

**ZKS – Zentrum für Klinische Studien der GWT**  
Forschungsbereich Stoffwechsel und Endokrinologie



Medizinische Forschung für mehr Gesundheit und Lebensqualität



## Inhalt



### Einführung

213

Vorwort zur Wissenschaft  
Prof. Markolf Hanefeld

415

Vorwort zur Ökonomie  
Reinhard Sturm

6  
Über uns

7  
Leistungen

### Highlights

9  
Entwicklung

10  
Studien als Großprojekte

11  
Themen wissenschaftlicher Arbeiten

12  
Wissenschaftliche Reputation

13  
Wissenschaftliche Ergebnisse

15-24  
Publikationen



## Das Vorwort

Valide klinische Studien zu innovativen Therapien oder zur Erweiterung von Indikationsbereichen von eingeführten Therapieformen sind von essentieller Bedeutung für die Zulassung neuer Medikamente. Eine fundierte Epidemiologie und Versorgungsforschung liefern die Grundlagen für eine effektive Prävention und Therapie. Gerade auf diesen Gebieten gab es zur Jahrtausendwende in Deutschland große Defizite. Mit der Gründung des Zentrums für Klinische Studien, Forschungsbereich Stoffwechsel und Endokrinologie, im Oktober 2000 sollte in der Landeshauptstadt Dresden eine leistungsfähige Forschungseinrichtung entstehen, die auch im internationalen Vergleich wettbewerbsfähig ist. Denn Langsamkeit und mangelnde Effizienz sind teuer und einer der Gründe, warum die deutsche Pharmaindustrie im internationalen Wettbewerb weit zurückgefallen ist.

In einer alternden Gesellschaft, aber auch bei Jugendlichen mit Überernährung und Bewegungsmangel, sind Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien zu Volkskrankheiten geworden.

In Deutschland leiden über 50 % der Erwachsenen an Krankheiten des Metabolischen Syndroms, gekennzeich-

net durch: Fettsucht, Bluthochdruck, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen. Das heilkundige Dresden verfügt auf diesem Gebiet über eine lange Tradition, die von Eduard Bilz, Heinrich Lahmann, Otto Rostoski, Wilhelm Crecelius und Hans Haller bis in die Gegenwart reicht. Hier wurde 1981 die erste umfassende Konzeption des Metabolischen Syndroms publiziert und von 1977-89 die Diabetesinterventionsstudie (DIS) durchgeführt. Das Sächsische Diabetesbetreuungsmodell hat für Deutschland und international Maßstäbe gesetzt. Die Dresdner Stoffwechselschule genießt dadurch national und international eine hohe Anerkennung.

Darauf aufbauend wurde in den fünf Jahren seit der Gründung des Zentrums für Klinische Studien (ZKS) eine leistungsfähige Forschungseinrichtung entwickelt, in der heute über 25 hochqualifizierte Mitarbeiter tätig sind. Glanzpunkte bisheriger Forschung sind die Spitzenplätze in internationalen Großstudien wie DREAM, NAVIGATOR, ADVANCE, ORIGIN, SCOUT etc., in denen unser Zentrum als jeweils beste deutsche Gruppe registriert ist. Zu den wichtigsten Entscheidungsträgern unseres Fachgebietes in der Pharmaindustrie konnten

## **Prof. Markolf Hanefeld**

Direktor des Forschungsbereiches  
Stoffwechsel und Endokrinologie



enge Kontakte hergestellt werden, so dass wir über ein großes Repertoire an Aufträgen verfügen. Gleichzeitig wurde ein Netzwerk mit interessierten Ärzten in der Region aufgebaut, das zum Informationsaustausch und zur Patientenakquisition genutzt wird.

In der kurzen Zeit des Bestehens hat unser Zentrum über 50 Phase II bis IV Studien zu neuen Medikamenten durchgeführt. Ein besonderes Anliegen war es uns, in ‚Investigator Initiated Trials‘ (IIT) neue Erkenntnisse zu pleiotropen Effekten von Stoffwechselpharmacologika zu erforschen. Mit der ‚Risk Factors for Atherosclerosis and Diabetes‘ (RIAD) Studie wurden wesentliche Erkenntnisse zur Epidemiologie und Klinik des Prädiabetes gewonnen. Die ‚Diabetes in Germany‘ (DIG) Studie untersucht deutschlandweit bei über 4000 Typ 2 Diabetikern die Qualität der Diabetestherapie im Kontext mit der Behandlung von Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen. Die Wissenschaftler unseres Zentrums sind in internationalen Schlüsselstudien als Mitglieder in Advisory Boards tätig und wirken so als Opinion Leaders. Dies gilt auch für die Mitarbeit bei der Erstellung von Leitlinien zur Therapie und Diagnostik von Diabetes und Fettstoffwechselstörungen.

In zahlreichen Publikationen, Monographien und Buchbeiträgen wurden Ergebnisse unserer Arbeit dargestellt und so ein repräsentativer Leistungsnachweis geführt.

Unser Team bemüht sich bei all diesen anspruchsvollen Aufgaben stets ein Hort sächsischer Lebensführung mit Zuwendung zum Patienten und Wärme im Miteinander zu sein. Dass dieses gute Betriebsklima Früchte trägt, lässt sich auch an der exzellenten Compliance unserer Patienten ablesen. Unsere Patientendatenbank erreichte im Jahr 2005 die Zahl 5.000.

In den vergangenen fünf Jahren konnte so eine dynamische leistungsfähige Forschungseinrichtung für klinische Studien entwickelt werden, die auf einem soliden Fundament gegründet, optimistisch und mit Elan zügig voranschreitet.



## Das Vorwort

Die Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer der TU Dresden mbH (GWT), als Dienstleister für Wirtschaft und Gesellschaft am Markt agierend, nutzt im Rahmen eines Kooperationsvertrages mit der TU Dresden deren Forschungskompetenz, wissenschaftlich basierte Fachexpertise und realisiert aber auch deren Produkt- und Dienstleistungsideen. Sie offeriert ein breites Kompetenzspektrum, das auf den ingenieurwissenschaftlichen Disziplinen, wie Elektrotechnik, Elektronik, IT, Informatik, Maschinenbau, Bauwesen, Verkehrswissenschaften, den Naturwissenschaften, u. a. Biologie, Chemie, Physik, den Wirtschaftswissenschaften sowie der Medizin basiert.

Seit ihrer Gründung 1996 hat sich die GWT vom "Vermittler" zum leistungsfähigen Dienstleister am Markt profiliert.

Die hervorragende Fachexpertise und die vielfach bestehenden internationalen Referenzen der Professoren und Mediziner der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden bzw. des Universitätsklinikums an der TU Dresden mit der Professionalität einer markt-

wirtschaftlichen Struktur zu verbinden, waren im Jahre 2000 Anliegen und Ziel für die Gründung des "Zentrums Klinische Studien (ZKS)" der GWT. Gestartet mit klinischen Forschungen in den Indikationen Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten mit einer in der GWT etablierten anerkannten Fachkompetenz, bietet das ZKS heute in Kooperation mit der Medizinischen Fakultät sowie dem Universitätsklinikum klinische Studien in mehr als zehn Indikationen an. Mit der Implementierung des ZKS erhielt der Fachbereich Medizin auch eine erheblich gesteigerte wirtschaftliche Bedeutung für die GWT, die unmittelbar mit dem Forschungsbereich Stoffwechsel und Endokrinologie und dem Wirken seines Leiters, Prof. Hanefeld, verbunden ist. Mit dem 5-jährigen Bestehen des ZKS ziehen wir gleichzeitig die überaus positive Bilanz des ersten Forschungsbereiches innerhalb des ZKS der GWT – des Forschungsbereiches Stoffwechsel und Endokrinologie. Der permanente Bedarf der Pharmaindustrie und die gestiegenen Anforderungen an Studien insbesondere im universitären Bereich, waren Anlass, auch auf diesem Gebiet in und mit der Universität, neue Wege zu be-

**Reinhard Sturm**  
Geschäftsführer der GWT



schreiten. Neben einer ergebnisorientierten Aufbauorganisation des Studienzentrums und einem dokumentierten Ablauf der Studien mit reproduzierbarem Qualitätsnachweis stand als größte Herausforderung, die erforderliche Anzahl von Patienten bzw. Probanden innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens verlässlich zu rekrutieren. Dies galt um so mehr, da durch den Forschungsbereich Stoffwechsel und Endokrinologie keine klinischen Versorgungsleistungen im Sinne der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden und damit kein Patientenstamm aus einer klinischen Routinebetreuung verfügbar war. Dem Team um Prof. Hanefeld ist es in den fünf Jahren gelungen, einen Stamm von ca. 5000 "studieninteressierten Patienten" aufzubauen und dank guter Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten ein hohes Maß an Rekrutierungssicherheit zu erreichen.

Heute verfügt die GWT über ein anerkanntes und gut nachgefragtes Zentrum für Klinische Studien. Die verdienstvolle Arbeit des "Start"-Studienteams des ZKS Stoffwechsel und Endokrinologie sowie die hochquali-

tative Studiendurchführung bei Einhaltung des geforderten Zeitrahmens trug wesentlich zur guten Reputation unseres Zentrums bei. Bedeutende und große Unternehmen der Pharmaindustrie sind heute Partner bzw. Kunden unseres Studienzentrums.

Dem Team unter Leitung von Prof. Hanefeld für sein erfolgreiches Wirken sowie unseren Auftraggebern für das entgegengebrachte Vertrauen, allen Kooperationspartnern und den vielen niedergelassenen Ärzten für die vertrauensvolle, gute Zusammenarbeit zu danken, ist Anliegen der GWT - Geschäftsführung anlässlich einer Bilanz über fünf Jahre unseres Studienzentrums.



## >> Über Uns

### Medizinische Forschung für mehr Gesundheit und Lebensqualität



Das Zentrum für Klinische Studien (ZKS) der GWT ist eine Contract Research Organisation (CRO). Mit elf Forschungsbereichen bietet der Geschäftsbereich vor allem für die Arzneimittelforschung einen umfassenden Service, der von der generellen medizinischen Beratung über die Planung und Durchführung klinischer Studien der Phasen I-IV und ‚Investigator Initiated Trials‘ (IIT) bis hin zur Publikation und Präsentation der Studienergebnisse reicht.

Das ZKS verfügt nicht nur über langjährige Erfahrungen bei der Vorbereitung und Durchführung prospektiver Langzeit- und Effektivitätssicherungsstudien sowie epidemiologischen Studien, insbesondere bei Prävalenz- und Versorgungsstudien, sondern hat bereits mit IITs seine fachliche Kompetenz und hohe Qualität nachgewiesen.

Eines der wichtigsten Kriterien für die erfolgreiche Durchführung von Studien ist der verantwortungsvolle Umgang mit Patienten und Probanden. Durch den aktiven Dialog mit der Öffentlichkeit und durch eine

größtmögliche Transparenz gegenüber den Studienteilnehmern, hat sich das Zentrum für 5.000 Patienten zu einem kompetenten Partner entwickelt. Sie nutzen die regelmäßigen Gesundheitskontrollen und profitieren von neuesten therapeutischen Anwendungen.

Das Zentrum arbeitet eng mit dem Universitätsklinikum und der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden sowie mit Klinik- und Praxisnetzwerken zusammen. Durch die unmittelbare Verbindung in verschiedene Fachgremien und Gesellschaften kann bei neuen Projekten auf die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zurückgegriffen werden.

Gegründet wurde das ZKS im Jahr 2000 mit dem Forschungsbereich Stoffwechsel und Endokrinologie. Bereits zwei Jahre später wurde der Forschungsbereich um ein Labor und verschiedene Behandlungszimmer erweitert. Heute arbeiten hier 25 Angestellte, darunter Studienärzte, Studienschwestern und Projektmanager. Seit der Gründung wurden zehn weitere Forschungsbereiche im ZKS aufgebaut, die sich ebenfalls einen Namen in der nationalen und internationalen Fachwelt erarbeitet haben.



## >> Leistungen

### Forschungsbereich Stoffwechsel und Endokrinologie

#### Forschungsgebiete:

- Epidemiologie von Prädiabetes und Metabolischem Syndrom
- Regulation des postprandialen Status
- neue Therapieansätze zum Metabolischen Syndrom



#### Auftragsforschung

- >> Therapiestudien der Phasen II – IV
- >> epidemiologische Studien zur Betreuungsqualität bei Stoffwechselkranken
- >> klinische Prüfung von Medizinprodukten
- >> Untersuchung von circardianen Rhythmen und ihre medikamentöse Beeinflussung

- >> nicht-invasive Gefäßuntersuchungen (Sonographie)
- >> Studien zur Prävention von Diabetes und kardiovaskulären Folgeerkrankungen



#### FuE- und Managementsupport

- Beratung
- >> Planung/Vertragsgestaltung klinischer Studien
- >> Studiendesign/Prüfplanerstellung
- >> Beratung für die klinische Prüfung von Medizinprodukten

- Analysen/Gutachten
- >> statistische Auswertungen von Studienergebnissen
- >> spezielle analytisch-kinetische Untersuchungen



- Aktivitäten nach Außen
- >> Durchführung von medizinischen Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und Patienten
- >> Organisation von Symposien und Kongressen

- Individuelle Gesundheitsleistungen
- >> Ernährungsberatungen zu Adipositas und Stoffwechselerkrankungen
- >> erlebnispädagogisches Schulungsprogramm zum Thema Bewegung
- >> Lehrküche



## Highlights aus den vergangenen fünf Jahren Veranstaltungen, Kunden und Erfolge



Medizinische Forschung für mehr Gesundheit und Lebensqualität

## >> Entwicklung der Mitarbeiterzahl und räumlich-technische Ausstattung

### Forschungsbereich Stoffwechsel und Endokrinologie

Die Gründung des Zentrums für Klinische Studien liegt jetzt fünf Jahre zurück. Im Vergleich zur Startphase hat sich die Zahl der Mitarbeiter vervierfacht. Die technische Ausstattung wurde schrittweise an die Anforderungen moderner klinischer Forschung angepasst.



Der Forschungsbereich verfügt über labortechnische Geräte wie

- >> Analyseautomaten
- >> Kühlzentrifuge
- >> Tiefstkläteschränke
- >> Kühlraum für Studienmedikation
- >> diagnostische Geräte zur Sonographie (Abdomen, Gefäße), zur Photographie des Augenhintergrundes
- >> 24h-Blutdruck- und EKG-Recorder u. v. a. m.



Durch die Einrichtung eines modernen Archivs können die Studienunterlagen ordnungsgemäß aufbewahrt werden.

Der modern eingerichtete Schulungsraum wird für Weiterbildungsveranstaltungen mit Patienten oder Ärzten genutzt.



## >> Studien als Großprojekte Anwachsen der Zahl und qualitativer Anspruch der Studien



Seit der Gründung werden im Forschungsbereich nationale und internationale Studien zur Prävention und Therapie des Diabetes sowie deren Folgeerkrankungen durchgeführt. Zu weiteren Schwerpunkten zählen Studien zur Adipositastherapie, zu Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie und Endokrinologie.

Durch die große wissenschaftliche Reputation von Prof. Hanefeld und die kompetente Studiendurchführung der Mitarbeiter des Forschungsbereiches wurde die Beteiligung an weiteren Großprojekten wie internationale Endpunktstudien zur Prüfung verschiedener therapeutischer Behandlungsstrategien zur Verminderung von diabetesrelevanten Folgeerkrankungen, möglich. Zunennen sind Studien wie

- >> ADVANCE
- >> RECORD
- >> Proactive
- >> Navigator
- >> ORIGIN
- >> Scout u. a.

Eine Vielzahl von Therapievergleichs- und Dosisfindungsstudien mit stoffwechselrelevanten Prüfpräparaten, die meist über einen Zeitraum von 20 Wochen bis zu einem Jahr dauern, wurden mit Erfolg abgeschlossen.

Ein wichtiger Eckpunkt war der Abschluss der STOP-NIDDM-Studie, einer internationalen Langzeitstudie zur Prävention von Typ 2 Diabetes (140 Teilnehmer).

Die epidemiologische Studie "Diabetes in Germany"

DIG, untersucht deutschlandweit bei über 4.000 Patienten mit Typ 2 Diabetes die Qualität der Diabetestherapie im Zusammenhang mit der Behandlung von Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen über einen Zeitraum von vier Jahren.

Um detaillierte wissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten zu können, hat sich die Form der Investigator Initiated Trail (selbstinitiierte Studie) bewährt. Von der Projektidee über die Studienorganisation und die Durchführung bis zur Auswertung und Publikation liegt die Verantwortung im Fachbereich. Auch hier können wir auf einschlägige Erfahrungen und Erfolge verweisen:

- >> PIOSTAT,
- >> AIDA,
- >> NIASPAK.

Zum jetzigen Zeitpunkt verfügt der Forschungsbereich über eine Datenbank, in der die Daten von 5.000 Patienten gespeichert sind. Sie dient als Fundus zur Rekrutierung von Patienten entsprechend den Studienanforderungen.

## >> Themen wissenschaftlicher Arbeiten

### Schwerpunkte des Forschungsbereiches

Die Epidemiologie des Typ 2 Diabetes und seiner Vorstadien bildet einen Forschungsschwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit im Forschungsbereich.

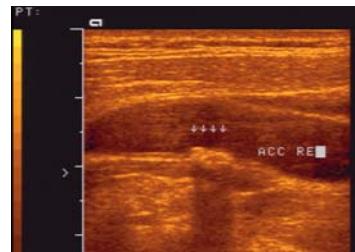
Die Ergebnisse, die im Rahmen der „Risk Factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes Study“ (RIAD) ausgewertet wurden, publizierten Prof. Markolf Hanefeld und seine Mitarbeiter in mehreren national und international angesehenen Fachzeitschriften.

Die Erarbeitung des Konzeptes des postprandialen Status sowie die Einführung des Metabolischen Syndroms als postprandiale Erkrankung sehen die Wissenschaftler des Forschungsbereiches als weiteren Schwerpunkt.

Themen für wissenschaftliche Arbeiten waren außerdem

- >> die sonografischen Untersuchungen des Intima-Media-Komplexes der A. carotis communis und der Fettleber im Zusammenhang mit Stoffwechselparametern sowie
- >> die subklinische Inflammation in Diabetesvorstadien.

Die zwölf im Forschungsbereich betreuten und erfolgreich abgeschlossenen Promotionsarbeiten lieferten zur Beantwortung der oben genannten Fragestellungen einen entscheidenden Beitrag.



## >> Wissenschaftliche Reputation Referenzen des Forschungsbereiches



Prof. Markolf Hanefeld arbeitet in Steering Committees zahlreicher Studien, z. B. bei STOP-NIDDM, NAVIGATOR, ORIGIN usw. mit. Er ist aktives Mitglied der New York Academy of Sciences.

Professor Markolf Hanefeld

- >> erhielt im Jahr 2000 eine Ehrenprofessur an der Universität Havanna, Cuba,
- >> wurde 2003 zum Ehrenmitglied der bulgarischen Adipositasgesellschaft und 2004 der slowakischen Diabetesgesellschaft ernannt.
- >> 2003 wurde er mit der Rudolf Schönheimer Medaille der Deutschen Arterioskleroseforschungsgesellschaft geehrt.

### C E R T I F I C A T E O F HONORARY MEMBERSHIP

This is to certify that

**Prof. Markolf Hanefeld**

is an honorary member of

**Bulgarian Association of Preventive Medicine**

June 19, 2004

Dr. Theodora Temelkova-Kurkchiev, MD, PhD  
President



Im Zeitraum von fünf Jahren konnten Zusatzqualifikationen des medizinischen Personals in Form der Ausbildung zur Study Nurse, zur Datenbankassistentin bzw. zum Facharzt erworben werden.

SOCIETAS MEDICORUM SLOVACORUM  
SOCIETAS PRO DIABETOLOGIA

*prof. Markolf Hanefeld, M.D.*

OB EIUS IN SOCIETATE SLOVACORUM MEDICA AEDIFICANDA  
MERITA MAGNA PRAESTITA

**SODALEM HONORIS CAUSA**

SUMMO SOCIETATIS HONORI NOMINANDUM DECREVIT

ANNO M. M. IV

SECRETARIUS SCIENTIFICUS  
prof. Miroslav Baláč, Dr.

RELEVIS SCIENTIFICIS PRO DIABETOLOGIA  
prof. Miroslav Baláč, Dr.

PRAESES  
prof. János Székely, Dr.

## >> Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse Veranstaltungen und Öffentlichkeitsarbeit

Um Patienten für Gesundheitsthemen zu interessieren und um den Bekanntheitsgrad zu erhöhen wurden Artikel in Tageszeitungen und Fachzeitschriften veröffentlicht. Mit Informationsständen war der Forschungsbereich auf Gesundheitsmessen vertreten. Auch im Fernsehen und verschiedenen Radiosendungen traten Experten des Forschungsbereiches auf.



Die Präsentation eigener wissenschaftlicher Ergebnisse auf nationaler (Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Kongress der Deutschen Adipositasgesellschaft, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin) und internationaler Ebene (Annual Meeting of American Diabetes Association, Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes) gehörte u. a. ebenso zu den Höhepunkten in der Forschungsarbeit.

Eine schöne Tradition ist die jährliche Organisation und Leitung des Symposiums „Das Metabolische Syndrom“ in Radebeul, in dessen Rahmen den Kollegen aus der

Region, aber auch deutschlandweit neueste Erkenntnisse zu diesem Thema von nationalen und internationalen Fachleuten vorgestellt werden.

Ein weiterer Höhepunkt der letzten fünf Jahre war die Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2002 in Dresden. Über 3000 Teilnehmer wurden gezählt. Prof. Markolf Hanefeld war einer der Tagungspräsidenten.

Im Frühjahr 2005 fand in Dresden das internationale Symposium „The Metabolic Syndrome – a Postprandial Disease“ unter Leitung von Prof. Markolf Hanefeld und Prof. A. Ceriello (Italien) statt.

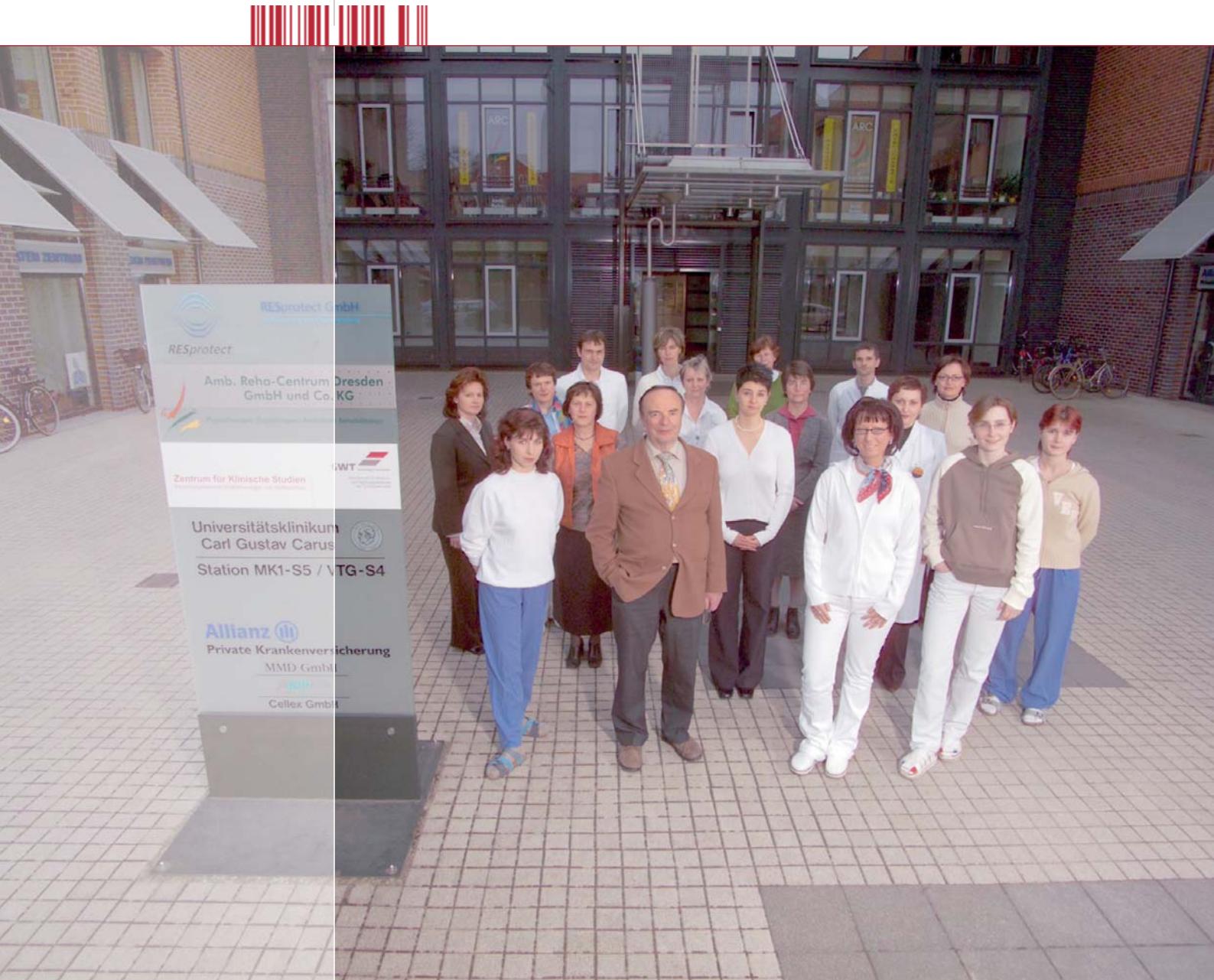


In den letzten fünf Jahren etablierte sich der Forschungsbereich auch als Vermittler von neuen Erkenntnissen aus der medizinischen Forschung. Die Einrichtung von regelmäßigen Patientenschulungen zu Themen des Stoffwechsels, Bewegung und gesunder Ernährung, aber auch die Weiterbildungsveranstaltungen für ärztliche Kollegen fanden einen festen Platz im Leistungsspektrum des Forschungsbereichs.



## Publikationen

Veröffentlichungen des Forschungsbereiches



Medizinische Forschung für mehr Gesundheit und Lebensqualität

## >> Ausgewählte Publikationen

### Acarbose Slows Progression of Intima-Media Thickness of the Carotid Arteries in Subjects With Impaired Glucose Tolerance

Markolf Hanefeld, PhD; Jean Louis Chiasson, PhD; Carsta Koehler, PhD; Elena Henkel, MD;  
Frank Schaper, MD; Theodora Temelkova-Kurktschiev, PhD

**Background and Purpose**—Impaired glucose tolerance (IGT)—a prediabetic state—is an important risk factor for atherosclerosis. Acarbose, an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, was shown in the placebo-controlled prospective study to prevent noninsulin-dependent diabetes mellitus (STOP-NIDDM) trial to reduce the risk of diabetes by 36% in IGT subjects. This article reports on a placebo-controlled subgroup analysis of the STOP-NIDDM study to examine the efficacy of acarbose to slow progression of intima-media thickness (IMT) in subjects with IGT.

**Methods**—One hundred thirty-two IGT subjects were randomized to placebo ( $n=66$ ) or acarbose ( $n=66$ ) 100 mg 3 times daily; the study duration was at least 3 years, mean follow-up time 3.9 (SD 0.6) years. Carotid IMT was determined at study entry and the end of the trial. The intent-to-treat analysis included 56 subjects in the acarbose and 59 in the control group who had a baseline and endpoint measurement.

**Results**—A significant reduction of the progression of IMT<sub>mean</sub> was observed in the acarbose group versus placebo. After an average time of 3.9 years, IMT<sub>mean</sub> increased by 0.02 (0.07) mm in the acarbose group versus 0.05 (0.06) mm in the placebo group ( $P=0.027$ ). The annual increase of IMT<sub>mean</sub> was reduced by  $\approx 50\%$  in the acarbose group versus placebo. Multiple linear regression revealed IMT progression as significantly related to acarbose intake.

**Conclusions**—Acarbose slows progression of IMT in IGT subjects, a high-risk population for diabetes and atherosclerosis. This is the first placebo-controlled prospective subgroup analysis, demonstrating that counterbalancing of postprandial hyperglycemia may be vasoprotective. (*Stroke*. 2004;35:1073-1078.)

**Key Words:** acarbose ■ glucose intolerance ■ intima-media thickness ■ hyperglycemia ■ ultrasonography

Impaired glucose tolerance (IGT)—a prediabetic state—is an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, stroke inclusive. Recently published studies<sup>1-4</sup> have shown that excessive postchallenge hyperglycemia is associated with endothelial dysfunction and increase in intima-media thickness (IMT)<sup>5-7</sup> as well as with a higher prevalence of atherosclerotic plaques of the common carotid arteries.<sup>8,9</sup> Intima-media thickness (IMT) has been shown to be an independent predictor of coronary heart disease and stroke.<sup>10,11</sup> It is well known that postprandial hyperglycemia initiates a cascade of proatherogenic events that exert harmful effects on the endothelium.<sup>12,13</sup> Furthermore, IGT is already associated with the cluster of comorbidities of the metabolic syndrome. The question is therefore debated whether postprandial hyperglycemia is a risk factor in its own right or only a bystander escalating the proatherosclerotic process.

Acarbose is an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor that specifically reduces postprandial glucose excursion by delaying the release of glucose from disaccharides and complex carbohydrates in the upper part of the small intestine.<sup>14</sup> It was already demonstrated in the study to prevent noninsulin-dependent diabetes mellitus (STOP-NIDDM) trial, a multinational placebo-controlled prospective study, that acarbose could reduce the risk of diabetes by 36% in subjects with IGT.<sup>15</sup> Incidence of prespecified cardiovascular events was a secondary objective of this trial. As shown in a recent publication,<sup>16</sup> the treatment with acarbose was associated with a significantly lower incidence of cardiovascular diseases and newly diagnosed hypertension. This paper reports a single-center placebo-controlled subgroup analysis of the STOP-NIDDM study looking at the progression of the IMT of the common carotids as primary objective. The question was whether acarbose could stop or delay the progression of IMT in subjects with IGT as measured ultrasonographically.

**Subjects and Methods**  
Subjects for the STOP-NIDDM study were recruited from a high-risk population for diabetes aged 40 to 70 years with a

Received July 25, 2003; final revision received January 13, 2004; accepted January 14, 2004.

From the Centre for Clinical Studies (M.H., C.K., E.H., T.T.-K.) and Institute and Outpatient Department for Clinical Metabolic Research (F.S.), Dresden Technical University, Dresden, Germany; Research Centre-CHUM-Hôtel-Dieu (J.L.C.), Montreal, Canada.

Correspondence to Prof M. Hanefeld, Zentrum für Klinische Studien GWT der Technischen Universität Dresden, Fiedlerstr. 34, 01307 Dresden, Germany. E-mail hanefeld@gwt-tud.de

© 2004 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000125864.01546.f2

# Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Pattern Is Different in Isolated Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose

The Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study

MARKOLF HANEFELD, MD, PhD<sup>1</sup>  
CARSTA KOEHLER, PhD<sup>1</sup>  
KATJA FUECKER, DIPLOM CHEM<sup>2</sup>  
ELENA HENKEL, MD<sup>1</sup>

FRANK SCHAPER, MD<sup>2</sup>  
THEODORA TEMELKOVA-KURKTSCHIEV,  
MD, PhD<sup>1</sup>

**OBJECTIVE** — Isolated impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) are two risk categories for type 2 diabetes. This study compared both categories with respect to the degree of insulin secretion abnormalities and insulin resistance.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** — This is a crossover comparison of a population at high risk for type 2 diabetes. The subjects were recruited from the Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes (RIAD) study. They underwent a 75-g oral glucose tolerance test, with measurement of specific insulin, C-peptide, proinsulin, and free fatty acids at baseline and every 30 min after load for 2 h. Factor analysis was performed to evaluate the importance of insulin resistance and secretion abnormalities in both categories.

**RESULTS** — All categories of prediabetic hyperglycemia had a higher cardiovascular risk factor level when adjusted for sex, age, and BMI compared to control subjects with normal glucose tolerance. Subjects with isolated IFG were more insulin resistant than those with IGT. By contrast, subjects with isolated IGT exhibited a more severe deficit in early- and late-phase insulin secretion versus IFG subjects. As shown with factor analysis, in IFG the insulin resistance factor explained 28.4% of the variance, whereas in IGT the insulin secretion factor was dominant, explaining 31.1% of the total variance.

**CONCLUSIONS** — Our cross-sectional data from the RIAD study demonstrate that isolated IFG and isolated IGT are different with respect to the degree of insulin resistance and anomalies in insulin secretion, and that subjects with IGT exhibit a deficit in the early and late phases of insulin secretion. This finding may be important for a differential approach in primary prevention of type 2 diabetes.

*Diabetes Care* 26:868–874, 2003

From the <sup>1</sup>Centre for Clinical Studies, Gesellschaft für Wissenschaft und Technologietransfer, Technical University Dresden, Dresden, Germany; and <sup>2</sup>Institute for Clinical Metabolic Research, Medical Faculty, Technical University Dresden, Dresden, Germany.

Address correspondence and reprint requests to Markolf Hanefeld, MD, PhD, Gesellschaft für Wissenschaft und Technologietransfer der TU Dresden, Zentrum für Klinische Studien, Fiedlerstraße 34, 01307 Dresden, Germany. E-mail: hanefeld@gwt-tud.de.

Received for publication 26 June 2002 and accepted in revised form 4 December 2002.

**Abbreviations:** AUC, area under the curve; CGI, combined glucose intolerance; CV, coefficient of variation; FFA, free fatty acid; FPG, fasting plasma glucose; HOMA, homeostasis model assessment; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; inc AUC, incremental AUC; IR-HOMA, HOMA insulin resistance index; NGT, normal glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; PG, plasma glucose; RIAD study, Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study; WHO, World Health Organization.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Système International (SI) units and conversion factors for many substances.

Impaired glucose tolerance (IGT), as defined by the World Health Organization (WHO) (1), is an established risk category for diabetes (2,3). Furthermore, IGT is associated with an increase in cardiovascular-related mortality and all-cause mortality (4). Impaired fasting glucose (IFG) is also a risk category for diabetes, but its relationship to atherosclerosis is less clear (5,6). There is now evidence that isolated IFG and isolated IGT may represent different populations with more or less overlapping subclinical characteristics and pathophysiology. Combined glucose intolerance (CGI), on the other hand, seems to represent a more advanced stage of prediabetes that bears a distinctly higher risk of conversion to diabetes and other comorbid illnesses (7,8). Recently published data from the Botnia Study (9) suggest that insulin resistance as measured by homeostasis model assessment (HOMA) is more increased in those with isolated IFG than in those with IGT. By contrast, Weyer et al. (10) found in Pima Indians that subjects with isolated IFG had more severe defects in acute insulin response than those with isolated IGT. In a study by Davies et al. (11), the fasting hyperglycemia group had a lower insulin secretion, whereas the IGT group had a higher 2-h insulin concentration. In the Botnia study, however, there was a significantly lower early insulin response in the IGT versus the IFG group (9). This study did not consider insulin fractions and late-phase insulin secretion as well as the impact of the subjects' sex. Differences in insulin sensitivity and secretion may be of importance for planning an intervention program. With the outcome of the STOP-NIDDM study using acarbose (12) and the Diabetes Prevention Program using metformin (13), a differential preventive strategy may be considered for



Clinical research

## Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies

M. Hanefeld<sup>a\*</sup>, M. Cagatay<sup>b</sup>, T. Petrowitsch<sup>b</sup>, D. Neuser<sup>b</sup>, D. Petzinna<sup>b</sup>, M. Rupp<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centre for Clinical Studies, GWT, Technical University, Dresden, Germany

<sup>b</sup>Bayer AG, Wuppertal, Germany

<sup>c</sup>formerly Bayer AG, Wuppertal, Germany

Received 12 March 2003; received in revised form 8 July 2003; accepted 31 July 2003

### KEYWORDS

Acarbose;  
Cardiovascular events;  
Meta-analysis;  
Myocardial infarction;  
Risk reduction;  
Type 2 diabetes

**Aims** To assess if treatment with the  $\alpha$ -glucosidase inhibitor acarbose can reduce cardiovascular events in type 2 diabetic patients.

**Methods and results** This meta-analysis included seven randomized, double-blind, placebo-controlled acarbose studies with a minimum treatment duration of 52 weeks. Type 2 diabetic patients valid for safety were randomized to either acarbose ( $n=1248$ ) or placebo ( $n=932$ ). The primary outcome measure was the time to develop a cardiovascular event. Primary analysis was conducted using Cox regression analysis. The effect of acarbose on metabolic parameters was also investigated. Acarbose therapy showed favourable trends towards risk reduction for all selected cardiovascular event categories. The treatment significantly reduced the risk for 'myocardial infarction' (hazards ratio=0.36 [95% CI 0.16–0.80],  $P=0.0120$ ) and 'any cardiovascular event' (0.65 [95% CI 0.48–0.88],  $P=0.0061$ ). Glycaemic control, triglyceride levels, body weight and systolic blood pressure also improved significantly during acarbose treatment.

**Conclusion** Intervention with acarbose can prevent myocardial infarction and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients while most of them are already on intensive concomitant cardiovascular medication.

© 2003 Published by Elsevier Ltd on behalf of The European Society of Cardiology.

### Introduction

The prevalence of diabetes is increasing worldwide to epidemic proportions.<sup>1</sup> Owing to its association with an increased incidence of and mortality from cardiovascular (CV) disease,<sup>2</sup> a rapid worldwide rise in diabetes-related CV events is also occurring. Study data suggest that type 2 diabetic patients without previous myocardial infarction (MI) have a similar risk of MI to non-diabetic patients with a previous MI event.<sup>3</sup> The mortality rate of diabetic

patients after their first MI was also markedly higher.<sup>4</sup> The OASIS study reports diabetes as an independent risk factor for long-term morbidity and mortality after an episode of unstable coronary artery disease.<sup>5</sup>

The UK-PDS is so far the only controlled trial showing that improved glycaemic control achieved with metformin reduces the incidence of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes.<sup>6</sup> Also intensified treatment with insulin and glibenclamid showed a reduction of 16% what however failed to be significant ( $P=0.052$ ).<sup>7</sup>

In order to prevent these macrovascular events, physicians are currently restricted to tools such as lifestyle intervention and pharmacological intervention using

\* Correspondence to: Prof. Dr med. M. Hanefeld, Zentrum für Klinische Studien, Technische Universität Dresden, Fiedlerstr. 34, 01307 Dresden, Germany. Tel: +49 361 4400 580; fax: +49 361 4400 581  
E-mail address: hanefeld@gwt.tud.de (M. Hanefeld).



June 2002 • Volume 51 • Number 6

## Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes

T. Temelkova-Kurktschiev

[MEDLINE LOOKUP]

G. Siegert [MEDLINE LOOKUP]

S. Bergmann [MEDLINE LOOKUP]

E. Henkel [MEDLINE LOOKUP]

C. Koehler [MEDLINE LOOKUP]

W. Jaroß [MEDLINE LOOKUP]

M. Hanefeld [MEDLINE LOOKUP]

### Abstract

TOP

Subclinical inflammation was shown to be a strong predictor of cardiovascular events and was suggested to be a part of the metabolic syndrome (MS). The aim of the present study was to investigate the relationship of the inflammatory parameters—leukocyte count, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen level—to insulin resistance and insulin secretion, as well as to other components of the MS in a population at risk for diabetes. A total of 396 subjects (142 men and 254 women) were analyzed from the follow-up of the Risk Factors in Impaired Glucose tolerance (IGT) for Atherosclerosis and Diabetes (RIAD) study, who were at risk for type 2 diabetes, such as family history of diabetes, obesity, and/or hyper/dyslipoproteinemia. Subjects under lipid-lowering treatment or with acute infections were not eligible. A variety of risk factors within the MS were examined: lipids, glycemic parameters, coagulation, insulin fractions, and microalbuminuria. CRP was determined by a highly sensitive method, using an immunological agglutination test, and fibrinogen was measured by the method of Clauss. Insulin resistance was evaluated by the homeostasis model assessment (HOMA) and insulin secretion by HOMA and by insulin areas under curve in an oral glucose tolerance test (OGTT), insulin increment at 30 minutes of OGTT, and insulin increment/glucose increment at 30 minutes of OGTT. By univariate analysis, fibrinogen level ( $r = 0.180$ ,  $P < .001$ ), leukocyte count ( $r = 0.162$ ,  $P = .001$ ), and CRP ( $r = 0.251$ ,  $P < .001$ ) were all highly significantly correlated to insulin resistance, but not to insulin secretion. A significant rise was found for the majority of the components of the MS in quartiles of the examined inflammatory parameters. In multivariate analysis of all analyzed metabolic parameters, including age, sex, physical activity, and smoking, body mass index (BMI) was found a strong independent determinant of all inflammatory markers examined. Thus, in a population at risk for type 2 diabetes we demonstrate that subclinical inflammation underlies the metabolic syndrome, through association to one of its primary anomalies—insulin resistance, whereas no association was found to impaired insulin secretion.

Copyright 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

### Publishing and Reprint Information

TOP

- From the Centre for Clinical Studies—Metabolism and Endocrinology, Science and Technology Transfer, Technical University Dresden; and the Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Clinic Dresden, Germany.
- Submitted July 31, 2001.
- Accepted December 31, 2001.
- Address reprint requests to T. Temelkova-Kurktschiev, MD, PhD, Centre for Clinical Studies—Metabolism and Endocrinology, Science and Technology Transfer, Technical University Dresden, Fiedlerstr. 34, 01307 Dresden, Germany.
- Copyright 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.
- 0026-0495/02/5106-0020\$35.00/0
- doi:10.1053/meta.2002.32804

## >> Publikationsliste

### Monografien als Herausgeber

Hanefeld, M., Julius, U.:  
„Das Metabolische Syndrom 2000 - eine postprandiale Krankheit?“,  
Urban & Fischer, Jena, 2001

Windler, E., Hanefeld, M.:  
„Therapie von Fettstoffwechselstörungen bei Risikopatienten.“,  
Uni-Med Verlag AG, Bremen

Hanefeld, M.:  
„Alpha-Glukosidasehemmer – Klinische Anwendung und Prävention des Diabetes mellitus“,  
Uni-Med Verlag AG, Bremen, 2002

Hanefeld, M. (Hrsg.):  
„Fortschritte in der Therapie des Typ 2-Diabetes mit oralen Antidiabetika: Gestörte Insulinsekretion im Fokus“,  
Uni-Med Verlag, Bremen, 2003

### Monografien als Mitautor

Henkel, E., Leonhardt, W., Köhler, C., Hanefeld, M.:  
„Beziehungen zwischen Glukagonspiegel und Intima-Media Dicke der Karotiden mit Fokus auf den Lipid-Glukosetoleranztest.“,  
In: Heinle, H., Schulte, H., Hanefeld, M.:  
„Determinanten und Beeinflussung der Plaqueentwicklung. 14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung 2000.“,  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, Tübingen, S. 62–66, 2001

Siegel, G., Malmstern, M., Pietzsch, J., Hanefeld, M., Schmidt, A., Buddecke, E.:  
„Proteoglykan-Lipoprotein-Wechselwirkung an Endothelzellen und Gefäßmatrix“,  
In: Richter, V., Rassoul, F., Reuter, W., Thiery, J.:  
„Lipoproteinmetabolismus und Atheroskleroseprävention“, Verlag Wissenschaftliche Scripten, S. 63–68, 2002

Hanefeld, M., Fischer, S., Julius, U., Schulze, J., Schwanbeck, U., Schmeichel, H., Ziegelasch, HJ., Lindner, J., The DIS Group:  
„Czynniki ryzyka zawału miesnia sercowego i zgonu u pacjentów ze świeżo wykryta cukrzyca typu 2: Diabets Intervention Study, 11-letni okres obserwacji“  
In: Czeck, Anny; Taonia, Jana: „Curzyca a choroby serca: \_medica press Warszawa, S.286–301, 2002

Krone, W., Hanefeld, M., Koletzko, B., Müller-Wieland, D., Steinmetz, A.:  
„Fettstoffwechsel“  
In: DGE-Buch „Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, erschienen 2. Aufl., Nov. 2002



## >> Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften

### 2000/2001

- Hanefeld, M., Koehler, C., Henkel, E., Fuecker, K., Schaper, F., Temelkova-Kurktschiev, T.: „Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes.“, *Diabet Med.*, 17(12), S. 835-40., 2000 Dec
- Hanefeld, M.: „Pharmacokinetics and clinical efficacy of pioglitazone.“, *International Journal of Clinical Practice*, Suppl. 121, S. 19–25, 2001
- Hanefeld, M., Belcher, G.: „Safety profile of pioglitazone.“, *International Journal of Clinical Practice*, S. 27–31, 2001
- Hanefeld, M., Abletshauser, C.: „Effect of the Angiotensin II Receptor Antagonist Valsartan on Lipid Profile and Glucose Metabolism in Patients with Hypertension.“, *The Journal of International Medical Research*, 29, S. 270–279, 2001
- Hanefeld, M.: „Prandiales Stoffwechselgeschehen.“, *Innovartis*, 1, S. 17–20, 2001
- Hanefeld, M.: „Die neuen oralen Antidiabetika – Den Typ 2 Diabetes im Griff nur mit Tabletten?“, *MMW – Fortschritte der Medizin*, 143 (SD), S. 468–472, 2001
- Hanefeld, M.: „Clinical rationale for rosuvastatin, a potent new HMG-COA reductase inhibitor.“, *International Journal of Clinical Practice*, Vol 55, No 6, S. 399–405, 2001
- Hanefeld, M.: „Glucophage – als First-line Therapie.“, *PraxisErfolg*, 7/8, S. 72, 2001
- Temelkova-Kurktschiev, T., Koehler, C., Henkel, E., Leonhardt, W., Fuecker, K., Hanefeld, M.: „Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level.“, *Diabetes Care*, 23(12), S. 1830–4, 2000 Dec
- Klemm, T., Neumann, S., Trülzsch, B., Pistrosch, F., Hanefeld, M., Paschke, R.: „Search for mitochondrial DNA mutation at position 3243 in German patients with a positive family history of meternal diabetes mellitus.“, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109, S. 283–287, 2001
- Temelkova-Kurktschiev, T., Henkel, E., Koehler, C., Karrei, K., Hanefeld, M.: „Subclinical inflammation in newly detected type 2 diabetes and impaired glucose tolerance.“, *Diabetologia*, S. 151, 2001
- Temelkova-Kurktschiev, T., Henkel, E., Köhler, C., Hanefeld, M.: „Beziehungen der Intima-Media-Dicke (IMD) und Plaques der Karotiden und Beinarterien zu manifesten makrovaskulären Krankheiten: Die RIAD Studie.“, *Perfusion*, 14, S. 305–311, 2001
- Temelkova-Kurktschiev, T., Henkel, E., Koehler, C., Hanefeld, M.: „Light-to-moderate alcohol consumption, risk factor profile and early atherosclerosis: The RIAD Study.“, *Atherosclerosis*, 156, S. 239–240, 2001
- Temelkova-Kurktschiev, T., Fischer, S., Koehler, C., Mennicken, G., Henkel, E., Hanefeld, M.: „Intima-Media. Dicke bei Gesunden ohne Risikofaktoren.“, *DMW*, 126, S. 1–5, 2001
- Hoffmann, T., Glund, K., McIntosh, Ch., Peterson, R., Hanefeld, M., Rosenkranz, B., Demuth, HU.: „DPPIV-inhibition as treatment of type II diabetes.“, *Elsevier Science*, S. 381–387, 2001
- 2002**
- Chiasson, JL., Josse, RG., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M., for The STOP-NIDDM Trial Research Group: „Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial“ *The Lancet*, Vol 359, S. 2072–2077, June 15, 2002
- Chiasson, J., Josse, RG., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M., for The STOP-NIDDM Trial Research Group: „Metformin for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial“ *The Lancet*, Vol 359, S. 2078–2085, June 15, 2002

- Research Group:**
- „Acarbose can prevent Type 2 diabetes and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial“, Diabetologia, Vol. 45, Suppl. 2, A 104, August 2002
- Fischer, S., Hanefeld, M., Haffner, SM., Fusch, C., Schwanebeck, U., Koehler, C., Fuecker, K., Julius, U.: „Insulin resistant patients with type 2 diabetes have higher serum leptin levels independently of body fat mass.“, Acta Diabetol, 39, S. 105–110, 2002
- Hanefeld, M.: „Eine großzügigere Anwendung lipidsenkender Medikamente ist erforderlich“, CF-Journal für die ärztliche Praxis, S. 6–7, 2/2002
- Hanefeld, M.: „Das Risiko postprandialer Blutzuckerspitzen muss minimiert werden“, CF-Journal für die ärztliche Praxis, S. 12–13, 3/2002
- Hanefeld, M.: „Primäre Prävention des Typ-2-Diabetes“, DMW 127, S. 951–952, 2002
- Hanefeld, M.: „Postprandial hyperglycaemia: noxious effects on the vessel wall“, Int.Journal of Clinical Practice, Supp. 129, S. 45–50, Juli 2002
- Hanefeld, M., Temelkova-Kurktschiev, T.: „Control of post-prandial hyperglycaemia – an essential part of good diabetes treatment and prevention of cardiovascular complications“, Nutr.MetabCardiovascDis, 12, S. 98–107, 2002
- Hanefeld, M.: „Diabetes – eine Volkskrankheit mit steigender Tendenz und hohen Kosten“, Apotheker & Wirtschaft, S. 3, 5/2002
- Hanefeld, M., Fischer, S.: „Differential therapy of type 2 diabetes based on underlying pathophysiology“, Therapeutische Umschau, S. 393–401, 8/2002
- Hanefeld, M.: „Diabetes – eine Volkskrankheit mit steigender Tendenz und hohen Kosten“, Medical economics, S. 3, 5/2002
- Hanefeld, M., Ott, P.: „Das metabolische Risikofaktorenbündel – Typisches Syndrom unserer Zeit“, Der Hausarzt, S. 50–52, 15/2002
- Hanefeld, M.: „Nateglinide: Präventiv wirkende Therapie – Arzneimittelbrief für Hausärzte“, Der Hausarzt, S. 4, 17/2002
- Hanefeld, M.: „37. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Dresden vom 8.–11. Mai 2002-11-22“, Wiss. Zeitschrift der TU Dresden, Heft 3, S. 109–110, 51/2002
- Hanefeld, M., Sachse, G.: „The Effects of Orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes..“, Journal Diabetes, Obesity and Metabolism, Nov 4 (6), S. 415–23, 2002
- Hanefeld, M.: „STOP-NIDDM: a new paradigm for diabetes prevention?“, Nutr Metab Cardiovasc Dis., 12(5), 253–8, 2002 Oct
- Hanefeld, M.: „Postprandiale Glukosekontrolle – Behandlung verbessert Herz-Kreislauf-Parameter“, CARDIOVASC, S. 64, 5/2002
- Hanefeld, M.: „Das Gebot der Stunde ist eine gesündere Lebensweise: Primäre Prävention des Diabetes“, Symposium MEDICAL, S. 1, 8/2002
- Hanefeld, M.: „Diabetes und kardiovaskuläres Risiko präventiv gemeinsam angehen“, MedReport Nr. S1, 26. Jg., Febr./2002
- Hanefeld, M.: „Kardiovaskuläres Risiko und Komorbidität“, MedReport Nr. 10, 26. Jg., April 2002
- Hanefeld, M., Haffner, SM., Menschikowski, M., Koehler, C., Temelkova-Kurktschiev, T., Wildbrett, J., Fischer, S.: „Different effects of acarbose and glibenclamide on proinsulin and insulin profiles in people with Type 2 diabetes“, Diabetes Research and Clinical Practice 55, S. 221–227, 2002



- Hanefeld, M., Köhler, C.: „Das Metabolische Syndrom im Wandel: Historische Perspektive und epidemiologische Dimension“, Zeitschr. Ärztl. Fortbild. Qualit.sich., S. 183–188, 96/2002
- Henkel, E., Köhler, C., Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M.: „Prädiktoren von Glukosetoleranzstörungen in einer Risikopopulation für Typ-2-Diabetes: die RIAD-Studie“, DtschMedWochenschr, 127, S. 953–957, 2002
- Henkel, E., Temelkova-Kurktschiev, T., Koehler, C., Pietzsch, J., Leonhardt, W., Hanefeld, M.: „Impaired glucose tolerance is not associated with lipid intolerance“, Diabetes, Nutrition & Metabolism Clinical and Experimental, 15, S. 84–90, 2002
- Kaiser, M., Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M.: „Intima-media thickness and atherosclerotic plaques in familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia.“, Annals of New York Academy of Sciences, 967, S. 528–534, 2002
- Kopprasch, S., Pietzsch, J., Kuhlisch, E., Fücker, K., Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M., Kühne, H., Julius, U., Graessler, J.: „In vivo evidence for increased oxidation of circulating LDL in impaired glucose tolerance“, Diabetes, 51, S. 3102–3106, 2002
- Metzler, W., Fischer, S., Köhler, C., Pistorius, F., Kindel, B., Hanefeld, M.: „Insulin resistance and metabolic parameters in type 2 diabetic patients“, Internal Journal of European Medicine, 13, S. 108–114, 2002
- Ott, P.: „Diabetes und Leistungsbeurteilung – Neuropathie und autonome Neuropathie“, Zeitschrift für Gastroenterologie, S. 35, S. 37, 40/2002
- Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M.: „Oral Glucose Tolerance Test: to be or not to be Performed?“, Clinical Laboratory, 48, S. 143–152, 2002
- Temelkova-Kurktschiev, T., Siegert, G., Bergmann, S., Henkel, E., Koehler, C., Jaroß, W., Hanefeld, M.: „Subclinical Inflammation Is Strongly Related to Insulin Resistance But Not to Impaired Insulin Secretion in a High Risk Population for Diabetes“, Metabolism, Vol 51, No 6, S. 743–749, 2002
- Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M.: „Atherosklerose beginnt in den Diabetes-Vorstadien“, Diabetes aktuell, S. 6–7, 5/2002
- Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M.: „Epidemiology, prevalence and relevance of hypertriglyceridemia/low high-density lipoprotein syndrome in type 2 diabetes.“, Exp Clin Endocrinology & Diabetes, 2002
- Temelkova-Kurktschiev, T., Koehler, C., Henkel, E., Hanefeld, M.: „Leukocytes count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes.“, Cardiovascular Research, 56, S. 277, 2002
- Temelkova-Kurktschiev, T., Henkel, E., Koehler, C., Karrei, K., Hanefeld, M.: „Subclinical inflammation in newly detected type 2 diabetes and impaired glucose tolerance.“, Diabetologia, 45(1), S. 151, 2002
- ## 2003
- Chiasson, JL., Josse, R., Gomis, R., Hanefeld, M., et al.: „Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance“, JAMA, 290, S. 486–494, 2003
- Fischer, S., Patzak, A., Rietzsch, H., Schwanebeck, U., Köhler, C., Wildbrett, J., Fuecker, K., Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M.: „Influence of treatment with acarbose or glibenclamide on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients“, Diabetes, Obesity and Metabolism, 5, S. 38–44, 2003
- Hanefeld, M., Koehler, C., Fuecker, K., Henkel, E., Schaper, F., Temelkova-Kurktschiev, T.: „Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Pattern is Different in Isolated Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose“, Diabetes Care, 26, S. 868–874, 2003
- Hanefeld, M., Fischer, S.: „Therapieentscheidung auf der Basis der Glukotriasis – so stellen Sie Ihren Typ 2 Diabetiker richtig ein“, MMW, 9, S. 30–34, Febr. 2003

Hanefeld, M., Temelkova-Kurtkschiev, Th.: „IGT-Risikokategorie für Typ-2 Diabetes und kardiovaskuläre Komplikationen oder schon Krankheit? Handeln, aber wie und wann?“, Diabetes und Stoffwechsel, 12/2003

Hanefeld, M.: „Studiengesicherte Prävention über Endothelschutz“, Diabetesprofil, S. 18–21, 2/2003

Kostka, H., Schwarz, T., Schellong, S., Mix, C., Kuhlisch, E., Temelkova-Kurtkschiev, T., Henkel, E., Koehler, C., Gehrisch, S., Siegert, G.: „Coagulation factor V allele and HR2 haplotype: factor V activity, activated protein C resistance and risk of venous thrombosis.“, Blood Coagulation Fibrinolysis, 14, S. 49– 56, 2003

Metzler, W., Fücker, K., Schwanebeck, U., Hanefeld, M., Julius, U., Kindel, B., Fischer, S.: „Bedeutung der Triglyzeride für weitere metabolische Parameter bei familiärem metabolischem Syndrom“, DtschMed.Wochenschr., 128, S. 1941–1946, 2003

## 2004

Ceriello, A., Hanefeld, M., Leiter, L., Monnier, L., Moses, A., Owens, D., Tajima, N., Tuomilehto, J.: „Postprandial Glucose Regulation and Diabetic Complications“, Arch Intern Med, Vol. 164, S. 2090–2095, Oct 25, 2004

Chiasson, JL., Josse, R., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M. and the STOP-NIDDM Trial Research Group: „Acarbose for the prevention of Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM trial data“, Diabetologia, May 2004

Erdmann, E., Hanefeld, M.: „Glitazone – eine antidiabetische Substanzklasse aus kardiologischer Sicht“, Deutsches Ärzteblatt, 101, S. 2954–2961, 2004

Fischer, S., Julius, U., Hanefeld, M., Fücker, K., Gräßler, J., Towers, W., Schwanebeck, U., Schulze, J., Schwarz, P.: „Das Vorkommen von Genotyp 1.1 im SNP-44 des CAPN 10-Gens ist im Stadium des Typ 2 Diabetes mit

erhöhten Insulin- und C-Peptid-Werten assoziiert“, Diabetes und Stoffwechsel, 13, S. 3–9, 2004  
Hanefeld, M., Köhler, C.: „Die Bestimmung des Nüchternblutzuckers reicht nicht“, MMW-Fortschr., 146, S. 28–31, 2004

Hanefeld, M.: „Ende des glukozentrischen Weltbildes in der Diabetologie und Einführung von DMP- geht das zusammen?“, Symposium MEDICAL, 14./15. Jg., S. 15, 2004

Hanefeld, M.: „Insulinresistenz – Der Schlüssel zur Pathogenese des Metabolischen Syndroms und der begleitenden Arteriosklerose“, MedReport., 28, S. 3, 2004

Hanefeld, M., Cagatay, M., Petrowitsch, T., Neuser, D., Petzinna, D., Rupp, M.: „Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients : meta-analysis of seven long-term studies“, European Heart Journal, 25, S. 10–16, 2004

Hanefeld, M., Chiasson, JL., Koehler, C., Henkel, E., Schaper, F., Temelkova-Kurtkschiev, T.: „Acarbose Slows Progression of Intima-Media Thickness of the Carotid Arteries in Subjects with Impaired Glucose Tolerance“, STROKE, 35, S. 1073–1078, 2004

Hanefeld, M., Schaper, F.: „Postprandiale Hyperglykämie als Risikofaktor bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen – Therapie verbessert Prognose“, HERZ 29, Nr. 5, S. 480–87, 2004

Hanefeld, M., Brunetti, P., Schernthaner, G., Metthews, D., Charbonnel, B.: „One-Year Glycemic Control with a Sulfonylurea plus Pioglitazone versus a Sulfonylurea plus Metformin in patients with type 2 Diabetes“, Diabetes Care, 27: S. 141–47, 2004

Hanefeld, M., Koehler, C.: „Screening, prevention and early therapy of type 2 diabetics“, MMW Fortschr. Med., 146, S. 28–9, 31, 2004

Karrei, K., Koehler, C., Hanefeld, M., Temelkova-Kurtkschiev, T., del Prato St.: „Fluctuations in glycaemia in clinical diabetes mellitus type 2 are not associated with carotid intima-media



thickening“, Diabetes & Vascular Disease Research, 1, S. 51–52, 2004

Ott, P., Hanefeld, M.:  
“Dresdner Trunk” – proteinsubstituiertes modifiziertes Fasten, Ernährung & Medizin, 19, S. 27–30, 2004  
Pistrosch, F., Passauer, J., Fischer, S., Fuecker, K.,

Hanefeld, M., Gross, P.:  
„In Type 2 Diabetes, Rosiglitazone Therapy for Insulin Resistance Ameliorates Endothelial Dysfunction Independent of Glucose Control“, Diabetes Care, Vol. 27, Nu. 2, S. 484–490, February 2004

Schneider, CA., Gallwitz, B., Hanefeld, M., Leschke, M., Muller-Wieland, D., Zeymer, U., Erdmann, E.:  
„Hyperglycaemia and cardiovascular events“, Dtsch Med Wochenschr., 129(47): 2553–7, 2004 Nov 19

Stier, U., Hanefeld, M.:  
„Arteriosklerose und Diabetes – die Common-soil-Hypothese“, Die Medizinische Welt, 55, S. 17–20, 2004

Stier, U., Hanefeld, M.:  
„Pathogenese des Typ-2-Diabetes“, Internist. Prax., 44, S. 281–288, 2004

Stier, U.:  
„Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie“, Symposium MEDICAL, 14./15. Jg., S. 16–19, 2004

Stier, U.:  
„Blutfette in die Schranken weisen“, Ars Medici, S. 15–21, 2004

Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M.:  
„The Lipid Triad in Type 2 Diabetes – Prevalence and Relevance of Hypertriglyceridaemia/Low High-Density Lipoprotein Syndrome in Type 2 Diabetes“  
Exp. Clin Endocrinol Diabetes, 112, S. 75–79, 2004

Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M., Chinetti, G., Zawadzki, C., Haulon, S., Kubaszek, A., Koehler, C., Leonhardt, W., Staels, B., Laakso, M.:  
„Ala12Ala genotype of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 protects against atherosclerosis.“, J Clin Endocrinol Metab., 89(9) S. 4238–42, 2004 Sep

Schernthaner, G., Matthews, DR., Charbonnel, B., Hanefeld, M., Brunetti, P., Quartet Study Group:  
„Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial.“, J Clin Endocrinol Metab., 89(12), S. 6068–76, 2004 Dec

## 2005

Charbonnel, BH., Matthews, DR., Schernthaner, G., Hanefeld, M., Brunetti, P., QUARTET Study Group:  
„A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial.“  
Diabet Med., 22(4), S. 399–405, 2005 Apr

Charbonnel, B., Schernthaner, G., Brunetti, P., Matthews, DR., Urquhart, R., Tan, MH., Hanefeld, M.:  
„Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes.“, Diabetologia., 2005 May 12, - in press

Hanefeld, M.:  
„Outcome studies in type 2 diabetes.“,  
Curr Med Res Opin., 21 Suppl 1, S. 41–8, 2005

Hanefeld, M.:  
„Glucose-independent impact of the glitazones on the cardiovascular outcome“, MMW Fortschr Med., 147(1–2), S. 37–9, 2005 Jan 13

Matthews, DR., Charbonnel, BH., Hanefeld, M., Brunetti, P., Schernthaner, G.:  
„Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study.“, Diabetes Metab Res Rev., 21(2), S. 167–74, 2005 Mar-Apr

## >> Impressum

<b>Herausgeber</b>	GWT – Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer der TU Dresden mbH Chenmitzer Straße 48b   01187 Dresden Tel. 0351 87341720   Fax 0351 87341722 <a href="mailto:contact@GWTonline.de">contact@GWTonline.de</a>   <a href="http://www.GWTonline.de">www.GWTonline.de</a>
<b>Verantwortlich</b>	Dr. Carsta Köhler   ZKS André Klopsch   PR/Marketing
<b>Fotos</b>	GWT   rembrandt hennig
<b>Gestaltung</b>	rembrandt hennig werbung+kommunikation <a href="http://www.rembrandt-hennig.de">www.rembrandt-hennig.de</a>



Zentrum für Klinische Studien  
Forschungsbereich Stoffwechsel und Endokrinologie



Fiedlerstraße 34  
01307 Dresden  
Telefon 0351 44 00 580  
Telefax 0351 44 00 581  
[www.ZKSonline.de](http://www.ZKSonline.de)