zeigen, dass RANKL die Infiltration proinflammatorischer T-Zellen in metabolisches Gewebe fördert und dadurch lokale Entzündungsreaktionen sowie systemische Stoffwechselstörungen verstärkt.(315)

Das RANK-RANKL-OPG-System spielt folglich eine zentrale Rolle an der Schnittstelle zwischen Knochenstoffwechsel, Gefäßpathologie und metabolischer Dysregulation. Seine Störung trägt zur Entstehung und Progression von Typ 2-Diabetes, arterieller Gefäßverkalkung, Herzklappenerkrankungen und zur Erhöhung des kardiovaskulären Gesamtrisikos bei. Zukünftig könnte eine therapeutische Modulation dieses Signalwegs neue Ansätze zur Prävention und Behandlung kombinierter metabolisch-kardiovaskulärer Erkrankungen eröffnen.

5.6 Fazit

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass spezifische inflammatorische Proteinsignaturen im peripheren Plasma mit der Inzidenz von Prädiabetes und Typ 2-Diabetes mellitus assoziiert sind. Auf Basis der populationsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie konnte über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren eine signifikante Beziehung zwischen ausgewählten Proteinen des Olink-Inflammation-Panels und dem Auftreten von Dysglykämie nachgewiesen werden. Die Analysen belegen, dass sich die Zusammensetzung der detektierten Proteinsignaturen in Abhängigkeit vom metabolischen Risikoprofil, definiert durch taillenumfangsbasierte Gruppen, unterscheidet.

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass inflammatorische Prozesse eine zentrale pathophysiologische Komponente in der Entwicklung metabolischer Dysregulationen darstellen. Die identifizierten Proteine treten in unterschiedlichen metabolischen Risikokonstellationen auf und spiegeln vermutlich distinkte inflammatorische Aktivitätsmuster wider. Durch die Integration der proteomischen Daten in ein risikostratifiziertes Studiendesign wurde gezeigt, dass solche Signaturen als biologische Korrelate metabolischer Phänotypen interpretiert werden können. Sie erweitern damit bestehende epidemiologische Konzepte, die bislang primär auf anthropometrischen und biochemischen Parametern beruhen. Im Kontext des in der Literatur beschriebenen Konzepts der Diabetes-Subtypen (84) liefern die vorliegenden Ergebnisse proteomische Evidenz für eine molekulare Heterogenität bereits in prädiabetischen Stadien.

Das hier vorgestellte Analysesetting, bestehend aus longitudinalen Kohortendaten, standardisierter Proteinquantifizierung mittels Proximity Extension Assay (PEA) und multivariaten biostatistischen Modellen, demonstriert die Eignung von Hochdurchsatz-Proteomik für populationsbasierte Risikovorhersage. Auch wenn die identifizierten Proteinsignaturen derzeit keinen direkten diagnostischen oder therapeutischen Nutzen besitzen, könnten sie langfristig die Grundlage für eine feinere molekulare Charakterisierung metabolischer Subphänotypen bilden.

Die Arbeit trägt somit zum Verständnis der immunmetabolischen Mechanismen bei, die der Entstehung von Typ 2-Diabetes zugrunde liegen, und unterstreicht den Mehrwert integrativer Multi-Omics-Ansätze in der translationalen Stoffwechselforschung. Perspektivisch könnten solche proteomischen Marker in Kombination mit genetischen, metabolischen und klinischen Daten dazu beitragen, präzisionsmedizinische Strategien zur Prävention und Risikostratifizierung des Typ 2-Diabetes zu entwickeln.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Promotionsarbeit war es, ein tieferes Verständnis der inflammatorischen molekular-(patho)physiologischen Mechanismen zu erlangen, die an der Entstehung des Typ 2-Diabetes mellitus beteiligt sind. Die Mechanismen stehen in engem Zusammenhang mit den durch Adipositas bedingten metabolischen Dysfunktionen. Auf dieser Grundlage sollten potentielle Biomarker für eine präzisionsmedizinische Diagnose und Therapie identifiziert werden. Darüber hinaus könnten die gewonnenen Erkenntnisse neue Ansatzpunkte für eine effektivere Prävention eröffnen.

Der Zusammenhang zwischen Übergewicht beziehungsweise Adipositas und Typ 2-Diabetes wurde anhand von 92 Proteinmarkern inflammatorischer Prozesse im peripheren Blutplasma untersucht. Grundlage dieser Analyse ist die etablierte Evidenz, dass Adipositas und Typ 2-Diabetes sowohl mit lokalen als auch mit systemischen, subklinischen und chronischen Inflamationsprozessen assoziiert sind, die wiederum an der Pathogenese weiterer metabolischer und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen beteiligt sind.(5)

Durch eine systematische Studie mit Verwendung von ausgesuchten Daten aus der Gutenberg Gesundheitsstudie (111) wurden spezifische Übereinstimmungen von Proteinbiomarkern im Blutplasma von Teilnehmern mit niedrigem, erhöhten und hohem metabolischen Risiko identifiziert.

Die vorliegende Studie demonstriert, dass sich über einen Zeitraum von 5 Jahren in Abhängigkeit von taillenumfangsdefinierten metabolischen Risikokategorien spezifische inflammatorische Proteinsignaturen etablieren, die eng mit der Entwicklung von Prädiabetes und Typ 2-Diabetes verknüpft sind (140). Die ermittelten Proteinsignaturen unterscheiden sich zwischen Gruppen mit niedrigem, erhöhtem und hohem metabolischem Risiko und übertreffen in ihrer prädiktiven Leistungsfähigkeit gängige Indikatoren wie den Viszeralen Adipositasindex (VAI) und den Fatty Liver Index (FLI) (7, 12). Dies unterstreicht das Potenzial, durch den Einsatz dieser Proteinmarker individuelle, molekularbasierte Diagnose- und Therapieansätze für Diabetes zu entwickeln. Allerdings müssen die hier gewonnenen Ergebnisse in unabhängigen Kohorten weiter validiert und verfeinert werden, um die klinische Anwendbarkeit zu bestätigen (141).

Ein zentrales Ergebnis der Untersuchung liegt in der Identifikation von Proteinprofilen, die auf eine veränderte Aktivierung des mTOR-Signalwegs hindeuten - insbesondere durch die regulatorische Komponente 4E-BP1. mTOR (mammalian target of rapamycin) fungiert als integrativer Schaltkreis, der Nährstoffverfügbarkeit, hormonelle Signale und energetische Zustände miteinander verknüpft, und steuert damit sowohl anabole als auch katabole Prozesse in den Zellen (72, 151). Eine abweichende Aktivierung des mTORC1-Komplexes, der unter anderem zur Phosphorylierung von 4E-BP1 führt, kann die zelluläre Proteinexpression verstärken und spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von

Insulinresistenz sowie bei der Progression von Typ 2-Diabetes (316). Diese molekularen Veränderungen bieten neue Ansatzpunkte, um den Krankheitsverlauf besser zu verstehen und potenziell zielgerichtet therapeutisch zu intervenieren.

Parallel dazu hebt sich 4E-BP1 als kritischer Regulator der Translation hervor. 4E-BP1 bindet üblicherweise an den eukaryotischen Initiationsfaktor eIF4E und hemmt so die Übersetzung von mRNAs, die für die Zellproliferation und den Energiestoffwechsel essenziell sind (317). Im Kontext von Übergewicht und Diabetes wurde beobachtet, dass eine verstärkte Phosphorylierung von 4E-BP1 - vermittelt durch mTORC1 sowie weitere Kinasen wie GSK-3 β und ATM - zu einer funktionellen Inaktivierung dieses Regulators führt. Dies resultiert in einer dysregulierten Proteinsynthese, die zur Entstehung von Insulinresistenz und letztlich zur Manifestation von Prädiabetes beziehungsweise Typ 2-Diabetes beiträgt (318, 319). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass niedrigere zelluläre 4E-BP1-Spiegel, möglicherweise auch in extrazellulären Vesikeln und Thrombozyten, ein verändertes Translationalregulationsprofil widerspiegeln, das als molekularer Marker für die Progression einer diabetogenen Stoffwechsellage genutzt werden könnte (178).

Auffällig war die außerdem die Identifikation einer Reihe von Proteinen (z. B. IL-18, TNFSF14/LIGHT), die bereits in internationalen Kohortenstudien wie der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) und der Framingham Heart Study mit metabolischer Dysfunktion und altersabhängiger Inflammation assoziiert wurden (293, 296). Die Assoziationen waren dabei teils unabhängig von klassischen kardiometabolischen Risikofaktoren und weisen auf eigenständige inflammatorische Achsen hin, die bei der Entstehung von Typ 2-Diabetes beteiligt sind.

Besonders hervorzuheben ist, dass der Protein-basierten Risikovorhersage (Proteinscores) eine höhere prädiktive Leistung als traditionellen Surrogatmarkern wie dem Viszeralem Adipositasindex (VAI) und dem Fatty liver Index (FLI) zugeschrieben werden konnte. Dies unterstreicht das Potenzial von Proteinprofilen für zukünftige risikoadaptierte Präventions- und Therapiestrategien. Zukünftig könnten diese detaillierten Proteinsignaturen als Grundlage für präzisere diagnostische Verfahren dienen und individualisierte Therapieansätze ermöglichen. Durch die Kombination von Proteomik mit weiteren Multi-Omics-Technologien - etwa Genomik, Transkriptomik und Metabolomik - kann ein noch umfassenderes Bild der pathogenetischen Mechanismen von Typ 2-Diabetes gezeichnet werden.

7. Literaturverzeichnis

1. WHO. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022.
2. Overweight and obesity - BMI statistics [Internet]. 2021 [cited 10.04.2025]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics.
3. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-50.
4. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024;404(10467):2077-93.
5. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2019;10:1607.
6. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
7. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
8. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521.
9. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
10. Must A SJ, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA*. 1999;282:1728- 32.
11. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.
12. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. . World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894(i-xii):1-253.
13. D. M. Gültigkeit und Relevanz des Body-Mass-Index (BMI) als Massgrösse für Übergewicht und Gesundheitszustand auf individueller und epidemiologischer Ebene. Institut des Sciences du Sport de l'Université de Lausanne, Faculté de biologie et de médecine – Département de physiologie (Gesundheitsförderung Schweiz Arbeitspapier 8) Bern: Gesundheitsförderung Schweiz. 2013.
14. Lean MEJ HT, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *British Medical Journal*. 1995 311:158- 61.
15. WHO. Waist Circumference and Waist- Hip Ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. WHO Report. 2008.
16. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):247-69.
17. Ashwell M, Gibson S. Waist-to-height ratio as an indicator of 'early health risk': simpler and more predictive than using a 'matrix' based on BMI and waist circumference. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010159.
18. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2264-71.
19. Zhao Q, Zhang K, Li Y, Zhen Q, Shi J, Yu Y, et al. Capacity of a body shape index and body roundness index to identify diabetes mellitus in Han Chinese people in Northeast China: a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2018;35(11):1580-7.
20. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2.
21. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, Misiano G, Milano S, Giordano C. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(3):e91969.
22. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):1-11.
23. BL W. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue- Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697- 738.
24. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(1):39-48.
25. Kershaw EE FJ. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.

26. Tilg H MA. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):772-83.
27. Goodpaster BH KS, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwartz AV, Kritchevsky S, Newman AB. . Association Between Regional Adipose Tissue Distribution and Both Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Elderly Men and Women. *Diabetes Care*. 2003;26:372- 9.
28. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*. 2011;13(1):11-22.
29. GK. H. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
30. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679-89.
31. Tilg H MA, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):32-42.
32. Thomas EL BA, McCarthy J, Goldstone AP, Hajnal JV, Saeed N, Frost G, Bell JD. Preferential loss of visceral fat following aerobic exercise, measured by magnetic resonance imaging. *Lipids*. 2000;35(7):767-76.
33. HE B. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating "sick fat" through improving fat function with antidiabetes therapies. *Am J Cardiol*. 2012;110:4B-12B.
34. Sawami K, Tanaka A, Node K. Updated evidence on cardiovascular and renal effects of GLP-1 receptor agonists and combination therapy with SGLT2 inhibitors and finerenone: a narrative review and perspectives. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):410.
35. Saltiel AR, & Kahn, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
36. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
37. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):251-62.
38. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):255-65.
39. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-7.
40. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-47.
41. Gregor MFH, G. S. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annual Review of Immunology*. 2011;29:415-45.
42. Lumeng CNS, A. R. Inflammatory Links Between Obesity and Metabolic Disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2111-7.
43. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):446-62.
44. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1821-30.
45. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-808.
46. Osborn O OJ. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18(3):363-74.
47. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):738-49.
48. Guria S, Hoory A, Das S, Chattopadhyay D, Mukherjee S. Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. *Biosci Rep*. 2023;43(3).
49. Strissel KJ, Stancheva, Z., Varshavsky, A., Vitkun, S., Tanowitz, H. B., & Gouranton, G. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. 2007;56(12):2910-8.
50. Klöting N, & Bluher, M. . Adipocyte dysfunction, inflammation, and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014;15(4):277-87.
51. Spalding KL, Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O., ... & Nielsen, J. (2008). Dynamics of Fat Cell Turnover in Humans. *Nature*. 2008;453(7196):783-7.
52. E D. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nature Genetics*. 2000;26:13.
53. Niemann B, Li, L., Grieshaber, P. et al. Kardiometabolische Protektion durch Reduktion von epikardialem Fettgewebe. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir*. 2015;29:270-6.
54. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.

55. Committee IE. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
56. DeFronzo RA FE, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15039.
57. Alberti KG ZP, Shaw J. . Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;5(23):469-80.
58. Organization WH. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. 1999.
59. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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*. 2001;19(285):2486-97.
60. Kahn CR. Insulin resistance, the insulin receptor, and the insulin receptor substrate: a critical review. *Diabetologia*. 2003;46(1):3-19.
61. DeFronzo RA. Insulin Resistance A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-94.
62. Weir GC B-WS. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 3):16-21.
63. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:37.
64. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802-12.
65. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(3):673-86.
66. Wong A, Alejandro EU. Post translational modification regulation of transcription factors governing pancreatic beta-cell identity and functional mass. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1562646.
67. Poulsen P KK, Vaag A, Beck-Nielsen H. . Heritability of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance - a population-based twin study. *Diabetologia*. 1999;42(2):139-45.
68. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold; 2020.
69. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-223.
70. Kautzky-Willer A AH, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F, Lechleitner M. . Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis bei Prädiabetes und Diabetes mellitus Wien Wien Klin Wochenschr. 2016;128:151-8.
71. Belfiore A, Frasca, F., Pandini, G., Vella, V., & Sciacca, L. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev*. 2009;30(6):586-623.
72. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149(2):274-93.
73. Weichhart T, Hengstschlager M, Linke M. Regulation of innate immune cell function by mTOR. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):599-614.
74. Barbara B. Kahn JSF. Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(4):473- 81.
75. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(2):171- 6.
76. GI. S. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. . *N Engl J Med*. 2014;317(23):2237-8.
77. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12-22.
78. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010;1(2):36-47.
79. Malone JI, Hansen BC. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? *Pediatr Diabetes*. 2019;20(1):5-9.
80. Li H, Zou L, Long Z, Zhan J. Immunometabolic alterations in type 2 diabetes mellitus revealed by single-cell RNA sequencing: insights into subtypes and therapeutic targets. *Front Immunol*. 2024;15:1537909.
81. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes*. 2020;69(10):2086-93.
82. A. G. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. . *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:60-5.

83. Wagner R HM, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E, Hrabě de Angelis M, Birkenfeld AL, Stefan N, Peter A, Häring HU, Fritsche A. . Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49-57.
84. Ahlqvist E SP, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spégel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-9.
85. Wesolowska-Andersen A, Brorsson CA, Bizzotto R, Mari A, Tura A, Koivula R, et al. Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT study. *Cell Rep Med*. 2022;3(1):100477.
86. Herder C, Maalmi H, Strassburger K, Zaharia OP, Ratter JM, Karusheva Y, et al. Differences in Biomarkers of Inflammation Between Novel Subgroups of Recent-Onset Diabetes. *Diabetes*. 2021;70(5):1198-208.
87. Tanabe H, Sato M, Miyake A, Shimajiri Y, Ojima T, Narita A, et al. Machine learning-based reproducible prediction of type 2 diabetes subtypes. *Diabetologia*. 2024;67(11):2446-58.
88. Wang J, Gao B, Wang J, Liu W, Yuan W, Chai Y, et al. Identifying subtypes of type 2 diabetes mellitus based on real-world electronic medical record data in China. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;217:111872.
89. Martinez-Sanchez FD, Medina-Julio D, Cordova-Gallardo J, Corredor Nassar MJ, Mendez-Sanchez N. Type 2 Diabetes Subtypes and Their Role in Metabolic Liver Disease and Fibrosis Progression. *Med Sci Monit*. 2024;30:e946016.
90. Sulaiman F, Khyriem C, Dsouza S, Abdul F, Alkhnbashi O, Faraji H, et al. Characterizing Circulating microRNA Signatures of Type 2 Diabetes Subtypes. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2).
91. Coope A, Torsoni AS, Velloso LA. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic and inflammatory pathways on the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):R175-87.
92. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
93. Gummesson A, Bjornson E, Fagerberg L, Zhong W, Tebani A, Edfors F, et al. Longitudinal plasma protein profiling of newly diagnosed type 2 diabetes. *EBioMedicine*. 2021;63:103147.
94. Assarsson E, Lundberg M, Holmquist G, Bjorkesten J, Thorsen SB, Ekman D, et al. Homogenous 96-plex PEA immunoassay exhibiting high sensitivity, specificity, and excellent scalability. *PLoS One*. 2014;9(4):e95192.
95. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol*. 2017;18(1):83.
96. Aebersold R, Mann, M. . Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*. 2016;537:347-55.
97. Schwenk JM, Omenn GS, Sun Z, Campbell DS, Baker MS, Overall CM, et al. The Human Plasma Proteome Draft of 2017: Building on the Human Plasma PeptideAtlas from Mass Spectrometry and Complementary Assays. *J Proteome Res*. 2017;16(12):4299-310.
98. Théry C OM, Segura E. . Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):581-93.
99. Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:255-89.
100. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478).
101. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013;200(4):373-83.
102. van Niel G DAG, Raposo G. . Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(4):213-28.
103. Yanez-Mo M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borrás FE, Buzas EI, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:27066.
104. Moreno-Indias I, Salgado-Somoza A, El Azzouzi H, Murri M. Editorial: Emerging Roles of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:736371.
105. Asif HM, Nawaz A, Daniyal M. Editorial: Changing trends of precision medicine in diabetes. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1499934.
106. Dudzik D, Kuligowski J, Gonzalez-Ruiz V, Gallart-Ayala H. Editorial: Metabolomics perspectives for clinical medicine, volume II. *Front Mol Biosci*. 2025;12:1577050.
107. Mukherjee A, Debbarmann T, Banerjee BD, Siddiqi SS. The Impact of Epigenetics on the Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Associated Nephropathic Complications. *Indian J Endocrinol Metab*. 2024;28(6):569-78.

108. Bharat Mishra AT, Shrishti Mishra. Metabolic changes and immunity suppression parameters as biomarkers of environmental pollutants. *Biomonitoring of Pollutants*: Springer Nature Singapore; 2024.
109. Liu C, Yang C, Zhao Y, Ma Z, Bi J, Liu Y, et al. Associations between long-term exposure to ambient particulate air pollution and type 2 diabetes prevalence, blood glucose and glycosylated hemoglobin levels in China. *Environ Int*. 2016;92-93:416-21.
110. Ruan Z, Liu J, Zhao J. Causal associations between gut microbiota and type 2 diabetes mellitus subtypes: a mendelian randomization analysis. *BMC Endocr Disord*. 2025;25(1):79.
111. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):824-9.
112. Chatterton H, Younger T, Fischer A, Khunti K, Programme Development G. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012;345:e4624.
113. Federation ID. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006 [updated 29.07.2020. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>.
114. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
115. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):296-303.
116. Doyle LM, Wang MZ. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells*. 2019;8(7).
117. Shetty AK, Upadhyay R. Extracellular Vesicles in Health and Disease. *Aging Dis*. 2021;12(6):1358-62.
118. Johnsen KB GJ, Andresen TL, Simonsen JB. . What is the blood concentration of extracellular vesicles? Implications for the use of extracellular vesicles as blood-borne biomarkers of cancer. . *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1871(1):109-16.
119. Melki I TN, Zufferey A, Boilard E. . Platelet microvesicles in health and disease. *Platelets*. 2017;28(3):214-21.
120. Söderström AC NM, Nielsen C, Vinholt PJ. . The effect of centrifugation speed and time on pre-analytical platelet activation. . *Clin Chem Lab Med* 2016;54(12):1913-20.
121. Rikkers LG, Coumans FAW, Hau CM, Terstappen L, Nieuwland R. Platelet removal by single-step centrifugation. *Platelets*. 2021;32(4):440-3.
122. Brisson AR TS, Linares R, Gounou C, Arraud N. . Extracellular vesicles from activated platelets: a semiquantitative cryo-electron microscopy and immuno-gold labeling study. . *Platelets*. 2017;28(3):263-71.
123. Proteomics O. Olink Inflammation Validation Data Uppsala, Sweden [Available from: <https://www.olink.com/content/uploads/2021/09/olink-inflammation-validation-data-v3.0.pdf>.
124. Proteomics O. Olink Inflammation Panel Content Uppsala, Sweden [Available from: <https://www.olink.com/content/uploads/2021/09/1029-v1.3-inflammation-panel-content.pdf>.
125. Greenwood C, Ruff D, Kirvell S, Johnson G, Dhillon HS, Bustin SA. Proximity assays for sensitive quantification of proteins. *Biomol Detect Quantif*. 2015;4:10-6.
126. Lundberg M, Eriksson A, Tran B, Assarsson E, Fredriksson S. Homogeneous antibody-based proximity extension assays provide sensitive and specific detection of low-abundant proteins in human blood. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(15):e102.
127. Ten Cate V, Koeck T, Panova-Noeva M, Rapp S, Prochaska JH, Lenz M, et al. A prospective cohort study to identify and evaluate endotypes of venous thromboembolism: Rationale and design of the Genotyping and Molecular Phenotyping in Venous ThromboEmbolic project (GMP-VTE). *Thromb Res*. 2019;181:84-91.
128. Zhang Q, Jeppesen DK, Higginbotham JN, Franklin JL, Coffey RJ. Comprehensive isolation of extracellular vesicles and nanoparticles. *Nat Protoc*. 2023;18(5):1462-87.
129. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryary F, Hachilif R, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D638-D46.
130. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D607-D13.
131. Gene Ontology C. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D325-D34.
132. Benjamini Y, & Hochberg, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Journal of the Royal Statistical Society*. 1995;57(1):289-300.

133. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168(6):960-76.
134. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, Mihaylova MM, Mery A, Vasquez DS, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*. 2008;30(2):214-26.
135. Peterson TR, Laplante M, Thoreen CC, Sancak Y, Kang SA, Kuehl WM, et al. DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival. *Cell*. 2009;137(5):873-86.
136. Sonenberg N, Hinnebusch AG. Regulation of translation initiation in eukaryotes: mechanisms and biological targets. *Cell*. 2009;136(4):731-45.
137. Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):320-44.
138. Cheng J, Huang T, Li Y, Guo Y, Zhu Y, Wang Q, et al. AMP-activated protein kinase suppresses the in vitro and in vivo proliferation of hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(4):e93256.
139. Bland J M ADG. The odds ratio. *BMJ*. 2000;320(1468).
140. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
141. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017;10(3):207-15.
142. Després JP LI. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
143. Tchernof A DJ. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404.
144. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9).
145. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):50-9.
146. Wagner R, Heni M, Tabak AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49-57.
147. Ahlqvist E, et al. . Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:361-9.
148. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:730827.
149. Koloveryou E, Panagiotakos DB, Kyrou I, Stefanadis C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, et al. Visceral adiposity index outperforms common anthropometric indices in predicting 10-year diabetes risk: Results from the ATTICA study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(6):e3161.
150. Le Bacquer O, Petroulakis E, Paglialunga S, Poulin F, Richard D, Cianflone K, et al. Elevated sensitivity to diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking 4E-BP1 and 4E-BP2. *J Clin Invest*. 2007;117(2):387-96.
151. Kim J, Guan KL. mTOR as a central hub of nutrient signalling and cell growth. *Nat Cell Biol*. 2019;21(1):63-71.
152. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7).
153. Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*. 2017;169(3):381-405.
154. Tsai SY, Rodriguez AA, Dastidar SG, Del Greco E, Carr KL, Sitzmann JM, et al. Increased 4E-BP1 Expression Protects against Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance in Male Mice. *Cell Rep*. 2016;16(7):1903-14.
155. Ma XM BJ. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. . *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(5):307-18.
156. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Arch*. 2020;472(9):1273-98.
157. Richter EA HM. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. . *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017.
158. Stöckli J FD, James DE. . GLUT4 exocytosis. . *J Cell Sci* 2011;124:4147-59.
159. Wang F, Zhang S, Jeon R, Vuckovic I, Jiang X, Lerman A, et al. Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity. *EBioMedicine*. 2018;30:303-16.
160. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev*. 2011;25(18):1895-908.
161. Um SH, D'Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1. *Cell Metab*. 2006;3(6):393-402.
162. Leila Khamzina AV, Sébastien Bergeron, André Marette. Increased Activation of the Mammalian Target of Rapamycin Pathway in Liver and Skeletal Muscle of Obese Rats: Possible Involvement in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Endocrinology*. 2005;146(3):1473–81.

163. Shin S WL, Tcherkezian J, Vallabhapurapu S, Yu Y, Roux PP, Yoon SO. . Glycogen synthase kinase-3 β positively regulates protein synthesis and cell proliferation through the regulation of translation initiation factor 4E-binding protein 1. *Oncogene*. 2014;33(13):1690-9.
164. TF. F. PI3K/Akt: getting it right matters. . *Oncogene*. 2008;27(50):6473-88.
165. Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, Wu Q, Callis TE, Hammond SM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*. 2006;38(2):228-33.
166. Yang L ZZ, Wang D, Jiang Y, Liu Y. . Targeting mTOR Signaling in Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetes Complications. *Curr Drug Targets* 2022;23(7):692-710.
167. Tsukiyama-Kohara ea. Adipose tissue reduction in mice lacking the translational inhibitor 4E-BP1. *Nature Medicine*. 2001;7(10):1128-32.
168. El-Chaâr D GA, Sorisky A. Inhibition of insulin signaling and adipogenesis by rapamycin: effect on phosphorylation of p70 S6 kinase vs eIF4E-BP1. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(2):191.
169. Asahara SI, Inoue H, Watanabe H, Kido Y. Roles of mTOR in the Regulation of Pancreatic beta-Cell Mass and Insulin Secretion. *Biomolecules*. 2022;12(5).
170. Zeng H, Yang K, Cloer C, Neale G, Vogel P, Chi H. mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T(reg)-cell function. *Nature*. 2013;499(7459):485-90.
171. Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(5):325-38.
172. Ieronymaki E, Daskalaki MG, Lyroni K, Tsatsanis C. Insulin Signaling and Insulin Resistance Facilitate Trained Immunity in Macrophages Through Metabolic and Epigenetic Changes. *Front Immunol*. 2019;10:1330.
173. Morita M, Gravel SP, Chenard V, Sikstrom K, Zheng L, Alain T, et al. mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation. *Cell Metab*. 2013;18(5):698-711.
174. Sengupta S PT, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell*. 2010;40(2):310-22.
175. Wang X PC. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. . *Physiology (Bethesda)*. 2006;21(5):362-9.
176. Ray JP, Staron MM, Shyer JA, Ho PC, Marshall HD, Gray SM, et al. The Interleukin-2-mTORc1 Kinase Axis Defines the Signaling, Differentiation, and Metabolism of T Helper 1 and Follicular B Helper T Cells. *Immunity*. 2015;43(4):690-702.
177. Su X, Yu Y, Zhong Y, Giannopoulou EG, Hu X, Liu H, et al. Interferon-gamma regulates cellular metabolism and mRNA translation to potentiate macrophage activation. *Nat Immunol*. 2015;16(8):838-49.
178. Wu SF, Noren Hooten N, Freeman DW, Mode NA, Zonderman AB, Evans MK. Extracellular vesicles in diabetes mellitus induce alterations in endothelial cell morphology and migration. *J Transl Med*. 2020;18(1):230.
179. Gao J LX, Wang Y, Cao Y, Yao D, Sun L, Qin L, Qiu H, Zhan X. . Adipocyte-derived extracellular vesicles modulate appetite and weight through mTOR signalling in the hypothalamus. . *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;228(2).
180. Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, Konishi M, Sakaguchi M, Wolfrum C, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017;542(7642):450-5.
181. Wurtzel JGT, Lazar S, Askari S, Zhao X, Severa J, Ayombil F, et al. Plasma growth factors maintain constitutive translation in platelets to regulate reactivity and thrombotic potential. *Blood Adv*. 2024;8(6):1550-66.
182. Steele BM, Harper MT, Macaulay IC, Morrell CN, Perez-Tamayo A, Foy M, et al. Canonical Wnt signaling negatively regulates platelet function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(47):19836-41.
183. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med*. 2006;203(4):883-95.
184. Freeman DW, Noren Hooten N, Eitan E, Green J, Mode NA, Bodogai M, et al. Altered Extracellular Vesicle Concentration, Cargo, and Function in Diabetes. *Diabetes*. 2018;67(11):2377-88.
185. Qiu L, Sun Y, Ning H, Chen G, Zhao W, Gao Y. The scaffold protein AXIN1: gene ontology, signal network, and physiological function. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):77.
186. Akbar N, Azzimato V, Choudhury RP, Aouadi M. Extracellular vesicles in metabolic disease. *Diabetologia*. 2019;62(12):2179-87.
187. Thoreen CC, Chantranupong L, Keys HR, Wang T, Gray NS, Sabatini DM. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. *Nature*. 2012;485(7396):109-13.
188. Luo X, McAndrews, K. M., & Kalluri, R. Natural and Bioengineered Extracellular Vesicles in Diagnosis, Monitoring and Treatment of Cancer. . *ACS Nano*. 2025;19(6): 5871–96.
189. Evans MK LJ, Powe NR, LaVeist T, Kuczmarski MF, Zonderman AB. Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span (HANDLS): Overcoming barriers to implementing a longitudinal, epidemiologic, urban study of health, race, and socioeconomic status. *Ethn Dis*. 2010;20(3):267-75.

190. Inoki K, Ouyang H, Zhu T, Lindvall C, Wang Y, Zhang X, et al. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell*. 2006;126(5):955-68.
191. Moon RT KA, De Ferrari GV, Kaykas A. . WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies. . *Nat Rev Genet*. 2004;5(9):691-701.
192. Zhang YL, Guo H, Zhang CS, Lin SY, Yin Z, Peng Y, et al. AMP as a low-energy charge signal autonomously initiates assembly of AXIN-AMPK-LKB1 complex for AMPK activation. *Cell Metab*. 2013;18(4):546-55.
193. Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:381-400.
194. Hu F, Xu Y, Liu F. Hypothalamic roles of mTOR complex I: integration of nutrient and hormone signals to regulate energy homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(11):E994-E1002.
195. Walters HE, Cox LS. mTORC Inhibitors as Broad-Spectrum Therapeutics for Age-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
196. Mir SA, Dar A, Alshehri SA, Wahab S, Hamid L, Almoyad MAA, et al. Exploring the mTOR Signalling Pathway and Its Inhibitory Scope in Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(7).
197. Rios-Fuller TJ, Mahe M, Walters B, Abbadi D, Perez-Baos S, Gadi A, et al. Translation Regulation by eIF2alpha Phosphorylation and mTORC1 Signaling Pathways in Non-Communicable Diseases (NCDs). *Int J Mol Sci*. 2020;21(15).
198. Chong ZZ MK. Mammalian target of rapamycin signaling in diabetic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2012.
199. Lang CH, Frost RA, Vary TC. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(2):E453-9.
200. Feng J, Qiu S, Zhou S, Tan Y, Bai Y, Cao H, et al. mTOR: A Potential New Target in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16).
201. Kezic A, Popovic L, Lalic K. mTOR Inhibitor Therapy and Metabolic Consequences: Where Do We Stand? *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:2640342.
202. Han X, Yang F, Zhang Z, Hou Z, Sun Q, Su T, et al. 4EBP2-regulated protein translation has a critical role in high-fat diet-induced insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*. 2023;299(11):105315.
203. Luo H, Huemer MT, Petrera A, Hauck SM, Rathmann W, Herder C, et al. Association of plasma proteomics with incident coronary heart disease in individuals with and without type 2 diabetes: results from the population-based KORA study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):53.
204. Schmitz T, Harmel E, Heier M, Peters A, Linseisen J, Meisinger C. Inflammatory plasma proteins predict short-term mortality in patients with an acute myocardial infarction. *J Transl Med*. 2022;20(1):457.
205. Proteomics O. Olink® Flex – Tailored protein biomarker panels: Olink Proteomics; [updated 2025-07-29. Available from: <https://www.olink.com/products/olink-flex/>.
206. Maddaloni E NM, Shah SH, Holman RR. . Osteoprotegerin, Osteopontin, and Osteocalcin Are Associated With Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: Insights From EXSCEL. *Diabetes Care*. 2025;48(2):235-42.
207. Boyman O SJ. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. . *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):180-90.
208. Zeng H, Chi H. mTOR signaling in the differentiation and function of regulatory and effector T cells. *Curr Opin Immunol*. 2017;46:103-11.
209. Pereira FO, Frode TS, Medeiros YS. Evaluation of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2 soluble receptor, nitric oxide metabolites, and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(1):39062.
210. Leiria LO MM, Saad MJ. . Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation. *Metabolism*. 2015;64(2):172-81.
211. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med*. 2013;210(3):535-49.
212. Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, Clement K, Glickman JN, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med*. 2009;15(8):940-5.
213. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2018;2018:7457269.
214. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243-7.
215. Sinton MC, Kajimura S. From fat storage to immune hubs: the emerging role of adipocytes in coordinating the immune response to infection. *FEBS J*. 2025;292(8):1868-83.

216. Samario-Roman J, Larque C, Panico P, Ortiz-Huidobro RI, Velasco M, Escalona R, et al. NGF and Its Role in Immunoendocrine Communication during Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3).
217. Fiore M CG, Aloe L. . Nerve growth factor as a signaling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems. . *Rev Neurosci* 2009;133-45.
218. Sofroniew MV HC, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1217-81.
219. Robeva R, Elenkova A, Kirilov G, Zacharieva S. Plasma-free metanephrines, nerve growth factor, and renalase significance in patients with PCOS. *Endocrine.* 2023;81(3):602-12.
220. Lee S, Tong M, Hang S, Deochand C, de la Monte S. CSF and Brain Indices of Insulin Resistance, Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Early versus Late Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2013;3:128.
221. Ichimura-Shimizu M, Kurrey K, Miyata M, Dezawa T, Tsuneyama K, Kojima M. Emerging Insights into the Role of BDNF on Health and Disease in Periphery. *Biomolecules.* 2024;14(4).
222. Yamashita AS, Belchior T, Lira FS, Bishop NC, Wessner B, Rosa JC, et al. Regulation of Metabolic Disease-Associated Inflammation by Nutrient Sensors. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:8261432.
223. Lee SE, Kang SG, Choi MJ, Jung SB, Ryu MJ, Chung HK, et al. Growth Differentiation Factor 15 Mediates Systemic Glucose Regulatory Action of T-Helper Type 2 Cytokines. *Diabetes.* 2017;66(11):2774-88.
224. Paschoal VA AM, Belchior T, Magdalon J, Chimin P, Andrade ML, Ortiz-Silva M, Castro É, Yamashita AS, Rosa Neto JC, Câmara NO, Festuccia WT. . mTORC1 inhibition with rapamycin exacerbates adipose tissue inflammation in obese mice and dissociates macrophage phenotype from function. . *Immunobiology.* 2017;222(2):261-71.
225. Shafiei-Jahani P, Hurrell BP, Galle-Treger L, Helou DG, Howard E, Painter J, et al. DR3 stimulation of adipose resident ILC2s ameliorates type 2 diabetes mellitus. *Nat Commun.* 2020;11(1):4718.
226. Jiang LQ FN, Egan B, Sjögren RJ, Katayama M, Duque-Guimaraes D, Arner P, Zierath JR, Krook A. . Autocrine role of interleukin-13 on skeletal muscle glucose metabolism in type 2 diabetic patients involves microRNA let-7. . *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(11):359-66.
227. TA W. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. . *Nat Rev Immunol.* 2015;15(5):271-82.
228. Zhu M CW, Zhang T, Xiao L. . Research advance of interleukin 24. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology.* 2024;40(11):1024-8.
229. Hsiang CY CY, Ho TY. . Nuclear factor-kappaB bioluminescence imaging-guided transcriptomic analysis for the assessment of host-biomaterial interaction in vivo. . *Biomaterials.* 2009;30(17):3042-9.
230. Benbaibache H, Bounihi A, Saidi H, Koceir EA, Khan NA. Cardiometabolic Markers in Algerian Obese Subjects with and Without Type 2 Diabetes: Adipocytokine Imbalance as a Risk Factor. *J Clin Med.* 2025;14(5).
231. Mohammad IJ KS, Rafipour R, Aljwaid H, Hashemi S. . Evaluation of the relationship of cytokines concentrations tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and C-reactive protein in obese diabetics and obese non-diabetics: A comparative study. . *Biotechnol Appl Biochem* 2024;71(2):272-9.
232. Gupta A, Gupta P, Singh AK, Gupta V. Association of adipokines with insulin resistance and metabolic syndrome including obesity and diabetes. *GHM Open.* 2023;3(1):7-19.
233. Pedersen BK FM. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. . *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):457-65.
234. Akbari M H-ZV. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. . *Inflammopharmacology.* 2018;26(3):685-98.
235. Massague J. TGFbeta signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(10):616-30.
236. Wang HL, Wang L, Zhao CY, Lan HY. Role of TGF-Beta Signaling in Beta Cell Proliferation and Function in Diabetes. *Biomolecules.* 2022;12(3).
237. Qiao YC, Chen YL, Pan YH, Ling W, Tian F, Zhang XX, et al. Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(15):e6583.
238. Cai J ZY, Li X, Deng G, Han Y, Yuan F, Yi G, Xia X. . Liposomal Silybin Improves Glucose and Lipid Metabolisms in Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease via AMPK/TGF-β1/Smad Signaling. . *Tohoku J Exp Med* 2023;261(4):257-65.
239. Lee MW, Odegaard JI, Mukundan L, Qiu Y, Molofsky AB, Nussbaum JC, et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell.* 2015;160(1-2):74-87.
240. Li W, Li Y, Jin J. The essential function of IL-33 in metabolic regulation. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2020;52(7):768-75.
241. de Oliveira MFA, Talvani A, Rocha-Vieira E. IL-33 in obesity: where do we go from here? *Inflamm Res.* 2019;68(3):185-94.
242. Altara R GR, Mallat Z, Cataliotti A, Booz GW, Zouein FA. . Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis. *Cardiovasc Res.* 2018;114(12):1578-94.

243. Zhao XY ZL, Chen Z, Ji Y, Peng X, Qi L, Li S, Lin JD. The obesity-induced adipokine sST2 exacerbates adipose Treg and ILC2 depletion and promotes insulin resistance. *Sci Adv.* 2020;6(20).
244. Tu L, Yang L. IL-33 at the Crossroads of Metabolic Disorders and Immunity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:26.
245. Pereira MJ, Azim A, Hetty S, Nandi Jui B, Kullberg J, Lundqvist MH, et al. Interleukin-33 inhibits glucose uptake in human adipocytes and its expression in adipose tissue is elevated in insulin resistance and type 2 diabetes. *Cytokine.* 2023;161:156080.
246. Funcke JB ZV, El Hay MA, Debatin KM, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P. TNF-related apoptosis-inducing ligand promotes human preadipocyte proliferation via ERK1/2 activation. *FASEB J.* 2015;29(7):3065-75.
247. Bernardi S ZG, Tikellis C, Candido R, Fabris B, Secchiero P, Cooper ME, Thomas MC. TNF-related apoptosis-inducing ligand significantly attenuates metabolic abnormalities in high-fat-fed mice reducing adiposity and systemic inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(9):547-55.
248. Di Bartolo BA CJ, Bennett MR, Cartland S, Bao S, Tuch BE, Kavurma MM. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) protects against diabetes and atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice. *Diabetologia.* 2011;54(12):3157-67.
249. Zoller V, Funcke JB, Roos J, Dahlhaus M, Abd El Hay M, Holzmann K, et al. Trail (TNF-related apoptosis-inducing ligand) induces an inflammatory response in human adipocytes. *Sci Rep.* 2017;7(1):5691.
250. Aloe L RM, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. Nerve growth factor- from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med.* 2012;10(239).
251. Kang YE, Kim HJ, Shong M. Regulation of Systemic Glucose Homeostasis by T Helper Type 2 Cytokines. *Diabetes Metab J.* 2019;43(5):549-59.
252. Chen Z, Haus JM, DiPietro LA, Koh TJ, Minshall RD. Neutralization of excessive CCL28 improves wound healing in diabetic mice. *Front Pharmacol.* 2023;14:1087924.
253. Fioravante M, Bombassaro B, Ramalho AF, Dragano NR, Morari J, Solon C, et al. Inhibition of hypothalamic leukemia inhibitory factor exacerbates diet-induced obesity phenotype. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):178.
254. Nishimura S MI, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 2009;15(8):914-20.
255. Förster R SA, Breitfeld D, Kremmer E, Renner-Müller I, Wolf E, Lipp M. CCR7 Coordinates the Primary Immune Response by Establishing Functional Microenvironments in Secondary Lymphoid Organs. *Cell.* 1999.
256. Luther SA TH, Hyman PL, Farr AG, Cyster JG. Coexpression of the chemokines ELC and SLC by T zone stromal cells and deletion of the ELC gene in the plt/plt mouse. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(23):12694-9.
257. Comerford I H-LY, Bunting MD, Gregor C, Kara EE, McColl SR. A myriad of functions and complex regulation of the CCR7/CCL19/CCL21 chemokine axis in the adaptive immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(3):269-83.
258. Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011;22(3):121-30.
259. Kochumon S, Madhoun AA, Al-Rashed F, Azim R, Al-Ozairi E, Al-Mulla F, et al. Adipose tissue gene expression of CXCL10 and CXCL11 modulates inflammatory markers in obesity: implications for metabolic inflammation and insulin resistance. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820930902.
260. Herder C DE, Böni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 Pathway in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Complications. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26(10):551-63.
261. He W, Wang H, Yang G, Zhu L, Liu X. The Role of Chemokines in Obesity and Exercise-Induced Weight Loss. *Biomolecules.* 2024;14(9).
262. Ramirez-Carrozzi V SA, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J, Hackney J, Kim J, Zhou M, Lai J, Modrusan Z, Sai T, Lee W, Xu M, Caplazi P, Diehl L, de Voss J, Balazs M, Gonzalez L Jr, Singh H, Ouyang W, Pappu R. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol.* 2011;12(12):1159-66.
263. Chang SH, Dong C. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation. *Cell Signal.* 2011;23(7):1069-75.
264. TA. W. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2006;6(8):595-601.
265. Dubois S MJ, Waldmann TA, Tagaya Y. IL-15R α recycles and presents IL-15 In trans to neighboring cells. *Immunity.* 2002;17(5):537-47.

266. Barra NG RS, MacKenzie R, Werstuck G, Trigatti BL, Richards C, Holloway AC, Ashkar AA. . Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes. . *Obesity* (Silver Spring). 2010;18(8):1601-7.
267. Moore KW dWMR, Coffman RL, O'Garra A. . Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. . *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765.
268. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513-9.
269. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(3-4):222-31.
270. Van Coillie E VDJ, Opdenakker G. . The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. . *Cytokine Growth Factor Rev*. 1999;10(1):61-86.
271. Charo IF RR. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610-21.
272. Vignali D, Monti P. Targeting Homeostatic T Cell Proliferation to Control Beta-Cell Autoimmunity. *Curr Diab Rep*. 2016;16(5):40.
273. Mu W, Cheng XF, Liu Y, Lv QZ, Liu GL, Zhang JG, et al. Potential Nexus of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin Resistance Between Hepatic and Peripheral Tissues. *Front Pharmacol*. 2018;9:1566.
274. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1-2):22-40.
275. Herrero-Cervera A, Vinue A, Burks DJ, Gonzalez-Navarro H. Genetic inactivation of the LIGHT (TNFSF14) cytokine in mice restores glucose homeostasis and diminishes hepatic steatosis. *Diabetologia*. 2019;62(11):2143-57.
276. Lovric A, Graner M, Bjornson E, Arif M, Benfeitas R, Nyman K, et al. Characterization of different fat depots in NAFLD using inflammation-associated proteome, lipidome and metabolome. *Sci Rep*. 2018;8(1):14200.
277. Halvorsen B, Santilli F, Scholz H, Sahraoui A, Gulseth HL, Wium C, et al. LIGHT/TNFSF14 is increased in patients with type 2 diabetes mellitus and promotes islet cell dysfunction and endothelial cell inflammation in vitro. *Diabetologia*. 2016;59(10):2134-44.
278. Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity*. 2012;36(5):705-16.
279. CA. D. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. . *Annu Rev Immunol*. 2009;27:519-50.
280. Almog T, Kandel Kfir M, Levkovich H, Shlomai G, Barshack I, Stienstra R, et al. Interleukin-1alpha deficiency reduces adiposity, glucose intolerance and hepatic de-novo lipogenesis in diet-induced obese mice. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000650.
281. Collier JJ, Batdorf HM, Martin TM, Rohli KE, Burk DH, Lu D, et al. Pancreatic, but not myeloid-cell, expression of interleukin-1alpha is required for maintenance of insulin secretion and whole body glucose homeostasis. *Mol Metab*. 2021;44:101140.
282. Maquoi E MC, Colige A, Collen D, Lijnen HR. . Modulation of Adipose Tissue Expression of Murine Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors With Obesity. *Diabetes*. 2002;51(4):1093-101.
283. Chavey C, Mari B, Montheuol MN, Bonnafoos S, Anglard P, Van Obberghen E, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2003;278(14):11888-96.
284. Subramanian N, Tavira B, Hofwimmer K, Gutschmann B, Massier L, Abildgaard J, et al. Sex-specific regulation of IL-10 production in human adipose tissue in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:996954.
285. Lai HC, Chen PH, Tang CH, Chen LW. IL-10 Enhances the Inhibitory Effect of Adipose-Derived Stromal Cells on Insulin Resistance/Liver Gluconeogenesis by Treg Cell Induction. *Int J Mol Sci*. 2024;25(15).
286. Zhang Y, Wang W, Chen L, Wang H, Dong D, Zhu J, et al. Human adipose-derived multipotent stromal cells enriched with IL-10 modRNA improve diabetic wound healing: Trigger the macrophage phenotype shift. *Bioeng Transl Med*. 2025;10(1):e10711.
287. Stienstra R, Joosten LA, Koenen T, van Tits B, van Diepen JA, van den Berg SA, et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2010;12(6):593-605.
288. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011;17(2):179-88.
289. Esser N PN, Scheen AJ. . Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. . *Acta Clin Belg*. 2015;70(3):193-9.
290. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature*. 2015;519(7542):242-6.

291. Wensveen FM VS, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. . The "Big Bang" in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. . *Eur J Immunol*. 2015;45(9):2446-56.
292. Groom JR, Luster AD. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol Cell Biol*. 2011;89(2):207-15.
293. Bild DE BD, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR Jr, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. . Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871-81.
294. Wang Y MJ, Shan XY, Wang QJ, Ge KY. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. . *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:177-88.
295. Franceschi C GP, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90.
296. Vasan RS SL, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(11):1486-91.
297. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1925-31.
298. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *BMC Med*. 2015;13:1.
299. Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW, Topic Group 'Evaluating diagnostic t, et al. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med*. 2019;17(1):230.
300. Chicco D, Jurman G. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genomics*. 2020;21(1):6.
301. Alba AC AT, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, McGinn T, Guyatt G. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *Jama*. 2017;318(14):1377-84.
302. Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiol Behav*. 2018;187:20-3.
303. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020;63(3):453-61.
304. Donath MY SS. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107.
305. Ridker PM BJ, Cook NR, Rifai C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391-7.
306. Pickup JC MM, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system- association of acute-phase reactants and cytokines with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40(11).
307. PM R. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. . *Circulation*. 2003;107(3).
308. Shi GP SG, Grubb A, Ducharme A, Rhode LH, Lee RT, Ridker PM, Libby P, Chapman HA. . Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 1999;104(9).
309. Ardestani A, Lupse B, Kido Y, Leibowitz G, Maedler K. mTORC1 Signaling: A Double-Edged Sword in Diabetic beta Cells. *Cell Metab*. 2018;27(2):314-31.
310. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. *Front Immunol*. 2014;5:511.
311. Hofbauer LC BC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. . *J Bone Miner Res*. 2007;22(9):1317-28.
312. Schoppet M SR, Hofbauer LC, Shanahan CM. . Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating? . *Kidney Int*. 2008;73(4):384-90.
313. Morony S, Tintut Y, Zhang Z, Cattley RC, Van G, Dwyer D, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldl*^{-/-} mice. *Circulation*. 2008;117(3):411-20.
314. Dhore CR CJ, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, Tordoir JH, Spronk HM, Vermeer C, Daemen MJ. . Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):1998-2003.
315. Eller K, Kirsch A, Wolf AM, Sopper S, Tagwerker A, Stanzl U, et al. Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2011;60(11):2954-62.
316. Qin X, Jiang B, Zhang Y. 4E-BP1, a multifactor regulated multifunctional protein. *Cell Cycle*. 2016;15(6):781-6.
317. Trancikova A, Mamais A, Webber PJ, Stafa K, Tsika E, Glauser L, et al. Phosphorylation of 4E-BP1 in the mammalian brain is not altered by LRRK2 expression or pathogenic mutations. *PLoS One*. 2012;7(10):e47784.

318. Nagaraj S, Stankiewicz-Drogon A, Darzynkiewicz E, Wojda U, Grzela R. miR-483-5p orchestrates the initiation of protein synthesis by facilitating the decrease in phosphorylated Ser209eIF4E and 4E-BP1 levels. *Sci Rep.* 2024;14(1):4237.
319. Zhang XH ZY, Li HB, Hu CY, Wang N, Cao PP, Liao B, Lu X, Cui YH, Liu Z. . Overexpression of miR-125b, a novel regulator of innate immunity, in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):140-51.

8. Anhang

Tabelle Anhang 1: Prädiktive entzündungsassoziierte Proteinbiomarker stratifiziert nach metabolischen Risikophänotypen

A. Niedriges metabolisches Risiko (AUC: 0,7706; 10-fach kreuzvalidierte AUC: 0,6701)

Protein	Effektrichtung	Lambda ratio	Odds Ratio	Proteinname
Q13541 4E BP1	-	4,578	0,691	Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1
P60568 IL2	+	4,292	1,155	Interleukin-2 (IL-2)
P05113 IL5	+	4,098	1,166	Interleukin-5 (IL5)
P01138 Beta NGF	+	3,987	1,148	Beta-nerve growth factor (Beta-NGF)
P35225 IL13	+	3,285	1,094	Interleukin-13 (IL-13)
Q9NRJ3 CCL28	+	3,255	1,067	C-C motif chemokine 28 (CCL28)
P15018 LIF	+	3,255	1,148	Leukemia inhibitory factor (LIF)
Q16552 IL 17A	+	3,137	1,122	Interleukin-17A (IL-17A)
P21583 SCF	+	3,051	1,174	Stem cell factor (SCF)
P05231 IL6	-	2,996	0,913	Interleukin-6 (IL6)
Q9NYY1 IL 20	+	2,609	1,057	Interleukin-20 (IL-20)
P09341 CXCL1	+	2,585	1,135	C-X-C motif chemokine 1 (CXCL1)
Q9NZQ7 PD L1	-	2,446	0,910	Programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1)
Q8NFT8 DNER	+	2,357	1,089	Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor (DNER)
P10147 CCL3	-	2,230	0,907	C-C motif chemokine 3 (CCL3)
Q13007 IL 24	+	2,189	1,064	Interleukin-24 (IL-24)
P50591 TRAIL	-	2,130	0,886	TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)
P20783 NT 3	+	1,907	1,043	Neurotrophin-3 (NT-3)

p30203 CD6	-	1,821	0,947	T cell surface glycoprotein CD6 isoform (CD6)
Q9H5V8 CDCP1	-	1,739	0,971	CUB domain-containing protein 1 (CDCP1)
P14210 HGF	-	1,739	0,884	Hepatocyte growth factor (HGF)
P01137 LAPTGF beta 1	+	1,691	1,070	Latency-associated peptide transforming growth factor beta-1 (LAP TGF-beta-1)
O95750 FGF 19	+	1,615	1,047	Fibroblast growth factor 19 (FGF-19)
P42830 CXCL5	+	1,446	1,028	C-X-C motif chemokine 5 (CXCL5)
P00749 uPA	+	1,394	1,052	Urokinase-type plasminogen activator (uPA)
Q8IXJ6 SIRT2	+	1,331	1,110	SIR2-like protein 2 (SIRT2)
P28325 CST5	-	1,307	0,978	Cystatin D (CST5)
P01375 TNF	+	1,283	1,018	Tumor necrosis factor (TNF)
Q969D9 TSLP	-	1,271	0,971	Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)
Q07325 CXCL9	+	1,159	1,032	C-X-C motif chemokine 9 (CXCL9)
O95760 IL33	-	1,057	0,994	Interleukin-33 (IL-33)
Q9BZW8 CD244	-	1,047	0,996	Natural killer cell receptor 2B4 (CD244)
P00813 ADA	+	1,038	1,005	Adenosine Deaminase (ADA)
Q9GZV9 FGF 23	+	1,028	1,003	Fibroblast growth factor 23 (FGF-23)

B. Erhöhtes metaolisches Risiko (AUC: 0,7950; 10-fach kreuzvalidierte AUC: 0,7015)

Protein	Effektrichtung	Lambda ratio	Odds Ratio	Proteinname
Q13541 4E BP1	-	3,737	0,617	Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1
P60568 IL2	+	3,536	1,272	Interleukin-2 (IL-2)

P01732 CD8A	-	2,834	0,847	T-cell surface glycoprotein CD8 alpha chain (CD8A)
Q13007 IL 24	+	2,834	1,169	Interleukin-24 (IL-24)
P05231 IL6	-	2,732	0,893	Interleukin-6 (IL6)
Q9NZQ7 PD L1	-	2,609	0,945	Programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1)
P80511 EN RAGE	-	2,561	0,913	Protein S100-A12 (EN-RAGE)
O15169 AXIN1	+	2,169	1,427	Axin-1 (AXIN1)
Q99731 CCL19	-	1,997	0,918	C-C motif chemokine 19 (CCL19)
P02778 CXCL10	-	1,771	0,978	C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10)
P01375 TNF	+	1,723	1,076	Tumor necrosis factor (TNF)
P50591 TRAIL	-	1,645	0,964	TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)
O95760 IL33	+	1,600	1,047	Interleukin-33 (IL-33)
P20783 NT 3	+	1,514	1,024	Neurotrophin-3 (NT-3)
Q9P0M4 IL 17C	-	1,459	0,953	Interleukin-17C (IL-17C)
P01138 Beta NGF	+	1,459	1,029	Beta-nerve growth factor (Beta-NGF)
P35225 IL13	+	1,407	1,029	Interleukin-13 (IL-13)
Q13651 IL 10RA	+	1,283	1,022	Interleukin-10 receptor subunit alpha (IL-10RA)
P01137 LAPTGF beta 1	+	1,259	1,053	Latency-associated peptide transforming growth factor beta-1 (LAP TGF-beta-1)
P55773 CCL23	+	1,202	1,020	C-C motif chemokine 23 (CCL23)
P80075 MCP 2	-	1,170	0,977	Monocyte chemotactic protein 2 (MCP-2)
P05113 IL5	+	1,138	1,013	Interleukin-5 (IL5)
Q13261 IL 15RA	-	1,097	0,989	Interleukin-15 receptor subunit alpha (IL-15RA)

C. Hohes metabolisches Risiko (AUC: 0.7413; 10-fach kreuzvalidierte AUC: 0.6394)

Protein	Effektrichtung	Lambda ratio	Odds ratio	Proteinname
Q13541 4E BP1	-	5,113	0,653	Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1
P60568 IL2	+	5,020	1,055	Interleukin-2 (IL-2)
p30203 CD6	-	3,635	0,878	T cell surface glycoprotein CD6 isoform (CD6)
P05113 IL5	+	3,602	1,124	Interleukin-5 (IL5)
Q14116 IL18	-	3,569	0,925	Interleukin-18 (IL-18)
Q8NFT8 DNER	+	3,440	1,119	Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor (DNER)
O43557 TNFSF14	+	3,195	1,130	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 14 (TNFSF14)
P09341 CXCL1	+	2,996	1,056	C-X-C motif chemokine 1 (CXCL1)
P80511 EN RAGE	-	2,968	0,932	Protein S100-A12 (EN-RAGE)
P01137 LAP TGF beta 1	+	2,941	1,088	Latency-associated peptide transforming growth factor beta-1 (LAP TGF-beta-1)
P10147 CCL3	-	2,732	0,898	C-C motif chemokine 3 (CCL3)
P15018 LIF	+	2,732	1,075	Leukemia inhibitory factor (LIF)
O15169 AXIN1	+	2,633	1,117	Axin-1 (AXIN1)
O95750 FGF 19	+	2,609	1,123	Fibroblast growth factor 19 (FGF-19)
Q13007 IL 24	+	2,357	1,044	Interleukin-24 (IL-24)
P55773 CCL23	+	2,335	1,080	C-C motif chemokine 23 (CCL23)
P78423 CX3CL1	-	2,314	0,936	Fractalkine (CX3CL1)
P49771 Flt3L	-	2,169	0,943	Fms-related tyrosine kinase 3 ligand (Flt3L)

O15444 CCL25	-	2,149	0,938	C-C motif chemokine 25 (CCL25)
Q9NYY1 IL 20	+	2,091	1,035	Interleukin-20 (IL-20)
O95760 IL33	+	2,091	1,031	Interleukin-33 (IL-33)
P80098 MCP 3	-	2,053	0,962	Monocyte chemotactic protein 3 (MCP-3)
P80075 MCP 2	-	1,960	0,948	Monocyte chemotactic protein 2 (MCP-2)
Q8IXJ6 SIRT2	+	1,821	1,138	SIR2-like protein 2 (SIRT2)
Q9GZV9 FGF 23	+	1,804	1,056	Fibroblast growth factor 23 (FGF-23)
P05231 IL6	-	1,755	0,968	Interleukin-6 (IL6)
P01374 TNFB	+	1,739	1,061	TNF-beta (TNFB)
P01583 IL 1alpha	+	1,691	1,023	Interleukin-1 alpha (IL-1 alpha)
P50591 TRAIL	+	1,660	1,051	TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)
Q9BZW8 CD244	-	1,459	0,961	Natural killer cell receptor 2B4 (CD244)
P03956 MMP 1	+	1,446	1,026	Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)
P35225 IL13	+	1,446	1,015	Interleukin-13 (IL-13)
Q8N6P7 IL 22RA1	-	1,368	0,980	Interleukin-22 receptor subunit alpha-1 (IL-22 RA1)
Q969D9 TSLP	+	1,319	1,013	Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)
P22301 IL10	+	1,259	1,022	Interleukin-10 (IL10)
Q9P0M4 IL 17C	-	1,236	0,982	Interleukin-17C (IL-17C)
P00813 ADA	+	1,117	1,013	Adenosine Deaminase (ADA)
P42830 CXCL5	-	1,097	0,982	C-X-C motif chemokine 5 (CXCL5)
Q16552 IL 17A	-	1,038	0,997	Interleukin-17A (IL-17A)

Die Tabelle stellt entzündungsassoziierte Protein-Biomarker dar, die mit dem erstmaligen Auftreten von Prädiabetes bzw. Typ 2-Diabetes innerhalb eines 5-Jahres-Zeitraums in Verbindung stehen. Diese Marker wurden anhand von taillenumfangsbezogenen metabolischen Risikomodellen mittels LASSO-regulierter logistischer Regressionsanalysen ausgewählt. Dabei erfolgte eine Adjustierung der Regressionsmodelle für Alter, Geschlecht und Medikamenteneinnahme. Abkürzungen: AUC- Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Curve; CV-AUC- kreuzvalidierte AUC.

Tabelle Anhang 2: Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren (CVRF)

CVRF	Definition/Maßeinheit
Adipositas	Body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
Arterielle Hypertonie	Mittlerer systolischer Blutdruck von $\geq 140 \text{ mmHg}$ und/oder mittlerer diastolischer Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ In Ruhe in sitzender Position bei dreimaliger Messung nach 5, 8 und 11 Minuten (Mittelwert der 2. Und 3. Messung) oder Einnahme von Antihypertensiva in den letzten 2 Wochen (med. Akten, Medikamentenpackungen)
Typ 2- Diabetes Mellitus	Anhand der aktuellen Empfehlungen des National Institute for Health and Care Excellence, des International Expert Committee und der American Heart Association (55, 112, 115) wie folgt definiert: Teilnehmer mit HbA1c $\geq 6.5\%$ ($>48 \text{ mmol/mol}$), einer ärztlichen Diagnose von Typ 2- Diabetes oder Einnahme von antidiabetischen Medikamenten
Rauchen	Gelegentliches Rauchen und regelmäßiges, tägliches Rauchen
Dyslipidämie	Ärztliche Diagnose (medizinische Akten) oder LDL/HDL-Verhältnis > 3.5 oder ein Nüchternwert der Triglyceride $\geq 150 \text{ mg/dl}$
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt und/oder Apoplex	Mindestens ein Verwandter ersten Grades mit Myokardinfarkt oder Apoplex im Alter von ≤ 60 Jahren (Männer) oder ≤ 65 Jahren (Frauen)
HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c, HDL = High-density Lipoprotein Cholesterin, LDL = Low-density Lipoprotein Cholesterin	

Tabelle Anhang 3: STRING-Pfadanalysen, ergänzt durch biologische Prozesse (Gen-Ontologie, GO)

A. Niedriges metabolisches Risiko

term ID	term description	observed gene count	background gene count	strength	signal	false discovery rate	matching proteins in your network (labels)
GO:0050731	Positive regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	13	194	1,59	3,33	7,64e-14	TGFB1,HGF,IL2,IL5,LIF,IL13,TSLP,IL20,IL24,IL6,NTF3,TNF,KITLG
GO:0001934	Positive regulation of protein phosphorylation	17	747	1,12	1,87	1,82e-12	TGFB1,HGF,IL2,IL5,FGF23,LIF,FGF19,IL13,CD6,TSLP,IL20,NGF,IL24,IL6,NTF3,TNF,KITLG
GO:0045937	Positive regulation of phosphate metabolic process	18	912	1,06	1,72	1,90e-12	TGFB1,HGF,IL2,IL5,FGF23,LIF,FGF19,IL13,CD6,TSLP,IL20,CD244,NGF,IL24,IL6,NTF3,TNF,KITLG
GO:0002684	Positive regulation of immune	17	874	1,05	1,65	1,47e-11	TGFB1,IL2,IL5,LIF,IL13,CD6,TSLP,IL20,CD244,ADA,IL33,CD274,IL6,TNF,CCL3,KITLG,IL17A

	system process						
GO:0002696	Positive regulation of leukocyte activation	13	384	1,29	2,19	4,01e-11	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CD6,TSLP,ADA,IL33,CD274,IL6,TNF,CCL3,KITLG
GO:0008284	Positive regulation of cell population proliferation	17	945	1,02	1,55	4,01e-11	TGFB1,IL2,IL5,FGF23,LIF,FGF19,CXCL5,IL13,CD6,TSLP,ADA,CD274,IL24,IL6,NTF3,TNF,KITLG
GO:0071219	Cellular response to molecule of bacterial origin	11	205	1,49	2,65	4,01e-11	TGFB1,SIRT2,CXCL5,CD6,CXCL9,CD274,IL24,CXCL1,IL6,TNF,CCL3
GO:0009617	Response to bacterium	15	663	1,12	1,76	6,23e-11	TGFB1,SIRT2,FGF19,CXCL5,IL13,CD6,TSLP,CXCL9,CD274,IL24,CXCL1,IL6,TNF,CCL3,IL17A
GO:0002237	Response to molecule of bacterial origin	12	333	1,32	2,19	1,40e-10	TGFB1,SIRT2,CXCL5,IL13,CD6,CXCL9,CD274,IL24,CXCL1,IL6,TNF,CCL3
GO:0045597	Positive regulation of cell differentiation	16	876	1,02	1,53	1,40e-10	TGFB1,HGF,IL2,IL5,LIF,SIRT2,IL13,CXCL9,IL20,NGF,ADA,IL33,IL6,TNF,KITLG,IL17A

GO:0042531	Positive regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein	8	65	1,85	3,14	1,95e-10	IL2,LIF,IL13,TSLP,IL20,IL24,IL6,TNF
GO:0001819	Positive regulation of cytokine production	13	482	1,19	1,87	3,16e-10	TGFB1,HGF,IL2,IL13,CD6,TSLP,CD244,IL33,CD274,IL6,TNF,CCL3,IL17A
GO:0071222	Cellular response to lipopolysaccharide	10	195	1,47	2,43	4,74e-10	TGFB1,CXCL5,CD6,CXCL9,CD274,IL24,CXCL1,IL6,TNF,CCL3
GO:0032496	Response to lipopolysaccharide	11	314	1,31	2,03	1,42e-09	TGFB1,CXCL5,IL13,CD6,CXCL9,CD274,IL24,CXCL1,IL6,TNF,CCL3
GO:0002763	Positive regulation of myeloid leukocyte differentiation	7	58	1,84	2,77	4,39e-09	TGFB1,IL5,LIF,IL20,TNF,KITLG,IL17A
GO:1902107	Positive regulation of leukocyte differentiation	9	181	1,46	2,2	6,78e-09	TGFB1,IL2,IL5,LIF,IL20,ADA,TNF,KITLG,IL17A

GO:0070663	Regulation of leukocyte proliferation	10	271	1,33	1,98	7,17e-09	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CD6,ADA,IL33,CD274,IL6,KITLG
GO:0002700	Regulation of production of molecular mediator of immune response	9	189	1,44	2,15	8,75e-09	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CD244,IL33,IL6,TNF,IL17A
GO:0002761	Regulation of myeloid leukocyte differentiation	8	123	1,58	2,34	1,12e-08	TGFB1,IL5,LIF,IL20,TNF,CCL3,KITLG,IL17A
GO:0006954	Inflammatory response	12	538	1,11	1,55	1,39e-08	TGFB1,IL5,CXCL5,IL13,CD6,CXCL9,IL33,CXCL1,IL6,TNF,CCL3,IL17A
GO:0002637	Regulation of immunoglobulin production	7	76	1,73	2,47	1,92e-08	TGFB1,IL2,IL5,IL13,IL33,IL6,TNF
GO:0002702	Positive regulation of production of molecular mediator of immune response	8	135	1,54	2,22	2,08e-08	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CD244,IL33,IL6,IL17A

GO:1902105	Regulation of leukocyte differentiation	10	315	1,26	1,79	2,50e-08	TGFB1,IL2,IL5,LIF,IL20,ADA,TNF,CCL3,KITLG,IL17A
GO:0050671	Positive regulation of lymphocyte proliferation	8	147	1,5	2,12	3,71e-08	IL2,IL5,IL13,CD6,ADA,CD274,IL6,KITLG
GO:0050670	Regulation of lymphocyte proliferation	9	242	1,33	1,84	5,74e-08	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CD6,ADA,CD274,IL6,KITLG
GO:0050900	Leukocyte migration	9	249	1,32	1,81	7,07e-08	CXCL5,CXCL9,ADA,CXCL1,IL6,TNF,CCL3,KITLG,IL17A
GO:0031347	Regulation of defense response	12	638	1,04	1,35	7,51e-08	HGF,IL2,SIRT2,IL13,TSLP,IL20,ADA,IL33,IL6,TNF,CCL3,IL17A
GO:0050727	Regulation of inflammatory response	10	371	1,19	1,59	9,57e-08	HGF,IL2,IL13,TSLP,IL20,ADA,IL33,IL6,TNF,CCL3
GO:0071396	Cellular response to lipid	11	502	1,1	1,45	9,57e-08	TGFB1,FGF23,CXCL5,CD6,CXCL9,CD274,IL24,CXCL1,IL6,TNF,CCL3
GO:0002699	Positive regulation of immune effector process	9	264	1,3	1,74	1,08e-07	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CD244,IL33,IL6,TNF,IL17A

GO:0002639	Positive regulation of immunoglobulin production	6	53	1,82	2,34	1,17e-07	TGFB1,IL2,IL5,IL13,IL33,IL6
GO:0001775	Cell activation	12	693	1,0	1,26	1,75e-07	TGFB1,IL2,IL13,CD6,CD244,ADA,IL33,IL6,TNF,CCL3,KITLG,IL17A
GO:0045321	Leukocyte activation	11	574	1,05	1,3	3,45e-07	TGFB1,IL2,IL13,CD6,CD244,ADA,IL33,IL6,TNF,CCL3,KITLG
GO:0032103	Positive regulation of response to external stimulus	10	453	1,11	1,37	5,53e-07	TGFB1,IL2,TSLP,PLAU,IL33,IL6,NTF3,TNF,CCL3,IL17A
GO:0097529	Myeloid leukocyte migration	7	138	1,47	1,81	6,87e-07	CXCL5,CXCL9,CXCL1,IL6,CCL3,KITLG,IL17A
GO:0051251	Positive regulation of lymphocyte activation	9	336	1,19	1,47	7,33e-07	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CD6,ADA,CD274,IL6,KITLG
GO:0002685	Regulation of leukocyte migration	8	231	1,3	1,6	8,35e-07	TGFB1,CCL28,ADA,IL33,IL6,TNF,CCL3,KITLG
GO:0033135	Regulation of peptidyl-serine	7	143	1,45	1,78	8,35e-07	TGFB1,HGF,LIF,NGF,IL6,NTF3,TNF

	phosphorylation						
GO:0043410	Positive regulation of MAPK cascade	10	481	1,08	1,31	9,08e-07	TGFB1,HGF,FGF23,LIF,FGF19,IL6,NTF3,TNF,CCL3,KITLG
GO:0045785	Positive regulation of cell adhesion	10	485	1,08	1,3	9,73e-07	TGFB1,IL2,LIF,CD6,CCL28,ADA,CD274,IL6,TNF,KITLG
GO:1904892	Regulation of receptor signaling pathway via STAT	6	85	1,61	1,88	1,35e-06	TGFB1,IL5,TSLP,IL24,IL6,TNF
GO:1903037	Regulation of leukocyte cell-cell adhesion	9	368	1,15	1,38	1,42e-06	TGFB1,IL2,CD6,CCL28,ADA,CD274,IL6,TNF,KITLG
GO:0019221	Cytokine-mediated signaling pathway	9	369	1,15	1,37	1,44e-06	IL5,CXCL5,CXCL9,IL33,CXCL1,IL6,TNF,CCL3,IL17A
GO:0032733	Positive regulation of interleukin-10 production	5	40	1,86	2,02	1,71e-06	HGF,IL13,TSLP,CD274,IL6

GO:0050871	Positive regulation of B cell activation	6	92	1,58	1,81	1,99e-06	TGFB1,IL2,IL5,IL13,ADA,IL6
GO:1903039	Positive regulation of leukocyte cell-cell adhesion	8	274	1,23	1,43	2,60e-06	TGFB1,IL2,CD6,ADA,CD274,IL6,TNF,KITLG
GO:0002822	Regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	7	179	1,36	1,56	3,16e-06	TGFB1,IL2,ADA,IL33,CD274,IL6,TNF
GO:0014013	Regulation of gliogenesis	6	101	1,54	1,72	3,21e-06	TGFB1,LIF,SIRT2,IL33,IL6,TNF

GO:0150078	Positive regulation of neuroinflammatory response	4	15	2,19	2,05	3,40e-06	IL33,IL6,TNF,CCL3
GO:1904894	Positive regulation of receptor signaling pathway via STAT	5	49	1,77	1,86	3,98e-06	TGFB1,IL5,TSLP,IL6,TNF
GO:0002683	Negative regulation of immune system process	9	433	1,08	1,21	4,92e-06	TGFB1,IL2,CCL28,ADA,IL33,CD274,TNF,CCL3, KITLG
GO:0002824	Positive regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors	6	110	1,5	1,65	4,98e-06	TGFB1,IL2,ADA,CD274,IL6,TNF

	built from immunoglobulin superfamily domains						
GO:0033138	Positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation	6	110	1,5	1,65	4,98e-06	TGFB1,LIF,NGF,IL6,NTF3,TNF
GO:0010720	Positive regulation of cell development	8	304	1,18	1,33	5,17e-06	TGFB1,IL5,LIF,SIRT2,NGF,IL33,IL6,TNF
GO:0097191	Extrinsic apoptotic signaling pathway	6	113	1,49	1,62	5,60e-06	TGFB1,IL2,NGF,IL33,TNF,KITLG
GO:0060326	Cell chemotaxis	7	210	1,29	1,4	8,09e-06	HGF,CXCL5,CCL28,CXCL9,CXCL1,IL6,CCL3

B. Erhöhtes metabolisches Risiko

term ID	term description	observed gene count	background gene count	strength	signal	false discovery rate	matching proteins in your network (labels)
----------------	-------------------------	----------------------------	------------------------------	-----------------	---------------	-----------------------------	---

GO:0006954	Inflammatory response	12	538	1,28	1,99	1,05e-09	TGFB1,IL5,IL17C,IL13,CXCL10,CCL19,S100A12,IL33,CCL8,IL6,TNF,CCL23
GO:0034097	Response to cytokine	13	804	1,14	1,64	2,35e-09	IL10RA,IL5,IL13,CXCL10,CCL19,IL33,CD274,IL24,CCL8,IL15RA,IL6,TNF,CCL23
GO:0002684	Positive regulation of immune system process	13	874	1,11	1,55	4,17e-09	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CXCL10,CCL19,IL33,CD274,CCL8,IL15RA,IL6,CD8A,TNF
GO:0002637	Regulation of immunoglobulin production	7	76	1,9	2,98	6,57e-09	TGFB1,IL2,IL5,IL13,IL33,IL6,TNF
GO:0019221	Cytokine-mediated signaling pathway	10	369	1,37	2,07	6,97e-09	IL10RA,IL5,CXCL10,CCL19,IL33,CCL8,IL15RA,IL6,TNF,CCL23
GO:0071345	Cellular response to cytokine stimulus	12	711	1,16	1,64	6,97e-09	IL10RA,IL5,IL13,CXCL10,CCL19,IL33,IL24,CCL8,IL15RA,IL6,TNF,CCL23
GO:0002696	Positive regulation of leukocyte activation	10	384	1,35	2,02	8,58e-09	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CCL19,IL33,CD274,IL15RA,IL6,TNF
GO:0001934	Positive regulation of	12	747	1,14	1,59	8,70e-09	TGFB1,IL2,IL5,AXIN1,IL13,CCL19,S100A12,NGF,IL24,IL6,NTF3,TNF

	protein phosphorylation						
GO:007063	Regulation of leukocyte proliferation	9	271	1,45	2,21	1,17e-08	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CCL19,IL33,CD274,CCL8,IL6
GO:0050731	Positive regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	8	194	1,55	2,3	2,96e-08	TGFB1,IL2,IL5,IL13,IL24,IL6,NTF3,TNF
GO:0002639	Positive regulation of immunoglobulin production	6	53	1,99	2,85	3,36e-08	TGFB1,IL2,IL5,IL13,IL33,IL6
GO:0001775	Cell activation	11	693	1,13	1,51	5,49e-08	TGFB1,IL2,IL13,CXCL10,CCL19,S100A12,IL33,IL15RA,IL6,CD8A,TNF
GO:0045321	Leukocyte activation	10	574	1,17	1,52	1,74e-07	TGFB1,IL2,IL13,CCL19,S100A12,IL33,IL15RA,IL6,CD8A,TNF
GO:0002699	Positive regulation of immune effector process	8	264	1,41	1,92	1,95e-07	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CCL19,IL33,IL6,TNF

GO:1904892	Regulation of receptor signaling pathway via STAT	6	85	1,78	2,36	2,82e-07	TGFB1,IL10RA,IL5,IL24,IL6,TNF
GO:0032103	Positive regulation of response to external stimulus	9	453	1,23	1,57	4,09e-07	TGFB1,IL2,CXCL10,CCL19,S100A12,IL33,IL6,NTF3,TNF
GO:0002822	Regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	7	179	1,52	2,01	4,27e-07	TGFB1,IL2,CCL19,IL33,CD274,IL6,TNF
GO:0032496	Response to lipopolysaccharide	8	314	1,34	1,72	5,75e-07	TGFB1,IL10RA,IL13,CXCL10,CD274,IL24,IL6,TNF

GO:0043410	Positive regulation of MAPK cascade	9	481	1,2	1,51	6,06e-07	TGFB1,AXIN1,CCL19,S100A12,CCL8,IL6,NTF3,TNF,CCL23
GO:0002548	Monocyte chemotaxis	5	43	2,0	2,43	6,52e-07	CCL19,S100A12,CCL8,IL6,CCL23
GO:0008284	Positive regulation of cell population proliferation	11	945	1,0	1,18	7,26e-07	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CXCL10,CCL19,CD274,IL24,IL6,NTF3,TNF
GO:0050778	Positive regulation of immune response	9	502	1,19	1,46	7,92e-07	TGFB1,IL2,IL13,CCL19,IL33,CD274,IL6,CD8A,TNF
GO:0008285	Negative regulation of cell population proliferation	10	713	1,08	1,3	8,13e-07	TGFB1,IL2,NGF,IL33,CD274,IL24,CCL8,IL6,TNF,CCL23
GO:0051251	Positive regulation of lymphocyte activation	8	336	1,31	1,65	8,13e-07	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CCL19,CD274,IL15RA,IL6
GO:0033138	Positive regulation of peptidyl-serine	6	110	1,67	2,11	8,28e-07	TGFB1,AXIN1,NGF,IL6,NTF3,TNF

	phosphorylation						
GO:1904894	Positive regulation of receptor signaling pathway via STAT	5	49	1,94	2,33	9,95e-07	TGFB1,IL10RA,IL5,IL6,TNF
GO:0043406	Positive regulation of MAP kinase activity	6	116	1,65	2,06	1,07e-06	TGFB1,AXIN1,CCL19,S100A12,NTF3,TNF
GO:0071674	Mononuclear cell migration	6	116	1,65	2,06	1,07e-06	CXCL10,CCL19,S100A12,CCL8,IL6,CCL23
GO:0002685	Regulation of leukocyte migration	7	231	1,41	1,74	1,61e-06	TGFB1,CXCL10,CCL19,IL33,CCL8,IL6,TNF
GO:0050670	Regulation of lymphocyte proliferation	7	242	1,39	1,69	2,08e-06	TGFB1,IL2,IL5,IL13,CCL19,CD274,IL6
GO:0050900	Leukocyte migration	7	249	1,38	1,67	2,36e-06	CXCL10,CCL19,S100A12,CCL8,IL6,TNF,CCL23
GO:0097529	Myeloid leukocyte migration	6	138	1,57	1,89	2,44e-06	CXCL10,CCL19,S100A12,CCL8,IL6,CCL23

GO:0042531	Positive regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein	5	65	1,82	2,08	2,95e-06	IL2,IL13,IL24,IL6,TNF
GO:0050671	Positive regulation of lymphocyte proliferation	6	147	1,54	1,82	3,34e-06	IL2,IL5,IL13,CCL19,CD274,IL6
GO:0030595	Leukocyte chemotaxis	6	149	1,54	1,81	3,57e-06	CXCL10,CCL19,S100A12,CCL8,IL6,CCL23
GO:0002687	Positive regulation of leukocyte migration	6	151	1,53	1,8	3,76e-06	TGFB1,CXCL10,CCL19,CCL8,IL6,TNF
GO:0009617	Response to bacterium	9	663	1,07	1,19	5,45e-06	TGFB1,IL10RA,IL13,CXCL10,S100A12,CD274,IL24,IL6,TNF
GO:0046425	Regulation of receptor signaling pathway via JAK-STAT	5	78	1,74	1,93	6,12e-06	IL10RA,IL5,IL24,IL6,TNF
GO:0030593	Neutrophil chemotaxis	5	80	1,73	1,91	6,69e-06	CXCL10,CCL19,S100A12,CCL8,CCL23

GO:0001819	Positive regulation of cytokine production	8	482	1,15	1,28	7,67e-06	TGFB1,IL2,IL13,CCL19,IL33,CD274,IL6,TNF
GO:1902107	Positive regulation of leukocyte differentiation	6	181	1,45	1,62	9,16e-06	TGFB1,IL2,IL5,CCL19,IL15RA,TNF

C. Hohes metabolisches Risiko

term ID	term description	observed gene count	background gene count	strength	signal	false discovery rate	matching proteins in your network (labels)
GO:0006955	Immune response	25	1321	1,03	1,85	8,41e-18	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL5,TNFSF10,LIF,SIRT2,IL1A,IL18,IL13,CD6,TSLP,CD244,S100A12,CCL7,IL33,CCL25,CCL8,CXCL1,IL6,LTA,IL10,TNFSF14,CCL3,CCL23
GO:0002684	Positive regulation of immune system process	20	874	1,11	2,0	4,12e-15	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL5,LIF,IL1A,IL18,IL13,CD6,TSLP,IL20,CD244,CCL7,IL33,CCL8,IL6,LTA,IL10,TNFSF14,CCL3
GO:0006954	Inflammatory response	17	538	1,25	2,4	1,51e-14	CX3CL1,TGFB1,IL5,IL1A,IL18,IL13,CD6,S100A12,CCL7,IL33,CCL25,CCL8,CXCL1,IL6,IL10,CCL3,CCL23

GO:0098542	Defense response to other organism	19	989	1,03	1,69	5,07e-13	CX3CL1,TGFB1,SIRT2,IL22RA1,IL18,CD6,TSLP,CD244,S100A12,CCL7,IL33,CCL25,CCL8,CXCL1,IL6,LTA,IL10,CCL3,CCL23
GO:0030595	Leukocyte chemotaxis	11	149	1,62	3,15	2,05e-12	CX3CL1,S100A12,CCL7,CCL25,CCL8,CXCL1,IL6,IL10,TNFSF14,CCL3,CCL23
GO:0009617	Response to bacterium	16	663	1,13	1,88	5,62e-12	TGFB1,SIRT2,IL1A,IL22RA1,IL18,FGF19,IL13,CD6,TSLP,S100A12,IL24,CXCL1,IL6,LTA,IL10,CCL3
GO:0071345	Cellular response to cytokine stimulus	16	711	1,1	1,78	1,41e-11	CX3CL1,IL5,FGF23,IL1A,IL22RA1,IL18,IL13,CCL7,IL33,CCL25,IL24,CCL8,CXCL1,IL6,CCL3,CCL23
GO:0002548	Monocyte chemotaxis	8	43	2,02	3,64	1,63e-11	CX3CL1,S100A12,CCL7,CCL25,CCL8,IL6,CCL3,CCL23
GO:0001819	Positive regulation of cytokine production	14	482	1,21	2,02	2,74e-11	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL1A,IL18,IL13,CD6,TSLP,CD244,IL33,IL6,LTA,IL10,CCL3
GO:0001934	Positive regulation of protein phosphorylation	16	747	1,08	1,71	2,74e-11	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL5,FGF23,LIF,AXIN1,IL18,FGF19,IL13,CD6,TSLP,IL20,S100A12,IL24,IL6

GO:0019221	Cytokine-mediated signaling pathway	13	369	1,3	2,22	2,74e-11	CX3CL1,IL5,IL1A,IL22RA1,IL18,CCL7,IL33,CCL25,CCL8,CXCL1,IL6,CCL3,CCL23
GO:0043410	Positive regulation of MAPK cascade	14	481	1,21	2,02	2,74e-11	CX3CL1,TGFB1,FGF23,LIF,AXIN1,IL1A,FGF19,S100A12,CCL7,CCL25,CCL8,IL6,CCL3,CCL23
GO:0045937	Positive regulation of phosphate metabolic process	17	912	1,02	1,57	2,74e-11	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL5,FGF23,LIF,AXIN1,IL18,FGF19,IL13,CD6,TSLP,IL20,CD244,S100A12,IL24,IL6
GO:0002696	Positive regulation of leukocyte activation	13	384	1,28	2,17	3,53e-11	TGFB1,IL2,IL5,IL1A,IL18,IL13,CD6,TSLP,IL33,IL6,IL10,TNFSF14,CCL3
GO:0008284	Positive regulation of cell population proliferation	17	945	1,01	1,53	4,06e-11	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL5,FGF23,LIF,IL1A,IL18,FGF19,IL13,CD6,TSLP,IL24,IL6,LTA,IL10,FLT3LG

GO:0002237	Response to molecule of bacterial origin	12	333	1,31	2,16	1,43e-10	TGFB1,SIRT2,IL1A,IL18,IL13,CD6,IL24,CXCL1,IL6,LTA,IL10,CCL3
GO:0042531	Positive regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein	8	65	1,84	3,12	1,77e-10	IL2,LIF,IL18,IL13,TSLP,IL20,IL24,IL6
GO:0071674	Mononuclear cell migration	9	116	1,64	2,79	2,41e-10	CX3CL1,S100A12,CCL7,CCL25,CCL8,IL6,TNFSF14,CCL3,CCL23
GO:0002694	Regulation of leukocyte activation	14	601	1,12	1,72	2,76e-10	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL5,IL1A,IL18,IL13,CD6,TSLP,IL33,IL6,IL10,TNFSF14,CCL3
GO:0070663	Regulation of leukocyte proliferation	11	271	1,36	2,22	3,67e-10	TGFB1,IL2,IL5,IL1A,IL18,IL13,CD6,IL33,CCL8,IL6,IL10
GO:0050727	Regulation of	12	371	1,26	2,01	3,76e-10	CX3CL1,IL2,IL18,IL13,TSLP,IL20,S100A12,IL33,IL6,LTA,IL10,CCL3

	inflammatory response						
GO:0050731	Positive regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	10	194	1,46	2,41	4,51e-10	TGFB1,IL2,IL5,LIF,IL18,IL13,TSLP,IL20,IL24,IL6
GO:0030593	Neutrophil chemotaxis	8	80	1,75	2,86	6,30e-10	CX3CL1,S100A12,CCL7,CCL25,CCL8,CXCL1,CCL3,CCL23
GO:0002702	Positive regulation of production of molecular mediator of immune response	9	135	1,57	2,58	7,04e-10	TGFB1,IL2,IL5,IL18,IL13,CD244,IL33,IL6,IL10
GO:0071219	Cellular response to molecule	10	205	1,44	2,33	7,04e-10	TGFB1,SIRT2,IL1A,IL18,CD6,IL24,CXCL1,IL6,IL10,CCL3

	of bacterial origin						
GO:0097529	Myeloid leukocyte migration	9	138	1,56	2,55	8,09e-10	CX3CL1,S100A12,CCL7,CCL25,CCL8,CXCL1,IL6,CCL3,CCL23
GO:0070372	Regulation of ERK1 and ERK2 cascade	11	299	1,32	2,08	8,41e-10	CX3CL1,TGFB1,FGF23,LIF,IL1A,FGF19,CCL7,CCL25,CCL8,CCL3,CCL23
GO:0070374	Positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	10	213	1,42	2,28	9,04e-10	CX3CL1,TGFB1,FGF23,IL1A,FGF19,CCL7,CCL25,CCL8,CCL3,CCL23
GO:0050729	Positive regulation of inflammatory response	9	145	1,54	2,49	1,10e-09	CX3CL1,IL2,IL18,TSLP,S100A12,IL33,IL6,LTA,CCL3
GO:0032496	Response to lipopolysaccharide	11	314	1,29	2,01	1,29e-09	TGFB1,IL1A,IL18,IL13,CD6,IL24,CXCL1,IL6,LTA,IL10,CCL3
GO:0048247	Lymphocyte	7	51	1,89	2,92	1,70e-09	CX3CL1,CCL7,CCL25,CCL8,TNFSF14,CCL3,CCL23

	chemotaxis						
GO:0002685	Regulation of leukocyte migration	10	231	1,39	2,17	1,75e-09	CX3CL1,TGFB1,IL1A,CCL7,IL33,CCL25,CCL8,IL6,TNFSF14,CCL3
GO:0045321	Leukocyte activation	13	574	1,11	1,62	2,01e-09	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL18,IL13,CD6,CD244,S100A12,IL33,IL6,IL10,TNFSF14,CCL3
GO:0002639	Positive regulation of immunoglobulin production	7	53	1,87	2,87	2,06e-09	TGFB1,IL2,IL5,IL13,IL33,IL6,IL10
GO:0032103	Positive regulation of response to external stimulus	12	453	1,17	1,74	2,48e-09	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL18,TSLP,S100A12,CCL7,IL33,IL6,LTA,TNFSF14,CCL3
GO:0002699	Positive regulation of immune effector process	10	264	1,33	1,99	5,45e-09	TGFB1,IL2,IL5,IL18,IL13,CD244,IL33,IL6,LTA,IL10

GO:0031347	Regulation of defense response	13	638	1,06	1,49	6,49e-09	CX3CL1,IL2,SIRT2,IL18,IL13,TSLP,IL20,S100A12,IL33,IL6,LTA,IL10,CCL3
GO:0071222	Cellular response to lipopolysaccharide	9	195	1,41	2,09	1,09e-08	TGFB1,IL1A,IL18,CD6,IL24,CXCL1,IL6,IL10,CCL3
GO:0008285	Negative regulation of cell population proliferation	13	713	1,01	1,36	2,30e-08	TGFB1,IL2,LIF,SIRT2,IL1A,IL33,IL24,CCL8,CXCL1,IL6,LTA,IL10,CCL23
GO:0070098	Chemokine-mediated signaling pathway	7	82	1,68	2,37	2,87e-08	CX3CL1,CCL7,CCL25,CCL8,CXCL1,CCL3,CCL23
GO:0002687	Positive regulation of leukocyte migration	8	151	1,47	2,07	4,39e-08	CX3CL1,TGFB1,IL1A,CCL7,CCL8,IL6,TNFSF14,CCL3
GO:0051251	Positive regulation	10	336	1,22	1,69	4,47e-08	TGFB1,IL2,IL5,IL1A,IL18,IL13,CD6,IL6,IL10,TNFSF14

	of lymphocyte activation						
GO:0050670	Regulation of lymphocyte proliferation	9	242	1,32	1,82	5,64e-08	TGFB1,IL2,IL5,IL1A,IL18,IL13,CD6,IL6,IL10
GO:0045785	Positive regulation of cell adhesion	11	485	1,11	1,47	7,47e-08	CX3CL1,TGFB1,IL2,LIF,IL1A,IL18,CD6,CCL25,IL6,IL10,TNFSF14
GO:0043030	Regulation of macrophage activation	6	58	1,77	2,24	1,80e-07	CX3CL1,IL13,IL33,IL6,IL10,CCL3
GO:0022409	Positive regulation of cell-cell adhesion	9	322	1,2	1,49	5,51e-07	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL1A,IL18,CD6,IL6,IL10,TNFSF14
GO:0150077	Regulation of neuroinfla	5	34	1,92	2,14	8,47e-07	CX3CL1,IL18,IL33,IL6,CCL3

	mmatory response						
GO:0022407	Regulation of cell-cell adhesion	10	480	1,07	1,29	1,00e-06	CX3CL1,TGFB1,IL2,IL1A,IL18,CD6,CCL25,IL6,IL10,TNFSF14
GO:0050671	Positive regulation of lymphocyte proliferation	7	147	1,43	1,73	1,00e-06	IL2,IL5,IL1A,IL18,IL13,CD6,IL6
GO:0002274	Myeloid leukocyte activation	7	150	1,42	1,71	1,13e-06	CX3CL1,TGFB1,IL18,IL13,S100A12,IL33,CCL3
GO:0048661	Positive regulation of smooth muscle cell proliferation	6	85	1,6	1,86	1,33e-06	CX3CL1,TGFB1,IL18,IL13,IL6,IL10
GO:1904892	Regulation of receptor signaling	6	85	1,6	1,86	1,33e-06	TGFB1,IL5,TSLP,IL24,IL6,IL10

	pathway via STAT						
GO:0071396	Cellular response to lipid	10	502	1,05	1,24	1,42e-06	TGFB1,FGF23,IL1A,IL18,CD6,IL24,CXCL1,IL6,IL10,CCL3
GO:1903037	Regulation of leukocyte cell-cell adhesion	9	368	1,14	1,35	1,53e-06	TGFB1,IL2,IL1A,IL18,CD6,CCL25,IL6,IL10,TNFSF14
GO:0050871	Positive regulation of B cell activation	6	92	1,56	1,79	1,97e-06	TGFB1,IL2,IL5,IL13,IL6,IL10
GO:0071347	Cellular response to interleukin-1	6	98	1,54	1,73	2,76e-06	CX3CL1,CCL7,CCL25,CCL8,CCL3,CCL23
GO:0002822	Regulation of adaptive immune response based on somatic recombina	7	179	1,34	1,54	3,25e-06	TGFB1,IL2,IL18,IL33,IL6,LTA,IL10

	tion of immune receptors built from immunoglo bulin superfamil y domains						
GO:0014013	Regulation of gliogenesi s	6	101	1,52	1,71	3,25e-06	TGFB1,LIF,SIRT2,IL33,IL6,LTA
GO:0150078	Positive regulation of neuroinfla mmatory response	4	15	2,18	2,04	3,25e-06	IL18,IL33,IL6,CCL3
GO:1902107	Positive regulation of leukocyte differentiati on	7	181	1,34	1,53	3,44e-06	TGFB1,IL2,IL5,LIF,IL18,IL20,IL10
GO:1904894	Positive regulation	5	49	1,76	1,85	3,84e-06	TGFB1,IL5,TSLP,IL6,IL10

	of receptor signaling pathway via STAT						
GO:0071346	Cellular response to interferon-gamma	6	105	1,51	1,67	3,87e-06	CX3CL1,CCL7,CCL25,CCL8,CCL3,CCL23
GO:0042129	Regulation of T cell proliferation	7	187	1,32	1,5	4,16e-06	TGFB1,IL2,IL1A,IL18,CD6,IL6,IL10
GO:0048245	Eosinophil chemotaxis	4	17	2,12	1,97	4,73e-06	CX3CL1,CCL7,CCL8,CCL3
GO:0010720	Positive regulation of cell development	8	304	1,17	1,31	5,54e-06	CX3CL1,TGFB1,IL5,LIF,SIRT2,IL33,IL6,LTA
GO:1902105	Regulation of leukocyte differentiation	8	315	1,16	1,28	7,06e-06	TGFB1,IL2,IL5,LIF,IL18,IL20,IL10,CCL3

GO:0032649	Regulation of interferon-gamma production	6	120	1,45	1,55	7,78e-06	IL2,IL18,CD244,IL33,LTA,IL10
-------------------	---	---	-----	------	------	----------	------------------------------

STRING-Netzwerkanalysen der proteinspezifischen metabolischen Risikokategorien mit funktioneller Anreicherung für biologische Prozesse (laut Gen-Ontologie), basierend auf einem Anreicherungseffekt von ≥ 1 , einer Fehlerrate bei mehrfachen Testungen (False Discovery Rate) von $< 5 \times 10^{-2}$ und einem hohen Mindestwert für die erforderliche Interaktionszuverlässigkeit (Confidence Score) von 0,700;

O gene count (original gene count)= Anzahl der ursprünglich identifizierten Gene,

BG gene count (background gene count)= Anzahl der Gene im Hintergrundreferenzdaten

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Philipp Wild für die Möglichkeit, diese Arbeit im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie anfertigen zu dürfen, sowie für seine fachliche Unterstützung und die wertvollen wissenschaftlichen Impulse.

Herrn Dr. Thomas Köck danke ich sehr herzlich für die engagierte Betreuung, die ausgezeichnete wissenschaftliche Anleitung und seine stetige Hilfsbereitschaft während der gesamten Anfertigung dieser Dissertation. Seine Anregungen und sein kritisches Feedback haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Centrums für Thrombose und Hämostase für ihre Unterstützung bei der Probenaufbereitung und den laborpraktischen Analysen sowie für die stets angenehme und konstruktive Zusammenarbeit.

Mein herzlicher Dank gilt darüber hinaus meinen Eltern, die mir durch ihre uneingeschränkte Unterstützung, ihren Rückhalt und ihr Vertrauen erst ermöglicht haben, diesen Weg zu gehen. Ihre Geduld, Ermutigung und ihr Glaube an mich waren in allen Phasen dieser Arbeit von unschätzbarem Wert.

10. Tabellarischer Lebenslauf

Jolien Fabisiak

*23.11.1993



Studium

10/2015-11/2021

**Johannes Gutenberg- Universität Mainz
Studium der Humanmedizin**

1. Staatsexamen 08/2017, Note 1,5
2. Staatsexamen 10/2020, Note 3
3. Staatsexamen 11/2021, Note 2

Promotion

Seit 05/2020

**„Adipositas und die Entstehung von Typ 2 Diabetes mellitus:
eine proteomische Analyse von Markern der Inflammation“**

Centrum für Thrombose und Hämostase,
Universitätsmedizin Mainz
Doktorvater: Univ.- Prof. Dr. med. Philipp Wild
Betreuer: Dr. Thomas Köck

Klinische Erfahrung

11/2020 -
10/2021

PJ Chirurgie Universitätsmedizin Mainz
PJ Innere Medizin Universitätsmedizin Mainz
PJ Gynäkologie und Geburtshilfe
GPR Klinikum Rüsselsheim

02-03/2018

Famulatur Psychiatrie, Hainich Klinikum Mühlhausen

08-09/2018

Famulatur Allgemeinmedizin, Praxis Jochen Wolf, Mainz

03-04/2019

Famulatur Kardiologie I, Universitätsmedizin Mainz

08-09/2019

Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe,
St. Josefs- Hospital Wiesbaden

02/2022- 12/2025	Weiterbildungsassistentin in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Frankfurt
Seit 01/2026	Weiterbildungsassistentin in der Frauenklinik des Bürgerhospitals Frankfurt
Fortbildungen	
18.-22.04.2023	GET UP Rome - Gynecology Expert Training for upcoming professionals
Stipendium	
10/2016- 09/2017	Förderung durch das Deutschlandstipendium für begabte und leistungsstarke Studierende
Sprachen	
	Muttersprache: Deutsch Englisch (verhandlungssicher) Französisch (Grundkenntnisse)
Nebenerwerbstätigkeit	
02/2020- 12/2020	Pflegehelferin/ studentische Aushilfe an der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz
Ausbildung	
2011-2014	Ausbildung zur Physiotherapeutin an der IB Medizinische Akademie Seesen, Abschlussnote 1,0
Auslandsaufenthalte	
09/2014-03/2015	Internationaler Jugendfreiwilligendienst (IJFD) in Chennai, Indien mit der Trägerorganisation AFS/ FSL India im Projekt Arvind Foundation
Schulbildung	
2004-2011	Gymnasium Salzgitter- Bad, Abitur 2011, Note 1,6