

Bewegungstherapeutische Effekte bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. rer. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von: Dipl. Sportwiss. Stefanie Lehmann MPH

geb. am: 04.07.1981 in Hoyerswerda

angefertigt an der: Medizinische Klinik III
Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie
Universität Leipzig
Leiter: Prof. Dr. Michael Stumvoll

Betreuer: Prof. Dr. med. Matthias Blüher
Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Andreas Oberbach MPH
PD Dr. rer. nat. habil. Günther Fitzl

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21.06.2011

Bibliographische Beschreibung

Dipl. Sportwiss. Stefanie Lehmann MPH

Bewegungstherapeutische Effekte bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

Universität Leipzig, Publikationsdissertation, September 2010

33 Seiten, 131 Literaturquellen, 3 Anlagen

Referat

Eine gezielte bewegungstherapeutische Intervention verbessert den Glukosestoffwechsel, reduziert den Grad der Adipositas und belegt einen antiinflammatorischen Effekt. Ungeklärt ist dabei, in welchem Zeitintervall sich die jeweiligen Risikoparameter Adipositas, Glukosestoffwechsel und chronische Entzündungsreaktionen, in einer 12-monatigen Kontroll-Interventionsstudie bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) im Vergleich zu einer Rosiglitazontherapie und einer unbehandelten Kontrollgruppe adaptieren.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 60 Patienten aus einer Population von 500 Probanden mittels 2-Stunden oralem Glukose Toleranztest (2h-oGTT) als Patienten mit gestörter Glukosetoleranz identifiziert und randomisiert den zwei Therapiearmen, Rosiglitazon- und Bewegungstherapie, sowie einer Kontrollgruppe zugeführt. Es werden dabei die Effekte einer 3-mal wöchentlichen Bewegungstherapie auf den Body Mass Index (BMI), Waist Hip Ratio (WHR), Fasting Plasma Insulin (FPI), Fasting Plasma Glukose (FPG), HbA1c, 2h-oGTT, maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) sowie Interleukin 6 (IL6) und C-reaktives Protein (CrP) nach 1, 6 und 12 Monaten untersucht.

Die Bewegungstherapie erzielte nach 1 Monat eine signifikante Verbesserung der Adipositas und des Glukosestoffwechsels. Eine Reduzierung der chronischen Entzündungsreaktion via IL6 konnte nach 12 Monaten erreicht werden. Im vergleichbaren Zeitraum zeigt die Kontrollgruppe keine statistischen Änderungen des BMI, des WHR und der inflammatorischen Parameter. Die Insulinsensitivität verminderte sich in der Kontrollgruppe signifikant innerhalb von 12 Monaten. Unter Applikation von täglich 4 mg Rosiglitazon verbesserte sich der Glukosestoffwechsel nach 6 Monaten. Änderungen des Grades der Adipositas und der chronischen Entzündungsreaktion konnten nicht erzielt werden.

Die Untersuchungen belegen den hohen Stellenwert der Bewegungstherapie in der Behandlung von IGT-Patienten als Standardtherapieoption. Die Bewegungstherapie sollte mindestens 3-mal wöchentlich als kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining bei einer Intensität von 70 - 85 % VO_{2max} und 70 - 85 % 1RM erfolgen.

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund und Ziel der Arbeit	S. 1
2	Studiendesign und Methoden	S. 2
3	Ergebnisse	S. 4
3.1	Einfluss der Bewegungstherapie auf den Gewichtsverlust	S. 4
3.2	Einfluss der Bewegungstherapie auf den Glukosestoffwechsel	S. 6
3.3	Einfluss der Bewegungstherapie auf chronische Entzündungsreaktionen	S. 8
3.4	Einfluss des IL6-Polymorphismus IL6-SNP -174G/C	S. 9
4	Schlussfolgerung	S. 10
5	Literaturverzeichnis	S. 11
6	Publikation	S. 21
	Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL6) Serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL6 gene	
7	Zusammenfassung	S. 30
8	Anlagen	
	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	
	Danksagung	
	Lebenslauf und wissenschaftlicher Werdegang	

Abkürzungsverzeichnis

1RM	Ein-Wiederholungs-Maximum
2h-oGTT	2- Stunden oraler Glukosetoleranztest
ADA	American Diabetes Association
AUC	Area under the Curve
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzuckerwert
bzgl.	bezüglich
CrP	C-reactives Protein
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ELISA	Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
FBG	Fasting Plasma Glucose
FPI	Fasting Plasma Insulin
GIR	Glukose Infusion Rate
HbA _{1c}	Langzeitblutzucker
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IL6	Interleukin 6
mg	Milligramm
ml/min/kg	Milliliter pro Minute pro Kilogramm
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MW	Mittelwert
MZP	Messzeitpunkte
NGT	Normal Glucose Tolerance
OAD	orales Antidiabetikum
P _{max}	maximale Leistungsfähigkeit
RR	Blutdruck
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
SNP	Single Nucleotid Polymorphism

SPSS	Statistic Program of Social Science
T2Dm	Typ 2 Diabetes mellitus
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
Watt/kg KG	Watt pro Kilogramm Körpergewicht
WHR	Waist Hip Ratio

1 Hintergrund und Ziel der Arbeit

In Deutschland leiden schätzungsweise 20 % der Bevölkerung im Alter zwischen 55 und 74 Jahren an einer nicht diagnostizierten gestörten Glukosetoleranz (IGT) (97). IGT bezeichnet ein wesentliches Übergangsstadium zwischen der normalen Glukosetoleranz (NGT) und dem Typ 2 Diabetes mellitus (T2Dm) (101). In Anlehnung an die *American Diabetes Association* (ADA) spricht man von einer IGT, wenn im 2-Stunden oralen Glukosetoleranztest (2h-oGTT) der kapillare Blutglukosespiegel nach zwei Stunden zwischen 7,8 mmol/l und 11,0 mmol/l liegt (55). Darüber hinausgehende kapillare Blutglukosespiegel diagnostizieren einen T2Dm (55). IGT-Patienten sind einem hohen Risiko ausgesetzt, in ihrer Pathogenese einen T2Dm zu entwickeln (102). Die jährliche Übergangsrate von IGT zum T2Dm liegt aktuell bei 3,6 - 8,7 %, in Abhängigkeit der Charakteristik der untersuchten Studienkollektive (35). Des Weiteren assoziiert das Krankheitsbild der IGT mit einer endothelialen Dysfunktion und einer chronischen Entzündungsreaktion (106). IGT-Patienten stellen somit eine wichtige Zielgruppe zur Prävention des T2Dm und kardiovaskulärer Erkrankungen dar (101).

Aktuelle Studien belegen eine hohe Inzidenz von Patienten mit IGT für kardiovaskuläre Ereignisse (70). Vegt et al. (117) konnten zeigen, dass die 9-Jahres-Sterblichkeitsrate bei IGT-Patienten mit 15,9 % um 6,3 % signifikant höher ist im Vergleich zu Patienten mit NGT. Die DECODE-Studie belegt, dass die postprandiale Hyperglykämie ein gravierender Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt (111). Früherkennungsuntersuchungen zur Diagnostik der gestörten Glukosehomöostase ab dem 35. Lebensjahr umfassen nur die Bestimmung der Nüchternblutglukosekonzentration. Ergebnisse von Isomaa et al. (59) zeigen, dass 50 % der IGT-Patienten an einem Metabolischen Syndrom leiden. Abdominelle Adipositas, Hypertonie- und Hypercholesterinämie, Bewegungsmangel sowie Insulinresistenz gepaart mit Hyperinsulinämie manifestieren den Verdacht einer IGT (70).

Zu den Hauptrisikofaktoren der IGT zählen eine unausgewogene Ernährung, Bewegungsmangel und Adipositas (61, 5). Diese Risikofaktoren werden von verschiedenen Autoren unter dem Begriff des Lifestyles beschrieben (38, 92, 113, 115). Lifestyleinterventionen zielen, in Abgrenzung zu singulären bewegungstherapeutischen Interventionen, auf die Gesamtheit der Sozialisation ab (38, 92, 113, 115). Sie verdeutlichen, dass durch Veränderungen der Lebensgewohnheiten, z.B. durch die Reduzierung des Körpergewichtes oder einer Steigerung der körperlichen Aktivität pro Woche, eine erfolgreiche Senkung der Risikofaktoren der IGT, wie Nüchternblutzuckerwert, Triglyceride und des Blutdrucks möglich sind (38, 92, 113, 115). Die Bewegungstherapie kann integrativer Bestandteil von Lifestyleinterventionen sein und bedarf Angaben zur Intensität (Übungen, Wiederholungen, Pausengestaltung), Umfang

(Bewegungseinheiten pro Woche) und Dauer (Kurzzeit- und Langzeittherapieprogramm) des Bewegungsprogramms.

Eine gezielte Bewegungstherapie ist das geplante, strukturierte und wiederholte körperliche Muskelkraft- und Ausdauertraining zur Verbesserung der körperlichen Fitness, wie z.B. die Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit, der Muskelkraft, der Beweglichkeit und der Körperzusammensetzung (114). Die Bewegungstherapie impliziert eine Lifestyleänderung und die Stärkung der Selbstkompetenz im Alltag (2).

Die Literatur verdeutlicht, dass physiologische Anpassungsprozesse und deren zeitliche Zusammenhänge vom Belastungsstimulus (4, 14, 21, 29, 47, 90) und von genetischen Variationen (87) abhängig sind.

Die vorliegende Untersuchung soll zeigen, in welchem Zeitintervall (1, 6, 12 Monate) Effekte auf den Grad der Adipositas, des Glukosestoffwechsels und der chronischen Entzündungsreaktion durch ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining nachweisbar sind. Diese physiologischen Änderungen werden in den o.g. Zeitintervallen einer oralen antidiabetischen Therapie mittels Rosiglitazon und einer Kontrollgruppe gegenüber gestellt. Weiterhin soll geklärt werden, ob der IL6-Single Nucleotid Polymorphismus (SNP), IL6-SNP - 174G/C, einen Einfluss auf die Änderung des Grades der Adipositas, des Glukosestoffwechsels und der systemischen Entzündungsreaktionen im Verlauf einer Bewegungs- und Rosiglitazontherapie hat.

2 Studiendesign und Methoden

Die vorliegende Studie ist eine randomisierte und prospektive Therapie-Kontrollstudie über 12 Monate. Die teilnehmenden Patienten sind klinisch diagnostizierte Patienten mit IGT. Die Diagnostik von 75 IGT-Patienten erfolgte aus einer Kohorte von 500 Probanden mittels 75g/100ml 2h-oGTT nach den Kriterien der ADA. Ausgehend von diesen 75 IGT-Patienten beendeten 60 Patienten (29 Männer und 31 Frauen) im Alter von 48 bis 63 Jahren die Intervention. 24 IGT-Patienten der Bewegungstherapie, 20 IGT-Patienten der oralen antidiabetischen Therapie und 16 IGT-Patienten der Kontrollgruppe absolvierten das Studienprogramm. Zu Beginn der Intervention bestanden keine gruppenspezifischen Unterschiede bzgl. des Alters, des Geschlechts sowie der anthropometrischen, leistungsphysiologischen, glykolytischen und inflammatorischen Parameter. Als Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie wurden definiert: klinisch relevante Entzündungszeichen, Polyneuropathie, Hypertonie (RR > 140/90 mmHg), schwere Lipoproteinstoffwechselerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Alkohol- und Drogenabusus sowie eine vorliegende Schwangerschaft.

Die therapeutischen Interventionen erfolgten in der Herzklinik der Universität Leipzig im Zeitraum von Januar 2006 bis März 2007. Die Messzeitpunkte (MZP) vor Belastung (MZP 0), 1 Monat (MZP 1), 6 Monate (MZP 6) sowie 12 Monate (MZP 12) nach Interventionsbeginn wurden von allen Patienten als Pflichtuntersuchungen zur Therapiekontrolle wahrgenommen. Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Universität Leipzig.

Die Bewegungstherapie erfolgte 3-mal wöchentlich in Form eines supervised (durch Diplomsporthelehrer angeleitet) kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings. Eine Trainingseinheit umfasste 60 Minuten und erfolgte alle 48 - 72 Stunden. Die Patienten wurden angehalten, weder von zusätzlich medikamentösen Therapien noch diätetischen Maßnahmen zu partizipieren. Die bewegungstherapeutische Einheit begann mit einer 10-minütigen ganzkörperbetonten Aufwärmphase, gefolgt von einer 40-minütigen Hauptbelastungseinheit in Form von Ausdauer- und gerätegestütztem Krafttraining. Die Ausdauerleistungen erfolgten bei 65 - 85 % VO_{2max} auf einem Laufband oder einem Fahrradergometer unter Anwendung der Dauerbelastungsmethode zur Intensitätssteuerung (124). Das gerätegestützte Krafttraining umfasste, in Form eines Kreistrainings, sechs stationsspezifische Übungen für die Hauptmuskelgruppen Brust, Rücken, Beine, Arme und Bauch. Die Übungsdauer pro Station betrug 90 Sekunden bei einer Intensität von 70 - 85 % 1RM. Die jeweiligen maximalen Kraftwerte wurden in regelmäßigen Abständen übungsspezifisch ermittelt und als Grundlage für die bewegungstherapeutische Intensitätssteuerung zu 100 % gesetzt. Die kurzzeitige Erholungsphase zwischen den Übungen betrug 30 - 60 Sekunden. Im Anschluss an die Hauptbelastungsphase folgte eine 10-minütige Abwärmphase.

Die Pharmakotherapiegruppe erhielt täglich 4 mg Rosiglitazon per os über den gesamten Therapiezeitraum von 12 Monaten. Der Kontrollgruppe wurden keine weiterführenden Therapieangebote unterbreitet. Alle Patienten wurden angehalten kontinuierlich jeden Monat für eine Woche Ernährungsprotokolle zu führen. Der Einfluss ernährungsspezifischer Gewohnheiten verdeutlichte keinen Gruppeneffekt.

Der Grad der Adipositas wurde zu den MZP 0, 1, 6 und 12 durch die Berechnung des BMI ermittelt und durch den WHR komplettiert. Zur Charakterisierung des Glukosestoffwechsels wurden der HbA_{1c} (MZP 0, 6, 12 Monate), der 2h-oGTT (MZP 0, 12 Monate) sowie FPG (MZP 0, 1, 6, 12 Monate) und FPI (MZP 0, 1, 6, 12 Monate) in den Laboratorien der Klinischen Chemie der Universität Leipzig gemessen. Der 2h-oGTT erfolgte nach einer nächtlichen Nahrungskarenz von 10 Stunden mit einer 75 g pro 100 ml Glukoselösung. Die maximale Leistungsfähigkeit (P_{max} ; Watt/kg KG) und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max} ; ml/min/kg) wurden im Stufentestverfahren unter Einbeziehung eines spiroergometrischen Messplatzes

der Firma Jäger Deutschland (JÄGER OXYCON ALPHA, TYP 39593003) zu Beginn und nach 12 Monaten der Intervention ermittelt. Die chronischen Entzündungsparameter IL6 und CrP wurden mittels kommerzielle ELISA-Kits (Quantikine IL6 R&D Systems, Oxford, UK; ssCrP Dade-Behring, Milan, Italy) gemessen. Zur Bestimmung des genetischen Polymorphismus IL6-SNP -174G/C wurde eine Genotypisierung mittels TaqMan-Sonden nach vorheriger Isolation von DNA aus den Blutproben durchgeführt. Die Genotypingreaktion erfolgte mittels GenAmp PCR-System 9700 sowie die Quantifizierung mittels ABI Prism 7500 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Inc.).

Die Datenaufbereitung erfolgte mit Excel 2000 und die weiterführende statistische Analyse wurde unter Anwendung von SPSS 14.0 durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse wurde mit der Softwareprogramm Graphpad prism 5.0 realisiert. Die Daten werden als Mittelwerte (MW) und als Standardfehler (SEM) präsentiert. Im Vorfeld der parametrischen Analyse wurden die Daten auf Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest sowie für die nachfolgende ANOVA-Analyse auf Varianzhomogenität mittels des Leven-Anpassungstests geprüft. Der Vergleich zweier MZP der gleichen Kohorte erfolgte mit einem gepaarten T-Test. Der Vergleich von drei oder mehreren MZP innerhalb eines Therapiearmes wurde durch eine univariate ANOVA geführt.

3 Ergebnisse

3.1 Einfluss der Bewegungstherapie auf den Gewichtsverlust

Ein primäres Ziel der T2Dm-Prävention ist die Gewichtsreduktion in den Risikostadien, wie IGT und Metabolischem Syndrom. Der Gewichtsverlust im Rahmen einer bewegungstherapeutischen Intervention ist abhängig von dem Grad der Stoffwechselstörung und den damit einhergehenden Komorbiditäten (77, 87), dem Bewegungstherapieprogramm (92, 64, 71, 87), der Interventionsdauer (87) und weiteren Einflussfaktoren (39, 116).

Viele Lifestyleinterventionsstudien zur Prävention der gestörten Glukosehomöostase zeigen durch Ernährungsumstellung und Erhöhung der körperlichen Aktivität eine signifikante Gewichtsreduktion (38, 64, 75, 92, 113). Die Ergebnisse der Literatur verdeutlichen dabei, dass insbesondere durch supervised bewegungstherapeutische Interventionen, im Vergleich zur non-supervised Therapie, der BMI statistisch relevant verringert wird (15, 18, 37, 72, 108, 130). Des Weiteren belegt die Meta-Analyse von Snowling und Hopkins (107), dass die Reduktion des BMI bei manifester Insulinresistenz überwiegend in ausdauerorientierten Bewegungstherapien zu verzeichnen ist (MW = -1,5 %).

Dem entgegen führt ein gerätegestütztes Krafttraining zu einer mittleren BMI-Zunahme von 0,5 % in Abhängigkeit der Therapiedauer (107). Den größten Einfluss auf den BMI haben kombinierte Bewegungstherapieprogramme bestehend aus Kraft- und Ausdauertraining (4, 23, 79, 87, 107, 112). Ursächlich sind synergistische Anpassungsprozesse in Abhängigkeit der Beanspruchungsform des Organismus. Ausdauertraining führt zu einer Ökonomisierung des Stoffwechsels (11, 36, 122) auf der Grundlage einer Vermehrung mitochondrialer Strukturen (28, 34, 104, 122) und Verbesserung der Kapillarisation (68). Das in der Literatur und in der eigenen Untersuchung angewandte Hypertrophietraining führt zur Steigerung der Muskelmasse (3, 19, 31, 37) und letztlich zu einer Erhöhung des Grundumsatzes (66, 118).

Die Manifestation der Insulinresistenz und damit einhergehende Komorbiditäten, wie KHK und Hypertonie, limitieren die maximale Belastungsfähigkeit und das Ausmaß der Gewichtsreduktion (77, 108). Patienten mit IGT profitieren bereits nach 4 Wochen von einer Bewegungstherapie und zeigen eine statistisch signifikante Reduktion des BMI (87). Dem entgegen weisen Patienten mit Insulinresistenz keine Effekte auf den BMI bei 8-wöchiger Interventionsdauer und gleicher Belastungsintensität auf (78). Die Erhöhung des Belastungsumfanges auf 4 - 7-mal wöchentlich und gesteigerte Belastungsintensitäten reduzieren jedoch den BMI bei Patienten mit Insulinresistenz nachhaltig (15, 127, 129).

Von besonderem klinischem Interesse ist der Zeitraum bis sich Einflüsse auf das Gewicht verzeichnen lassen. Eigene Untersuchungen belegen bei IGT bereits nach 1 Monat einer 3-mal wöchentlich kombinierten Kraft- und Ausdauerbewegungstherapie eine signifikante Reduzierung des BMI um 1,3 % (87). Eine gleichartige Reduktion des BMI für IGT-Patienten zeigen Sato et al. (103) nach einem 8-wöchigen Ausdauertraining. Dem entgegen führt ein alleiniges 10-wöchiges Muskelhypertrophietraining bei jungen IGT-Patienten (37) bzw. ein alleiniges 12-wöchiges Ausdauertraining (56) bei niedrigerer Belastungsintensität zu keiner Änderung des BMI.

Eigene Ergebnisse verdeutlichen nach 6 Monaten kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining eine signifikante Reduktion des BMI um 3,32 % (87). Vergleichbare kombinierte Bewegungstherapien für IGT-Patienten liegen nicht vor. Einige Autoren belegen bei IGT-Patienten durch ein Ausdauertraining eine signifikante Reduktion des BMI (18, 71, 126). Dem entgegen zeigt ein 3-mal wöchentliches, 3000 Schritte pro Tag geführtes Ausdauertraining über 12 Monate keine Effekte auf den BMI bei IGT (130). Der Einfluss der Belastungsintensität auf den BMI nach 12 Monaten konnte in anderen Untersuchungen belegt werden (87, 72). Die abweichenden Resultate der Literatur verdeutlichen, dass Angaben über Belastungsumfang, -intensität und -dauer sowie Komorbiditäten und Alter der Untersuchungskohorte entscheidend für den Vergleich und der Etablierung von standardisierten Bewegungsprogrammen sind.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass trotz gestörter Glukosetoleranz der BMI durch ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining am effektivsten gesenkt werden kann (87, 107). Die BMI-Reduktion ist dabei abhängig von der Art der bewegungstherapeutischen Intervention, der Belastungsintensität wie auch von den Belastungsintervallen. Es ist ein supervised Training, 3-mal wöchentlich mit einer Intensität von 65 - 85 % VO_{2max} bei Ausdauerbelastungen in Kombination mit einem Hypertrophietraining bei 70 - 85 % 1RM anzustreben. In Abhängigkeit vom Ausgangsgewicht, den Komorbiditäten und der körperlichen Fitness ist es möglich nach 4 Wochen sportlicher Aktivität, den BMI signifikant zu reduzieren (87). Eine Therapie mit dem OAD Rosiglitazon belegt in Bezug auf den BMI keine statistisch relevante Senkung im Vergleich zur Bewegungstherapie (17, 58, 87). Studien mit anderen OAD, wie z.B. Metformin, senken bei T2Dm-Patienten statistisch signifikant das Körpergewicht (69, 128).

3.2 Einfluss der Bewegungstherapie auf den Glukosestoffwechsel

Querschnittsanalysen und retrospektive Studien haben gezeigt, dass Bewegungsmangel mit IGT assoziieren (30, 67, 73, 99, 109, 121). Bewegungsmangel ist auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Ausprägung der Insulinresistenz und des T2Dm (51). Effekte der Bewegungstherapie auf die Verbesserung der Glukosehomöostase und Insulinsensitivität bei gesunden (63, 100), adipösen (46, 48), insulinresistenten (57, 87, 89) und an T2Dm erkrankten Personen (13, 14, 16) sind hinreichend veröffentlicht. Die bewegungstherapeutisch induzierte Verbesserung des Glukosestoffwechsels ist daher abhängig vom Grad der gestörten Glukosetoleranz (60, 105), der Gewichtsreduktion (53, 113), der Bewegungsintensität (15, 18, 75, 91) und der Interventionsdauer (18, 54, 75, 87, 91).

Die physiologische Regulation der Glukosehomöostase besteht aus einer kontinuierlichen Interaktion zwischen den β -Zellen der Pankreas, der Leber und dem peripheren Gewebe, vorzugsweise der Skelettmuskulatur (25). Die Skelettmuskulatur ist mit 80 % Glukoseuptake wesentlich an der Minderung der Blutglukosekonzentration beteiligt (26, 131). Die Verbesserung des Glukosestoffwechsels in der Muskelzelle durch Ausdauertraining und die Steigerung der Muskelmasse durch Krafttraining hat demzufolge eine wesentliche Relevanz für den Glukosestoffwechsel des Organismus.

Bei IGT ist eine erhöhte postprandiale Insulinsekretion zur Normalisierung der Blutglukosekonzentration notwendig (52). Als Goldstandart zur Bestimmung der Insulinsensitivität wird der euglykämisch hyperinsulinämische Clamp Test angewandt (27, 52). Dieses Verfahren ist jedoch personal- und zeitintensiv und wird nicht routinemäßig zur Diagnostik der Insulinresistenz eingesetzt. Weitere Diagnosekriterien zur Interpretation des

Glukosestoffwechsels sind die Parameter FPI, FPG, 2h-oGTT, HOMA und HbA_{1c} (10, 49, 80, 81, 95). In den vergangenen Jahren zeigte sich, dass diese Prädiktorvariablen durch die Bestimmung der AUC im 2h-oGTT eine zuverlässigere und sensiblere Vorhersage der IGT gestatten (42, 65, 80). Bei der Interpretation der FPI- und FPG-Konzentrationen sind vor allem die interpersonellen Schwankungen des aktuellen Stoffwechsels zu berücksichtigen. Der HbA_{1c} hingegen ist kein Parameter zur Darstellung der Glukosehomöostase bei Kurzzeitinterventionen (87).

Lifestyleinterventionen zur Prävention der IGT nutzen vorrangig den 2h-oGTT sowie FPG als Prädiktorvariable zur Beschreibung des Glukosestoffwechsels (18, 75, 83, 91, 113). Kraft- und Ausdaueruntersuchungen an Patienten mit IGT nutzen zudem die Parameter FPI (15, 56, 88, 126), HbA_{1c} (87), HOMA (15) sowie GIR (103). Die Vielfalt der verwendeten diagnostischen Marker in der Literatur begrenzt den direkten Vergleich der Studien untereinander.

Eigene Untersuchungen zeigen, dass ein kombiniertes Kraft- und Ausdauerprogramm den Glukosestoffwechsel statistisch relevant in den Zeitintervallen nach 1, 6 und 12 Monaten verbessern kann (87). Auch Bradley et al. (15) konstatieren bereits nach 1 Monat eine signifikante Verbesserung des Glukosestoffwechsels, insbesondere der Insulinsensitivität. Die Grundlage dieser Untersuchung stellte ein 5-mal wöchentliches Ausdauertraining dar und konnte keinen Einfluss auf die FPG belegen bei einer gleichzeitigen FPI-Senkung um 11,93 % (15). Die eigene Untersuchung zeigt eine Verbesserung der FPG um 4,93 % und der FPI um 17,3 %, jedoch unter der Anwendung einer 3-mal wöchentlich kombinierten Bewegungstherapie (87). Die Effekte der eigenen Studie werden auch bei Patienten mit manifester Insulinresistenz beschrieben (107).

Die Resultate stützen die Hypothese, dass die Belastungsintensität einen wesentlichen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hat. So konnten Studien mit hohen Belastungsintensitäten im Ausdauertraining mit 70 - 85 % VO_{2max} bzw. im Krafttraining mit 70 - 85 % 1RM gegenüber mittleren und geringeren Belastungsintensitäten einen Vorteil für die Verbesserung des Glukosestoffwechsels bei gleicher Interventionsdauer herausarbeiten (87, 23, 31, 19, 126, 89, 33, 32, 12, 84, 98). Die eigene Untersuchung stützt diese Resultate auch unter Anwendung einer kombinierten Kraft- und Ausdauerbewegungstherapie (87).

Ein weiterer Faktor für die nachhaltige Verbesserung des Glukosestoffwechsels ist die supervised gestützte Bewegungstherapie (18, 71,72, 87, 91). Unter einer supervised gestützten Intervention kommt es zu einer klinisch relevanten Senkung des BZ im 2h-oGTT (18, 91). Bei Beibehaltung der Belastungsumfänge und der vorgegebenen Belastungsintensitäten konnte der Effekt der Bewegungstherapie unter non-supervised Therapiebedingungen nicht gleichermaßen

belegt werden (18, 91). In der eigenen Untersuchung wurden die IGT-Patienten supervised trainiert. Diese Therapieoption kann unter anderem ursächlich für die bereits nach 4 Wochen ermittelte und bis zu 12 Monaten anhaltende Verbesserung des Glukosestoffwechsels sein (87).

Aber auch die Häufigkeit bzw. die Zeitintervalle der Regeneration zwischen den Trainingseinheiten scheint einen Einfluss auf die Anpassungsmechanismen des Glukosestoffwechsels zu haben. Wallberg-Henriksson et al. (120) belegen, dass die Steigerung der Insulinsensitivität 72h nach Belastung anhält. Nimmt man das Model der Superkompensation nach Jakowlew als Grundlage zur Trainingstherapiesteuerung, so sollten sich nachhaltigere Anpassungsmechanismen auf den Glukosestoffwechsel bei Interventionen mit mindestens 3-mal wöchentlichem Training zeigen (18, 37, 62, 87). Dieses empirische Erkenntnis wird vor allem dann gestützt, wenn man Lifestyleinterventionen gezielten bewegungstherapeutischen Interventionen gegenüber stellt. Je höher die Belastungsumfänge, desto größer die Verbesserung des Glukosestoffwechsels (54). Dieser Effekt variiert jedoch in Abhängigkeit von den Einflussgrößen der Ernährung (56), der im Studiendesign eingeschlossenen Population (12, 48, 87, 100) und des jeweiligen Bewegungsprogramms (92, 87, 105).

Zusammenfassend belegen die Studien, dass die Intensität der Bewegungstherapie das Ausmaß der Verbesserung des Glukosestoffwechsels erheblich modifiziert. Patienten mit IGT können durch ein 3-mal wöchentlich kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining bei 65 - 85 % VO_{2max} und 70-85 % 1RM bereits nach 4 Wochen den Glukosestoffwechsel signifikant verbessern. Dieser Effekt kann über 12 Monate aufrechterhalten und fortlaufend verbessert werden. Eine OAD-Therapie mit Rosiglitazon beeinflusst den Glukosestoffwechsel erst nach 6 Monaten Intervention (FPI: -27,13 %, FPG: -7,43 %) (87). Der HbA_{1c} wird durch Rosiglitazon erst nach 12 Monaten um 2,56 % verbessert.

3.3 Einfluss der Bewegungstherapie auf chronische Entzündungsreaktionen

Die gestörte Glukosetoleranz sowie die Manifestation der Insulinresistenz werden von einem Anstieg der Entzündungsparameter, CRP und IL6, im Sinne einer chronischen Entzündungsreaktion begleitet (6, 43, 44, 45, 50, 74, 85, 96, 119). Ergebnisse aus epidemiologischen und genetischen Studien legen nahe, dass chronische Entzündungsprozesse zu einem relevanten Teil auf gemeinsame genetische und umweltbedingte Risikofaktoren zurückzuführen sind (43, 76, 85). Ein Erklärungsmodell geht davon aus, dass das Adipozytokin IL6 aus dem viszeralen Fettgewebe vermehrt bei vorhandener Insulinresistenz exprimiert wird (9). IL6 fördert den Pathomechanismus der Insulinresistenz direkt und indirekt über den Insulinsignalweg (7, 24, 123).

Wird aber das viszerale Fett durch gezielte therapeutische Strategien reduziert, so sinkt auch der Ausprägungsgrad der chronischen Entzündung (125). Eine langfristige Steigerung der körperlichen Aktivität als auch die Therapie mit Glitazonen kann den Entzündungsprozess vermindern und somit die Insulinresistenz herabsetzen (1, 86). Der positive Einfluss von Rosiglitazon auf die Senkung der chronischen Entzündungsreaktion kann in der eigenen Studie nicht belegt werden (87). Die geringe Fallzahl der eigenen Untersuchung verdeutlicht lediglich einen Trend zur Verringerung der chronischen Entzündung nach oraler antidiabetischer Therapie bei zeitgleicher Verbesserung des Glukosestoffwechsels.

Es ist nicht eindeutig geklärt, ob die Minderung der chronischen Entzündungsprozesse durch die Senkung des viszeralen Fettgewebes, durch die Verbesserung des Glukosestoffwechsels oder die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu erklären ist. Der positive Einfluss der erhöhten körperlichen Leistungsfähigkeit auf das Immunsystem und dessen regulatorische Proteine ist jedoch unbestritten (20, 22, 93). Akute körperliche Belastung zeigt in Abhängigkeit der Belastungsintensität einen Anstieg der IL6-Serumkonzentration und belegt einen Zusammenhang des Adipozytokins mit einer akuten Änderung des Stoffwechsels (40, 94). Langfristige bewegungstherapeutische Interventionen mindern bei IGT-Patienten nach 12 Monaten die IL6-Serumkonzentration um 36,27 % und die CrP-Serumkonzentration um 30,45 % (87). Eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels durch 4 mg Rosiglitazon über 12 Monate hat dagegen keinen Einfluss auf die IL6-Serumkonzentration.

Die eigenen Ergebnisse belegen den hohen Stellenwert eines langfristigen, kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings zur Reduzierung der chronischen Entzündungsreaktion bei Patienten mit IGT. Die medikamentöse Senkung des Glukosestoffwechsels als singuläre Therapieoption kann keine vergleichbaren Effekte auf die chronische Entzündung belegen (87).

3.4 Einfluss des IL6-Polymorphismus IL6-SNP -174G/C

Eine Vielzahl von SNP's sind als mögliche Risikofaktoren zur Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz in der vergangenen Dekade untersucht worden (8, 41, 82, 87). Das Adipozytokin IL6 steht dabei in vielseitiger Hinsicht im Fokus wissenschaftlichen Interesses. Zum Einen überexprimiert das viszerale Fett unter dem Einfluss von Glukosestoffwechselstörungen das Zytokin (9). Zum Anderen konnten Terry et al. (110) den Einfluss des IL6-SNP -174G/C auf die IL6-Transkription in vitro belegen.

Eigene Untersuchungen weisen den IL6-SNP -174G/C Genotyp als eine statistisch relevante und unabhängige Prädiktorvariable für die IL6-Serumkonzentration nach einem Langzeitbewegungstherapieprogramm aus (87). Hierbei konnte festgestellt werden, dass der IL6-Polymorphismus und die Bewegungstherapie unabhängig auf die IL6-Serumkonzentration wirken. Der Genotyp -174G/C beeinflusst aber nicht die durch die bewegungsinduzierte

Reduzierung des BMI, der FPG, der FPI und des HbA1c-Wertes. Der Effekt des IL6-SNP -174G/C auf den Organismus könnte erklären, dass die IL6-Serumkonzentration nach 4 Wochen kombinierter Kraft- und Ausdauertherapie trotz Verbesserung des Glukosestoffwechsels und des BMI sich nicht statistisch relevant an die verbesserte Leistungsfähigkeit anpasst (87, 89).

Die durch den jeweiligen Genotyp abhängige Entwicklung des Glukosestoffwechsels und des Grades der Adipositas geben Einblick in den Zusammenhang zwischen dem Genotyp und den Anpassungsprozessen des Phänotyps an eine Langzeitbewegungstherapie. Die eigene Untersuchung wird jedoch durch die, für eine genetische Studie, geringe Fallzahl in ihrer Aussagekraft begrenzt. Zur Klärung des Zusammenhangs zwischen dem Genotyp unter Entwicklung des Phänotyps in Abhängigkeit der körperlichen Leistungsfähigkeit, ist ein Studiendesign vorstellbar, in dem die Gruppeneinteilung durch den Genotyp determiniert wird. Solche Untersuchungen, in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit, liegen bis zum heutigen Zeitpunkt in der Literatur nicht vor. Die eigene Untersuchung belegt, dass der IL6-SNP -174G/C Genotyp die IL6-Serumkonzentration nach einer Langzeitbewegungstherapie von IGT-Patienten modifiziert.

4 Schlussfolgerung

Patienten mit IGT senken am effektivsten den BMI durch ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining. Die BMI-Reduktion ist dabei abhängig von der Art der bewegungstherapeutischen Intervention, der Belastungsintensität wie auch von den Belastungsintervallen. Vor allem in der langfristigen Bewegungstherapie führt eine 3-mal wöchentlich supervised Bewegungstherapie mit einer Intensität von 65-85 % VO_{2max} bei Ausdauerbelastungen in Kombination mit einem Hypertrophietraining bei 70-85 % 1RM zu einer nachhaltigen Senkung des BMI. Der Einfluss der körperlichen Aktivität auf den BMI ist schon nach 4 Wochen nachweisbar und bleibt langfristig erhalten. Eine Therapie mit Rosiglitazon zeigt in Bezug auf den BMI keine relevante Senkung. Auch der Glukosestoffwechsel wird nach 4 Wochen durch eine gezielte bewegungstherapeutische Intervention signifikant verbessert. Diese Effekte sind vergleichbar mit dem Einfluss einer Rosiglitazontherapie und werden, im Vergleich zur Ausgangssituation, in beiden Therapiearmen bis zu 12 Monate statistisch relevant verbessert. Des Weiteren wird die chronische Entzündungsreaktion durch eine bewegungstherapeutische Intervention nach 12 Monaten herabgesetzt. Die Reduzierung der IL6-Serumkonzentration nach einer Bewegungsintervention über 12 Monate wird dabei durch den Genotyp des IL6-SNP -174G/C modifiziert.

5 Literaturverzeichnis

1. Akazawa S, Sun F, Ito M, Kawasaki E, Eguchi K (2000): Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (8): 1067–1071.
2. Albano MG, Crozet C, d'Ivernois JF (2008): Analysis of the 2004-2007 literature on therapeutic patient education in diabetes: results and trends. *Acta Diabetol* 45 (4): 211–219.
3. Baldi JC, Snowling N (2003): Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic men. *Int J Sports Med* 24 (6): 419–423.
4. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F (2004): Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 27 (3): 841–842.
5. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG et al. (2008): Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31 Suppl 1: S61-78.
6. Barzilay JI (2001): The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 50: 2384–2389.
7. Bastard JP (2006): Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and the insulinresistance. *European Cytokin Network* 17 (1): 4–12.
8. Berthier MT (2003): The interleukin 6 -174 G/C polymorphism is associated with indices of obesity in men. *J Hum Genet* 48: 14–19.
9. Blüher M, Paschke R (2003): Visceral adipose tissue and metabolic syndrome. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 128 (44): 2319–2323.
10. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F et al. (2000): Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23 (1): 57–63.
11. Bordenave S, Metz L, Flavier S, Lambert K, Ghanassia E et al. (2008): Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance training in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 34 (2): 162–168.
12. Boudou P, Kerviler E de, Vexiau P, Fiet J, Cathelineau G et al. (2000): Effects of a single bout of exercise and exercise training on steroid levels in middle-aged type 2 diabetic men: relationship to abdominal adipose tissue distribution and metabolic status. *Diabetes Metab.* 26 (6): 450–457.
13. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ (2003): Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46 (8): 1071–1081.
14. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ (2001): Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286 (10): 1218–1227.

15. Bradley SJ (2007): Skeletal muscle neuronal nitric oxide synthase μ protein is reduced in people with impaired glucose homeostasis and is not normalized by exercise training. *Metabolism* 56 (10): 1405–1411.
16. Bruce CR (2004): Dissociation of muscle triglyceride content and insulin action after exercise training in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47: 23–30.
17. Cali AMG, Pierpont BM, Taksali SE, Allen K, Shaw MM et al. (2010): Rosiglitazone Improves Glucose Metabolism in Obese Adolescents With Impaired Glucose Tolerance: A Pilot Study. *Obesity* (Silver Spring, Md.).
18. Carr DB, Utzschneider KM, Boyko EJ, Asberry PJ, Hull RL et al. (2005): A reduced-fat diet and aerobic exercise in Japanese Americans with impaired glucose tolerance decreases intra-abdominal fat and improves insulin sensitivity but not beta-cell function. *Diabetes* 54 (2): 340–347.
19. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J et al. (2002): A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 (12): 2335–2341.
20. Cesari M (2004): Inflammatory Markers and Physical Performance in Older Interleukin-6 in acute exercise and training Persons: The In- CHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59: M242 - M248.
21. Coker R, Hays NP, Williams RH, Brown AD, Freeling SA et al. (2006): Exercise-induced changes in insulin action and glycogen metabolism in elderly adults. *Med Sci Sport Exerc* 38: 433–438.
22. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB et al. (2004): Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 52 (7): 1098–1104.
23. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD et al. (2003): Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26 (11): 2977–2982.
24. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A (2004): Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 25 (1): 4–7.
25. DeFronzo R (1988): Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cells, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667–687.
26. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J et al. (1981): The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 30 (12): 1000–1007.
27. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237 (3): E214-23.
28. Devries MC (2008): Twelve weeks of endurance training increases mitochondrial density and percent IMCL touching mitochondria and alters IMCL storage distribution. *The FASEB Journal* 22: 753.18.

29. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neufer PD (2006): Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J. Appl. Physiol.* 100 (1): 142–149.
30. Dowse GK, Gareeboo H, Zimmet PZ, Alberti KG, Tuomilehto J et al. (1990): High prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian, Creole, and Chinese Mauritians. Mauritius Noncommunicable Disease Study Group. *Diabetes* 39 (3): 390–396.
31. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Courten M de et al. (2002): High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 (10): 1729–1736.
32. Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR et al. (1998): Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 40 (1): 53–61.
33. Dunstan DW, Mori TA, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V et al. (1997): The independent and combined effects of aerobic exercise and dietary fish intake on serum lipids and glycemic control in NIDDM. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 20 (6): 913–921.
34. Earnest CP (2008): Exercise interval training: an improved stimulus for improving the physiology of pre-diabetes. *Med. Hypotheses* 71 (5): 752–761.
35. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL et al. (1997): Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 46 (4): 701–710.
36. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, Sundberg S, Sovijärvi A et al. (1998): Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance. *Horm. Metab. Res.* 30 (1): 37–41.
37. Eriksson J, Taimela S, Eriksson K, Parviainen S, Peltonen J et al. (1997): Resistance training in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Sports Med* 18 (4): 242–246.
38. Eriksson KF, Lindgärde F (1991): Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 34 (12): 891–898.
39. Evans WJ (1996) Reversing sarcopenia: how weight training can build strength and vitality. *Geriatrics* 51: 46–47.
40. Febbraio MA, Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Nielsen HB et al. (2003): Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans. *J. Physiol. (Lond.)* 549 (Pt 2): 607–612.
41. Fernandez-Real JM (2000): Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes* 49: 517–520.
42. Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D (1991): Intra- and interindividual variability of glucose tolerance in an elderly population. *J Clin Epidemiol* 44 (9): 947–953.

43. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM (2002): Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51 (4): 1131–1137.
44. Ford ES (2002): Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am. J. Epidemiol.* 155 (1): 57–64.
45. Freeman DJ (2002): C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 51: 1596–1600.
46. Gan SK (2003) Changes in Aerobic Capacity and Visceral Fat but not Myocyte Lipid Levels Predict Increased Insulin Action After Exercise in Overweight and Obese Men. *Diabetes Care* (26): 1706–1713.
47. Gill JMR (2007) Physical activity, cardiorespiratory fitness and insulin resistance: a short update. *Curr. Opin. Lipidol.* 18 (1): 47–52.
48. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE (2003): Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 52 (9): 2191–2197.
49. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP (1997): The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 20 (7): 1087–1092.
50. Han TS (2002): Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 25: 2016–2021.
51. Hawley JA (2004): Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 20 (5): 383–393.
52. Heinze E (2002): Bestimmung von Insulinresistenz und Insulinsensitivität bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 1095–1100.
53. Henry RR, Wallace P, Olefsky JM (1986): Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 35 (9): 990–998.
54. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS et al. (2004): Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J. Appl. Physiol.* 96 (1): 101–106.
55. http://de.wikipedia.org/wiki/Oraler_Glukosetoleranztest.
56. Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, Ferrara CM, Elahi D et al. (1995): Long-term effects of a high-carbohydrate diet and exercise on insulin action in older subjects with impaired glucose tolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* 62 (2): 426–433.
57. Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, Kahn BB, Ferrara CM et al. (1993): Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am. J. Physiol.* 264 (6 Pt 1): E855-62.
58. Hung Y, Hsieh C, Pei D, Kuo S, Lee J et al. (2005): Rosiglitazone improves insulin sensitivity and glucose tolerance in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 62 (1): 85–91.

59. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K et al. (2001): Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24 (4): 683–689.
60. Ivy J (2002): Exercise physiology and adaptations to training. Ruderman, NL Handbook of Exercise in Diabetes. 2nd ed. Alexandria, VA. pp 23-62.
61. Kempf K, Rathmann W, Herder C (2008): Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 24 (6): 427–437.
62. Kim HJ, Lee JS, Kim CK (2004): Effect of exercise training on muscle glucose transporter 4 protein and intramuscular lipid content in elderly men with impaired glucose tolerance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 93 (3): 353–358.
63. King DS, Dalsky GP, Staten MA, Clutter WE, van Houten DR et al. (1987): Insulin action and secretion in endurance-trained and untrained humans. *J. Appl. Physiol.* 63 (6): 2247–2252.
64. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM et al. (2002): Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 346 (6): 393–403.
65. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT et al. (1998): The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann. Clin. Biochem.* 35 (Pt 1): 62–67.
66. Kraemer WJ, Ratamess NA, French DN (2002): Resistance training for health and performance. *Curr Sports Med Rep* 1 (3): 165–171.
67. Kriska AM, LaPorte RE, Pettitt DJ, Charles MA, Nelson RG et al. (1993): The association of physical activity with obesity, fat distribution and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetologia* 36 (9): 863–869.
68. Laughlin MH, Roseguini B (2008): Mechanisms for exercise training-induced increases in skeletal muscle blood flow capacity: differences with interval sprint training versus aerobic endurance training. *J. Physiol. Pharmacol.* 59 Suppl 7: 71–88.
69. Lee A, Morley JE (1998): Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes. Res.* 6 (1): 47–53.
70. Leschke M, Schwenk B, Bollinger C, Faehling M (2006): Impaired glucose metabolism in patients with ischaemic heart disease. Clinical research in cardiology. *official journal of the German Cardiac Society* 95 Suppl 1: i98-102.
71. Liao D, Asberry PJ, Shofer JB, Callahan H, Matthys C et al. (2002): Improvement of BMI, body composition, and body fat distribution with lifestyle modification in Japanese Americans with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 25 (9): 1504–1510.
72. Lindahl B, Nilsson TK, Jansson JH, Asplund K, Hallmans G (1999): Improved fibrinolysis by intense lifestyle intervention. A randomized trial in subjects with impaired glucose tolerance. *J. Intern. Med.* 246 (1): 105–112.
73. Lindgarde F (1981): Daily physical activity, work capacity and glucose tolerance in lean and obese normoglycaemic middleaged men. *Diabetologia* (20): 134–138.

74. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S et al. (2002): Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 360 (9326): 57–58.
75. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V et al. (2003): The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 26 (12): 3230–3236.
76. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN (2003): Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat. Genet.* 33 (2): 177–182.
77. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H et al. (2007) Exercise training does not improve myocardial diastolic tissue velocities in Type 2 diabetes. *Cardiovasc Ultrasound* 5: 32.
78. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D (2002): Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 56 (2): 115–123.
79. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K et al. (2001): The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38 (3): 860–866.
80. Matsuda M, DeFronzo RA (1999): Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22 (9): 1462–1470.
81. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF et al. (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 (7): 412–419.
82. McKenzie JA, Weiss EP, Ghiu IA, Kulaputana O, Phares DA et al. (2004): Influence of the interleukin-6 -174 G/C gene polymorphism on exercise training-induced changes in glucose tolerance indexes. *J. Appl. Physiol.* 97 (4): 1338–1342.
83. Mensink M, Blaak EE, Corpeleijn E, Saris WH, Bruin TW de et al. (2003): Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance. *Obes. Res.* 11 (12): 1588–1596.
84. Mourier A, Gautier JF, Kerviler E de, Bigard AX, Villette JM et al. (1997): Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 20 (3): 385–391.
85. Nakanishi N (2002): White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 45: 42–48.
86. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J (1994): Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N. Engl. J. Med.* 331 (18): 1188–1193.
87. Oberbach A, Lehmann S, Kirsch K, Krist J, Sonnabend M et al. (2008): Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. *Eur. J. Endocrinol.* 159 (2): 129–136.

88. Oberbach A, Bossenz Y, Lehmann S, Niebauer J, Adams V et al. (2006): Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29 (4): 895–900.
89. Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, Fasshauer M, Kratzsch J et al. (2006): Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur. J. Endocrinol.* 154 (4): 577–585.
90. O'Donovan G, Kearney EM, Nevill AM, Woolf-May K, Bird SR (2005): The effects of 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise on insulin resistance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 95 (5-6): 522–528.
91. Oldroyd JC, Unwin NC, White M, Mathers JC, Alberti KGMM (2006): Randomised controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 72 (2): 117–127.
92. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY et al. (1997): Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20 (4): 537–544.
93. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C (2005): The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med* 40 (4): 432–437.
94. Pedersen BK, Fischer CP (2007): Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10 (3): 265–271.
95. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C (1994): Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet. Med.* 11 (3): 286–292.
96. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM (2001): C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286 (3): 327–334.
97. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C et al. (2003): High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 46 (2): 182–189.
98. Raz I, Hauser E, Bursztyn M (1994): Moderate exercise improves glucose metabolism in uncontrolled elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr. J. Med. Sci.* 30 (10): 766–770.
99. Regensteiner JG, Shetterly SM, Mayer EJ, Eckel RH, Haskell WL et al. (1995): Relationship between habitual physical activity and insulin area among individuals with impaired glucose tolerance. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 18 (4): 490–497.
100. Rodnick KJ, Haskell WL, Swislocki AL, Foley JE, Reaven GM (1987): Improved insulin action in muscle, liver, and adipose tissue in physically trained human subjects. *Am. J. Physiol.* 253 (5 Pt 1): E489-95.
101. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJM, Mensink M, Saris WHM et al. (2008): Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet. Med.* 25 (5): 597–605.

102. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM et al. (1988): The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 319 (23): 1500–1506.
103. Sato Y (2000): Diabetes and life-styles: role of physical exercise for primary prevention. *British Journal of Nutrition* 84 (2): 187–190.
104. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA et al. (2003): Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes* 52 (8): 1888–1896.
105. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D et al. (2007): Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 147 (6): 357–369.
106. Sixt S, Rastan A, Desch S, Sonnabend M, Schmidt A et al. (2008): Exercise training but not rosiglitazone improves endothelial function in prediabetic patients with coronary disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15 (4): 473–478.
107. Snowling NJ, Hopkins WG (2006): Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 29 (11): 2518–2527.
108. Stochmal A, Jasiak-Tyrkalska B, Stochmal E, Huszno B, Kawecka-Jaszcz K (2007): The influence of physical training on metabolic indices in men with myocardial infarction and impaired glucose tolerance. *Prz. Lek.* 64 (6): 410–415.
109. Taylor R, Ram P, Zimmet P, Raper LR, Ringrose H (1984): Physical activity and prevalence of diabetes in Melanesian and Indian men in Fiji. *Diabetologia* 27 (6): 578–582.
110. Terry CF, Loukaci V, Green FR (2000): Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.* 275 (24): 18138–18144.
111. The DECODE Study Group (2001): Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* (161): 397–404.
112. Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra A (2004): The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 92 (4-5): 437–442.
113. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H et al. (2001): Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 344 (18): 1343–1350.
114. U.S. Department of Health and Human Services Physical activity and health: a report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers of Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta.
115. Uusitupa M, Louheranta A, Lindström J, Valle T, Sundvall J et al. (2000): The Finnish Diabetes Prevention Study. *Br. J. Nutr.* 83 Suppl 1: S137–42.

116. Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen J, Länsimies E (1992): Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention. *Diabetologia* 35 (4): 340–346.
117. Vegt F de, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM et al. (2000): Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the World Health Organization and American Diabetes Association glucose tolerance categories: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 23 (1): 40–44.
118. Ventura-Clapier R, Mettauer B, Bigard X (2007): Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 73 (1): 10–18.
119. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C et al. (2002): High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 51 (2): 455–461.
120. Wallberg-Henriksson H (1998): Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 25 (1): 130.
121. Wang JT, Ho LT, Tang KT, Wang LM, Chen YD et al. (1989): Effect of habitual physical activity on age-related glucose intolerance. *Diabetologia* 37 (3): 203–209.
122. Wang Y (2009): Adaptations to exercise training within skeletal Muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* (25): 13–40.
123. Weigert C (2007): Point-counterpoint - Interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol* 102 (2): 820–821.
124. Weineck J (2004) *Optimales Training. Leistungsphysiologische Trainingslehre unter besonderer Berücksichtigung des Kinder- und Jugendtrainings.* Erlangen: Spitta Verlag.
125. Wellen KE (2005): Inflammation, stress and diabetes. *J. Clin. Invest.* 115 (5): 1111–1119.
126. Williamson JR, Hoffmann PL, Kohrt WM, Spina RJ, Coggan AR et al. (1996): Endurance exercise training decreases capillary basement membrane width in older nondiabetic and diabetic adults. *J. Appl. Physiol.* 80 (3): 747–753.
127. Wing RR, Epstein LH, Paternostro-Bayles M, Kriska A, Nowalk MP et al. (1988): Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 31 (12): 902–909.
128. Wolever TM, Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C et al. (1997): Small weight loss on long-term acarbose therapy with no change in dietary pattern or nutrient intake of individuals with non-insulin-dependent diabetes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21 (9): 756–763.
129. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, Nishikawa T, Ito K et al. (1995): Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 18 (6): 775–778.

130. Yates T, Davies M, Gorely T, Bull F, Khunti K (2009): Effectiveness of a pragmatic education program designed to promote walking activity in individuals with impaired glucose tolerance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 32 (8): 1404–1410.
131. Yki-Järvinen H, Young AA, Lamkin C, Foley JE (1987): Kinetics of glucose disposal in whole body and across the forearm in man. *J. Clin. Invest.* 79 (6): 1713–1719.

6 Publikation

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der wissenschaftliche Artikel „Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene“ zur Publikationsreife geführt.

Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene

Autoren

Andreas Oberbach*, **Stefanie Lehmann***, Katharina Kirsch, Joanna Krist, Melanie Sonnabend, Axel Linke, Anke Tönjes, Michael Stumvoll, Matthias Blüher und Peter Kovacs

*A. Oberbach and S. Lehmann contributed equally to this work

Bibliografie

European Journal of Endocrinology (2008) 159 129–136, ISSN 0804-4643

CLINICAL STUDY

Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the –174G/C variant in IL-6 gene

Andreas Oberbach^{1,*}, Stefanie Lehmann^{1,*}, Katharina Kirsch¹, Joanna Krist¹, Melanie Sonnabend², Axel Linke², Anke Tönjes^{1,3}, Michael Stumvoll¹, Matthias Blüher¹ and Peter Kovacs⁴

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Leipzig, Philipp-Rosenthal-Str. 27, D-04103 Leipzig, Germany, ²Internal Medicine/Cardiology and ³Coordination Centre for Clinical Trials, University of Leipzig, Leipzig, Germany and ⁴Faculty of Medicine, Interdisciplinary Centre for Clinical Research, University of Leipzig, Inselstrasse 22, D-04103 Leipzig, Germany

(Correspondence should be addressed to M Blüher; Email: bluma@medizin.uni-leipzig.de; P Kovacs; Email: peter.kovacs@medizin.uni-leipzig.de)

*A Oberbach and S Lehmann contributed equally to this work

Abstract

Objective: Exercise training has been shown to have anti-inflammatory effects in patients with type 2 diabetes. Changes in interleukin-6 (IL-6) serum concentrations in response to training could contribute to these beneficial effects. However, there are heterogeneous data on whether circulating IL-6 is altered by exercise training. We therefore hypothesize that genetic factors modify the individual changes in IL-6 levels after long-term training.

Research design and methods: The –174G/C variant in the *IL-6* gene was genotyped in 60 subjects with impaired glucose tolerance. For a 12-month interventional study, patients were randomized into three groups: a control group ($n=16$) was compared with one group, which underwent a standardized training program ($n=24$) and another group, which was treated with 4 mg rosiglitazone once daily ($n=20$). At baseline, after 1, 6, and 12 months, we measured anthropometric parameters and serum concentration of IL-6 and, at baseline and after 12 months, we determined glucose tolerance and fitness level.

Results: Only in subjects carrying the SNP –174C allele did long-term exercise training result in significantly reduced IL-6 serum concentrations. Multivariate linear regression analysis identified the *IL-6* genotype as a significant predictor of changes in IL-6 serum concentrations independent of age, gender and improvement in body mass index, hemoglobin (Hb)A_{1c}, and fitness level in response to training.

Conclusions: Genetic variants in the *IL-6* gene significantly modify changes in IL-6 serum concentrations in response to long-term exercise training programs. Our data suggest that genetic factors are important determinants for the individual response to anti-inflammatory effects of exercise training.

European Journal of Endocrinology 159 129–136

Introduction

Chronic activation of innate immune system may play a crucial role in pathophysiology of type 2 diabetes mellitus (T2D) (1). In support of this, increased serum levels of interleukin 6 (IL-6) are associated with increased risk of T2D and insulin resistance (2–4). Furthermore, the IL-6 levels correlate with measures of obesity, such as body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), and percent body fat (3, 5, 6). The *IL-6* gene is therefore a plausible candidate gene involved in susceptibility to T2D. Indeed, numerous studies examined genetic variants in *IL-6* and reported their effects on T2D and related traits (7–13). Especially, the –174G/C variant within the *IL-6* promoter has been shown to influence *IL-6* transcription *in vitro* (12); however, effects of the variant on the IL-6 levels are controversial. Fishman *et al.* showed lower IL-6 serum concentrations in healthy subjects carrying the C/C

genotype (8), whereas Hulkkonen *et al.* did not report any differences in serum levels in function of the IL-6 genotype (9). Also, C/C patients with Sjögren's syndrome had lower IL-6 levels (9), but in a different study, C/C homozygous subjects with abdominal aneurysms showed increased IL-6 concentrations (14).

It has been shown that exercise produces a short-term inflammatory response, whereas both cross-sectional comparisons and longitudinal exercise training studies demonstrate a long-term anti-inflammatory effect (15). However, it is still unclear whether long-term exercise-associated anti-inflammatory effects might be entirely explained by decreased body weight, improved insulin sensitivity, glucose metabolism, and/or fitness level in individuals with impaired glucose metabolism. Moreover, exercise-induced changes in inflammatory markers could contribute to the improvement of insulin sensitivity after physical training.

However, there are heterogeneous data on whether and in which direction circulating IL-6 is altered by exercise training. A marked increase in circulating levels of IL-6 after exercise without muscle damage has been a remarkably consistent finding (16). Plasma IL-6 concentration increases in an exponential fashion with exercise and is related to exercise intensity, duration, the mass of muscle recruited, and endurance capacity (16). However, whether these acute effects of exercise on IL-6 concentrations lead to chronically changed IL-6 levels is unclear. In resting state, IL-6 plasma concentrations were not significantly different between elite rowers and non-athletic controls (17), suggesting that body fitness is no major determinant of resting IL-6 plasma concentration. Kadoglou *et al.* have recently demonstrated that a 16-week aerobic exercise training program significantly reduces IL-6 serum concentrations in patients with T2D (18). Moreover, combined exercise training with rosiglitazone treatment resulted in a greater decrease in circulating IL-6 than exercise alone (19). It was further demonstrated that rosiglitazone treatment reduces both IL-6 serum concentrations in patients with T2D (20) and IL-6 mRNA expression in human s.c. adipose tissue (21). In contrast to these studies, we recently demonstrated that an intensive 4-week exercise training program does not have any effect on IL-6 plasma concentrations (22). Because of these contradictory results, we hypothesize that genetic factors modify the individual changes in IL-6 levels after long-term training. Therefore, we studied the effects of an exercise training program on IL-6 levels in individuals with impaired glucose tolerance (IGT) with different genotypes of the -174 G/C IL-6 polymorphism. Furthermore to investigate whether improvement of insulin sensitivity might be the major mechanism of reduced IL-6 serum concentrations in response to long-term training, we also examined the effects of a 4 mg rosiglitazone treatment on IL-6 levels in individuals with IGT.

Research design and methods

Subjects

Sixty subjects with IGT had been selected from more than 500 volunteers who were screened by a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT). IGT was defined according to American Diabetes Association (ADA) criteria (23). All subjects fulfilled the following baseline inclusion criteria: i) absence of any acute or chronic inflammatory disease; ii) undetected glutamic acid decarboxylase; iii) no medical history of hypertension, i.e., their systolic blood pressure was ≤ 140 mmHg and diastolic blood pressure was ≤ 90 mmHg; iv) no clinical evidence of cardiovascular disease; v) no thyroid dysfunction; vi) no concomitant medication, vii) no alcohol or drug abuse; and viii) no pregnancy. During

the 1-year training period, daily caloric intake (over a 1-week period) was reported by each subject using dietary diaries once a month. Seventy five patients were initially randomized by a standardized computer method into three different groups. From these 75 individuals, 60 patients completed the entire course of the study in an exercise training group ($n=24$), a rosiglitazone treatment group ($n=20$), which received 4 mg rosiglitazone once a day as monotherapy and a control group ($n=16$), which received usual care. Fifteen patients (one in the training group, five in the rosiglitazone group, and nine in the control group) did not complete the 1-year study due to a lack of compliance. No serious adverse events have been reported during the study. Before randomization, after 4 weeks, 6, and 12 months, blood samples were drawn. Maximal exercise capacity tests were conducted before randomization and after 12 months.

Exercise training group Each subject underwent a twice weekly standardized aerobic 60-min training program, which was monitored and documented by a certified trainer. Each training session consisted of 20-min warming and cool-down periods, 20 min of running or biking, and 20 min of power training. In addition, the participants performed 60 min of swimming on a separate day. The compliance rate was 88%. The study was approved by the ethics committee of the University of Leipzig. All subjects gave written informed consent before taking part in the study.

Maximal exercise test At baseline and after 12 months, all subjects completed graded bicycle ergometer test to volitional exhaustion. After a resting state of at least 3 min to measure steady-state conditions, we used a symptom-limited ramp exercise test with an increase in work load of 10 W/min, starting with unloaded cycling plus the ergometer-related permanent load. Respiratory gas exchange variables were measured continuously throughout the exercise test with an automated open-circuit gas analysis system (Viasys Healthcare, Oxycon Pro, Jaeger, Höchberg, Germany). On maximal exercise, we assessed the maximal power in watt per body weight (Table 1). Peak oxygen uptake (peak VO_2) was defined as the highest tens average of oxygen uptake in the last minute of exercise. Exercise tests were applied according to current guidelines for exercise testing (24) with continuous monitoring of electrocardiogram (ECG), blood pressure, and oxygen saturation.

Measures of body metabolic parameters

At baseline, after 1, 6, and 12 months, blood samples were taken for the measurement of IL-6, C-reactive protein (CRP), and standard laboratory parameters using the previously described methods (25). In addition, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) analyses and measurements of anthropometric parameters were

Table 1 Clinical characteristics of study subjects.

	Control (n=16)					Rosiglitazone (n=20)					Exercise training (n=24)				
	59.1 (49–63)					56.7 (48–61)					58.1 (50–63)				
Age (range, years)	9/7				10/10				10/14						
Gender (M/F)	0	1	6	12	0	1	6	12	0	1	6	12			
Time (months)															
BMI (kg/m ²)	29.8±0.8	29.9±0.8	29.8±0.8	29.8±0.8	NS	30.7±0.59	30.8±0.55	30.6±0.56	30.4±0.55	*a	30.1±0.38	29.7±0.38	29.1±0.38	28.7±0.38	*a, b, c, d, e, f
WHR	1.07±0.03	1.08±0.03	1.07±0.03	1.09±0.03	NS	1.12±0.02	1.12±0.01	1.10±0.01	1.09±0.01	NS	1.08±0.03	1.06±0.03	1.03±0.02	1.00±0.01	*a, b, c, d, f
HbA _{1c} (%)	5.99±0.04	–	6.04±0.05	6.02±0.06	NS	5.86±0.02	–	5.84±0.02	5.71±0.02	*c, f	5.96±0.04	–	5.73±0.02	5.63±0.02	*b, c, f
Fasting plasma insulin (pmol/l)	81.2±8.56	86.2±9.19	91.2±9.43	89.0±9.04	*c	89.2±9.46	82.3±7.57	71.8±5.82	65.0±4.45	*a, b, c	104.6±8.8	86.5±7.47	70.4±6.37	62.7±5.41	*a, b, c, d, e
Fasting plasma glucose (mmol/l)	5.63±0.08	5.92±0.07	6.06±0.06	5.94±0.07	*b, c, e	5.79±0.05	5.55±0.05	5.42±0.06	5.36±0.06	*b, c, f	5.70±0.15	5.45±0.18	5.17±0.16	5.16±0.04	*a, b, c, d, e
2-h plasma glucose (mmol/l)	9.50±0.24	–	–	10.20±0.22	NS	9.85±0.2	–	–	7.73±0.23	†	9.68±0.18	–	–	8.25±0.23	†
Maximal power (W/kg per bw)	1.13±0.06	–	–	1.14±0.06	NS	1.38±0.09	–	–	1.43±0.10	NS	1.30±0.04	–	–	1.83±0.06	†
VO _{2max} (ml/kg per min)	23.5±0.93	–	–	24.0±0.97	NS	22.4±0.63	–	–	22.3±0.62	NS	22.6±0.57	–	–	28.6±0.47	†
Serum IL-6 (pg/ml)	3.47±0.56	3.19±0.48	3.81±0.49	3.20±0.54	NS	3.74±0.58	3.26±0.46	3.27±0.56	2.80±0.40	NS	4.08±0.56	4.19±0.55	3.85±0.51	2.60±0.32	*a, c, f
Serum CRP (pg/ml)	2.81±0.49	–	–	2.98±0.43	NS	3.21±0.58	–	–	2.77±0.43	NS	3.58±0.55	–	–	2.49±0.35	†

Data are presented as mean ± S.E.M.; **P* < 0.05 using ANOVA (repeated measures with Bonferroni corrections); †*P* < 0.05 using paired *t*-test statistics. Maximal power per body weight was assessed as shown by the bicycle ergometer at maximal exercise.

^a1 vs 12 months.

^b0 vs 6 months.

^c0 vs 12 months.

^d1 vs 6 months.

^eComparisons between 0 vs 1 month.

^f6 vs 12 months.

performed. BMI was calculated as weight (kg) divided by squared height (m). Waist and hip circumferences were measured and a WHR was calculated. Percentage body fat was measured by DEXA. At baseline and after 12 months, an OGTT was performed according to the ADA criteria (23). Three days prior to the OGTT, the subjects documented a high carbohydrate diet. The OGTT was performed after an overnight fast with a 75 g standardized glucose solution (Glucodex Solution 75 g; Merieux, Montreal, Canada). Venous blood samples were taken at 0, 60, and 120 min for measurements of plasma glucose concentrations.

Assays

Basal fasting blood samples were taken after an overnight fast to determine glucose, insulin, and standard laboratory parameters. Plasma concentrations of insulin and C-peptide were measured as previously described (25). Serum samples for hsCRP, and IL-6 were stored at -80°C and assayed in triplicate. A high-sensitivity ELISA was used for IL-6 measurement (Quantikine IL-6, R&D Systems, Oxford, UK) as previously described (26), and the high-sensitivity CRP assay was determined by immunonephelometry (Dade-Behring, Milan, Italy). Both interassay and intraassay coefficients of variation were $\leq 5\%$.

Genotyping of the $-174\text{G}/\text{C}$ IL-6 variant

Genotyping of the $-174\text{G}/\text{C}$ (rs1800795) SNPs was conducted by TaqMan genotyping assay (Applied Biosystems, Inc, Foster City, CA, USA). The genotyping reaction was run on GeneAmp PCR system 9700 (50°C for 2 min, 95°C for 10 min, 95°C for 15 sec, and 62°C for 1 min, for 38 cycles) and was read on an ABI Prism 7500 sequence detector (Applied Biosystems, Inc.).

Statistical analyses

Statistical procedures were analyzed using the SPSS statistical software version 14.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). All data are presented as means \pm S.E.M. Prior to statistical analyses, variables deviating from homogeneity of variance and normal distribution assumptions were log transformed. Subject characteristics were compared using two-way ANOVA statistics. Paired *t*-tests were used to analyze within-genotype group changes with exercise training or rosiglitazone treatment. Linear relationships were assessed by least-square regression analysis. Univariate regression analyses were performed to assess correlates of changes in IL-6 serum concentrations. Multivariate linear relationships were assessed by a general linear model. Hardy-Weinberg equilibrium tests for genotype distributions were performed by the χ^2 test. $P < 0.05$ was considered to be of statistical significance.

Results

Clinical characteristics of study subjects

In total, 60 subjects with IGT have been prospectively studied over a period of 12 months. At baseline study, the participants have been randomized into a supervised exercise training group ($n = 24$), a 4 mg rosiglitazone once a day treatment group ($n = 20$), and a control group ($n = 16$), which did not receive any intervention. All participants took part in a nutrition education program and had to complete diet diaries. Anthropometric parameters (BMI and WHR), measures of glucose metabolism (fasting plasma glucose and fasting plasma insulin), and IL-6 serum concentrations were determined at baseline and after 1, 6, and 12 months (Table 1). CRP serum concentrations, 2-h plasma glucose after OGTT as well as physical fitness level (peak VO_2), were determined at baseline and after 12 months (Table 1). There was a significant improvement in physical fitness (peak VO_2) in subjects who underwent 12 months of aerobic exercise training (Table 1), which was independent of gender (data not shown). Furthermore, exercise training resulted in significantly decreased BMI, WHR, as well as HbA_{1c} , plasma levels of glucose and insulin, and 2-h OGTT plasma glucose levels (Table 1). The exercise intervention resulted in significantly decreased IL-6 and hsCRP serum concentrations (Table 1). In the rosiglitazone treatment group, we found significantly decreased HbA_{1c} levels, fasting and 2-h OGTT plasma glucose and insulin concentrations (Table 1). In the control group, no significant differences were observed for any of the parameters in the course of the study, except for increased fasting plasma insulin and plasma glucose after 1 year (Table 1).

Correlates of changes in IL-6 serum concentrations

Univariate regression analyses revealed significant positive correlations between changes in IL-6 serum concentrations and exercise-induced changes in HbA_{1c} and hsCRP after 12 months (Table 2). These correlations remained significant ($P < 0.05$) upon adjusting for age, gender, and changes in BMI (data not shown). There were no significant correlations between changes in IL-6 and changes in BMI, fasting and 2-h plasma glucose, fasting plasma insulin or peak VO_2 (Table 2).

There was a tendency for reduced IL-6 serum concentrations in the rosiglitazone group after 12 months of treatment; however, the decrease did not reach statistical significance (Table 1).

Effect of IL-6 $-174\text{G}/\text{C}$ genotype on exercise-induced decrease in circulating IL-6

At baseline, the $-174\text{G}/\text{C}$ variant was associated with 2-h plasma glucose levels in the entire study cohort

Table 2 Relationships between exercise-induced changes in circulating interleukin-6 levels (Δ IL-6) and changes in anthropometric and biochemical parameters under univariate linear regression analysis.

Parameter	Δ IL-6 (0–12 months) long-term exercise	
	R^2	<i>P</i> value
Obesity		
Δ BMI (kg/m ²)	–0.05	<i>0.99</i>
Δ WHR	–0.01	<i>0.41</i>
Glucose metabolism		
Δ Fasting plasma glucose (mmol/l)	–0.04	<i>0.67</i>
Δ 2-h Plasma glucose (mmol/l)	–0.02	<i>0.45</i>
Δ Fasting plasma insulin (pmol/l)	–0.008	<i>0.38</i>
Δ HbA _{1c} (%)	0.22	0.01
Inflammation		
Δ CRP (pg/ml)	0.38	0.001
Physical fitness		
Δ Peak VO ₂ (ml/kg per min)	–0.04	<i>0.82</i>
Δ Maximal power (W/kg per body weight)	0.03	<i>0.19</i>

Significant correlations ($P < 0.05$) are shown in bold.
Statistical significance when $P < 0.05$ is shown in italics.

($n=60$). G/G homozygous subjects had a higher mean 2-h plasma glucose level (10 ± 0.16 mmol/l) when compared with carriers of the C allele (G/C heterozygotes + C/C homozygotes; 9.5 ± 0.15 mmol/l; $P < 0.05$). However, the IL-6 genotype did not correlate with any additional clinical parameter (all $P > 0.05$, data not shown) at baseline. In particular, there was no association between the IL-6 –174G/C genotype and IL-6 serum concentrations at baseline. However, significantly reduced IL-6 serum concentrations have only been found in patients who carried the C allele (group of G/C heterozygotes ($N=13$) as well as in a combined group of G/C heterozygotes + C/C homozygotes ($N=2$)). By contrast, IL-6 serum concentration did not change upon the 12-month training program in patients with the –174 G/G genotype of the IL-6 promoter (Table 3). The beneficial effects of exercise on BMI, WHR, fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, 2-h plasma glucose, %HbA_{1c}, physical condition, and peak VO₂ were independent of the IL-6 genotype (Table 3). Multivariate linear regression analysis revealed the IL-6 –174 G/C genotype as a significant predictor of changes in IL-6 serum concentrations, which remained significant even upon adjustment for age, gender, and changes in BMI and HbA_{1c} (Table 4). When analyzing the effect of –174 G/C on changes in circulating CRP, the β coefficient remained similar to that observed in the analysis of changes in circulating IL-6 levels (0.44); however, the *P* value did not reach statistical significance ($P=0.13$).

In contrast to the exercise group, there was no effect of the –174G/C genotype on any of the rosiglitazone-induced changes in measures of glucose metabolism (HbA_{1c} levels, fasting, and 2-h OGTT plasma glucose), as the beneficiary effect of rosiglitazone treatment was evident for all genotypic groups (Table 3).

Discussion

The –174G/C variant in the IL-6 promoter gene has been shown to influence IL-6 transcription *in vitro* (12). Our study demonstrates for the first time that the –174G/C genotype is a significant and independent predictor of reduced IL-6 serum concentrations after a long-term exercise training program. This suggests that previously reported beneficial anti-inflammatory effects of physical training in patients with T2D (18, 19) are at least modified by genetic factors. The strong genotype, exercise response association for circulating IL-6, might also provide an explanation for the heterogeneous results on whether and in which direction IL-6 serum concentrations are changed by long-term physical exercise (16, 18, 19, 22). Our results further emphasize the fact that genetic factors play an important role in the individual response to exercise training. Obviously, the number of subjects was relatively small and the association between the –174G/C genotype and IL-6 serum concentrations will require confirmation in larger cohorts. However, the fact that the association between the –174G/C genotype and reduced IL-6 serum concentrations in response to long-term exercise withstood any conceivable adjustment demonstrates the robustness of our finding. Genotype effects might explain the absence of an exercise effect after an intensive 4-week training program in a previous study (22).

It is noteworthy, however, that this decrease was only seen after 12 months but not after 1 month of exercise, which is in accordance with our previous findings (22). Also, the changes in parameters of obesity and glucose homeostasis did not predict changes in IL-6 levels after 4 weeks of training, while a positive correlation between changes in IL-6 concentrations and changes in WHR as well as HbA_{1c} levels was observed after 12 months of exercise. Our data clearly indicate the relevance of exercise duration on levels of this inflammatory marker.

Table 3 Clinical characteristics of study subjects.

(A) After long-term exercise training grouped by -174G/C genotypes						
Genotype	G/G (n=9)			G/C+C/C (n=15)		
Age (range, years)	57 (49-67)			64 (54-72)		
Gender (M/F)	2/7			8/7		
Month	0	12		0	12	
BMI (kg/m ²)	29.5±0.5	28.0±0.5	*	30.5±0.5	29.1±0.5	- [†]
WHR	1.05±0.04	0.98±0.02	*	1.13±0.04	1.01±0.02	- [†]
HbA _{1c} (%)	6.08±0.12	5.61±0.03	*	6.03±0.05	5.64±0.02	- [†]
Fasting plasma insulin (pmol/l)	128.4±17.3	85.6±11.0	*	90.4±8.0	50.8±3.8	- [†]
Fasting plasma glucose (mmol/l)	5.83±0.07	5.19±0.08	*	5.93±0.10	5.29±0.04	- [†]
2 h Plasma glucose (mmol/l)	10.25±0.21	8.82±0.27	*	9.33±0.22	7.90±0.31	- [†]
Maximal power (W)	108±6	151±9	*	116±7	154±6	- [†]
Maximal power (W/kg per bw)	1.30±0.05	1.90±0.11	*	1.30±0.07	1.79±0.07	- [†]
Peak VO ₂ (ml/kg per min)	22.52±1.06	27.87±0.80	*	22.66±0.69	29.05±0.57	- [†]
IL-6 (pg/ml)	3.92±0.80	3.06±0.70	NS	4.17±0.76	2.41±0.46	- [†]
CRP (pg/ml)	3.60±0.72	2.93±0.46	NS	3.64±0.77	2.32±0.49	- [†]
(B) After rosiglitazone treatment grouped by -174G/C genotypes						
Genotype	G/G (n=6)			G/C+C/C (n=14)		
Age (range, years)	66 (58-72)			60 (35-71)		
Gender (M/F)	5/1			5/9		
Month	0	12		0	12	
BMI (kg/m ²)	30.5±1.4	30.0±1.4	NS	30.9±0.6	30.6±0.6	NS
WHR	1.14±0.06	1.07±0.02	NS	1.12±0.02	1.09±0.02	NS
HbA _{1c} (%)	5.85±0.03	5.57±0.04	- [‡]	5.86±0.08	5.33±0.06	- [§]
Fasting plasma insulin (pmol/l)	71.6±10.3	60.5±13.8	NS	96.9±12.4	69.5±4.7	NS
Fasting plasma glucose (mmol/l)	5.65±0.05	5.15±0.07	- [‡]	5.86±0.08	5.33±0.06	- [§]
2 h plasma glucose (mmol/l)	9.86±0.34	7.72±0.19	- [‡]	9.85±0.26	7.54±0.24	- [§]
Maximal power (W)	137±23	138±22	NS	116±8	121±9	NS
Maximal power (W/kg per bw)	1.44±0.22	1.47±0.21	NS	1.36±0.11	1.42±0.13	NS
Peak VO ₂ (ml/kg per min)	24.52±0.98	24.40±1.17	NS	21.62±0.70	21.41±0.63	NS
IL-6 (pg/ml)	3.73±1.03	2.59±0.65	NS	3.74±0.73	3.15±0.51	NS
CRP (pg/ml)	3.13±0.94	2.98±0.86	NS	3.35±0.73	2.75±0.53	NS

*Statistical significance of $P < 0.05$ for exercise-induced changes in examined parameters in the group of GG homozygous subjects. [†]Statistical significance of $P < 0.05$ for exercise-induced changes in examined parameters in the group of GC heterozygous+CC homozygous subjects. NS, not significant at $P < 0.05$. [‡]Statistical significance of $P < 0.05$ for rosiglitazone-induced changes in examined parameters in the group of GG homozygous subjects. [§]Statistical significance of $P < 0.05$ for rosiglitazone-induced changes in examined parameters in the group of GC heterozygous+CC homozygous subjects. NS, not significant at $P < 0.05$.

Because exercise and IL-6 polymorphisms may independently affect IL-6 levels, we also investigated whether the effects of exercise on inflammatory markers (IL-6 and CRP levels) as well as on measures of glucose metabolisms in subjects with IGT might interact with effects of the -174G/C IL-6 polymorphism. Improvement of metabolic parameters after long-term exercise training was comparable between the -174G/C genotypic groups. Although McKenzie *et al.* (27) reported an increase in glucose AUC with training in -174 CC homozygous subjects and a decrease in the GG group, in our study changes in glucose metabolism parameters did not vary between -174G/C genotypic groups. Therefore, our data suggest that the -174G/C genotype does not affect the response to exercise for some key parameters of metabolic assessment including BMI, plasma glucose, and insulin serum concentrations and HbA_{1c} values. However, in our study, long-term exercise induced a significant decrease in levels of inflammatory markers, which was only observed in the group of subjects with the -174C allele (C/C homozygotes +G/C heterozygotes), whereas no significant decrease was seen in the group of subjects homozygous for the -174G allele. The effect of -174G/C on changes in

circulating IL-6 levels was independent of obesity and glucose metabolism, as demonstrated by multivariate regression analyses. This further suggests that IL-6 serum concentrations do not significantly contribute to improvement of metabolic parameters and support our previous finding that IL-6 serum concentrations are not related to improved metabolic parameters after a 4-week exercise program (22).

Interactive effects of -174G/C have previously been shown for other phenotypes as well. Möhlig *et al.* (28) reported that -174G/C interacts with obesity in predicting T2D. Obese individuals with BMI > 28 kg/m²

Table 4 Analyses of the influence of -174G/C variant on changes in circulating interleukin-6 (Δ IL-6) after 12 months of exercise training in a multiple regression analysis.

	β Coefficient	P value
Age (year)	-0.001	<i>0.99</i>
Gender	0.40	<i>0.06</i>
Δ BMI (kg/m ²)	0.07	<i>0.69</i>
Δ HbA _{1c} (%)	0.42	<i>0.06</i>
Genotype (-174G/C)	0.44	<i>0.04</i>

Statistical significance when $P < 0.05$ is shown in italics.

carrying the C/C genotype had a more than fivefold increased risk of developing T2D compared with remaining genotypes and hence might profit most from weight reduction. Our findings indicate that subjects carrying the C/C or C/G genotypes may profit more from improved physical fitness compared with the G/G homozygotes, particularly regarding reduction of levels of inflammatory markers such as IL-6. IL-6 expression in adipose tissue can be triggered by tumour necrosis factor α (TNF α) (29). Since we did not measure circulating TNF α or adipose tissue expression of TNF α and IL-6, further studies are necessary to elucidate whether the genotype-associated differences in IL-6 response to exercise are mediated by TNF α .

The major limitation of our study is the relatively small sample size due to which we may have lacked statistical power to detect significant differences between genotypic groups for examined metabolic parameters. However, the genotype distribution for the -174G/C variant was in Hardy-Weinberg equilibrium, and therefore we do not expect any unknown sampling bias in the selection of our study subjects. We are aware that it remains to be determined whether the -174G/C is the causal variant responsible for observed effects on exercise-induced changes in circulating IL-6 levels or if it simply serves as a proxy for the actual causal variant(s), which maps nearby and is in linkage disequilibrium with -174G/C. Although several SNPs have been described for the promoter region of the IL-6 gene, the -174G/C captures about 94% of the SNP haplotype information (12).

We further confirm previous studies that long-term exercise training over a period of 12 months positively affected measures related to obesity or IGT. In addition, we found significant improvement of measures of glucose metabolism in subjects treated with 4 mg rosiglitazone for 12 months, which seems to be independent of the -174G/C genotype in the IL-6. Chronic rosiglitazone therapy has recently been shown to reduce IL-6 mRNA expression in human s.c. adipose tissue (21). Recent clinical studies suggest that thiazolidinediones not only exert their actions by enhancing cellular glucose transport but also possess distinct anti-inflammatory properties (20, 30). In patients with T2D, rosiglitazone was shown to significantly reduce IL-6 serum concentrations already after 4 weeks of treatment (20). However, in the rosiglitazone treatment group, there was only a trend for reduced IL-6 serum concentrations in our study. Since reduced circulating IL-6 levels after rosiglitazone treatment have recently been reported (19), the small number of subjects in our rosiglitazone group might be the reason for an insufficient statistical power to detect significant improved IL-6 serum concentrations upon rosiglitazone treatment in our study. Moreover, subjects included in the present study had only IGT and did not have diabetes and, therefore, we cannot exclude possible effects of rosiglitazone on IL-6 and hsCRP in diabetic patients. In contrast to recent reports (31, 32), we did not observe body weight gain

after 1-year rosiglitazone treatment. One explanation for the absence of weight gain in the rosiglitazone treatment group might be the lower dose of 4 mg rosiglitazone daily in our study compared with 8 mg daily in many other studies. Another explanation could be that patients with IGT have a different body weight response to rosiglitazone than patients with T2D. It is noteworthy that the absence of weight gain in the rosiglitazone group in our study is consistent with recent results, which did not find significant weight gain after 8 mg rosiglitazone treatment in previously untreated patients with T2D (33).

It needs to be mentioned that exercise and pharmaceutical intervention (rosiglitazone) may have similar but not identical effects on insulin sensitivity and, therefore, this comparison should be considered with caution when investigating the mechanisms of a non-pharmaceutical intervention (e.g., exercise) on IL-6 circulating levels.

In conclusion, the -174G/C genotype in the IL-6 gene significantly modifies changes in IL-6 serum concentrations in response to long-term exercise training. Our data suggest that genetic factors are important determinants for the individual response to anti-inflammatory effects of exercise training.

Acknowledgements

This work was supported by grants from Deutsche Forschungsgemeinschaft (D F G) BL 580/3-1 (M B), the Clinical Research group 'Atherobesity' K F O 152; projects BL 833/1-1 (M B), LI 946/3-1 (A L), and Stu192/6-1 (M S), the Interdisciplinary Centre of Clinical Research (I Z K F) Leipzig at the Faculty of Medicine of the University of Leipzig (Project N06 to P K and project B24 to M B, B27 to M S).

References

- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD & Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997 **40** 1286-1292.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H & Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 **85** 3338-3342.
- Kern PA, Ranganathan S, Li CL, Wood L & Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2001 **280** E745-E751.
- Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J & Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 **86** 1154-1159.
- Fried SK, Bunkin DA & Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 **83** 847-850.

- 6 Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K & Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 **82** 1313–1316.
- 7 Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutierrez C, Casamitjana R, Pugeat M, Richart C & Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2000 **49** 517–520.
- 8 Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S & Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 1998 **102** 1369–1376.
- 9 Hukkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Pasternack A & Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjogren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology* 2001 **40** 656–661.
- 10 Kubaszek A, Pihlajamaki J, Punnonen K, Karhapaa P, Vauhkonen I & Laakso M. The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity. *Diabetes* 2003 **52** 558–561.
- 11 Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, Lindi V, Lindstrom J, Eriksson J, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M & Laakso M. Promoter polymorphisms of the TNF- α (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes – the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2003 **52** 1872–1876.
- 12 Terry CF, Loukaci V & Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *Journal of Biological Chemistry* 2000 **275** 18138–18144.
- 13 Vozarova B, Fernandez-Real JM, Knowler WC, Gallart L, Hanson RL, Gruber JD, Ricart W, Vendrell J, Richart C, Tataranni PA & Wolford JK. The interleukin-6 (–174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Human Genetics* 2003 **112** 409–413.
- 14 Jones KG, Brull DJ, Brown LC, Sian M, Greenhalgh RM, Humphries SE & Powell JT. Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2001 **103** 2260–2265.
- 15 Kaspis C & Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers – a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology* 2005 **45** 1563–1569.
- 16 Petersen AMW & Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology* 2005 **98** 1154–1162.
- 17 Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Shannon M, Hjertman JME, Schmitt RL, Bolton MR, Austin MD, Schilling BK & Thorpe R. Immune function in female elite rowers and non-athletes. *British Journal of Sports Medicine* 2000 **34** 181–187.
- 18 Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C & Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 **30** 719–721.
- 19 Kadoglou NPE, Iliadis F, Liapis CD, Perrea D, Angelopoulou N & Alevizos M. Beneficial effects of combined treatment with rosiglitazone and exercise on 40 cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 **30** 2242–2244.
- 20 van Doorn M, Kemme M, Ouwens M, van Hoogdale EJ, Jones R, Romijn H, de Kam M, Schoemaker R, Burggraaf K & Cohen A. Evaluation of proinflammatory cytokines and inflammation markers as biomarkers for the action of thiazolidinediones in Type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006 **62** 391–402.
- 21 Kolak M, Yki-Jarvinen H, Kannisto K, Tiikkainen M, Hamsten A, Eriksson P & Fisher RM. Effects of chronic rosiglitazone therapy on gene expression in human adipose tissue *in vivo* in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 **92** 720–724.
- 22 Oberbach A, Tonjes A, Kloting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, Paschke R, Stumvoll M & Bluher M. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *European Journal of Endocrinology* 2006 **154** 577–585.
- 23 Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, Maclaren NK, Palmer JP, Raskin P, Rizza RA & Stern MP. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997 **20** 1183–1197.
- 24 ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003 **167** 211–277.
- 25 Bluher M, Unger R, Rassoul F, Richter V & Paschke R. Relation between glycaemic control, hyperinsulinaemia and plasma concentrations of soluble adhesion molecules in patients with impaired glucose tolerance or Type II diabetes. *Diabetologia* 2002 **45** 210–216.
- 26 Bluher M, Fasshauer M, Tonjes A, Kratzsch J, Schon MR & Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2005 **113** 534–537.
- 27 McKenzie JA, Weiss EP, Ghiu IA, Kulaputana O, Phares DA, Ferrell RE & Hagberg JM. Influence of the interleukin-6-174 G/C gene polymorphism on exercise training-induced changes in glucose tolerance indexes. *Journal of Applied Physiology* 2004 **97** 1338–1342.
- 28 Mohlig M, Boeing H, Spranger J, Osterhoff M, Kroke A, Fisher E, Bergmann MM, Ristow M, Hoffmann K & Pfeiffer AFH. Comment – body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 **89** 1885–1890.
- 29 Fasshauer M, Klein J, Lossner U & Paschke R. Interleukin (IL)-6 mRNA expression is stimulated by insulin, isoproterenol, tumour necrosis factor alpha, growth hormone, and IL-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Hormone and Metabolic Research* 2003 **35** 147–152.
- 30 Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen HZ, Williams K & Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002 **106** 679–684.
- 31 Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M & Komajda M. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabetic Medicine* 2007 **24** 626–634.
- 32 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B & Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New England Journal of Medicine* 2006 **355** 2427–2443.
- 33 Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S & Yki Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004 **53** 2169–2176.

Received 22 April 2008

Accepted 2 May 2008

7 Zusammenfassung der Arbeit

Publikationsdissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. rer. med.

Titel

Bewegungstherapeutische Effekte bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

eingereicht von

Dipl. Sportwiss. Stefanie Lehmann MPH

angefertigt an der

Universität Leipzig, Medizinische Klinik III, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie

betreut von

Prof. Dr.med. M. Blüher,

Dr. rer. biol. hum. Andreas Oberbach MPH,

PD Dr. rer. nat. habil. Günther Fitzl

Monat und Jahr der Einreichung

September 2010

In Deutschland leiden schätzungsweise 20 % der Bevölkerung im Alter zwischen 55 und 74 Jahren an einer nicht diagnostizierten gestörten Glukosetoleranz (IGT). IGT bezeichnet ein wesentliches Übergangsstadium zwischen der normalen Glukosetoleranz (NGT) und dem Typ 2 Diabetes mellitus (T2Dm). IGT-Patienten sind einem hohen Risiko ausgesetzt, in ihrer Pathogenese einen T2Dm zu entwickeln. Die jährliche Übergangsrate von IGT zu T2Dm liegt aktuell bei 3,6 - 8,7 %, in Abhängigkeit der Charakteristik der untersuchten Studienkollektive. IGT wird als ein Vorstadium des T2Dm betrachtet und beschreibt eine gefährdete Risikogruppe für die Manifestation des T2Dm und kardiovaskulärer Erkrankungen. IGT-Patienten stellen somit eine Zielgruppe zur Prävention des T2Dm und des Metabolischen Syndroms dar.

Leistungsphysiologische Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Untersuchungen der vergangenen Jahre zeigen den positiven Einfluss von gezielter Bewegungstherapie auf den Gesamtstoffwechsel des Organismus. Hierzu zählt die Ökonomisierung des Stoffwechsels, Steigerung der Glukoseaufnahme, Verbesserung der Insulinsensitivität, Muskelaufbau, Leistungssteigerung und Reduktion des Körperfettanteils. Ferner wird durch eine gezielte langfristige Bewegungstherapie die systemische Entzündungsreaktion vermindert. Weiterhin

beeinflusst die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit das Wohlbefinden und die Selbstkompetenz positiv.

Wissenschaftliche Fragestellung: Folgende wissenschaftliche Fragestellungen werden einer Klärung zugeführt: In welchem Zeitintervall (1, 6, 12 Monate) ändert sich der Grad der Adipositas, der Glukosestoffwechsel und die chronischen Entzündungsreaktionen durch eine kombinierte kraft- und ausdauerorientierte Bewegungstherapie? Die Zeitintervalle werden einer oralen antidiabetischen Therapie mittels Rosiglitazon und einer Kontrollgruppe gegenüber gestellt.

Welchen genetischen Einfluss hat der Polymorphismus IL6-SNP -174G/C auf den Grad der Adipositas, den Glukosestoffwechsel und die chronischen Entzündungsreaktionen im Verlauf einer Bewegungs- und Rosiglitazontherapie?

Methoden: In der vorliegenden Untersuchung wurden aus einer Kohorte von 500 Probanden 75 Patienten mit IGT mittels eines 75g/100ml 2h-oGTT identifiziert und randomisiert einer prospektiven Therapie-Kontrollstudie mit drei Interventionsarmen zugeführt. Ausgehend von diesen 75 IGT-Patienten beendeten 60 Patienten die 12-monatige Intervention. 24 IGT-Patienten der Bewegungstherapie, 20 IGT-Patienten der oralen antidiabetischen Therapie und 16 IGT-Patienten der Kontrollgruppe absolvierten das Studienprogramm. Die Bewegungstherapie erfolgte 3-mal wöchentlich in Form eines supervised kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings. In der Pharmakotherapiegruppe betrug die tägliche Dosis von Rosiglitazon, einem oralen Antidiabetika (OAD), 4mg. Als Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie wurden definiert: klinisch relevante Entzündungszeichen, Polyneuropathie, Hypertonie (RR > 140/90 mmHg), schwere Lipoproteinstoffwechselerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Alkohol- und Drogenabusus sowie eine vorliegende Schwangerschaft.

Zum jeweiligen Messzeitpunkt (1, 6, 12 Monate) wurden die anthropometrischen und leistungsphysiologischen Parameter, BMI, WHR und VO_{2max} , quantifiziert sowie die metabolischen und inflammatorischen Parameter, wie HbA_{1c}, FPI, FPG, 2h-oGTT, IL6 und CrP, im Serum ermittelt. Die Bestimmung des HbA_{1c}, VO_{2max} , CrP und 2h-oGTT erfolgte zu Beginn und am Ende der Therapie nach 12 Monaten. Für die Messung der maximalen Leistungsfähigkeit (P_{max}) und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) wurde ein Stufentest auf dem Fahrradergometer absolviert. IL6 und CrP wurden durch kommerzielle ELISA-Kits gemessen. Die Analyse der Standardparameter HbA_{1c}, FPG und FPI erfolgte in den Laboratorien der Klinischen Chemie der Universität Leipzig. Der 2h-oGTT erfolgte nach einer nächtlichen Nahrungskarenz von 10 Stunden mit einer 75 g pro 100 ml standardisierter Glukoselösung. Zur Bestimmung des genetischen Polymorphismus und dessen Einfluss auf den

Grad der Adipositas, den Glukosestoffwechsel und die chronischen Entzündungsreaktionen wurde eine Genotypisierung mittels TaqMan-Sonden durchgeführt.

Ergebnisse: Nach 1 Monat reduziert sich durch die Bewegungstherapie der BMI um 1,3% und verbessert sich weiterhin nach zwölf Monaten um insgesamt 4,65% bei gleichzeitiger Reduktion des WHR um 7,41%. Des Weiteren zeigt sich nach 1 Monat in der Bewegungstherapiegruppe ein signifikanter Rückgang der FPI um 17,3% sowie der FPG um 4,39%. Nach 12 Monaten konnte eine statistisch bedeutsame Reduktion der IL6- und CrP-Konzentration um 36,27 % bzw. 30,45 % erzielt werden.

Unter täglicher Applikation von 4 mg Rosiglitazon zeigt sich nach 6-monatiger Therapie eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität. FPI und FPG sinken jeweils um 19,51% bzw. 6,39 %. Nach 12-monatiger Intervention sinkt der HbA_{1c} um 2,56 % statistisch relevant.

Die Kontrollgruppe verdeutlicht keine Änderungen des Grades der Adipositas und der chronischen Entzündungsreaktionen innerhalb eines 12-monatigen Zeitintervalls. Die Insulinresistenz erhöht sich kontinuierlich statistisch signifikant in der Kontrollgruppe bis zum Ende der Studie.

Bei Betrachtung der genetischen Variation, lassen sich für den IL6-SNP -174G/C statistisch relevante Verbesserungen durch die Bewegungstherapie bzgl. des Grades der Adipositas und des Glukosestoffwechsels nachweisen. Die Gruppe des homozygoten G-Allels verdeutlicht eine signifikante Verbesserung des BMI um 5,88 %, des WHR um 6,67 % sowie des HbA_{1c} um 7,73 %, der FPI um 33,33 %, der FPG um 10,98 % und des 2h-oGTT um 13,95 %. Vergleichbare Adaptationen können in der Gruppe mit dem C-Allel (CC-homozygot, GC-heterozygot) durch die Bewegungstherapie nachgewiesen werden. Des Weiteren lässt sich für das IL6-SNP -174C-Allel eine statistisch signifikante Reduktion der inflammatorischen Parameter IL6 und CrP durch die Bewegungstherapie um 42,21 % bzw. um 36,26 % belegen. Der Effekt der IL6-SNP -74G/C Mutation auf die zirkulierenden IL6-Konzentrationen ist dabei unabhängig vom Körperfettgehalt und dem Glukosemetabolismus.

Nach 12-monatiger Applikation von täglich 4 mg Rosiglitazon zeigen sich signifikante Verbesserungen des Glukosestoffwechsels unter Berücksichtigung des IL6-SNP -174G/C. In der Gruppe des homozygoten G-Allels und in der Gruppe des homozygoten/heterozygoten C-Allel's sinkt der HbA_{1c} jeweils statistisch signifikant um 4,79 % bzw. 9,04 %, verbessert sich FPI signifikant jeweils um 8,85 % bzw. 9,04 % sowie auch der 2h-oGTT-Wert jeweils um 21,7 % bzw. 23,45 %. Ein Einfluss auf den IL6-Serumspiegel durch eine Langzeittherapie mit Rosiglitazon konnte in dem IL6-SNP -174G/C nicht aufgedeckt werden.

Fazit: Die Untersuchungen belegen den hohen Stellenwert der Bewegungstherapie in der Behandlung von IGT-Patienten als Standardtherapieoption. Nach 1 Monat zeigen sich signifikante Verbesserungen des BMI respektive des Gewichts und des Glukosestoffwechsels.

Die Langzeitblutzuckerhomöostase (HbA_{1c}) und die chronischen Entzündungsreaktionen (CrP und IL6) werden nach 12 Monaten bewegungstherapeutischer Intervention statistisch relevant vermindert. Die Änderung des Grades der Adipositas, des Glukosestoffwechsels und der systemischen Entzündungsreaktion wird durch den IL6-SNP -174G/C modifiziert. Dies verdeutlicht einen Einfluss genetischer Variation auf die physiologische Adaptation in Abhängigkeit einer langzeitbewegungstherapeutischen- und oralen antidiabetischen Intervention bei IGT-Patienten.

Zugehörige Veröffentlichung

Andreas Oberbach*, Stefanie Lehmann*, Katharina Kirsch, Joanna Krist, Melanie Sonnabend, Axel Linke, Anke Tönjes, Michael Stumvoll, Matthias Blüher und Peter Kovacs: Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159 129–136.

8 Anlagen

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei allen Patientinnen und Patienten, die bereit waren am Untersuchungs-marathon teilzunehmen. Bedanken möchte ich mich auch bei allen Koautoren. Mein besonderer Dank gilt Andreas Oberbach und Matthias Blüher, die mich während meiner wissenschaftlichen Laufbahn mit wertvollen Anregungen und konstruktiven Diskussionen unterstützt haben. DANKE!

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Stefanie Lehmann MPH
Geburtsdatum und Ort: 04.07.1981 in Leipzig
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1988-1992 German Titow Oberschule
Grundschulausbildung
1992-2000 Leon Foucault Gymnasium
Abschluss: **Hochschulreife**

Hochschulausbildung

2006-2008 Studium Public Health / Universität Dresden Abschluss:
Magister
2000-2005 Studium der Sportwissenschaften
Universität Leipzig
Abschluss: **Diplom**

Beruflicher Werdegang

seit 01/2010 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin** im Department Endokrinologie und Nephrologie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig
01/2010 – 06/2010 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin** im Institut für Rehabilitation, Sporttherapie und Behindertensport, Universität Leipzig
08/2008 – 12/2009 **Leiterin der Netzwerkzentrale des Kompetenznetz Depression und Suizidalität**, Universität Leipzig, Institut für Psychiatrie und Psychotherapie
11/2007 – 07/2008 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin** im Institut für Psychiatrie, Universität Leipzig
09/2006 – 07/2007 **Dozentin für Gesundheitswissenschaften/ Public Health/ Gesundheitsökonomie** bei der Leipziger Gesellschaft für Bildung & Arbeit mbH
2006 - 2009 **Dozentin für Gesundheitswissenschaften/ Public Health/ Gesundheitsökonomie** bei Universum Private Bildungsakademie GmbH, Leipzig
04/2005 – 01/2009 **Honorarkraft bei der AOK-Sachsen Abt. Gesundheitsförderung**
04/ 2005 – 09/2005 **Berufspraktikum in der Gesundheitsförderung** bei der AOK Sachsen Abt. Gesundheitsförderung , Leipzig

- 12/2004 - 12/2008 **Honorarkraft bei der IKK-Sachsen Abt. Gesundheitsförderung**
- 10/2004 – 12/2004 **Berufspraktikum in der Gesundheitsförderung** bei der IKK Sachsen,
Abt. Gesundheitsförderung, Leipzig
- 08/2004 – 09/2004 **Ausbildung im Qualitätsmanagement** im „Pflegedienst Engel“ Abt.
Qualitätsmanagement, Markranstädt
- 01/2004 – 12/2004 **Organisation & Durchführung von klinischen Studien** im
Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung, Leipzig
- 07/2003 – 06/ 2004 **Leistungsphysiologische Untersuchungen** in der Leibniz-Klinik/Institut
für Sportmedizin, Leipzig
- 07/2002 - 08/ 2002 **Klinisches Praktikum** in der Orthopädischen Universitätsklinik, Leipzig
- 08/ 2001 **Klinisches Praktikum** im Rehabilitationszentrum „Hoy-Reha“,
Hoyerswerda

Veröffentlichungen

1: Oberbach A, Kirsch K, **Lehmann S**, Schlichting S, Fasshauer M, Klötting N, Stumvoll M, Ristow M, Blüher M, Kovacs P: Serum Vaspin Concentrations Are Decreased after Exercise Induced Oxidative Stress. Obesity Facts. 2010 [in press]

2: **Lehmann S**, Domdey A, Bramesfeld A: Telefonisches-Fall-Management: Ist ein Benefit für die Versorgung depressiver Menschen zu erwarten? Literaturübersicht. Gesundheitswesen, 2010 May, 72(5): e33-7. Epub 2010 Jan 4

3: Oberbach A*, **Lehmann S***, Kirsch K, Krist J, Sonnabend M, Linke A, Tönjes A, Stumvoll M, Blüher M, Kovacs P. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. Eur J Endocrinol. 2008 Aug; 159(2): 129-36. Epub 2008 May 9. PubMed PMID: 18469018.

4: Oberbach A, Bossenz Y, **Lehmann S**, Niebauer J, Adams V, Paschke R, Schon MR, Blüher M, Punkt K: Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006 Apr, 29 (4): 895-900

Kongressbeiträge

1: 45. Jahrestagung der Deutschen Diabetischen Gesellschaft (2010), Stuttgart
Vortrag: Die Zerstörung mitochondrialer Strukturen der Skelettmuskulatur als zentraler Bestandteil im Pathomechanismus des Typ 2 Diabetes. **Lehmann S**, Oberbach A, Till H, Schlichting N, Kovacs P, Schleinitz D, Breitfeld J, Binder H, Wirth H, von Bergen M, Fitzl G, Neuhaus J, Blüher M

2: 8. Kongress der Versorgungsforschung (2009), Heidelberg
Vortrag: Telefonisches Fall-Management – Ein Benefit für die Versorgung depressiver Menschen. **Lehmann S**, Bramesfeld A, Domdey A

3: Mitteldeutsche Psychiatrietage (2009), Dresden
Poster: Gezielte Bewegungstherapie in der stationären Behandlung von depressiven Patienten. **Lehmann S**

4: Jahrestagung der Deutschen Diabetischen Gesellschaft (2009), Leipzig
Vortrag: Proteomanalyse und deren Relation zu ultrastrukturellen Anpassungsmechanismen im Skelettmuskel bei Typ 2 Diabetes. **Lehmann S**, Oberbach A, Fitzl G, von Bergen M, Blüher M

5: Jahrestagung der Deutschen Diabetischen Gesellschaft (2009), Leipzig
Poster: Hohe Trainingsintensitäten bei Komorbidität von Hypertonie und Typ 2 Diabetes: Stellenwert der Medizinischen Trainingstherapie. **Lehmann S**, Peschel P, Oberbach A

6: Jahrestagung der Deutschen Diabetischen Gesellschaft (2007), Hamburg
Vortrag: Bewegungstherapie – Welche Methoden sind erfolgversprechend zur Steigerung der körperliche Leistung? **Lehmann S**, Oberbach A, Blüher M

7: Jahrestagung der AG Prävention Diabetes (2007), Berlin
Vortrag: Bewegung- eine Chance zur Prävention des Typ 2 Diabetes. **Lehmann S**, Oberbach A, Blüher M