

AMA

ACTA MEDICA AUSTRIACA

Organ der Österreichischen und Wiener Gesellschaft für Innere Medizin, der Österreichischen Nuklearmedizinischen Gesellschaft, der Österreichischen Adipositas Gesellschaft und der „Austro-Transplant“

Mit freundlicher Unterstützung von sanofi-aventis



32. Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft, Abstracts „Diabetes als gesamtmedizinische Herausforderung“

Organisation

Tagungsort:

Baden

Präsident:

Prim. Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Roden

Erster Sekretär:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer

Abstracted/Indexed in:

Current Contents – Clinical Practice, Science Citation Index, Index Medicus/MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica), Biosis Previews – Cambridge Scientific Abstracts

Printed on acid-free and chlorine-free bleached paper

Insulinresistenz und Hyperleptinämie bei Nachkommen von Typ-2 Diabetikern

C. Anderwald¹, G. Pfeiler¹, P. Nowotny¹, M. Roden² und W. Waldhäusl¹

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Direkte Nachkommen von Typ 2 Diabetikern (T2DM) haben ein ~40 %iges Lebenszeit-Risiko, selbst einen T2DM zu entwickeln. Junge, schlanke Nachkommen von Diabetikern (NKDM) sind insulinresistent und weisen – im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes in der Familie – erhöhte Nüchtern-Konzentrationen von Insulin und freien Fettsäuren (FFS) auf (*Diabetes* 46:1001–1009, 1997). Insulinresistenz ist zudem sowohl mit T2DM als auch mit dem metabolischen Syndrom assoziiert, das arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, viszerale Adipositas, Hyperurikämie und nicht-alkoholische Fettleber miteinander verbindet und somit zum gemeinsamen Nenner dieser Erkrankungen wird.

Ziele: Diese Studie untersucht Glukosestoffwechsel und Insulinempfindlichkeit bei gesunden Nachkommen von T2DM (NKDM) im mittleren Lebensalter.

Studiendesign und Methoden: Wir untersuchten neun Nachkommen von T2DM (7w/2m, 48 ± 3 Jahre, BMI: 27 ± 1 kg·m⁻²) mit normaler Glukosetoleranz und verglichen sie mit zehn Menschen ohne Diabetes in der Familienanamnese (KON) (8w/2m, 47 ± 3 Jahre, BMI: 27 ± 1 kg·m⁻²). Beide Gruppen wurden während eines dreistündigen (75 g) oralen Glukosetoleranztests (oGTT) und eines zweistündigen isoglykämischen-hyperinsulinämischen (40 mU·min⁻¹·kg⁻¹) Clamptests untersucht.

Ergebnisse: Bei beiden Gruppen waren die Nüchtern-Konzentrationen von Glukose (KON 95 ± 2 vs. NKDM 90 ± 2 mg/dl), Insulin (KON 9 ± 2 vs. NKDM 7 ± 1 mU/l), C-Peptid (KON 1,2 ± 0,2 vs. NKDM 1,4 ± 0,1 µg/l) und FFS (KON 590 ± 59 vs. NKDM 712 ± 71 µmol/l) vergleichbar. Ebenso nicht unterschiedlich waren arterieller Blutdruck sowie die Nüchtern-Konzentrationen von Triglyzeriden, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Harnsäure und Leber-Transaminasen. Im Verlauf des oGTT zeigten sich nach 60 min bei NKDM erhöhte Glukosekonzentrationen (145 ± 8 vs. 122 ± 5 mg/dl, p < 0,02), gefolgt von einem Anstieg des Plasma-C-Peptids nach 150 min (KON 3,9 ± 0,3 vs. NKDM 5,8 ± 0,5 µg/l).

Die Plasma-Leptinkonzentrationen waren bei NKDM fast doppelt so hoch (17,0 ± 2,5 µg/l) wie bei den KON (9,3 ± 1,5 µg/l). Während des Clamps waren bei beiden Gruppen die Plasma-Konzentrationen von Insulin, C-Peptid und FFS nicht unterschiedlich. Jedoch war die Insulinempfindlichkeit (gemessen als M-Wert) bei den NKDM in allen 20-min Intervallen um ~40 % erniedrigt (6,1 ± 0,6 vs. KON: 9,0 ± 0,9 mg·min⁻¹·kg⁻¹ Glukose; p < 0,05).

Schlussfolgerung: Übergewichtige Nachkommen von T2DM im mittleren Lebensalter mit normaler Glukosetoleranz zeigen gegenüber Gesunden mit vergleichbarem BMI erhöhte Plasma-Glukosekonzentrationen während eines oGTT, erhöhte Plasma-Leptinkonzentrationen sowie eine reduzierte Insulinempfindlichkeit im hyperinsulinämischen Clamp. Diese Daten

zeigen, dass Nachkommen von T2DM nicht nur Insulinresistenz, sondern auch eine Leptinresistenz aufweisen.

Direkte vaskuläre Effekte von Thiazolidindione: ein PPARγ-unabhängiger mitochondrialer Mechanismus?

M. Artwohl¹, C. Fürnsinn¹, W. Waldhäusl¹, T. Hölzenbein², G. Rainer³, A. Freudenthaler¹, M. Roden⁴ und S. Baumgartner-Parzer¹

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁴1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Diabetes assoziierte Mikro- und Makroangiopathie (wie Retinopathie und Atherosklerose) sind durch eine gesteigerte Endothelzellproliferation gekennzeichnet. Inwiefern die vaskuloprotektive Wirkung der zur Gruppe der PPARγ-Agonisten gehörenden Thiazolidindione nicht nur *indirekt* durch Verbesserung der Stoffwechsellage erfolgt, sondern *direkten* Effekten dieser oralen Antidiabetika auf die Gefäßzellfunktion zuzuschreiben ist, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Methodik: In humanen Endothelzellen (aus Umbilikalvenen – HUVECs, adulten Venen – HAVECs, Retinae – HRECs) sowie in retinalen Perizyten (HRPYCs) wurden Proliferation (³H-Thymidineinbau), Zellzyklusverteilung (FACS), Proteinexpression (Westernblot), PPRE-Aktivierung (Reporterassay) und Mitochondrienfunktion (Laktatproduktion) nach 48 h-Inkubation mit verschiedenen Thiazolidindionen (2–50 µM) ermittelt.

Ergebnisse: RWJ241947 (RWJ = MCC-555), Rosiglitazon (RSG), Pio- (PIO) und Troglitazon (TRO) inhibierten die Proliferation von HUVECs, HAVECs, HRECs und HRPYCs (p < 0,05) dosis- und zelltypabhängig um bis zu 36 %, 23 %, 38 % bzw. 86 % (p < 0,01). Alle Thiazolidindione induzierten in HUVECs einen G₀/G₁-Zellzyklusarrest, mediiert durch reduzierte Expression von Zellzyklusproteinen (Zyklusin D3, E, A und B und von cdk-2) und durch Hypophosphorylierung des Retinoblastomproteins. Die antiproliferative Wirkung dieser PPARγ-Agonisten (RSG ~ PIO ~ RWJ < TRO) widerspiegelte nicht ihre transkriptionelle PPRE-Aktivierungskapazität (TRO < PIO < RSG < RWJ), wurde nicht durch PPARγ-Antagonisten (BADGE, PD068235) aufgehoben, korrelierte jedoch mit der Thiazolidindion-induzierten, gesteigerten Laktatproduktion (r = 0,989, p < 0,001). In HUVECs wurde sowohl die antiproliferative Wirkung der Thiazolidindione, als auch die gesteigerte Laktatfreisetzung durch den mitochondrialen Komplex I Hemmer Rotenon imitiert.

Schlussfolgerung: Dieser Studie zufolge reduzieren die zur Gruppe der PPARγ-Agonisten gehörenden Thiazolidindione die Proliferation humaner Gefäßzellen *direkt* über eine Hemmung der Zellatmung, unabhängig von ihrem PPARγ-Aktivierungs- und Insulinsensitivierungspotential. *Direkte* Effekte von Thiazolidindionen auf Gefäßzellfunktionen, unabhängig von ihrer metabolischen Wirkung, könnten neue As-

pekte für die Therapie Diabetes assoziierter Gefäßerkrankungen eröffnen.

Freie Fettsäuren (aus Nahrungsfetten) und Diabetes assoziierte Atherosklerose – Analyse zellulärer und molekularer Mechanismen

M. Artwohl¹, A. Lindenmair¹, M. Roden^{1,2}, A. Freudenthaler¹, W. Waldhäusl¹ und S. Baumgartner-Parzer¹

¹Klinische Abteilung Für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Erhöhte Plasmakonzentrationen freier Fettsäuren (FFAs) werden für die mit Diabetes assoziierte vorfrühe Atherosklerose mitverantwortlich gemacht. Ziel dieser Studie war, zelluläre/molekulare Effekte von FFAs (gesättigt, einfach und mehrfach ungesättigt) in Zielgeweben atherosklerotischer Veränderungen (Endothelzellen-ECs, glatten Muskelzellen-SMCs) zu charakterisieren.

Methodik: Apoptose und assoziierte Proteinexpression wurden in humanen ECs (venösen, aortalen) und SMCs nach Inkubation (24 h) mit *i*) Plasma mit hohen FFA-Konzentrationen, *ii*) einem definierten FFA-Mix (Palmitin-/Stearin-/Öl-/Linol-/ α -Linolensäure=2,6:1:3,6:9:1) und *iii*) isolierten FFAs bestimmt.

Ergebnisse: Plasma mit hohen FFA-Konzentrationen (600 μ M) steigerte die Apoptoseraten in ECs und SMCs 4-fach ($p < 0,05$), während der FFA-Mix (900 μ M) Apoptose in ECs auf das 11,8-fache, in SMCs auf das 5,3-fache ($p < 0,001$) der Kontrolle erhöhte. Während mehrfach ungesättigte ω 3/ ω 6-Fettsäuren (PUFAs; 300 μ M) den programmierten Zelltod in ECs und SMCs gleichermaßen (+500 %) erhöhten, waren die von der gesättigten Stearinsäure induzierten Apoptoseraten in ECs (+234 %) 3,4-fach höher als in SMCs (+68 %). Interessanterweise hatte die ungesättigte Ölsäure in ECs keine proapoptotische Wirkung, steigerte jedoch die Apoptoseraten in SMCs (+240 %) beträchtlich. PUFA-induzierte Apoptose wurde durch Caspaseinhibitoren komplett aufgehoben und korrelierte ($p < 0,01$) nicht nur mit gesteigerter *E2F-1* ($r = 0,89$) und *c-myc*-Proteinexpression ($r = 0,7$), sondern konnte durch Überexpression dominant negativen *c-myc*'s, einem kompetitiven Inhibitor intrazellulären *c-myc*'s, gehemmt werden.

Schlussfolgerungen: Während Plasma mit hohen FFA-Konzentrationen und isolierte PUFAs die Apoptoseraten von ECs und SMCs in gleichem Ausmaß steigern, wirken Stearin- und Ölsäure zelltypabhängig unterschiedlich. In humanen Gefäßzellen ist die PUFA-induzierte Apoptose *E2F-1/c-myc* und Caspase-abhängig. Die Charakterisierung der zellulären/molekularen Effekte von FFAs auf Gefäßzellfunktionen ist für die Entwicklung diätetischer wie auch pharmakologischer Strategien zur Vermeidung/Verbesserung der diabetischen Angiopathie von großer Bedeutung.

Effekte oraler Antidiabetika auf die Insulinsensitivität bei gut eingestellten Typ 2 Diabetikern

E. Bernroider¹, A. Brehm¹, M. Krssak¹, C. Anderwald¹, M. Krebs¹, A. Schmid¹, A. Hofer¹, P. Nowotny, W. Waldhäusl¹ und M. Roden^{1,2}

¹Klinische Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) weisen Störungen der Insulinsekretion sowie der Insulinsensitivität auf. Die vorliegende doppel-blind, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Parallel-Gruppen-Studie verglich orale antidiabetische Therapeutika, die gegen beide Defekte wirksam sind: GLI+PLA: Glimepirid, ein Sulfonylharnstoff mit Einfluss auf die Insulinsensitivität, plus Placebo versus NAT+PIO: Nateglinid plus Pioglitazon, ein Thiazolidindion, das die Insulinsensitivität verbessert.

Methodik: Es wurden bei 16 gut eingestellten (HbA1c: ~ 7 %) T2DM (jeweils $n = 8$ pro Gruppe) vor und nach einer 12-wöchigen Therapie und 8 gesunden Kontrollen (CON) zweistufige hyperinsulinämisch (20 und 40 $\text{mU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$)-euglykämische Clamp-Tests durchgeführt. Die endogene Glukoseproduktion (EGP) wurde mittels Infusion von D-[6,6-²H₂]Glukose bestimmt. Intramyozelluläres Glukose-6-Phosphat (G6P), Lipidgehalt der Leber (HCL) und der Unterschenkelmuskulatur (IMCL-S, TA) wurden mittels ¹H/³¹P NMR Spektroskopie gemessen.

Ergebnisse: Nach 12 Wochen war die Insulinsensitivität (in $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) bei Behandlung mit GLI+PLA tendenziell, jedoch nicht signifikant, höher als für die Gruppe mit NAT+PIO. Dies gilt bei T2DM sowohl in der niedrigen ($2,3 \pm 0,7$ vs. basal $1,4 \pm 0,4$ und NAT+PIO: $1,5 \pm 0,4$ vs. basal $1,7 \pm 0,3$) als auch in der hohen Insulinstufe ($5,7 \pm 1,2$ vs. basal $3,4 \pm 0,9$ und NAT+PIO: $4,1 \pm 0,8$ vs. basal $3,9 \pm 0,6$). Dem entspricht eine Verminderung der Insulinsensitivität um ~ 32 % bzw. ~ 26 % gegenüber KON. Vor Therapie waren bei T2DM die Nüchtern EGP und HCL um ~ 21 % und ~ 555 % höher, sowie G6P ~ 45 % niedriger als bei KON. Keine Veränderungen wurden therapiebedingt bezüglich EGP, G6P, Körpergewicht, Glykämie, Lipidprofil, IMCL-TA und IMCL-S gefunden. HCL wurden hingegen durch GLI+PLA tendenziell ($8,8 \pm 2,7$ vs. $13,3 \pm 3,9$ %, $p = 0,12$), und durch NAT+PIO deutlich erniedrigt ($8,4 \pm 2,1$ vs. $12,9 \pm 2,7$, $p < 0,03$).

Schlussfolgerungen: Beide antidiabetische Therapieregime sind bei gut eingestellten T2DM bezüglich ihrer Wirkung auf die Insulinsensitivität vergleichbar und vermindern den Fettgehalt der Leber (NAT + PIO > GLI + PLA). Die erhobenen Befunde könnten insgesamt auf eine GLI bedingte Steigerung der Insulinsensitivität hinweisen, unter der Voraussetzung, dass GLI und NAT in equipotenten insulinsekretorischen Dosen eingesetzt worden sind.

Prevalence of LADA and frequency of persistent GAD antibodies in diabetic patients with end-stage renal disease and dialysis treatment

G. Biesenbach¹, M. Auinger², M. Clodi³, and F. Prischl⁴

¹Department of Internal Medicine 2, General Hospital Linz, Linz, Austria

²Department of Internal Medicine 3, Hospital Wien-Lainz, Vienna, Austria

³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University Vienna, Vienna, Austria

⁴Department of Internal Medicine 3, Klinikum Kreuzschwestern, Wels, Austria

Introduction: The prevalence of individuals with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) among diabetic patients with end-stage renal disease is unknown. Furthermore, there are no references in the literature about the persistence of glutamic acid decarboxylase-antibodies (GADA) in uremic LADA-patients. The aim of the study, therefore, was to evaluate the prevalence of LADA in the diabetic patients undergoing dialysis therapy as well as to find out the frequency of persisting GADA in these patients. In addition, we investigated vascular risk factors and the prevalence of vascular diseases in each type of diabetes.

Patients and methods: A total of 538 patients undergoing chronic dialysis therapy from 37 Austrian dialysis centres were analysed in the study. We measured GADA, and estimated the baseline data with reference to BMI, age at the onset of diabetes and at initiating dialysis therapy, the actual HbA1c- and cholesterol-values and the prevalence of vascular diseases by using a questionnaire. Patients were classified as type 1-, type 2-diabetes or LADA. The classification of the different types of diabetes was based on the guidelines of the German Diabetes Society, taking into account that no exact features of LADA exist.

Results: 52 patients were classified as type 1- and also 52 as LADA-patients, in 434 patients type 2-diabetes was diagnosed. The prevalence of positive GADA was 17.3 % in the type 1-diabetic patients and 26.9 % in the LADA-patients. There was no positive GADA in type 2-diabetic subjects. Age at the onset of diabetes and age at the start of dialysis were approximately the same in LADA- and type 2-diabetic patients while the age of the subjects with type 1-diabetes was significantly lower ($p < 0.001$). BMI was significantly lower (25 ± 3 versus 27 ± 5 kg.m⁻²) in the LADA-patients than in the type 2-diabetic patients. The mean HbA1c-value in the LADA-patients was significantly higher than in the subjects with type 2-diabetes ($p < 0.01$). The blood pressure (BP) was similar between LADA and type 1- or type 2-diabetes, though diastolic BP tended to be lower in LADA- than in type 1-diabetic patients. The cholesterol-levels were comparably high in each type of diabetes. In the LADA-patients, the prevalence of retinopathy was tendentially lower than in the type 1-diabetic patients, and the prevalence of stroke and angina pectoris tendentially lower than in type 2-diabetic patients.

Conclusions: The prevalence of LADA in uremic patients was 9.7 %, and this value is comparable to the frequency of LADA at onset of diabetes. The frequency of persisting GAD autoantibodies was 27 % in the LADA-patients and 17 % in the type 1 diabetic patients. BMI was significantly lower in

the LADA-patients than in the type 2-diabetic patients, while diastolic blood pressure only tended to be lower in the LADA- than in the type 1-diabetic patients. The prevalence of vascular diseases was not statistically significant between LADA and type 1 or type 2 diabetes.

Prädiktoren für eine Insulinresistenz bei chronischen Hämodialysepatienten mit und ohne Typ 2-Diabetes

G. Bodlay, A. Raml, B. Schmekal und G. Biesenbach

2. Medizinische Abteilung, a.ö. Krankenhaus der Stadt Linz, Linz, Austria

Einführung: Eine Insulinresistenz findet sich gehäuft bei terminalem Nierenversagen (TNV). Inwieweit sich die Insulinresistenz bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten mit TNV unterscheidet war bisher nicht bekannt. Ziel der Studie war, Prävalenz und Schweregrad einer Insulinresistenz sowie Prädiktoren für das Auftreten einer Insulinresistenz bei Dialysepatienten mit und ohne Diabetes festzustellen.

Patienten und Methodik: 40 Hämodialysepatienten, davon 24 Patienten ohne Diabetes [Alter 58 ± 14 Jahre, w:m = 7:17, BMI 24 ± 1 , Dialyse 2 (1–6) Jahre] und 16 Patienten mit Typ 2-Diabetes (60 ± 13 Jahre, m:w = 9:7, Diabetes 13 ± 4 Jahre, Dialyse 7 (1–25) Jahre] wurden in die Studie aufgenommen. Gemessen wurden Nüchtern-Insulin, Nüchtern-Blutglucose (NBG) und C-Peptid, Cholesterin, HDL, Triglyzeride, BMI, Blutdruck, Harnsäure, Kreatinin, BUN, evaluiert wurden weiters Statin- und ACE-Hemmertherapie, Rauchen sowie Prävalenz einer cerebrovaskulären (CVE) und kardiovaskulären Erkrankung (KVE) sowie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Insulinresistenz wurde bestimmt durch den HOMA-Score (Insulin x NBG in mmol/l /22,5). Die beiden Patientengruppen wurden unterteilt in Patienten mit und ohne Insulinresistenz (HOMA-IR score $> 2,8$ versus $< 2,8$).

Ergebnisse: In der Nichtdiabetikergruppe zeigten 5 Patienten eine Insulinresistenz (21 %) und in der Diabetikergruppe 13 Patienten (81 %, $p < 0,05$). Im Mittel betrug der HOMA-Index bei allen Diabetikern $6,4 \pm 4,1$ versus $2,2 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) bei den Nichtdiabetikern, die C-Peptidspiegel waren bei den Nichtdiabetikern nur tendentiell höher als bei den Diabetikern ($9,7 \pm 4,8$ versus $8,1 \pm 4,7$ ng/ml, NS). Die Triglyzeride waren bei den Diabetikern höher als bei den Nichtdiabetikern (254 ± 150 versus 172 ± 97 mg/dl, $p < 0,05$). Bei den Diabetikern mit Insulinresistenz höher (288 ± 66 versus 210 ± 66 , $p < 0,01$) als ohne Resistenz und bei den Nichtdiabetikern mit Insulinresistenz ebenso höher als ohne (222 ± 99 versus 155 ± 75 mg/dl, $p < 0,05$). Die Cholesterinspiegel waren bei den Diabetikern nicht signifikant höher als bei den Nichtdiabetikern (203 ± 54 versus 185 ± 59 mg/dl (NS), ebenso der BMI und die Blutdruckwerte. Vaskuläre Erkrankungen waren bei den Diabetikern mit und ohne Insulinresistenz (38 versus 32 %, NS) häufiger als bei den Nichtdiabetikern (12 versus 8 %, NS).

Schlussfolgerung: Typ 2-Diabetiker zeigen häufiger und ausgeprägter eine Insulinresistenz als Nichtdiabetiker mit und ohne Resistenz. Die Triglyzeride sind ein Prädiktor für eine Insulinresistenz sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern. Vaskuläre Erkrankungen bestanden bei den Diabe-

tikern häufiger als bei den Nichtdiabetikern mit und ohne Resistenz.

Triglyzeride und Fettsäuren hemmen die Insulin stimulierte mitochondriale ATP-Synthese im humanen Skelettmuskel

A. Brehm¹, M. Krssak¹, A. Schmid¹, P. Nowotny¹, W. Waldhäusl¹ und M. Roden^{1,2}

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Vor kurzem wurde ein Zusammenhang zwischen mitochondrialer Funktion, Insulinresistenz und erhöhtem Lipidgehalt (IMTG) der Skelettmuskulatur postuliert. Da die Erhöhung freier Fettsäuren (FFA) im Plasma Insulinresistenz induziert, untersuchte diese Studie die ATP-Synthese, die Glukoseaufnahme und den Gehalt an IMTG im Skelettmuskel unter basalen und postprandialen portalen Plasma-Insulinkonzentrationen mit und ohne Erhöhung der FFA.

Methodik: Acht gesunde Männer wurden während eines 2-stufigen (180 min) hyperinsulinämischen (~13 and ~72 U/ml)-euglykämischen Clamp Tests einmal mit (LIP) und einmal ohne (KON) Lipidinfusion untersucht (FFA: KON: ~36 vs. LIP: ~1034 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). ATP-Synthese, intramyozelluläre Glukose-6-Phosphat Konzentrationen (G-6-P) und IMTG wurden in der Wadenmuskulatur mittels in vivo ³¹P/¹H Kernspinresonanz Spektroskopie (MRS) bestimmt.

Ergebnisse: Die Lipidinfusion reduzierte die Ganzkörper-Glukoseaufnahme um ~46 %, (120–360 min, $p < 0,001$ vs. KON) und verminderte den Insulin bedingten Anstieg von G-6-P um ~70 % ($p < 0,05$ vs. KON). Nur während der Lipidinfusion tendierten IMTG zum Anstieg (LIP: 117 ± 12 % vs. KON: 93 ± 3 % vom Ausgangswert, $p = 0,073$). Die Raten der ATP-Synthese blieben während basaler portaler Insulinämie unverändert (KON: $10,5 \pm 0,9$ vs. LIP: $10,2 \pm 0,8$ $\mu\text{mol/g}$ Muskel/min). Während postprandialer Hyperinsulinämie stieg die Rate der muskulären ATP-Synthese nur ohne Lipidinfusion um ~60 % an (vs. basal $p < 0,02$) und war höher als während Lipidinfusion ($p < 0,05$ KON vs. LIP).

Schlussfolgerungen: Hyperinsulinämie stimuliert die ATP Synthese im menschlichen Skelettmuskel. Diese Stimulation wird durch eine im physiologischen Bereich gelegene Erhöhung der Plasma Lipidkonzentration gehemmt. Dieser Befund belegt, dass eine Lipid-induzierte Insulinresistenz mit einer verminderten mitochondrialen ATP-Synthese der Skelettmuskulatur einhergeht.

Bedeutung von Serum Lipid-Ratios für die Insulinsensitivität

A. Brehm¹, G. Pfeiler¹, G. Pacini², H. Vierhapper¹ und M. Roden^{1,3}

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Metabolic Unit, Institute of Biomedical Engineering (ISIB-CNR), Padua, Italien

³1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Hintergrund/Ziel: Nüchtern Serum-Lipidprofile [Triglyzeride (TG), Gesamt-Cholesterin (TC), LDL-Cholesterin (LDL-C) und HDL-Cholesterin (HDL-C)] werden zur Berechnung von Lipid-Ratios (TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, TG/HDL-C) verwendet. Diese Lipid-Ratios ermöglichen die Identifikation von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Da diese Patienten häufig auch insulinresistent sind, untersuchte die vorliegende Studie mögliche Beziehungen zwischen Serum Lipid-Ratios und Insulinresistenz.

Methodik: Bei 132 adipösen (Body Mass Index: 37 ± 1 kg/m^2) Patienten einer endokrinen Ambulanz wurden nüchtern Serum-Lipidprofile bestimmt und 75 g orale Glukose Toleranztests (OGTT) durchgeführt. Die Insulinsensitivität wurde unter basalen (nüchtern: QUICKI) und dynamischen Bedingungen (OGTT: OGIS) bestimmt.

Resultate: Nach Ausschluss von Patienten mit endokrinen Erkrankungen ($n = 35$) wurden die restlichen Patienten als glukosetolerant (NGT, $n = 56$), glukoseintolerant (IGT, $n = 22$) oder als Typ 2-diabetisch (T2DM, $n = 18$) klassifiziert. Erwartungsgemäß waren glukoseintolerante und diabetische Patienten weniger insulinsensitiv als Glukosetolerante (QUICKI: NGT: $0,302 \pm 0,002$, IGT: $0,290 \pm 0,002$, T2DM: $0,281 \pm 0,005$, $p < 0,001$; OGIS: NGT: 343 ± 7 , IGT: 293 ± 9 , T2DM: 256 ± 12 , $p < 0,001$). Serum TG ($p < 0,005$) und TG/HDL-C Ratios ($p < 0,05$) waren nur in glukoseintoleranten Patienten erhöht. Nur die TG/HDL-C Ratio korrelierte negativ mit den Parametern der basalen und dynamischen Insulinsensitivität (QUICKI, $r = -0,370$, $p = 0,001$, OGIS = $-0,333$, $p = 0,003$) in der Gruppe der glukosetoleranten und glukoseintoleranten Patienten, nicht aber bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (NS).

Schlussfolgerung: Aufgrund ihrer Korrelation mit Insulinresistenz könnte die TG/HDL-C Ratio einen einfach zu bestimmenden Surrogatparameter für die Identifikation des metabolischen Syndroms darstellen.

Metabolische Veränderungen und Insulinsensitivität während Insulin modifizierter intravenöser Glukosetoleranztests

A. Brehm¹, E. Bernroider¹, K. Thomaseth², G. Pacini², W. Waldhäusl¹ und M. Roden^{1,3}

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Metabolic Unit, Institute of Biomedical Engineering (ISIB-CNR), Padua, Italien

³1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Der Insulin modifizierte intravenöse Glukose Toleranz Test (IM-IVGTT) ist eine Standardtechnik zur Bestimmung der Insulinsensitivität bei Menschen. Während dieser Untersuchung kann die Plasma Glukosekonzentration kurzfristig auf Werte im hypoglykämischen Bereich absinken. Diese Studie untersuchte daher den Einfluss dieses Absinkens der Glukosekonzentration auf Parameter von Insulinsensitivität und (SI) und Glukoseeffektivität (SG).

Methodik: Junge, gesunde Probanden (7m, 6w) wurden in Zufallsreihenfolge zweimal untersucht. Einmal während eines IM-IVGTT (0,3 g/kg Glukose; 0,03 U/kg Insulin bei 20 min) und ein weiteres Mal während eines identen Protokolls, bei dem aber eine variable Glukoseinfusion das Absinken der Plasma Glukosekonzentration verhinderte (IM-IVGTT-CLAMP). SI und SG wurden mittels Minimal Model Analyse bestimmt.

Ergebnisse: Während der ersten 30 min waren die Profile von Glukose und Insulin nicht unterschiedlich. Danach sank die Plasma-Glukose bei IM-IVGTT kontinuierlich bis zu ihrem Tiefpunkt (60 min) von 50 ± 3 mg/dl ab. Dies war mit einem kurzfristigen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Glukagon ($p < 0,05$) und Cortisol ($p < 0,05$) verbunden. Die Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren (FFA) hingegen stiegen bei IM-IVGTT ab 50 min steiler an und waren zwischen 40 und 180 min doppelt so hoch (242 ± 32 vs. IM-IVGTT-CLAMP: 121 ± 27 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$) als bei Aufrechterhaltung von Euglykämie. Die Verhinderung des Absinkens der Glukosekonzentration (30–180 min: 100 ± 4 mg/dl) bei IM-IVGTT-CLAMP erforderte Glukoseinfusionsraten von $4,63 \pm 0,54$ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ zwischen 30 und 180 min. SG unterschied sich nicht zwischen den beiden Protokollen (IM-IVGTT-CLAMP: $0,022 \pm 0,003$ vs. IM-IVGTT: $0,024 \pm 0,002$ min^{-1} , $p = 0,142$). SI war bei IM-IVGTT-CLAMP $\sim 3,4$ -fach höher als bei IM-IVGTT ($11,62 \pm 1,31$ vs. $3,40 \pm 0,36$ $10^{-4}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\mu\text{U}^{-1}\cdot\text{ml}$, $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die Verhinderung des Absinkens der Plasma Glukosekonzentration unter euglykämische Werte führt bei Minimal Model Analyse zu 3,4-fach höheren Parametern der Insulinsensitivität, beeinflusst aber nicht die bestimmte Glukoseeffektivität. Es ist daher nicht möglich die mit verschiedenen Methoden erhobenen Parameter gleichzusetzen.

Aktivierung von PPARdelta im isolierten Rattenmuskel: metabolische Effekte

B. Brunmair, J. Dörig, V. Marian, F. Gras, W. Waldhäusl und C. Fürnsinn

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Einleitung: Mehrtägige Behandlung mit GW501516 (GW), einem spezifischen Agonisten des Peroxisome Proliferator-activated Receptor- δ (PPAR δ), führt in adipösen Mäusen zu Gewichtsreduktion und verbesserter Insulinsensitivität. Diese Effekte dürften auf einer direkten Wirkung am Skelettmuskel beruhen, wo PPAR δ der dominante PPAR-Subtyp ist und womöglich die Mitochondrienbiogenese beeinflusst. Die vorliegende Studie untersuchte die direkte Wirkung von GW auf den Stoffwechsel des isolierten Skelettmuskels der Ratte.

Methoden: Frisch isolierte Soleusmuskelstreifen von gefasteten Sprague-Dawley Ratten wurden in vitro für 24 h mit GW inkubiert. Anschließend wurden diverse Stoffwechselfparameter mit oder ohne Insulinstimulation (100 nmol/l) gemessen.

Ergebnisse: GW bewirkte im isolierten Skelettmuskel eine dosisabhängige Steigerung der insulinstimulierten Fettsäureveratmung (CO_2 aus Palmitat, nmol/g/h: 76 ± 7 , 89 ± 10 , $102 \pm 9^*$ und $106 \pm 8^*$ für Kontrolle, 10, 100 und 1000 nmol/l GW; $*p < 0,05$ vs Kontrolle) bei gleichzeitiger Hemmung der Glukoseveratmung (CO_2 aus Glukose, mmol/g/h: $2,21 \pm 0,17$, $1,98 \pm 0,18^*$, $1,45 \pm 0,15^*$ und $1,08 \pm 0,09^*$). Die Hemmung der Glukoseoxidation war unter basalen Bedingungen und unter Insulinstimulation gleichermaßen zu finden (CO_2 aus Glukose, Kontrolle vs. 100 nmol/l GW: basal, $1,04 \pm 0,10$ vs. $0,69 \pm 0,02$; $p < 0,005$; insulinstimuliert, $1,99 \pm 0,16$ vs. $1,63 \pm 0,14$, $p < 0,05$) und war von einem gesteigerten Phosphokreatin/ATP-Quotienten begleitet, was auf erhöhte Energieverfügbarkeit in der Zelle hinweist (basal: $1,72 \pm 0,04$, $1,81 \pm 0,07$, $2,01 \pm 0,11^*$ und $2,02 \pm 0,09^*$; insulinstimuliert: $2,19 \pm 0,11$, $2,16 \pm 0,05$, $2,33 \pm 0,14$ und $2,47 \pm 0,07^*$ für Kontrolle, 10, 100 und 1000 nmol/l GW; $*p < 0,05$ vs Kontrolle).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse weisen auf eine erhöhte Mitochondrienleistung hin, die sich in einer Verschiebung der Substratoxidation von Glukose zu Fettsäuren sowie in erhöhter zellulärer Energieladung äußert. Die insulin sensitivierende Wirkung von GW könnte somit Folge einer PPAR δ -vermittelten Mitochondrienbiogenese sein.

Kontinuierliche BZ-Messungen bei Diabetiker während eines Langstreckenlaufes

E. Cauza¹, U. Hanusch-Enserer², B. Strasser³,
K. Kostner⁴, A. Dunky¹ und P. Haber³

¹5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

²3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz, Wien, Österreich

³Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

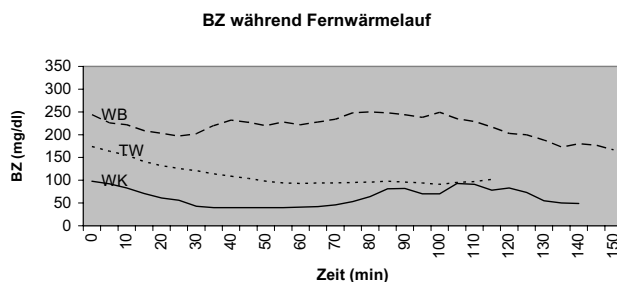
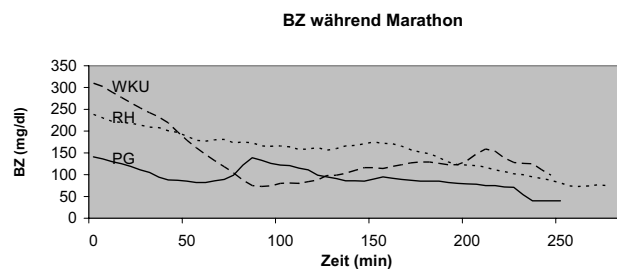
⁴Prinzess Alexandra Hospital, Brisbane, Australien

Einleitung: Die Teilnahme an Marathonläufen erfreut sich immer größer werdender Popularität und viele Patienten mit Diabetes mellitus (DM) nehmen an solchen Veranstaltungen auf der ganzen Welt teil. In dieser Studie wollten wir die Prävalenz und das Ausmaß der Blutzuckerauslenkungen (Hypo- als auch Hyperglykämien) bei gut eingestellten Patienten mit DM während eines Langstreckenlaufes mit einem kontinuierlichen BZ-Messgerät untersuchen.

Methodik: Fünf Patienten mit DM 1 und ein Patient mit DM 2 wurde das kontinuierliche BZ-Messgerät (Medtronic MiniMed CGMS) angelegt. Drei Patienten nahmen am Wiener Stadt Marathon (42,19 km) und 3 am Fernwärmelauf (15,8 km) teil.

Ergebnisse: Alle Patienten beendeten ihren Lauf. Das BZ-Messgerät wurde durchschnittlich für $34 \pm 4,0$ Stunden angelegt und von allen Patienten gut toleriert. Keiner der Patienten gab eine Beeinträchtigung durch das Messgerät während des Laufes an. Die durchschnittliche Laufzeit für den Marathonlauf lag bei 257 ± 8 Minuten (247 bis 274 Minuten) und für den Fernwärmelauf 134 ± 118 Minuten (113 bis 150 Minuten). Insgesamt wurden 1470 Blutzucker Messungen durchgeführt (durchschnittlich 245 Messungen pro Patient). Während des Marathons/Fernwärmelaufs (Abb. 1 und 2) und in den anschließenden 24 h nach den Langstreckenläufen konnten mehrere Episoden von Hypo- und Hyperglykämien mit und ohne klinische Symptome gemessen werden.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten bestätigen, dass durch permanente kontinuierliche BZ-Messungen asymptotische



BZ-Entgleisungen während und nach einer sportlichen Extremsituation identifiziert werden können. Das System stellt auch eine wichtige Hilfe für die Erkennung von individuellen BZ-Veränderungen dar und kann einen wesentlichen Lerneffekt auf nachfolgende Veranstaltungen haben.

Effects of concentric and eccentric muscle exercise on lipid and glucose metabolism in healthy sedentary individuals

H. Drexel^{1,2}, G. Loruenser¹, P. Langer¹, T. Marte¹,
S. Aczel^{1,2}, C. Wielander¹, and C. Saely^{1,2}

¹Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, Austria

²Department of Internal Medicine, Academic Teaching Hospital Feldkirch, Feldkirch, Austria

Background: Concentric muscle contraction is defined as active shortening of muscles, e.g. by stepping upwards, whereas eccentric muscle contraction is defined as active resistance to stretching, e.g. by stepping downwards. Although the effects of exercise on metabolic parameters have been extensively investigated, there are no data on the specific metabolic effects of concentric and eccentric muscle work.

Methods: Forty-five healthy sedentary non-diabetic volunteers were allocated randomly to two groups, one beginning with 2 months of concentric, the other with 2 months of eccentric exercise, followed by a cross-over for further 2 months. The exercise comprised a steady upward/downward hike over a difference in altitude of 510 meters (3 to 5 times a week). For the way back, a cable car was used.

Results: The area under the triglyceride curve was significantly lowered only along with concentric exercise (by 11.0 %; $p = 0.037$). LDL cholesterol was reduced significantly both along with concentric (by 10.2 %; $p < 0.001$) and eccentric exercise (8.9 %; $p = 0.001$). The area under the glucose curve was improved by 4.5 % ($p = 0.145$) along with concentric exercise, and by 8.2 % ($p = 0.027$) along with eccentric muscle exercise.

Conclusions: Both concentric and eccentric muscle training have favourable metabolic effects. In healthy sedentary individuals eccentric muscle training improves glucose tolerance more than concentric muscle training. Because many diabetic individuals cannot perform concentric muscle exercise, eccentric muscle exercise should be tested as an exercise modality for diabetic patients.

Is diabetic coronary atherosclerosis driven by elevated LDL cholesterol or rather by decreased HDL cholesterol?

H. Drexel^{1,2}, S. Aczel^{1,2}, T. Marte¹, W. Benzer², P. Langer¹,
W. Moll³, and C. Saely^{1,2}

¹Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, Austria

²Department of Internal Medicine, Academic Teaching Hospital Feldkirch, Feldkirch, Austria

³Medical Central Laboratory, Feldkirch, Austria

Objective: To evaluate the atherogenicity of lipids in coronary patients with type 2 diabetes (T2DM).

Methods: Serum lipid values, the presence of angiographic coronary artery disease (CAD), and the incidence of vascular events over 2.3 years were recorded in 750 consecutive patients undergoing coronary angiography.

Results: Triglycerides significantly ($p < 0.001$) increased and HDL cholesterol ($p < 0.001$) as well as LDL particle diameter ($p < 0.001$) significantly decreased from non-diabetic patients with fasting plasma glucose (FPG) < 5.6 mmol/l ($n = 272$) over non-diabetic patients with FPG ≥ 5.6 mmol/l ($n = 314$) to patients with T2DM ($n = 164$). Factor analysis revealed two factors in the lipid profiles of our patients: triglycerides, HDL cholesterol, apolipoprotein A1, and LDL particle diameter loaded high on an HDL-related factor, and total cholesterol, LDL cholesterol, and apolipoprotein B loaded high on an LDL-related factor. In patients with T2DM, the HDL-related factor (OR 0.648 [0.464–0.904]; $p = 0.011$), but not the LDL-related factor (OR 0.921 [0.677–1.251]; $p = 0.597$) was associated with significant coronary stenoses ≥ 50 %. Consistently, the HDL-related factor (OR 0.708 [0.506–0.990]; $p = 0.044$), but not the LDL-related factor (OR 1.362 [0.985–1.883]; $p = 0.061$) proved predictive for vascular events in patients with T2DM.

Conclusions: The low HDL cholesterol / high triglyceride pattern is associated with the degree of hyperglycemia and is predictive both for the prevalence of CAD and for the incidence of vascular events in coronary patients with T2DM.

MHC-II expression in human pancreas is modulated by atorvastatin

P. Eller¹, M. Hermann², P. Pozzilli³, and J. R. Patsch¹

¹Department of Internal Medicine, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

²Division of Transplant Surgery, Department of Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

³Università Campus Biomedico, Rom, Italy

Aim: Peritransplant statin treatment was shown to reduce the number of autologous islets required to reverse diabetes in totally pancreatectomized dogs and to prevent primary islet isograft nonfunction in mice. We hypothesized that statin treatment modulates the interferon- γ induced MHC-II expression in human pancreatic cells, thereby, modifying the outcome of islet cell transplantation.

Methods: Human insulinoma cell line CM and primary human pancreatic islets cells were incubated in the presence of interferon- γ and atorvastatin, and MHC-II expression was monitored using flow cytometry and Western analysis. Since the immunomodulatory effect by statins on MHC-II expression is known to depend on the inhibition of the inducible promoter IV of the class II transactivator CIITA, we additionally measured class II transactivator levels by quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results: Incubation with atorvastatin inhibited the interferon- γ induced MHC-II expression in primary human pancreatic cells and in CM-cells. This effect depended on regulation of class II transactivator transcription and was reversed by addition of mevalonate.

Conclusion: Atorvastatin modulates interferon- γ inducible expression of MHC-II in primary human pancreatic cells via class II transactivator. These data advocate further studies

addressing an early and extensive in vivo and in vitro use of statins in the setting of allogenic islet cell transplantation.

Randomisierte, kontrollierte Studie zur Evaluierung automatisierter Glukoseregulation (MPC) in kritisch kranken Patienten nach kardiothorakalen Operationen – CLINICIP

M. Ellmerer^{1,2}, J. Plank^{1,2}, S. Telabasic^{1,2}, W. Toller¹, B. Rigler¹, A. Amegha-Sakotnik¹, R. Hovorka³, M. Willinskaja³, O. Agbaje³, L. Schaupp⁴ und T. Pieber¹

¹Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

²Zentrum für Medizinische Forschung Graz, Graz, Österreich

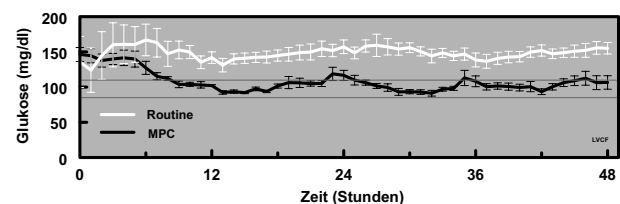
³Universität Cambridge, Cambridge, UK

⁴Joanneum Research GmbH, Linz, Österreich

Einleitung: Normoglykämische Einstellung von Intensivpatienten nach Herzoperationen reduziert sowohl den intensivmedizinischen Aufwand als auch Morbidität und Mortalität. Zur Normalisierung der Blutglukose sind Algorithmen notwendig, die die notwendige Insulininfusionsrate errechnen. Ziel dieser Studie war es, einen voll automatischen Algorithmus (MPC) nach kardiothorakalen Operationen im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie zu testen und mit Routinebehandlung zu vergleichen.

Methodik: 20 Intensivpatienten wurden unmittelbar nach Operation für einen Zeitraum von bis zu 48 Stunden untersucht. Dabei wurden jeweils 10 Patienten für Routinebehandlung (Glukosebestimmung und Änderung der Insulintherapie je nach Blutzuckerhöhe und Dynamik alle 1–4 h nach Standardalgorithmus) und 10 Patienten für den MPC Algorithmus (stündliche Anpassung der Insulininfusionsrate aufgrund aktueller Glukosewerte unter Berücksichtigung von enteraler/parenteraler Kohlenhydratzufuhr) randomisiert. Der Zielbereich lag für beide Gruppen zwischen 80–110 mg/dl. Arterielle Blutabnahmen wurden in stündlichen Intervallen zur Bestimmung des aktuellen Glukosewertes durchgeführt und je nach Algorithmus zur Therapiesteuerung verwendet. Ein Patient mit Routinebehandlung wurde aufgrund extrem hoher initialer Blutglukosewerte (> 400 mg/dl) nicht in die Analyse eingeschlossen.

Ergebnisse: Die mittleren Glukosewerte der beiden Gruppen waren zu Beginn vergleichbar und lagen bei ~ 140 mg/dl. Im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung lag die mittlere Glukosekonzentration mit ~ 110 mg/dl in der Patientengruppe, deren Blutzuckersteuerung durch den MPC Algorithmus durchgeführt wurde, deutlich niedriger als in der Routinebehandlungsgruppe (~ 140 mg/dl). Während ~ 60 % der Glukosewerte der MPC Gruppe im Zielbereich lagen, waren es ~ 10 % in der Routinebehandlungsgruppe. In keiner der beiden Gruppen wurden hypoglykämische Episoden (< 54 mg/dl) beobachtet.



Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass mit Hilfe des Softwarealgorithmus MPC eine sehr gute glykämische Einstellung von Patienten nach einer kardiothorakalen Operation möglich ist.

Olanzapine impairs insulin signaling in vitro

J. Engl¹, M. Laimer¹, A. Niederwanger¹, M. Kranebitter, W. Fleischhacker², M. Pedrini, J. Patsch¹, and C Ebenbichler¹

¹Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

²Department of Biological Psychiatry, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Background: Second generation antipsychotic agents (SGAs) are increasingly replacing first generation antipsychotic agents (FGAs) due to their superior activity against the negative symptoms of schizophrenia, decreased extrapyramidal symptoms, and the better overall tolerability. However, some SGAs are associated with adverse metabolic effects such as disturbances of the glucose metabolism. The pathogenesis of SGA induced disturbances of glucose homeostasis is unclear. *In vivo* studies suggest a direct influence of SGAs on peripheral insulin resistance.

Methods: We analysed whether olanzapine alters insulin signaling *in vitro* in L6 myotubes. The following steps of insulin signaling were analysed: Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) associated phosphoinositide 3 kinase (PI3K) activity, AKT/PKB, Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3), Glycogen Synthase (GS), in the nonphosphorylated and phosphorylated states, and glycogen content.

Results: IRS-1 associated PI3K activity was stimulated by insulin three fold in L6 myotubes. Olanzapine inhibited insulin stimulated IRS-1 associated PI3K activity by 28 and 66 % for the 10 μ M and 100 μ M concentrations, respectively. Protein mass of AKT, GSK-3 and GS was unaltered, whereas phosphorylated forms of AKT and GSK-3 were diminished, and pGS was increased. Glycogen content was diminished in a dose- and time-dependent manner.

Conclusions: We conclude that the olanzapine induced disturbance in glucose homeostasis is due to induction of insulin resistance by inhibition of several steps of the insulin signaling cascade in L6 myotubes *in vitro*.

Prävalenz von Zigarettenrauchen bei Diabetikern

B. Gmeiner¹, T. Kästenbauer¹, M. Lanzenberger², H. Brath³ und K. Irsigler¹

¹Ludwig Boltzmann Institut für Stoffwechselerkrankungen und Ernährung, Wien, Österreich

²3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz, Wien, Österreich

³Diabetesambulanz, Ambulatorium am Wienerberg, Wien, Österreich

Einleitung: Diabetes sowie Rauchen verursachen eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. *Epidemiologische Angaben zum Raucherverhalten von Diabetikern liegen*

für Österreich nicht vor. Ziel der Studie war es, die Prävalenz von Zigarettenrauchen bei Diabetikern einer Spitalpopulation zu erheben, sowie deren Nikotinabhängigkeit als auch Motivation zur Rauchentwöhnung, zu untersuchen.

Methodik: Bisher wurden 86 Diabetiker (59,3 % T2D m, 40,7 % weiblich) im Alter von $56,6 \pm 17,5$ a und einer mittleren Diabetesdauer von $19,5 \pm 11,8$ a im Rahmen der Jahreskontrolle untersucht. Mittels Fragebogen wurde der Rauchstatus und die Nikotinabhängigkeit (Fagerström-Test) erhoben sowie der CO-Gehalt in der Ausatemluft gemessen.

Ergebnisse: Die Prävalenz von Zigarettenrauchen war in dieser ersten Zwischenanalyse 19,8 % (n = 17); 33 (38,34 %) Patienten waren ehemalige Raucher und 36 (41,9 %) Nichtraucher. Die mittlere Rauchdauer der aktiven Raucher war $24,7 \pm 13,7$ a und die Zahl der packyears $24,3 \pm 17,9$ a und die der Exraucher $19,1 \pm 10,7$ a bzw. $21,6 \pm 14,8$ packyears. Der Fagerström-Test ergab $4,1 \pm 2,0$ Punkte (max. 10) und der CO-Gehalt war $4,7 \pm 8,4$ ppm. Sechs (35,3 %) der aktiven Raucher wollten das Rauchen entwöhnen. Circa dreiviertel der seit im Mittel $18,1 \pm 11,2$ a ehemaligen Raucher benötigte lediglich einen Entwöhnversuch, um mit dem Rauchen aufzuhören.

Schlussfolgerungen: Diabetiker rauchen seltener als Nichtdiabetiker, wie ein Vergleich mit der österreichischen Bevölkerung (29 % Raucher in 2000) zeigt. Die Nikotinabhängigkeit war gering; dies wurde auch durch einen mittleren CO-Gehalt im Normalbereich bestätigt. Allerdings hatte nur ein Drittel der Raucher die Absicht, mit dem Rauchen aufzuhören, wobei die große Mehrheit dafür keine professionelle Hilfe in Anspruch nehmen würde.

Schuhtyp bei neuropathischen Risikopatienten

B. Gmeiner¹, T. Kästenbauer¹, E. Krippel², K. Irsigler¹ und R. Prager^{1,2}

¹Ludwig Boltzmann-Institut für Stoffwechselerkrankungen und Ernährung, Wien, Österreich

²3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz, Wien, Österreich

Einleitung: Falsches Schuhwerk ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung neuropathischer Fußulzera bei Diabetikern. Es sollte untersucht werden, ob Risikopatienten prophylaktische Diabetikerschuhe tragen oder selbst bei einer geplanten ärztlichen Kontrolluntersuchung ihr Ulzerationsrisiko negieren und ungeeignete Schuhe verwenden, wie der klinische Alltag oft zeigt.

Methodik: Bei der Jahreskontrolle wurde der Schuhtyp (Lederschuh, Bequemschuh, Turnschuh, Sandale, Diabetikerschuhe +/- individuelle Einlage, orthopädischer Maßschuh) von bisher 86 nicht frisch-manifestierten Diabetikern (59,3 % T2D m, 40,7 % weiblich) untersucht. Das Ulzerationsrisiko wurde subjektiv an Hand neurologischer Tests und klinischer Untersuchungen klassifiziert.

Ergebnisse: Sechszehn (18,8 %) Diabetiker wurden als Risikopatienten eingestuft; diese waren gegenüber den 70 Patienten ohne Risiko (81,2 %) signifikant älter (71 ± 11 vs. 54 ± 17 a, $p < 0,001$) und hatten eine signifikant längere Diabetesdauer (26 ± 11 vs. 18 ± 12 a, $p < 0,05$), eine erhöhte Vibrationsschwelle (40 ± 5 vs. 17 ± 9 Volt, $p < 0,0001$), ein reduzier-

iertes Schmerzempfinden (56 vs. 19 %, $p < 0,01$) und häufiger Fußabnormitäten (75 vs. 39 %, $p < 0,01$). Die drei jeweils häufigsten Schuhtypen waren bei Risikopatienten 38 % Lederschuh (Oxfordtyp), 19 % Bequemschuh und 19 % Sandalen und bei Nicht-Risikopatienten 35 % Bequemschuh, 26 % Sandalen und 25 % Lederschuhe. Nur 3 der sechzehn Risikopatienten trugen geeignetes Diabetikerschuhwerk.

Schlussfolgerungen: Ungefähr jeder 5. Diabetiker hat ein Ulzerationsrisiko und müsste prophylaktisches Diabetikerschuhwerk tragen, aber nur eine Minderheit tut dies. Diese erste Zwischenauswertung einer bisher nur kleinen Gruppe erlaubt nur vorsichtige Schlüsse, aber die Ergebnisse waren dermaßen eindeutig, dass eine Strategieänderung erfolgen muss, um die Compliance der Risikopatienten zu erhöhen.

Effekte der Patientenschulung bei Typ 2 Diabetikern in der Steiermark über 10 Jahre basierend auf einer prospektiven Modellberechnung

W. Habacher¹, I. Rakovac¹, C. Fritz¹, R. Gfrerer¹, P. Wach², S. Rozé³, A. Palmer³ und T. R. Pieber^{1,4}

¹Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Graz, Österreich

²Abteilung für Biophysik, Institut für Biomedizinische Technik, Technische Universität Graz, Graz, Österreich

³CORE – Center of Outcome Research, Graz, Österreich

⁴Ambulanz für Diabetes und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Einleitung: Das Steirische Schulungsprojekt für Typ-2-Diabetiker wurde nach dreijähriger Laufzeit hinsichtlich seiner medizinischen Ergebnisse evaluiert. Zur prospektiven Abschätzung der Effekte wurden die Ein-Jahres-Daten einer offenen Kohorte ($n = 1.150$) mittels des CORE-Diabetes-Modells, eines in einem Peer-Review-Prozess validierten Simulationsmodells, auf 10 Jahre extrapoliert. Dabei wurden Ergebnisse und Kosten berechnet.

Methodik: Im Schulungsprojekt wurden innerhalb der ersten drei Jahre landesweit 4.500 Patienten geschult und 1.150 nach 12 Monaten nachgeschult. Bei diesen geschulten Patienten wurden die Ein-Jahres-Effekte und die Behandlungsschemata erhoben. Das CORE-Diabetes-Modell errechnete aus diesen Daten, verknüpft mit österreichischen Kosten für Therapien und Spätfolgen die zu erwartenden 10-Jahres-Ergebnisse und verglich diese mit einer virtuellen Kontrollgruppe mit derselben Baseline-Charakteristik, die keine Schulung erhielt. Die Behandlungsstrategien in der Kontrollgruppe wurden entsprechend den Auswertungsergebnissen aus der FQSD-Ö-Datenbank angenommen. Ökonomische Effekte wurden mit 5 % jährlich diskontiert.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Lebenserwartung in der geschulten Kohorte steigt um 0,29 Jahre ($7,32 \pm 3,48$ vs. $7,03 \pm 3,5$) gegenüber der nicht geschulten, die gesamten Behandlungskosten sinken um € 774 pro geschultem Patient ($€ 20.496 \pm 30.335$ vs. $€ 21.270 \pm 37.917$) oder 3,8 %. Durch Schulung und damit verbundene intensivere Fußbetreuung kann eine Reduktion der Amputationen von 3,7 % auf 2,1 % erreicht werden. Die allgemeinen Behandlungskosten ohne

Spätkomplikationen steigen in der geschulten Kohorte: € 4.364 gegenüber € 2.795 bei nicht geschulten Patienten.

Schlussfolgerungen: Die Reduktion der Spätkomplikationen und der damit verbundenen Kosten durch Schulung kompensiert die höheren Behandlungskosten durch Schulung und intensivere Betreuung. Diese modellbasierten Projektionen zeigen, dass das Programm in diesem steirischen Setting über 10 Jahre kostensparend ist.

Magen-/Darmbeschwerden bei Patienten mit Diabetes mellitus sind assoziiert mit psychologischen Störungen

J. Hammer¹ und K. Hammer²

¹Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Wien, Österreich

²St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

Einleitung: Chronisch gastrointestinale (GI) Beschwerden treten bei langjährigen Diabetes häufig auf, jedoch ist die Pathogenese unklar. Unser Ziel war es, zu ermitteln, ob psychologische Störungen mit GI-Beschwerden korrelieren. Eine Assoziation von GI Symptomen und psychologischen Störungen ist bei Patienten mit funktionellen Darmerkrankungen häufig nachweisbar.

Methodik: 892 Diabetespatienten wurden aus der Normalbevölkerung identifiziert, des weiteren wurden 209 Ambulanzpatienten für die Studie rekrutiert. Patienten füllten einen validierten Fragebogen aus, der Häufigkeit und Schweregrad von GI Beschwerden ermittelt, die Hospital Anxiety and Depression (HAD) Skala, die Angstzustände und Depression quantifiziert, und die Eysenck Neuroticism Skala.

Ergebnisse: Insgesamt wurden von 42 % der Patienten GI Beschwerden berichtet, die häufigsten Beschwerden waren Meteorismus, abdominelle Schmerzen, Diarrhö und Stuhldrang. Bei Patienten, die GI Beschwerde angaben, waren die Werte der HAD-Skala und die Neurotizismus-Werte signifikant erhöht ($p < 0,05$). Andererseits waren GI Symptome bei Patienten, die eine signifikante Angststörung oder Depression hatten ($HAD \geq 11$), etwa doppelt so häufig als bei Patienten mit niedrigeren HAD Werten. Angstzustände, Depression und Neurotizismus waren unabhängig assoziiert mit der Anzahl der GI Symptome der Diabetes Patienten (nach statistischer Korrektur für Alter, Geschlecht, Dauer und Typ des Diabetes und HbA1c-Wert).

Schlussfolgerungen: Angstzustände, Depression und Neurotizismus sind bei Patienten mit Diabetes mellitus mit GI Symptomen assoziiert. Ob allerdings psychische Störungen GI Symptome auslösen oder ob GI Beschwerden per se Angst und Depression auslösen, ist derzeit unbekannt.

Die Bedeutung der gastrointestinalen Hormone Ghrelin und Peptide YY in Patienten mit ausgeprägtem metabolischen Syndrom mit und ohne Diabetes mellitus 2.

U. Hanusch-Enserer¹, E. Cauza², M. Ghatei³,
G. Brabant⁴, A. Dunky², R. Prager¹, S. Bloom³ und
M. Roden⁵

¹3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz, Wien, Österreich

²5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

³Department of Medical Medicine, Hammersmith Campus, London, UK

⁴Abteilung für Klinische Endokrinologie, Universität Hannover, Hannover, Deutschland

⁵1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Sekretionsdefekte von appetitregulierenden Hormonen des Gastrointestinaltraktes könnten zur Entstehung von Übergewicht beitragen. Dabei stimuliert Ghrelin Hunger und Essensaufnahme, während Peptide YY (PYY) Sättigungsgefühl initiiert und damit als „Gegenspieler“ von Ghrelin fungiert. Gewichtsreduktion gestaltet sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 deutlich schwerer als bei Nicht-Diabetikern (Non-DM). Wir untersuchten daher Ghrelin und PYY bei übergewichtigen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) während Gewichtsreduktion mit Gastric-Banding (GB).

Methodik: In krankhaft Übergewichtigen (n = 42, BM = 45,7 ± 5,3 kg/m²) wurde nüchtern PYY, Ghrelin (beide mit RIA) and Marker der Insulinresistenz (HOMA-R, QUICKI) und Insulinsekretion (HOMA-B) vor und nach 12 Monaten GB bestimmt.

Ergebnisse: Eine massive Gewichtsreduktion nach GB resultierte in einer signifikanten Verminderung der Insulinresistenz um 54 % (p < 0,03) sowie der Triglyzeridspiegel um 26 % (p < 0,01) ohne dass sich PYY änderte (16,2 ± 8,7 basal and 15,1 ± 6,3 pmol/l nach 12 Monaten). Nüchtern PYY and Triglyceride korrelierten nach 12 Monaten (r = +0,261, p = 0,02) und zeitliche Veränderungen von PYY (Δ PYY) war negativ korreliert mit den Verläufen von Insulin (Δ Nüchtern-Insulin) nach 1 Jahr (r = -0,582, p = 0,02) and HOMA-B (r = -0,660, p = 0,007). Eine zuvor beschriebene Korrelation zwischen PYY und Ghrelin konnte nicht beobachtet werden (n = 18). Trotz deutlich geringerer Gewichtsabnahme bei T2DM (n = 12) waren die PYY- und Ghrelinwerte mit denen der Non-DM vergleichbar.

Schlussfolgerungen: Sowohl PYY als auch Ghrelin sind mit Parametern der Insulinresistenz, jedoch nicht miteinander korreliert. Dynamische Veränderungen von Körpermasse und Insulinwirkung nach Gastric-Banding haben aber keinen Einfluss auf die Nüchternspiegel von PYY.

Implementierung eines Web-basierten Application Services zur Unterstützung von medizinischer Qualitätszirkelarbeit

A. Harrasser¹, P. Beck², P. Mrak³, I. Rakovac¹,
R. Gfrerer¹, T. Truskaller¹ und T. Pieber¹

¹Joanneum Research Forschungsgesellschaft mbH, Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Graz, Österreich

²Joanneum Research Forschungsgesellschaft mbH, Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Graz, Österreich

³Landeskrankenhaus Hörgas-Enzenbach, Hörgas-Enzbach, Österreich

Einleitung: Durch die steigenden Anforderungen an Qualitätsstandards in der Patientenbehandlung wurde in den letzten Jahren ein merklicher Anstieg der Zahl eingerichteter Qualitätszirkel in ganz Österreich verzeichnet. Damit stieg der Aufwand für die Verwaltung und die Menge der von den einzelnen Zirkeln erarbeiteten Informationen und Daten.

Methodik: Um eine effiziente und fächerübergreifende Zirkelarbeit flächendeckend zu unterstützen, wurde eine Web-Applikation für die Selbstverwaltung von Qualitätszirkeln sowie die Archivierung des erarbeiteten Wissens entwickelt. Durch die Nutzung über einen Web-Browser, der Bestandteil jedes gängigen Betriebssystems ist, wird diese Anwendung standortunabhängig verwendbar. Durch den Betrieb auf einem zentralen Server werden Aufwand und Kosten minimiert, da dezentrale Installationen entfallen und Wartungsarbeiten bzw. Backups an einer Stelle durchgeführt werden können. Die dreischichtige Softwarearchitektur ermöglicht gute Skalierbarkeit, das heißt kostengünstiges Wachstum des Systems mit steigender Benutzerzahl.

Ergebnisse: Seit April 2004 läuft in der Steiermark ein Pilotprojekt, an dem 10 Zirkel des Landes, mit insgesamt knapp 150 Teilnehmern beteiligt sind. Der Moderator jedes Zirkels kann mit der Anwendung seinen eigenen Zirkel verwalten, Teilnehmer mithilfe eines elektronischen Remindersystems über bevorstehende Zirkeltreffen informieren sowie Dokumente für alle Zirkelteilnehmer am Server ablegen. Zudem bietet das System eine bequeme Verwaltung der von den Teilnehmern erwirtschafteten Diplom-Fortbildungspunkte.

Schlussfolgerungen: Da immer mehr Ärzte über einen Internetzugang verfügen, bietet diese Anwendung eine geeignete und kostengünstige Infrastruktur für die flächendeckende Zusammenarbeit einer großen Zahl von Qualitätszirkeln.

Schnellwirksame Analoginsuline: kontinuierliche subkutane Sensormessung zeigt hohe postprandiale Glucosewerte

A. Holler und E. Gebetsroither

Barmherzige Brüder, Wien, Österreich

Einleitung: Die Vermeidung hoher postprandialer Blutglucosewerte ist eines der wichtigen Ziele der Diabetes-Therapie. Die zeitliche Übereinstimmung der Resorptionskinetik der aufgenommenen Kohlenhydrate und des subkutan verabreichten Insulins ist oft schwer erreichbar. Rasch wirksame Analoginsuline stellen eine therapeutische Strategie für dieses

Problem dar. Auf Grund ihres schnellen Wirkungseintrittes soll kein Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden. Mit der subkutanen Sensormessung ist es nun möglich geworden, den zeitlichen Ablauf der Blutglucose nach dem Mahlzeitenbolus zu verfolgen und die Resorptionskinetik des Insulins in der tatsächlichen klinischen Anwendung, außerhalb von Clamp-Studien, zu beobachten.

Methodik: Eine Population aus unserer Typ 1-Diabetes-Ambulanz wurde mit CGMS (Continuierliches Glucose-Monitoring-System, MiniMed) untersucht. Von 55 Messungen wurden für eine Pilotstudie 16 konsekutive Patienten ausgewählt, von denen 10 Patienten kurzwirksame Analoginsuline im Basis-Bolus-System anwendeten. Basisdaten: Diabetes-Dauer 35 bis 7 Jahre, Alter: 63 bis 31 Jahre, w:m = 1:1, HbA1C 6,2 % bis 12,6 %. 60 % der Patienten hatten keine Retinopathie oder Nephropathie. 60 % hatten Insulin Aspart, der Rest Lispro. Sämtliche Patienten hielten keinen Spritz-Ess-Abstand ein, das Bolus-Insulin wurde vor den Mahlzeiten gespritzt.

Ergebnisse: Von den gemittelten 60 Mess-Zeitpunkten zeigten 50 % der Glucosewerte einen Anstieg nach dem Insulinbolus. Der Mittelwert morgens lag bei 182,4 mg%. Die Ein- und Zwei-Stunden-Werte lagen durchschnittlich 6 % höher als die Ausgangswerte vor Bolus. Trendmäßig verschlechterten ein höheres HbA1c und ein längere Diabetesdauer die postprandialen Glucosewerte.

Schlussfolgerungen: Die Empfehlung bei der Anwendung von schnellwirksamen Analoginsulinen keinen Spritz-Ess-Abstand einzuhalten, könnte möglicherweise vor allem bei Diabetikern mit schlechterer Einstellung und längerer Krankheitsdauer die postprandialen Blutglucosewerte erhöhen und deren Prognose verschlechtern.

Wie fundiert sind die für hypertensive Typ 2 Diabetiker empfohlenen Blutdruckzielwerte?

K. Horvath¹, K. Jeitler², C. Florack³ und T. Kaiser³

¹Ambulanz für Stoffwechselkrankheiten, Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

²Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Joanneum Research, Graz, Österreich

³DiEM – Institut für evidenzbasierte Medizin, Köln, Deutschland

⁴Arbeitsgruppe praktische evidenzbasierte Medizin, St. Franziskus Hospital, Köln, Deutschland

Einleitung: Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks ist eine der effektivsten Maßnahmen zur Reduktion diabetesassoziierter Komplikationen. In zahlreichen Leitlinien werden für die antihypertensive Therapie bei Diabetikern Zielwerte vorgegeben, die deutlich unter jenen für nichtdiabetische Hypertoniker liegen, z. B. 130/80 mmHg oder sogar darunter.

Fragestellung: Welcher Blutdruckzielwert lässt sich für die Behandlung hypertensiver Typ 2 Diabetiker aus den vorliegenden validen Interventionsstudien ableiten?

Methode: Erstellung eines systematischen Reviews auf Basis englisch- und deutschsprachiger randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), welche eine intensiviertere mit einer weniger intensiven pharmakologischen Blutdrucktherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei Typ 2 Diabetikern

vergleichen. Die unterschiedlichen Blutdruckziele der jeweiligen Therapiearme mussten in den Studien prospektiv definiert sein. Die Suche erfolgte in Medline, EMBASE und den Cochrane Datenbanken.

Ergebnisse: Wir fanden drei relevante RCTs, die den Einschlusskriterien genügten. Aus diesen Studien konnte für die intensiviertere Blutdrucksenkung auf die in den Leitlinien empfohlenen Zielwerte kein Nutzen hinsichtlich des Risikos für Tod, Myokardinfarkt, Insult, Dialysepflichtigkeit, Retinopathie oder anderer diabetesassoziierter Komplikationen bei Typ 2 Diabetikern abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen: Aus den derzeit vorliegenden validen Interventionsstudien lässt sich nicht ableiten, dass hypertensive Typ 2 Diabetiker von der Vorgabe sehr niedriger Blutdruckzielwerte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte profitieren. Gleichzeitig zeigen rezente Studien, dass die überwiegende Mehrzahl der hypertensiven Patienten selbst bezüglich eines höheren Niveaus von 140/90 mmHg eine nur unzureichende Blutdruckkontrolle aufweist. Unter diesem Gesichtspunkt scheint es vernünftiger, primär eine bessere Kontrolle auf diesem Niveau durch die Implementierung gesicherter Interventionen, wie z. B. der Patientenschulung, unter gleichzeitiger Vermeidung möglicher zusätzlicher Nebenwirkungen und Kosten durch ungerechtfertigte Polymedikation anzustreben.

Inhibitory effect of N-3 polyunsaturated fatty acids on metalloproteinase expression in white adipose tissue

J. Huber¹, M. Löffler^{1,2}, M. Bilban³, A. Kadl⁴, W. Waldhäusl^{1,2}, and T. Stulnig^{1,2}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University Vienna, Vienna, Austria

²CeMM – Center of Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria

³Clinical Institute for Medical and Clinical Laboratory Diagnostics, Medical University Vienna, Vienna, Austria

⁴Institute of Vascular Biology and Thrombosis Research, Medical University Vienna, Vienna, Austria

Introduction: Obesity is associated with a state of chronic subclinical inflammation. Inflammatory response and macrophage-specific genes are upregulated in white adipose tissue in mouse models of genetic and high-fat diet-induced obesity. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) particularly of the n-3 series exert beneficial effects in various inflammatory disorders and delay the development of diabetes.

Methods: Male obese diabetic mice (db/db) were fed either a low fat diet, or high fat diets rich in saturated fatty acids, n-6 PUFA or n-3 PUFAs replacing 30 % of fatty acids of the n-6 PUFA diet for 10 weeks (5 animals/group). Mice were sacrificed and gene expression was analyzed by high-density oligonucleotide microarrays and/or quantitative real-time RT-PCR.

Results: Treatment with saturated fatty acids dramatically induced expression of inflammatory genes typically expressed in macrophages including matrix metalloproteinases (MMP) (e.g. MMP-3, -12, -14, ADAM-8) in gonadal and subcutaneous white adipose tissue. In addition, expression of procolla-

gen I, III, V, VI and VII and other genes involved in tissue matrix organization was increased as well. Treatment with n-6 PUFA somewhat reduced expression of these genes whereas inclusion of n-3 PUFA completely blunted the high-fat diet-induced expression of these genes when compared to mice fed a low-fat diet. Furthermore, infiltration of inflammatory cells was considerably more pronounced in mice treated with saturated fatty acids compared to mice fed n-3 PUFAs.

Conclusions: Increased expression of MMP and procollagen genes in high-fat diet-treated animals indicates reorganization of white adipose tissue architecture by inflammatory cells that is prevented by inclusion of n-3 PUFA.

Geschlechtsspezifische Effekte auf die metabolische Kontrolle bei Typ 2 Diabetes (T2DM)

G. Kacerovsky¹, M. Hagenhofer², S. Lienhardt³, R. Roth⁴ und M. Roden⁵

¹1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

²Institut für Psychologie, Karl-Franzens-Universität Graz, Graz, Österreich

³Institut für Psychologie, Karl-Franzens-Universität Graz, Graz, Österreich

⁴Institut für Psychologie, Karl-Franzens-Universität Graz, Graz, Österreich

⁵1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Die Betreuungsqualität von T2DM in urbanen Diabeteszentren ist bisher wenig untersucht. Geschlechtsunterschiede im Umgang mit chronischen Erkrankungen sind bekannt und sollen auch für Patienten mit Diabetes mellitus gelten.

Fragestellung: Das Ziel unserer Studie war, die Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen T2DM bezüglich ihrer metabolischen Kontrolle in Abhängigkeit von psychologischen Faktoren zu untersuchen.

Methoden: Bisher wurden 104 konsekutive T2DM, die an einer Diabetesambulanz im großstädtischen Raum mindestens 2-mal pro Jahr untersucht werden, eingeschlossen. Neben Anamnese erfolgen anthropometrische Untersuchungen (Bauchumfang, BMI) sowie Routine-Labortests. Als Parameter der basalen Insulinsensitivität wurde der QUICKI ($1/[\log(\text{Nüchtern-Glukose}) + \log(\text{Nüchtern-Insulin})]$) herangezogen.

Ergebnisse: Männer (n = 48) und Frauen (n = 46) unterschieden sich nicht bezüglich Alter (Mittelwert+SD; 64,9 + 8,9 Jahre vs. 65,7 + 10,5 Jahre) und Bauchumfang (110,9 + 11,8 cm vs. 109,1 + 13,1 cm). Die glykämische Kontrolle war bei Männern besser als bei Frauen (HbA1c: 7,22 + 1,16 vs. 7,85 + 1,32 %; T = -2,75; p = 0,011). Die Insulinsensitivität variierte stark, war im Mittel allerdings zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (0,298 + 3,655 vs. 0,298 + 3,340).

Zusammenfassung: Unter Bedingungen ambulanter Betreuung in einer Diabetesambulanz wiesen männliche Typ-2 Diabetiker bei vergleichbarer Insulinresistenz eine bessere Blutzuckereinstellung als Frauen auf.

20-Jahresmortalität bei übergewichtigen Frauen. Vienna Borderline Study II

T. Kästenbauer¹, B. Gmeiner¹, R. Prager^{1,2} und K. Irsigler¹

¹Ludwig Boltzmann-Institut für Stoffwechselerkrankungen, Wien, Österreich

²3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz, Wien, Österreich

Einleitung: Das metabolische Syndrom bewirkt eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Bei jüngeren und übergewichtigen Probanden ist der Nüchternblutzucker (NBZ) besser geeignet als der 2 h-BZ nach 75 g oGTT, das Diabetesrisiko abzuschätzen. Ziel der Studie war bei übergewichtigen Frauen den prädiktiven Wert eines NBZ-Wertes auf die Gesamt- und makrovaskuläre Mortalität nach 20 Jahren zu untersuchen.

Methodik: Untersucht wurden primär 1.308 Probandinnen ohne bekannten Diabetes (Alter 45,2 ± 10,7 a, BMI 34,9 ± 5,3 kg/m²), deren NBZ zu Studienbeginn (kapilläres Vollblut: normal < 95, IFG 95–109, diabetisch ≥ 110 mg/dl) nachträglich zur Gruppierung diente. Nach einer mittleren Studiendauer von 21,9 ± 4,1 a wurde die Mortalität durch Angaben von Angehörigen erfasst und mit dem österreichischem Sterberegister abgeglichen.

Ergebnisse: Die Gruppierung nach dem NBZ zu Beginn ergab: 925 (70,7 %) normaler NBZ, 289 (22,1 %) IFG und 94 (7,2 %) diabetischer NBZ. Die diabetische Subgruppe hatte ein signifikant (p < 0,001) schlechteres metabolisches Risikoprofil (BMI, Blutdruck, Blutfette) als Probandinnen mit einem IFG oder normalem NBZ. Insgesamt verstarben 222 (17,0 %) Patientinnen; 129 (13,9 %) mit normalem NBZ, 58 (20,1 %) IFG und 35 (37,2 %) mit diabetischem NBZ. Eine Kaplan-Meier Analyse zeigte eine signifikant (p < 0,0001 Logrank test) erhöhte Mortalität der diabetischen Subgruppe (37,2 vs. 20,1 bzw. 13,9 %). Karzinome (33,8 %) und Herz-Kreislaufkrankungen (33,3 %) waren neben unbekannter Ursache (18,0 %) die beiden häufigsten Todesursachen. Patientinnen mit einem diabetischen NBZ zu Beginn starben signifikant häufiger (p < 0,001) an makrovaskulären Herz-Kreislaufkrankungen als die anderen.

Schlussfolgerungen: Übergewichtige Frauen mit einem pathologischen NBZ haben ein signifikant schlechteres metabolisches Risikoprofil und eine signifikant erhöhte Gesamt- und makrovaskuläre Mortalität als übergewichtige Frauen mit IFG oder normalem NBZ.

Prävalenz und Inzidenz diabetischer Fußulzera.

T. Kästenbauer¹, E. Krippel², B. Gmeiner¹ und K. Irsigler¹

¹Ludwig Boltzmann-Institut für Stoffwechselerkrankungen, Wien, Österreich

²3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Wien, Österreich

Einleitung: Die Häufigkeit des diabetische Fußsyndroms ist für Österreich nicht bekannt, obwohl es einen wesentlichen Anteil an der erhöhten Morbidität und Mortalität von Diabetikern hat. Ziel der Studie war, die Prävalenz und Inzidenz von

neuropathischen Fußulzera in einer Spitalspopulation zu untersuchen.

Methodik: Alle (n = 2.029) PatientInnen, die zwischen 4/99 und 4/00 die Diabetesambulanz des KH Lainz zur routinemäßigen Jahreskontrolle aufgesucht haben, wurden in diese prospektive 5-Jahresstudie eingeschlossen. Im Rahmen der obligaten Fußuntersuchung wurden klinische Abnormalitäten und die periphere Durchblutung und Nervenfunktion untersucht.

Ergebnisse: Zu Beginn der Studie hatten 67 PatientInnen eine Ulkusanamnese, d. h. die Prävalenz neuropathischer Fußulzera für eine Wiener Spitalspopulation beträgt 3,3 %. Nach einer medianen Nachuntersuchungsdauer von 3,1 Jahren bzw. nach 5.312 Patientenjahren erlitten 56 PatientInnen 67 Fußulzera (32 Erstulzerationen). Per 31.12.2002 waren 148 (7,3 %) der Teilnehmer verstorben, wobei 14 eine Ulkusanamnese und 6 ein aktives Ulkus aufwiesen. Die Inzidenzdichte für ulzerierte PatientInnen (56/5.312 PJ) war 0,0105. Die PatientInnen mit anamnestischen oder aktiven Fußulzera unterschieden sich signifikant von nicht-ulzerierten Patienten bezüglich: Alter $62,8 \pm 9,2$ vs. $54,8 \pm 15,3$ a ($p < 0,001$), Diab.dauer ($20,1 \pm 12,2$ vs. $16,5 \pm 12,1$ a ($p = 0,008$) und Vibrationsreizschwelle $19,8 \pm 10,7$ vs. $13,1 \pm 7,5$ Volt ($p < 0,0001$). Außerdem war bei ihnen ein höherer Anteil von Typ 2 Diabetes, eine schlechtere periphere Durchblutung und eine mangelhaftere Fußpflege festzustellen.

Schlussfolgerungen: Die Prävalenz diabetischer Fußulzera ist mit 3,3 % mit anderen europäischen Angaben vergleichbar, liegt aber eher im unteren Bereich des Spektrums. Die Inzidenzdichte bedeutet, dass ca. 11 DiabetikerInnen pro 1.000 ambulanten PatientInnen und Jahr ein Ulkus erleiden.

Charakterisierung von kontinuierlich messenden Glukosemonitoringsystemen unter standardisierten Bedingungen

H. Köhler¹, H. Schaller¹, R. Eberhard², G. Ozwirk³, A. Staib³, M. Schoemaker³, V. Ludwig³ und T. Pieber⁴

¹Joanneum Research, Institute of Medical Technologies and Health Management, Graz, Österreich

²Technische Universität Graz, Graz, Österreich

³Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland

⁴Ambulanz für Diabetes und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Einleitung: Kontinuierlich messende Glukosemonitoringsysteme (KGMS) werden vermehrt in klinischen Studien eingesetzt. Die zum Teil von der Blutglukose abweichenden s.c. Ergebnisse können auf physiologische Unterschiede als auch auf Systemfehler zurückgeführt werden. Ziel dieser Untersuchung ist die in vitro Charakterisierung von KGMS.

Methodik: Drei im s.c. Fettgewebe kontinuierlich messenden Glukosemonitoringsysteme von Medtronic (CGMS, System Gold), Roche Diagnostics (SCGM1) und Menarini (GlucoDay) wurden untersucht. Die Sonden der KGMS wurden in Messkammern eingebracht, welche mit einer variablen Glukosekonzentration gespült wurden. Die Glukosekonzentration wurde dabei von einem Gradientenmischer entsprechend einem Profil mit Gradienten bis zu 4 mg/dl/min (zur Bestimmung von dynamischen Fehlern) und Plateaus (zur Bestim-

Wiederfindung in % der insgesamt 135 Phasen:

| | SCGM | CGMS | GlucoDay |
|-------------------|------|------|----------|
| gut (%) | 84,5 | 82,2 | 49,6 |
| schlecht (%) | 11,0 | 7,4 | 17,0 |
| nicht (%) | 4,5 | 0 | 14,1 |
| Systemausfall (%) | 0 | 10,4 | 19,3 |

Relative Abweichungen der Messwerte während den Plateauphasen in %:

| Plateau (mg/dl) | 30 | 60 | 100 | 200 | 380 | 400 |
|-----------------|---------|--------|---------|--------|---------|----------|
| SCGM1 | 11±22,7 | 3±1,5 | 1±2,7 | 0±0,5 | -6±2,6 | -4±1,9 |
| CGMS | 29±44,3 | 18±0,7 | 17±21,8 | 10±1,8 | -7±1,0 | -11±3,6 |
| Gluco Day | 64±2,4 | 55±3,7 | 31±6,1 | 9±1,3 | -36±4,3 | -42±18,9 |

mung von statischen Messabweichungen) generiert. Ein Messzyklus dauerte 78h, je drei Systeme wurden parallel untersucht. Pro Hersteller wurden 234h Messdaten aufgezeichnet.

Ergebnisse: Alle KGMS konnten der Dynamik des Eingangssignals folgen, teilweise jedoch mit großen Messabweichungen.

Schlussfolgerungen: Diese Daten legen den Schluss nahe, dass Unterschiede zwischen Blut- und s.c. Glukose zum Teil auf Fehler des Messsystems zurückgeführt werden können. Die Ergebnisse von in vivo Studien müssen daher abhängig vom verwendeten System mit Vorsicht interpretiert werden.

Pioglitazone prevents triglyceride-rich lipoprotein-induced impairment of glucose metabolism and insulin signalling in L6 skeletal muscle cells

M. Kranebitter

Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Introduction: It is still a matter of debate whether the insulin-sensitizing effects of Pioglitazone are mediated by direct action of this substance on skeletal muscle cells or by indirect effects through changes in adipokine release from fat depots. To address this question, we established a system using L6 skeletal muscle cells which upon incubation with triglyceride-rich lipoproteins (TGRL) develop several hallmarks of muscle insulin resistance in humans, i.e. impaired glucose metabolism, impaired insulin signalling and intramyocellular lipid accumulation.

Methods: We preincubated L6 cells without or with Pioglitazone at a concentration of 5 µM for 24 hours and subsequently added TGRL at a triglyceride concentration of 40 mg/dl for additional 3 hours to induce insulin resistance.

Results: As previously shown, TGRL-incubation reduced glycogen synthesis to 63 ± 6 % and glucose uptake to 25 ± 18 %. Pioglitazone reversed TGRL-induced impairment of glycogen synthesis to 89 ± 3 % and glucose uptake to 74 ± 9 %. Consistent with the improvement in glucose metabolism, Pioglitazone also partially reversed TGRL-induced impair-

ment in insulin signalling steps, namely Akt-phosphorylation at serine 473 from $82 \pm 8\%$ to $94 \pm 14\%$, GSK-3 phosphorylation at serine 21/9 from $64 \pm 11\%$ to $96 \pm 10\%$ for the alpha-isoform and from $75 \pm 6\%$ to $86 \pm 10\%$ for the beta-isoform. All these effects of Pioglitazone could be blocked by coincubation of Pioglitazone with the PPAR- γ antagonist GW9662, indicating that the effects of Pioglitazone were mediated through PPAR- γ .

Conclusions: Our data demonstrate that Pioglitazone is capable of preventing TGRL-induced insulin resistance in L6 skeletal muscle cells by directly acting on these cells and that the effects of Pioglitazone are PPAR- γ -dependent.

Molekulare Mechanismen der Aminosäure-induzierten Insulinresistenz

M. Krebs¹, E. Roth², F. Tremblay³, A. Marette³, A. Brehm¹, E. Bernroider¹ und M. Roden⁴

¹Klinische Abteilung Für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Universitätsklinik für Chirurgie, Universität Wien, Wien, Österreich

³Department of Physiology, Laval University Hospital Research Center, Québec, Kanada

⁴Hauschkrankenhaus, 1. Med. Abteilung, Wien, Österreich

Einleitung: Erhöhung der Plasma-Aminosäuren hemmt die insulinabhängige Glukoseaufnahme des Skelettmuskels. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind noch wenig bekannt.

Methodik: Acht gesunde Männer wurden in zufälliger Reihenfolge während Infusion eines Aminosäuren-Gemisches (AS) oder 0,9 %-iger NaCl (KON) untersucht (Gesamt-Plasma-AS: ~ 4 vs. ~ 1 mmol/l). Die Plasma-Insulin Konzentrationen wurden durch Somatostatin-Insulin-Glukose-Clamp-Tests sequentiell auf basal-portale (~ 100 pmol/l, 0–180 min) und postprandiale (~ 400 pmol/l, 180–360 min) Werte angehoben. Die zelluläre Signaltransduktion wurde basal (-150 min) und nach 30 min Hyperinsulinämie (210 min) in Feinnadelbiopsien aus dem M. vastus lat. geprüft.

Ergebnisse: Bei basal-portaler Insulinämie änderte sich die endogene Glukoseproduktion (EGP) während AS nicht, war aber während KON um $\sim 70\%$ reduziert ($EGP_{150-180 \text{ min}}: 11 \pm 3$ vs. $3 \pm 1 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p = 0,001$). Bei postprandialer Hyperinsulinämie war die EGP in beiden Protokollen komplett unterdrückt. Die Gesamtkörper-Glukoseaufnahme (Rd) war während AS $\sim 30\%$ niedriger als während KON ($Rd_{300-360 \text{ min}}: 49 \pm 5$ vs. $75 \pm 7 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p = 0,001$), was auf eine deutliche Insulinresistenz der Skelettmuskulatur hinweist. Während AS stieg die insulinstimulierte Aktivierung der p70S6-Kinase deutlich ($\sim 3,5$ fach vs. 1,4fach über dem Basalwert) und verstärkte die Serin-Phosphorylierung des Insulin-Rezeptor-Substrates 1 (IRS-1) an Ser636/639 und Ser307, sodass die Insulinsignalübertragung an IRS-1 gehemmt wurde.

Schlussfolgerungen: Aminosäuren hemmen (i) die insulinabhängige Unterdrückung der Glukoseproduktion, (ii) die insulinstimulierte muskuläre Glukoseaufnahme und (iii) aktivieren die muskuläre mTOR/p70S6-Kinase mit nachfolgender Serin-Phosphorylierung von IRS-1. Aminosäuren bewirken somit muskuläre Insulinresistenz, die zumindest zum Teil durch

Interferenz mit proximalen Schritten der Insulinsignaltransduktion bedingt ist.

Effect of pronounced weight loss on the nontraditional cardiovascular risk marker matrix metalloproteinase-9 in middle-aged morbidly obese women

M. Laimer¹, S. Kaser¹, M. Kranebitter¹, A. Sandhofer¹, G. Mühlmann, H. Schwelberger, H. Weiss, J. Patsch¹, and C. Ebenbichler¹

¹Department of Internal Medicine, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Österreich

²Department of Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Background: Obesity is associated with increased morbidity and mortality from atherosclerotic disease. Nontraditional cardiovascular risk factors such as C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) are elevated in obese subjects and weight loss is associated with an attenuation of these risk factors. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) has been linked to plaque rupture, and is, thus, a candidate marker of future myocardial events. The aim of this study was to determine the influence of weight loss on MMP-9 plasma concentrations.

Methods: CRP, IL-6 and MMP-9 were analyzed from samples of forty-five morbidly obese, middle-aged women before gastric banding and one year post surgical treatment in this prospective study.

Results: The body mass index (BMI) of subjects decreased from 42.5 ± 4.9 kg/m² to 32.3 ± 5.3 kg/m² one year after gastric banding. In parallel, both MMP-9 and CRP were reduced by 23 % and 41 %, respectively. A positive relationship was found between BMI and MMP-9 ($r = 0.312$, $P < 0.05$), and between CRP and IL-6 ($r = 0.508$, $P < 0.05$), whereas no correlation was found between CRP and MMP-9.

Conclusions: We conclude that weight loss is associated with a pronounced decrease in the nontraditional cardiovascular risk markers MMP-9 and CRP, which could indicate future beneficial effects of weight loss on the cardiovascular risk in weight losing subjects.

Akute Rhabdomyolyse während einer Kombinationstherapie mit Metformin, Fenofibrat und Rosiglitazon bei einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

M. Ledl¹, J. Hohenecker², C. Francesconi³, M. Roden⁴, I. Roots⁵ und M. Bauer⁵

¹Hausch-Krankenhaus, Wien, Österreich

²Hausch-Krankenhaus, Wien, Österreich

³Gesundheitszentrum Strohgasse, Wien, Österreich

⁴Hausch-Krankenhaus, Wien, Österreich

⁵Klinische Pharmakologie, Charité-Berlin, Berlin, Deutschland

⁶Klinische Chemie, München-Schwabing, München, Deutschland

Ein männlicher Patient (75 a, BMI 25 kg/m²) gelangte aufgrund akuter, beinbetonter Muskelschmerzen zur stationären Aufnahme. Laborchemisch fand sich eine CK-Erhöhung

von 6897 U/l (CK-MB% 1.0, Myoglobin 902 ng/ml). Neben dem seit 1983 bekannten Diabetes mellitus Typ 2 mit diabetischer Nephropathie ergab die Anamnese das Vorliegen einer KHK mit St.p. ACBP und Aortenklappenersatz, einer arteriellen Hypertonie sowie einer Hypertriglyceridämie. Vorbekannt ist weiters eine durch die Polyneuropathie sekundär aufgetretene Myopathie mit einem CK-Anstieg bis zu 352 U/l. Die Medikation umfasste Diovan, Dancor, Unifyl, Miflonide, Sultanol, Marcoumar und Lipcor, die Metformintherapie wurde aufgrund Nichterreichens des Therapieziels (HbA1c > 7 %) auswärtig um Rosiglitazon (4 mg/die) erweitert. Drei Wochen danach entwickelte der Patient die oben genannte muskuläre Symptomatik. Die zur Abklärung des Rhabdomyolyseverdachts durchgeführte Biopsie aus dem linken M.vastus lateralis zeigte lediglich unspezifisch morphologische Veränderungen. Biochemische Analysen ergaben keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen von Deletionen/Insertionen in der mitochondrialen DNA sowie keinen Nachweis der häufigsten tRNA-Mutationen die mit mitochondrialen Myopathien assoziiert vorkommen (MELAS- bzw. MERRF-Mutationen an den Nukleotidpositionen 3243,3250,3271 und 8344 sowie an den Positionen 7472Cins,7497 und 7512 in der tRNA Ser(UCN)). Genetische Untersuchungen auf Polymorphismen des Cytochrom-P450 ergaben keinen Hinweis auf Funktionseinschränkungen von CYP P4502C9, CYP2C19 und CYP2D6.

Nach Absetzen der Glitazon-, Metformin- und Fibrattherapie kam es nach 13 Tagen unter forcierter Diurese zu einem progredienten Rückgang der klinischen Symptomatik und der CK (CK 323 U/l, CK-MB% 7,7 %).

Schlussfolgerung: Aufgrund des zeitlichen Zusammenhanges zwischen der Therapiemodifikation und dem Auftreten der Rhabdomyolyse erscheint eine Interaktion zwischen Rosiglitazon und der bestehenden Therapie des Patienten möglich.

Insulin resistance is an independent predictor of vascular events in diabetic patients with coronary artery disease

T. Marte¹, C. Saely^{1,2}, S. Aczel^{1,2}, G. Hoefle², P. Langer¹, and H. Drexel^{1,2}

¹Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, Österreich

²Department of Internal Medicine, Academic Teaching Hospital Feldkirch, Feldkirch, Österreich

Background: Insulin resistance (IR) is a central feature of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is associated with coronary artery disease (CAD). However, the impact of IR on the incidence of vascular events in diabetic patients with established CAD is not known.

Methods: We estimated insulin resistance by the HOMA index of IR in 495 patients with angiographically proven CAD and recorded the incidence of vascular events over a follow-up period 2.3 ± 0.4 years.

Results: HOMA-IR was higher in coronary patients with T2DM (n = 127) than in nondiabetic coronary patients ($p < 0.001$). After adjustment for age, gender, and baseline extent of CAD (number of angiographic stenoses ≥ 50 %) T2DM was independently predictive for vascular events (OR = 1.725 [1.116–2.667]; $p = 0.014$). Equally, HOMA-IR proved significantly predictive for vascular events in the total study cohort,

with a standardized adjusted OR of 1.178 [1.026–1.351]; $p = 0.010$. In subgroup analyses with respect to diabetes status, HOMA-IR was significantly predictive for vascular events in patients with T2DM (OR = 1.354 [1.083–1.694; $p = 0.008$]), but not in nondiabetic patients (OR = 1.022 [0.729–1.432]; $p = 0.901$).

Conclusions: In the setting of secondary prevention, IR is a strong and independent predictor of vascular events among patients with T2DM. Thus, the degree of IR significantly contributes to the adverse effects of diabetes on the prognosis in coronary patients.

Simultane ¹H und ³¹P-MRS-Untersuchung des Muskelstoffwechsels unter kontrollierter Belastung

M. Meyerspeer¹, M. Krssak², G. Kemp³, M. Roden² und E. Moser^{1,4}

¹Hochfeld-MR Centre of Excellence, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³Department of Musculoskeletal Science, University of Liverpool, Liverpool, UK

⁴Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Einleitung: Störungen des Glukose-, Lipid- und Energie-Muskelstoffwechsels sind Bestandteil des metabolischen Syndroms und Typ 2 Diabetes mellitus. Mittels Magnetresonanztomographie (MRS) lassen sich Metabolitenkonzentrationen im Gewebe nichtinvasiv, lokalisiert und zeitaufgelöst quantifizieren. Mit ¹H-MRS können Kreatin (tCr), Trimethylammonium(TMA)-Verbindungen und intra- bzw. extrazelluläre Lipide quantifiziert werden. MR-Spektroskopische Laktat-Messung im Muskel erfordert, zusätzlich die Unterdrückung dominierender Lipidsignale. ³¹P-MRS ermöglicht die Detektion en-

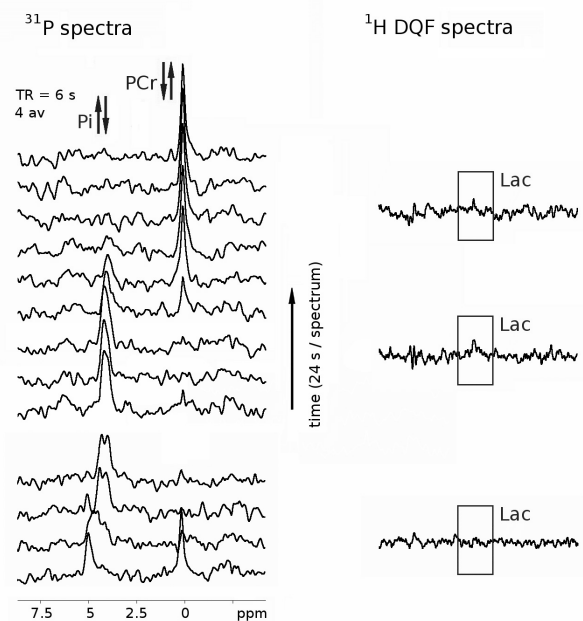


Abb. 1

Abb. 2

ergiereicher Phosphatverbindungen wie Phosphokreatin (PCr), anorganischen Phosphats (Pi), ATP, Phosphomono- und Diphosphaten, sowie die Berechnung des pH-Wertes. Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung der MRS Messsequenzen und Hardware zur komplexen und zeitsparenden Untersuchung des Muskelstoffwechsels unter kontrollierter Belastung.

Methodik: Lokalisierte ^1H - und ^{31}P -MRS (STEAM mit kurzer T_E , weiters eine lokalisierte Doppelquanten-Filtersequenz zur Laktat-Detektion) wurden zu einer Messmethode zur simultanen Akquisition von 3 NMR-Spektren (Zeitreihen) integriert. Ein nicht-magnetisches Pedalsystem mit Pneumatikzylinder wurde für Plantarflexion zur Aktivierung der Wadenmuskulatur während der Messung im 3 Tesla NMR-Ganzkörpermagnet (Bruker Biospin, Ettlingen, D) entwickelt.

Ergebnisse: Die simultan akquirierten Spektren von Musculus Gastrocnemius (Abb.1) zeigen den temporären Abfall der PCr- und Anstieg der Pi-Konzentration sowie Laktat-Akkumulation während und nach Belastung (Abb.2).

Schlussfolgerungen: Die erfolgreiche simultane Akquisition von lokalisierten ^1H - und ^{31}P -Spektren, sowie doppelquanten-gefilterten Spektren zur nichtinvasiven lokalisierten Laktatmessung während Plantarflexion ermöglicht die Reduktion der Messzeit um den Faktor 3. Diese Methode und das einstellbare Ergometer eröffnen neue Möglichkeiten für Untersuchungen, die einen großen Beitrag zum Grundverständnis des Muskelstoffwechsels und für moderne Diagnose und Therapiemonitoring verschiedener Pathologien leisten können.

Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose metabolism in a country with one of the lowest recorded prevalence of diabetes: DIAScreen Study in Latvia

V. Pirags¹, I. Rasa², A. Hhelds³, I. Stelmane⁴, V. Dzerve⁵, and I. Eisaka⁶

¹P. Stradins' Clinical University Hospital and University of Latvia, Riga, Latvia

²Clinical Hospital Gailezers, Riga, Latvia

³Hospital Linezers, Riga, Latvia

⁴Diabetes Education Centre, Riga, Latvia

⁵Latvian Institute of Cardiology, Riga, Latvia

⁶Servier Latvia, Riga, Latvia

Aim: To assess the prevalence of undiagnosed diabetes and glucose intolerance in at-risk individuals ≥ 45 years of age in family physician offices in Latvia, country with one of the lowest recorded diabetes prevalence (2.5 % in the age group over 45 years) in Europe.

Methods: We selected 100 family physicians in all parts of Latvia. Every physician had task to screen 50 consecutive patients ≥ 45 years of age with increased risk for diabetes according risk assessment questionnaire. All known diabetics were excluded. If a casual finger prick blood glucose was > 5.5 mmol/l, the patient returned for a fasting venous blood glucose test. If the fasting blood glucose was 6.1–6.9 mmol/l, a 2-h 75-g post-glucose load venous blood glucose was obtained. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance were diagnosed according to the ADA criteria, confirmed by WHO in 1998.

Results: 4,625 persons of an at-risk population group (aged 45–100 years) were investigated. Previously undiag-

nosed diabetes was discovered in 8.2 % of the patients, isolated impaired fasting glucose was found in 5.5 %, and impaired glucose tolerance in 3.8 % of patients. Increased BMI, arterial hypertension and other risk factors were reported in a significantly greater proportion of patients with new glucose intolerance and either new diabetes compared with the normal glucose tolerance group of patients.

Conclusion: The prevalence of previously unknown type 2 diabetes mellitus in the age group ≥ 45 years in Latvia is more than 3 times higher than previously recorded.

Evaluierung des Model Predictive Control (MPC)-Algorithmus für kontinuierliche Insulininfusion bei kritisch kranken Patienten einer Medizinischen Intensivstation – Pilotstudie CLINICIP

J. Plank¹, H. Schaller², K. H. Smolle¹, M. Ellmerer¹, O. Agbaje³, M. Wilinska³, L. Schaupp², R. Hovorka³ und T. Pieber¹

¹Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

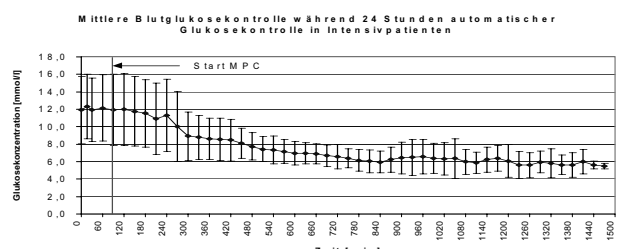
²Joanneum Research Graz, Graz, Österreich

³University of Cambridge, Cambridge, UK

Einleitung: Die Normalisierung des Blutzuckers führt zu einer Verbesserung der Prognose bei kritisch kranken Patienten. Um dieses Ziel zu erreichen bedarf es aber eines erheblichen Mehraufwandes (engmaschige Blutzuckerkontrollen, häufige Adaptierung der Insulininfusionsrate) für das Personal einer Intensivstation. Die Entwicklung von Closed Loop Insulin Infusionssystemen könnte diese Arbeitslast reduzieren. Ziel dieser Pilotstudie war es, die Blutzuckerkontrolle durch Adaptation der Insulininfusionsrate durch den Softwarealgorithmus (MPC) bei Patienten einer Intensivstation zu testen.

Methodik: 6 Patienten (alle mit aktueller Insulintherapie/künstlich beatmet und ernährt) wurden in die Untersuchung aufgenommen. Venöse Blutabnahmen zur Bestimmung von Plasmaglukose wurden in Intervallen von 15 (initial) bis 30 min durchgeführt und die Ergebnisse dem MPC Algorithmus initial alle 30 Minuten und danach in 60 minütigen Intervallen zur Berechnung einer neuen Insulininfusionsrate zur Verfügung gestellt. Nach einer initialen Beobachtungsperiode von 1–1,5 Stunden wurde die Steuerung der Therapie (= Ratenänderung der kontinuierlichen, intravenösen Insulininfusion) durch den MPC übernommen. Die Experimente wurden bis zu einer Dauer von 38 Stunden durchgeführt.

Ergebnisse: Die initialen Blutzuckerwerte lagen unter Standardtherapie bei ca 12 mmol/l. Nach Übernahme der Therapiesteuerung durch den MPC konnte der mittlere Blutzuckerwert in den nahe normoglykämischen Zielbereich gesenkt und danach stabilisiert werden (siehe Grafik). Während der



Untersuchungsdauer wurde keine hypoglykämische Episode (< 2,8 mmol/l) verzeichnet.

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass der MPC Algorithmus zur Steuerung der Insulininfusionsrate im Rahmen eines Closed Loop Systems bei kritisch kranken Patienten geeignet ist. Weitere Evaluierungen in größeren und anderen intensivmedizinischen Patientenkollektiven sind notwendig.

Status quo der antihypertensiven Behandlung von Diabetikern in der Steiermark: Herz.Leben.Projekt

J. Plank¹, I. Rakovac², K. Horvath¹, K. Jeitler², P. Mrak³, R. Gferer², A. Siebenhofer¹, T. Pieber¹, R. Zweiker¹, W. Routil⁴ und W. Kaiba⁵

¹Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

²Joanneum Research, Graz, Österreich

³Landeskrankenhaus Hörgas, Hörgas, Österreich

⁴Allgemeinmediziner, Graz, Österreich

⁵Internist, Hartberg, Österreich

Einleitung: Die Senkung des Blutdrucks führt zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Trotz eindeutiger Evidenz aus klinischen Studien ist nur wenig über den aktuellen Stand der antihypertensiven Behandlung in unselektierten Populationen und damit über die Umsetzung dieses Wissens in die tägliche Praxis bekannt. Das Ziel des Projektes *Herz.Leben* ist eine Evaluierung des Behandlungsstatus und die Implementierung von Strategien zur Verbesserung der antihypertensiven Behandlung in der Steiermark.

Methodik: Strukturierte, sektorenübergreifende Datenerfassung bei Patienten mit bekannter Hypertonie (Diabetiker(D) und Nichtdiabetiker(ND)) im Rahmen der Pilotphase.

Ergebnisse: Von insgesamt 196 Patienten waren 56 Diabetiker (D vs. ND: Alter: 66 ± 10 vs. 63 ± 13 Jahre, BMI 29,9 ± 5,8 vs. 28,3 ± 4,5 kg/m², weibl. 55 % vs. 45 %, Cholesterin 212 ± 42 vs. 219 ± 39 mg/dl, Kreatinin 1,1 ± 0,3 vs. 1,1 ± 0,6 mg/dl, Raucher 23 % vs. 33 %).

| | Diabetiker(n = 56) | Nichtdiabetiker (n = 141) |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Syst RR Wert [mmHg(MW ± SD)] | 154 ± 25 | 161 ± 29 |
| Diast RR Wert [mmHg(MW ± SD)] | 85 ± 11 | 90 ± 12 |
| RR Wert < 140/90 mmHG [n(%)] | 16(29 %) | 22(16 %) |
| Anzahl Antihypertensiva [(MW ± SD)] | 4,1 ± 1,1 | 3,5 ± 1,3 |

Diabetiker erhielten zu 71 % Beta-Blocker, 74 % Diuretika, 71 % ACE-Hemmer, 20 % ARB, 33 % Kalziumkanal-Blocker vs. 60 %, 60 %, 62 %, 23 %, 30 % bei Nichtdiabetikern.

Schlussfolgerungen: Trotz des belegten Nutzens der Blutdrucknormalisierung zeigen die erhobenen Daten, dass dieses Ziel in der täglichen Praxis trotz Mehrfachkombinationen derzeit kaum erreicht wird. Andere Strategien zur Senkung des Blutdrucks wie zB strukturierte Schulungs/Behan-

dlungsprogramme könnten zur Verbesserung der Situation beitragen.

Prävalenz der Metformin-Kontraindikationen und deren Einfluss auf das Herabsetzen der Therapie

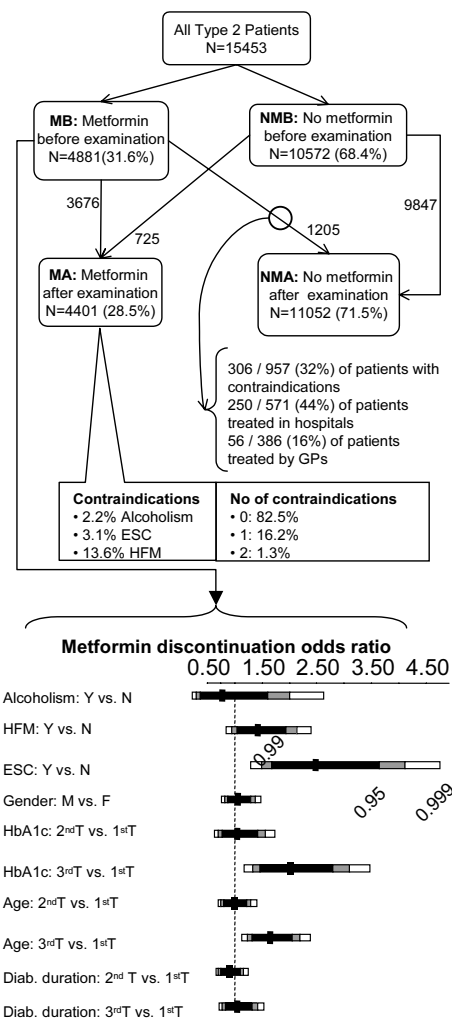
I. Rakovac¹, K. Jeitler¹, R. Gferer¹, W. Habacher¹, P. Beck¹, A. Harrasser¹, P. Mrak², B. Bauer² und T. Pieber¹

¹Joanneum Research, Institut für Medizinische Systemtechnik Und Gesundheitsmanagement, Graz, Österreich

¹Landeskrankenhaus Hörgas, Hörgas, Österreich

Einleitung: Ziel dieser Auswertung ist es zu untersuchen, wie verbreitet die Kontraindikationen zu Metformin sind, und inwieweit Metformintherapie bei Vorhandensein der Kontraindikationen (KI) abgebrochen wird.

Methodik: Auf dem DiabCare Basic Information Sheet sind folgende KI aufgezeichnet: Serum Kreatinin über 1,5 mg/dL für Männer und 1,4 mg/dL für Frauen (ESC), medikamentös behandelte Herzinsuffizienz (HFM) und Alkoholisimus, definiert als Alkoholkonsum von mehr als 250 Gramm Alkohol pro Woche. In Jahren den 1998–2003 wurden 15.453



Typ 2 Diabetiker in 169 FQSD-Ö Zentren dokumentiert. 4.881 (31,6 %) der untersuchten Patienten wurden bisher mit Metformin behandelt (MB Gruppe) und 10.572 Patienten erhielten kein Metformin (NMB Gruppe). Die Metformintherapie wurde abgesetzt bei 1.205 Patienten in der MB Gruppe und initiiert in 725 Patienten in der NMB Gruppe. Insgesamt wurde Metformin als aktuelle Therapie nach dem Jahrescheck bei 4.401 Patienten dokumentiert (MA Gruppe).

Ergebnisse: In der MA Gruppe waren 2,2 % der Patienten Alkoholiker, 3,1 % hatten ESC und 13,6 % HFM. 17,5 % der Patienten in der MA Gruppe hatten zumindest eine KI. Es wurde kein signifikanter linearer Trend in den Jahren 1998–2003 für den Anteil der Patienten mit KI beobachtet ($p = 0,28$). In der MB Gruppe hatten 21,4 % zumindest eine KI. Bei 32 % von diesen Patienten wurde Metformin herabgesetzt, wobei die Herabsetzungsrate in Spitälern höher als im niedergelassenen Bereich war (44 % vs. 15 %, $p < 0,001$). Nach Korrigieren auf Diabetesdauer, Alter, Geschlecht und HbA1c waren HFM und ESC, nicht aber Alkoholismus, unabhängige Prediktoren für Metforminherabsetzung.

Schlussfolgerungen: Die Rate der KI ist hoch, aber vergleichbar mit anderen europäischen Ländern und den USA, und ist in den letzten sechs Jahren unverändert geblieben. ESC beeinflusste am stärksten das Herabsetzen der Therapie.

Hemmung der Insulinsekretion und Erhöhung der Glukoseproduktion nach selektiver PPAR α -Aktivierung bei Ratten

W. Regittnig^{1,2}, P. Perret², A. Romanelli², S. Neschen², K. Morino², V. Samuel², I. Moore², G. Cline² und G. Shulman²

¹Medizinische Universitätsklinik, Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung, Graz, Österreich

²Department of Internal Medicine, Yale University, Yale, USA

Einleitung: Der Transkriptionsfaktor PPAR α (Abk. für Peroxisome Proliferator-activated Receptor α) spielt eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Lipid- und Glukosehomöostase als auch bei der Regulation des Appetites und Körpergewichtes. Studien an Tieren mit genetisch bedingter oder nahrungsinduzierter Insulinresistenz haben gezeigt, dass eine Langzeitgabe (3–6 Wochen) von PPAR α -Aktivatoren in relativ niedriger Dosierung zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität führt. Kürzlich wurde auch gezeigt, dass eine Gabe von PPAR α -Aktivatoren in höherer Dosierung eine Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes zur Folge hat. Die vorliegende Studie untersucht die Wirkung eines in höherer Dosierung verabreichten PPAR α -Aktivators auf den Glukosestoffwechsel bei gesunden Ratten.

Methodik: Sprague-Dawley Ratten (250–300 g) wurden entweder mit dem PPAR α -Aktivator WY-14,643 (80 mg/kg/d; p.o.) oder dem Vehikel über einen Zeitraum von 4 Tagen behandelt. Am Tag 5 wurde dann entweder ein euglykämischer (~100 mg/dl)-hyperinsulinämischer (3 mU/kg/min) oder ein hyperglykämischer (~200 mg/dl) Clamp-Test durchgeführt. Raten der Glukoseproduktion (EGP) und Glukoseaufnahme (GU) wurden unter Fastenbedingungen und während der Clamp-Phasen mittels einer intravenösen D-[³H₃]-Glukoseinfusion bestimmt.

Ergebnisse: Wir fanden, dass im Fastenzustand die PPAR α -Aktivierung eine Erhöhung der Glukosekonzentration (123 ± 3 vs. 109 ± 1 mg/dl; $P = 0,001$; $n = 11$) und eine Erniedrigung der Insulinkonzentration ($12,6 \pm 0,7$ vs. $19,6 \pm 2,1$ mU/l; $P = 0,004$; $n = 11$) bewirkte. Die Glukosekonzentrationserhöhung nach PPAR α -Aktivierung wurde durch eine Erhöhung der EGP hervorgerufen ($8,2 \pm 0,3$ vs. $7,1 \pm 0,4$ mg/kg/min; $P = 0,03$; $n = 10$). Während der euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamps hatten die beiden Gruppen eine vergleichbare Insulinkonzentration, EGP und GU ($P > 0,60$; $n = 5$). Während der hyperglykämischen Clamps wies hingegen die Gruppe mit PPAR α -Aktivierung eine deutlich geringere Insulinkonzentration ($36,9 \pm 5,2$ vs. $64,3 \pm 7,7$ mU/l; $P = 0,005$; $n = 5$) und Glukoseinfusionsrate ($13,2 \pm 2,0$ vs. $21,3 \pm 1,3$ mg/kg/min; $P = 0,009$; $n = 5$) auf.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass die selektive Aktivierung von PPAR α das Insulinsekretionsvermögen und die Glukosestoffwechsellage negativ beeinflussen kann.

Diab-Memory: ein Mobilfunk-gestütztes Datenservice zur Unterstützung der Funktionellen Insulintherapie

M. Riedl¹, P. Kastner², A. Kollmann², G. Schreier² und B. Ludvik¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²ARC Seibersdorf Research GmbH, Biosignalverarbeitung und Telemedizin, Graz, Österreich

Einleitung: Die Qualität der Diabeteseinstellung bei Patienten mit DM 1 hängt u.a. von der Compliance bezüglich der Blutzuckermessungen und der richtigen Anwendung der Algorithmen zur Insulinapplikation ab.

Fragestellung: Ziel dieser Pilotstudie war die Untersuchung von Akzeptanz, Stabilität und Fehleranfälligkeit eines Mobilfunk-gestützten Datenservices zur Übermittlung von Blutzuckerwerten sowie der applizierten Insulindosen.

Material und Methoden: Die Analyse umfasst 10 Typ-1 Diabetiker mit funktioneller Insulintherapie (36,6 \pm 3,5 Jahre, HbA1c 7,7 \pm 0,3 %, mean \pm SEM) über einen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten. Die Eingabe von Blutzuckerwerten und Insulindosen sowie fakultativ von Blutdruck und Gewicht sollte vorwiegend über Handy (WAP), alternativ über Internet erfolgen. Bei fehlender Datenübermittlung wurden die Patienten täglich abends mittels SMS an die Übertragung der BZ-Werte erinnert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden pro Patient 1300 ± 109 Parameter (14/Tag), davon 429 ± 38 BZ-Werte übermittelt. 96,5 % der Datenübertragungen waren erfolgreich. Der mittlere BZ jeweils über 14 Tage war zu Beginn des Programms $141,9 \pm 7,1$ und nach 3 Monaten $141,2 \pm 7,3$ mg/dl (n.s.), das HbA1c $7,7 \pm 0,3$ bzw. $7,4 \pm 0,3$ % ($p < 0,05$). Im Mittel wurden von den Patienten 0,3 Hypos/Tag berichtet.

Schlussfolgerung: Diab-Memory zeichnet sich durch eine hohe Stabilität und geringe Fehleranfälligkeit aus und wurde von den Patienten positiv angenommen. Es zeigte sich eine geringgradige, jedoch signifikante Verminderung des HbA1c. Dieses System könnte eine weitere Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage durch eine kontinuierliche Feedback-Intervention ermöglichen.

CRP, fibrinogen, and white blood cell count in patients with stable coronary artery disease and impaired glucose tolerance

C. Saely^{1,2}, S. Aczel^{1,2}, T. Marte¹, P. Langer¹, W. Moll³ and H. Drexel^{1,2}

¹Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, Österreich

²Department of Internal Medicine, Academic Teaching Hospital Feldkirch, Feldkirch, Österreich

³Medical Central Laboratory, Feldkirch, Österreich

Background: Both diabetes type 2 (T2DM) and coronary artery disease (CAD) are associated with inflammation. However, data on inflammatory markers in patients with both CAD and impaired glucose metabolism are scarce.

Methods: We measured CRP, fibrinogen, and white blood cell count (WBC) in 468 patients with clinically stable, angiographically proven CAD. Oral glucose tolerance tests were performed in patients without established diabetes. Patients with diabetes type 1 (n = 3) were excluded.

Results: T2DM was diagnosed in 134 patients, 69 patients had IGT, and glucose tolerance was normal in 262 patients. Between patients with normal glucose tolerance and with IGT, CRP, fibrinogen, and WBC were not significantly different. However, these inflammatory markers were significantly elevated in patients with T2DM (0.49 ± 0.68 mg/dl, 412 ± 83 mg/dl, 7.5 ± 2.1 G/l; p values ≤ 0.001 for the comparisons vs. normal glucose tolerance and 0.014, 0.102, and 0.007 for the comparisons vs. IGT). In leukocyte subtype analyses only neutrophils were significantly higher in diabetic patients than in patients with normal glucose tolerance and IGT (p < 0.001 and p = 0.015, respectively).

Conclusions: Among patients with clinically stable, angiographically proven CAD, CRP, fibrinogen, and WBC are significantly higher in diabetic than in non-diabetic patients, but patients with IGT do not significantly differ from non-diabetic individuals. Specifically, an increase of neutrophils accounts for the overall increase of WBC in diabetic patients with stable CAD.

The metabolic syndrome is gradually and independently predictive for vascular events among patients undergoing coronary angiography

C. Saely^{1,2}, S. Aczel^{1,2}, T. Marte¹, P. Langer¹, G. Hoefle², W. Benzer², and H. Drexel^{1,2}

¹Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, Österreich

²Department of Internal Medicine, Academic Teaching Hospital Feldkirch, Feldkirch, Österreich

Background: Prospective data on the cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome (MetS) are limited: the impact of MetS on future vascular events in men with established coronary artery disease (CAD) is not known, and data are scarce for patients with diabetes.

Methods and Results: We investigated 750 consecutive patients undergoing coronary angiography for the evaluation of CAD. According to Adult Treatment Panel III criteria, we

diagnosed the MetS in the presence of = 3 of: abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, hypertension, and fasting hyperglycemia. During a follow-up period of 2.3 \pm 0.4 years the MetS was a significant predictor of vascular events (adjusted hazard ratio [HR] 2.35; 95 % CI 1.47–3.77; p < 0.001). Importantly, the MetS proved significantly predictive of vascular events among men with angiographically proven CAD (n = 350; HR 2.12 [1.23–3.66]; p = 0.007) and among patients with diabetes mellitus type 2 (n = 164; HR 3.89; [1.12–13.52]; p = 0.033). Cardiovascular risk increased gradually with an increasing number of MetS traits (p_{trend} < 0.001): compared with patients who did not have any MetS trait, the respective HR's were 1.98 (0.66–5.93), 1.91 (0.62–5.87), 2.55 (0.82–7.92), 6.03 (2.00–18.17), and 11.11 (3.15–39.19) for patients with one through five MetS traits.

Conclusions: The MetS is significantly predictive for vascular events in men with established CAD and in patients with diabetes mellitus type 2. Cardiovascular risk increases gradually with an increasing number of MetS traits.

Definition des Metabolischen Syndroms: NCEP vs. WHO Unterschiede in metabolischen Parametern und Atherosklerose

A. Sandhofer¹, B. Iglseder², B. Paulweber³, C. Ebenbichler¹ und J. Patsch¹

¹Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

²Abteilung für Neurologie, Christian Doppler Klinik, Salzburg, Österreich

³1. Abteilung für Innere Medizin, Sankt Johann Spital, Salzburg, Österreich

Einleitung: WHO und NCEP haben in den letzten Jahren zwei unterschiedliche Definitionen des MS veröffentlicht. Ziel dieser Studie war es die Prävalenz und Konkordanz, sowie die Unterschiede in klinischen und Laborparametern und Atherosklerose der Arteria carotis zwischen den zwei Definitionen zu untersuchen.

Methodik: In der SAPHIR-Studie (535 Frauen, 984 Männer) wurde das MS entsprechend der Definitionen von WHO und NCEP diagnostiziert. Zur Quantifizierung der Atherosklerose wurde mittels hochauflösenden Ultraschalls die Intima-Media-Dicke (IMT) und das Ausmaß der Palquebildung - dargestellt als B-score - ermittelt.

Ergebnisse: 18,5 % der Männer und 13,5 % der Frauen wurden mittels der WHO-Definition, 16,1 % der Männer und 13,5 % der Frauen mittels der NCEP-Definition identifiziert. 10,2 % der Männer und 8,8 % der Frauen wurden durch beide Definitionen identifiziert, 8,3 % der Männer und 4,7 % der Frauen durch die WHO-Definition alleine und 5,9 % der Männer und 4,7 % der Frauen durch die NCEP-Definition alleine. Personen, die nur durch die WHO-Definition identifiziert wurden, waren deutlich insulinresistenter als solche, die nur durch die NCEP-Definition identifiziert wurden, hatten jedoch ein wesentlich geringer atherogenes Lipidprofil. Dennoch hatten Männer mit dem MS laut WHO alleine eine signifikant verminderte IMT und einen verminderten B-Score verglichen mit gesunden Männern, jene Männer mit dem MS laut NCEP alleine jedoch nicht. Bei Frauen hatten jene mit dem MS laut

NCEP alleine die höchste IMT, jedoch jene Frauen mit MS laut WHO alleine den höchsten B-score.

Schlussfolgerungen: Obwohl beide Definitionen eine vergleichbare Inzidenz aufweisen, ist die Konkordanz nieder (ca. 65 %). Eine umfassendere Definition des MS ist nötig. Insulinresistenz nimmt eine zentrale Rolle im MS ein, daher ist eine standardisierte Methode zur Messung der Insulinsensitivität zu etablieren.

Effekt von Rosiglitazon auf die Körperzusammensetzung, metabolische Parameter und Adiponectin bei nicht-diabetischen HIV-Patienten mit Lipodystrophie

K. Schindler¹, K. Schlembacher², P. Merz², B. Gmeinhart², P. Nowotny¹, A. Rieger² und B. Ludvik¹

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Hintergrund: HIV-Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) weisen eine Lipodystrophie verbunden mit Störungen des Glukosemetabolismus im Sinne eines Insulinresistenzsyndroms auf.

Fragestellung: Evaluation des Effektes von Rosiglitazon auf die Körperzusammensetzung, Stoffwechselfparameter und Adiponectin bei nicht-diabetischen HIV-Patienten unter HAART mit Lipodystrophie.

Patienten und Methoden: 40 Patienten (MW \pm SEM; 46 \pm 1,5 Jahre, BMI 23,2 \pm 0,4 kg/m²) wurden randomisiert, doppelblind mit 4 mg/d Rosiglitazon (R) oder Placebo (P) über sechs Monate behandelt. Vor und nach Behandlung wurden anthropometrische Parameter, die Fettmasse mittels Dual-X ray-Absorptiometrie und Adiponectin (Subgruppe von 20 Patienten) gemessen. Basierend auf einem OGTT Modell wurden der Insulinogene Index und die orale Glukose-Insulin-Sensitivität (OGIS) evaluiert.

Ergebnisse: Die Körperzusammensetzung hat sich in Folge der Therapie mit Rosiglitazon nicht verändert (Tab.).

Die periphere Insulinsensitivität (OGIS) war bei R und P unverändert ($p = 0,95$, $p = 0,6$). Die Betazellsensitivität (Insulinogener Index) stieg in R an (1,26 \pm 0,18 vs. 0,91 \pm 0,12, $p = 0,03$) und änderte sich in P nicht ($p = 0,76$).

Zusammenfassung: Rosiglitazon hat keinen Effekt auf das Körpergewicht und die Körperzusammensetzung von HIV-Patienten mit Lipodystrophie unter HAART. Während sich die B-Zell Sensitivität verbesserte, blieb die Insulin-Sensitivität trotz eines Anstiegs von Adiponectin unverändert. Diese, im Vergleich zu nicht HIV-Patienten divergenten Ergebnisse

| | Rosiglitazon | Placebo |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------|
| dGewicht (kg) | +0,45 \pm 0,48 | -0,08 \pm 0,43 |
| dFettmasse (kg) | -0,9 \pm 0,3 | +0,23 \pm 0,2 |
| dFettmasse-Körperstamm (kg) | -0,12 \pm 0,24 | 0,23 \pm 0,2 |
| dBauchumfang(cm) | +1,1 \pm 0,5 | +1,4 \pm 0,8 |
| dHüftumfang (cm) | 0,36 \pm 0,33 | -0,33 \pm 0,3 |
| dAdiponectin (μ g/mL) | +2,6 \pm 1,7($p = 0,007$) | -0,3 μ g/mL |

könnten durch die Persistenz der Lipodystrophie erklärt werden.

Evaluation der Nährstoffzufuhr von Gestationsdiabetikerinnen ein Jahr nach der Entbindung

K. Schindler, C. Winzer, B. Ludvik und A. Kautzky-Willer

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Hintergrund: Patientinnen mit Gestationsdiabetes werden während der Schwangerschaft hinsichtlich einer Diabetesgerechten Ernährung instruiert. Dies bedeutet in der Regel eine Umstellung ihrer üblichen Ernährungsgewohnheiten und entspricht den Kriterien einer abwechslungsreichen Mischkost mit einem höheren Anteil an Obst und Gemüse und Vollkornprodukten, sowie einem geringeren Verzehr saccharosehaltiger Lebensmittel.

Fragestellung: Wirkt sich die ernährungstherapeutische Betreuung während der Schwangerschaft nachhaltig positiv auf das Ernährungsverhalten nach der Entbindung und Stillperiode aus?

Methoden: 61 Patientinnen wurden ein Jahr nach Entbindung gebeten, ihr Ernährungsverhalten mittels eines 5-Tage Schätzprotokolls zu dokumentieren, Gewicht und Größe wurden gemessen.

Ergebnisse: Von 61 Patientinnen haben 38 Patientinnen ihr Ernährungsverhalten dokumentiert. 17 % gaben eine eingeschränkte Energiezufuhr bezogen auf den gewichtserhaltenden Energiebedarf an, 27 % wurden daher als „underreporter“ klassifiziert. In die Auswertung der Nährstoffzufuhr gehen daher die Daten von 24 Patientinnen ein. Die Patientinnen weisen nach einem Jahr einen Body Mass Index von 26,6 \pm 0,9 kg/m² (mean \pm SEM) auf, 59,5 % werden als übergewichtig bzw. adipös klassifiziert. Die mittlere Energiezufuhr betrug 2160,7 \pm 65,9 kcal/d. Der prozentuelle Anteil der Fettaufnahme an der Gesamtenergiezufuhr war mit 39,8 \pm 1,2 % höher als empfohlen. Die hohe Cholesterinaufnahme 458 \pm 23,6 mg/d korreliert mit der hohen Zufuhr von tierischem Protein ($r = 0,53$, $p = 0,008$). Der Anteil der Saccharosezufuhr an der Energieaufnahme betrug 9,9 \pm 0,6 %, die Ballaststoffaufnahme betrug 19,6 \pm 0,9 g/d.

Schlussfolgerung: Ein hoher Prozentsatz der Patientinnen ist ein Jahr nach Entbindung übergewichtig. Trotz intensiver diätetischer Betreuung während der Schwangerschaft entspricht das Ernährungsverhalten vor allem hinsichtlich Fett-, Ballaststoff- und Cholesterinaufnahme nicht den Empfehlungen der D-A-CH. Im Hinblick auf das hohe Diabetesrisiko sollten diese Patientinnen nach der Entbindung im Rahmen einer strukturierten Lebensstilintervention betreut werden.

Effizienz der Lysetherapie bei Permcath-Katheterthrombose bei chronischen Hämodialysepatienten mit und ohne Diabetes

B. Schmekal, O. Janko und G. Biesenbach

2. Medizinische Abteilung, a.ö. Krankenhaus der Stadt Linz, Linz, Österreich

Einleitung: Partielle und totale Thrombosen von Dialyse-Kavakathetern sind häufig. Eine Lysetherapie ist die primäre Therapie der Wahl. Inwieweit sich das Auftreten einer Kavathrombose und die Wirksamkeit einer Lyse-Therapie bei Diabetikern und Nichtdiabetikern unterscheidet ist bisher nicht bekannt.

Patienten und Methodik: 16 Patienten im chronischen Hämodialyseprogramm mit einem implantierten Permcath-Katheter wurden in die Studie aufgenommen. Indikation für eine Lysetherapie war eine erstmalige Katheter-Thrombose mit einem ein Blutfluss < 100 ml/min an zwei aufeinander folgenden Dialysebehandlungen. 10 Patienten waren Nichtdiabetiker (Alter 66 + 15 Jahre, w:m = 7:3) und 6 waren insulinpflichtige Diabetiker (Alter 56 + 14 Jahre; w:m = 4:2). Die Lysetherapie erfolgte mit Infusion von 12,5 oder 25 mg Acto-lysin in den thrombosierte Katheterschenkel über einen Zeitraum von 60 Minuten. Der Quickwert vor Lysebeginn musste > 40 % betragen. Eine Marcoumartherapie erhielten 3 der Diabetiker (50 %) und 2 Nicht-Diabetiker (20 %). Gemessen wurden Kreatinin, BUN, Hämoglobin, PTT vor und nach Lysetherapie, und verglichen wurden die bisherige Katheter-Liegedauer, die Erfolgsrate der Lysetherapie (Blutfluss > 200 ml/min) und die Dauer des Therapieeffektes in beiden Patientengruppen. Zusätzlich wurden Nebenwirkungen und Komplikationen evaluiert.

Ergebnisse: Kreatinin ($10,7 \pm 1,6$ vs. $11,3 \pm 1,9$ mg/dl), BUN (71 ± 14 vs. 75 ± 15 mg/dl) und Hämoglobin ($7,0 \pm 1,1$ vs. $7,3 \pm 1,2$ g/dl) waren bei den Diabetikern und Nichtdiabetikern annähernd gleich. Die bisherige Katheter-Liegedauer waren mit $4,2 \pm 2,2$ vs. $5,7 \pm 4,1$ Monaten bei den Diabetikern tendentiell kürzer als bei den Nichtdiabetikern. Die PTT war vor und nach Lyse bei den Patienten mit und ohne Diabetes gleich (vor Dialyse 35 ± 2 vs. 34 ± 2 Sek und nach Lyse 34 ± 2 vs. 34 ± 2 Sek). Eine komplett erfolgreiche Lysetherapie (Blutfluss > 200 ml/min) gelang bei den Diabetikern in 5 Fällen (83 %) und bei den Nichtdiabetikern in 7 Fällen (70 %), eine partiell erfolgreiche Lyse (Blutfluss 100–200 ml/min) konnte in allen übrigen Fällen erreicht werden. Die Dauer der kompletten Lysetherapieeffektes war bei den Diabetikern tendentiell kürzer als bei den Nichtdiabetikern ($6,6 \pm 5,7$ vs. $9,0 \pm 4,2$ Monate, NS). Komplikationen traten bei 2 Patienten in Form eines Blutergusses im Bereich der Katheterimplantationsstelle auf, in beiden Fällen war keine chirurgische Intervention erforderlich.

Zusammenfassung: Eine Lysetherapie bei Permcath-Katheter-Thrombose ist bei Dialysepatienten mit Diabetes häufiger als bei Nichtdiabetikern erforderlich (kürzere Liegedauer). Die Lyse-Erfolgsrate (Blutfluss > 200 ml/min) ist bei Patientengruppen gleich hoch, die Dauer des Therapieeffektes ist jedoch bei den Diabetikern kürzer, trotz häufiger Marcoumartherapie. Dafür sind offensichtlich die bei Diabetikern bekannten Störungen der Homöostase verantwortlich.

Repaglinide beeinflusst bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz über eine Reduktion der Hyperglykämie die endotheliale Dysfunktion im Rahmen eines oGTT

I. Schmölzer und T. C. Wascher

Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Einleitung und Fragestellung: Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) zeigen, als frühe Manifestation der Atherosklerose, im postprandialen Zustand eine Dysfunktion der endothel-abhängigen Vasodilatation (ED). Diese wird durch die postprandiale Hyperglykämie induziert und kann durch eine Reduktion der selben z. B. mit Acarbose verhindert werden. Offen bleibt, ob auch insulinotrope Interventionen diesen Effekt zeigen. Fragestellung unseres Projektes war daher zu untersuchen, ob Repaglinide in der Lage ist die ED im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztestes bei Patienten mit IGT zu beeinflussen.

Material und Methoden: In einer randomisierten, prospektiven, kontrollierten Studie wurde der akute Effekt von 2 mg Repaglinide untersucht. Die Endothelfunktion wurde an 12 Patienten (10 Männer, Alter 62 ± 4 Jahre) mit IGT mittels Messung der Fluß-medierte Dilatation an der A.brachialis bestimmt. Die Messungen wurden jeweils nüchtern, 1 sowie 2 Stunden nach einer Belastung mit 75 g Glukose durchgeführt. Statistische Auswertungen erfolgten mittels ANOVA (inkl. post-hoc Tests), gepaartem t-Test sowie linearer Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Die postprandiale Änderung der Gefäßfunktion korrelierte negativ mit der Änderung des Blutzuckers ($r^2 = 0,56$, $p = 0,001$). 2 Stunden nach Glukosebelastung (nicht aber nach 1 Stunde) fand sich durch Repaglinide eine signifikante Reduktion des Blutzuckers (138 ± 41 mg/dl vs. 172 ± 48 mg/dl, $p < 0,001$) begleitet von einer deutlichen Erhöhung des Seruminsulins ($120,7 \pm 86,8$ mU/l vs. $49,8 \pm 36,1$ mU/l, $p = 0,013$). Diese war von einer verminderten Änderung der Endothelfunktion begleitet ($-0,94 \pm 1,12$ vs. $-1,77 \pm 1,55$, $p = 0,048$). Eine lineare Regressionsanalyse zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Änderung des Blutzuckers und Änderung der Endothelfunktion in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Belastung und einer Behandlung mit Repaglinide ($r^2 = 0,99$, $p = 0,007$).

Schlussfolgerung: Repaglinide reduziert 2 Stunden nach einer standardisierten Glukosebelastung den Blutzucker und reduziert das damit einhergehende Ausmaß der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

Simultane Pankreas-Nierentransplantation bei Typ 1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie bei noch guter Nierenfunktion (GFR < 50 ml/min) – Rückbildung der Proteinurie und Restfunktion der Eigennieren nach Transplantation (2 Fallberichte)

M. Sedlak und G. Biesenbach

2. Medizinische Abteilung, a.ö. Krankenhaus der Stadt Linz, Linz, Österreich

Einleitung: Die kombinierte Pankreas-Nierentransplantation (PNT) ist der Goldstandard in der Therapie der schweren diabetischen Nephropathie. Frühzeitige Interventionen zeigen eine deutliche Tendenz Spät komplikationen des Diabetes mellitus zu stoppen oder zu verzögern. Eine frühe Pankreas-Nierentransplantation aufgrund einer schweren diabetischen Nephropathie kann zum Sistieren der Proteinurie führen. Über das Funktionsverhalten der Eigennieren nach der Transplantation gibt es bisher keine Daten. Die folgenden 2 Fallberichte sollen den schnellen und kompletten Rückgang der Proteinurie und die Restfunktion der Eigennieren nach prä-emptiver PNT zeigen.

Patienten und Methodik: Untersucht wurde die Änderung der renalen Eiweißausscheidung und der Restfunktion der Eigennieren bei 2 Typ 2-Diabetikerinnen, die bei noch guter Nierenfunktion eine kombinierte PNT erhalten haben. Indikation für die Pankreas-transplantation waren progrediente diabetische Spätschäden bei Brittle Diabetes.

Ergebnisse: die Befunde werden für jede Patientin getrennt angeführt.

Fall 1: 30 jährige Frau mit DM Typ I seit 20 Jahren (unter Insulinpumpentherapie) mit diabetischer Nephropathie Stadium IV, diabetischer Retinopathie und autonomer Neuropathie (therapieresistente Diarrhoe): Befunde vor PNT: HbA1c 8,5 %, Protein 3,5 g/24 h-Harn, S-Kreatinin 1,43 mg/dl, Kreatinin-Clearance 70 ml/min. Kombinierte PNT am 5. 3. 2004 (immunsuppressive Therapie mit Prednisolon, Cellcept und Prograf): Befunde nach 3 Mon: HbA1c 5,7 %, S-Protein 0,2 g/24 h-Harn, S-Kreatinin 1,37 mg/dl, Kreatinin-Clearance 82 ml/min. Nierenzintigraphie nach 4 Mon: nach 2,8 min 60 % der injizierten Aktivität in der transplantierten Niere, 23 % entfallen auf die linke und 17 % auf die rechte Eigenniere.

Fall 2: 51 jährige Frau mit Typ I Diabetes seit 41 Jahren (Basis-Bolus-Insulintherapie) mit diabetischer Nephropathie Stadium IV, Retinopathie und progredienter Makroangiopathie (Z. n. Unterschenkelamputation bei PAVK, Z n. Myokardinfarkt, Stentimplantation und Bypass-Operation bei KHK). Befunde vor PNT: HbA1c 8,2 %, Protein 3,0 g/24h-Harn, S-Kreatinin 1,42 mg/dl, Kreatinin-Clearance 52 ml/min. Kombinierte PNT am 28. 1. 2003 (immunsuppressive Therapie mit Prednisolon, Cellcept und Prograf, nach 6 Mon Rapamune statt Cellcept): nach 3 Mon: HbA1c 5,9 %, Protein 0,1 g/24 h.Harn, S-Kreatinin: 0,96 mg/dl, Kreatinin-Clearance 80 ml/min. Nierensequenzsintigraphie nach 12 Mon.: nach 2,8 Min 58 % der injizierten Aktivität in der transplantierten Niere, 22 % in der linken und 20 % in der rechten Eigenniere.

Schlussfolgerung: Die kombinierte PNT führt zu einer raschen und fast kompletten Rückbildung der Proteinurie. Die Restfunktion der Eigennieren bleibt nach der Transplantation bis auf einen Anteil von ca. 20 % erhalten.

Veränderungspotentiale eines Disease Managements für Diabetes Mellitus Typ 2 in der Steiermark

S. Seereiner¹, W. Habacher¹, P. Beck¹, I. Rakovac¹, R. Gfrerer¹, F. Bruner² und T. R. Pieber^{1,3}

¹Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Graz, Österreich

²Steirische Gebietskrankenkasse, Graz, Österreich

³Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Einleitung: Die Betreuung von chronisch Kranken erfordert einen differenzierten Einsatz von medizinischen Leistungen unter besonderer Bedachtnahme auf die kontinuierliche Betreuung der chronischen Krankheit. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die aktuelle Versorgungssituation von Typ 2 Diabetikern in der Steiermark aufzuzeigen und die Situation der interdisziplinären Vernetzung zu beleuchten.

Methodik: Entsprechend eines Quotenplans wurden 283 Allgemeinmediziner telefonisch kontaktiert, von diesen waren 109 Ärzte bereit, an der Umfrage teilzunehmen und vollständig ausgefüllte und retournierte Fragebogen wurden für die Auswertungen zur Versorgungssituation herangezogen (n = 51).

Ergebnisse: Leistungen, die derzeit vom Hausarzt selbst erbracht werden:

| | Fre-quency | % | Valid % | Cumu-lative % |
|---|------------|-------|---------|---------------|
| Valid | | | | |
| Einstellung auf Insulin | 12 | 23,5 | 30,0 | 30,0 |
| Probleme mit dem Stoffwechsel | 18 | 35,3 | 45,0 | 75,0 |
| Non-Complicance des Patienten | 4 | 7,8 | 10,0 | 85,0 |
| Schulung von Typ-1 Patienten | 3 | 5,9 | 7,5 | 92,5 |
| Schulung von Typ-2 Patienten ohne Insulin | 3 | 5,9 | 7,5 | 100,0 |
| Total | 40 | 78,4 | 100,0 | |
| Missing ,00 | 11 | 21,6 | | |
| Total | 51 | 100,0 | | |

Des weiteren ergab die Umfrage, dass Methoden zur Vernetzung der internen und externen Leistungserbringer, wie z .B. die Bildung von Qualitätszirkeln von 67 % der Befragten befürwortet wird. 53 % der befragten Ärzte wünschen sich die Einführung von standardisierten flächendeckenden Dokumentationsbögen und 61 % die Einführung von einheitlichen Überweisungsrichtlinien.

Schlussfolgerungen: Dem Einsatz von Integrierten Versorgungsmodellen, wie Disease Management, wird international seit längerer Zeit ein sehr hoher Stellenwert beigegeben. Die Ergebnisse der Umfrage zeigen, dass einerseits ein hohes Potential in der Steiermark vorhanden ist, den niedergelassenen Bereich durch geeignete Disease Management Komponenten in der Behandlungsorganisation zu unterstützen und andererseits auch die Bereitschaft der Ärzte zur Implementierung gewisser Komponenten durchaus gegeben ist.

Erhöhtes Plasma-Amylin bei Patienten nach kombinierter Nieren-Pankreastransplantation basal und im oGTT

M. Stadler^{1,3}, M. Auinger², C. Anderwald⁴, H. Regal², C. Bieglmayer⁵, O. Wagner⁵, P. Nowotny⁴, F. Kronenberg³ und R. Prager^{1,2}

¹Ludwig Boltzmann-Institut für Stoffwechselerkrankungen und Ernährung, Wien, Österreich

²3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz, Wien, Österreich

³ Division für Genetische Epidemiologie, Department für Medizinische Genetik, Molekulare und klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁴Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁵Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Einleitung: Typ-1 diabetische Patienten können nach erfolgreicher kombinierter Nieren-Pankreastransplantation (NPTX) ohne exogene Insulinzufuhr einen nichtdiabetischen Stoffwechsel aufweisen. Bei systemischer Drainage des Pankreastransplantates werden die pankreatischen Hormone unter Umgehung des portalen Kreislaufes direkt in die systemische Zirkulation ausgeschüttet. Das Peptidhormon Amylin wird aus der Betazelle gemeinsam mit Insulin sezerniert und ist physiologischerweise durch Hemmung von Magenentleerung und durch Reduktion postprandialer hepatischer Glukoseproduktion in die Glukosehomöostase involviert. (*Diab Med* 1997;14: S9-S13).

Methodik: Aufgrund der systemischen Pankreasdrainage haben Patienten mit NPTX erhöhte Insulinspiegel, könnten aber auch erhöhtes Plasma-Amylin aufweisen, das wiederum die Plasma-freien Fettsäuren (FFS) und Insulinsensitivität beeinflussen könnte. Daher untersuchten wir die Plasma-Konzentrationen von Metaboliten (Glukose, FFS) und Hormonen (Amylin, Insulin) vor und während eines 3 stündigen oralen Glukosetoleranztests (oGTT) bei 11 Patienten nach NPTX ($25 \pm 1 \text{ kg/m}^2$, $47 \pm 2 \text{ a}$, $4\text{w}/7\text{m}$, Transplantationsdauer $2,4 \pm 0,5 \text{ a}$) und 9 alters- und BMI-gematchten nichtdiabetischen Kontrollen ($24 \pm 1 \text{ kg/m}^2$, $47 \pm 2 \text{ a}$, $4\text{w}/5\text{m}$). Die Insulinsensitivität wurde mittels OGIS berechnet (*Diabetes Care* 2001;24: 539–548).

Ergebnisse: Nüchtern waren Amylin, Insulin und C-Peptid bei NPTX signifikant höher als bei Kontrollen (Amylin: $18 \pm 0,3 \text{ pM/ml}$ vs. $7 \pm 1 \text{ pM/ml}$; $p = 0,002$; Insulin $20 \pm 2 \text{ } \mu\text{U/ml}$ vs. $10 \pm 1 \text{ } \mu\text{U/ml}$; $p = 0,0003$; C-Peptid $2,5 \pm 0,2 \text{ ng/ml}$ vs. $1,7 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$, $p = 0,015$). Während des oGTTs war die Amylinkonzentration im Plasma bei NPTX signifikant erhöht (Amylin area under curve [AUC] $7218 \pm 1094 \text{ pM} \cdot \text{min}$ vs. $3605 \pm 524 \text{ pM} \cdot \text{min}$; $p = 0,006$). NPTX wiesen im oGTT vergleichbare Insulinsensitivität wie Kontrollen auf (OGIS $412 \pm 13 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ vs $450 \pm 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, $p = 0,114$). Ebenso zeigten sich keine Unterschiede der FFS Plasma-Konzentrationen. Bei den Kontrollen, jedoch nicht bei den NPTX korrelierten die Plasma Amylin-Konzentrationen mit den C-Peptid-Konzentrationen.

Plasma Amylin NPTX vs. Kontrollen

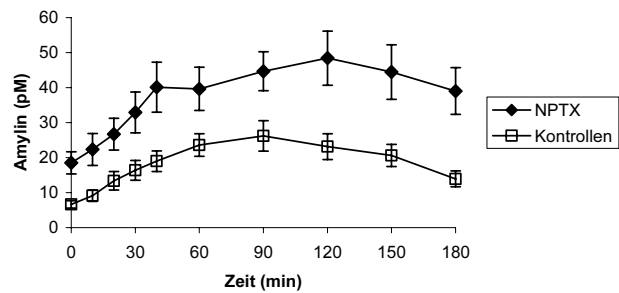


Abb. 1. Plasma Amylin Konzentrationen (Mittelwert \pm SEM pM) im Verlauf des oGTTs bei NPTX und Kontrollen

Schlussfolgerungen: Patienten mit NPTX wiesen nüchtern und nach Glukosebelastung erhöhte Plasma-Amylinkonzentrationen auf. Erhöhtes Amylin bei NPTX zeigte jedoch keine Effekte auf Insulinsensitivität und FFS-Plasmakonzentrationen.

Typ 1 Diabetes Mellitus- Mortalität und Häufigkeit von Nierenersatztherapie nach über 20 Jahren Diabetesdauer

M. Stadler^{1,3}, M. Auinger², T. Kästenbauer¹, R. Kramar⁴, F. Kronenberg³ und R. Prager^{1,2}

¹Ludwig Boltzmann Institut für Stoffwechselerkrankungen und Ernährung, Wien, Österreich

²3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz, Wien, Österreich

³Division für Genetische Epidemiologie, Department für Medizinische Genetik, Molekulare und klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁴3. Interne Abteilung, Klinikum Kreuzschwestern, Wels, Österreich

Einleitung: Zahlreiche Arbeiten über Typ 1 Diabetes (T1DM) befassen sich mit Langzeitüberleben und renalen Komplikationen, jedoch gibt es wenig Daten zur Prognose des T1DM in Österreich (*Diabetes Care* 2001; 24:823–827; *Diabetologia* 1986; 29: 767–772; *Diab Med* 2000; 17:727–734; *Eur J Pediatr* 1997; 156:15–17). Wir untersuchten daher in einer prospektiven Datenanalyse Mortalität und Häufigkeit von Nierenersatztherapie in einem ost-österreichischen Zentrum (KH Wien Lainz).

Methodik: Bei 501 Patienten mit Typ 1 Diabetes Mellitus, die 1983/84 an der 3. Med. Abt. des Krankenhauses Lainz in Behandlung waren, wurden Alter, Diabetesdauer, Diabetesmanifestationsalter, Blutdruck, Body Mass Index (BMI), HbA1c, Nüchternblutzucker und endogene Kreatinin-clearance erfasst.

Zwanzig Jahre später ermittelten wir durch Datenabgleich mit dem Österreichischen Sterberegister (Statistisches Zentralamt) und dem Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister Mortalität und Häufigkeit von Nierenersatztherapie bei diesen Patienten. Sterberaten wurden mittels Kaplan Meier Analyse, Unterschiede zwischen den Gruppen mit Chi-Square Tests, ANOVA und post-hoc-testing analysiert (Statistika, Statmate).

Ergebnisse:

Patientencharakteristika aus 1983/84

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| N = 501 | m/f = 273/ 228 |
| Alter | 30 ± 12 a |
| Diabetesdauer | 15 ± 9 a |
| Manifestationsalter | 16 ± 8 a |
| Blutdruck | 127/80 ± 18/11 mmHg |
| BMI | 24 ± 4 kg/m ² |
| HbA _{1c} | 7.5 ± 1.5 % |
| Nüchternblutzucker | 161 ± 74 mg/dl |
| Endogene Kreatininclearance | 106 ± 52 ml/min |

Tabelle 1. Patientencharakteristika

Nach 20 Jahren Beobachtungsdauer waren 65 Patienten (12,9 %, Sterberate = 663 pro 100.000 Personenjahre) verstorben, 27 (5,4 %) erhielten Nierenersatztherapie, davon 15 ein oder mehrere Nierentransplantate.

Schlussfolgerungen: Prospektive Datenanalyse bei 501 Typ 1 Diabetikern an einem Therapiezentrum nach 20 Jahren Beobachtungsdauer zeigten eine relative Sterberate, die gut vergleichbar mit an anderen Zentren erfassten Sterberaten ist (Diabetes Care 2001; 24:823–827).

Nüchtern- und postprandiale Plasmaglukosewerte in Relation zu HbA_{1c} bei Typ-2-Diabetes

L. Stechemesser, A. Kautzky-Willer, C. Winzer, O. F. Wagner, P. Novotny und W. Waldhäusl

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Einleitung: Obwohl eine enge Korrelation zwischen isoliert erhöhten postprandialen Blutglukosewerten und makrovaskulären Komplikationen nachgewiesen wurde, erfolgt in der täglichen Praxis das Monitoring meist über HbA_{1c}- und Nüchternglukosekontrollen. Ziel der Studie war daher zu prüfen, ob postprandiale Blutglukosewerte besser mit dem HbA_{1c} und etablierten (Triglyzeride, HDL- oder LDL-Cholesterin, Blutdruck) und neuen (freie Fettsäuren, PAI-1, usCRP) kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren als konventionelle Nüchternblutglukosemessungen.

Patienten und Methodik: Die Studie inkludierte 47 Typ-2-Diabetiker (Alter: 60 ± 11 Jahre; BMI: 30 ± 5 kg/m²; Triglyzeride: 167 ± 103 mg/dl; Cholesterin: 204 ± 34 mg/dl; Mittelwert ± SD) unter oraler Antidiabetikatherapie und Diät mit unterschiedlicher metabolischer Kontrolle. Es erfolgten Blutabnahmen im Nüchternzustand, sowie 1 und 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück (273 kcal, Kohlenhydratgehalt 70 %, Fettgehalt 10 %, Proteingehalt 20 %). Die Korrelationsanalyse erfolgte mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten (SAS Windows 8.2).

Ergebnisse: Die engste Korrelation wurde zwischen HbA_{1c} und dem Plasmaglukosewert (PG) 2h nach der Mahlzeit gefunden (2 h-Wert: r = 0,77, p < ,0001; Nüchtern-PG: r = 0,63, p < ,0001 und 1h-PG: r = 0,56, p < ,0001). Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich lediglich zwischen

HbA_{1c} und freien Fettsäuren 2 Stunden postprandial (2h FFA) eine schwache Korrelation (r = 0,29, p < 0,06). Der Nüchtern-PG korrelierte mit C-Peptid (r = 0,32, p < 0,03), PAI-1 (r = 0,46, p < 0,002) und dem systolischen Blutdruck (r = 0,31, p < 0,03), während der 1h-PG mit PAI-1 (r = 0,34, p < 0,03), der Cholesterin- (r = 0,31, p < 0,05) und Triglyzeridplasmakonzentration (r = 0,28, p < 0,03) assoziiert war. Nach Korrektur auf den BMI korrelierte der 2h-PG mit der 2h-FFA (r = 0,32, p < 0,05), die anderen PG-Werte nur mehr mit PAI-1 (r = 0,42, p < 0,006).

Schlussfolgerungen: Die Einbindung postprandialer Glukosewerte (2 h sowie 1 h pp) in die Selbstmessungen der Patienten ist für die Beurteilung der Stoffwechselqualität und des kardiovaskulären Risikos sinnvoll und sollte daher bei der Therapieentscheidung verstärkt berücksichtigt werden.

Die Bestimmung des „Hepatic Glycogen Cycling“ im gesunden Menschen

H. Stingl¹, V. Chandramouli², A. Brehm¹, G. Pfeiler¹, P. Nowotny¹, W. Waldhäusl¹, B. R. Landau² und M. Roden^{1,3}

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Departments of Medicine and Biochemistry, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

³1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus Wien, Wien, Österreich

Einleitung: Glycogen Cycling – simultane Glykogen-Synthese und Glykogenolyse – könnte zur Hyperglykämie bei Diabetes beitragen, sowie die Bestimmung der Glukoneogenese mit Tracer-Methoden erschweren. Wir entwickelten daher eine Methode zur Quantifizierung des postprandialen GC, basierend auf der Tatsache, dass Leber-Glykogen entweder direkt (D) via Glukose-6-Phosphat aus Glukose (G → G6P → GLY), oder indirekt (I) über den glukoneogenetischen Weg (triose-P → G6P → GLY) gebildet werden kann.

Methodik: In 9 gesunden männlichen Probanden (Alter: 23–29 J; BMI: 24,1 ± 0,8 kg/m²) wurden I und D während eines 8-stündigen hyperglykämischen (140 mg/dl) Clamps mit [⁵-³H]Glukose bestimmt. ²H₂O (5 ml/kg Körperwasser) wurde oral verabreicht. Acetaminophen (1 g) wurde zur Bestimmung der Tracer-Anreicherungen im Harn-Glukuronid über 6 Stunden infundiert. Der relative Anteil von I an der Glykogen-Synthese wurde aus den ²H-Anreicherungen an C5 und C2 im Harn-Glukuronid berechnet. D wurde aus dem Verhältnis der spezifischen Aktivität von Harn-Glukuronid und Plasma-Glukose berechnet.

Ergebnisse: Die Glukoseinfusionsraten waren während 2–4 h (6,8 ± 0,8 mg·kg⁻¹·min⁻¹) niedriger (p < 0,001) als während 4–6 h und 6–8 h (8,3 ± 1,0 mg·kg⁻¹·min⁻¹). Plasma Insulin und C-Peptid nahmen während des Clamps auf das 3,5-fache zu, die Insulin:Glukagon-Ratio stieg auf das 8-fache. Die ²H-Anreicherung im Plasma betrug 0,50 ± 0,01 %. Die ³H spezifische Aktivität war konstant (~406 dpm). Die Differenz von 100 % und der Summe von D (2–4 h: 54 ± 6 %; 4–6 h: 59 ± 5 %; 6–8 h: 62 ± 5 %) and I (32 ± 3; 38 ± 4; 36 ± 3 %), i.e. „Glycogen Cycling“, nahm während der Untersuchung ab (14 ± 4; 4 ± 3; 2 ± 4 %, p < 0,05).

Schlussfolgerungen: Diese Methode erlaubt die Bestimmung des „Glycogen Cycling“ während Hyperglykämie, welches vor allem in den ersten Stunden während Hyperglykämie auftritt.

N-3 polyunsaturated fatty acids revert high-fat diet-induced inflammatory changes in white adipose tissue of obese diabetic mice

T. Stulnig

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University Vienna, Vienna, Austria

Introduction: Obesity-associated insulin resistance underlies diabetes mellitus type 2 and confers high risk for cardiovascular diseases. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs), particularly those of the n-3 series, ameliorate insulin resistance and development of diabetes. To investigate how PUFA could affect white adipose tissue in type 2 diabetes, we treated obese diabetic (db/db) as well as lean non-diabetic mice (db/+) with either low-fat standard diet (LF) or high-fat diets enriched in saturated and monounsaturated fatty acids (lard oil; HF/S), n-6 PUFA (safflower oil; HF/n6) and the latter including 30 % of fatty acids as n-3 PUFA (HF/n6n3) for 10 weeks.

Methods: Gene expression profiles were analyzed from db/db animals and LF db/+ animals by 12k oligonucleotide microarrays (3 per group) and confirmed by quantitative real-time RT-PCR.

Results: Gene expression profiles of HF/S and HF/n6-treated diabetic mice exhibited increased expression of 244 genes compared to LF animals many of which were involved in inflammatory responses indicating macrophage infiltration (e.g., Emr1, CCL2, CD68). In contrast, genes involved in lipid metabolism were downregulated indicating dedifferentiation of adipocytes (e.g., Fas). Notably, most HF-induced changes were reverted by inclusion of n-3 PUFA to the diet. Analysis of non-diabetic mice revealed no HF-induced changes suggesting that alterations in adipocyte-specific genes seen in obese diabetic mice were due to inflammation.

Conclusions: High-fat diet induces inflammatory alterations in white adipose tissue that are prevented by inclusion of n-3 PUFA. Since subclinical inflammation underlies many complications of human obesity, the beneficial effects of n-3 PUFA could be mediated by interfering with adipose tissue inflammation.

Glukosestoffwechsel bei Glykogenose Typ 1a

D. Weghuber¹, M. Krssak¹, A. Brehm¹, K. Widhalm², W. Waldhäusl¹, M. Roden³ und M. Bischof²

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Klinische Abteilung für Ernährungsmedizin, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus Wien, Wien, Österreich

Einleitung: Die Glykogenose Typ 1a ist eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung, die durch einen vollständigen Aktivitätsverlust der Glukose-6-Phosphatase charakterisiert ist. Durch diesen Defekt kann Glukose-6-Phosphat nicht in freie Glukose umgewandelt werden und die lebensnotwendige endogene Glukoseproduktion kommt zum Erliegen. Ziel der Studie war es den hepatischen Glukosestoffwechsel und die residuale Glukoseproduktion *in vivo* zu messen.

Methodik: Bei 2 Patienten (1m/1w) wurde der Glukosestoffwechsel in der Leber vor und nach einer Bolusinjektion von 1 mg Glukagon untersucht. Um standardisierte postprandiale Untersuchungsbedingungen zu ermöglichen wurde die Plasmaglukose über Nacht mit einer variablen Glukoseinfusion zwischen 60–70 mg/dl gehalten. Durch simultane ¹³C/¹H/³¹P NMR Spektroskopie (3 T/80 cm Medspec-Spektrometer, Bruker, Ettlingen) wurden die intrahepatalen Konzentrationen von Lipiden, Glykogen, anorganischem Phosphat und Phosphomonoestern nicht invasiv *in vivo* gemessen. Die Bestimmung der endogenen Glukoseproduktion erfolgte durch die Tracer-Verdünnungstechnik mit stabil markierter [6,6-²H₂]Glucose [Bolus: 3.5 (mg/kg) x Körpergewicht (kg) x Plasmaglukose (mg/dl) / 70 (mg/dl)-kontinuierlich: 0.035 (mg/kg) x Körpergewicht (kg) / (min)].

Ergebnisse: Basal wurden Glykogenkonzentrationen von 759 bzw. 447 mmol/l Leber festgestellt. Nach Gabe von Glukagon sanken die Glykogenkonzentrationen innerhalb von 30 Minuten auf 723 bzw. 392 mmol/l Leber, gleichzeitig konnten wir einen Anstieg der Phosphomonoester (von 0 auf 3,7 bzw 0 auf 2,7 rel Einheiten) und einen Abfall des anorganischen Phosphats (von 0 auf -2,3 bzw. -0,099 auf -2,8 rel. Einheiten) beobachten. Der Gehalt an intrahepatozellulären Lipiden betrug 14,6 bzw. 17,2 % des H₂O Signals, die endogene Glukoseproduktion 0,62 bzw 0,69 mg/kg/min.

Schlussfolgerungen: Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (266 ± 12 mmol/l Leber) sind die Leberglykogenkonzentrationen bei Patienten mit Glykogenose Typ1a deutlich erhöht. Nach Gabe von Glukagon kommt es zu einem Anstieg der Phosphomonoester, der vermutlich auf die Akkumulation von Glukose-6-Phosphat zurückzuführen ist. Gegenüber gesunden Probanden war der intrazelluläre Gehalt an Lipiden (4,8 ± 1,2 %) deutlich erhöht, die endogene Glukoseproduktion (1,56 ± 0,05 mg/kg/min) jedoch deutlich vermindert.

Plasmaghrelin in Relation zu Parametern des metabolischen Syndroms bei Frauen nach Gestationsdiabetes (pGDM)

C. Winzer¹, A. Luger¹, O. Wagner², M. Roden³ und A. Kautzky-Willer¹

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Einleitung: Bei Adipositas und Insulinresistenz wurden niedrige Plasmakonzentrationen von Ghrelin (PG), einem Peptidhormon mit zentral appetitstimulierender und magenmotilitäts-steigernder Wirkung, gefunden. Ziel dieser Studie war es PG bei pGDM, einem Modell des Typ 2 Diabetes, zu bestimmen und die Beziehung zwischen PG und der Insulinsensitivität, Glukosetoleranz und anthropometrischen Parametern zu untersuchen.

Material und Methoden: Bei 53 pGDM und 13 Frauen mit normaler Glukosetoleranz in der Gravidität (KON; BMI-gematcht) wurden die Insulinsensitivität (S_I ; FSIGT) ermittelt und ein OGTT (75 g/180 min: Glukose 0': 97,5 ± 2,5 vs. 83,8 ± 2,1 mg/dl, $p < 0,001$; 2h-Glukose: 137,7 ± 7,8 vs. 100,7 ± 4,7 mg/dl, $p < 0,02$; pGDM vs. KON) 24–36 Monate postpartal durchgeführt. Dabei wurde PG seriell (OGTT), sowie basale Plasmakonzentrationen von Leptin (PL) und Adiponektin (PA) bestimmt. Evaluiert wurden ausserdem Tertilen des Körperfetts (FM: 1. Tertile (T1) < 19,8 kg; 3. Tertile (T3) ≥ 28,5 kg) mittels Bioimpedanzanalyse.

Ergebnisse: PG war zwischen pGDM und KON nicht unterschiedlich, korrelierte aber negativ mit der Glukoseplasmakonzentration ($r = -0,38$, $p < 0,002$), sowie mit anthropometrischen Parametern (Fettmasse: $r = -0,43$, $p < 0,004$; Waist: $r = -0,42$, $p < 0,0005$) und Parametern des Lipidstoffwechsels (PA: $r = 0,31$, $p < 0,03$; PL: $r = -0,39$, $p < 0,002$; TG: $r = -0,37$, $p < 0,002$; HDL: $r = 0,26$, $p < 0,04$) und der Inflammation (usCRP: $r = -0,28$, $p < 0,03$, PAI-1: $r = -0,30$, $p < 0,04$). Frauen der T3 (pGDM+KON) wiesen die niedrigsten basalen PG auf ($p < 0,05$ vs. T1), Frauen der T2 und der T3 hatten darüber hinaus niedrigere $AUC_{Ghrelin}$ ($p < 0,04$ vs. T1). Bei pGDM zeigte sich eine positive Korrelation mit der Insulinsensitivität (PG_{basal} : $r = 0,31$, $p < 0,03$). Ausserdem hatten insulinresistente pGDMs tendenziell niedrigere PG (PG_{basal} : 165,4 ± 33,0 vs. 201,2 ± 21,8, $p = 0,06$), wobei dieser Trend nach Korrektur für FM verschwand, während S_I ($p < 0,0001$) sowie 2h-Glukose ($p < 0,05$) weiterhin unterschiedlich waren.

Schlussfolgerung: Plasmaghrelinkonzentrationen korrelieren bei Frauen 24–36 Monate postpartal mit dem Körperfettanteil, Adipozytokinen, kardiovaskulären Risikoparametern und dem Glukosestoffwechsel, sowie bei pGDM mit der Insulinresistenz.

Mitochondriale ATP-Synthese der Skelettmuskulatur und Insulinsensitivität bei Frauen nach Gestationsdiabetes (Post-GDM)

C. Winzer¹, A. Schmid¹, A. Kautzky-Willer¹, W. Waldhäusl¹ und M. Roden²

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Hintergrund: Reduzierte mitochondrielle Funktion soll mit erhöhten intramyozellulären Lipid-Konzentrationen (IMCL) und peripherer Insulinresistenz in Zusammenhang stehen. Post-GDM haben ein erhöhtes Risiko für die frühzeitige Entwicklung eines Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM), wobei die Entwicklung einer Insulinresistenz der einer β -Zelldysfunktion vorausgeht. IMCL sind bei Post-GDM erhöht und korrelieren mit deren Insulinresistenz. Ziel dieser Studie war es, die Beziehung zwischen muskulärer ATP-Syntheserate, IMCL und Insulinsensitivität zu untersuchen.

Material und Methoden: Post-GDM ($n = 6$, Alter: 36 ± 4 a, Nüchtern-Glukose: 88 ± 6 mg/dl, 2-h-Glukose: 110 ± 27 mg/dl; [OGTT, 75 g], Triglyzeride, TG: 85 ± 36 mg/dl, Gesamt-Cholesterin, CHOL: 177 ± 23 mg/dl, HDL-Cholesterin, HDL: 58 ± 15 mg/dl, LDL-Cholesterin, LDL: 102 ± 22 mg/dl) wurden 1–5 Jahre post partum untersucht. Der Insulinsensitivitätsindex (S_I) wurde mittels Minimal Model Analyse eines insulin-modifizierten frequent sampling iv Glukosetoleranztest, FSIGT, bestimmt. ATP-Syntheseraten und IMCL wurden mittels in vivo ³¹P und ¹H Magnetresonanztomographie (MRS: 3T Medspec-S300, Bruker Medical Systems, Ettlingen, Deutschland) im M. gastrocnemius bzw. im M. soleus bestimmt; Der respiratorische Quotient (RQ) wurde mittels indirekter Kalorimetrie (Deltatrac™II, Datex Division Instrumentarium Corp., Finnland) berechnet.

Ergebnisse: Muskuläre ATP-Syntheseraten (7,29 ± 0,44 $\mu\text{mol/g muscle/min}$) korrelierten mit dem S_I ($r = 0,95$, $p < 0,0001$). IMCL (0,98 ± 0,22 %) korrelierten mit Körperfettmasse (21,8 ± 1,8 kg, $r = 0,09$, $p < 0,04$), Bauchumfang (85,3 ± 4,3 cm, $r = 0,8$, $p < 0,05$), LDL (102,2 ± 9,1 mg/dl, $r = 0,8$, $p < 0,02$) sowie S_I ($r = -0,95$, $p < 0,0001$). Der RQ (0,92 ± 0,06) korrelierte mit der 2-h-Glukose ($r = -0,8$, $p < 0,04$).

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse in einer Gruppe normoglykämischer Post-GDM bestätigen die positive Korrelation von intramyozellulären Lipidgehalt mit Insulinresistenz und erhöhtem Körperfettanteil. Die Assoziation der basalen ATP-Syntheserate des Skelettmuskels mit der peripheren Insulinsensitivität entspricht der Interdependenz von Mitochondrienfunktion und Insulinwirkung.

Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von Insulin Detemir und NPH Insulin in Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1

A. Wutte¹, J. Plank¹, C. Magnes², M. Bodenlenz², M. Zdravkovic³ und T. Pieber¹

¹Medizinische Universitätsklinik, Zentrum Für Medizinische Grundlagenforschung, Graz, Österreich

²Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Joanneum Research, Graz, Österreich

³Novo Nordisk, Glaxo, Dänemark

Einleitung: Ziel der Studie war es Insulin Detemir (IDet) mit NPH Insulin bei klinisch relevanten Konzentrationen (0,15; 0,3; 0,6 U/kg IDet. bzw. IU/kg NPH) zu vergleichen, und ihre Eigenschaften auf die endogene Glukoseproduktion (EGP) zu untersuchen.

Methodik: Im Rahmen einer doppelblinden, cross-over, 24-h-iso-glykämischen Studie wurden 12 Probanden mit Diabetes Typ 1 (8 männlich, 4 weiblich, 25–62 Jahre, BMI 19–27 kg/m², HbA1c 5,5–8,8 %, C-Peptid ≤ 0,03 nmol/l) randomisiert eingeschlossen. Bei 4 Visiten (im Intervall von 7 Tagen) wurden subkutan 0,15; 0,3; 0,6 U/kg Insulin Detemir bzw. IU/kg NPH Insulin injiziert. Zu Studienbeginn wurde ein Bolus von D-[6,6-²H₂]-Glukose (4,8 mg/kg) verabreicht, und darauf folgend eine konstante D-[6,6-²H₂]-Glukose Infusion von 0,04 mg/kg/min bis Studienende durchgeführt. Unter Verwendung der iso-glykämischen Glukose-Clamp-Technik wurde vor Verabreichung der Testsubstanz der Blutglukosewert mit Hilfe einer variablen Humaninsulininfusion in den Blutglukosezielwert von 7,2 ± 0,6 nmol/l (130 ± 10 mg/dl) gebracht, und nach subkutaner Verabreichung der Testsubstanz für einen Zeitraum von 24 Stunden, mit einer D-[6,6-²H₂]-Glukose angereicherten 10 %igen Glukoseinfusionslösung konstant gehalten. Das Ende der Clampuntersuchung wurde mit Blutglukosespiegel > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) oder nach 24 h definiert. Der pharmakodynamische Effekt wurde aufgrund der beobachteten Glukoseinfusionsrate (GIR) und der aus der D-[6,6-²H₂]-Glukoseanreicherung errechneten endogenen Glukoseproduktion (EGP) und peripheren Glukoseaufnahme (PGU) bewertet.

Ergebnisse: Es zeigt sich eine Dosis-Linearität, aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Detemir und NPH Insulin in Bezug auf AUC_{GIR} oder GIR_{max} (p = 0,22 für beide Endpunkte). Die Wirkdauer steigt mit höheren Insulinkonzentrationen für beide Insuline. Die Variabilität innerhalb des Probanden war niedriger für Insulin Detemir in Bezug auf AUC_{GIR} und GIR_{max} (p = 0,03 und P = 0,0001). Tendenziell zeigt sich Insulin Detemir verstärkt hepato selektiv, gemessen als area over the curve (AOC_{EGP}) (p = 0,08).

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigte, dass 1 U Detemir den gleichen pharmakodynamischen Effekt mit geringerer Intra variabilität als 1 IU NPH Insulin in Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 hat.

Progression of macrovascular diseases after kidney alone or simultaneous pancreas and kidney transplantation in diabetic patients

B. Schmekal, O. Janko, and G. Biesenbach

2nd Department of Medicine, General Hospital Linz, Linz, Austria

Introduction: Data in the literature concerning the impact of pancreas transplantation on the progression of macrovascular diseases are contro-versial. In our study we compared the progression of vascular diseases in type 1-diabetic patients after kidney alone (KAT) and simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPKT).

Patients and methods: Eleven diabetic patients with SPNT (age 35 ± 9 yr, f:m = 7:4, diabetes 19 ± 3 yr) and ten diabetic subjects with KAT (age 41 ± 8 yr, f:m = 7:3, diabetes 19 ± 3 yr) whose graft survival rates were more than 2 years, were included in the study. The mean observation period was 121 ± 52 months in the SPKT group and 123 ± 56 months in the group with KAT. We performed before as well as 5 and 10 years after transplantation: electrocardiogram, Doppler blood flow studies and echocardiogram. In addition, we evaluated the frequency of vascular complications (stroke, myocardial infarction and amputation) in history. Moreover, we measured the mean values of nocturnal blood glucose (NBG), HbA1c, cholesterol, triglycerides and blood pressure (BP).

Results: The mean value of NBG was 5.6 ± 0.6 mmol/l in the SPKT group vs 7.6 ± 1.6 mmol/l in the KAT group (p < 0.01), the mean HbA1c-values were 5.8 ± 0.4 vs 7.4 ± 0.7% (p < 0.001). The cholesterol levels were approximately the same in both groups, the triglycerides were lower in the patients with SPKT (1.2 ± 0.4 vs 2.2 ± 1.0 mmol/l, p < 0.05). The BP were similar in both groups. After 5 years the frequency of stroke, infarction and amputation in history was always approximately the same (20 vs 18%). After 10 years the prevalence of stroke (40 vs 18%), infarction (50 vs 18%, p < 0.05) and amputation (40 vs 18%) in history was always higher in the patients with KAT. The 10-year patient survival in the patients with SPKT and KAT was 60 vs 40% (NS). The 10 year graft survivals were similar.

Conclusions: 10 years after transplantation but not earlier the progression of macrovascular diseases seems to be reduced in diabetic patients with SKPT in comparison to those with KAT.

Author Index

- Aczel S. 6, 15, 19
 Agbaje O. 7, 16
 Amegha-Sakotnik A. 7
 Anderwald C. 1, 2, 23
 Artwohl M. 1, 2
 Auinger M. 3, 23

Bauer M. 14
 Bauer B. 17
 Baumgartner-Parzer S. 1, 2
 Beck P. 10, 17, 22
 Benzer W. 6, 19
 Bernroider E. 2, 5, 14
 Bieglmayer C. 23
 Biesenbach G. 3, 21, 22, 27
 Bilban M. 11
 Bischof M. 25
 Bloom S. 10
 Bodenlenz M. 27
 Bodlay G. 3
 Brabant G. 10
 Brath H. 8
 Brehm A. 2, 4, 5, 14, 24, 25
 Bruner F. 22
 Brunmair B. 5

Cauza E. 6, 10
 Chandramouli V. 24
 Cline G. 18
 Clodi M. 3
 Dörig J. 5
 Drexel H. 6, 15, 19
 Dunky A. 6, 10
 Dzerve V. 16

Ebenbichler C. 8, 14, 19
 Eberhard R. 13
 Eisaka I. 16
 Eller P. 7
 Ellmerer M. 7, 16
 Engl J. 8

Fleischhacker W. 8
 Florack C. 11
 Francesconi C. 14
 Freudenthaler A. 1, 2
 Fritz C. 9
 Fürnsinn C. 1, 5

Gebetsroither E. 10
 Gfrerer R. 9, 10, 17, 22
 Ghatei M. 10
 Gmeiner B. 8, 12
 Gmeinhardt B. 20
 Gras F. 5

Habacher W. 9, 17, 22
 Haber P. 6
 Hagenhofer M. 12
 Hammer J. 9
 Hammer K. 9
 Hanusch-Enserer U. 6, 10
 Harrasser A. 10, 17
 Helds A. 16
 Hermann M. 7
 Hoefle G. 15, 19
 Hofer A. 2
 Hohenecker J. 14
 Holler A. 10
 Hölzenbein T. 1
 Horvath K. 11, 17
 Hovorka R. 7
 Hovorka R. 16
 Huber J. 11

Iglseder B. 19
 Irsigler K. 8, 12

Janko O. 21, 27
 Jeitler K. 11, 17

Kacerovsky G. 12
 Kadl A. 11
 Kaiba W. 17
 Kaiser T. 11
 Kaser S. 14
 Kästenbauer T. 8, 12, 23
 Kastner P. 18
 Kautzky-Willer A. 20, 24, 26
 Kemp G. 15
 Köhler H. 13
 Kollmann A. 18
 Kostner K. 6
 Kramar R. 23
 Kranebitter M. 8, 13, 14
 Krebs M. 2, 14
 Krippel E. 8, 12
 Kronenberg F. 23
 Krssak M. 2, 4, 15, 25

Laimer M. 8, 14
 Landau B. R. 24
 Langer P. 6, 15, 19
 Lanzenberger M. 8
 Ledl M. 14
 Lienhardt S. 12
 Lindenmair A. 2
 Lodwig V. 13
 Löffler M. 11

 Loruenser G. 6
 Ludvik B. 18–20
 Luger A. 26

Magnes C. 27
 Marian V. 5
 Marette A. 14
 Marte T. 6, 15, 19
 Merz P. 20
 Meyerspeer M. 15
 Moll W. 6, 19
 Moore I. 18
 Morino K. 18
 Moser E. 15
 Mrak P. 10, 17
 Mühlmann G. 14

Neschen S. 18
 Niederwanger A. 8
 Novotny P. 23
 Nowotny P. 1, 2, 4, 20, 23, 24

Ozwirk G. 13

Pacini G. 4, 5
 Palmer A. 9
 Patsch J. R. 7
 Patsch J. 8, 14, 19
 Paulweber B. 19
 Pedrini M. 8
 Perret P. 18
 Pfeiler G. 1, 4, 24
 Pieber T. 7, 9, 10, 13, 16, 17, 22, 27
 Pirags V. 16
 Plank J. 7, 17, 27
 Pozzilli P. 7
 Prager R. 8, 10, 12, 23
 Prischl F. 3

Rainer G. 1
 Rakovac I. 9, 10, 17, 22
 Raml A. 3
 Rasa I. 16
 Regal H. 23
 Regittig W. 18
 Riedl M. 18
 Rieger A. 20
 Rigler B. 7
 Roden M. 1, 2, 4, 5, 10, 12, 14, 15, 24–26
 Romanelli A. 18
 Roots I. 14
 Roth R. 12

 Roth E. 14
 Routil W. 17
 Rozé S. 9

Saely C. 6, 15, 19
 Samuel V. 18
 Sandhofer A. 14, 19
 Schaller H. 13, 16
 Schaupp L. 7, 16
 Schindler K. 20
 Schlembacher K. 20
 Schmekal B. 3, 21, 27
 Schmid A. 2, 4, 26
 Schmölzer I. 21
 Schoemaker M. 13
 Schreier G. 18
 Schwelberger H. 14
 Sedlak M. 22
 Seereiner S. 22
 Shulman G. 18
 Siebenhofer A. 17
 Smolle K. H. 16
 Stadler M. 23
 Staib A. 13
 Stechemesser L. 24
 Stelmane I. 16
 Stingl H. 24
 Strasser B. 6
 Stulnig T. 11, 25

Telalbasic S. 7
 Thomaseth K. 5
 Toller W. 7
 Tremblay F. 14
 Truskaller T. 10

Vierhapper H. 4

Wach P. 9
 Wagner O. 23, 24, 26
 Waldhäusl W. 1, 2, 4, 5, 11, 24–26
 Wascher T. C. 21
 Weghuber D. 25
 Weiss H. 14
 Widhalm K. 25
 Wielander C. 6
 Wilinska M. 16
 Willinskaja M. 7
 Winzer C. 20, 24, 26
 Wutte A. 27

Zdravkovic M. 27
 Zweiker R. 17