

44. Jahrestagung Deutsche Diabetes-Gesellschaft 20. – 23. Mai 2009 in Leipzig

Late Breaking Abstracts (P 305 – P 327)

P 305

BMI, Blutglukose, Seruminulin und Serumlipide im Kleinkindes- und Schulalter bei Kindern von Müttern mit Gestationsdiabetes

Schäfer-Graf U.¹, Stenzel D.², Dejas F.³, Stiff R.³, Graf K.⁴, Mildenerger E.⁵

¹St. Josef Krankenhaus, Gynäkologie und Geburtshilfe, Berlin, Germany, ²Vivantes Klinikum Neukölln, Geburtsmedizin, Berlin, Germany, ³Vivantes Klinikum Neukölln, Pädiatrie, Berlin, Germany, ⁴Deutsches Herzzentrum, Kardiologie, Berlin, Germany, ⁵Johannes Gutenberg-Universitätsklinikum, Neonatologie, Mainz, Germany

Hintergrund: Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko makrosom geboren zu werden. Die Langzeitauswirkungen der übermäßigen intrauterinen Gewichtszunahme auf die Entwicklung von Übergewicht und Stoffwechselstörungen dieser Kinder ist wenig untersucht [1].

Fragestellung: Wie entwickeln sich Body mass-Index (BMI), Blutglukose, Seruminulin und Serumlipide im Kleinkindes- und Schulalter bei Kindern von Müttern mit Gestationsdiabetes?

Methoden: Aus einem Gesamtkollektiv von 510 Kindern von Müttern mit Gestationsdiabetes wurden bisher 160 Kinder im Alter von 2 - 13 ($7,9 \pm 2,4$) Jahren nachuntersucht. Wir erhoben den BMI und bestimmten Blutglukose, Seruminulin, Triglyceride und Cholesterin in einer Nüchtern-Blutprobe.

Ergebnisse:

1. Bei Geburt betrug der BMI der bisher nachuntersuchten Neugeborenen im Mittel $13,4 \pm 1,2$ (10. - 90. Perzentile). Bei 20 der 160 Neugeborenen lag der BMI $> 90.$, bei 8 $< 10.$ Perzentile.
2. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag der BMI bei 38 der 160 Kinder $> 90.$ und bei 21 $< 10.$ altersabhängigen Perzentile.

3. Die Blutglukose war bei allen Kindern normal. 9 Kinder wiesen ein erhöhtes Serum-Insulin > 17 mU/l auf. 14 Kinder hatten erhöhte Triglyceride > 110 mg/dl und 99 Kinder hatten ein für das Alter erhöhtes Gesamtcholesterin > 150 bzw. 160 mg/dl (LDL-Cholesterin erhöht bei 42, HDL-Cholesterin erniedrigt bei 19 Kindern). D.h bei fast 2/3 der Kinder bestand eine Hypercholesterinämie.

Schlussfolgerung: Bereits zum jetzigen Zeitpunkt der Datenerhebung ist erkennbar, daß ein hoher Anteil der von uns untersuchten Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes im Kleinkindes- und Schulalter übergewichtig sind und eine Dyslipidämie aufweisen.

Literatur:

[1] Schäfer-Graf UM et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1745-50

P 306

Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Deutschland: Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP)

Schipf S.¹, Alte D.¹, Völzke H.¹, Friedrich N.¹, Haring R.¹, Lohmann T.², Nauck M.³, Felix S.B.⁴, Hoffmann W.⁵, John U.⁶, Wallaschofski H.³

¹EMA-Universität, Institut für Community Medicine, SHIP/Klinisch Epidemiologische Forschung, Greifswald, Germany, ²Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt, Medizinische Klinik, Dresden, Germany, ³EMA-Universität, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald, Germany, ⁴EMA-Universität, Klinik für Innere Medizin B, Greifswald, Germany, ⁵EMA-Universität,

Fragestellung: Internationale Studien zeigen nicht nur eine deutliche Zunahme der Prävalenz des Metabolischen Syndroms (MetSyn), sondern auch eine Verschiebung zu einem jüngeren Manifestationsalter. Bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzungen für Deutschland liegen derzeit nur aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 und der Kooperativen Gesundheitsforschung der Region Augsburg vor. Die bisher akzeptierten Konsensusleitlinien zur Definition eines MetSyn erfordern nüchtern gemessene Laborparameter, die in populationsbasierten Studien häufig nicht verfügbar sind. Ziel unserer Untersuchung war es, erstmals die Prävalenz des MetSyn in der Erwachsenenbevölkerung in einer populationsbasierten Studie mit nicht-nüchtern gemessenen Laborparametern zu beschreiben.

Methodik: Datengrundlage bildete die Study of Health in Pomerania mit 4310 Teilnehmern (Teilnahmerate 68,8%) im Alter von 20 bis 79 Jahren. Das MetSyn wurde, basierend auf NECP/ATP III Kriterien nach Modifikation der AHA/NHLBI 2004 und mit nicht-nüchtern gemessenen Laborparametern definiert. Drei von folgenden fünf Kriterien mussten erfüllt sein: (1) Taillenumfang ≥ 94 cm (M) bzw. ≥ 80 cm (F), (2) Spontanblutzucker von ≥ 8 mmol oder antidiabetische Therapie, (3) HDL-Cholesterin $< 1,03$ mmol/l (M) bzw. $< 1,29$ mmol/l (F), (4) Triglyzeride $\geq 2,3$ mmol/l oder lipidsenkende Therapie und (5) Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg oder antihypertensive Therapie. Die Auswirkungen der fehlenden Nüchternwerte auf die Prävalenzschätzungen wurden in einer Sensitivitätsanalyse getestet.

Ergebnisse: Insgesamt ergab sich eine gewichtete Prävalenz des MetSyn für Vorpommern von 25,2% (Frauen 20,1%, Männer 30,5%), wobei Frauen in allen Altersgruppen eine niedrigere Prävalenz aufwiesen als Männer. Zudem war eine altersabhängige Zunahme des MetSyn mit einer Prävalenz von 3,6% bzw. 6,3% bei 20-29 jährigen Frauen bzw. Männern gegenüber 44,7% bzw. 40,5% bei >70 jährigen Frauen bzw. Männern nachzuweisen.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse aus SHIP zeigen, dass jeder 4. Erwachsene in Nordostdeutschland ein MetSyn aufweist. Die Prävalenz des MetSyn ist höher als bisher angenommen, was prospektiv mit einer zunehmenden Krankheitslast und hohen Kosten für das Gesundheitssystem einhergehen wird. Es ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass bisherige Präventionsstrategien nicht ausreichend in Anspruch genommen werden und kritisch zu überdenken und der Risikoklientel entsprechend anzupassen sind. Zunehmend sind jüngere Altersgruppen betroffen, das Alter wird aber noch zu wenig bei der Identifizierung der Risikoklientel berücksichtigt. Das frühzeitige Erkennen sowie koordinierte, multimodale bevölkerungsbezogene Interventionen sind erforderlich, um der Zunahme des MetSyn und des epidemischen Ausmaßes der Adipositas entgegenzuwirken.

P 307

Zusammenhang zwischen Polymorphismen und Lebensstilfaktoren bei Adipositas: Ergebnisse aus der KORA Studie

Holzapfel C.^{1,2}, Grallert H.², Huth C.^{2,3}, Wahl S.², Fischer B.², Döring A.², Rückert I.M.², Hinney A.⁴, Hebebrand J.⁴, Wichmann H.E.^{2,3}, Hauner H.¹, Illig T.², Heid I.M.²

¹Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, Technische Universität München, München, Germany, ²Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie, Neuherberg, Germany, ³Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany, ⁴Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Rheinische Kliniken Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany

Fragestellung: Daten aus genomweiten Assoziationsstudien zeigen, dass genetische Varianten mit Adipositas assoziiert sind. Ziel der Studie war es in einer großen bevölkerungsbasierten Studie zu untersuchen, ob es neben der Assoziation mit dem Body Mass Index (BMI) sowie dem Körperfettanteil auch einen Zusammenhang zwischen diesen Genvarianten und Lebensstilfaktoren wie Ernährung und Bewegung gibt und ob diese Lebensstilfaktoren die Beziehung zwischen Genotyp und Körpergewicht beeinflussen.

Methodik: 14057 Personen (7080 Frauen, 6977 Männer) im Alter von 25 bis 74 Jahren aus der bevölkerungsbasierten Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) Studie wurden für zwölf Polymorphismen in adipositasrelevanten Genen (z.B. TMEM18, FTO, MC4R, SH2B1) genotypisiert. Die Ernährungsvariablen (Kohlenhydrat- und Fettscore) sowie die Daten zu

sportlicher Aktivität (Scores), Rauchverhalten und Alkoholkonsum basieren auf detaillierten Fragebögen. Für die statistische Auswertung wurden die Lebensstilvariablen dichotomisiert. Die Analyse erfolgte mittels Regressionsmodellen.

Ergebnisse: Das seltene Allel des Polymorphismus rs6548238 im TMEM18 Gen war mit einem niedrigeren BMI (-0.418 kg/m², p=1.22x10⁻⁸) und Körperfettanteil (-0.411 %, p=1.98x10⁻⁴) assoziiert. Der Polymorphismus rs9935401 im FTO Gen war mit einem höheren BMI (T Allel 0.290 kg/m², p=2.85x10⁻⁷) beziehungsweise Körperfettanteil (T Allel 0.300 %, p=4.75x10⁻⁴) assoziiert. Nach Korrektur für multiples Testen konnten für die weiteren analysierten Genvarianten keine signifikanten Ergebnisse beobachtet werden. Alle Lebensstilfaktoren waren signifikant mit dem BMI und dem Körperfettanteil assoziiert, zeigten aber nach Adjustierung für multiples Testen keine signifikante Assoziation mit den Genotypen. Die Mediatoranalyse ergab, dass die Lebensstilfaktoren den Zusammenhang zwischen Genotyp und BMI beziehungsweise Körperfett nicht beeinflussen. Für die geschlechtsspezifische Auswertung zeigten sich ähnliche Ergebnisse.

Schlussfolgerung: In einer großen bevölkerungsbasierten Studie konnte repliziert werden, dass Genvarianten in den Genen TMEM18 und FTO mit dem BMI und Körperfettanteil assoziiert sind, wobei diese Genotypen keinen Effekt auf die Lebensstilfaktoren zeigten. Ernährungs- und Bewegungsfaktoren beeinflussen die Beziehung zwischen Genotyp und BMI nicht. Es bleibt in weiteren Studien zu klären, auf welche Weise und durch welche Mechanismen und Parameter der genetische Hintergrund das Körpergewicht beeinflusst.

P 308

Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: Results from the Study of Health in Pomerania

Haring R.^{1,2}, Völzke H.¹, Felix S.B.³, Schipf S.^{1,2}, Dörr M.³, Roskopf D.⁴, Nauck M.², Schöfl C.⁵, Wallaschofski H.²

¹Ernst-Moritz-Arndt University, Institute for Community Medicine, Greifswald, Germany, ²Ernst-Moritz-Arndt University, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Greifswald, Germany, ³Ernst-Moritz-Arndt University, Department of Cardiology, Greifswald, Germany, ⁴Ernst-Moritz-Arndt University, Institute of Pharmacology, Greifswald, Germany, ⁵Friedrich-Alexander University, Division of Neuroendocrinology, Department of Neurosurgery, Erlangen-Nuremberg, Germany

Aim: The aim of this analysis was to determine whether low serum testosterone or dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels predict the development of metabolic syndrome (MetS) in men.

Methods: Data were obtained from the Study of Health in Pomerania (SHIP), a population-based prospective cohort of adults aged 20-79 at baseline. Analyses were conducted in 1004 men without baseline MetS, defined by National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) guidelines. Testosterone and DHEAS were categorized by age-specific quartiles. To assess the association between sex hormone levels and MetS relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated from Poisson regression models.

Results: After a median follow-up time of 5.0 years, 480 men (47.8%) had developed MetS. Testosterone levels decrease with increasing number of MetS components. Testosterone levels in the lowest quartile predicted MetS (RR 1.37, 95% CI 1.14-1.66), particularly among men aged 20 - 40 years (RR 2.03, 95% CI 1.28-3.23), whereas low DHEAS levels were not related to incident MetS after adjustment for age, smoking, alcohol consumption, physical activity, body mass index, and self-related health (RR 0.95; 95% CI 0.75-1.21).

Conclusions: Low levels of testosterone but not DHEAS predicted development of MetS in a population-based cohort of men. Assessment of testosterone in young and middle old men may allow early interventions in the general population.

P 309

Einfluß von Gewichtsreduktion auf das vaskuläre Risiko bei Präadipositas und Adipositas WHO I-III

Selhorst J.¹, Leweling H.², Hammes H.-P.¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, V. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany,

²Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, IV. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany

Fragestellung: Ziel der Studie war die Analyse von Parametern der Retinagefäße als Maß für vaskuläre Risikointervention in Beziehung zu diätetischer Gewichtsreduktion.

Die Analyse retinaler Blutgefäße eignet sich zur Risikobeurteilung von makrovaskulären Komplikationen. Generalisierte arterioläre Verengung (arterioläre/venuläre Ratio; AVR) und verminderte „neurovaskuläre Kopplung“ durch retinale Flickerprovokation (dynamische Gefäßanalyse; DVA) wurden untersucht. Die reduzierte AVR ist ein etablierter Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Apoplex. Retinale mikrovaskuläre Anomalien sind mit subklinischen, MRI-definierten Hirninfarkten unabhängige Risikofaktoren für Apoplexie.

Methodik: Wir untersuchten vor Beginn eines strukturierten Programms zur Gewichtsreduktion 27 konsekutive Teilnehmer mit Präadipositas (29,6%), Adipositas Grad 1 (40,8%), Grad 2 (14,8%), Grad 3 (14,8%) nach WHO (BMI $33,7 \pm 6,0$; $MW \pm SD$), Alter $46,7 \pm 6$ Jahre; 77,8% Frauen).

Ausschlusskriterien waren: Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, psychiatrische Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Hypo- oder Hyperthyreose, Myokardinfarkt, Hirninfarkt in der Anamnese. Die Retinengefäßanalysen erfolgten nach standardisierten Protokollen. Bei der statischen Analyse wurde eine papillenzentrierte digitalisierte Aufnahme nach der Formel von Hubbard und Parr analysiert und die AVR berechnet. Für die DVA wurde das Verfahren der chromatischen Flickerlichtprovokation zur Anregung der neurovaskulären Kopplung unter Verwendung der dynamischen Gefäßanalyse (IMEDOS™) verwendet. Der Blutdruck wurde automatisiert bestimmt. Die Nachuntersuchung adhärenter Probanden erfolgte nach neun Monaten.

Ergebnisse: Die initialen Gefäßanalysen ergaben bei 33,3% der Untersuchten eine pathologisch verminderte AVR $< 0,83$ ($0,83 \pm 0,06$). Die DVA war bei 74,1% der Untersuchten vermindert (arterielle Dilatation $< 4,1\%$): $2,5 \pm 2,4\%$. Eine arterielle Hypertonie (RRsyst > 130 mmHg und/oder RRdiast > 85 mmHg) bestand bei 74,1% der Probanden (RR 135 ± 15 mmHg/ 88 ± 11 mmHg). Eine kombinierte systolische und diastolische arterielle Hypertonie lag bei 48,1% vor. Nachbeobachtung nach neun Monaten: Adhärenz 48,1% (13/27), Gewichtsveränderung $-11,1\% \pm 5,3\%$. Gewichtsverlust von mehr als 10% führte bei 83,3% ($n=6$) der Probanden zu einer Verbesserung der retinalen Parameter AVR und DVA (vs. $< 10\%$ Gewichtsreduktion: AVR: 57,1%; DVA 28,6%; $n=7$). Die Veränderung des Blutdrucks (syst $-5,3\% \pm 11,5\%$; diast $-8,6\% \pm 13,9\%$) war nicht mit dem Grad der Gewichtsreduktion assoziiert.

Schlussfolgerungen: Die untersuchte Population wies zu Studienbeginn ein hohes vaskuläres Risiko auf, (74,1% endotheliale Dysfunktion, arterielle Hypertonie 74,1%). Gewichtsreduktion beeinflusst endotheliale Dysfunktion.

P 310

Reduktion von Fetuin-A-Spiegeln unter Gewichtsreduktion korreliert mit dem Rückgang von NASH-Parametern und ist unabhängig von der Insulinresistenz

Röder E.^{1,2}, Kaese V.¹, Merle T.¹, Hildebrand M.¹, Nawroth P.P.¹, Wolfrum C.², Rudofsky G.¹

¹Universität Heidelberg, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Heidelberg, Germany, ²ETH Zürich, IMSB, Zürich, Switzerland

Fragestellung: Fetuin-A/ α_2 -Heremans-Schmid Glycoprotein (AHSG) wird beim Menschen fast ausschließlich in der Leber synthetisiert und gilt als Marker einer nicht-alkoholischen Steatosis hepatis (NASH). Des Weiteren zeigen Daten eine Assoziation des Proteins mit Insulinresistenz und Diabetes. Wir analysierten die Beeinflussbarkeit von Fetuin-A bei starker Gewichtsreduktion vor und nach 12-wöchiger Fastenphase bei Patienten mit ausgeprägter Adipositas.

Methodik: Es wurden 21 adipöse Patienten (BMI vor Gewichtsreduktion: $41,1 \text{ kg/m}^2$) vor und nach 12-wöchiger Fastenphase von Oktober 2008 bis Februar 2009 eingeschlossen. In diesen wurde Fetuin-A (AHSG) im Plasma mittels ELISA und HOMA bestimmt sowie eine Bioimpedanz-Analyse (BIA) durchgeführt. Als statistisches Analyseverfahren wurde der Student-T-Test für gepaarte Stichproben verwendet und ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die Korrelation wurde nach Pearson berechnet. Hierfür wurde die Software von SPSS 11.0 verwendet.

Ergebnisse: Nach 12-wöchiger Fastenphase konnte bei allen Teilnehmern der Studie eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von $21,4 \text{ kg}$ (ΔBMI : $-7,2 \text{ kg/m}^2$) verzeichnet werden. In der BIA ergab sich hierfür eine Abnahme der reinen Fettmasse von durchschnittlich $16,4 \text{ kg}$. Unter den beobachteten Gewichtsveränderungen kam es zu einer signifikanten Reduktion der Fetuin-A-Spiegel von $381,5 \text{ } \mu\text{g/ml}$ auf $344,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ($p < 0,001$). Als Marker der Fettleber wurden GPT, γGT und Triglyzeride gemessen, welche von 38 U/L auf 29 U/L ($p = 0,09$), von 44 U/L auf 23 U/L ($p < 0,001$), bzw. von 181 mg/dl auf 113 mg/dl ($p = 0,001$) fielen. Dabei zeigten die Reduktion der Fetuin-A-Werte eine deutliche Korrelation mit dem Rückgang der NASH-Parameter (γGT : $r = 0,371$; $p = 0,13$; Triglyzeride: $r = 0,460$; $p = 0,05$)

In einer Subgruppenanalyse mit Patienten von nur geringer Insulinresistenz ($\text{HOMA} \leq 4$) konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Fetuin-A-Werte von 400,7 $\mu\text{g/ml}$ auf 354,6 $\mu\text{g/ml}$ festgestellt werden ($p = 0,01$). Des Weiteren konnte weder eine Korrelation zwischen den basalen Fetuin-A-Werten und des initialen HOMA-Index ($r = 0,018$; $p = 0,94$) noch eine Korrelation zwischen Abnahme des HOMA-Indexes und des Fetuin-A-Wertes unter Gewichtsreduktion nachgewiesen werden ($r = 0,011$; $p = 0,97$).

Schlussfolgerung: Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass Fetuin-A-Werte bei Gewichtsreduktion signifikant gesenkt werden können und somit auf eine Verbesserung der NASH hinweisen. Diese Senkung scheint unabhängig von einer Verbesserung der Insulinresistenz zu sein, da sie auch bei adipösen Patienten ohne ausgeprägte Insulinresistenz nachweisbar ist und keine Korrelation zwischen Fetuin-A und Insulinresistenz nachzuvollziehen ist.

P 311

Verbesserung der Endothelfunktion nach massiver Gewichtsreduktion bei Patienten mit Adipositas

Rudofsky G.¹, Röder E.¹, Maimer A.¹, Schieber C.¹, Schilling T.¹, Nawroth P.P.¹, Wolfrum C.²

¹Universität Heidelberg, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Heidelberg, Germany, ²ETH Zürich, IMSB, Zürich, Switzerland

Fragestellung: Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen tragen zu einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Adipositas bei. Als initiales Stadium der Arteriosklerose wird die endotheliale Dysfunktion angesehen. Wir untersuchten, ob eine massive Gewichtsreduktion bei Patienten mit ausgeprägter Adipositas die bereits bestehende geschädigte Gefäßfunktion positiv beeinflussen kann.

Methodik: Es wurden 21 adipöse Patienten (BMI vor Gewichtsreduktion: 41,1 kg/m^2) vor und nach 12-wöchiger Fastenphase (FP) von Oktober 2008 bis Februar 2009 eingeschlossen. Als klinisches Messverfahren der Gefäßfunktion wurde die digitale Pulsvolumenanalyse mittels Pulstrace PCA 2 verwendet und als biochemische Marker asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) und soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) analysiert. Als statistisches Analyseverfahren wurde der Student-T-Test für gepaarte Stichproben verwendet und ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen.

Ergebnisse: Nach 12-wöchiger FP konnte bei den Teilnehmern der Studie eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 21,4 kg (ΔBMI : -7,2 kg/m^2) verzeichnet werden. Unter der Gewichtsreduktion kam es zu einer signifikanten Verbesserung sowohl in den klinischen Funktionstests als auch in den biochemischen Markern. In der Messung vor Gewichtsreduktion war die endotheliale Funktion deutlich eingeschränkt. Entsprechend war nur ein geringer Abfall des Reflektionsindex (RI) nach Salbutamolgabe zu verzeichnen (RI_{Ruhe} : 66,3 %, RI_{Salb} : 65,3 %, $p = 0,73$). Dies besserte sich deutlich am Ende der FP nach erfolgter Gewichtsreduktion (RI_{Ruhe} : 69,8 %, RI_{Salb} : 64,0 %, $p = 0,002$). Ebenfalls war ein Rückgang der arteriellen Steifigkeit von $\text{SI}_{\text{prä FP}}$: 7,8 m/s auf $\text{SI}_{\text{post FP}}$: 6,8 m/s zu verzeichnen ($p = 0,02$). In der Analyse der biochemischen Marker zeigte sich ein Abfall bei ADMA von 0,47 $\mu\text{mol/L}$ auf 0,42 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,002$) und bei sICAM von 276 ng/ml auf 236 ng/ml ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: An Hand der erhobenen Daten ist ersichtlich, dass eine signifikante Gewichtsreduktion bei Patienten mit Adipositas die anfangs gestörte Gefäßfunktion wieder normalisieren kann. Mit der Verbesserung der arteriellen Steifigkeit weist dies nicht nur auf eine funktionelle, sondern viel mehr auch auf eine strukturelle Verbesserung des Gefäßes hin.

P 312

Einfluß von Pioglitazon und Ramipril auf die chronisch systemische Inflammation und den Bluthochdruck bei nicht-diabetischen Patienten - Ergebnisse der PIOace Studie

Pfützner A.¹, Hanefeld M.², Musholt P.B.¹, Afzal Dehkordi L.¹, Baurecht W.³, Kleine I.⁴, Fuchs W.⁴, Forst T.¹

¹IKFE - Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany, ²GWT, Dresden, Germany, ³Acromion, Frechen, Germany, ⁴Takeda Pharma, Aachen, Germany

Eine Auswirkung der Insulinresistenz ist die Steigerung der viszeralen Adipogenese. Die damit verbundene Hormonsekretion trägt zur Pathogenese des Bluthochdrucks bei und erhöht die vaskuläre chronisch systemische Inflammation. Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluß von Pioglitazon (PIO) und/oder Ramipril (PIRA/RAM) auf die chronisch systemisch Inflammation und den Bluthochdruck bei nicht-diabetischen Patienten zu erfassen.

In die Wirksamkeitsanalyse dieser placebo-kontrollierten prospektiven doppel-blinden randomisierten parallelen Studie konnten 149 Patienten eingeschlossen werden (77 Frauen, 43 Männer, Alter(MW±Std): 60±9 J., BMI: 30,4±4,7 kg/m², Dauer des Hochdrucks: 9±8 J.). Sie erhielten über 12 Wochen (mit Titration) entweder 30/45 mg PIO, 2.5/5 mg RAM oder deren Kombination, Zu Beginn und am Ende der Studie wurden folgende Parameter gemessen: diastolischer und systolischer Blutdruck, hsCRP, Adiponektin, HOMA-IR.Score, MMP-9, MCP-1, und P-Selectin. Eine Reduktion des hsCRP wurde mit PIO (-0,89 ± 1,98 mg/l; -25 %) und PIRA (-0,43 ± 2,23 mg/l, -19 %) beobachtet während der Marker unter RAM anstieg (0,55 ± 2,16 mg/l; +20 %, p< 0,05 vs. PIO und PIRA). Im 24h Blutdruckprofil fand sich ein Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdrucks unter PIO und RAM, während unter PIRA ein Abfall beobachtet wurde (p< 0,05 vs. PIO). Verbesserungen der Insulinresistenz und anderer Biomarker für die chronisch systemische Inflammation ließen sich nur im PIO und im PIRA Arm, während RAM alleine zu keiner Verbesserung führte (PIO/RAM/PIR: HOMA-IR: -0,78 ± 1,39 (-22%)/ +0,15 ± 1,03 (+14%)/ -1,44 ± 2,83 (-18%); Adiponektin: 8,51 ± 5,91 (+142 %)/ 0,09 ± 2,63 (+12%)/ 8,86 ± 6,37 mg/l (+160%); MMP-9: -48 ± 127 (-12 %)/ -1±224 (0 %)/ -60 ± 210 ng/ml (-13 %), p< 0,05 für RAM vs. PIO oder PIRA). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei MCP-1 und P-Selectin. Bei im Wesentlichen vergleichbaren Blutdruckwerten fand sich in dieser Studie eine signifikante Reduktion von Parametern des Arteriosklerosisikos nur dann, wenn gleichzeitig eine effektive Insulinresistenztherapie durchgeführt wurde. Unsere Ergebnisse weisen auf eine Bedeutung der Therapie der vaskulären Insulinresistenz zur Reduktion der chronisch systemischen Inflammation bei nicht-diabetischen Hochdruckpatienten hin.

P 313

Metabolischer Response von langsam absorbierten Kohlenhydraten bei Diabetes Mellitus

Ang M.¹, Borsch C.², Kunz C.², Linn T.¹

¹Universitätsklinikum Giessen, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Clinical Research Unit, Giessen, Germany, ²Universität Giessen, Institut für Ernährungswissenschaft, Giessen, Germany

Fragestellung: Kohlenhydrate mit niedrigem glykämischen Index sind für die Stoffwechselkontrolle bei Patienten mit Diabetes von Bedeutung. Isomaltulose, ein Saccharose-Isomer, wird im Dünndarm langsamer gespalten als Saccharose^[1]. Ziel der Studie ist die Wirkung von Isomaltulose auf den Glucose-Metabolismus zu untersuchen.

Methodik: *Oraler Glukose-Test.* In einer randomisierten Crossover-Studie wurde die Wirkung einer Bolusgabe von 75 g Isomaltulose auf postprandiale Glukose und Insulin untersucht, und diese mit der von Saccharose bei 10 Patienten mit Typ-2 Diabetes verglichen.

Glukose-Clamp-Test. Zehn weitere Patienten wurden in der randomisierten Crossover-Studie einbezogen. Die Bolusgabe der Disaccharide wurde mit einem Glukose-Clamp-Test kombiniert. Durch konstante Insulin- und variable Glukoseinfusionsrate (GINF) wurde die plasmatische Glukosekonzentration bei 90 mg/dL unter der Bolusgabe von 75 g Isomaltulose oder Saccharose konstant gehalten. Zur Messung der Glukosekinetik wurde 6,6-²H₂-Glukose-Infusion eingesetzt^[2,3].

Ergebnisse: *Oraler Glukose-Test.* Nach 3-stündiger Aufnahme von Isomaltulose war die Zeit zum Erreichen der höchsten Blutglukosewerte im Vergleich zu Saccharose um 33 Minuten verzögert (P = 0,007). Die höchste Glukosekonzentration nach Bolusgabe von Isomaltulose war signifikant niedriger als die von Saccharose (196 ± 16 vs. 230 ± 24 mg/dL; P = 0,029). Dabei wurde kein signifikanter Unterschied bei den inkrementalen AUC (Area Under the Curve)-Werten von Glucose gefunden, aber die inkrementale AUC des Insulins war durchschnittlich 35% niedriger als die von Sukrose (P = 0,009).

Glukose-Clamp-Test. Die GINF fiel zunächst nach 75 Minuten auf den Nadirpunkt ab (von 2,37 ± 0,76 zu 0,23 ± 0,17 mg/kg/min) und kehrte 2 Stunden nach Saccharose-Aufnahme zum Ausgangswert zurück. Für Isomaltulose wurde die längere Absorptionszeit bestätigt, da GINF in dieser Zeit nur 32% des Ausgangswerts erreichte. Dementsprechend war die durchschnittliche Glukose-Erscheinungsrate (Ra Glukose) innerhalb von 90 Minuten nach der Isomaltulose-Aufnahme niedriger (P = 0,022), allerdings nach 150 Minuten unterschied sie sich nicht signifikant. Die gesamte hepatische Glukoseproduktion von 0-90 Minuten nach der Isomaltulose-Gabe war um 47,6 ± 19,3% geringer als nach Gabe von Saccharose (P = 0,019).

Schlussfolgerung: Isomaltulose wird im Vergleich zu Saccharose zwar im Dünndarm langsamer absorbiert, sie wird aber wie Saccharose vollständig abgebaut. Die hepatische Glukoseproduktion wird zeitabhängig stärker unterdrückt.

Reference:

[1] Lina BA, Jonker D, Koziarowski G, Food Chem. Toxicol. 2002, 40(10), 1375-81.

[2] Ludvik B, Nolan JJ, Roberts A, Baloga J, Joyce M, Bell JM, Olefsky JM, J Clin Invest. 1997, 100(9),

2354-61.

[3] Finegood DT, Bergman RN, Vranic M, Diabetes. 1987, 36(8), 914-24.

P 314

Different insulinotropic effects of GLP-1 and GIP before and during an IVGTT with/ without systemic DPP4 inhibition in Wistar rats.

Berg S.¹, Heinke P.², Salzsieder E.², Kohnert K.², Freyse E.-J.¹

¹Institut für Diabetes 'Gerhardt Katsch', Präklinik, Karlsburg, Germany, ²Institut für Diabetes 'Gerhardt Katsch', Karlsburg, Germany

Background: Data on insulinotropic potency of GLP-1 and GIP are controversial and systematic investigations are missing. We had performed glucose and insulin measurements in rats receiving placebo (P), 1, 2, 4 and 8 nmol/kg GIP and 4 and 8 nmol/kg b.w. GLP-1 5 min before an IVGTT. The GLP-1 dose of 4.0 nmol/kg b.w. produced an insulinotropic effect comparable to that of 2.0 nmol/kg b.w. GIP - I-AUC_{0-25min}: 179±76* vs. 164±63* ng·min·ml⁻¹ (*p<0.05 vs. P). The glucose efflux was less effective after GLP-1 administration. Generated data in the tests could be influenced by a) early insulin liberation and b) action of systemic DPP4 activity. The effects of both these components should be investigated more in detail.

Methods: a) Catheterized Wistar rats were injected with P, 4.0 nmol/kg GLP-1 ((7-36) amide; Neo MPS; Strasbourg, France) and 2.0 nmol/kg GIP (Probiobdrug AG, Halle/Saale, Germany). Incretins were injected at 0 min. Arterial blood for blood glucose (BG) and plasma insulin (I) were taken (-5, 0 min and at 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20 min). Reactive (r) and absolute (a) G- and I- AUC_{0-20min} was calculated

b) DPP4 inhibitor was injected at -20 min (dose: 30 µmol/kg), the respective incretin at -5 min and the IVGTT (0.4 g glucose/kg) at ± 0 min. G- and I- AUC_{0-25min}, insulinogenic Index il (quotient of insulin and blood glucose area (mg/mmol)) and glucose efflux K_G (%/min; Conard (1995)) were calculated from IVGTT. To compare treatment groups with the control, the two-tailed t-test with Bonferroni-Holm correction was chosen. Within-group changes were tested by t-test, a *p<0.05 was considered significant.

Results: a) Both GLP-1 and GIP induced an insulin increase under basal blood glucose -GLP-1: rI-AUC 10.6±6.0*, aI-AUC 16.9±4.1* ng·min·mL⁻¹; GIP: rI-AUC 8.8±3.4*, aI-AUC 16.5±4.7* ng·min·mL⁻¹. 33.9 % and 34.5 % of insulin increase occurred within 3 min in both the tests. rG-AUC was unchanged after 4 nmol/kg GLP-1 vs. P (10.1±6.2 vs. 4.6±4.1 mmol·min·L⁻¹) but declined after 2 nmol/kg GIP (-1.7±4.2 mmol·min·L⁻¹).

b) DPP4 inhibitor declined always plasma DPP4 activity to 25-20 %. 2 nmol/kg GIP improved more efficient than 4 nmol/kg GLP-1 glucose tolerance (GIP: rG-AUC: 25±26, aG-AUC: 159±32.5*; GLP-1: rG-AUC: 65±30, aG-AUC: 204±33; P: rG-AUC: 48±12, aG-AUC: 184±17 mmol·min·L⁻¹), insulin response (GIP: rI-AUC: 76±53, aI-AUC: 140±41*; GLP-1: rI-AUC: 62±19, aI-AUC: 71±25; P: rI-AUC: 47±19, aI-AUC: 54±22 ng·min·mL⁻¹), il (GIP: 0.88±0.19*; GLP-1: 0.34±0.10; P: 0.29±0.11 mg/mmol) and glucose efflux K_G (GIP: 22.0±5.5; GLP-1: 10.1±2.0*; P: 15.4±1.5 %/min).

Conclusions: Both, 4 nmol/kg GLP-1 and 2 nmol/kg GIP induce an early insulin increase under basal conditions in healthy Wistar rats. Only the incretin GIP exerts a blood glucose decline. The plasma DPP4 activity on GLP-1 and GIP for a short time may not explain the different insulinotropic potency of GLP-1 and GIP in the IVGTT in rats and especially not the great difference in glucose efflux.

P 315

Anwendung des Karlsburger Diabetes-Management Systems KADIS® im DIABETIVA® Programm: Einfluss auf die Variabilität von kontinuierlich gemessenen Glukosetagesprofilen

Last K.^{1,2}, Augstein P.¹, Heinke P.¹, Vogt L.³, Kohnert K.-D.¹, Heuzeroth V.⁴, Salzsieder E.¹

¹Institut für Diabetes 'Gerhardt Katsch', Karlsburg, Germany, ²Kreiskrankenhaus, Wolgast, Germany, ³Diabetes Service Center Karlsburg, Karlsburg, Germany, ⁴BKK TAUNUS, Frankfurt/Main, Germany

Fragestellung: In einer Zwischenauswertung des DIABETIVA®-Programms wurde untersucht, ob die Anwendung des Expertensystem KADIS® einen Einfluss auf die Glukosevariabilität von Blutzuckertagesprofilen (BZP) bei Diabetikern hat.

Hintergrund: Mit DIABETIVA® bietet die BKK TAUNUS eine Unterstützung für die Diabeteseinstellung ihrer Versicherten an, indem mit KADIS® unter Nutzung von Selbstkontrolldaten und kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM) Vorschläge für eine Leitlinien-gerechte

Diabetestherapie erstellt und diese den beteiligten Ärzten übersandt werden. Etablierter Langzeitparameter für die Qualität der Stoffwechseleinstellung ist der HbA_{1c}. Er erlaubt jedoch keine Aussage über die Glukosevariabilität an einzelnen Tagen, so dass Patienten mit vergleichbarem HbA_{1c} sehr unterschiedliche BZTs haben können.

Methodik: Zur Quantifizierung der Variabilität in CGM-Profilen wurden die Parameter mittlere Sensorglukose (MSG), MAGE, Standardabweichung und Range der Sensorglukose sowie die Zeit ober- und unterhalb des Zielbereiches von 3,9 - 8,9 mmol/l bestimmt. Alle Parameter sind über die jeweils 3 gemessenen CGM-Einzelprofiltage gemittelt. Die Daten werden als Mittelwerte \pm SD bzw. Median (Interquartilbereich) dargestellt.

Ergebnisse: Nach 20 Monaten DIABETIVA® waren 538 Versicherte eingeschrieben. Bei 150 Versicherten lagen 2 CGM im Abstand von 12 Monaten vor und es konnte so vergleichsweise die Glukosevariabilität bei Anwendung oder Ablehnung der KADIS®-Vorschläge bewertet werden. Bei KADIS®-Anwendung konnte der HbA_{1c} von $7,2 \pm 0,9$ % auf $6,6 \pm 0,7$ % ($p < 0,001$) gesenkt werden. Ebenso sank die MSG von $7,7 \pm 1,6$ mmol/l auf $7,2 \pm 1,2$ mmol/l ($p = 0,047$). Im Vergleich dazu stieg der HbA_{1c} bei Ablehnung von $6,7 \pm 0,9$ % auf $6,9 \pm 0,9$ % an ($p < 0,007$). Die MSG blieb nahezu unbeeinflusst ($7,7 \pm 1,6$ vs. $7,8 \pm 1,5$ mmol/l). Bei KADIS®-Anwendung sank die Hyperglykämiezeit von 4,1 (1,1 - 9,2) auf 3,7 (1,3 - 7,1) Stunden. Bei KADIS®-Ablehnung war die Tendenz gegenläufig: 4,6 (2,0 - 10,0) vs. 5,1 (1,9 - 7,5) Stunden. Die Fläche unter der Kurve im hyperglykämischen Bereich konnte bei den KADIS®-Anwendern von 345 (51 - 1216) auf 256 (38 - 592) mmol/l•min ($p < 0,064$) gesenkt werden. Im Vergleich dazu gab es bei den Ablehnern der KADIS®-basierten Vorschläge einen tendenziellen Anstieg von 316 (93 - 970) auf 369 (38 - 592) mmol/l•min (n.s.). Hinsichtlich der Dauer und der Flächen unterhalb des Zielbereiches sowie den Variabilitätsparametern Range und Standardabweichung des CGM-Profiles sowie MAGE ergaben sich keine Veränderungen in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum hinweg.

Schlussfolgerung: Die Versicherten im DIABETIVA®-Programm profitierten von einer signifikanten Abnahme des HbA_{1c}, der MSG sowie der Hyperglykämie bei Umsetzung der KADIS®-basierten Empfehlungen zur Therapieoptimierung. Hinsichtlich der Effekte auf Parameter der Glukosevariabilität konnte bei der geringen Probandenzahl bislang nur tendenziell eine Verbesserung aufgezeigt werden.

P 316

Medical acceptance of decision support as tool for diabetes management depends on HbA_{1c} at baseline

Augstein P.¹, Vogt L.², Kohnert K.-D.¹, Heinke P.¹, Heuzeroth V.³, Salzsieder E.¹

¹Institut für Diabetes 'Gerhardt Katsch', Karlsburg, Germany, ²Diabetes Service Center Karlsburg, Karlsburg, Germany, ³BKK TAUNUS, Frankfurt/Main, Germany

Background and aim: The Diabetiva® program launched 2006 by the German insurance company BBK TAUNUS offers continuous glucose monitoring (CGM) and decision support generated by the Karlsburg diabetes management system KADIS® to their insured diabetics. Diabetiva® is open for diabetics with cardiovascular risk and focuses on improvement of routine out-patient diabetes care according to the guidelines of the German Diabetes Association. We addressed the question, whether acceptance of decision support and metabolic outcome differs between general practitioners (GP) and diabetes specialists (DSP) involved in the Diabetiva® program.

Materials and methods: The Diabetiva® timeline includes an annual CGM followed by decision support for therapy optimization and quarterly medical check-up including HbA_{1c} detection. Patients with two CGM readings (n=150) were retrospectively analyzed for acceptance of the KADIS®-based decision support by the GP/DSP using a questionnaire and the outcome of the Diabetiva® program, with HbA_{1c} as primary outcome parameter.

Results: After running Diabetiva® for 20 months 538 insured diabetics (95.9 % Type 2 diabetes) were enrolled and had received 727 CGMs. 150 diabetics had two readings 12 months apart. Patients were cared for by 276 GPs and 40 DSPs. Approximately 67 % of physicians accepted KADIS® as patient-focused support to optimize diabetes therapies; 36 % used the therapeutic regimes without changes and 31 % used slight modifications. Thirty percent did not accept KADIS®-based decision support. Logistic regression revealed that KADIS® acceptance was dependent on HbA_{1c} at baseline ($p < 0.05$). GP or DSP or type of therapy had no significant influence whether on acceptance nor on outcome parameters. Multiple regression analysis revealed that HbA_{1c} and secondary outcome parameters 20 months after enrolment into Diabetiva® depends only from acceptance of KADIS® and from HbA_{1c} at baseline ($p < 0.001$). Again, GP or DSP type of therapy, age, onset of diabetes, BMI, and gender had no significant influence on the outcome parameters. If KADIS® was accepted for routine diabetes care

HbA1c could be decreased (HbA1c at baseline < 6.5: -0.11 ± 0.05 %, $p=0.04$; 6.5 - 7.5: -0.47 ± 0.09 %, $p < 0.001$; > 7.5%: -0.97 ± 0.13 %, $p < 0.001$), whereas if KADIS® was declined the impact of Diabetiva® was diminished (HbA1c at baseline < 6.5: $+0.40 \pm 0.010$ %, $p < 0.001$ %; 6.5 - 7.5: $+0.17 \pm 0.10$ %, n.s.; > 7.5%: -0.29 ± 0.40 %, n.s.).

Conclusion: Decision support is accepted by GPs and DSPs especially for diabetics with elevated HbA1c. KADIS® in combination with continuous glucose monitoring and telemedicine-based communication can be a useful tool for providing effective management of diabetes.

P 317

Genetic basis of obesity and diabetes in a polygenic mouse model: Isolation and characterisation of a major quantitative trait locus on chromosome 1 by haplotype mapping and introgression into a lean strain

Vogel H.¹, Nestler M.¹, Rüschemdorf F.², Block M.-D.¹, Tischer S.¹, Kluge R.¹, Schürmann A.¹, Joost H.-G.¹, Scherneck S.¹

¹German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Pharmacology, Nuthetal, Germany, ²Max Delbrück Centre for Molecular Medicine, Berlin-Buch, Germany

Background and aims: The New Zealand obese (NZO) mouse strain presents a metabolic syndrome of obesity, insulin resistance, and diabetes. We used NZO mice to identify and isolate chromosomal segments associated with these traits.

Methods: NZO mice were intercrossed with the diabetes-resistant C57BL/6J (B6) strain and with a congenic substrain carrying a diabetogenic QTL from SJL (B6.SJL-*Nidd/SJL*). In male and female NZOB6F2 progeny, body weight, body fat, lean mass, and blood glucose were monitored, and linkage with genotypes of 121 polymorphic markers covering the whole mouse genome was tested.

Results: Obesity and hyperglycaemia in the intercross population was predominantly due to a major QTL on chromosome 1 (*Nob3*; LOD score in females 12.5, 12.1, 6.5 for body weight, body fat, and blood glucose, respectively), producing a difference between genotypes of 13 g of body weight and 12 g of body fat. Introgression of *Nob3* into B6 generated congenic lines with significantly higher body weights than the control strain. LOD-score curves (maxima at 40 and 70 cM) and weight characteristics of the congenic lines suggested that at least 2 different genes were responsible for the effect of the QTL. Haplotype mapping of the distal part of the introgressed segment reduced the critical region of the QTL to 31 Mbp containing the potential candidates *Nr1i3*, *Apoa2*, *Atp1a2*, *Prox1*, and *Hsd11b1*. *Nob3* produced significant hyperglycaemia in males of an F2 progeny generated with B6.SJL-*Nidd/SJL* carrying the diabetogenic *Nidd/SJL* allele. Additional diabetogenic QTL were identified on chromosome 13 and 15; in combination with *Nob3* and *Nidd/SJL*, these QTL produced severe, early onset hyperglycaemia in a line derived from the intercross population.

Conclusions: We conclude that 4 major diabetogenic/adipogenic QTL are sufficient to produce severe hyperglycaemia on a B6 background, and that *Nob3* is a prime target for identification of a novel diabetes gene.

P 318

Hohe intrafamiliäre phänotypische Variabilität bei *HNF-1β* Genmutationen für den mono-genen β-Zell Diabetes mellitus mit extrapankreatischen Manifestationen (RCAD, MODY 5)

Holton A.¹, Engelsberger I.², Kleinle S.¹, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C.¹

¹MVZ Humane Genetik, München, Germany, ²Städtisches Klinikum München GmbH Klinikum Schwabing, München, Germany

Hintergrund: Heterozygote Mutationen im *HNF-1β* Gen können die Ursache für Diabetes mellitus (DM), urogenitale Fehlbildungen, renale Dysplasien, Zystennieren und Genitalfehlbildungen sein. Diese multisystemische Erkrankung wird als renal cysts and diabetes (RCAD) bzw. als maturity onset of diabetes of the young type 5 (MODY 5) bezeichnet. Die klinische Variabilität ist sehr groß und noch wenig verstanden.

Ziel: Unser Ziel war es Individuen mit einer klinischen Implikation und einer auffälligen Familienanamnese für einen monogenen β-Zell Diabetes auf Mutationen im *HNF-1β* Gen zu untersuchen.

Methodik: Untersuchung auf *HNF-1β* Genmutationen durch direkte Sequenzierung und auf Deletionen mit Hilfe der Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification-Methode bei fünf Individuen aus zwei Familien.

Ergebnisse: Familie A: Die Indexpatientin hat eine linksseitige Beckenriere mit einer kleinen Zyste, sowie wiederholt erhöhte Blutzuckerspiegel. Ihre Mutter hat seit ihrem 39. Lebensjahr einen DM, ebenso wie ihre beiden Onkel mütterlicherseits. Die Sequenzanalyse bei der Indexpatientin ergab eine heterozygote missense Mutation (c.692T>A, p.Met231Lys). Diese Mutation konnte in heterozygoter Konstellation auch bei der Mutter sowie dem gesunden 18-jährigen Bruder nachgewiesen werden. Sie ist unseres Wissens bisher nicht in der Literatur beschrieben. Aufgrund der gehäuften Fälle von Diabetes in der mütterlichen Familie und der Nierenfehlanlage der Indexpatientin ist die Pathogenität der Genveränderung anzunehmen.

Familie B: Der 12-jährige Indexpatient hat einen insulinpflichtigen DM. Ein autoimmunes Geschehen wurde ausgeschlossen. Es bestand der Verdacht auf einen DM MODY Typ 2 oder 3. Seine Mutter hat einen Uterus bicornis. Ihr oraler Glucosetoleranztest war leicht auffällig. Die weitere Familienanamnese war unauffällig. Die MLPA Analyse ergab bei beiden eine heterozygote Deletion des gesamten *HNF-1 β* Gens. Eine Gendeletion des *HNF-1 β* Gens ist bereits als pathogene Mutation bei Patienten mit RCAD/MODY 5 in der Literatur beschrieben.

Schlussfolgerung: Heterozygote Mutationen des *HNF-1 β* Gens führen innerhalb einer Familie zu einer phänotypischen Variabilität von RCAD/MODY 5. Falls bei Patienten ein Verdacht auf einen monogenen β -Zell DM vorliegt, sollte man immer auch eine RCAD/MODY 5 Erkrankung (*HNF-1 β* Genmutationen) in Erwägung ziehen, insbesondere beim gleichzeitigen Auftreten von urogenitalen Fehlbildungen und/oder Nierenabnormalitäten in der Familie. Wir empfehlen auch nicht betroffene Familienmitglieder der Indexpatienten auf *HNF-1 β* Genmutationen zu untersuchen, damit bei positivem Befund regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen zu Leber-, Nieren- und exokriner Pankreasfunktion sowie eine Blutzuckerkontrolle erfolgen können.

P 319

Bedeutung der AMPK für die Stimulus-Sekretions-Kopplung von Beta-Zellen

Noack K.¹, Krippeit-Drews P.¹, Düfer M.¹, Drews G.¹

¹Universität Tübingen, Pharmazeutisches Institut, Pharmakologie, Tübingen, Germany

Fragestellung: Die AMP-aktivierte Proteinkinase, AMPK, reguliert den zellulären Energiehaushalt unter anderem über Adaption ATP-produzierender und -verbrauchender Prozesse. Da die Insulinsekretion pankreatischer Beta-Zellen maßgeblich durch die Nukleotidkonzentration bestimmt wird, wird ein Einfluss der AMPK auf die Funktion der Beta-Zellen vermutet.

Es wurde untersucht, inwiefern die Aktivierung der AMPK mittels AICAR (Aminoimidazolcarboxamidribonucleosid) die Stimulus-Sekretions-Kopplung der Beta-Zelle beeinflusst.

Material und Methoden: Die Insulinsekretion wurde an murinen Inseln in Steady-State-Inkubationen gemessen, Insulin wurde mittels Radioimmunassay detektiert. Ionenströme und Membranpotential von Beta-Zellen wurden in Patch-Clamp-Experimenten ermittelt, das mitochondrielle Membranpotential und die cytosolische Calciumkonzentration $[Ca^{2+}]_c$ wurden fluoreszenzoptisch bestimmt. In allen Versuchen wurde AICAR (500 μ M) verwendet.

Ergebnisse: AICAR verstärkt die glucoseinduzierte Insulinsekretion (8, 10 und 15 mM Glucose) *in vitro* signifikant (n=5-10), zeigt jedoch keine Wirkung in 3 und 6 mM Glucose (n=6-14). In 6 mM Glucose (G6) bewirkt AICAR in 5 von 10 Versuchen eine Erhöhung von $[Ca^{2+}]_c$. In mit G15 stimulierten Beta-Zellen nimmt $[Ca^{2+}]_c$ in allen untersuchten Zellen zu. Die Fläche unter der Kurve für $[Ca^{2+}]_c$ steigt dabei um $100\% \pm 32\%$ (n=8; $P \leq 0,05$). Damit korreliert, dass AICAR die elektrische Aktivität stimulierter Beta-Zellen (G15) verstärkt. Der Anteil der Burstphasen pro Zeiteinheit steigt von $49 \pm 5\%$ auf $75 \pm 9\%$ (n=5; $P \leq 0,05$). Der K_{ATP} -Strom nimmt bei Zugabe von AICAR ab: bei einer geringen Konzentration von Diazoxid (20-40 μ M) in G15 wird als Antwort auf einen Spannungssprung von 10 mV ein K_{ATP} -Strom von 5.8 ± 0.7 pA gemessen. Unter AICAR beträgt dieser noch 4.4 ± 0.9 pA (n=4; $P \leq 0,05$). Parallele Messungen des Membranpotentials zeigen eine Depolarisation von -61 ± 3 mV auf -57 ± 2 mV durch AICAR (n=5; $P \leq 0,05$). Eine direkte Wirkung auf den K_{ATP} -Kanal kann durch Einzelkanalmessungen ausgeschlossen werden (n=5). Ebenso bewirkt AICAR keine Veränderung im mitochondriellen Membranpotential, welches mit der mitochondriellen ATP-Produktion korreliert (n=4).

Schlussfolgerungen: Wir konnten zeigen, dass der AMPK-Aktivator AICAR über einen Eingriff in die Stimulus-Sekretions-Kopplung die glucoseinduzierte Insulinsekretion verstärkt. Wir vermuten, dass dies auf eine Erhöhung der zellulären ATP-Konzentration zurückzuführen ist. Da zudem bereits günstige Effekte der AMPK auf Glucoseutilisation und Fettstoffwechsel beschrieben wurden, stellt die Aktivierung der AMPK eine interessante Therapiestrategie für die Behandlung des Diabetes mellitus dar.

P 320

Ein neues Zellmodell zur Charakterisierung von Aktivatoren der GLUT4 Translokation

Baus D.¹, de Hoop M.², Dittrich W.², Heermeier K.², Tennagels N.¹

¹Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, TD Metabolismus, Frankfurt, Germany, ²Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Germany

Die Insulin-abhängige Translokation des Glukose-Transporters GLUT4 an die Plasmamembran ist ein zentrales Element der Insulinwirkung in Fett- und Muskelzellen. Dieses Schlüsselereignis findet bei vielen Diabetespatienten des Typs 2 nur noch eingeschränkt statt und liefert somit einen Angriffspunkt für therapeutische Ansätze. Gesucht werden Substanzen, die die Translokation von GLUT4 an die Plasmamembran erhöhen und somit die Glukose-Aufnahme steigern. Zur Identifizierung und Charakterisierung solcher Wirkstoffe finden verschiedene Muskel- oder Fettzellsysteme ihre Anwendung, dabei wird entweder die Translokation des Transporters an die Plasmamembran durch Antikörpernachweis oder die gesteigerte Aufnahme radioaktiver Glukose untersucht. Nachteile dieser Verfahren sind hohe Kosten und Zeitaufwand sowie eine große Variabilität bei geringer Reproduzierbarkeit aufgrund notwendiger Zelldifferenzierung.

Hier beschreiben wir die Charakterisierung einer Rattenmyoblastomzelllinie, welche eine neu identifizierte Variante des Signalproteins AS160 (AS160_v2) mit myc-markiertem GLUT4 koexprimiert. Die Kombination beider Proteine führt zu einer um 30% gesteigerten Insulin-induzierten Translokation des Transporters an die Plasmamembran und erhöht damit die Glukoseaufnahme signifikant um das 4-fache. Aufgrund der erhöhten Sensitivität dieser Zelllinie ist es mit Hilfe der konfokalen Mikroskopie möglich, die Effekte einzelner Substanzen nicht nur auf ihre Translokationsaktivierung, sondern auch hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Zellmorphologie und die Zellvitalität zu prüfen.

Zur Validierung wurden zunächst Insulin, verschiedene Insulinanaloge (Insulin Glargine, Insulin Glulisine, Insulin Levemir, AspB10) und IGF-1 hinsichtlich Ihrer metabolischen Aktivität verglichen. Hierbei zeigte sich eine sehr gute Korrelation der EC50 Werte der radioaktiven Glukoseaufnahme und der GLUT4 Translokation bei einer für Insuline charakteristischen, vergleichbaren Zellmorphologie. Verschiedene Wirkstoffe wie Resveratrol, Dinitrophenol sowie die Insulin-Rezeptoraktivatoren „compound A“ und TLK19780 führten ebenfalls zu einer dosisabhängigen Steigerung, allerdings konnten für die verschiedenen Substanzen sehr unterschiedliche Phänotypen beobachtet werden, welche auf unerwünschte oder unterschiedliche Wirkmechanismen hindeuten könnten. Zusammengefasst kann die hier beschriebene Zelllinie aufgrund ihrer höheren Sensitivität und Robustheit, sowie der Möglichkeit zur phänotypischen automatisierten Analyse als ein wertvolles Werkzeug zur Identifizierung neuer Wirkstoffe angesehen werden.

P 321

Mütterliche Immunisierung programmiert athero-protective Immunantwort am LDLR^{-/-}-Mausmodell

Eberle C.^{1,2}, Yamashita T.¹, Palinski W.¹

¹Dept. of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, San Diego, United States, ²Diabetes Zentrum, Med. Klinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany

Hintergrund: Zahlreiche Studien zeigten, dass maternale dysmetabolische Stoffwechselveränderungen während der Prä- und Perinatalperiode das lebenslange Risiko für die Entwicklung von Adipositas, Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei ihren Nachkommen „programmieren“ können. Die zunehmende Prävalenz maternaler Adipositas, Hypercholesterinämie sowie Diabetes mellitus lassen eine epidemische Entwicklung assoziierter kardiovaskulärer Erkrankungen erwarten. Dennoch sind bislang nur wenige Mechanismen der metabolischen und kardiovaskulären „Programmierung“ bekannt. Oxidativer Stress, involviert in hypercholesterinämiebedingte kardiovaskuläre Programmierung, stellt einen wesentlichen Programmierungsfaktor dar. Wir konnten kürzlich zeigen, dass maternaler hypercholesterinämie-induzierter oxidativer Stress eine pathogene kardiovaskuläre Programmierung bei deren Nachkommen auslöst. Dies kann durch spezielle Interventionen verhindert werden.

Methodik: Weibliche LDLR^{-/-}-Mäuse wurden mit entweder „oxLDL“ (umfangreich oxidiertes Low Density Lipoprotein), oder „nativem“ LDL (geringgradig oxidiert) im Vergleich zur Kontrollgruppe vor Beginn der Schwangerschaft immunisiert. Alle Nachkommen wurden in entsprechende alters- und geschlechtsspezifische Gruppen eingeteilt. Die weiblichen Nachkommen erhielten bis zur Woche 16 und die männlichen Nachkommen bis zur Woche 30 eine 0,5%-ige Cholesterindiät. Am terminalen

Endpunkt wurden Bestimmungen der Cholesterin- und Triglyceridwerte sowie Antikörper-Untersuchungen mit Hilfe einer ELISA-Technik und morphometrische Analysen zur arteriosklerotischen Auswertung durchgeführt.

Ergebnisse: Am LDLR^{-/-}-Mausmodell konnte gezeigt werden, dass bei Nachkommen immunisierter Mütter im Vergleich zur Kontrollgruppe eine drastische Reduktion der Cholesterinämie- und Triglyceridwerte postnatal zu dokumentieren war. Korrelierend dazu konnten signifikant erhöhte IgM-LDL-Immunkomplexe bei Nachkommen oxLDL-immunisierter Mütter im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Darüber hinaus konnten bei weiblichen Nachkommen oxLDL-immunisierter Mütter im Alter von 16 Wochen ($p < 0,03$) und bei den männlichen Nachkommen nLDL-immunisierter Mütter im Alter von 30 Wochen ($p < 0,05$) eine deutliche Reduktion arteriosklerotischer Plaques im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend ließ sich bei Nachkommen oxLDL- und nLDL-immunisierter Mütter im Vergleich zur Kontrollgruppe eine athero-protective Wirkung zeigen. Spezifischer betrachtet scheint die oxLDL-Immunsierung im Vergleich zur nLDL-Immunsierung eine effektivere Wirkung zu besitzen. Da hypercholesterinämie-assoziierte anti-oxidative Mechanismen einen athero-protectiven Effekt aufweisen, ist deshalb anzunehmen, dass spezifisch relevante Epitope im Rahmen der anti-oxidativen Modulation zusätzlich eine komplexere metabolisch protective Wirkung besitzen.

P 322

Einfluss pharmakogenetischer Faktoren auf das Auftreten unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) bei Patienten mit Diabetes mellitus

Tschetwertak N.¹, Hippus M.¹, Farker K.¹, Reimann I.¹, Fünfstück R.²

¹Universitätsklinikum Jena, Klinische Pharmakologie, Jena, Germany, ²Sophien- und Hufeland-Klinikum, Klinik für Innere Medizin I, Weimar, Germany

Fragestellung: Genetische Polymorphismen arzneimittelmetabolisierender Enzyme können die Kinetik und die Wirksamkeit von Pharmaka beeinflussen. Genmutationen können zu einer veränderten, erhöhten oder reduzierten Enzymaktivität bis hin zum vollständigen Funktionsverlust des Enzyms führen. Die Folge davon können UAE der betreffenden Medikamente sein. Der Stellenwert genetischer Polymorphismen für das Auftreten von UAE bei Patienten mit Diabetes mellitus als einer Risikogruppe auf Grund genetischer Enzym polymorphismen CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und NAT2 sollte untersucht werden.

Material und Methoden: Es wurden 398 Patienten mit Diabetes mellitus erfasst, jeweils eine Blutprobe hinsichtlich der untersuchten Enzyme mittels Restriktionsfragmentanalyse nach PCR untersucht und alle zur stationären Aufnahme dieser Patienten geführten UAE analysiert. Die Auswertung der erhobenen Daten und Genotypisierungsbefunden erfolgte mit Hilfe von Access 2003, Excel 2003 und SPSS 11.1. Die Signifikanzprüfung wurde mittels Chi²-Test nach Pearson durchgeführt.

Ergebnisse: Die in die Auswertung einbezogenen Patienten (57% Frauen, 43% Männer; Alter $70,5 \pm 13,4$ Jahre; BMI $29,1 \pm 5,6$ kg/m²) mit Diabetes mellitus (3,8% mit Diabetes mellitus Typ 1 und 96,2% mit Diabetes mellitus Typ 2) wiesen vergleichbare Allelfrequenzen für die untersuchten Mutationsallele des CYP-Systems und der NAT2 in Relation zu populationsbezogenen Daten von Patienten ohne Diabetes mellitus auf. Die Genotypisierungsbefunde unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Häufigkeitsverteilung zwischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. 14,8% der erfassten Patienten mit Diabetes mellitus hatten UAE erlitten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren schwere Hypoglykämien durch orale Antidiabetika, β -Blocker, ACE-Hemmer und Insulin (50,8%), Blutungen unter Antikoagulantia (20,3%), Störungen des Verdauungstraktes unter Thrombozytenaggregationshemmern und NSAR (15,3%) sowie Bradykardien unter β -Blocker (5,1). 84,7% der UAE konnten auf Substrate der untersuchten Enzyme zurückgeführt werden. Bei 46,0% dieser Patienten (zu 100% Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) wurde eine genetisch bedingte Einschränkung der Metabolisierungsrate anhand der Genotypisierungsbefunde festgestellt. 38,9% aller erfassten UAE bei Patienten mit Diabetes mellitus könnten auf einen genetischen Enzymdefekt zurückzuführen sein.

Schlussfolgerung: Neben einer Reihe von Einflussfaktoren auf Grund der Erkrankung der Patienten, müssen die genetischen Polymorphismen arzneimittelmetabolisierender Enzyme bei der Arzneitherapie berücksichtigt werden.

P 323

Sicherheit der Insulinapplikation in Abhängigkeit von der Nadellänge

Wittmann A.¹, Köver J.¹, Kralj N.¹, Hofmann F.¹

¹Universität Wuppertal, Wuppertal, Germany

Fragestellung: Zunehmend werden bei der Insulinapplikation mittels Pen auch kurze Nadeln mit einer Länge von nur 5mm verwendet. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss von Nadellänge und applizierter Insulinmenge auf das Refluxverhalten bzw. die Verteilung des Humaninsulins im Gewebe.

Methodik: Handelsübliches Humaninsulin (Insuman Rapid) wurde mit Technetium 99 radioaktiv gemarkert. Mittels Insulinpen (Autopen 24) erfolgten Applikationen unterschiedlicher Insulinmengen (5 I.E., 10 I.E. und 15 I.E.) mit unterschiedlich langen Pennadeln (Becton Dickinson Micro-Fine, 12,7mm, 8mm, 5mm) in frische Schweineschwarte (ex-vivo Modell). Teilweise wurden die Schwartenproben mittels flüssigem Stickstoff schockgefroren und in einzelne Tranchen (Epidermis, Cutis, Subcutis) zerlegt um die Verteilung des Insulins längs des Stichkanals zu bestimmen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Reflux durch das Auflegen einer saugkräftigen Vliesstruktur auf die Epidermis vor der Insulinapplikation gesichert.

Mittels hochpräziser Messungen im Borlochszintillationsmessgerät wurden die einzelnen Insulinmengen aus der übertragenen Radioaktivität errechnet.

Alle Versuche wurden 5 mal wiederholt ($n_{\text{ges}} = 60$).

Ergebnisse: Die von uns gemessenen Refluxmengen lagen in einem Bereich von $1,90 \mu\text{l} \pm 0,70 \mu\text{l}$ (5 I.E. = 50 μl Applikationsdosis, 8 mm Stichtiefe) und $0,47 \mu\text{l} \pm 0,38 \mu\text{l}$ (10 I.E. = 100 μl Applikationsdosis, 8 mm Stichtiefe), wobei der Reflux bei allen Nadellängen bei einer Applikationsmenge von 5 I.E. am größten war. Höhere Applikationsdosen führten stets zu einem sinkenden Reflux. Die Verwendung der mit 5 mm Länge kürzesten Nadel war im Vergleich mit der 8mm und der 12,7mm langen Nadel nicht mit einem erhöhten Reflux verbunden.

Schlussfolgerungen: Die Sicherheit der Applikation spielt bei der Insulingabe eine entscheidende Bedeutung. Unsere Studie befasste sich mit den Refluxmengen in Abhängigkeit von Nadellänge und Insulindosis. Unseren Ergebnissen zur Folge scheint der Reflux weitgehend unabhängig von der Nadellänge zu sein! Bei der Applikation von 10 I.E. und 15 I. E. war zwar ein Rückgang der Refluxmenge bei steigender Nadellänge zu beobachten, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei 5 I.E. war der Trend gegenteilig, mit steigender Nadellänge nahm der Reflux sogar zu! Zu klären bleibt jedoch, inwieweit das von uns gewählte ex-vivo Modell tatsächlich auf die tatsächliche in-vivo Situation beim Menschen übertragen werden kann.

P 324

Dosiergenauigkeit von gängigen Einweg-Insulinpens

Krzywon M.¹, Fuhr U.², Schubert-Zsilavec M.³, Abdel-Tawab M.⁴

¹Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn, Germany, ²Klinikum der Universität zu Köln, Institut für Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Köln, Germany, ³Johann Wolfgang Goethe Universität, Institut für Pharmazeutische Chemie, Frankfurt am Main, Germany, ⁴Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Forschung und Entwicklung, Eschborn, Germany

Fragestellung: Eine hohe Dosiergenauigkeit von Insulinpens ist Voraussetzung für eine sichere und zuverlässige Diabetestherapie. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen dieser Studie die Dosiergenauigkeit der gängigen Einweg-Insulinpens SoloStar®, FlexPen®, Next Generation FlexPen® und KwikPen® überprüft.

Methodik: Die Überprüfung der Dosiergenauigkeit wurde am Beispiel einer niedrigen (5 E), einer mittleren (30 E) und einer hohen (60 E) Insulindosis durchgeführt. Von jedem Produkt standen 45 Pens aus zwei Chargen zur Verfügung. Die Bewertung der Dosiergenauigkeit erfolgte auf der Basis einer nicht-randomisierten vierfachen Abgabe einer jeden Dosis mit 15 Pens desselben Produkts. Die tatsächlich abgegebene Insulindosis berechnete sich aus der gravimetrischen Bestimmung des abgegebenen Gewichts unter Berücksichtigung der zuvor bestimmten Dichte und der Soll-Konzentration. Die Auswertung der Dosiergenauigkeit erfolgte nach den Vorgaben der DIN EN ISO 11608-1:2000.

Ergebnisse: Alle getesteten Insulinpens wiesen eine hervorragende Dosiergenauigkeit auf. Die festgelegten Toleranzgrenzen der DIN ISO Norm wurden von allen Pens bei allen Dosierungen eingehalten. In keinem Fall wurde eine Abweichung von > 1 E bei Dosierungen < 20 E oder eine Abweichung von $> 5\%$ bei einer Dosierung von > 20 E festgestellt. Die mittlere Abweichung der gemessenen Insulindosen von der eingestellten Dosierung bewegte sich bei 5 E zwischen -1,14 und -0,57 %, bei 30 E zwischen -1,01 und -0,11% und bei 60 E zwischen -0,79 und -0,33%. Der

Variationskoeffizient als Maß für die Reproduzierbarkeit bewegte sich im niedrigen Dosierbereich zwischen 3,1 und 4,1%, im mittleren zwischen 0,7 und 0,8% sowie im hohen Dosierbereich zwischen 0,5 und 0,6%.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie belegt die vergleichbare und hervorragende Dosiergenauigkeit der getesteten Einweg-Insulinpens SoloStar®, FlexPen®, Next Generation FlexPen® und KwikPen®.

P 325

Bewertung der Systemgenauigkeit des neuen Blutglukose-Messsystems Pura™ nach EN ISO 15197 und Vergleich mit dem etablierten System OneTouch® Ultra® 2

Baumstark A.¹, Zschornack E.¹, Jendrike N.¹, Haug C.¹, Freckmann G.¹

¹Institut für Diabetes-Technologie GmbH, Ulm, Germany

Fragestellung: Auf Grund der zentralen Bedeutung der Blutglukose-Selbstmessung für die Überwachung und Anpassung der intensivierten Insulintherapie, müssen die verwendeten Blutglukose-Messsysteme eine ausreichend hohe Qualität aufweisen. Entsprechende Anforderungen an Blutglukose-Messsysteme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus sind in der Norm EN ISO 15197 definiert. Demnach muss folgende Mindestgenauigkeit erfüllt werden: 95 % der einzelnen Glukosemesswerte müssen, in Bezug auf die Ergebnisse des Referenzverfahrens, bei Glukosekonzentrationen < 75 mg/dL innerhalb ± 15 mg/dL und bei Glukosekonzentrationen ≥ 75 mg/dL innerhalb von ± 20 % liegen.

In der vorliegenden Studie wurde die Genauigkeit von Pura™, einem neuen Blutglukose-Messsystems der Firma Ypsomed AG, und von OneTouch® Ultra® 2 von LifeScan. Inc. anhand dieser Vorgaben sowie mittels Clarke-Error-Grid Analyse untersucht.

Methodik: Es wurden je 2 Teststreifen-Chargen der Systeme Pura™ und OneTouch® Ultra® 2 geprüft. Von 100 verschiedenen Probanden wurden kapilläre Blutproben mit einer definierten Verteilung an Glukosekonzentrationen gewonnen und pro Teststreifen-Charge mit 2 Messgeräten gemessen. Unmittelbar vor und nach den Messungen mit den zu testenden Systemen wurden den Probanden Proben zur Messung mit dem Referenzverfahren (Glukoseoxidase-Methode; YSI 2300 STAT PLUS, YSI Inc.) abgenommen. Die ordnungsgemäße Funktion der getesteten Systeme und des Referenz-Gerätes wurde an jedem Versuchstag durch die Messung geeigneter Kontroll-Lösungen überprüft.

Ergebnisse: Für die 2 überprüften Teststreifen-Chargen des Systems Pura™ lagen 98,5 % bzw. 100 % der Messungen innerhalb der durch die Norm vorgegebenen Grenzen. Für OneTouch® Ultra® 2 befanden sich 99,5 % bzw. 99 % der Messungen innerhalb der Grenzen. Bei Glukosekonzentrationen < 75 mg/dL lagen 97% bzw. 89% der Messungen mit Pura™ und 36% bzw. 47% der Messungen mit OneTouch® Ultra® 2 innerhalb von ± 5 mg/dL. Wurden die Daten mittels Clarke-Error-Grid ausgewertet, lagen für Pura™ 98,5 % der Messungen mit Charge 1 in Zone A und 1,5 % in Zone B. Bei Charge 2 fanden sich 100 % der Messungen in Zone A. Für OneTouch® Ultra® 2 lagen 99,5 % der Messungen mit Charge 1 in Zone A und 0,5 % in Zone B, bei Charge 2 befanden sich 98,5 % in Zone A und 1,5 % in Zone B. Für keines der Systeme fanden sich Messungen in den Zonen C - E.

Schlussfolgerungen: Das neue Blutglukose-Messsystems Pura™ erfüllt ebenso wie das etablierte System OneTouch® Ultra® 2 die durch die Norm EN ISO 15197 definierten Akzeptanzkriterien für die Systemgenauigkeit. In der Clarke-Error-Grid Analyse befinden sich bei beiden untersuchten Blutglukose-Messsystemen alle Messungen in den Zonen A und B, d. h. die Systeme weisen eine gute diagnostische Genauigkeit auf. Die Messgenauigkeit von Pura™ ist insgesamt vergleichbar zu der des etablierten Systems OneTouch® Ultra® 2, wobei insbesondere bei Konzentrationen < 75 mg/dL Pura™ eine höhere Genauigkeit zeigt.

P 326

Deutsche Kurzform des State Anxiety Inventory (SAI): Validierung in Longitudinalstudien zum Diabetes (BABYDIAB, BABYDIET, TEDDY)

Roth R.¹

¹Institut für Psychologie, Graz, Austria

Fragestellung: Das State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI) von Spielberger (1983, 1970) ist eines der meist verwendeten Messinstrumente der Angst in der Gesundheits- und Persönlichkeitsforschung und liegt in vielen Sprachen vor. Die häufige Verwendung dieses Fragebogens bedeutet, dass

wissenschaftliche Ergebnisse zur Angst zwischen verschiedenen Studien weltweit vergleichbar sind, der einzige Nachteil, besonders in der medizinischen Forschung ist seine Länge von 40 Fragen der Gesamtskala bzw. jeweils 20 Items der State- bzw. Trait-Skala. In medizinischen Settings ist meistens nur die State (Zustands-)Angst von Relevanz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die teststatistische Überprüfung einer deutschen 6-Item-Kurzform des State-Anxiety Inventory (SAI), welche damit auch für andere medizinische Fragestellungen im deutschsprachigen Raum verfügbar gemacht wird.

Methodik: Die vorgestellte 6-Items-Kurzform des SAI wurde in der BABYDIAB Studie, der BABYDIET Studie und der TEDDY Studie verwendet und evaluiert. Die Kurzskaala (SAI) enthält jeweils 3 positiv und 3 negativ getönte Items, die aufgrund ihrer hohen Korrelation mit dem Gesamtwert ausgewählt wurden.

Ergebnisse: Die Korrelationen der Kurzform mit der Langform betragen zwischen .92 bis .94. Die Reliabilität der Langform beträgt in der Normstichprobe .91, die der Kurzform je nach Studie von .82 bis .91. Die statistische Überführung der Kurzform in die Langform kann entweder regressionsanalytisch durchgeführt oder mithilfe einer einfachen Formel hochgerechnet werden.

Schlussfolgerung: Ergebnisse, die mittels der SAI Kurzform gewonnen werden sind mit allen Studienergebnissen, welche mit der Langform erzielt werden und auch mit den Normwerten vergleichbar.

P 327

Keimspektrum bei Patienten mit diabetischen Fußläsionen in 17 rheinland-pfälzischen zertifizierten Behandlungseinrichtungen im Jahr 2007

Schulze D.¹, Küstner E.²

¹DSP, Pirmasens, Germany, ²DSP, Nieder Olm, Germany

Ziele der Erhebung: Untersucht wurde die Häufigkeitsverteilung der Keime im Vergleich zu den Jahren 2006 und 2003; weiterhin wurde Problemkeime (MRSA, Pseudomonas aeruginosa, ESBL-Bildner) und deren Resistenzlage erfasst.

Die Summe der Patienten mit diabetischen Fußläsionen mit Wagner-Stadien 2 bis 4 stieg an, da sich die Anzahl der zertifizierten Diabetes-Fußbehandlungseinrichtungen sich seit 2003 verdreifacht hat.

Methodik der Datenerhebung: Folgende Parameter wurden erhoben: Patientenzahl, Geschlecht und Wundkeime. Wegen mehrfacher Abstriche bei gleichen Läsionen liegt die Keimzahl höher als die Patientenzahl. Bei Problemkeimen wurden folgende Resistenzen erfasst - MRSA: gegen Ciprofloxacin, Clindamycin, Cotrim und Doxycyclin; Pseudomonas: gegen Ciprofloxacin und ESBL-Keime: gegen Ciprofloxacin und Cotrim.

Ergebnisse: In 17 Einrichtungen konnten bei 2545 infizierten Fußläsionen 3012 Erreger differenziert werden - eine deutliche Zunahme im Vergleich zu den Erhebungen 2003 (8 Zentren, 802 Erreger) und 2006 (18 Zentren, 2168 Keime). Männer überwiegen 2007 im Verhältnis 1,45 : 1.

In 37% fand sich Staph. aureus, davon 29,1% als MRSA. Damit setzt sich der rückläufige Trend des MRSA fort: 8% der Gesamtkeimzahl gegenüber 13% im Jahr 2003 und 10% im Jahr 2006. Diese Tendenz kann durch die Zunahme unkomplizierter Fußläsionen erklärt werden. Koagulase-negative Staphylokokken fanden sich 2007 bei 13% (2003: 9%; 2006: 17%). Der Anteil der Enterokokken ist 2007 mit 9% leicht rückläufig (2003: 15%; 2006: 10%). Der prozentuale Anteil von Pseudomonas aeruginosa liegt konstant bei 6% (2003: 5%; 2006: 7%), wobei die absolute Anzahl mit 195 Fällen (2003: 43; 2006: 156) gestiegen ist.

Acinetobacter zeigte sich in 2,5%. Niedrig lagen die Anzahl der Streptokokken (4%) und Anaerobier (2%), letzteres erklärbar durch Probenhandling und Versandtechnik.

ESBL (extended-spectrum- β -Lactamase bildende) Keime (1,1%) wurden in 6 Zentren nachgewiesen (34 Fälle: Klebsiella und E. coli), damit keine Zunahme im Vergleich zu 2006 (1,7%).

Clostridium difficile assoziierte Diarrhoen (CDAD) bei Fußpatienten unter antibiotischer Therapie wurden von 4 stationären Einrichtungen mitgeteilt.

Zusammenfassung: In zertifizierten Diabetes-Fußbehandlungseinrichtungen in Rheinland-Pfalz wird seit 2006 eine kontinuierliche Analyse der Keimspektren durchgeführt.

MRSA, Pseudomonas aeruginosa und ESBL-Stämme blieben konstant bzw. gingen anteilig leicht zurück. CDAD wurden bisher nur stationär gefunden.

Die kontinuierliche Erfassung der Keime und Resistenzen dient der Überwachung der antibiotischen Therapie und der Kontrolle der Hygienestandards beim diabetischen Fuß-Syndrom. Die Ergebnisse tragen zur Verbesserung der mikrobiologischen Diagnostik bei. Multiresistente Problemkeime bedürfen einer strikten Überwachung.

