

beseitigt (BREMER). Eine verringerte Lactat- und Pyruvatproduktion, sowie eine verminderte Glucoseaufnahme können hierdurch gedeutet werden.

#### Die Wirkung von Glucose und Glucagon auf die Acetessigsäure im Blut bei Gesunden und bei Diabetikern.

F. BÄHNER, L. BARNER und H. PRESSLER, Abteilung für Endokrinologie, Universität Heidelberg.

Bei acidotischen Diabetikern sind Blutzucker (Blz) und Blutacetessigsäure (BlAc) sehr hoch, bei Gesunden dagegen niedrig. Es wurde untersucht, wie Blz und BlAc bei nicht-acidotischen Diabetikern einander zugeordnet sind und wie Gesunde und Diabetiker sich dabei nach Glucose- und nach Glucagon-Gaben verhalten. Die BlAc wurde in 0.1 ml Blut nach der Abspaltung als Aceton durch Mikrokonvektion und dann kolorimetrisch mit der Salicylaldehyd-Reaktion bestimmt (F. BÄHNER: Biochem. Z. **323**, 318, 1952). Blz und BlAc wurden 10, 20, 30, 45, 60, 90 Min. nach der Glucose- resp. Glucagon-Gabe bestimmt. Es zeigt sich, daß die BlAc bei Gesunden und bei nicht-acidotischen Diabetikern sich gleich verhält, nämlich nach Glucose abfällt und nach Glucagon bei steigendem Blz nicht ansteigt, sondern ebenfalls abfällt. Die Blutketonkörper nehmen daher beim nicht-acidotischen Diabetiker nicht etwa eine Mittelstellung zwischen dem Gesunden und dem acidotischen Diabetiker ein, sondern sie verhalten sich wie beim Gesunden. Glucagon hat keinen spezifischen Einfluß auf die Blutketonkörper.

#### Zum antilipolytischen Effekt des Insulins am menschlichen Fettgewebe *in vitro*.

M. BERGER, L. HERBERG, F. A. GRIES und K. OBERDISSE, II. Med. Klinik und Poliklinik und Diabetesforschungsinstitut, Universität Düsseldorf.

Insulin hemmt in Konzentrationen von 0.1  $\mu$ E/ml die Lipolyse im Fettgewebe der Ratte *in vitro*. Am menschlichen Fettgewebe *in vitro* konnte bisher mit physiologischen Hormonkonzentrationen kein Effekt nachgewiesen werden. Wir haben deshalb die Wirkung von Insulin auf die Lipolyse des menschlichen Fettgewebes unter Basalbedingungen und nach Stimulation mit Katecholaminen untersucht.

Fettgewebe wurde bei chirurgischen Eingriffen gewonnen. Die Freisetzung von Glycerin und freien Fettsäuren aus Gewebsschnitten während 2 Std. Inkubation in glucosefreiem Medium wurde bestimmt und auf den Gehalt der Gewebsschnitte an Esterfettsäuren (EFS) bezogen. — Die Metabolitfreisetzung betrug bei 25 Normalpersonen basal  $0.67 \pm 0.3 \mu$ Mol Glycerin/mMol EFS/2 Std. und  $3.3 \pm 1.3 \mu$ Aeq freie Fettsäuren/mMol EFS/2 Std. Zusatz von 0.1 bis 1.0  $\mu$ g/ml Noradrenalin oder Adrenalin steigerte die Lipolyse auf rund das Doppelte des Basalwertes. Durch Zusatz von 33  $\mu$ E Insulin/ml zum Inkubationsmedium wurde die basale und die stimulierte Lipolyse um  $\frac{1}{3}$  gehemmt. Die Dosisabhängigkeit des Insulineffektes wurde unter den Bedingungen der stimulierten Lipolyse untersucht. Eine signifikante Hemmung war bei 1.0  $\mu$ E Insulin/ml nachweisbar. Durch 100  $\mu$ E/ml wurde der lipolytische Effekt von 1.0  $\mu$ g/ml Katecholamin aufgehoben. — Die *in vitro* nachweisbare hohe Insulinempfindlichkeit der Lipolyse des menschlichen Fettgewebes läßt darauf schließen, daß die Fettmobilisation auch unter physiologischen Bedingungen *in vivo* unabhängig vom Glucosestoffwechsel durch Insulin reguliert wird.

#### Über den Einfluß von Dimethylisoxazol auf den Stoffwechsel der Fettsäuren und der Glucose, sowie auf die diabetische Ketose.

A. BERINGER, K. H. TRAGL, H. MÖSSLACHER, B. SOKOPP, G. GEYER und W. WALDHÄUSL, I. Medizinische Universitätsklinik Wien und I. Med. Abteilung, Kaiser-Franz-Joseph-Spital der Stadt Wien.

Es wurden mit 3,5-Dimethylisoxazol (DMIO), Untersuchungen durchgeführt, um Einblick zu gewinnen in die

Bedeutung, die den freien Fettsäuren (FFS) für den Kohlehydratstoffwechsel — insbesondere beim Diabetes — zukommt.

Nach intravenöser Injektion von DMIO beobachtet man bei Stoffwechselgesunden und bei Diabetikern einen steilen Abfall der FFS im Plasma, der Blutzucker wird nicht signifikant beeinflusst. Ein dem FFS-Abfall im peripheren Blut entsprechender FFS-Abfall ist nach Gabe von DMIO auch im Lebervenenblut zu verzeichnen. Auch die TG nehmen nach DMIO-Gabe sowohl im peripheren, als auch im Lebervenenblut ab. DMIO dürfte demnach auf die hepatale Fettsynthese keinen Einfluß haben.

Es gelang regelmäßig, durch DMIO die Glucosehalbwertszeit zu verkürzen und den *k*-Wert zu vergrößern.

Untersuchungen der Insulinempfindlichkeit haben gezeigt, daß diese (bei Diabetikern) durch DMIO nicht beeinflusst wird und daher von der Höhe des FFS-Spiegels nicht abhängig erscheint.

Der Einfluß der FFS-Senkung durch DMIO auf die diabetische Ketose wurde geprüft. Im Tierversuch wird die Ketonämie alloxandiabetischer Ratten durch DMIO nicht verbessert. Bei keto-acidotischen Altersdiabetikern hat sich jedoch durch DMIO (im Gefolge einer FFS-Senkung) eine signifikante Abnahme der Ketonämie erzielen lassen. Bei einer Gruppe juveniler diabetischer Comata war ein gesicherter und klinisch bedeutsamer Einfluß des DMIO auf die diabetische Ketose allerdings nicht nachweisbar.

#### Glucosetoleranz, unveresterte Fettsäuren und Seruminsulin im Fieberzustand.

J. BEYER, J. HAPF, E. BÖHLE, K.-E. SCHRÖDER und S. RAPTIS, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des Zentrums für Innere Medizin der Universität Ulm und I. Med. Universitätsklinik Frankfurt a.M.

Bei 15 Patienten mit hochfieberhaften Infektionen wurden i.v. Glucosebelastungen zum Zeitpunkt der Erkrankung und in der Rekonvaleszenz durchgeführt. Die Glucoseassimilationsgeschwindigkeit veränderte sich bei kurzfristigen Fieberattacken nicht, während bei langanhaltenden Fieberzuständen der K-Wert signifikant abfiel. Die unveresterten Fettsäuren waren während der Fieberzustände deutlich erhöht, das Seruminsulin nur bei langanhaltenden und schweren Infektionskrankheiten. Durch dreitägige Pyridinbehandlung waren diese Veränderungen bei gesunden Probanden reproduzierbar.

#### Subkutane Verkalkungen nach Insulininjektion.

R. BOOS und K. SALFELD, Diabetesklinik Bad Oeynhäusen und Dermatologische Abteilung des Stadt- und Kreiskrankenhauses Minden.

Bericht über einen 27-jährigen Mann, der seit 6 Jahren an einem Diabetes mellitus erkrankt ist. Nach Behandlung mit Insulin, das vorwiegend im Bereich des linken Oberarmes und des linken Oberschenkels appliziert wurde, hatten sich an den Injektionsstellen derbe, im weiteren Verlauf knochenharte, plattenförmige Verhärtungen gebildet, die sowohl kosmetisch als auch mechanisch störend wirkten. Die veränderte Subkutis wurde deshalb operativ entfernt. Bei der histologischen Untersuchung fand sich eine ausgedehnte, plattenartige Sklerosierung mit Verkalkungen im Bereich des subkutanen Gewebes.

#### Glucosetoleranz, ACTH- und Insulinspiegel bei NNR-Insuffizienz.

P. BOTTERMANN, P. DIETERLE, K. SCHWARZ und P. C. SCRIBA, München.

Für die erhöhte Glucosetoleranz (GT) bei NNR-Insuffizienz kommt ursächlich u.a. die Verminderung der Glucocorticoide bei Corticosteroidmangel und eine extraadrenale Steigerung der Insulinsekretion durch ACTH in Frage (Endocrin. **76**, 1093 (1965)). Die GT wurde hier unter Cortisolsubstitution ( $k_{GI}$ ) und 18 bis 24 Std. nach Cortisolentzug ( $k_{GII}$ ) untersucht (normal:  $k_G = 1.2-2.2$ ). Radioimmunologische Insulinbestimmungen, fluorimetri-

sche Cortisolbestimmungen und biologische ACTH-Bestimmungen im Plasma wurden 18—24 Std. nach Cortisolentzug wie früher beschrieben (Klin. Wschr. 44, 1393 (1966)) durchgeführt. Die zumeist erhöhte GT nach Cortisolentzug ging einher mit 11-OHCS-Werten an der unteren Grenze der Norm, etwa um zwei Zehnerpotenzen erhöhten ACTH-Spiegeln und niedrig-normalen Insulinspiegeln, und kann daher nicht auf eine Steigerung der Insulinsekretion durch erhöhtes endogenes ACTH bezogen werden.

			kg		11-OHCS γ%	mE ACTH pro ml	μE Insu- lin/ml
			I	II			
ADDI- SON:	G. E. ♀	53 J.	2.7	5.0	4.5	0.28	8
	B. K. ♂	22 J.	0.7	2.3	5.0	0.48	7
	N. A. ♂	24 J.	3.5	3.9	7.0	0.89	9
	H. W. ♂	52 J.	0.9	1.3	(18.5 ?)	0.02	9
	B. S. ♂	49 J.	5.0	1.5	4.0	0.28	6
	G. J. ♂	19 J.	2.1	3.6	7.0	0.24	18
AGS:	W. L. ♀	22 J.	—	—	(22.0 ?)	0.44	6
ADRE- NAL-	H. L. <sup>a</sup> ♀	41 J.	1.6	1.3	4.5	1.09	12
EKTO-	M. M. <sup>a</sup> ♀	39 J.	2.0	—	1.0	0.64	8
MLE:	E. L. ♂	20 J.	1.4	6.9	5.0	0.19	7
	H. F. ♂	24 J.	5.3	4.6	6.0	0.74	26
	M. E. <sup>a</sup> ♀	44 J.	1.6	3.7	(10.0 ?)	0.03	47

<sup>a</sup> Adipositas

#### Verbesserung der Glucosetoleranz durch Senkung der freien Fettsäuren im Plasma.

V. BÜBER und J.-P. FELBER, Clinique Médicale Universitaire, Lausanne, Schweiz.

1964 wurde von FELBER und VANNOTTI im Experiment an Normalpersonen der Beweis erbracht, daß durch Erhöhung des Spiegels der freien Fettsäuren im Plasma eine Verschlechterung der Glucosetoleranz auftritt. Dabei wurde der höhere Blutzuckerspiegel von einem höheren Insulinspiegel begleitet, was an das Vorliegen einer Insulinresistenz denken läßt. Im Gegenversuch wurde untersucht, ob durch Senkung der freien Fettsäuren im Plasma eine Verbesserung der Glucosetoleranz erreicht werden kann. Es wurden an Normalpersonen sowie an Patienten mit Hyperlipidämie orale und intravenöse Glucosebelastungen durchgeführt. Zwei Stunden vor sowie während der Dauer der Belastung wurde  $\beta$ -Pyridylcarbinol (Ronicol Roche) im Tropf infundiert, womit stets eine Senkung der Fettsäuren erreicht wurde. Sowohl bei den Normalpersonen als auch bei den Patienten mit erhöhtem Fettsäurespiegel kann man im oralen Glucosetoleranztest eine Umkehr der Resultate von FELBER und VANNOTTI beobachten: der Blutzuckerspiegel liegt bei gesenktem Fettsäurespiegel niedriger und wird von einem niedrigeren Insulinspiegel begleitet. Es liegt eine scheinbare Erhöhung der Insulinsensibilität vor. Beim i. v. GTT findet man bei den Normalpersonen eine Verbesserung des k-Wertes in Gegenwart eines gesenkten Fettsäurespiegels. Die Insulinausschüttung ist kaum beeinflußt. Dagegen findet man bei den Patienten mit Hyperlipidämie zwar keine Beeinflussung des k-Wertes, jedoch ist der für eine i. v. GTT relativ starke Insulinausstoß bei gesenktem Fettsäurespiegel normalisiert. Unter Berücksichtigung der in andern Arbeitsgruppen unseres Labors erzielten Ergebnisse, möchten wir die Verbesserung der Glucosetoleranz, die man durch Senkung der freien Fettsäuren erzielen kann, nicht mit einer Verbesserung der Insulinresistenz erklären, da diese nur scheinbar bei erhöhtem Fettsäurespiegel vorliegt. Wir möchten annehmen, daß es sich um eine insulinunabhängige Verbesserung der Glucosetoleranz handelt. Eine mögliche Erklärung liefern die Versuche *in vitro* von RANDLE u. Mitarb., die zeigen konnten, daß die durch eine hohe Fettsäureoxydation bedingte Anhäufung von

Acetyl-CoA eine verminderte Enzymaktivität in der Glykolysekette der Muskulatur zur Folge hat. Eine Senkung der freien Fettsäuren könnte im Sinne einer Aufhebung der Drosselung dieser Enzymreaktionen wirken.

#### Klinische Erfahrungen bei der Beeinflussung der Insulinresistenz durch orale Antidiabetica.

K.-H. DEHMEL, B. KRAUS, H. KUHLMANN und H. MEHNER, 3. Med. Klinik im Krankenhaus München-Schwabing.

Mehr als 800 in den letzten 3 Jahren stationär aufgenommene, insulinspritzende Diabetiker wurden hinsichtlich der erforderlichen Insulinmenge analysiert. Es zeigte sich, daß am Entlassungstag in keinem Fall mehr als 100 E Insulin erforderlich waren, obwohl eine größere Zahl von Patienten mit wesentlich höheren Insulindosen zur Aufnahme gelangte. Ursachen und Therapiemöglichkeiten der Insulinresistenz werden diskutiert und insbesondere die Möglichkeiten der oralen Diabetestherapie erörtert. Grundsätzlich gibt es zwei durch kasuistische Beispiele belegte Möglichkeiten der Behandlung solcher Fälle mit oralen Antidiabetica:

1. Eine zusätzlich zur Insulintherapie erfolgende Behandlung mit Biguaniden, die in geeigneten Fällen zu einer drastischen Senkung des Insulinbedarfs und zu einer verbesserten Diabeseinstellung führt.

2. Vollständiger Ersatz des Insulins durch eine Kombination hochwirksamer Sulfonylharnstoffabkömmlinge (z. B. HB 419) und Biguanide.

#### Weitere Untersuchungen zur Charakterisierung und Identifizierung der im „Synalbumin“ enthaltenen Substanzen mit lipogenetischen und antilipolytischen Eigenschaften.

H. DITSCHUNEIT, J.-D. FAULHABER und E. N. PETRUZZI, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des Zentrums für Innere Medizin der Universität Ulm.

„Synalbumin“ wurde nach der von VALLANCE-OWEN angegebenen Methode gewonnen, anschließend mit salzsauerm Alkohol extrahiert und der Extrakt säulenchromatographisch aufgetrennt. Die Wirkung von Synalbumin selbst und des aus ihm gewonnenen Extraktes wurde an isolierten Fettzellen sowohl von Ratten als auch von Menschen auf lipogenetische und antilipolytische Wirksamkeit getestet. Auch die Stoffwechselwirksamkeit *in vivo* wurde geprüft. Die Resultate weisen darauf hin, daß im Blut eine Substanz mit starker lipogenetischer und antilipolytischer Aktivität existiert, die nicht mit immunologisch meßbarem Insulin identisch ist und wahrscheinlich als „Synalbumin“ angesprochen werden muß.

#### Glucoseaufnahme, kinetische Konstanten und Aktivierbarkeit glykolytischer Enzyme des menschlichen Fettgewebes *in vitro*.

A. ENGLHARDT, F. A. GRIES, H. PREISS, E. GÜTLER und K. JAHNKE, II. Med. Univ.-Klinik u. Diabetes-Forschungsinstitut, Düsseldorf.

In eigenen Untersuchungen haben wir die Glucoseaufnahme und einige Steuerungsmechanismen des Glucosestoffwechsels am Fettgewebe norm- und übergewichtiger Personen geprüft. — Subcutanes Fettgewebe wurde bei chirurgischen Eingriffen und Probeexzisionen entnommen und Fettzellen nach ROBBELL isoliert. Es wurden die Glucoseaufnahme, sowie kinetische Konstanten und die Aktivierbarkeit von Schlüsselenzymen des Glucoseabbaus gemessen. — Die Glucoseaufnahme betrug im Mittel 2.21  $\mu$ Mol/g/h, unter Stimulation durch Insulin 4.13  $\mu$ Mol/g/h. Die diabetogenen Hormone Cortisol, ACTH, Adrenalin, Noradrenalin und Thyroxin änderten die basale Glucoseaufnahme nicht. Von den gemessenen Enzymen wiesen HK, F6PK, ALD und G6PDEH die niedrigsten maximalen Aktivitäten *in vitro* auf. Sie sind als wahrscheinlich geschwindigkeitsbestimmend anzusehen. Eine Glucokinase mit hoher  $K_m$  für Glucose wurde nicht nachgewiesen. Bei Substratuntersättigung entsprechend dem Substratdurch-