

POSTER

Pädiatrie I

P-91

Therapievergleichsstudie: Lebensqualität bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 unter 6 Jahren

Busse-Widmann P.⁽¹⁾, *Podeswik A.⁽²⁾, Fromme C.⁽³⁾, für den pädiatrischen Qualitätszirkel Diabetes Südbayern

⁽¹⁾ Dr. von Haunersches Kinderspital, Diabeteszentrum DDG für Kinder und Jugendliche, München, ⁽²⁾ beta Institut, Augsburg, ⁽³⁾ Bunter Kreis Nachsorgezentrum, Augsburg

Zunehmend mehr Kinder im Vorschulalter erkranken an Diabetes mellitus (Neu, 2001). Die Anforderungen an eine optimale Therapie sind extrem hoch und belasten die betroffenen Familien.

Bisher gibt es keine wissenschaftlichen Studien über die Lebensqualität in dieser Altersgruppe, auch nicht über die Abhängigkeit von der Therapieform (CT vs. ICT).

Fragestellung: Unterscheidet sich die Lebensqualität (LQ) der Familien abhängig von der gewählten Insulintherapie?

Material und Methoden: Befragt wurden 61 deutschsprachige Familien aus dem Qualitätszirkel Südbayern, geantwortet haben 57 (93 % Rücklaufquote). Die Kinder waren im Alter zwischen 2 und 6 Jahren ($M = 4,3$; $SD = 1,36$), darunter 32 Mädchen und 25 Jungen. Die Diabetesdauer betrug im Mittel 2,02 Jahre ($SD = 1,04$). Eingesetzt wurden Fragebögen: ein standardisiertes Instrument zur allgemeinen LQ der Eltern (ULQIE) und zwei selbstentwickelte zur krankheitsspezifischen LQ der Eltern und der Kinder, eingeschätzt von den Eltern.

Ergebnisse: Die allgemeine LQ ist in beiden Therapieformen vergleichbar ($\alpha = 0,82$). Die Werte in der Gesamtgruppe liegen bei einer Likertskala von 0–4 mit $M = 2,58$ ($SD = 0,46$) etwas über dem Mittel und unterscheiden sich nicht von der Norm. Ebenso sind weder die krankheitsspezifische LQ der Eltern noch die der Kinder zwischen den Gruppen signifikant verschieden ($\alpha = 0,71$; $\alpha = 0,72$). Auffallend sind statistische Unterschiede in der Anzahl der Kontakte (CT > ICT), der subjektiven Passung Team-Patient (CT > ICT) und der Diabetesdauer (ICT > CT).

Schlussfolgerung: In dieser Studie konnten keine Unterschiede in der subjektiven Einschätzung der LQ zwischen Kindern mit CT und denen mit ICT nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass das subjektive Wohlbefinden in dieser Studie nicht durch die Therapieform beeinflusst ist. Wünschenswert wäre eine deutlich größere, repräsentative Stichprobe für Deutschland. Zudem bleibt offen, welche Faktoren zu dieser Situation geführt haben. Denkbar wären Faktoren wie Copingstrategien, Attributionsstile, Persönlichkeitsfaktoren. Eine Verlaufsmessung über drei Jahre ist geplant.

P-92

Latente Zöliakie bei einem Mädchen mit Diabetes mellitus Typ 1, Kleinwuchs und Dystrophie – korrekte Diagnose nur durch Dünndarmbiopsie möglich

*Ludwig C.⁽¹⁾, Pallacks R.⁽¹⁾, Häfele H.⁽¹⁾, Hofmann W.⁽²⁾, Stern M.⁽³⁾, Ries M.¹

⁽¹⁾ Klinikum Memmingen, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Memmingen, ⁽²⁾ Klinikum Memmingen, Pathologisches Institut, Memmingen, ⁽³⁾ Universitätsklinikum Tübingen, Kinderheilkunde I, Tübingen

Hintergrund: Die Prävalenz der Zöliakie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der Normalbevölkerung mit 10 % deutlich erhöht. Wegen der verbesserten serologischen Testverfahren wird aktuell die Notwendigkeit der Dünndarmbiopsie bei auffälligem Antikörperscreening vielfach diskutiert.

Falldarstellung: Unsere Patientin erkrankte mit 13½ Jahren an einem Diabetes mellitus Typ I und wurde auf eine ICT eingestellt. Es fielen ein Kleinwuchs und eine grenzwertige Dystrophie auf. Bei wiederholt positivem Nachweis von Endomysium-, Transglutaminase- und Gliadin-IgA-Antikörpern lag die Verdachtsdiagnose Zöliakie nahe. Die Dünndarmbiopsie zeigte eine lupo-optisch und histologisch normale Schleimhaut, so dass bei dem Mädchen eine latente Zöliakie vorliegt. Sie erhält deshalb weiterhin normale Kost und jährliche Kontrollen der serologischen Tests sowie der Dünndarmbiopsie. Bei einer Zielgröße von $159 \pm 8,5$ cm, retardiertem Knochenalter von 2½ Jahren und leicht erniedrigtem IGF-1 bei normwertigem IGF-BP3 sind bei unserer Patientin ein familiärer Kleinwuchs und eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung Ursache des Kleinwuchses.

Schlussfolgerung: Eine lebenslange glutenfreie Diät stellt derzeit die einzige Therapieform der Zöliakie dar. Wegen möglicher Komplikationen bei unbehandelter Erkrankung ist sie trotz deutlicher Einschränkung der Lebensqualität bei manifester Zöliakie erforderlich. Bei histologisch unauffälliger Dünndarmschleimhaut ist eine glutenfreie Diät nach heutigem Kenntnisstand nicht indiziert. Über Jahre hinweg kann bei latenter Zöliakie die Dünndarmschleimhaut unter Regelkost unauffällig bleiben. Bi-optische Kontrollen sind notwendig, da auch der Übergang in eine manifeste Zöliakie möglich ist. Unser Fall bestätigt, dass selbst bei Risikopatienten mit positivem Nachweis von Endomysium-/Transglutaminaseantikörpern und mit klinischer Symptomatik, die zu einer Zöliakie passt, eine Dünndarmbiopsie zur korrekten Diagnosestellung und Entscheidung für oder gegen eine glutenfreie Diät erforderlich ist.

P-93**Inzidenz von zusätzlichen autoimmunologischen Krankheiten bei Kindern mit Typ-1-Diabetes.***Noczyńska A.⁽¹⁾, Wasikowa R.⁽¹⁾⁽¹⁾Endokrinologische Klinik für Kinder und Jugendliche, Medizinische Universität, Wrocław, Polen

Fragestellung: Wir untersuchten, ob bei Kindern mit Typ-1-Diabetes die Häufigkeit von zusätzlichen autoimmunologischen Erkrankungen höher als bei anderen Kindern ist.

Material und Methoden: Analysiert wurden im Jahre 2003 insgesamt 438 Patienten mit Diabetes Typ 1 im Alter von 4–18 Jahren (im Mittel 6,3 Jahre), 256 Mädchen, 182 Jungen, mit einer Diabetesdauer von 0–12,4 Jahren.

Ergebnisse: Eine Dysfunktion der Schilddrüse wurde bei 29 Patienten (6,4 %) festgestellt: bei 24 Patienten (1 Junge und 23 Mädchen) eine Hashimoto-Thyroiditis (5,47 % versus 2 % in der Referenz-Population) und bei 5 Mädchen ein Morbus Graves-Basedow (1,14 %). Zwei Mädchen benötigten eine Operation der Schilddrüse. Bei 2 Mädchen wurde die Hashimoto-Thyroiditis vor dem Diabetes mellitus diagnostiziert, bei den Übrigen einige Monate oder Jahre nach der Diagnose des Diabetes. Zöliakie wurde bei 22 Patienten festgestellt (5,02 % vs. 0,1–0,29 % in der Referenz-Population). Bei zwei Kindern war die Zöliakie vor dem Diabetes diagnostiziert worden, bei den Übrigen im Verlauf des Diabetes Typ 1. Eine Vitiligo stellten wir bei 10 Patienten (2 Mädchen und 8 Jungen, 2 Brüder) fest, bei 1 Jungen einen Morbus Addison. Ein Mädchen mit Diabetesmanifestation im Alter von 5 Jahren entwickelte eine Myasthenia gravis im 17. Lebensjahr. Insgesamt hatten 63 Kinder mit Typ-1-Diabetes eine zusätzliche autoimmunologische Krankheit (14,38 %). Eine Dysfunktion der Schilddrüse war dabei am häufigsten.

Schlussfolgerung: Erstens, die Häufigkeit einer zusätzlichen autoimmunologischen Erkrankung war bei Kindern mit Typ-1-Diabetes höher als in der Referenz-Population. Zweitens, autoimmunologische Störungen der Schilddrüse waren die häufigste Zweitkrankheit, vor allem die Hashimoto-Thyroiditis. In einigen Fällen war Diabetes die zweite Diagnose. Dies belegt die Wichtigkeit der Diagnostik zusätzlicher autoimmunologischer Erkrankungen bei Kindern mit Typ-1-Diabetes.

P-94**Typ 1-Diabetes mellitus – wie viele Kinder und Jugendliche sind in Deutschland betroffen?***Rosenbauer J.⁽¹⁾, Icks A.⁽¹⁾, du Prel J.⁽¹⁾, Holl R.⁽²⁾, Grabert M.⁽³⁾, Giani G.⁽¹⁾, in Zusammenarbeit mit ESPED und DPV-Wlss.⁽²⁾⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf,⁽²⁾Universität Ulm, ZIBMT, Ulm, ⁽³⁾Universität Ulm, Angewandte Informationsverarbeitung, Ulm

Fragestellung: Für Deutschland gibt es nur wenige Daten zur Prävalenz des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter. Ziel der Studie war es daher, aktuelle Prävalenzschätzungen auf der Basis von Daten aus dem bevölkerungsreichsten Bundesland Nordrhein-Westfalen bereitzustellen.

Material und Methoden: Grundlage für die Prävalenzschätzung war das Diabetesinzidenzregister in Nordrhein-Westfalen, wel-

ches inzidente Diabetesfälle mit Hilfe von drei Datenquellen erfasst, dem klinikbasierten aktiven Surveillancesystem ESPED, Praxisbefragungen sowie der computergestützten DPV-Dokumentation. Die Erfassungsvollständigkeit wurde nach der Capture-Recapture-Methode geschätzt, Prävalenzen (95 %-KI) unter Poissonverteilungsannahme und mit direkter Standardisierung. Der Alters- und Geschlechtseinfluss wurde mit Poisson-schen Regressionmodellen untersucht.

Ergebnisse: Am 31. 12. 2002 waren in NRW insgesamt 3206 bzw. 5237 an Diabetes erkrankte Kinder und Jugendliche unter 15 bzw. 20 Jahren registriert. Die Erfassungsvollständigkeit lag bei 95,0 % (94,1–96,0 %) bzw. 91,7 % (90,7–92,7 %). Die Prävalenz (pro 100.000 Personen) wurde auf 111,9 (108,0–115,7) bzw. 137,7 (133,9–141,4) geschätzt, korrigiert für die Erfassungsvollständigkeit auf 117,9 (114,0–121,9) bzw. 152,4 (148,5–156,3). Jungen und Mädchen (0–14 J.: 111,4 vs. 112,4, 0–19 J.: 137,9 vs. 137,4) waren gleich häufig betroffen ($p > 0,8$). Für die Altersgruppen 0–4, 5–9, 10–14 und 15–19 Jahre lagen die Prävalenzen bei 25,0, 99,9, 194,0 und 206,2. Insgesamt sind in Deutschland schätzungsweise 14.000–15.000 bzw. 25.500–26.500 Kinder und Jugendliche unter 15 bzw. 20 Jahren von einem Typ-1-Diabetes betroffen.

Schlussfolgerung: Das Diabetesregister in NRW ermöglicht valide Prävalenzschätzungen des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Zur Zeit sind in Deutschland von 10 000 Kindern und Jugendlichen unter 15 bzw. 20 Jahren etwa 12 bzw. 15 an einem Typ-1-Diabetes erkrankt. Aktuelle Schätzungen der Diabeteshäufigkeit bilden eine wichtige Datengrundlage für die gesundheitspolitische Planung der diabetologischen Versorgung im Kindes- und Jugendalter in Deutschland.

P-95**Basalratenmodellierung mittels nicht-supervidiertes, hierarchischer Clusteranalyse bei der Insulinpumpenbehandlung des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter**Odendahl R.⁽¹⁾, Oesingmann S.⁽²⁾, Hiort O.⁽¹⁾, *Holterhus P.⁽¹⁾⁽¹⁾Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, ⁽²⁾Klinikum Dortmund gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dortmund

Die Insulinpumpenbehandlung stellt eine zunehmende Behandlungsoption des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter dar. Die Basalrate (BR) spiegelt die individuelle, zirkadiane Insulinsensitivität des Patienten wider, die klassischerweise durch Dawn- und Duskphänomen charakterisiert ist. Beobachtungen an pädiatrischen Insulinpumpenpatienten zeigen, dass unterschiedliche 24h-BR-Verläufe angewendet werden. Dies weist auf wachstums- und entwicklungspezifische Besonderheiten hin. In der vorliegenden Arbeit wird eine systematische Kategorisierung angewendeter BR am Beispiel von 3 deutschen Pumpenzentren für Kinder- und Jugendliche vorgestellt.

Methodik: Analyse der letzten BR von 64 Patienten (Alter 1; 5–18; 2 Jahre) aus 3 Typ-1-Diabeteszentren. Zentrierung der BR um den 24h-Mittelwert. Unsupervidierte, hierarchische Clusteranalyse (Eisen et al. 1998, PNAS). Berechnung der mittleren Basalrate je identifiziertem Cluster. Zweiseitiger T-Test zur Identifikation signifikanter Unterschiede zwischen Individuen, die in

unterschiedlichen BR-Gruppen clustern (HbA_{1c}, BMI, Alter, Diabetesdauer, Dauer der Pumpentherapie).

Ergebnisse: Identifikation von 3 Basalratengrundtypen (A, B, C). A = 1 Maximum 4–6 Uhr; B = 2 Maxima 5–8 Uhr, 17–20 Uhr; C = 1 Maximum 22–1 Uhr. Patienten mit Cluster A-BR unterscheiden sich signifikant von Patienten mit Cluster C-BR (HbA_{1c} ($p < 0,001$); Alter ($p < 0,05$); Dauer der Pumpenbehandlung ($p < 0,05$)). Keine signifikanten Unterschiede zwischen B und C.

Schlussfolgerungen: Die Untersuchungen weisen auf multiple, individuelle Einflussfaktoren auf die bei Kindern und Jugendlichen verwendeten BR hin und unterstützten damit den Ansatz einer primär nicht supervidierten Kategorisierung. Weitere alters-, entwicklungs- und diabetesspezifische Faktoren, die mit einem spezifischen BR-Modell assoziiert sind, müssen angenommen werden. Deren Identifikation könnte zu einer Systematisierung bei der Findung optimaler, individueller BR beitragen. Danksagung: G. Discher, B. Heidtmann, R. Lepler, C. Lippelt, M. Petersen

P-96

Kein Unterschied zwischen konventioneller Insulintherapie und intensivierter Insulintherapie bei Kleinkindern unter 6 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1

* Hauschild M.⁽¹⁾, Dunstheimer D.⁽¹⁾, Sindichakis M.⁽¹⁾, Heidemann P.⁽¹⁾, Segerer H.⁽²⁾, Schwarz H.⁽³⁾, Ockert C.⁽⁴⁾, Herterich R.⁽⁵⁾, pädiatrischer Qualitätszirkel S.⁽⁶⁾

⁽¹⁾Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, ⁽²⁾Barmherzige Brüder, Regensburg, ⁽³⁾Dr. von Hauner'sches Kinderspital, München, ⁽⁴⁾Klinikum Rosenheim, Rosenheim, ⁽⁵⁾Kinderklinik St. Marien, Landshut, ⁽⁶⁾Südbayern, pädiatrischer Qualitätszirkel Diabetes

Fragestellung: Kleinkinder mit Diabetes mellitus Typ 1 (DM) werden immer häufiger mit der intensivierten Insulintherapie (ICT) mit 3–4 Spritzen am Tag behandelt. Es gibt auch Zentren, die Kleinkinder nach dem konventionellen Schema (CT) mit 1–2 Spritzen am Tag therapieren. Es stellt sich die Frage, ob sich die beiden Therapieformen in dieser Altersgruppe unterscheiden.

Material und Methoden: Es wurden retrospektiv Daten von 64 behandelten Kindern mit DM < 6 J. erfasst, die Daten von 54 Kindern (84 %) konnten ausgewertet werden. 31 Kinder (58 % Mädchen) erhielten eine CT, 23 Kinder (61 % Mädchen) eine ICT, hierunter 1 Kind mit einer Insulinpumpentherapie. Gesondert ausgewertet wurde eine psychologische Evaluation zur Therapiezufriedenheit.

Ergebnisse: Bei Diabetesmanifestation betrug das Alter in der CT-Gruppe 2,46 (0,24–4,64), in der ICT-Gruppe 2,57 (0,9–4,97) Jahre, der mittlere Blutzucker lag bei 534 (298–775) bzw. 527 (281–973) mg/dl, der mittlere pH-Wert bei 7,24 (6,9–7,42) bzw. 7,27 (6,91–7,45); jüngere Kinder waren im Vergleich zu älteren Kindern nicht stärker entgleist (KK Alter vs. pH 0,11). Schwere Hypoglykämien traten nach 2 Jahren DD in der CT-Gruppe einmal, in der ICT-Gruppe dreimal bei zwei verschiedenen Kindern auf.

Nach 1 Jahr Diabetesdauer (DD) lag der mittlere HbA_{1c} bei Kindern mit CT bei 7,1 %, bei Kindern mit ICT bei 6,8 % ($p = 0,72$). Nach 2 Jahren DD lag der HbA_{1c} bei Kindern mit CT bei 6,6 %, bei Kindern mit ICT 7,0 % ($p = 0,13$). Der mittlere Insulinbedarf nach 1 Jahr DD lag in der CT-Gruppe bei 0,55 IE/kgKG (80 % Langzeitinsulin (LZ)), in der ICT-Gruppe bei 0,68 (50 % LZ)

($p = 0,1$), nach 2 Jahren DD in der CT-Gruppe bei 0,57 (75 % LZ), in der ICT-Gruppe bei 0,57 (49 % LZ) ($p = 0,56$).

Schlussfolgerung: Unsere Daten belegen, dass Kleinkinder mit DM in den ersten 2 Jahren nach Manifestation sowohl mit CT als auch mit ICT eine gute Stoffwechseleinstellung erreichen können. Wir fanden keinen Unterschied in den Parametern HbA_{1c}, Insulinbedarf und schwere Hypoglykämien. Damit eignen sich beide Therapieformen für Kleinkinder mit DM unter 6 Jahren.

P-97

Orale Glukose-Toleranz-Test versus Nüchtern-Glukose. – Was bringt die Reduzierung des Nüchtern-Glukose-Grenzwerts von 110 auf 100 mg/dl für die Diagnostik des metabolischen Syndroms bei stark adipösen Kindern und Jugendlichen?

* Wiegand S.⁽¹⁾, Dannemann A.⁽¹⁾, Maikowski U.⁽¹⁾, Blankenstein O.⁽¹⁾, Grütters A.¹

⁽¹⁾Otto-Heubner-Centrum für Kinderheilkunde; Charité Campus Virchow-Klinikum, Pädiatrische Endokrinologie, Berlin

Fragestellung: Die Prävalenz von gestörter Glukose-Toleranz (IGT), Typ-2-Diabetes (Typ-2-DM) und metabolischem Syndrom bei adipösen Kindern und Jugendlichen (adKiJu) ist in Europa wenig untersucht. Wir überprüften die diagnostische Wertigkeit der Nüchtern-Glukose (Grenzwert 100 und 110 mg/dl) im Vergleich zum oralen Glukose-Toleranztest (oGTT) bei adKiJu mit Risiko für ein metabolisches Syndrom (positive FA für Typ-2-DM, Acanthosis nigricans, Adipositas BMI-SDS > 2,5).

Material und Methoden: Aus 542 adKiJu wurden 104 Risikopatienten (s.o.) ausgewählt und ein oGTT durchgeführt. Die Häufigkeit von IGT und gestörter Nüchtern-Glukose (IFT; Grenzwerte 100 und 110 mg/dl) wurden verglichen und der Zusammenhang zur Insulin-Resistenz (IR-HOMA) untersucht.

Ergebnisse: Von den 102 adKiJu (m:w = 52:50; BMI 33,4 kg/m², Alter 12,8 J.) mit Risiko für ein metabolisches Syndrom zeigten 34 % (n = 36) eine IGT und 5,7 % (n = 6) einen Typ-2-DM. Bei Anwendung des „alten“ Grenzwerts von 110 mg/dl für IFG war bei 55,5 % (n = 20) der Pat. mit IGT im oGTT die Nüchtern-Glukose (Nü-BZ) normal. Der „neue“ Grenzwert von 100 mg/dl reduziert die falsch-negativen Ergebnisse (normaler Nü-BZ bei IGT) auf 19,4 % (n = 7). Dagegen liegen von 64 Pat. mit normaler Glukose-Toleranz (nGT) im oGTT 43 % (n = 28) mit ihrem Nü-BZ zwischen 100–110 mg/dl, würden also bei Anwendung des „neuen“ Grenzwertes von 100 mg/dl als IFG bei normalem oGTT klassifiziert (falsch-positiv). Pat. mit IGT haben häufiger eine IR (R-HOMA > 3) als Pat. mit nGT (86 % vs. 43 %, $p < 0,001$), wogegen beim Nü-BZ nur eine geringere (Nü-BZ < 110 mg/dl: 70 % vs. 49 %, $p < 0,05$) bzw. kein Zusammenhang (Nü-BZ < 100 mg/dl; 67 % vs. 58 %, n. s.) zur IR besteht.

Schlussfolgerung: Für die Diagnostik des metabolischen Syndroms bei adKiJu ist weiterhin ein oGTT notwendig. Die Senkung des Grenzwertes für IFT hat die falsch-negativen Ergebnisse reduziert, aber die falsch-positiven erhöht. Ein Zusammenhang zur IR besteht nur bei gestörter Glukose-Toleranz im oGTT. Ein möglicher Grund dafür ist, dass bei adKiJu eine erhebliche Insulin-Resistenz mit gerade beginnender Sekretionsstörung besteht.

P-98

Therapiezufriedenheit und Qualität der Stoffwechsellkontrolle bei Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes: eine multizentrische Studie zu unterschiedlichen Therapie-strategien.

* Lange K.⁽¹⁾, Haberland H.⁽²⁾, Hauschild M.⁽³⁾, Herwig J.⁽⁴⁾, Kapellen T.⁽⁵⁾, Kordonouri O.⁽⁶⁾, Kraft V.⁽¹⁾, Wiemann D.⁽⁷⁾, Danne T.⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Medizinische Hochschule, Hannover, ⁽²⁾ Kinderklinik Lindenhof, Berlin, ⁽³⁾ Kinderklinik, Augsburg, ⁽⁴⁾ Universitätskinderklinik, Frankfurt/Main, ⁽⁵⁾ Universitätskinderklinik, Leipzig, ⁽⁶⁾ Universitätskinderklinik Charité, Berlin, ⁽⁷⁾ Universitätskinderklinik, Magdeburg, ⁽⁸⁾ Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

Die Adoleszenz gilt bei Typ-1-Diabetes als besonders schwierige Lebensphase. Nachdem in den letzten Jahren neue Therapiestrategien bei Jugendlichen umgesetzt wurden, wird an einem repräsentativen Querschnitt aus 7 pädiatrischen Zentren (je > 100 Patienten) untersucht, welche Strategien wie effektiv bezogen auf Therapiezufriedenheit und Qualität der Stoffwechseleinstellung eingesetzt werden. Bei allen 11- bis 18-jährigen, die innerhalb der drei Studienmonate die Ambulanzen aufsuchten, wurden klinische Daten erhoben und das HbA_{1c} standardisiert bestimmt (METRIKA®). Das Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) (Bradley, 1994) wurde zur Erfassung der Therapiezufriedenheit eingesetzt. 840 Jugendliche (49,8 % weiblich, Alter 14,6 ± 2,0 J., Diabetesdauer 5,9 ± 2,0 J.) nahmen teil. Das mittlere HbA_{1c} betrug 7,8 ± 1,5 %, es ergaben sich signifikante Zentrumsunterschiede und höhere Werte bei längerer Diabetesdauer. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 14,1 Episoden je 100 Patientenjahre. Der Summenscore der Therapiezufriedenheit betrug im Mittel 27,8 ± 5,7 (Skala: 0–36). 39,2 % der Patienten waren ausgesprochen zufrieden (Score > 30). Als Basalinsulin wurde bei 33 % der Patienten Insulin Glargine, bei 26 % ein NPH-Insulin, bei 26 % ein NPH-Insulin + Semilente eingesetzt, 14 % verwendeten eine Insulinpumpe. Als Prandialinsulin diente bei 52 % der Patienten ein schnell wirkendes Analoginsulin. 94,4 % der Patienten behandelten sich mit ≥ 4 Injektionen täglich oder einer Insulinpumpe. Der Querschnittscharakter dieser Studie lässt keine Aussage über kausale Beziehungen zwischen Therapiestrategien und abhängigen Variablen zu, es zeichnet sich jedoch eine höhere Zufriedenheit der Jugendlichen mit Pumpenbehandlung ab. Die Daten dieser großen repräsentativen Stichprobe zeigen, dass sich mit intensivierten Formen der Insulintherapie unter Verwendung von Analoginsulinen auch bei Jugendlichen eine hohe Therapiezufriedenheit bei gleichzeitiger Annäherung an die metabolischen Therapieziele (HbA_{1c} und Hypoglykämierate) erreichen lässt.

P-99

Übergabe jugendlicher Diabetiker von der Pädiatrie an die Innere Medizin: Strukturierte Übergabe im Vergleich zur Selbstüberweisung

* Hackenschmied K.⁽¹⁾, Noelle V.⁽¹⁾, Bechtold S.⁽¹⁾, Raile K.⁽¹⁾, Bonfig W.⁽¹⁾, Schwarz H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätskinderklinik, Diabeteszentrum DDG, München

Fragestellung: Ein Großteil der Typ-1-Diabetiker erlebt die Erstmanifestation in einer Kinderklinik. Die Übergabe an die innere Medizin fällt oft in das Alter der Pubertät und in die Zeit einer schlechten DiabetesEinstellung. Wir untersuchten, welche Auswirkungen eine strukturierte Übergabe an die Innere Medizin auf die langfristige Betreuung der ehemals pädiatrischen Patienten hat.

Methodik: 60 Typ-1-Diabetiker, die im Zeitraum von 1990 bis 2001 von unserem pädiatrischen Diabeteszentrum in die Innere Medizin wechselten, wurden telefonisch interviewt. Des Weiteren wurden Befunde von den betreuenden Ärzten eingeholt und die pädiatrischen Akten ausgewertet. Eine strukturierte Übergabe wurde definiert, wenn eine Übergabevisite stattgefunden hatte. Das mediane Alter bei Übergabe lag bei 17,5 (14,0–19,3) Jahren und zum Zeitpunkt des Interviews bei 22,6 (18,8–30,4) Jahren.

Ergebnisse: Bei 31 der Jugendlichen fand eine strukturierte Übergabe statt, 29 sind ohne Abmeldung aus unserer Ambulanz weggeblieben. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht im Alter zum Zeitpunkt des letzten pädiatrischen Ambulanzbesuches, in der Geschlechtsverteilung, der Anzahl der Arztvisiten im letzten Jahr vor Übergabe und interessanterweise auch nicht im HbA_{1c} vor Übergabe (8,5 % vs. 8,4 %). Unabhängig von der Übergabe waren die meisten Patienten in Betreuung von Diabetologen (in Universitätskliniken oder Schwerpunktpraxen). Das von den betreuenden Ärzten mitgeteilte letzte HbA_{1c} war ebenfalls nicht verschieden (7,2 % vs. 7,3 %).

Schlussfolgerung: Trotz der intensiven Betreuung von Kindern und Jugendlichen an unserem Diabeteszentrum entging etwa die Hälfte der Jugendlichen einer strukturierten Übergabe. Erfreulicherweise hatte die Art der Übergabe keinen Einfluss auf die weitere spezialisierte Betreuung und die langfristige Stoffwechseleinstellung.

P-100

Bessere Stoffwechseleinstellung und Reduktion schwerer Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus unter Therapie mit Insulin Glargin

* Herwig J.⁽¹⁾, Scholl-Schilling G.⁽¹⁾, Böhles H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätskinderklinik Frankfurt, Klinik für Kinderheilkunde I, Frankfurt/Main

Wegen der Schwierigkeiten, bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes eine normnahe Stoffwechseleinstellung zu erzielen, führten wir eine offene, prospektive Studie mit Insulin Glargin (GI) im Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe (Ko) mit NPH-/Semilente-Insulin durch. Als prandiales Insulin erhielten in jeder Gruppe Kinder (n = 16) Normalinsulin, Jugendliche (n = 20) und Adoleszenten (n = 38) kurzwirkende Analoga. Als morgendlichen Ziel-BZ definierten wir bei täglich einmaliger GI-Dosis 80–140, für die Ko-Gruppe (1–2 Basalinsulin-Injektionen/Tag) wegen des nächtlichen Hypoglykämie-Risikos 80–160/180 mg/dl.

In beiden Gruppen stieg während der Studiendauer von 30 Monaten die Gesamtinsulindosis von 0,90 auf 0,98 IE/kg KG signifikant an (p ≤ 0,01). Während in der GI-Gruppe die Basalinsulindosis mit 0,31 ± 0,06 IE/kg unverändert blieb, musste in der Ko-Gruppe die Dosis wegen nächtlicher Hypoglykämien von 0,32 auf 0,27 ± 0,11 IE/kg (p = 0,0005) reduziert werden. Entsprechend stieg die Dosis des prandialem Insulins in der GI-Gruppe von 0,60 auf 0,67 ± 0,20 (p = 0,0005), in der Ko-Gruppe hingegen von 0,59 auf 0,71 ± 0,30 IE/kg (p = 0,0001) signifikant an. Die Patienten in der Ko-Gruppe zeigten während der 29-monatigen Studie einen signifikanten HbA_{1c}-Anstieg von 7,7 auf 8,1 ± 1,6 % (p = 0,002), während der HbA_{1c} der Patienten unter GI-Therapie nur von 7,3 auf 7,5 ± 1,1 % (p = 0,06) stieg. Bei ver-

gleichbarer Frequenz der symptomatischen Hypoglykämien von > 2 Ereignissen/Woche war die Inzidenz schwerer Hypoglykämien mit Fremdhilfe in der GI-Gruppe signifikant niedriger als bei den Ko-Patienten (0,15 bzw. 0,66 Ereignisse/Pat./Jahr; $p = 0,01$). Alle Patienten in der GI-Gruppe bevorzugten ihre Therapie wegen des Einsparens einer Injektion/Tag und der besseren

zeitlichen Flexibilität mit der Möglichkeit des morgendlichen Ausschlafens. Relevante unerwünschte Nebenwirkungen sahen wir nicht.

Unsere Studie zeigt, dass eine Langzeittherapie mit GI eine bessere Stoffwechseleinstellung und Lebensqualität bei weniger schweren Hypoglykämien ermöglichen kann.

Pädiatrie II

P-101

Soziale Ungleichheit – Hospitalisierungsrisiko bei diabetischen Kindern und Jugendlichen

* Icks A.⁽¹⁾, Rosenbauer J.⁽¹⁾, Du Prel J.⁽¹⁾, Strassburger K.⁽¹⁾, Finner H.⁽¹⁾, Holl R.⁽²⁾, Grabert M.⁽³⁾, Giani G.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, ⁽²⁾ Universität Ulm, Zentrum für Biomedizinische Technologie, Ulm, ⁽³⁾ Universität Ulm, Angewandte Informatik, Ulm, für die DPV Wiss Initiative

Haben sozial benachteiligte Kinder in Deutschland trotz freien Zugangs zum Gesundheitswesen ein höheres Risiko für einen ungünstigen Verlauf bei Typ-1-Diabetes? Bei steigender Diabetesinzidenz in Zeiten zunehmender sozialer Ungleichheit ist diese Frage von großer Relevanz.

Methoden: Die Analyse beruht auf Daten des Dokumentationsprogramms DPV aller Kinder und Jugendlichen < 20 Jahre, die 2002 erkrankten, nach Manifestation mindestens einen weiteren Kontakt in der DPV-Klinik hatten und deren Sozialvariablen dokumentiert sind (n = 381, 53 % männlich, Manifestationsalter (SD) 8,5 (4,4) Jahre). Analysiert wurden Zusammenhänge zwischen Sozialvariablen (elterliche Schul-, Berufsbildung, Familiensituation, Nationalität) und dem Risiko für stationäre Aufenthalte sowie der Anzahl stationärer Tage nach Manifestation mittels Schätzung relativer Risiken (RR) in Random Effect Models, adjustiert für Alter, Geschlecht und Klinik (Cluster-Effekt).

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum (0,1–1,2 Jahre) hatten 16 % der Kinder mindestens einen Klinikaufenthalt. 61 % der Klinikaufenthalte waren Schulungen. Inzidenz stationärer Aufenthalte: 0,4 pro Personenjahr (PJ), stationäre Tage: 3,2 pro PJ. Bei Operationalisierung über Schul- und Berufsbildung und Familiensituation fanden sich bei sozial benachteiligten Kindern ein höheres Hospitalisierungsrisiko und mehr stationäre Tage als bei sozial Privilegierten (< 10 vs. ≥ 10 Schuljahre: RR 1,86, 95 %-KI 1,07–3,24). Kinder aus nichtdeutschen Familien hatten jedoch ein niedrigeres Hospitalisierungsrisiko und signifikant weniger stationäre Tage als deutsche Kinder (0,57; 0,36–0,90).

Schlussfolgerungen: Es zeigte sich ein höheres Hospitalisierungsrisiko bei sozialer Benachteiligung. Auffällig war das niedrigere Risiko bei Kindern aus nichtdeutschen Familien. Es beruht möglicherweise auf sozial begründeten Unterschieden im Inanspruchnahmeverhalten (weniger Teilnahme an strukturierten Schulungen). Dieser Hypothese ist durch Einbeziehen potenziell erklärender Parameter für Häufigkeit, Länge und Ursache stationärer Aufenthalte nachzugehen.

P-102

Aussagekraft des HbA_{1c} ein Jahr nach Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes mellitus auf die weitere Stoffwechseleinstellung

Bechtold-Dalla Pozza S.⁽¹⁾, Kroke S.⁽¹⁾, *Leitner Y.⁽¹⁾, Bonfig W.⁽¹⁾, Schwarz H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätskinderklinik, Pädiatrische Diabetologie, München

Fragestellung: Wir stellten uns die Frage, welche Faktoren den Langzeitverlauf der Diabeteseinstellung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus beeinflussen.

Methodik: Bei Patienten mit Erstmanifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 aus den Jahren 1994 bis 1998 wurden retrospektiv der Verlauf des HbA_{1c} sowie auxologischer Daten erhoben. 43 Patienten konnten über 5 Jahre lückenlos dokumentiert werden.

Ergebnis: 43 Kinder und Jugendliche (15 m, 28 w) waren bei Erstmanifestation im Mittel 6,0 ± 3,5 (0,8 bis 13,3) Jahre alt. Der HbA_{1c} lag bei Erstmanifestation bei 10,5 ± 2,4 % und fiel nach einem Jahr auf 6,6 ± 1,1 % ab und betrug nach 5 Jahren 7,6 ± 1,2 %. 23 Patienten waren bei Erstmanifestation pubertär oder traten im Laufe der 5 Jahre in die Pubertät ein. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Diabeteseinstellung zwischen präpubertären und pubertären Patienten. Die Patienten nahmen über 5 Jahre im Mittel 20,3 ± 8,4 kg an Gewicht zu. Wie zu erwarten, nahmen die Patienten in der Pubertät geschlechtsunabhängig mehr an Gewicht zu (p < 0,001). Der mittlere Längenzuwachs betrug 30,5 ± 7,7 cm über 5 Jahre und lag somit für die Altersverteilung im Normbereich. Als guter prädiktiver Faktor für die Stoffwechseleinstellung nach 5 Jahren erwies sich der HbA_{1c} nach einem Jahr (r = 0,67, p < 0,001). Der Variabilitätskoeffizient der HbA_{1c}-Veränderung über die Beobachtungszeit von 1 Jahr bis zu 5 Jahren nach Erstmanifestation war niedrig und betrug im Mittel nur 1 %. Zudem zeigte sich, dass je weniger Gewicht die Patienten in den 5 Jahren zugenommen haben, desto niedriger war der HbA_{1c} nach 5 Jahren (r = 0,46, p < 0,001).

Schlussfolgerung: Die Stoffwechseleinstellung im ersten Jahr nach Diabeteserstmanifestation wirkt sich entscheidend auf den weiteren Erkrankungsverlauf aus. Die HbA_{1c}-Werte nach einem und nach 5 Jahren zeigten nur eine geringe intraindividuelle Variabilität. Das Erreichen einer initial guten Einstellung des Patienten stellt eine Herausforderung für das ganze Diabetesteam dar, um den späteren Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

P-103**Ist die frühzeitige L-Thyroxin-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ohne TSH-Erhöhung gerechtfertigt?***Kordonouri O.⁽¹⁾, Hartmann R.⁽¹⁾, Riebel T.⁽²⁾, Deiss D.⁽¹⁾⁽¹⁾Otto-Heubner-Centrum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik f. Allgemeine Pädiatrie, Berlin, ⁽²⁾Klinik f. Strahlenheilkunde, Päd. Radiologie, Berlin

Fragestellung: Der zeitliche Beginn einer Therapie mit L-Thyroxin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D) und positiven Schilddrüsen (SD)-Antikörpern (AK) ist bisher umstritten. Während die TSH-Erhöhung als Indikation für die Behandlung allgemein akzeptiert ist, wird der Stellenwert sonographischer Abnormalitäten der SD kontrovers diskutiert. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, SD-Befunde bei Patienten mit positiven AK mit und ohne L-Thyroxin-Therapie nach 1 Jahr zu vergleichen.

Material und Methoden: An der Kinderklinik der Charité werden bei allen Patienten mit T1D regelmäßig SD-AK (Thyreoperoxidase-AK, Thyreoglobulin-AK) bestimmt. Bei positivem Ergebnis wird eine Sonographie durchgeführt. Bis 2001 erhielten Patienten mit AK und auffälliger SD-Sonographie (inhomogenes Muster, Vergrößerung), aber mit normalem TSH ($< 4.5 \mu\text{E/ml}$) eine L-Thyroxin-Therapie (Gruppe A, $n = 6$). Ab 2002 wurden entsprechende Patienten nur weiter beobachtet und nicht primär mit L-Thyroxin behandelt (Gruppe B, $n = 8$).

Ergebnisse: Beim ersten Nachweis von AK hatten die Patienten vergleichbares Alter [Median 13.2 (9–17) Jahre, $p = .181$], HbA_{1c} [7.4 (6.0–11.9)%, $p = .950$] und TSH [2.49 (1.19–3.85) $\mu\text{E/ml}$, $p = .950$]. Die SD-Volumina waren unterschiedlich: Gruppe A 14.3 (8.9–23.4) ml, Gruppe B 7.2 (5.1–16.3) ml, $p = .020$. Während der 1-jährigen Beobachtungsdauer verringerte sich das SD-Volumen bei Patienten der Gruppe A um 4.6 (–.6 bis 4.0) ml, in der Gruppe B nahm es hingegen um 2.8 (–.2 bis 4.6) ml zu ($p = .013$). Die TSH-Konzentration nahm in der Gruppe A um 0.88 $\mu\text{E/ml}$ ab und in der Gruppe B um 0.40 $\mu\text{E/ml}$ ($p = .043$). AK und HbA_{1c} waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bisher trat eine TSH-Erhöhung $> 4.5 \mu\text{E/ml}$ bei 4 Patienten der Gruppe B auf.

Schlussfolgerung: In unserer Studie führte die Gabe von L-Thyroxin zu einer Reduktion der SD-Größe, während bei unbehandelten Patienten SD-Größe und TSH zunahm. Eine größere prospektive randomisierte Studie ist jedoch erforderlich, um die Vorteile einer frühzeitigen L-Thyroxin-Behandlung sicher zu belegen.

P-104**Beziehung von Übergewicht und Insulinresistenz bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus***Wiesel T.⁽¹⁾, Reinehr T.⁽¹⁾, Roth C.⁽²⁾, Stachow R.⁽³⁾, Wabitsch M.⁽⁴⁾, Andler W.⁽¹⁾, Holl R.⁽⁵⁾⁽¹⁾Vestische Kinder- und Jugendklinik, Universität Witten/Herdecke, Datteln,⁽²⁾Universitätskinderklinik, Bonn, ⁽³⁾Fachklinik für Kinder und Jugendliche, Sylt,⁽⁴⁾Universitätsklinik, Ulm, ⁽⁵⁾ZIBMT, Ulm für die DPV-Wiss-Initiative, Ulm

Fragestellung: Aufgrund der postulierten Zusammenhänge zwischen Übergewicht und Insulinresistenz soll bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-DM untersucht werden, ob sich anhand

der Insulindosis eine Insulinresistenz in Abhängigkeit vom Übergewicht nachweisen lässt.

Methodik: Basierend auf der anonymisierten pädiatrisch-diabetologischen Qualitätsdokumentation DPV wurden die Daten von 9608 Kindern und Jugendlichen mit einer Diabetesdauer von mindestens 2 Jahren ausgewertet. Die Insulintagesdosis (ID) wurde mit dem Körpergewicht, der Körperoberfläche und dem Idealgewicht korreliert. Ferner wurde die ID pro kg Körpergewicht (ID/kg), pro m^2 Körperoberfläche (ID/ m^2) und pro Idealgewicht (ID/kgIG) zwischen normalgewichtigen und adipösen Kindern verglichen. Der Gewichtsstatus (SDS-BMI) der insulinresistenten Kinder (Definition ID/kg > 1.8) wurde dem SDS-BMI der nicht insulinresistenten Kinder gegenübergestellt.

Ergebnis: Es konnte eine signifikante Korrelation der ID sowohl zum Gewicht in kg ($r = 0.75$, $p < 0.01$), als auch zur Körperoberfläche in m^2 ($r = 0.76$, $p < 0.01$) und zum Idealgewicht in kg ($r = 0.27$, $p < 0.01$) nachgewiesen werden. Die ID/kg unterschied sich nicht signifikant zwischen adipösen (im Median 0.81 ID/kg) und nicht adipösen Kindern (im Median 0.80 ID/kg). Die ID/ m^2 und die ID/kgIG war bei den adipösen Kindern (im Median ID/ m^2 : 29.2, ID/kgIG: 3.4) signifikant höher ($p < 0.01$) als bei den normalgewichtigen Kindern (im Median ID/ m^2 : 24.5, ID/kgIG: 2.0). Die insulinresistenten Kinder unterschieden sich nicht signifikant in ihrem SDS-BMI von den insulinsensitiven Kindern.

Schlussfolgerung: Die nach ihrer Insulindosis pro kg als insulinresistent definierten Kinder sind nicht übergewichtiger als die insulinsensitiven. Die ID/ m^2 und die ID/kgIG scheinen den Einfluss des Übergewichtes auf die Insulinresistenz bei Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-DM besser als die ID/kg zu reflektieren.

P-105**Ergebnisse der Umstellung auf eine Insulinpumpentherapie begleitet durch kontinuierliche subkutane Glukosemessung (CGMS) bei 50 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes***Deiss D.⁽¹⁾, Hartmann R.⁽¹⁾, Höffe J.⁽¹⁾, Kordonouri O.⁽¹⁾⁽¹⁾Otto-Heubner-Centrum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik f. Allgemeine Pädiatrie, Berlin

Fragestellung: Ziel dieser Untersuchung war, den Einsatz der kontinuierlichen subkutanen Glukosemessung (CGMS) bei der Umstellung auf Insulinpumpentherapie zu untersuchen und zusätzliche Parameter zu identifizieren, die mit einer Veränderung der Stoffwechsellage einhergehen.

Material und Methoden: Bei 50 Kindern und Jugendlichen [21 Knaben, 29 Mädchen; medianes Alter 12.6 (1.3–16.4) Jahre] mit Typ-1-Diabetes [Diabetesdauer 5.0 (0.2–13.3) Jahre] wurde CGMS unter ambulanten Bedingungen vor und 6 Wochen nach Pumpentherapiebeginn eingesetzt. Mit CGMS wurde die mittlere Glukosekonzentration/24 h, nachts (20–8 Uhr) und tags (8–20 Uhr) sowie Anzahl der Glukoseanstiege und -Abfälle, Dauer und AUC über 180 mg/dl und unter 60 mg/dl berechnet. Zum gleichen Zeitpunkt wurden die HbA_{1c} -Werte (DCA 2000) gemessen und standardisierte kapilläre Blutzucker-Selbstkontrollen 5 mal/24 h durchgeführt.

Ergebnisse: In der Gesamtgruppe verbesserte sich der HbA_{1c} von $8.1 \pm 1.2\%$ auf $7.7 \pm 0.9\%$ sechs Wochen nach Therapieumstellung. Die Stoffwechselerverbesserung war bei Knaben ($p = .007$) deutlicher als bei Mädchen ($p = .039$), ebenfalls bei Patienten mit initial ungünstigen HbA_{1c}-Werten $> 8\%$ ($p < .001$) sowie bei Jugendlichen älter als 12 Jahre ($p < .001$). Die HbA_{1c}-Verbesserung war insgesamt sowie in den Untergruppen mit einer Abnahme der CGMS-Parameter AUC und Dauer > 180 mg/dl, insbesondere tagsüber, und der mittleren Glukosekonzentration/24 h verbunden. Die HbA_{1c}-Werte korrelierten sehr gut mit den CGMS-Parametern > 180 mg/dl ($r = 0.742$, $p < .001$) und den Glukosemittelwerten ($r = 0.628$, $p = .002$) und weniger gut mit den Mittelwerten der kapillären Blutzucker-Messungen ($r = 0.418$, $p = .054$).

Schlussfolgerung: Mit dem Einsatz von CGMS konnten zusätzliche Parameter gemessen werden, die in einem Zusammenhang mit der hier erzielten Stoffwechselerverbesserung unter Insulinpumpentherapie stehen.

P-106

Verbesserung von Parametern des metabolischen Syndroms bei extrem adipösen Jugendlichen durch vorübergehenden Einsatz einer Formuladiät

* Lichtenstein S.⁽¹⁾, Kaese V.⁽¹⁾, Tafel J.⁽¹⁾, Grulich-Henn J.⁽²⁾, Hoffmann G.⁽²⁾, Nawroth P.⁽¹⁾, Hamann A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin I, Heidelberg, ⁽²⁾Universitätsklinikum Heidelberg, Kinderheilkunde I, Heidelberg

Fragestellung: Immer mehr Jugendliche sind adipös. Da das Risiko für Persistenz und assoziierte Komorbiditäten in dieser Altersgruppe sehr hoch ist, entwickelten wir ein ambulantes Therapieprogramm für stark adipöse Jugendliche, welches bei einer Dauer von 9 Wochen z. T. den vorübergehenden Einsatz einer Formuladiät über 3 Wochen beinhaltet.

Material und Methoden: 36 Teilnehmer (21w/15m, Alter $14,8 \pm 1,5$) durchliefen das Programm. 14 erhielten intermittierend eine Formuladiät (Formulagruppe), 22 durchweg fettreduzierte Mischkost (Kontrollgruppe). Alle Teilnehmer wurden vor und nach Therapie einer medizinischen und laborchemischen Untersuchung unterzogen.

Ergebnisse: In beiden Gruppen sank die tägliche Fettzufuhr auf identische 25 ± 7 g. In der Kontrollgruppe sank der BMI von $33,1 \pm 4,7$ kg/m² auf $32,0 \pm 4,5$ (Mittel \pm SD; $p < 0,001$) bzw. der BMI-SDS von $2,8 \pm 0,5$ auf $2,6 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). In der Formulagruppe fiel der BMI von $34,9 \pm 4,7$ auf $32,9 \pm 5,1$ ($p < 0,001$) bzw. der BMI-SDS von $2,6 \pm 0,5$ auf $2,5 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). Damit ging in der Kontrollgruppe eine Verbesserung metabolischer Risikofaktoren einher: HbA_{1c} von $5,7 \pm 0,4$ auf $5,3 \pm 0,3$ ($p < 0,01$), Triglyzeride von 135 ± 72 auf 115 ± 57 ($p = n. s.$), LDL von 112 ± 28 auf 101 ± 25 ($p < 0,001$). In der Formulagruppe war dieser Effekt stärker ausgeprägt: Nüchtern-BZ von 94 ± 12 auf 87 ± 7 ($p < 0,05$), HbA_{1c} von $5,6 \pm 0,5$ auf $5,1 \pm 0,3$ ($p < 0,01$), Triglyzeride von 120 ± 82 auf 78 ± 43 ($p = n. s.$) und LDL von 105 ± 20 auf 82 ± 19 ($p < 0,001$). Zudem fand sich in beiden Gruppen eine Abnahme der mittleren Werte für GOT, GPT und GGT. Verminderte Serumspiegel fettlöslicher Vitamine zeigten sich nicht.

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass ein ambulant durch-

geführtes und ökonomisch günstiges Therapieprogramm Gewicht effizient senken und assoziierte metabolische Risikofaktoren bei adipösen Jugendlichen deutlich vermindern kann. Der vorübergehende Einsatz einer Formuladiät ist sicher und kann den günstigen Therapieeffekt noch steigern.

P-107

Drei Fallberichte eines MODY: unterschiedliche Wege zur Diagnostik

* Leitner Y.⁽¹⁾, Bechtold S.⁽¹⁾, Mayr S.⁽¹⁾, Bonfig W.⁽¹⁾, Schwarz H. P.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universitätskinderklinik, Diabeteszentrum DDG, München

Fragestellung: Wie manifestiert sich klinisch ein MODY und wie kann er erkannt werden? „Maturity-onset diabetes of the young“ (MODY) ist eine seltene Form des Diabetes mellitus Typ 2 im Kindesalter. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, ihr Beginn ist meist mild ohne Entwicklung einer Ketoazidose. Man unterscheidet 6 Subtypen. Am häufigsten tritt der MODY Typ 2 auf mit Mutationen im Glukokinasegen auf Chromosom 7q 13–15 sowie der MODY Typ 3 mit Mutationen auf Chromosom 12q, dem kodierenden Gen für den Transkriptionsfaktor HNF-1a.

Methode: Wir beschreiben drei Patienten mit unterschiedlichen Manifestationsformen des MODY Typ 2. In allen drei Fällen wurde eine genetische Untersuchung bei klinischem Verdacht durchgeführt.

Ergebnis: Patienten 1 und 2, Zwillinge, stellten sich erstmalig aufgrund von Kleinwuchs und Entwicklungsverzögerung in unserer Ambulanz vor. Beide Patienten waren schlank. Bei der Routineblutuntersuchung fielen erhöhte Blutglukose- und HbA_{1c}-Werte von 6,6 bzw. 6,7 % auf, ein nachfolgend durchgeführter oraler Glukosetoleranztest war pathologisch. Die Familienanamnese war positiv für einen Typ-2-Diabetes mellitus. Patient 3 stellte sich bei Polyurie und Nykturie vor. Ein postprandialer Blutzucker war grenzwertig erhöht, der HbA_{1c} lag bei 6,6 % und ein oraler Glukosetoleranztest sprach für eine gestörte Glukosetoleranz. Die Familienanamnese war positiv für Typ-2-Diabetes mellitus. Keiner der drei Patienten hatte positive Autoantikörper.

Schlussfolgerung: Da MODY für bis zu 2–5 % der Fälle von Typ-2-Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter verantwortlich gemacht werden kann, ist es sehr wichtig, an diese Diagnose bei zufällig gemessenen Hyperglykämien und einer positiven Familienanamnese für Typ-2-Diabetes mellitus zu denken. Zur Beratung der Familien ist eine genetische Bestätigung unerlässlich. Eine nationale Erfassung der seltenen Fälle mit MODY erscheint sinnvoll. Im Rahmen der DPV erfolgt eine zentrale genetische Aufarbeitung und Registrierung solcher Patienten.

P-108

Komplette permanente Erholung der Betazell-Funktion im autoimmunen Typ-1-Diabetes nach Insulintherapie

* Karges B.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universität Ulm, Kinderklinik und Medizinische Klinik 1, Ulm

Die Erhaltung der Betazellfunktion ist ein zentrales therapeutisches Ziel der Typ-1-Diabetes-Intervention. Die Charakterisierung von Individuen mit kompletter Typ-1-Diabetes-Remission

sollte wichtige Hinweise über regulatorische Mechanismen der Beta-Zell-Autoimmunität liefern. Wir identifizieren und charakterisieren einen solchen Patienten mit antikörper-positivem Typ-1-Diabetes und Ketose, der mit intensiviertem Insulin über einen Zeitraum von 11 Monaten behandelt wurde. 4½ Jahre nach Erstdiagnose und ohne weitere Therapie hat der Patient aktuell ein normales HbA_{1c}, unauffällige Glukosewerte sowie eine normale glukose-stimulierte Insulin- und C-Peptid Sekretion. Initial nachweisbare Autoantikörper gegen Inselzellen (ICA), GAD65, IA-2 und Insulin zeigten im Verlauf eine Konversion in den Normbereich. Die-T-Zell-Autoimmunität wurde mit Hilfe einer Präproinsulin-Peptid-Library und Zytokinanalysen in mononukleären Zellen (PBMC) und T-Zell-Subpopulationen untersucht. In PBMC des Patienten zeigte sich eine überwiegende Interleukin-10 Sekretion mit limitierter PPI Epitop-Erkennung, die vor allem der CD45 RA+Subpopulation zugeordnet werden konnte. Im Gegensatz zu einer Kohorte von Personen mit permanentem Typ-1-Diabetes zeigte der Patient eine niedrige Interferon gamma Produktion in PBMC und CD45RA + T Lymphozyten. Dieser Befund ist vereinbar mit einer aktiven Down-Regulation antigenspezifischer T-Zell-Reaktivität. Unsere Daten zeigen, dass die Betazellfunktion auch nach klinischer Manifestation eines Typ-1-Diabetes erhalten werden kann, möglicherweise durch IL-10 abhängige regulatorische T-Zell-Funktion.

P-109

Die Akzelerator-Hypothese: Zusammenhang zwischen Body-mass-Index und Manifestationsalter bei 9500 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

* Knerr I.⁽¹⁾, Wolf J.⁽²⁾, Stachow R.⁽³⁾, Grabert M.⁽⁴⁾, Holl R.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum, Klinik für Kinder und Jugendliche, Erlangen, ⁽²⁾ St. Vincenz Krankenhaus, Kinderklinik, Paderborn, ⁽³⁾ Fachklinik Sylt für Kinder und Jugendliche, Westerland, Sylt, ⁽⁴⁾ Universität Ulm, Angewandte Informationsverarbeitung, Ulm, ⁽⁵⁾ Universität Ulm, Zentralinstitut für Biomedizinische Technik, Ulm, Stellvertretend für die DPV Wiss-Initiative

Fragestellung: Eine frühe und ausgeprägte Gewichtszunahme gilt bei genetischer Prädisposition als Risikofaktor für die zeitige Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 („Akzelerator-Hypothese“). Übergewicht mit Insulinresistenz führt zunächst zu einer gesteigerten Insulinsekretion, aber auch zu einer Beschleunigung apoptotischer und immunologischer Prozesse an der Beta-Zelle, die schließlich zur Diabetesmanifestation führen können. Wir untersuchten daher den Zusammenhang zwischen Body-mass-Index (BMI) und Diagnosealter bei 9500 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 anhand einer Deutschland-weiten Datenbank (Diabetessoftware zur prospektiven Verlaufsdokumentation, DPV).

Material und Methoden: Es wurden die anthropometrischen Daten von 9500 Patienten im Alter von 0 bis 20 Jahren bei Diabetesmanifestation ausgewertet, die in 116 Zentren von 1990 bis 2003 erhoben wurden. Mittels des Statistikprogramms SAS wurden Mittelwert, Varianz, Standard deviation score (SDS), Chi-Quadrat-Test und lineare Regression berechnet. Als Vergleichswerte dienten die Referenzdaten der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA).

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass innerhalb des Zeitraums von 1990 bis 2003 der BMI-SDS bei Erstmanifestation bei den 5- bis 9-Jährigen (n = 3237) und den 10- bis 14-Jährigen (n = 3703) sig-

nifikant zunahm ($p < 0,0001$), bei den unter 5-Jährigen (n = 1912) von Anfang an erhöht war, bei den Jugendlichen über 15 Jahre (n = 694) bei Manifestation jedoch konstant normal war. Der mittlere BMI-SDS lag in der Altersgruppe von 0–4 Jahren bei 0,40, bei den 5–9-Jährigen bei 0,28, bei den 10–14-Jährigen bei 0,21, bei den 15–20-Jährigen bei 0,12. Die Unterschiede der Altersgruppen bezüglich des BMI-SDS waren für Jungen und Mädchen jeweils signifikant ($p < 0,0001$).

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Daten zeigen, dass ein höherer BMI-SDS mit einem jüngeren Diagnosealter korreliert. Ein ansteigender BMI-SDS könnte daher für jüngere Patientengruppen – neben weiteren Faktoren – ein wichtiger Parameter sein, der die frühe Manifestation des Typ-1-Diabetes begünstigt (Akzelerator-Hypothese).

P-110

Häufigkeit des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen im Klinikum Karlsburg

* Herrmann U.⁽¹⁾, Kerner W.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum Karlsburg, Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Karlsburg

Fragestellung: In den letzten Jahren häufen sich Publikationen, die eine Zunahme des Diabetes mellitus Typ 2 im Kindes- und Jugendalter beschreiben. Die Fragestellung war, ob diese Beobachtung auch für die Patienten einer Diabetesklinik in Norddeutschland zutrifft und welche Untersuchungsparameter für die Differenzierung des Diabetestyps von Nutzen waren.

Material und Methoden: Wir untersuchten retrospektiv alle adipösen Kinder und Jugendlichen (Alter bis 18 Jahre), die ab 1991 mit Diabetesmanifestation in das Klinikum Karlsburg eingewiesen wurden. Alle Patienten mit Nachweis von Autoimmunphänomenen (GADA, IA2-AK, IAA, ICA) wurden als Typ-1-Diabetiker gewertet, die Übrigen dem Typ 2 zugeordnet. Verglichen wurden beide Gruppen bezüglich Symptomatik, BMI, HbA_{1c}-Wert und C-Peptid bei Aufnahme. Auf eine statistische Analyse wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet.

Ergebnisse: Den Einschlusskriterien entsprachen 12 Patienten, jeweils 6 Patienten hatten einen Typ-1- bzw. einen Typ-2-Diabetes. In beiden Gruppen fanden sich Patienten ohne und mit klassischer Symptomatik. Die HbA_{1c}-Werte waren beim Diabetes mellitus Typ 1 etwas höher (Mittelwerte 9,7 % Typ 1, 8,0 % Typ 2). Die Typ-2-Diabetiker waren deutlich adipöser (BMI im Mittel 36,7 für Typ 2 und 30,6 für Typ 1). Das C-Peptid zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen (1238,6 pmol/l Typ 1 bzw. 1243,3 pmol/l Typ 2).

Schlussfolgerung: Gemessen an der Gesamtzahl der Diabetesmanifestationen im Kindes- und Jugendalter spielt der Typ-2-Diabetes weiterhin eine untergeordnete Rolle. Kriterien wie Symptomatik, BMI und HbA_{1c} sind bei der Diagnosestellung im Einzelfall nicht hilfreich. Das bisweilen favorisierte C-Peptid erlaubte keinerlei Differenzierung zwischen den Diabetestypen und war in beiden Gruppen deutlich erhöht.

Betazelle

P-111

Analyse der Aktivität des humanen Proinsulingen-Promotors in primären Beta-Zellen des endokrinen Pankreas des Menschen

* Hohloch S.⁽¹⁾, Hügl S.⁽¹⁾, Päth G.⁽¹⁾, Laubner K.⁽¹⁾, Rummel S.⁽¹⁾, Brendel M.⁽²⁾, Bretzel R.⁽²⁾, Seufert J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Poliklinik der Universität, Stoffwechsel, Endokrinologie und Molekulare Medizin, Würzburg, ⁽²⁾Justus-Liebig-Universität, Medizinische Klinik III und Poliklinik, Gießen

Insulin-Biosynthese in Beta-Zellen des endokrinen Pankreas ist transkriptionell reguliert durch die Aktivität des Proinsulingen-Promotors. Die detaillierte Analyse der Regulation des humanen Proinsulingen-Promotors ist limitiert, da Beta-Zelllinien aus dem Pankreas des Menschen nicht verfügbar sind. Es ist jedoch bekannt, dass signifikante Unterschiede in der transkriptionellen Regulation der Genexpression in unterschiedlichen Spezies existieren. Wir berichten hier über die Entwicklung einer Methode zur spezifischen Untersuchung der Regulation des humanen Proinsulingen-Promotors in isolierten Spezies-homologen primären Beta-Zellen aus humanen Spenderpankrea. Vektoren wurden konstruiert, welche sezernierte alkalische Phosphatase (SEAP) als Reporter gen unter der Kontrolle von -336 Basenpaaren des humanen Proinsulingen-Promotors exprimieren und gleichzeitig eine Expressionskassette für das Luziferasegen unter der Kontrolle des CMV-Promotors enthalten. In vorläufigen Experimenten konnten wir eine Glukose-abhängige Aktivierung des humanen Proinsulingen-Promotors nach liposomaler Transfektion von primären humanen Beta-Zellen nach Erhöhung der Glukosekonzentration von 2,5 mM auf 11,1 mM zeigen und die Verwendung von 5'-Deletions- und Blockmutationen in zentralen transkriptionell responsiven Elementen für die Transkriptionsfaktoren PDX-1, BETA2 und CREB ermöglicht detaillierte Einsichten in die molekulare Regulation der Glukose- und Hormon-abhängigen transkriptionellen Regulation des humanen Proinsulins in primären Beta-Zellen des Menschen. Zusammenfassend haben wir eine Methode entwickelt, welche erstmals die Analyse der Aktivität des humanen Proinsulins in primären Insulin-produzierenden Beta-Zellen des Menschen erlaubt.

P-112

Proteinkinase C-abhängige Phosphorylierung des Proliferations-assoziierten Proteins p8 in Beta-Zellen des endokrinen Pankreas

* Romfeld L.⁽¹⁾, Hügl S.⁽¹⁾, Attinger H.⁽¹⁾, Päth G.⁽¹⁾, Seufert J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Poliklinik der Universität, Stoffwechsel, Endokrinologie und Molekulare Medizin, Würzburg

Das Stress-Protein p8 ist in Beta-Zellen des endokrinen Pankreas exprimiert und Überexpression führt zu vermehrter Zellproliferation. In dieser Studie untersuchen wir den Effekt von p8 auf mitogene Signaltransduktionswege in der Glukose-abhängigen Beta-Zelllinie INS-1. p8 wurde in INS-1 Zellen mittels liposo-

malem Gentransfer überexprimiert. Stabil überexprimierende Klone wurden mittels Neomycin-Resistenz selektioniert (p8-INS-1). Überexprimierende Zellen zeigen eine 6fache Erhöhung von p8-mRNA-Spiegeln im Vergleich zu nicht-transfizierten Zellen. Zellproliferation wurde mittels [3H]-Thymidin-Inkorporation gemessen. Aktivierung mitogener Signalmoleküle wurde in Co-Immunopräzipitationsexperimenten und Immunoblot-Analyse untersucht. p8-INS-1 Zellen zeigten eine mehr als 2fache Erhöhung der [3H]-Thymidin-Inkorporation im Vergleich zu nativen INS-1 Zellen mit dem größten Effekt bei 6 mM Glukose + 10 % FBS. Co-Immunopräzipitationsassays zeigten eine direkte Proteinbindung von p8 an Proteinkinase C. Phosphorylierung anderer mitogener Signaltransduktionsproteine, wie MAP-Kinase, IRS-Proteine oder Phosphatidylinositol-3'-Kinase war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu nativen INS-1-Zellen. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass p8 ein wichtiges Proteinkinase-C-aktiviertes Protein darstellt, welches Zellproliferation in Beta-Zellen des endokrinen Pankreas vermittelt. Andere mitogene Signaltransduktionskaskaden scheinen weniger an der p8-Aktivierung beteiligt. Proteinkinase-C-abhängige Aktivierung von p8 vermittelt Glukose- und Wachstumsfaktor-abhängige Zellproliferation in Betazellen des endokrinen Pankreas. Diese Ergebnisse liefern wichtige Erkenntnisse über die molekulare Regulation der Anpassung der Betazell-Masse an die Stoffwechselsituation unter physiologischen Bedingungen und bei Diabetes mellitus.

P-113

Kopplung von Membranpotential und cytosolischer Ca²⁺-Konzentration in KATP-Kanal defizienten B-Zellen des Pankreas

* Düfer M.⁽¹⁾, Haspel D.⁽¹⁾, Krippeit-Drews P.⁽¹⁾, Aguilar-Bryan L.⁽²⁾, Bryan J.⁽³⁾, Drews G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Pharmazeutisches Institut, Pharmakologie und Toxikologie, Tübingen, ⁽²⁾Baylor College of Medicine, Department of Medicine, Houston, ⁽³⁾Baylor College of Medicine, Department of Molecular and Cellular Biology, Houston

Fragestellung: Für die Regulation der Insulinsekretion spielen ATP-abhängige Kaliumkanäle eine entscheidende Rolle bei der Glukose-induzierten Kopplung von Membranpotential (Vm) und [Ca²⁺]_i. Da in SUR1^{-/-} Mäusen, die keine funktionstüchtigen KATP-Kanäle exprimieren, die Blutglukoseregulation trotz dieses Defekts nur geringfügig beeinträchtigt ist, wurde untersucht, ob auch ohne KATP-Kanäle noch eine Steuerung von [Ca²⁺]_i über Vm möglich ist.

Material und Methoden: Die Bestimmung von Vm erfolgte mit intrazellulären Mikroelektroden, [Ca²⁺]_i wurde fluoreszenzoptisch gemessen.

Ergebnisse: Während Wildtyp-(WT)-B-Zellen in Vm nur in Konzentrationen von 7 bis 20 mM Glukose typische Oszillationen

(„slow waves“) zeigten, traten diese in SUR1^{-/-} B-Zellen von 0.5 bis 40 mM Glukose auf. Erwartungsgemäß wurden die slow waves nicht durch Tolbutamid (n = 9) oder Diazoxid (n = 7) beeinflusst. Die im WT strenge Korrelation zwischen Erhöhung der Glukosekonzentration und Zunahme der burst-Phasen mit elektrischer Aktivität existiert in SUR1^{-/-} B-Zellen nicht. Vielmehr führte die Erhöhung von 15 auf 25 mM Glukose zu keiner Veränderung der Gesamtdauer der elektrischen Aktivität, wohingegen sie bei Reduktion der Glukosekonzentration von 15 auf 0.5 mM auf 170 ± 12 % anstieg (n = 9). In SUR1^{-/-} B-Zellen nahm die Frequenz der Ca²⁺-Aktionspotentiale während der burst-Phasen mit steigender Glukosekonzentration (0.5–40 mM, n = 4–9) zu. Auch in [Ca²⁺]_c traten in SUR1^{-/-} B-Zellen von 0.5 bis 40 mM Glukose Oszillationen auf. Gabe von 10 mM Arginin bzw. 30 mM Kalium führte zur starken Depolarisation der SUR1^{-/-} B-Zellmembran (n = 4) sowie zum deutlichen Anstieg von [Ca²⁺]_c (n = 6). Die Erhöhung der extrazellulären Ca²⁺-Konzentration von 2.5 auf 10 mM löste eine mit WT B-Zellen vergleichbare Hyperpolarisation der Zellmembran aus (n = 5).

Schlussfolgerung: Auch in B-Zellen ohne K_{ATP}-Kanäle finden Oszillationen in V_m und [Ca²⁺]_c statt. Die Kopplung dieser Parameter an den Glukosemetabolismus ist deutlich verringert. [Ca²⁺]_c ist – möglicherweise durch Aktivierung Ca²⁺-abhängiger Kaliumkanäle – auch in SUR1^{-/-} B-Zellen über V_m steuerbar.

P-114

Dual effect of the imidazoline analogue, KU14R, on stimulus-secretion-coupling in pancreatic beta-cells

* Bleck C.⁽¹⁾, Rustenbeck I.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institute of Pharmacology and Toxicology, Technical University of Braunschweig, Braunschweig

Objective: Recently, we have shown that KU14R, the imidazoline analogue of efaroxan, has only a minimal stimulatory effect on insulin secretion in spite of being able to block K_{ATP}-channels. We now sought to elucidate the mechanism which prevents the B-cell from transducing K_{ATP}-channel block into stimulated secretion.

Material and methods: To this end we investigated the signaling in normal mouse pancreatic B-cells and islets using patch-clamping, Fura 2-microfluorometry and measurement of insulin secretion by ELISA of the fractionated efflux of perfused islets.

Results: The increase of cytosolic calcium concentration [(Ca²⁺)_i] by 100 μM KU14R was markedly lower than that by 100 μM efaroxan, corresponding to a less efficient block of K_{ATP}-channels by KU14R at this concentration. However, the increase in (Ca²⁺)_i by KU14R was also lower at 300 μM, a concentration where K_{ATP}-channels were completely blocked in dialyzed and in intact B-cells. Correspondingly, insulin secretion was only marginally enhanced even at this maximally effective concentration of KU14R. This finding is in contrast to our earlier observation of a strong depolarizing action of KU14R as measured in the whole-cell-mode under current-clamp condition. So we now measured the membrane potential using the perforated-patch technique thereby preserving the integrity of the B-cell. We found that KU14R was much less depolarizing under these conditions than efaroxan and, for comparison, tolbutamide, whereas

in the whole-cell mode all three compounds were equally effective. Apparently intracellular effectors are lost in the whole-cell mode because of the dialyzing of the cell interior by the pipette solution.

Conclusions: We conclude that KU14R activates mechanisms that inhibit the transduction of K_{ATP}-channel blockade into membrane depolarization. Elucidating this mechanism may be relevant for the development of insulinotropic drugs with selective efficacy at stimulatory glukose concentrations.

P-115

ACH-stimulierte Ca²⁺-Signale in Proteinkinase Cα-defizienten Beta-Zellen

Jakubov R.⁽¹⁾, Leitges M.⁽²⁾, *Schöfl C.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, ⁽²⁾MPI für Experimentelle Endokrinologie, Hannover

Fragestellung: Azetylcholin (ACH) erhöht das cytosolische freie Calcium ([Ca²⁺]_i) und stimuliert die Insulinfreisetzung aus pankreatischen Beta-Zellen. Im Rahmen der Rezeptoraktivierung kommt es zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC). Es gibt eine Reihe von PKC-Isoenzymen, die differentiell aktiviert werden und unterschiedliche Funktionen übernehmen können. Unklar ist die Bedeutung der in Beta-Zellen exprimierten PKCα für die ACH-stimulierten Ca²⁺-Signale.

Material und Methoden: [Ca²⁺]_i wurde in einzelnen Fura-2-beladenen Beta-Zellen von PKCα^{-/-} oder PKCα^{+/+} Mäusen gemessen.

Ergebnisse: Das ACH-Analogon Carbachol (10 μM) führte in Beta-Zellen von PKCα^{-/-} und PKCα^{+/+} Mäusen zu einem biphasischen Anstieg der [Ca²⁺]_i. Der initiale Peak, der einer Mobilisation von intrazellulärem Ca²⁺ entspricht, war in Beta-Zellen von PKCα^{-/-} und PKCα^{+/+} Mäusen identisch. Im Gegensatz dazu war die langandauernde Plateau-Phase, die auf einem Einstrom von extrazellulärem Ca²⁺ beruht, in den PKCα^{-/-} Beta-Zellen signifikant niedriger (p < 0,05). Entsprechend war auch die Menge an mobilisiertem Ca²⁺ (AUC) in den PKCα^{-/-} Beta-Zellen signifikant erniedrigt (p < 0,05). In Ca²⁺-freiem Medium war das Carbachol-induzierte Ca²⁺-Signal in beiden Beta-Zellen gleich. Weder der durch Thapsigargin (2 μM) ausgelöste kapazitative Ca²⁺-Einstrom noch der durch K⁺ (45 mM)-induzierte spannungsabhängige Ca²⁺-Einstrom waren in den PKCα^{-/-} Beta-Zellen im Vergleich zu den Kontrollen verändert.

Schlussfolgerung: Die PKCα scheint an der Generierung des ACH-induzierten Ca²⁺-Signals in pankreatischen Beta-Zellen über einen bisher noch unbekanntem positiven Feedback-Mechanismus auf den Einstrom von extrazellulärem Ca²⁺ beteiligt zu sein.

P-116

Rescue des β -Zell-Phänotyps einer CaM-Kinase II δ defizienten-Ratten Insulinomzelle INS δ -W12 durch Retransfektion von humaner CaM-Kinase II β Osterhoff M.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽¹⁾, Bessenyei S.⁽¹⁾, Sharma A.⁽¹⁾, Pfeiffer A.1⁽¹⁾Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke und Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin, Klinische Ernährung, Nuthetal, Berlin

Hintergrund: Die Expression der CaMK II δ wurde in INS-1 durch einen antisense-Ansatz um ca. 80 % verringert (INS δ -W12). Das Resultat war ein teilweiser Verlust des β -Zell-Phänotyps. In der vorliegenden Arbeit haben wir untersucht, ob eine Reexpression der humanen CaMK II β in der Lage ist, den β -Zell-Phänotyp der INS-1-Zellen wiederherzustellen.

Methoden: INS-1 und INS δ -W12 Zellen wurden in RPMI 1640 Medium kultiviert. Ein Konstrukt, welches die hCaMK II β enthält, wurde mithilfe von FuGene 6 in INS δ -W12 Zellen transfiziert. Die Genexpression typischer β -Zellgene wurde mithilfe quantitativer RealTime PCR bestimmt. Alpha-Tubulin wurde als Standard benutzt.

Ergebnisse: Die reduzierte Expression der rCaMK II δ führt in INS-1-Zellen zu einer erheblich verringerten Expression der β -Zellgene Insulin, IAPP, GLUT-2 und Glukokinase, während die Expression der Hexokinase I ansteigt. Metabolische Assays zeigen eine Rechtsverschiebung der halbmaximalen, glukoseinduzierten metabolischen Aktivität von 5mmol/l (Km von GK) zu 0,5mmol/l (Km von HK). Nach Retransfektion der hCaMK II β in INS δ -W12 Zellen wurden verschiedene Klone mithilfe von RealTime PCR auf die Expression der oben genannten β -Zellgene hin untersucht. Wir konnten zeigen, dass sich die Expression von Insulin, Glukokinase und GLUT-2 verdoppelt, während die Expression der Hexokinase I auf die Hälfte zurückgeht. Die Daten zeigen, dass die Retransfektion der hCaMK II β in der Lage ist, den β -Zell-Phänotyp der INS-1 Zellen wiederherzustellen.

Schlußfolgerung: Der „rescue“ des β -Zell Phänotyps von INS-1 Zellen nach Suppression der rCaMK II δ Expression durch Retransfektion der humanen CaMK II β beweist nicht nur die Selektivität des Antisenseansatzes. Er zeigt auch deutlich, daß die CaMK II eine äußerst wichtige Rolle bei der Expression von β -Zellgenen spielt. Möglicherweise ist die CaMK II ein Vermittler der Glukosetoxizität, da chronisch erhöhtes Ca²⁺ in der Zelle zu einer Deaktivierung der CaMK II führt und so zu einer verringerten Expression von β -Zellgenen, welche im Verlust des β -Zell Phänotyps gipfelt.

P-117

Molecular determinants of the allosteric interaction between the drug receptor sites on k_{ATP} -channels*Beyer M.⁽¹⁾, Schwanstecher M.⁽¹⁾⁽¹⁾Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität, Braunschweig

Objective: ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} channels) are assembled from two structurally distinct subunits, an inwardly-rectifying potassium channel (K_{IR} 6.1 or K_{IR} 6.2) forming the pore and the regulatory sulfonylurea receptor (SUR1, SUR2A or SUR2B). While the receptor site for inhibitory ATP⁴⁻ is formed by the K_{IR} subunit, hypoglycemic sulfonylureas (e.g. glibenclamide) and potassium channel openers (e.g. P1075, diazoxide)

exert their effects on channel activity by interaction with SUR. Closely associated within a regulatory domain, the receptor binding sites for these drugs are functionally coupled by strict negative allosterism. In this study, we aimed at analyzing the molecular basis for this interaction.

Material and methods: For this purpose we systematically constructed chimeras by exchanging critical regions between SUR isoforms and assessed the effect in binding studies.

Results: Swapping the sulfonylurea binding region (SUBR, Ile1088-Val1217, SUR2 numbering; Uhde et al. J Biol Chem 274, 28079, 1999) from SUR1 into SUR2A did not affect the allosteric interaction, whereas mutual displacement of P1075 and glibenclamide was completely abolished by the same transfer into SUR2B. Here, negative allosteric control could be restored by either substituting with the SUBR from SUR1 or the C-terminus from SUR1 or SUR2A. Swapping the first half of the molecule (including NBF1), KCO1 (Thr1059-Leu1087), KCO2 (Arg1218-Asn1320) or the second nucleotide binding fold (NBF2) did not interfere with allosterism.

Conclusions: We conclude that the sulfonylurea binding region (SUBR) and the 42 C-terminal amino acids might interact to mediate the negative allosteric control between the drug receptor sites.

P-118

Role of ADP formation in K_{ATP} -channel gating by MGATP*Schulz M.⁽¹⁾, Schwanstecher C.⁽¹⁾, Schwanstecher M.⁽¹⁾⁽¹⁾Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität, Braunschweig

Objective: Electrical activity in many excitable tissues (e.g. pancreatic β -cells, vascular smooth muscle) depends on the activity of ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP}) and both, cytosolic concentrations of ATP and ADP are critically involved in the complex regulation of channel gating. Recently, however, the role of MgATP in channel activation was put under question demonstrating that enzymatic capturing of MgADP induces channel closure (Zingman et al., Neuron 31, 233, 2001). The aim of this study was to clarify whether channel opening observed in the presence of MgATP has indeed to be attributed to the enzymatic generation of MgADP.

Material and methods: To tackle this question SUR1 was transiently coexpressed in COS-cells with a mutated pore-forming K_{IR} 6.2 subunit lacking sensitivity towards inhibitory nucleotides (K_{IR} 6.2-G334D) and recombinant channels were analyzed in the inside-out configuration of the patch-clamp technique.

Results: MgATP induced a strong reversible activation of the channels which averaged at $75 \pm 5\%$ (N=5) of that seen with MgADP. Addition of an ADP-capturing system (10 mM creatine phosphate plus 10 U/ml creatine kinase) to the perfusion solution did not weaken this effect of MgATP, whereas activation through MgADP was reduced by $26 \pm 3\%$ (N=5). Artifacts induced by the enzymatic system itself were excluded by controls.

Conclusions: We conclude that MgATP-induced K_{ATP} -channel activation is not mediated by enzymatic formation of MgADP.

The data support the hypothesis that nucleotide-induced opening results from interaction with a non-catalytic site.

P-119

Mechanism of ADP-induced K_{ATP} -channel closure

*Schwanstecher C.⁽¹⁾, Schulz M.⁽¹⁾, Schwanstecher M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität, Braunschweig

Objective: ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} -channels) are critical for coupling metabolism to electrical activity in many excitable cells (e.g. pancreatic β -cells). These channels are assembled with a tetradimeric stoichiometry from two structurally distinct subunits, an inwardly-rectifying potassium channel subunit (K_{IR} 6.1 or K_{IR} 6.2) forming the pore and the regulatory sulfonylurea receptor subunit (SUR). While activatory nucleoside diphosphates (e.g. MgADP, MgGDP) exert their effects on channel activity by interaction with SUR, there is strong evidence that main parts of the receptor site for inhibitory nucleotides (e.g. ATP⁴⁻, ADP³⁻) are formed by the inward rectifier subunit. Still, however, the mechanisms underlying channel control by nucleotides acting both, activatory and inhibitory, are only partly understood.

Material and methods: To further tackle this question, we analyzed ADP-induced closure in channels coassembled from wild-type K_{IR} 6.2 and a mutant lacking sensitivity for inhibitory nucleotides (K_{IR} 6.2-G334D).

Results: Concentration inhibition curves for cDNA ratios of 1:1 or 1:10 resembled those for channel block resulting from interaction with one of four sites, whereas models for inhibition requiring occupation of two, three or four sites were incongruous. Random assembly of wild type K_{IR} 6.2 with the G334D mutant was confirmed by controls assessing the effect of an additional mutation inducing strong rectification (N160D).

Conclusions: We conclude that the descending part of the bell-shaped concentration-channel activity curve for ADP is due to interaction with the low affinity state of the inhibitory nucleotide site on K_{IR} 6.2.

P-120

Die Aktivität des kleinen G-Proteins Rap in β -Zellen als glukoseabhängiger Aktivator des mitogenen Signaltransduktionsweges wird durch die Interaktion mit dem Austauschfaktor C3G und dem Adaptorprotein CRK reguliert

*Hörsch D.⁽¹⁾, Ross D.⁽¹⁾, Trümper J.⁽¹⁾, Sauer S.⁽¹⁾

⁽¹⁾Philipps-Universität Marburg, Endokrinologie, Marburg

Glukose und das Inkretinhormon glucagon-like peptide-1 (GLP-1) regulieren synergistisch viele Funktionen der β -Zelle wie Insulinsekretion, Insulinbiosynthese und Wachstum. Wir konnten zeigen, dass das kleine G-Protein Rap die synergistische Wirkung von Glukose und GLP-1 vermittelt. Wir untersuchten die Signaltransduktion von Rap in der β -Zelllinie INS-1E, um herauszufinden, wie Rap reguliert wird.

INS-1 E Zellen wurden bei niedriger (2,5 mM) und hoher (15 mM) Glukosekonzentration sowie mit GLP-1 (10 nM) stimuliert. Nachfolgend wurden differentielle Immunopräzipitationen und Immunoblots sowie MAPK-Assays und PI3K-Assays durchgeführt.

Wir zeigten, dass Rap bei 15 mM Glukose und nach GLP-1-Stimulation mit tyrosinphosphoryliertem IRS-2 und p85 α assoziiert ist. Demgegenüber war die Assoziation von Rap mit der katalytischen Untereinheit der PI3K p110 α strikt glukoseabhängig. Interessanterweise konnte in den Immunopräzipitaten ein tyrosinphosphoryliertes Protein von 42 kDa als das Adaptorprotein CRKII identifiziert werden, das mit Rap bei 15 mM Glukose assoziiert war. Zusätzlich zeigten wir, dass Rap mit dem G-Protein aktivierenden guanine-nucleotide exchange factor C3G glukoseabhängig interagiert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Aktivität von Rap durch eine Verbindung mit CRKII und C3G reguliert wird. C3G und CRKII interagieren auch mit dem glukoseregulierten Adaptorprotein von 130 kDa Cas. Somit reguliert die glukose- und GLP-1-abhängige Verbindung zwischen Cas, C3G und CRKII die Rolle von Rap als einen zentralen Effektor mitogener Signaltransduktionskaskaden wie der MAPK und der PI3K. Eine pharmakologische Aktivierung von Rap zur Induzierung des β -Zellwachstums könnte somit β -Zellspezifisch über Cas und CRKII erfolgen.

Unterstützt durch den Hans-Christian-Hagedorn Preis der DDG 2003

Insulinrezeptor und Skelettmuskel

P-121

Assoziation der Adiponectinrezeptor-Expression in vitro-differenzierten humanen Skelettmuskelzellen mit in-vivo-Parametern des Glukose- und Lipidstoffwechsels

* Staiger H.⁽¹⁾, Kaltenbach S.⁽¹⁾, Staiger K.⁽¹⁾, Machicao F.⁽¹⁾, Stumvoll M.⁽¹⁾, Häring H.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Medizinische Klinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen

Fragestellung: Die unlängst identifizierten Adiponectinrezeptoren AdipoR1 und AdipoR2 stehen im Verdacht, die insulinsensibilisierenden, anti-inflammatorischen und atheroprotektiven Effekte von Adiponectin zu vermitteln. In dieser Studie wurde untersucht, ob die Adiponectinrezeptor-mRNA-Expression humaner in-vitro-differenzierter Skelettmuskelzellen (Myotuben) mit in-vivo-Parametern für Insulinsensitivität assoziiert ist.

Material und Methoden: Die Adiponectinrezeptor-mRNA-Expression in Myotubenkulturen von 40 mittels OGTT und hyperinsulinämisch-euglykämischem Clamp metabolisch charakterisierten Donoren wurde durch RT-PCR bestimmt. Assoziationen der mRNA-Spiegel mit in-vivo-Parametern wurden durch Korrelationsanalyse ermittelt.

Ergebnisse: Humane Myotuben exprimierten 1,8fach mehr AdipoR1- als AdipoR2-mRNA (588 ± 35 vs. 321 ± 39 fg/ μ g Total-RNA). Außerdem korrelierten die Expressionsspiegel beider Rezeptoren miteinander ($r = 0,45$; $p < 0,01$; $N = 40$). Die AdipoR1-mRNA-Expression war, sowohl vor als auch nach mathematischer Adjustierung für Geschlecht, Alter, Taille-Hüft-Quotient und Körperfettgehalt, positiv assoziiert mit den in vivo-Konzentrationen von Insulin und C-Peptid, mit der Erster-Phase-Insulinsekretion und mit den Plasma-Konzentrationen von Triglyceriden und Cholesterin. Die Expression der AdipoR2-mRNA war nur mit der Plasma-Triglycerid-Konzentration eindeutig assoziiert. In multivariaten linearen Regressionsmodellen erwies sich die mRNA-Expression von AdipoR1, nicht aber die von AdipoR2, als Determinante der Erster-Phase-Insulinsekretion unabhängig von Insulinsensitivität und Körperfettgehalt. Schließlich konnte in vitro keine direkte Modulation der AdipoR1-mRNA-Expression von Myotuben durch Insulin nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Myotuben-mRNA-Spiegel beider Rezeptoren mit distinkten metabolischen Funktionen, nicht aber mit Insulinsensitivität, korrelieren. Die Expression von AdipoR1, nicht aber die von AdipoR2, korrelierte mit Parametern für Insulinsekretion. Die molekulare Natur dieses Zusammenhangs bleibt aufzuklären.

P-122

Die Aktivität verschiedener Promotoren und alternatives Spleissen des Humanen SLC2A11-Gens erzeugen drei gewebsspezifisch exprimierte GLUT11-Isoformen

Scheepers A.⁽¹⁾, Gaster M.⁽²⁾, Schmidt S.⁽¹⁾, Joost H.-G.⁽¹⁾, Schürmann A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Pharmakologie, Nuthetal, ⁽²⁾ Odense University, Odense, Dänemark

Fragestellung: Für den kürzlich von uns identifizierten und charakterisierten GLUT11 konnte u. a. eine Expression in Herz und Skelettmuskel nachgewiesen werden. Außerdem identifizierten wir in einer Datenbank-basierten Suche zwei weitere GLUT11-Isoformen, die durch alternatives Spleissen entstehen und sich nur in ihrem N-Terminus voneinander unterscheiden. Ziel unserer Untersuchung war es, die Expression von GLUT11 im Skelettmuskel genauer zu analysieren und die Expression und Regulation der verschiedenen GLUT11-Isoformen zu untersuchen.

Methoden: Mit Hilfe eines polyklonalen Peptidantikörpers gegen den C-Terminus des GLUT11 wurden humane Skelettmuskelbiopsien immunhistochemisch untersucht und das GLUT11-Expressionsmuster mit dem von GLUT4 verglichen. Zur Verifizierung der Existenz weiterer GLUT11-Isoformen wurden 5'-RACE- und Northern-Blot-Analysen durchgeführt. Die Existenz von drei verschiedenen ersten Exons (Exon 1-A-C) ließ vermuten, dass die Expression der drei GLUT11-Isoformen (GLUT11-A-C) der Kontrolle unterschiedlicher Promotoren unterliegt. Deshalb wurden die 5'-flankierenden Bereiche von Exon 1-A-C als Luziferase-Fusionskonstrukte in HeLa und COS-7-Zellen exprimiert.

Ergebnisse: GLUT11 wurde ausschließlich in langsamen Typ I-Fasern detektiert, während GLUT4 sowohl entlang der Plasmamembran von langsamen Typ- als auch in geringerem Umfang in schnellen Typ IIa-Fasern lokalisiert ist. Das Expressionsmuster des GLUT11 war weder bei Adipositas noch nach Ausdauertraining oder in Patienten mit Typ 2-Diabetes verändert. Die 5'-flankierenden Bereiche von Exon 1-A und Exon 1-C zeigten Promotoraktivität. Die drei GLUT11-Isoformen werden gewebsspezifisch exprimiert: GLUT11-A wurde in Herz, Muskel und Niere, GLUT11-B in Plazenta und GLUT11-C in Herz, Muskel und Pankreas detektiert.

Schlussfolgerung: Die gewebsspezifische Expression der drei GLUT11-Isoformen unterliegt der Kontrolle zweier Promotoren. Die komplexe Regulation der Expression von GLUT11 lässt vermuten, dass den verschiedenen N-Termini eine spezifische, noch ungeklärte Funktion zukommt.

P-123**Identifizierung der Serin- und Threonin-Phosphorylierungsstellen im humanen Insulinrezeptorsubstrat Gab-1 durch MAP-Kinasen***Lehr S.⁽¹⁾, Avci H.⁽¹⁾, Knebel B.⁽¹⁾, Müller-Wieland D.⁽¹⁾, Kotzka J.⁽¹⁾⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf

Fragestellung: Das Insulinrezeptorsubstrat (IRS) Gab-1 gehört zur Familie der multifunktionalen Docking-Proteine, die eine zentrale Rolle bei der Signalübertragung von Rezeptortyrosinkinasen (RTK), wie z. B. dem Insulinrezeptor, spielen. Diese RTK-vermittelte Signaltransduktion durch Docking-Proteine wird durch zwei unterschiedliche Phosphorylierungsmechanismen reguliert. Zum einen werden durch Phosphorylierung spezifischer Tyrosinreste unterschiedliche nachgeschaltete Signalproteine rekrutiert, zum anderen führt eine Phosphorylierung an Serin- und Threoninresten der IRS zu einer veränderten Signalübertragung.

Material und Methoden: Intaktes rekombinantes Gab-1 wurde in vitro mit den MAP-Kinasen ERK1 und ERK2 phosphoryliert. Das phosphorylierte Gab-1 wurde anschließend tryptisch verdaut und die Phosphopeptide wurden mittels zweidimensionaler HPLC-Analyse separiert. Die Serin- und Threonin-Phosphorylierungsstellen wurden durch Sequenzierung der separierten Phosphopeptide mittels MALDI-MS und Edman-Abbau identifiziert.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen sechs Serin-Threonin-Reste innerhalb von potentiellen Konsensus-Motiven der Phosphorylierung durch MAP-Kinasen, nämlich T312, S381, S454, T476, S581, S597. Die Serin-Reste S454, S581, S597 und der Threonin-Rest T476 beinhalten ca. 80 % des eingebauten Phosphates. Diese Phosphorylierungsstellen liegen in direkter Nachbarschaft zu den von uns zuvor identifizierten Insulinrezeptor-abhängigen Tyrosinphosphorylierungsstellen Y447, Y472, Y619. Diese gestalten Bindungsstellen für die Phosphatidylinositol (PI) 3-Kinase. Entsprechend zeigen Experimente mit intakten Zellen, die den Insulinrezeptor stabil überexprimieren und ohne oder mit Gab-1. Phosphorylierung von Gab-1 durch Aktivierung endogener ERK führt zu einer verminderten Insulin-stimulierten und Gab-vermittelten Aktivität der PI 3-Kinase führt.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Serinphosphorylierung von Gab-1 durch ERK die Insulin-vermittelte Signaltransduktion vermindert.

P-124**Die Shp2-Serinreste 576 und 591 sind an der Protein-Kinase-C-induzierten Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrats 1 an Serin 307 beteiligt.***Müssig K.⁽¹⁾, Häring H.⁽¹⁾, Kellerer M.⁽²⁾⁽¹⁾Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik IV, Tübingen, ⁽²⁾Marienhospital, Innere Medizin I, Stuttgart

Fragestellung: Die zyttoplasmatische Proteintyrosinphosphatase Shp2 ist ein Substrat der Proteinkinasen C (PKC) alpha, beta 1, beta 2, und eta (Phosphorylierung der Serine 576 and 591 an Shp2). Funktionelle Konsequenzen dieser Phosphorylierungen sind bisher nicht bekannt. Wir untersuchten, ob die PKC-ab-

hängige Phosphorylierung von Shp2 einen Einfluss auf Elemente der Insulinsignalübertragung hat. Da Shp2 einen Shift von IRS-1 im Polyacrylamidgel hervorrief, analysierten wir unter anderem die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307.

Material und Methoden: Embryonale Shp2^{-/-} Mäusefibroblasten wurden stabil transfiziert mit humaner Wildtyp-Shp2, der Doppelmutante Shp2-S576,591A und einer Phosphatase-negativen Shp2. Die IRS-1-Phosphorylierung an Serin 307 wurde durch Western-Blotting mit einem spezifischen Phosphoserin-Antikörper untersucht.

Ergebnisse: In embryonalen Mäusefibroblasten, die Wildtyp-Shp2 exprimierten, steigerte die Phorbol-ester-induzierte PKC-Aktivierung die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307. Diese Phosphorylierung trat nicht in Vektor-transfizierten Shp2^{-/-} Zellen auf und war vermindert in Zellen, die die Mutante Shp2-S576,591A und Phosphatase-negative Shp2 exprimierten. In Wildtyp-Shp2-exprimierenden Zellen blockierte die Inkubation mit dem PKC-Inhibitor Bisindolylmaleimid I die Phorbol-ester-stimulierte Phosphorylierung an Serin 307 vollständig. Diese Phosphorylierung war ebenfalls nach Inkubation mit dem c-jun N-terminal kinase (JNK)-Inhibitor SP600125 vermindert.

Schlussfolgerung: Phorbol-ester-induzierte Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307 ist kein direkter PKC-Effekt, sondern wird durch Shp2 und JNK vermittelt. Die Serinreste 576 und 591 sowie die Phosphataseaktivität von Shp2 scheinen für diese Regulation notwendig zu sein.

P-125**Troglitazon hat keinen Einfluss auf die Expression von Adiponectinrezeptor 1 und 2 in humanen Skelettmuskelzellen***Kaltenbach S.⁽¹⁾, Staiger H.⁽¹⁾, Machicao F.⁽¹⁾, Häring H.⁽¹⁾⁽¹⁾Medizinische Klinik, Innere Medizin IV, Tübingen

Fragestellung: Thiazolidindione (TZD), hochaffine Liganden des Transkriptionsfaktors PPAR γ , verbessern die Insulinsensitivität vieler Gewebe. Einer der molekularen Mechanismen der TZD-Wirkung ist die Modulation der Expression von Adipokinen und/oder ihrer Rezeptoren. Wir untersuchten in dieser Studie die Wirkung des TZD Troglitazon auf die Expression von Adiponectin-Rezeptor 1 (AdipoR1) und Adiponectin-Rezeptor 2 (AdipoR2) in humanen Skelettmuskelzellen.

Material und Methoden: Humane Myotubenkulturen von gesunden Probanden wurden während (n = 5) bzw. nach (n = 8) der Differenzierung mit Troglitazon behandelt.

Die Expression von PPAR γ , AdipoR1-, AdipoR2- und Δ -6-Desaturase-mRNA sowie 28S-rRNA wurde mittels RT-PCR gemessen.

Ergebnisse: Die Wirkung von Troglitazon wurde durch Expressionsänderung von PPAR γ und Δ -6-Desaturase nachgewiesen: Die Behandlung von Skelettmuskelzellen mit Troglitazon sowohl während als auch nach der Differenzierung führte zu einer signifikanten Induktion des PPAR γ -Gens (p < 0,05) und zu einer signifikanten Reduktion des Δ -6-Desaturase-Gens (p < 0,05). Nach erwiesener Wirkung des Troglitazons untersuchten wir die Regulation der Adiponectin-Rezeptoren Adi-

poR1 und AdipoR2 in humanen Myotuben durch Troglitazon. Dabei zeigte sich ein Trend für eine negative Modulation der mRNA-Expression beider Rezeptoren durch Troglitazon. In Myotuben, die nach der Differenzierung für 20 h mit Troglitazon (10 µM) behandelt wurden, zeigte sich eine nicht-signifikante Reduktion des AdipoR1-Gens auf 82 % sowie eine nicht-signifikante Reduktion des AdipoR2-Gens auf 76 %. Analog hierzu wiesen Myotuben, die während der Differenzierung für 5 Tage mit Troglitazon (11,5 µM) behandelt wurden, ebenfalls eine nicht-signifikante Reduktion sowohl des AdipoR1-Gens auf 68 % als auch des AdipoR2-Gens auf 58 % auf.

Schlussfolgerung: Wie wir hier zeigen können, reguliert Troglitazon nicht die Expression von AdipoR1 und AdipoR2 in humanen Myotuben. Die Induktion von Adiponectin-Rezeptoren in Skelettmuskelzellen ist somit nicht Bestandteil der insulin-sensitivierenden Wirkung von TZD.

P-126

Pax6 verhindert die Aktivierung des Insulins II der Ratte, indem es PDX-1 vom Promotor verdrängt und mit BETA2 interagiert.

* Wolf G.⁽¹⁾, Hessabi B.⁽²⁾, Karkour A.⁽¹⁾, Walther R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Greifswald, ⁽²⁾ Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, AG Funktionelle Genomforschung, Greifswald

Fragestellung: In den pankreatischen β-Zellen wird die Expression des Insulins durch die Transkriptionsfaktoren PDX-1 und BETA2 synergistisch aktiviert. Pax6, ein Transkriptionsfaktor mit „paired box“ und Homöodomäne, wurde vor 5 Jahren in den pankreatischen β-Zellen nachgewiesen, aber seine Funktion in diesen Zellen ist bis heute ungeklärt. Bisher ist bekannt, dass Pax6 als Transaktivator des Insulins I der Ratte wirkt, nachdem es am PISCES-Element im Promotor bindet. Aber weder im Promotor des Insulins II der Ratte noch in den Promotoren der dazu homologen Insulingene von Maus und Mensch ist ein solches Sequenzelement vorhanden. Deshalb untersuchten wir, welche Rolle Pax6 bei der Regulation der Expression des Insulins II der Ratte spielt.

Material und Methoden: Mit dem Hefe-„Two-hybrid“-System, „GST capture Assay“ und „EMSA“ analysierten wir Protein-Protein-Interaktionen von Pax6 mit anderen wichtigen Transkriptionsfaktoren. „EMSA“ wurden auch benutzt, um Pax6-Bindungsstellen innerhalb des Ratten-Insulins-II-Promotors zu finden. Der Effekt einer Pax6-Überexpression auf die Insulins-II-Regulation wurde mit dem Dualen Luciferase-Assay-System analysiert. Mittels Immunohistochemie wurde eine mögliche Regulation des Kerntransportes von Pax6 durch Glukose untersucht.

Ergebnisse: Wir können zeigen, dass die „paired box“ von Pax6 mit dem Transkriptionsfaktor BETA2 interagiert und dass die Homöodomäne in Konkurrenz mit dem Transkriptionsfaktor PDX-1 an A-Boxen im Promotor bindet. Eine Überexpression von Pax6 verhindert die synergistische Aktivierung der Expression des Ratten-Insulins II durch BETA2 and PDX-1. Im Gegensatz zu PDX-1 ist Pax6 bei niedrigen Glukosekonzentrationen hauptsächlich im Zellkern lokalisiert, während es bei höheren Konzentrationen überwiegend im Zytoplasma vorliegt.

Schlussfolgerung: Bei niedrigen Glukosekonzentrationen befindet sich Pax6 vornehmlich im Zellkern und verhindert dort die Aktivierung der Insulins-II-Expression durch seine Interaktion mit BETA2 und Verdrängung des PDX-1 von den A-Boxen des Promotors.

P-127

Rab11 reguliert die Insulin-stimulierte Glukose-Aufnahme im humanen Skelettmuskel

* Uhlig M.⁽¹⁾, Paßlack W.⁽¹⁾, Zorzano A.⁽²⁾, Eckel J.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, ⁽²⁾ Universität de Barcelona, Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Barcelona, Spanien

Fragestellung: Rab-Proteine sind an der Regulation von Vesikeltransport und -verteilung beteiligt. In Ratten-Kardiomyozyten ist Rab11 ein Mediator der intrazellulären GLUT4-Sequestrierung und in das Sorting der GLUT4-Vesikel involviert. In dieser Studie wurde die Funktion von Rab11 in ausdifferenzierten, humanen Skelettmuskelzellen und im Ratten-Skelettmuskel untersucht.

Material und Methoden: Isolierte Ratten-Skelettmuskel wurden mittels subzellulärer Fraktionierung analysiert. Humane Skelettmuskelzellen wurden adenoviral infiziert (GLUT4myc, Rab11 N124I) und anschließend die Insulin-stimulierte 2-Desoxyglukose-Aufnahme sowie die Membranverteilung ermittelt.

Ergebnisse: Die subzelluläre Fraktionierung von isolierten Ratten-Skelettmuskeln ergab, dass Rab11 sowohl in der Plasmamembran als auch in intrazellulären – vorwiegend endosomalen – Membranfraktionen lokalisiert ist. Die in vivo-Stimulation mit Insulin führte zu einer Umverteilung von Rab11, bei der sich der Rab11-Anteil in der Plasmamembran um 40 % erhöhte. Dagegen kam es in intrazellulären Membranen zu einer Verringerung von Rab11 um 25 %. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Rab11 in GLUT4-Vesikeln kolokalisiert ist und die Insulin-Stimulation zu einem starken Anstieg von Rab11 im GLUT4 storage pool führt. Die Untersuchungen mit humanen Skelettmuskelzellen ergaben, dass diese Primärzellen nach adenoviraler Infektion und Überexpression von GLUT4myc zwei unterschiedliche, subzelluläre GLUT4 pools generieren. Unter diesen Bedingungen war die Glukose-Aufnahme der Skelettmuskelzellen nach Insulin-Stimulation zweifach erhöht, während nicht-infizierte Zellen keinen signifikanten Einfluss von Insulin zeigten. Die Überexpression von GLUT4myc und Rab11 N124I (dominant-negative Mutante) führte zu einer Verringerung des Insulin-Effektes auf 65 %.

Schlussfolgerung: Rab11 ist im humanen Skelettmuskel entscheidend an der Vermittlung der Insulin-Wirkung beteiligt. Außerdem ist Rab11 im Ratten-Skelettmuskel insulinabhängig mit dem exozytotischen GLUT4 storage pool assoziiert und agiert als Effektorprotein innerhalb der Insulin-Signalkaskade.

P-128

Crosstalk zwischen Fett und Muskel: Adiponektin verhindert die Störung des Insulinsignals in der Muskelzelle durch autokrine Wirkung auf Fettzellen*Dietze-Schroeder D.⁽¹⁾, Sell H.⁽¹⁾, Koenen M.⁽¹⁾, Eckel J.⁽¹⁾⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf

Fragestellung: Das Fettgewebe sekretiert zahlreiche Faktoren, die die Insulinsensitivität des Muskels beeinflussen können. Im Gegensatz zu TNF α ist der Adiponektin-Spiegel im Serum diabetischer Patienten stark erniedrigt. Eine Infusion von Adiponektin führt im diabetischen Tiermodell zu einer normalisierten Insulinsensitivität.

Unsere Fragestellung war, welchen Einfluss Adiponektin in einer Co-Kultur von Fett- und Muskelzellen auf die Insulinsensitivität im Skelettmuskel hat, und auf welchen Zelltyp es primär einwirkt.

Material und Methoden: Primäre humane Skelettmuskelzellen wurden allein oder in Co-Kultur mit primären humanen Fettzellen für 48 h mit 10 nM Adiponektin behandelt. Ferner wurden Muskelzellen für 18 h mit Fettzellüberständen behandelt, die in Anwesenheit oder Abwesenheit von 5 nM Adiponektin gewonnen wurden. Gemessen wurde die Akt Phosphorylierung nach akuter Insulinstimulation.

Ergebnisse: Die Insulin-induzierte Akt-Phosphorylierung in den Skelettmuskelzellen der Co-Kultur war stark vermindert ($51,8 \pm 6,8\%$; $n=9$). Eine Zugabe von Adiponektin in die Co-Kultur stellte die Insulin-Signalübertragung fast vollständig wieder her. Fettzellüberstände, die in Gegenwart von Adiponektin gewonnen wurden, beeinflussten die Insulinsignal-Weiterleitung nicht. Im Vergleich dazu führten Fettzellüberstände, die in Abwesenheit von Adiponektin gewonnen wurden, zu einer massiven Störung des Insulin-Signalweges (Hemmung: $43,8 \pm 7,3\%$; $n=19$). Alleinige Adiponektingabe hatte keine Auswirkung auf die Insulinsignal-Weiterleitung in der Muskelzelle.

Schlussfolgerung: Unsere Daten belegen, dass Adiponektin im Crosstalk zwischen Fett- und Muskelzelle eine Störung der Insulinsignaltransduktion verhindern kann. Allein besitzt Adiponektin jedoch keinen Effekt auf die Insulinsensitivität im Skelettmuskel. Der Effekt von Adiponektin auf die Insulinsignal-Weiterleitung resultiert also aus einem autokrinen Effekt auf die Fettzelle selbst. Wir vermuten, dass bisher unbekannte Faktoren, deren Sekretion durch Adiponektin beeinflusst wird, für die Entstehung einer Insulinresistenz verantwortlich sind.

P-129

In-vitro-Phosphorylierung von Insulinrezeptorsubstrat-1 durch PKC-zeta: Funktionelle Analyse und Identifizierung neuer PhosphorylierungsstellenSommerfeld M.⁽¹⁾, Metzger S.⁽²⁾, Stosik M.⁽¹⁾, Tennagels N.⁽³⁾, *Eckel J.⁽¹⁾⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, ⁽²⁾Heinrich-Heine-Universität, BMFZ, Düsseldorf,⁽³⁾Aventis Pharma, Frankfurt

Fragestellung: Die Proteinkinase C zeta (PKC-z) ist Bestandteil der Insulinsignalkaskade, spielt aber auch eine Rolle bei der negativen Feedbackkontrolle. In dieser Studie wurden PKC-z-

Phosphorylierungsstellen im Insulin-Rezeptor-Substrat 1 (IRS-1) identifiziert und ihre funktionelle Bedeutung charakterisiert.

Material und Methoden: Ein rekombinantes IRS-1-Fragment (IRS-1(449–664)), das wesentliche Tyrosinmotive für die Interaktion mit der PI 3-Kinase enthält, wurde in einem Pull-Down Assay mit rekombinanter p85 α getestet. Das Fragment wurde durch PKC-z phosphoryliert und anschließend einem tryptischen Phosphopeptid-Mapping basierend auf zweidimensionaler HPLC gekoppelt mit Massenspektrometrie unterworfen.

Ergebnisse: IRS-1(449–664) zeigte eine starke Assoziation mit der p85 α -Untereinheit der PI 3-Kinase nach erfolgter Tyrosinphosphorylierung durch den Insulin-Rezeptor. Die Phosphorylierung des IRS-1 Fragmentes durch die PKC-z induzierte eine prominente Hemmung dieser Assoziation, wobei eine Mischung klassischer PKC-Isoformen weniger effektiv war. Sowohl die PKC-z als auch die klassischen Isoformen phosphorylierten das IRS-1-Fragment an Serin 612. Die Modifizierung dieses Restes veränderte jedoch die Affinität der p85 α -Bindung an pTyr-enthaltende Peptide nicht, wie durch Oberflächenplasmonresonanz ermittelt wurde. Serin 498 und Serin 570 wurden als neue Phosphoserinpositionen für die PKC-z identifiziert. Beide Positionen wurden durch Phosphopeptid Mapping der entsprechenden Serin-zu-Alanin-Mutanten bestätigt. Die Bindung der p85 α -Untereinheit an die S570A-Mutante zeigte eine geringere Empfindlichkeit gegenüber der Hemmung durch PKC-z, im Vergleich zur S612A-Mutante.

Schlussfolgerung: Unsere in-vitro-Daten zeigen eine starke inhibitorische Wirkung der PKC-z auf der Ebene der IRS-1/PI 3-Kinase-Interaktion, die multiple Serinphosphorylierungsstellen involviert. Wir folgern, dass Serin 612 nicht zu diesem Prozess beiträgt, während Serin 570 zumindest teilweise an der negativen Kontrolle der Insulinsignaltransduktion beteiligt ist.

P-130

Charakterisierung der Signaltransduktion des Insulins in Hepatozyten der NZO-Maus, einem Modell für die Insulinresistenz beim Typ-2-Diabetes*Barthel A.⁽¹⁾, Schippmann V.⁽²⁾, Kluge R.⁽³⁾, Scherbaum W.⁽⁴⁾, Bornstein S.⁽⁵⁾, Joost H.⁽³⁾⁽¹⁾Heinrich-Heine-Universität, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Düsseldorf, ⁽²⁾RWTH Aachen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Aachen,⁽³⁾Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke, ⁽⁴⁾RWTH Aachen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Aachen, und Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke, Aachen, Potsdam-Rehbrücke,⁽⁵⁾Heinrich-Heine-Universität, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Düsseldorf

Einleitung/Fragestellung: Beim Typ-2-Diabetiker findet sich häufig eine gesteigerte Glukoseproduktion der Leber, die sich klinisch typischerweise in der Nüchternhyperglykämie äußert. Insulin hemmt die Glukoseproduktion der Leber dadurch, dass die Expression von zwei Schrittmacherenzymen der Glukoneogenese, der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) und der katalytischen Untereinheit der Glukose-6-Phosphatase (G6Pase) auf transkriptioneller Ebene gehemmt wird. Dies geschieht in beiden Fällen über eine Aktivierung der Phosphatidylinositol-(PI)-3-Kinase sowie der Proteinkinase B (PKB). Die Mechanismen der hepatischen Insulinresistenz beim Typ-2-Diabetes sind jedoch unklar.

Methodik: Wir haben bei NZO/SJL-Mäusen, einem Kreuzungsmodell mit polygener Adipositas und erhöhter Diabetesinzidenz (vergleichbar dem Typ-2-Diabetes beim Menschen) in isolierten Hepatozyten die Signaltransduktion des Insulins charakterisiert.

Ergebnisse: In den Hepatozyten der insulinresistenten NZO-Mäuse war im Vergleich zu stoffwechselgesunden SJL-Kontrollmäusen die insulinabhängige Aktivierung der PKB deutlich vermindert (EC50 $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ vs. $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ Insulin, maximale Stimulation 2,5-fach vs. 5-fach). In ähnlichem Ausmaß war die Enzymaktivität der G6Pase in den Hepatozyten aus NZO-Mäu-

sen gesteigert. Im Gegensatz hierzu fanden sich keine Unterschiede in der Expression und insulinabhängigen Phosphorylierung des Insulinrezeptors.

Schlussfolgerungen: Diese Daten zeigen, dass (1) in diesem Diabetesmodell ein Defekt in der Signaltransduktion des Insulins im Zielorgan selbst, d. h. im Hepatozyten besteht. Unsere Daten legen darüber hinaus den Schluss nahe, dass (2) in diesem Modell der Defekt in der Signaltransduktion bei der Insulinresistenz auf einer der PKB vorgeschalteten Ebene oder auf der Ebene der PKB selbst liegt.

Genetik

P-131

Neue Mutation (L355P) des Glucokinase Gens bei familiärem Diabetes (MODY2)

Dost A.⁽¹⁾, Clausmeyer S.⁽²⁾, Rondot S.⁽²⁾, Schulze E.⁽²⁾, Raue F.⁽²⁾, Wudy S. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Kinderklinik, Universität Gießen, ⁽²⁾Endokrinologisch-humangenetische Gemeinschaftspraxis, Heidelberg

Einleitung: Der „Maturity onset Diabetes of the Young“ (MODY) unterscheidet sich von den übrigen Diabetes-Typen durch einen autosomalen Erbgang. Bisher sind aufgrund der Mutationen in unterschiedlichen Genen sechs Untertypen definiert worden. MODY 2, verursacht durch Mutationen im Glucokinase-Gen (GCK), gehört zu den häufigsten MODY-Formen. GCK katalysiert die ATP-abhängige Phosphorylierung von Glukose zu Glukose-6-Phosphat und wirkt als Glukose-Sensor in den β -Zellen.

Fallbericht: Mit 2 Jahren wurde bei einem inzwischen 6-jährigen Jungen (BMI 16,2 kg/m²) bei einer Routineuntersuchung ein erhöhter Blutzuckerwert gemessen. Der OGTT ergab eine gestörte Glukose-Toleranz (IGT; WHO-Kriterien), das HbA_{1c} war grenzwertig erhöht (6,8 %; DCA2000-Gerät), IAA, ICA und GAD65 Antikörper waren negativ. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz lag nicht vor. Beim Vater (BMI 24,2 kg/m²) und der Tante väterlicherseits (BMI 38,3 kg/m²) fand sich eine IGT, bei der Großmutter väterlicherseits (BMI 22,2 kg/m²) ein Diabetes mellitus.

Ergebnisse: Die direkte Sequenzierung von amplifizierter DND zeigte eine heterozygote Missense Mutation des Codon 355 (CTG → CCG) in Exon9 des GCK Gens und daraus resultierend die Substitution von Leucin 355 durch Prolin (L355P). Obwohl L355 ist nicht unmittelbar an der Bindung von Glukose oder MgATP beteiligt. Dennoch kann die Substitution von Leucin durch Prolin durch Unterbrechung der α -Helix zwischen den Aminosäuren-Resten, die die Bindungsstellen für MgATP bilden, die katalytische Aktivität des Enzyms stören.

Schlussfolgerung: Hyperglycämie in der Kindheit, die gestörte Glukose-Toleranz oder Diabetes in 3 Generationen deuten auf einen autosomal-dominanten Erbgang hin. Das Fehlen autoimmuner Marker des Typ-1-Diabetes lassen uns einen MODY bei unserem Patienten annehmen.

P-132

Interleukin-6-Genpolymorphismen erhöhen das Typ-2-Diabetes-Risiko durch die Modulation systemischer Entzündungsparameter

* Herder C.⁽¹⁾, Bongardt F.⁽²⁾, Schöpfer A.⁽²⁾, Müller-Scholze S.⁽¹⁾, Rathmann W.⁽³⁾, Martin S.⁽¹⁾, Holle R.⁽⁴⁾, Thorand B.⁽²⁾, Vollmert C.⁽²⁾, Koenig W.⁽⁵⁾, Meisinger C.⁽²⁾, Wichmann H.⁽²⁾, Kolb H.⁽¹⁾, Illig T.⁽²⁾, KORA-Studiengruppe n.

⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf, ⁽²⁾GSF, Institut für Epidemiologie, Neuherberg, ⁽³⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, ⁽⁴⁾GSF, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Neuherberg, ⁽⁵⁾Universität Ulm, Innere Medizin II, Ulm

Erhöhte Serumkonzentrationen von Interleukin (IL)-6 stellen einen prädiktiven Risikofaktor für Typ-2-Diabetes (T2D) dar. Da der Einfluss von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im IL-6-Gen auf Diabetes-Status, metabolische und inflammatorische Parameter bisher noch nicht in einer populationsbasierten Studie analysiert wurde, untersuchten wir den Einfluss der SNPs A-598G, C-573G und C-174G in der IL-6-Promotorregion bei 704 Teilnehmern (55–74 Jahre) des KORA Surveys 2000 (230 T2D-Patienten, 235 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz/IGT und 239 normoglykämische Kontrollpersonen).

Das -573C-Allel war statistisch signifikant mit T2D, nicht aber mit IGT assoziiert. Heterozygote Träger des C-Allels wiesen höhere IL-6-Serumspiegel auf. Diese Erhöhung war signifikant in Frauen und in schlanken bis moderat übergewichtigen Studienteilnehmern (BMI \leq Studienmedian 28,7 kg/m²).

Die Allele -598G und -174G befinden sich in starkem Kopplungsungleichgewicht und sind beide signifikant mit T2D, nicht aber mit IGT assoziiert. Im Gegensatz zum -573C-Allel war die Assoziation stärker in Männern und erneut in schlankeren Personen (BMI \leq 28,7 kg/m²). IL-6-Spiegel im Serum wurden durch die Allele -598G und -174G nicht moduliert. Dagegen fanden sich aber signifikant erhöhte Konzentrationen des Chemokins CCL2/MCP-1 in Trägern der protektiven Genotypen -598A und -174C. Insgesamt zeigen unsere Befunde, dass die A-598G/C-174G und C-573G-Polymorphismen im IL-6-Gen das T2D-Risiko gegensätzlich beeinflussen. Die Allele -598G/-174G vermitteln ein erhöhtes T2D-Risiko in Männern mit niedrigerem BMI, wahrscheinlich über die Regulation der MCP-1-Serumkonzentration. Im Unterschied dazu erhöht das -573C-Allel das T2D-Risiko in Frauen mit niedrigerem BMI, wahrscheinlich durch den Einfluss auf systemische IL-6-Spiegel.

P-133

Genotypisierung der Cytochrom-P450-Isoenzyme bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Normalpersonen

* Grundler S.⁽¹⁾, Weise A.⁽¹⁾, Haller C.⁽¹⁾, Forst T.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾

⁽¹⁾IKFE, Mainz

Fragestellung: Die Cytochrom-P450-Isoenzymfamilie (CYP) ist am Abbau von Medikamenten und Giftstoffen maßgeblich be-

teiltigt. Ziel dieser Untersuchung war die Erforschung von möglichen Unterschieden in der Prävalenz von Mutationen auf den CYP-Genen bei Diabetespatienten und Normalpersonen.

Material und Methoden: Die genomische DNA von 187 Kaukasiern (97 Frauen, 90 Männer, Alter(MW \pm SD): 49 \pm 16 J., 101 Typ-2-Patienten, 87 Normalpersonen) wurde aus EDTA-Blut isoliert und auf folgende SNP-Mutationen hin untersucht (Echtzeit-PCR mit Schmelzpunktanalyse, LightCycler, Roche): CYP2C8*2/*3/*4, CYP2C9*2/*3, CYP2C19*2/*3, CYP2D6*3/*4/*5/*6, PPARG P12A/P113G und NAT1*3/*10/*11/*14/*17.

Ergebnisse: Die folgenden Verteilungen wurden gefunden (Typ 2 vs. Gesund): CYP2C8*2: 3 % vs. 1 %, n. s.; /*3: 16 % vs. 19 %, ns; /*4: 14 % vs. 1 %, p < 0,005; CYP2C9*2: 20 % vs. 24 %, n. s.; /*3: 22 % vs. 22 %, n. s.; CYP2C19*2: 23 % vs. 31 %, n. s.; /*3: 0 % vs. 0 %, n. s.; CYP2D6*3: 3 % vs. 5 %; /*4: 40 % vs. 41 %, n. s.; /*5: 0 % vs. 0 %, n. s.; PPARG P12A: 15 % vs. 21 %, n. s.; /P113G: 0 % vs. 0 %, n. s.; NAT1*3: 5 % vs. 5 %, n. s.; /*10: 35 % vs. 38 %, n. s.//*11: 4 % vs. 5 %, n. s.; /*14: 0 % vs. 2 %, n. s.; /*17: 3 % vs. 0 %, n. s. Auffällig ist, dass die Mutationen CYP2C8*4 und NAT1*17 beinahe nur bei Typ-2-Diabetikern anzutreffen waren. NAT1*14 wurde bei Typ-2-Diabetespatienten nicht gefunden.

Schlussfolgerung: Hieraus könnten sich zukünftig unterschiedliche Wirkungsweisen bestimmter Medikamente ableiten lassen, die durch diese CYP-Enzyme abgebaut werden. Diese ersten Ergebnisse sollten jedoch noch in größeren Studienpopulationen bestätigt und potentielle Wirksamkeitshypothesen müssen durch prospektive Verlaufsbeobachtungen mit den entsprechenden Medikamenten abgesichert werden.

P-134

Genetische Varianten von α 2-HS glycoprotein (α 2HS)/Fetuin in einer deutschen Population und Assoziation mit Adipositas und Insulinsensitivität

*Machicao F.⁽¹⁾, Stefan N.⁽¹⁾, Tschirter O.⁽¹⁾, Fritsche A.⁽¹⁾, Stumvoll M.⁽¹⁾, Häring H.⁽¹⁾
⁽¹⁾Medizinische Klinik, Universität Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen

Introduction: The α 2-HS-glycoprotein (α 2HS)/fetuin was shown to be involved in inhibition of insulin receptor tyrosine kinase. Acute infusion of human recombinant fetuin inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor β -subunit and insulin receptor substrate (IRS)-1 in rat liver and skeletal muscle. Fetuin knockout mice demonstrate increased basal and insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor in liver and muscle and have enhanced whole body insulin sensitivity. In addition, these mice are resistant to weight gain on a high fat diet. The human fetuin gene resides on chromosome 3q27 which has been mapped as a type-2-diabetes susceptibility locus.

We asked whether genetic variants in the fetuin gene influence insulin sensitivity and obesity.

Methods: In 50 non-diabetic participants of the Tübingen Family Study for type-2-diabetes, we performed single-strand conformational polymorphism analysis of the fetuin gene. Variants with an allelic frequency > 5 % were genotyped in 350 non-diabetic subjects who had measurements of obesity, body fat distri-

bution, and insulin sensitivity derived from a 75-g OGTT (n = 350) or a euglycemic-hyperinsulinemic clamp (n = 226).

Results: A single nucleotide polymorphism in exon 6 at position 248 (T/G) resulted in an amino acid exchange from Thr \rightarrow Met (frequency of the 248Met-encoding allele: 32 %). Homozygous carriers of the 248Met-encoding allele had a lower percentage body fat (23.7 \pm 1.5, n = 37) compared to heterozygous (27.6 \pm 0.8, n = 149) and homozygous carriers of the 248Thr-encoding allele (26.2 \pm 0.7, n = 164)] after adjustment for age and sex (ANOVA, p = 0.03). However, the 248Met variant was not associated with waist-hip ratio (p = 0.57) or insulin sensitivity determined during the OGTT (p = 0.17) or the clamp (p = 0.25).

Conclusion: A genetic variant in exon 6 of the fetuin gene resulting in an amino acid exchange may protect from obesity. However, it is not associated with insulin sensitivity.

P-135

Identifizierung neuer Mutationen in MODY-Genen

*Knebel B.⁽¹⁾, Jacob S.⁽¹⁾, Kotzka J.⁽¹⁾, Müller-Wieland D.⁽¹⁾

⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf

Fragestellung: Maturity-onset-diabetes of the young (MODY) ist eine genetisch und klinisch heterogene Untergruppe des Diabetes mellitus Typ 2. Sechs MODY-Formen werden unterschieden, die jeweils mit Defekten in sechs verschiedenen Genen assoziiert sind. Diese sind die Glukokinase (MODY2) und die Transkriptionsfaktoren HNF-1 α , HNF-1 β , HNF-4 α (MODY3, MODY5, MODY1) sowie der insulin promoter factor (IPF)-1 (MODY4) und NEUROD1/beta2 (MODY6). Das klinische Auftreten von MODY-Formen, die nicht auf eine Mutation in diesen Genen zurückgeführt werden können, legt die Beteiligung weiterer MODY-Gene nahe (MODY X). Ziel des vorliegenden Projektes ist es, neue Mutationen zu identifizieren und die Frequenz von Mutationen in diabetischen wie nicht-diabetischen Probanden zu bestimmen.

Material und Methoden: Die genomische Organisation und Sequenzen der sechs MODY-Gene inklusive Promotoren sind in unterschiedlichen, öffentlichen Datenbanken hinterlegt. Zunächst wurde von uns eine virtuelle Referenzsequenz generiert, wobei die ethnische Herkunft der publizierten Kollektive berücksichtigt wurde. An Hand dieser Referenzsequenzen wurden Primer für die Amplifikation so gewählt, dass die kodierenden Bereiche über Exon/Intron-Grenzen hinaus und die jeweiligen Promoterbereiche im Hochdurchsatz mittels PCR gewonnen und direkt sequenziert werden können.

Ergebnisse: Neben bekannten Polymorphismen und mit MODY assoziierten heterozygoten Defekten wurden neue Mutationen, z. B. in GCK Exon 7, Exon 9, IPF-1 Exon 1 und NeuroD1, identifiziert. Die neu entdeckte heterozygote Mutation in Exon 9 ist eine non sense Mutation (C354X). Diese kosegregiert in der betroffenen Familie über drei Generationen mit Hyperglykämie und einem klinischen Phänotyp entsprechend MODY2.

Schlussfolgerung: Die weitere Charakterisierung neuer und bekannter Genvarianten wird u. a. zur Bestimmung der Prävalenz dieser genetischen Defekte bei Patienten mit MODY sowie Typ-

2-Diabetes führen und neue MODY-Formen sowie -Gene identifizieren.

P-136

Genetischer Defekt des Transkriptionsfaktors Elk-1 bei einem Patienten mit Insulinresistenz-Syndrom

* Knebel B.⁽¹⁾, Avci H.⁽¹⁾, Lehr S.⁽¹⁾, Kotzka J.⁽¹⁾, Müller-Wieland D.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf

Fragestellung: Insulin stimuliert in Zellen nicht nur die Glukoseaufnahme, sondern reguliert auch die Aktivität zahlreicher Gene. Demzufolge scheint der Diabetes mellitus Typ 2 und andere klinische Formen der Insulinresistenz mit einer veränderten zellulären Genexpression assoziiert zu sein. Um hier weitere Einblicke zu gewinnen, wurde die Insulinwirkung auf die Genregulation in kultivierten Fibroblasten eines Patienten mit einem frühzeitigen Alterungssyndrom und Insulinresistenz untersucht.

Material und Methoden: Die Signaltransduktion von Insulin und IGF-1 wurde in kultivierten Zellen auf das immediate-early-gene c-fos als definierten Endpunkt der MAP-Kinasenkaskade untersucht. Die Analysen des Signalweges beinhalteten die Ebene der mRNA sowie Promotoraktivität von c-fos und der entsprechenden regulatorischen Transkriptionsfaktoren. Diese Untersuchungen wurden durch Western-Blot-Analysen weiterer Signalproteine verifiziert und falsifiziert.

Ergebnisse: In den Patientenzellen zeigte sich eine drastische Reduktion der Insulin- und IGF-1-vermittelten Stimulation der spezifischen RNA-Konzentration von c-fos. Es zeigten sich keine Veränderungen in den Signalkaskaden der MAP-Kinasen und Phosphatidylinositol-3-Kinase. Promotor-Reporter-Genanalysen zeigten allerdings einen regulatorischen Defekt auf der Ebene der Transkriptionsfaktoren. Ein entscheidender Transkriptionsfaktor, der die Insulinwirkung via MAP-Kinase an den c-fos-Promotor koppelt, ist Elk-1. Western-Blot-Analysen zeigen eine normale Abundanz, aber eine reduzierte Phosphorylierung von Elk-1. Eine direkte Analyse der Transaktivität von Elk-1 mittels des Gal-4-Systems zeigte eine signifikante Reduktion in diesen Patientenzellen. Dies weist auf einen direkten Defekt in der Transaktivierung von Elk-1 hin. Erste Analysen deuten darauf hin, dass dieser Patient eine Mutation in Elk-1 hat.

Schlussfolgerung: Diese Daten implizieren einen neuartigen Postrezeptordefekt von Insulin auf der Ebene eines Transkriptionsfaktors, nämlich der Elk-1-Aktivierung.

P-137

Hohe Frequenz des MHC class I chain-related MICA-5.1-Allels beim Diabetes mellitus Typ 1

* Dittmar M.⁽¹⁾, Höhler T.⁽²⁾, Schneider P. M.⁽³⁾, Wurm M.⁽¹⁾, Adams P.⁽²⁾, Kahaly G. J.⁽¹⁾

⁽¹⁾ I. Medizinische Universitätsklinik u. Poliklinik, Endokrinologie, Mainz, ⁽²⁾ I. Medizinische Universitätsklinik u. Poliklinik, Mainz, ⁽³⁾ Institut für Rechtsmedizin, Mainz

Fragestellung: MICA liegt auf Chromosom 6 zwischen HLA-B und TNF-alpha, wird in epithelialen und intestinalen Zellen exprimiert und fungiert als Ligand für natürliche Killerzellen. Diskutiert wird seine Rolle bei der Induktion von Immunreaktionen. Das Gen zeigt im Exon 5 einen trimeren GCT-Mikrosatelliten-

Polymorphismus mit mindestens 5 Allelen (MIC-A4, A5, A6, A9; A5.1 mit zusätzlicher Nukleotid-Insertion GGCT). Diese Studie analysierte die Verteilung des MICA-Polymorphismus bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (IDDM) im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Methodik: Bei 25 Patienten mit IDDM, 16 gesunden Verwandten 1. Grades und 224 Kontrollen wurde genomische DNA aus Vollblut extrahiert, mittels PCR mit fluoreszenzmarkierten sequenzspezifischen Primern amplifiziert, die MICA-Fragmentlängen im automatischen DNA-Sequencer (ABI PRISM 310) bestimmt und mit GeneScan-Software (Applied Biosystems) ausgewertet. Gruppenvergleiche der Allel- bzw. Genotypenhäufigkeiten erfolgten mittels exaktem Test nach Fisher bzw. durch Berechnung von Odds-Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervallen (95 % CI).

Ergebnisse: Bei Diabetikern und Verwandten wurden alle 5 MICA-Allele identifiziert. MIC A5.1 war im Vergleich zu Kontrollen (Allelfrequenz 0,386) bei Diabetikern (0,500; OR = 1,86, 95 % CI = 0,72–4,85) und Verwandten (0,531; OR = 1,77, 95 % CI = 0,55–5,65) überrepräsentiert. Patienten und Kontrollen unterschieden sich nicht in den Frequenzen der Allele A4 (0,140 vs. 0,123), A5 (0,120 vs. 0,147), A6 (0,120 vs. 0,205) und A9 (0,120 vs. 0,132). Häufigster Genotyp war bei allen 3 Gruppen A5.1/A5.1. Im Vergleich zu Kontrollen (14,3 %) war er häufiger bei Diabetikern (24,0 %; OR = 1,89, 95 % CI = 0,70–5,11) und Verwandten (31,3 %; OR = 2,73, 95 % CI = 0,89–8,37).

Schlussfolgerung: Die G-Insertion im Allel A5.1 bewirkt eine Frameshiftmutation und damit ein verkürztes Transmembransegment infolge Stopcodon. Die hohe Frequenz dieses Allels bei Patienten mit IDDM könnte über die Präsentation invarianter Liganden Immunreaktionen beeinflussen und somit der MICA-Locus ein potentieller Marker der Krankheitsanfälligkeit sein.

P-138

Der PPAR γ Pro12Ala-Polymorphismus ist in einer deutschen Kohorte nicht mit erhöhtem Diabetesrisiko assoziiert

* Mählig M.⁽¹⁾, Boeing H.⁽²⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Klonowicz C.⁽¹⁾, Osterhoff M.⁽¹⁾, Fisher E.⁽²⁾, Ristow M.⁽¹⁾, Hoffmann K.⁽²⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ DIfE Potsdam-Rehbrücke, Abtlg. Klinische Ernährung und Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, ⁽²⁾ DIfE Potsdam-Rehbrücke, Abtlg. für Epidemiologie, Nuthetal

Fragestellung: Für die Entstehung komplexer Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes (T2DM) werden sowohl genetische als auch Umweltfaktoren angenommen. Für den PPAR γ Pro12Ala-Polymorphismus (Pro12Ala) konnte in verschiedenen Studien eine Assoziation zu Typ-2-Diabetes gezeigt werden. Daher untersuchten wir den Effekt des Pro12Ala auf das Diabetesrisiko in einer deutschen prospektiven Kohorte unter Berücksichtigung von Interaktionen mit körperlicher Aktivität und Ernährungsgewohnheiten.

Methodik: Datenbasis war eine eingeschlossene Fall-Kontroll-Studie innerhalb der prospektiven EPIC-Potsdam-Studie (27 548 Studienteilnehmer). Fälle waren alle inzidenten T2DM-Erkrankungen nach Studienbeginn (Zeitraum 2,3 Jahre). Typ-1-Diabetes wurde über Autoantikörperbestimmungen ausgeschlossen.

Fälle wurden nach Geschlecht und Alter mit je 2 Kontrollen gepaart. Der Pro12Ala wurde mit der Primerverlängerungsmethode bestimmt (SnuPe, Amersham). Die Intensität der körperlichen Betätigung und die Ernährungsgewohnheiten wurden aus den Selbstangaben der Probanden berechnet. Die Auswertung erfolgte mit Chi-Quadrat-Test und un konditionaler logistischer Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 191 Fälle und 380 Kontrollen. Die Genotypverteilung war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Fällen und Kontrollen ($p=0,13$). Bei Fällen und Kontrollen fand sich Ala/Ala in 3,1 % und 1,6 %, Pro/Ala in 19,4 % und 25,8 % und Pro/Pro in 77,5 % und 72,6 %. In der Regressionsanalyse mit Geschlecht und Alter als Kovariaten zeigten sich keine signifikanten Interaktionen zwischen Makronutrientaufnahme (Alkohol, Protein, Fett, Kohlenhydrate) oder der Intensität der körperlichen Betätigung (PAL) einerseits und PPAR γ Genotyp andererseits.

Schlussfolgerung: In unserer prospektiven kaukasischen Kohorte, die Männer und Frauen einschließt, zeigte sich Pro12Ala nicht signifikant assoziiert mit dem Diabetesrisiko. Auch zeigte sich für das Diabetesrisiko keine signifikante Interaktion zwischen dem Polymorphismus und der Makronährstoffaufnahme oder der körperlichen Aktivität.

P-139

Type 1 diabetes susceptibility gene dosage: predisposing haplotypes are more frequent in multiplex than in simplex families

* Kahles H.⁽¹⁾, Ramos-López E.⁽¹⁾, Rich S.⁽²⁾, Pociot F.⁽³⁾, Nerup J.⁽³⁾, Todd J.⁽⁴⁾, Herwig J.⁽⁵⁾, Usadel K.⁽¹⁾, Badenhoop K.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik I – SP Endokrinologie, Frankfurt am Main, ⁽²⁾Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157, USA, ⁽³⁾Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark, ⁽⁴⁾University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge Institute for Medical Research, Wellcome Trust Diabetes and Inflammation Laboratory, CB2 2XY, Cambridge, UK, ⁽⁵⁾Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Zentrum für Kinderheilkunde, Frankfurt am Main

Susceptibility to type-1-diabetes is conferred by genes in the HLA region on chromosome 6p and by other heritable factors. Screening studies of the genome showed that association is strongest with HLA variants in comparison to other susceptibility loci. Whereas the genome screening was performed on families with at least 2 (multiplex) affected children, many association studies are based on single patients or families with one affected individual (simplex). We studied 1325 patients and their parents amounting to 281 simplex and 511 multiplex families. In order to analyse the weight of susceptibility per family, we counted the number of risk alleles amongst all 4 parental haplotypes. Genotyping for HLA class II variants (HLA DRB1, DQA1, DQB1) was carried out by established sequence-specific primer (SSP) analysis.

The following genotypes showed significantly different frequencies between simplex and multiplex families: The genotype DR4/4 was more prevalent in parents of multiplex families (10.6 % vs. 4.8 %, $p < 0.0004$), DR4+ (55.8 % vs. 43.2 %, $p < 0.007$), DR4/1 (19.6 % vs. 5.2 %, $p < 10^{-12}$), DR3/1 (14.8 % vs. 5.7 %, $p < 1.7 \times 10^{-6}$), DR1+ (43.9 % vs. 18.1 %, $p < 1.9 \times 10^{-13}$). In parents of simplex families the genotype DR3+ was more frequent (31.7 % vs. 24.6 %, $p < 0.026$) and DR1/y ($y = \text{non DR3, non DR4, non DR1}$: 6 % vs. 2.6 %, $p < 0.002$). The genotypes of affected children show higher frequencies in multiplex families: DR3/4 (42.8 % vs. 32 %, $p < 0.04$), DR1+ (26.8 % vs. 14.6 %, $p < 0.0009$), DR4/1 (16.5 % vs. 5 %, $p < 1.7 \times 10^{-5}$) and DR4+ (78.5 % vs. 60.9 %, $p = 0.02$). In affected children of simplex families only DR3/x (20.6 % vs. 10.1 %, $p < 6 \times 10^{-5}$) and DRx/x ($x = \text{non DR3, non DR4}$: 11.4 % vs. 6.2 %, $p < 0.01$) were more frequent.

In conclusion the genotypes of both parents and affected children in multiplex families with type-1-diabetes show a higher frequency of predisposing HLA DR alleles in comparison to simplex families. Simplex families have more frequently non-predisposing HLA DR x/x alleles. The gene dosage of inherited susceptibility factors may confer the higher genetic risk in multiplex type-1-diabetes families.

Glukosemessung

P-140

Die Blutglukosebestimmungen an verschiedenen Hautstellen nach intravenöser Glukosegabe

* Mozdzan M.⁽¹⁾, Ruxer J.⁽¹⁾, Loba J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinik für Diabetologie, Medizinische Universität in Lodz

Fragestellung: Bestehen signifikante Unterschiede der Blutzuckerwerte an den verschiedenen Hautstellen während des raschen Blutglukoseanstieges (BA).

Methodik: Bei 40 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurde ein rascher Blutglukoseanstieg mittels intravenöser Glukosegabe induziert. Sofort im Anschluss an die Glukoseinfusion wurden 10 Minuten lang alle 2 Minuten und in der folgenden halben Stunde alle 5 Minuten der Blutzucker gleichzeitig an Fingerbeere, Bauch und Unterarm bestimmt. Die Messungen an den drei Körperstellen erfolgte mit Hilfe des Messgerätes Glucotrend II von Roche. Innerhalb der ersten 10 Minuten wurden den Studienteilnehmern ebenfalls alle 2 Minuten Blutproben entnommen, um die Glukosekonzentration im Vollblut zu bestimmen. Diese Vollblutglukosewerte wurden mit den Werten verglichen, die mittels Messgerätes bestimmt wurden. Wir benutzten mit Hilfe des t – Student Test.

Ergebnis: Bei der Messung mit einem Messgerät zeigten sich zwischen Finger (F), Bauch (B) und Unterarm (U) folgende Unterschiede: Der durchschnittliche Nüchternglukosewert vor Glukosegabe betrug 136 ± 34 (F) vs. 105 ± 44 (B) und 112 ± 61 mg/dl (U) $p < 0.05$. Der durchschnittliche Glukosewert nach Glukosegabe war 201 ± 44 (F) vs. 165 ± 25 (B) und 178 ± 47 mg/dl (U) $p < 0.05$. Zwischen den Messungen am Finger (F) mit einem Messgerät und der Vollblutprobe (V) wurden keine wesentlichen Unterschiede beobachtet (im Gegensatz zu Messungen am Bauch und Unterarm): durchschnittlicher Nüchternglukosewert vor Glukosegabe war 136 ± 34 (F) vs. 144 ± 23 mg/dl (V), $p > 0.05$, und durchschnittlicher Glukosewert nach Glukosegabe war 201 ± 44 (F) vs. 213 ± 67 mg/dl (V), $p > 0.05$.

Schlussfolgerung: Die mit Hilfe des Messgerätes an verschiedenen Hautstellen erfolgten Blutglukoseergebnisse waren wesentlich unterschiedlich. Nur die Blutglukosewerte am Finger waren signifikant ähnlich der Vollblutglukosewerte. Glukosebestimmung am Finger mittels des Messgeräts ist eine einfache und genaue Glukose-Selbstkontrolle.

P-141

Evaluation der Blutzuckermessung am distalen Unterarm mittels invasiver Glukosemessung (AST) und nicht invasiver Impedanz-Spektroskopie (PENDRA®) während dynamischer Blutzuckerexkursionen

* Forst T.⁽¹⁾, Caduff A.⁽²⁾, Forst S.⁽¹⁾, Larbig M.⁽³⁾, Dewarrat R.⁽²⁾, Schrepfer T.⁽²⁾, Weber M.⁽⁴⁾, Pfützner A.⁽³⁾

⁽¹⁾Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Medizinische Abteilung, Mainz, ⁽²⁾Pendragon, Zürich, ⁽³⁾Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Klinische Forschung, Mainz, ⁽⁴⁾I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Mainz

Fragestellung: Neue Techniken zur kontinuierlichen Glukosemessung erweitern das Spektrum der Selbstkontrollmöglichkeiten für Patienten mit einem Diabetes mellitus. Mögliche Messdiskrepanzen zwischen verschiedenen Körperarealen/Geweben muss hierbei Rechnung getragen werden.

Material und Methoden: Ziel unserer Untersuchung war es, Glukosemessungen am Unterarm mittels PENDRA®, (nichtinvasiver, kontinuierlicher Glukosemonitor; Impedanzspektroskopie) und mittels minimal invasiver Kapillarblutentnahme (AST) mit Referenzmessungen von der Fingerbeere während eines standardisierten Glukosebelastungstests zu vergleichen. 12 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (5 Männer, 7 Frauen, Alter: 31.5 ± 8.7 Jahre, Diabetesdauer $10,8 \pm 7,8$ Jahre; HbA_{1c} $6,6 \pm 0,4$ %) wurden in die Studie aufgenommen und erhielten an zwei verschiedenen Tagen eine orale Glukosebelastung mit 75 g Glukose und einer intravenösen (schneller Bz-Abfall) oder subkutanen (moderater Bz-Abfall) Insulinkorrektur. Glukosebestimmungen erfolgten alle 15 Minuten simultan am Unterarm (PENDRA® und AST) und an der Fingerbeere (Glukose-Oxidase-Methode, Super GL).

Ergebnisse: Während der Phase des Bz-Anstiegs konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Messmethoden beobachtet werden. In der Phase des Bz-Abfalls stellte sich sowohl während des schnellen als auch während des moderaten Bz-Abfalls eine zeitliche Verzögerung unter AST dar (jeweils $p < 0.05$). Keine systematische Abweichung zeigte sich bei der PENDRA®-Messung am distalen Unterarm im Vergleich zur Fingerbeere. In der Error-Grid-Analyse nach Parkes fanden sich während des schnellen Bz-Abfalls 96,8 % der PENDRA®-Messwerte und 96,3 % der AST-Messwerte in den klinisch akzeptablen Bereichen A und B. Während des langsamen Bz-Abfalls lagen 99,1 % der PENDRA®-Messwerte und 99,5 % der AST-Messwerte in den Bereichen A und B.

Schlussfolgerung: Messungen mit der PENDRA® zeigen im Gegensatz zur AST keine signifikanten zeitlichen Messverschiebungen. Die Error-Grid-Analyse weist auch unter dynamischen Bz-Schwankungen klinisch akzeptable Messergebnisse für beide Systeme aus.

P-142**Erfassung von Hypoglykämien mit Hilfe des CGMS bei Typ-2-Diabetikern***Weber K. K.⁽¹⁾, Lohmann T.⁽²⁾, Busch K.⁽³⁾, Donati-Hirsch I.⁽³⁾, Riel R.⁽¹⁾⁽¹⁾Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 1, Erlangen, ⁽²⁾Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität Dresden, Innere Medizin, Dresden, ⁽³⁾Diabetologische Schwerpunktpraxis Dortmund

Fragestellung: Die Pilotstudie beschäftigt sich mit der Erfassung von Hypoglykämien (< 50 mg/dl, Hypos) und grenzwertigen Glukosewerten (51–70 mg/dl, GG) bei ambulant betreuten Typ-2-Diabetikern mit Hilfe der kontinuierlichen Glukosemessung CGMS (Continuous Glukose Monitoring System, Gerätehersteller Minimed Medtronic).

Material und Methoden: Im Abstand von acht Wochen wurden bei 31 Typ-2-Diabetikern zwei dreitägige CGMS-Messungen durchgeführt. Nach der ersten Messung wurden die Glukoseprofile auf Therapiefehler und Hypoglykämien hin untersucht; gegebenenfalls wurde daraufhin die Dosis der Medikation angepasst. Nach Abschluss der zweiten CGMS-Messung erfolgte die Auswertung aller 62 Glukoseprofile hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien bzw. grenzwertigen Glukosewerten, der Dauer dieser hypoglykämischen Phasen sowie der Wahrnehmung durch den Patienten.

Ergebnisse: – Während beider Messungen traten insgesamt 29 Hypos auf, von denen 24 seitens der Patienten nicht wahrgenommen wurden, sowie 54 GG, von denen 45 nicht wahrgenommen wurden.

– Von den insgesamt 83 Hypos bzw. GG traten 45 in der Nacht auf – diese blieben allesamt unbemerkt; von den übrigen 38 tagsüber aufgetretenen Hypos bzw. GG blieben 24 unbemerkt.

– Durch Therapieanpassungen nach der ersten Messung konnte die Anzahl auftretender Hypos von 18 auf 11 reduziert werden, die Anzahl GG von 35 auf 19.

– Glukosewerte bis 70 mg/dl traten während der ersten Messung über einen Zeitraum von durchschnittlich 70 Minuten pro Patient auf; während der zweiten Messung nur noch durchschnittlich 26 Minuten pro Patient.

Schlussfolgerung: Mit Hilfe der kontinuierlichen Glukosemessung konnten zahlreiche nächtliche und/oder unbemerkte Hypoglykämien entdeckt werden, die von den Patienten durch herkömmliche Blutzuckermessungen nicht erfasst wurden. Die detaillierte Information über die Stoffwechsellage durch das CGMS-Profil ermöglichte eine Therapieoptimierung, durch welche die Häufigkeit und Dauer von Hypoglykämien deutlich reduziert werden konnte.

P-143**Nutzen und Kosten kontinuierlicher Glukoseaufzeichnung mit dem CGMS***Hamann O.⁽¹⁾, Barthel B.⁽¹⁾⁽¹⁾Institut für Innovatives Gesundheitsmanagement GmbH, Berlin

Fragestellung: Welche erfolgreichen Therapieanpassungen anhand von CGMS-Aufzeichnungen sind bisher belegt? Wie und in welchem Maß können mittels bekannter Kostenstrukturen aus diesen Studienergebnissen ökonomische Effekte abgeleitet werden?

Material und Methoden: Es werden internationale Studienergebnisse (bis August 2003) anhand von CGMS-Daten vermittelter Therapieoptimierungen zusammenfassend dargelegt. Die Inzidenz von Folgeerkrankungen wird zu diesen Ergebnissen in Beziehung gebracht. Mittels dokumentierter Kostenstrukturen für Langzeit- und Akuttherapien erfolgt die Abschätzung zu erwartender ökonomischer Effekte unter Zugrundelegung der erzielten Therapieerfolge.

Ergebnisse: 23 internationale Studien (6 randomisiert kontrolliert) mit 9–128 Diabetikern (Kinder + Erwachsene) von Therapieoptimierungen anhand von CGMS-Daten werden zusammengestellt. Hauptergebnisse dieser Untersuchungen sind eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes sowie des Hypoglykämierisikos. In 5 Studien sank der HbA_{1c}-Wert um > 1 %. 3 Autoren beschreiben eine Kombination beider Ereignisse.

Evidenzbasierte Diabetesstudien belegen als Folge einer HbA_{1c}-Wert-Senkung von > 1 % die Abnahme des Risikos mikro- bzw. makrovaskulärer Folgeerkrankungen um 20–50 %. Auf der Grundlage von Therapiekostendaten können bei einjähriger Aufhaltung des Krankheitsfortschrittes durch eine solche HbA_{1c}-Wert-Reduktion im Hinblick auf mikro- bzw. makrovaskuläre Folgeerkrankungen jährliche ökonomische Effekte bis zu 2.114 EUR erzielt werden. Die Senkung des Hypoglykämierisikos bedeutet Kostensenkungen durch Vermeidung von Notfällen bis zur Krankenhauseinweisung von bis zu 3.431 EUR/Fall.

Schlussfolgerung: Die Studienergebnisse belegen CGMS-vermittelte Therapieerfolge: Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei gleichzeitiger Minderung des Hypoglykämierisikos. Zur wirtschaftlichen Bewertung dieser Effekte wird auf die Verlangsamung des Krankheitsfortschrittes und ökonomische Daten zurückgegriffen.

Es ergibt sich die Forderung, für neue diagnostische Verfahren von Beginn an ökonomische Begleitstudien durchzuführen, um Kosteneffekte wissenschaftlich nachweisen zu können.

P-144**Eignung von Glukoseprofilen zur Widerspiegelung von Therapieanpassungen und Belastungseinschätzungen bei Marathonläufern mit Diabetes***Hamann O.⁽¹⁾, Maith M.⁽²⁾, Thurm U.⁽³⁾, von Bültzingslöwen S.⁽³⁾, Paulus A.⁽³⁾⁽¹⁾Institut für Innovatives Gesundheitsmanagement GmbH, Berlin, ⁽²⁾Medtronic Minimed, Berlin, ⁽³⁾Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Bültzingslöwen/Dr. Paulus, Berlin

Fragestellung: Sind Glukoseprofile der kontinuierlichen Glukoseaufzeichnung geeignet, die erfolgreiche Therapieanpassung und Belastungseinschätzung widerzuspiegeln?

Material und Methoden: 8 Marathonläufer mit Diabetes (26–55 Jahre, 5m/3 w, 65–84 kg, 4 ICT/4 CSII, Laufzeit 3:33–5:24 h:min, bisherige Marathonläufe 1x20 2x5 3x2 2x1) trugen ein CGMS® zur kontinuierlichen Glukoseaufzeichnung vor, während und nach dem Berlin-Marathon 2002.

Die Glukoseprofile werden in Belastungsperioden vor, während und nach Marathon aufgeteilt und die AUC (Fläche unter der Kurve) ermittelt.

Die Differenz der Glukosewerte von 21–7.00 Uhr vor und nach Belastung wird gebildet, um ein Profil des Glukosedefizits zu erstellen.

Ergebnisse: Trends der Glukoseprofile 2 h vor dem Lauf

1 Läufer (20 Läufe) zeigt einen fallenden Verlauf von 350 auf 170 mg/dl, 2 Läufer (5 bzw. 2 Läufe) zeigen steigende Verläufe von 50 auf 250 bzw. 170 mg/dl. Bei den anderen Läufern stagniert der Glukoseverlauf. Zum Startzeitpunkt liegen die Glukosewerte der Läufer zwischen 154 und 370 mg/dl (239 ± 74 mg/dl).

Glukoseprofile während des Laufes

Laufzeit < 4 h: initialer Anstieg mit nachfolgendem Abfall bis zum letzten Drittel der Laufzeit, AUC 86–135 mg/dl·min, 10–18 % Glukosewerte > 150. Laufzeit 4–4,75 h: relativ konstant hohes Glukoseprofil während der gesamten Laufzeit, AUC 200–288 mg/dl·min, 78–100 % Glukosewerte > 150. Laufzeit 5,5 h: stabiler Glukoseverlauf innerhalb der ersten 4 h mit anschließendem rapiden Abfall, AUC 340 mg/dl·min, 100 % Glukosewerte > 150

Profile des Glukosedefizits: vor und nach Marathon hohe Individualität.

Schlussfolgerung: Glukoseprofile variieren in Abhängigkeit von der sportlichen Leistungsfähigkeit und Qualität der Therapieanpassung.

Eine Kombination der Auswertung von Trendbetrachtung, AUC und dem Anteil von Werten in definierten Glukosezielbereichen in bestimmten Belastungsphasen ermöglicht eine differenzierte individuelle Bewertung der Glukoseprofile bei Ausdauersportlern. Damit ergeben sich neue Möglichkeiten der Belastungsbeurteilung und Therapieanpassung.

P-145**Evaluierung des neuen AST-tauglichen Blutzuckermessgerätes TrueTrack**

* Larbig M.⁽¹⁾, Forst S.⁽²⁾, Forst T.⁽²⁾, Hohberg C.⁽²⁾, Butzer R.⁽²⁾, Nguyen M.⁽²⁾, Abdollahnia M.⁽²⁾, Pfützner A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Sciemma GmbH, Diabetes, Mainz, ⁽²⁾ IKFE, Mainz

Fragestellung: Der TrueTrack™ ist ein neues Blutzuckermessgerät für Patienten, das die Messung an der Fingerbeere (FB) und an alternativen Teststellen ermöglicht. Der Teststreifen saugt das Blut selbstständig an und ist gegen Plasma kalibriert. Ziel der Untersuchung war die Evaluierung der Genauigkeit dieses Gerätes im Vergleich zu vergleichbaren herkömmlichen Blutzuckermessgeräten.

Material und Methoden: Mit 68 Patienten (22 Frauen, 46 Männer, Alter (MW \pm SD): $55,5 \pm 12,9$ Jahre; BMI: $29,5 \pm 4,9$ kg/m²) wurden in standardisierter Reihenfolge (maximal je 2 Datensätze (prä- und 1 h postprandial) pro Patient an 2 unterschiedlichen Messtagen) insgesamt 230 parallele Vergleichsdatensätze an FB und Unterarm (UA) durch trainiertes medizinisches Fachpersonal mit folgenden Blutzuckermessgeräten erhoben: Disetronic Freestyle, Ascensia Contour, OneTouch Ultra, Accu-Check Comfort (nur Fingerbeere). Am Anfang und Ende jeder Messreihe wurde je eine Vergleichsmessung mit einer Glukoseoxidase-Laborreferenzmethode (SuperGL) durchgeführt.

Ergebnisse: Alle Geräte zeigten eine dem aktuellen technischen Stand entsprechende Übereinstimmung mit der Labormethode: TrueTrack (Fingerbeere: $r = 0,94$ /Unterarm: $r = 0,94$), Freestyle (0,96/0,96), Ascensia (0,94/0,91), OneTouch (0,95/0,92) und Accu-Check (0,96/–). Die mittlere prozentuale Abweichung

(FB/UA) betrug für TrueTrack (10%/7%), Freestyle (8%/7%), Ascensia (10%/10%), OneTouch (11%/12%) und Accu-Check (11%/–). Bis auf eine einzige Messung beim TrueTrack (0,4%) lagen bei der Error-Grid-Analyse nach Parke sämtliche Wertepaare für alle Geräte und Messungen in den klinisch akzeptablen Bereichen A und B. Die Patienten beurteilten den TrueTrack während einer zweiwöchigen Testphase zwischen den Testtagen als gut und leicht bedienbar.

Schlussfolgerung: Mit dem TrueTrack™ steht ein weiteres Blutzuckermessgerät zur Verfügung, das hinsichtlich seiner Genauigkeit bei Testung an der Fingerbeere und an alternativen Teststellen, aber auch seiner Handhabung mit den aktuellen marktüblichen Geräten vergleichbar ist. Es kann somit für die tägliche Praxis empfohlen werden.

P-146**Correlation of glucose concentrations in interstitial fluid and venous blood during periods of rapid glucose change**

* Feldman B.⁽¹⁾, Sharp C.⁽¹⁾

⁽¹⁾ TheraSense, Inc., Alameda, CA, USA

Objective: The subcutaneous interstitial fluid is an attractive site for continuous glucose monitoring, due to its ease of access. However, questions have arisen as to the validity of the correlation between interstitial glucose concentrations and those measured at more established sites. Of particular concern is any physiological time lag in the subcutaneous glucose concentration, since such a lag can lead to possible delays in the detection of hypo- or hyperglycemic states.

Material and methods: FreeStyle Navigator™ is a continuous glucose measurement system, in which an electrochemical probe measures subcutaneous glucose concentrations at a depth of approximately 5 mm. In a previous study (Feldman et al., Diabetes Technology and Therapeutics, 5, pp. 769–779, 2003), Navigator was evaluated in 30 subjects with Type 1 diabetes, by simultaneous measurement of venous glucose levels at 15-minute intervals for 3 days. All subjects underwent at least one hypoglycemic challenge (intravenous insulin), and one hyperglycemic challenge (oral glucose). For the present study, 16 of the above subjects were picked at random, and the data were analyzed to determine the optimum time lag (resulting in the minimum possible average error between venous and subcutaneous measurements) for (i) all glucose data, (ii) data from hypoglycemic challenges only, and (iii) data from hyperglycemic challenges only.

Results: For all data, the optimum time lag was 9 minutes, resulting in a reduction of average error from 15.5 % to 14.1 %. For hypoglycemic challenges, the optimum time lag was 13 minutes; average error was reduced from 20.6 % to 14.4 %. For hyperglycemic challenges, the optimum time lag was 6 minutes; average error was reduced from 15.5 % to 13.8 %.

Conclusions: Subjects exhibited modestly longer venous/subcutaneous time lags for hypoglycemic events than for the data as a whole. Smaller time lags were observed for hyperglycemic events. The time lags were manageable given the overall system accuracy and the predictive capability of continuous measurement.

P-147

Kontinuierliche Gewebeglukosemessung (CGMS) im Vergleich zu venösen und kapillären Blutzuckerwerten während hypoglykämischer Stoffwechsellage*Jendrike N.⁽¹⁾, Abicht A.⁽¹⁾, Haug C.⁽¹⁾, Freckmann G.⁽¹⁾⁽¹⁾Institut für Diabetes-Technologie, Ulm

Systeme zur kontinuierlichen Messung von Gewebeglukose sind zunehmend erhältlich und werfen dabei neue Fragen auf. Sind die Glukosewerte in den verschiedenen Kompartimenten Blut und Gewebe vergleichbar? Wie verhalten sich kapilläre und venöse Blutzuckerwerte zu Werten im Gewebe? Wir untersuchten diese Fragen zum Zeitpunkt einer hypoglykämischen Stoffwechsellage.

12 Typ-1-Diabetiker (6 w, 6 m; Alter 40,8 ± 6,0 Jahre [Mittelwert ± SD], BMI 23,6 ± 2,3) unter Insulinpumpentherapie (Diabetesdauer 25,1 ± 9,1 Jahre, Insulinpumpe seit 8,2 ± 6,4 Jahren, HbA_{1c} 6,7 ± 0,8 %) nahmen an einer Studie zur Algorithmenentwicklung teil. Es erfolgten 36 Experimente über 53 Stunden (h) mit je 19 h 10 minütiger und 34 h mindestens stündlicher venöser Glukosemessung (Accu-Chek Compact, Roche). Werte < 50 mg/dl wurden durch eine Doppelbestimmung überprüft. In der Regel erfolgten zusätzlich kapilläre Messungen (Accu-Chek Active, Roche). Die zeitgleich gemessenen Gewebeglukosewerte (CGMS, Medtronic MiniMed) wurden mit den venösen und den kapillären Messungen verglichen.

Bei 33 beobachteten Hypoglykämien konnten venöse Glukosebestimmungen (MW ± SD der Doppelbestimmungen: 44,9 ± 4,3 mg/dl) mit CGMS-Werten (jeweils Mittelwerte aus den 2 CGMS-Messungen unmittelbar vor (max. 5 min) und unmittelbar nach (max. 5 min) dem venösen Wert; MW: 54,7 ± 14,8 mg/dl) verglichen werden. In 24 Fällen erfolgten zusätzliche kapilläre Messungen (MW: 39,0 ± 6,9 mg/dl). Die kapillären Blutzuckerwerte korrelierten signifikant mit den venösen Werten (n = 24; r = 0,72; p = < 0,0001), während die Gewebeglukosewerte weder mit den venösen Glukosewerten (n = 33; r = 0,19; p = 0,3) noch mit den kapillären Glukosewerten (n = 24; r = 0,27; p = 0,2) eine signifikante Korrelation aufwiesen. Von den 33 CGMS-Wertepaaren waren < 50 mg/dl 1.W.: 15 (45 %), 2.W.: 16 (48 %), zwischen 50 und 70 mg/dl 1.W.: 11 (33 %), 2.W.: 10 (30 %), das Maximum betrug 1.W.: 86 mg/dl, 2.W.: 82 mg/dl.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass beim Einsatz von Gewebeglukosemessgeräten insbesondere bei niedrigen Glukosewerten zusätzliche Blutzuckermessungen durchgeführt werden sollten.

P-148

Auswirkungen des Auftragens von zu wenig Blut bei sechs Blutzuckermesssystemen*Haag B.⁽¹⁾, DelBuono B.⁽¹⁾, Silva C.⁽¹⁾⁽¹⁾Baystate Medical Center und Baystate Medical Associates, Springfield, MA, USA

Fragestellung: Ein häufiges Problem, das die Genauigkeit von Blutzuckermesssystemen beeinträchtigen kann, ist das Auftragen von zu wenig Blut auf den Teststreifen. Wir haben die Auswirkungen des Auftragens von zu geringen Blutmengen bei 6 aktuellen Messsystemen überprüft.

Material und Methoden: Mit jedem System wurden 20 Bluttests mit jeweils 5 Probenvolumen durchgeführt, die den Messbereich

ober- und unterhalb der Spezifikation des Herstellers hinsichtlich der Probengröße darstellen. Der Blutauftrag erfolgte mittels Überhubpipetten mit Fixvolumen. Alle Testergebnisse wurden mit dem Mittelwert für Blutzucker bei 5 µl verglichen.

Ergebnisse: Bei dem Auftragen zu geringer Blutmengen zeigten die Systeme Accu-Chek Active und Ascensia Elite XL falsch niedrige Ergebnisse mit maximalen Abweichungen von -96 % bzw. -92 % im Vergleich zur Kontrollbedingung (5 µl). Die Systeme Accu-Chek Advantage und Ascensia DEX-2 zeigten einige falsch niedrige und auch einige falsch hohe Ergebnisse an, mit maximalen Abweichungen von -83 % bis +42 % bzw. von -57 % bis +32 %. Das System OneTouch Ultra reagierte sofort mit einer Fehlermeldung, wenn zu wenig Blut (0,7 µl) aufgetragen wurde, was in 100 % der Fälle zu einer Verwerfung des Teststreifens führte. Das System Precision Xtra startete keinen Test, wenn zu wenig Blut aufgetragen wurde; das Hinzufügen eines zweiten Blutstropfens innerhalb von 30 Sekunden nach dem ersten Tropfen ergab ein richtiges Ergebnis.

Schlussfolgerung: Diese Befunde verdeutlichen, dass ein innovatives Design, wie z. B. die Startkontrollelektrode der Precision Xtra Plus Teststreifen zur elektronischen Erfassung des Probenvolumens, ungenaue Ergebnisse und nicht verwertbare Teststreifen wegen zu wenig Blut minimieren kann.

P-149

Nichtinvasive Glukose-Messung durch MIR Quantenkaskadenlaser und Photoakustik*von Lilienfeld-Toal H.⁽¹⁾, Weidenmüller M.⁽²⁾, Xhelaj A.⁽²⁾, Mantele W.⁽³⁾⁽¹⁾Kreis Krankenhaus, Med.Klinik, Gelnhausen, ⁽²⁾Elté Sensoric GmbH, Gelnhausen,⁽³⁾Universität Frankfurt, Institut für Biophysik, Frankfurt

Einleitung: Nichtinvasive Glukose-Messung (NIGM) ist bis heute ein ungelöstes Problem. Angebotene Geräte bieten nur den Trend des Gewebeszuckers. Wir haben ein System entwickelt, das sich die hohe Spezifität und Sensitivität des Mittelinfrarotspektrums (MIR) zunutze macht. Hierbei wird das Problem der geringen Eindringtiefe des MIR durch Photoakustik (PA) als Detektion umgangen. Wir führten Untersuchungen durch, um die Verwendbarkeit des Konzeptes (MIR und Photoakustik) zu überprüfen.

Methode: Es wurden 2 MIR-Quantenkaskadenlaser (QCL) auf einen Punkt der Haut fokussiert und die induzierten PA Effekte (photoakustische Glukose Signale, PAGS) quantifiziert. Dies erfolgte während eines oGT bei verschiedenen Individuen sowie während eines Scheintestes (statt Zuckerlösung Wasser) und an verschiedenen Hautstellen.

Ergebnisse: Bei Einsatz von 2 QCL wurde eine positive Korrelation zwischen der Blutzucker- und PAGS (p < 0,02 oder besser) in allen konsekutiven oGTs (n = 12) gemessen. Es bestanden individuelle Unterschiede (r = 0,4 bis 0,6). Der Scheintest führte zu keiner Änderung des PAGS. PAGS am Daumenballen korrelierte zeitlich am besten direkt mit dem Blutzucker, PAGS am Unterarm dagegen am besten mit der um 25 Minuten verzögerten Blutzuckerkurve.

Das von uns konstruierte System erlaubt eine Vergrößerung der QCL Zahl.

Diskussion: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass es mit dem neu entwickelten System möglich ist, Änderungen der Glukose in der Epidermis zu messen. Diese Änderungen verlaufen entsprechend bekannter physiologischer Eigenschaften (kein Anstieg nach Scheintest, unterschiedliches Verhalten der Glukose an verschiedenen Hautpartien). Verschiedene Individuen reagieren

ausnahmslos mit Veränderungen der PAGS entsprechend der Blutglukose. Eine technische Optimierung durch Vergrößerung der QCL Zahl und damit Annäherung an das bekannte MIR Spektrum der Glukose ist mit diesem System möglich. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass ein Gerät für die NIGM entsprechend dem vorgestellten System gebaut werden kann.

Fußsyndrom I

P-150

Ulcusprophylaxe durch Druckreduktion durch vorgefertigte Diabetiker-Schutzschuhe mit Diabetes-adaptierten Fußbettungen bei Diabetischem Fußsyndrom (DFS): eine prospektive randomisierte Anwendungsbeobachtung

Veitenhansl M.⁽¹⁾, Hierl F.X.⁽¹⁾, Landgraf R.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum der Universität München – Innenstadt Medizinische Klinik, Diabeteszentrum, München, Germany

Fragestellung: Wir führten eine prospektive Anwendungsbeobachtung durch, um die prophylaktische Wirksamkeit zweier spezieller vorgefertigter Diabetiker-Schutzschuhe mit Diabetes-adaptierten Fußbettungen beim Diabetischen Fußsyndrom (DFS) zu untersuchen.

Material und Methoden: 81 Diabetiker (Alter von 34–89 Jahren, Median: 64.2 Jahre, Diabetesdauer 2–54 Jahre, Median: 18.3 Jahre; 17 Pat. mit Diabetes Typ 1 und 64 Pat. mit Diabetes Typ 2) mit DFS und einer signifikanten peripheren Polyneuropathie ohne relevante pAVK. Zwei Versorgungsgruppen wurden randomisiert: Diabetiker-Schutzschuhe „Bequemschuhe“ (n = 39) oder „Halb-orthopädische Schuhe“ (n = 42). Für jedes dieser Schuhpaare – einschließlich von Hausschuhen – wurden individuell angepasste Diabetes-adaptierte Fußbettungen gefertigt. Die Anwendungsbeobachtung lief insgesamt über $24,3 \pm 1,8$ Monate. Alle 3 Monate wurde eine strukturierte Untersuchung und Dokumentation der Füße und Schuhe in der Fußambulanz und beim Orthopädienschuhmacher durchgeführt (unter anderem plantare Barfuß-Pedographie mit emed®-Messplattform und einer plantaren Fußdruckmessung im Schuh mit emed-pedar®-Meßeinrichtung).

Ergebnisse: Mit industriell vorgefertigten Schuhen und individuell angepassten Diabetes-adaptierten Fußbettungen konnte eine hochsignifikante Reduktion ($p < 0,02$) des Maximaldrucks und des Druck-Zeit-Integrals im Vergleich zum Barfuß-Laufen beobachtet werden. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Schuhmodellen und nur geringe Änderungen im Laufe der Anwendungsbeobachtung. Während der 2 Jahre zeigten sich nur bei 7 Patienten Ulcerationen (4 als Rezidiv und 3 neue). Unsere niedrige Rate von Rezidiv-Ulcerationen (21,1 %) liegt deutlich niedriger als Zahlen aus der Literatur (26 % – 87 %, in einer vergleichbaren Beobachtungsdauer: > 42 %).

Schlussfolgerung: Mit diesen vorgefertigten Schuhen mit adaptierten Fußbettungen können zwei Hauptursachen von Ulcerationen, der plantare Maximaldruck und das Druck-Zeit-Integral, signifikant reduziert werden, allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Schuharten.

P-151

Faktor XIII Val34Leu-Polymorphismus – Alteration der Wundheilung bei Diabetikern mit diabetischem Fußulkus

*Zimny S.⁽¹⁾, Dourmachkina E.⁽²⁾, Pfohl M.⁽¹⁾

⁽¹⁾EVK Bethesda Duisburg, Medizinische Klinik I, Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, ⁽²⁾BG-Kliniken Bergmannsheil, Medizinische Klinik, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum

Grundlage: Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei Diabetikern mit chronischen Fußulzera (DFS) ein Mangel an Faktor XIII zur Wundheilungsstörung führt. Inwieweit der Val34Leu-Polymorphismus des Faktor XIII zu einer Alteration der Wundheilung bei Diabetikern führt, ist bislang nicht geklärt.

Material und Methoden: In einer Gruppe von Diabetikern (n = 25) mit einem chronifizierten DFS (> 3 Monate) und einer Kontrollgruppe von Diabetikern ohne DFS (n = 28) wurde mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion und anschließender Restriktion die Häufigkeit der verschiedenen Polymorphismen am Codon 34 des Faktor-XIII-Gens und die Neuerkrankungen an einem Fußulkus mit Wundheilungsstörung untersucht.

Ergebnisse: 64 % der untersuchten Diabetiker mit einem DFS waren heterozygot den Genotyp Val/Leu am Codon 34. Vier Prozent der untersuchten Patienten mit einem DFS wiesen den homozygoten Genotyp Leu/Leu auf. Dagegen waren nur 25 % der untersuchten Diabetiker in der Kontrollgruppe ohne DFS heterozygot für den Genotyp Val/Leu, nur 7 % waren homozygot für das Leu-Allel. Die Häufigkeiten der Leu-Allele waren in der DFS-Gruppe mit chronifizierten Fußulzera signifikant häufiger vorhanden ($p = 0,014$). Die Odds Ratio für das Vorkommen eines heterozygoten Val34Leu-Polymorphismus betrug 4,49 (95 %-CI 1,4–14,3). In der Kontrollgruppe entwickelten 20 % der Diabetiker mit einem heterozygoten Faktor-XIII-Polymorphismus ein Fußulkus mit verzögerter Wundheilung und 50 % der Diabetiker mit homozygotem Polymorphismus entwickelten ein Fußulkus mit Wundheilungsstörung.

Diskussion: Der Val34Leu-Polymorphismus des Faktor XIII, einhergehend mit einer Alteration des Faktor XIII, war signifikant häufiger in der DFS-Gruppe mit chronifizierten Fußulzera als in der Kontrollgruppe. Zudem erlitten 70 % der Diabetiker in der Kontrollgruppe ein Fußulkus, welches eine gestörte Wundheilung aufwies. Diese Ergebnisse deuten auf einen wichtigen Zusammenhang zwischen dem Val34Leu-Polymorphismus des Faktor XIII und Wundheilungsstörungen bei Diabetikern mit einem DFS hin.

P-152**Die Lokalthherapie mit einem Protease-Inhibitor (Promogran®) beeinflusst die Expression von Matrix-Metalloproteasen in der Wundflüssigkeit beim diabetischen Fußulkus***Lobmann R.⁽¹⁾, Motzkau M.⁽¹⁾, Pittasch D.⁽¹⁾, Lehnert H.⁽¹⁾⁽¹⁾Universitätsklinik Magdeburg, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankheiten, Magdeburg

Fragestellung: Die Wundheilung bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ist beeinträchtigt und das diabetische Fußulkus ist eine bedeutende Komplikation. Insbesondere die zellulären und molekularen Prozesse sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Persistierend erhöhte Spiegel von Matrix-Metalloproteasen (MMP) sind entscheidend für die Chronifizierung der Wunde. Topisch angewandte Proteasen-Inhibitoren (PI) könnten die Wundheilung beeinflussen und den Wechsel von einer chronischen zu einer aktiven Wunde fördern.

Material und Methoden: Wir untersuchten in dieser Studie 19 Patienten mit einem chronischen diabetischen Fußulkus (Stadium Wagner 2). 6 wurden mit „standard good wound care“, 13 weitere zusätzlich mit einem PI (promogran®, Ethicon) behandelt. Zu Beginn und nach 4 Tagen wurde eine 3mm Stanzbiopsie aus dem Wundzentrum entnommen. Weiterhin wurde täglich die Wundaufgabe gesammelt und bei -20 °C gelagert. Bei allen Proben wurde die Expression von MMP-2pro, MMP-2active, MMP-9pro und MMP-9dimer mittels Zymographie untersucht.

Ergebnisse: Die MMP-2- und MMP-9-Spiegel waren zwischen beiden Gruppen und zu den verschiedenen Zeitpunkten in den Biopaten nicht unterschiedlich. Im Wundsekret – gewonnen aus den Wundaufgaben – war in der PI behandelten Gruppe MMP-2active signifikant erniedrigt ($p=0.027$). Für MMP-2pro und MMP-9 (pro und dimer Form) konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden.

Schlussfolgerung: Die Therapie der chronischen diabetischen Wunde mit einem PI beeinflusst die Wundheilung positiv. Dies und eine unveränderte Expression von mRNA der MMP's sowie auch auf Zellebene zeigten wir in vorangegangenen Studien. Ergänzend fanden wir in dieser Studie eine signifikante Reduktion des biologisch aktiven MMP-2 in den mit einem PI behandelten Wunden. Die Lokalthherapie mit einem PI beeinflusst also nicht die MMP-Expression auf mRNA oder Zellebene, scheint aber durchaus die Proteasen in der Wundflüssigkeit zu modulieren. Dies führt zu niedrigeren MMP-Spiegeln in der Wunde und dadurch zu einer reduzierten proteolytischen Aktivität und verbesserten Wundheilung.

P-153**Fußpathologika und Inanspruchnahme professioneller Fußpflege bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus im Akutkrankenhaus**Koffner A.⁽¹⁾, *Burkhardt H.⁽¹⁾, Gladisch R.⁽¹⁾⁽¹⁾Klinikum Mannheim, IV. Med. Klinik, Mannheim

Fragestellung: Wie häufig sind unter Patienten in einem Akutkrankenhaus Fußpathologika zu erheben und ergeben sich daraus Hinweise auf Versorgungsdefizite?

Material und Methoden: Über einen Zeitraum von 5 Monaten wurden alle Patienten mit Diabetes mellitus in einer allgemein-geriatrischen und geriatrischen Abteilung eines Universitäts-Krankenhauses untersucht. Dazu wurde neben einer eingehenden Untersuchung der Füße ein halbstrukturiertes Interview angewendet. Erfragt wurden Schulungserfahrung, bekannte Fußprobleme, Hilfsbedarf im Alltag, Therapieform sowie bereits in Anspruch genommene professionelle Fußpflege.

Ergebnisse: 119 Patienten wurden untersucht. Folgende Medianwerte wurden gefunden: Lebensalter 77 Jahre, Body-Mass-Index 26,3 kg/m², Hb_{1c} 7,7 %, Diabetesdauer: 9,5 Jahre. 34 Patienten hatten bereits zurückliegend eine strukturierte Diabetesschulung erhalten. 54 Patienten wurden mit Insulin behandelt. 46 Patienten berichteten über bereits vorhandene Fußprobleme. Bei der Untersuchung der Füße fanden sich aber bei 83 Patienten Pathologika: Hinweise auf Polyneuropathie bei 68, Hinweise auf pAVK bei 46 und Deformitäten bzw. Hautveränderungen bei 65 Patienten. 25 Patienten konnten keine Fußuntersuchung erinnern. 30 Patienten nahmen eine professionelle Fußpflege in Anspruch. Schulungserfahrung, Lebensalter oder Hilfsbedarf im Alltag waren keine Prädiktoren, eine professionelle Fußpflege in Anspruch zu nehmen, wohl aber weibliches Geschlecht (OR=3,78) und bereits bestehende Fußprobleme (OR=8.07) (logistische Regression: $X^2=38,42$; DF=7; $p<0.001$).

Schlussfolgerung: Pathologische Fußbefunde sind bei älteren Diabetikern sehr häufig und oft noch nicht erkannt. Ein regelhaftes Screening im Akutkrankenhaus ist daher lohnend. Professionelle Fußpflege wird meist erst bei Vorliegen von Beschwerden in Anspruch genommen, wobei ein deutlicher Geschlechterunterschied besteht.

P-154**Welche Bedeutung haben die Stufen der Vibrationsmessung für die Vorhersage des Fuß-Ulkusrisikos***Raabe J.⁽¹⁾⁽¹⁾Asklepios Klinik Birkenwerder, Diabetologie, Birkenwerder

Fragestellung: Eine gestörte Sensibilität ist der entscheidende pathogenetische Faktor für ein Neuropathisches Fuß-Ulkus (U) bei Diabetes. Die Messung der Wahrnehmung mit der Riedel Seiffert Stimmgabel (RS) liefert die Vibrations-Wahrnehmungsschwelle (VS) in Stufen von 0–8. Es ist nicht bekannt, ab welcher VS ein erhöhtes Risiko für ein U besteht.

Material und Methoden: Stationär behandelte Diabetiker (D) mit U und tastbarem Fußpuls an dem betroffenen Fuß ($n=162$) wurden verglichen mit einer Kontrollgruppe von D ohne U ($n=1073$) und zwar bezüglich der VS, gemessen mit einer RS am Kopf des Metatarsale 1. Um zu erkennen, welcher Anteil der D die Vibration bis zu einer bestimmten Schwelle wahrnimmt, wurden die kumulativen Häufigkeiten (kH) errechnet. Deren Differenzen wurden als Maß für die Trennschärfe der jeweiligen VS zwischen hohem und niedrigem Risiko genommen. Für die klinische Gesamt-Bewertung wurde zusätzlich ein Maß für das Risiko benötigt, einem P mit einer bestimmten VS fälschlich ein erhöhtes Ulkusrisiko zuzuschreiben. Hierfür wurde die kH in der Gruppe ohne U als Maß genommen.

Ergebnisse:

| VS[/8] | U kH[%] | kein U kH[%] | Differenz[%] |
|--------|---------|--------------|--------------|
| 0 | 44 | 16 | 28 |
| ≤ 1 | 48 | 16 | 32 |
| ≤ 2 | 58 | 24 | 34 |
| ≤ 3 | 67 | 31 | 36 |
| ≤ 4 | 80 | 47 | 33 |
| ≤ 5 | 89 | 58 | 31 |
| ≤ 6 | 94 | 72 | 22 |
| ≤ 7 | 98 | 83 | 15 |
| ≤ 8 | 100 | 100 | 0 |

Schlussfolgerung: Die Trennschärpen der unterschiedlichen VS zeigen keine eindeutige beste VS für die Feststellung eines hohen U-Risikos. Eine VS von < 3/8 unterscheidet zwar am deutlichsten zwischen beiden Gruppen, diese VS fand sich jedoch bei 31 % der D ohne U. Für die Frühdiagnose des hohen U-Risikos scheint es klinisch geboten, eine VS von 0 zu fordern, die sich nur bei 16 % der D ohne U fand. Damit kann eine unbefriedigend hohe Zahl falsch positiver Diagnosen vermieden werden.

P-155

Retrospektive Untersuchung der Behandlungsergebnisse in einer Chirurgischen Praxis mit Schwerpunktversorgung von Patienten mit Diabetischer Podopathie.

Engels G.⁽¹⁾, Linow W.⁽²⁾, *Hochlenert D.⁽³⁾

⁽¹⁾ Praxis, Köln, ⁽²⁾ Krankenhaus Holweide, Chirurgie, Köln,

⁽³⁾ Diab. Schwerpunktpraxis, Köln

Fragestellung: Evaluierung der Ergebnisse einer chirurgischen Praxis im Vorfeld der Entwicklung einer integrierten Behandlungsstruktur.

Material und Methoden: Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit DFS, die 2001 in einer darauf spezialisierten chirurgischen Praxis behandelt wurden.

Ergebnisse: Patienten: n = 476, mittleres Alter 66,6 ± 11,1 Jahre, mittlere Diabetesdauer 16,72 ± 11 Jahre; 61,9 % Männer, 93,7 % DM2, 46,7 % neuropathisch, 1,7 % angiopathisch, 51,6 % neuropathisch-angiopathische Mischform, CVI bei 59,2 %, DNOAP bei 15,3 %. Wagner 0: 46 %; 1: 29,6 %; 2: 19,1 %; 3: 21,8 %; 4: 3 %. Ein Infekt bestand initial bei 21 %. Es wurden 36 revascularisierende Maßnahmen vorgenommen, bei 70 Patienten wurden Krankenhausbehandlungen notwendig (Dauer bei 6 unklar; bei 7 max 3 Tage; insges. 1737 Tage, Mittel: 27 Tage).

Die Ergebnisse wurden anhand der Untergruppe der in der ersten Jahreshälfte begonnenen Behandlungen (n = 312, 235 Wagner > 0) aufgearbeitet. Es kam zu 10 (4 %) Todesfällen (alle Ursachen), 136 (58 %) waren zum Jahresende abgeheilt, bei 56 (24 %) wurde eine Verbesserung erreicht. Bei jeweils einem war die Wunde im gleichen Stadium oder verschlechtert. Es wurden bei 23 Patienten Minoramputationen vorgenommen, bei 5 Majoramputationen. Bei 31 (13 %) Patienten ist das Ergebnis unbekannt.

Schlussfolgerung: Unter konsequenter Nutzung von Kooperationen ergibt sich eine Ausweitung der Möglichkeit effizienter ambulanter Behandlung. Auch der überwiegende Teil der Patienten mit Läsionen im Wagnerstadium 2, 3 und 4 konnten ambulant mit gutem Ergebnis behandelt werden. Majoramputationen konnten weitestgehend vermieden werden.

Anfang 2002 wuchs die bis dahin informelle, interdisziplinäre Kooperationsstruktur als „Netzwerk diabetischer Fuß Köln und Umgebung“ (www.fussnetz-koeln.de) weiter zusammen.

Derzeit ist eine schwerpunktmäßige Beteiligung an einer solchen Struktur jedoch aufgrund der nicht kostendeckenden Vergütung ein Hobby und außerhalb der persönlichen Leidenschaft Einzelner im ambulanten Bereich nicht erbringbar.

P-156

Evaluation des mikrobiologischen Keimspektrums bei Patienten mit Diabetischem Fußsyndrom in von der AG Fuß Rheinland-Pfalz/Saarland zertifizierten Fußbehandlungseinrichtungen

*Wolf M.⁽¹⁾, Brunk-Loch S.⁽²⁾, Maxeiner S.⁽³⁾, Stengel R.⁽⁴⁾, Reichert D.⁽⁵⁾, Schulz D.⁽⁶⁾, Küstner E.⁽⁷⁾, Siegel E.⁽⁸⁾, Siegel E.⁽⁹⁾, Bhakdi S.⁽⁹⁾

⁽¹⁾ Stadtkrankenhaus Worms, Innere 2, Diabetologie, Worms, ⁽²⁾ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Idar-Oberstein, ⁽³⁾ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Bosenheim, ⁽⁴⁾ EVK Saarbrücken, Diabetologie, Saarbrücken, ⁽⁵⁾ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Landau, ⁽⁶⁾ Internistische Praxis, Pirmasens, ⁽⁷⁾ Praxis, Nieder-Olm, ⁽⁸⁾ Klinikum Ludwigshafen, Fußambulanz, Ludwigshafen, ⁽⁹⁾ Universitätsklinikum Mainz, Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene, Mainz

Fragestellung: Die multifaktorielle Behandlung eines diabetischen Fußsyndroms beinhaltet eine Therapie der Wundinfektionen. Zur Keimdifferenzierung und gezielten antibiotischen Medikation werden lokale Abstrichbefunde erhoben, die entscheidend für die Wahl der Antibiotikatherapie sind. Ziel der landesweiten Untersuchung war es, die Häufigkeit der verschiedenen Bakterienarten in Wundabstrichen und den MRSA-Anteil zu erfassen.

Material und Methoden: Die Daten wurden in von der AG Fuß Rheinland-Pfalz/Saarland zertifizierten Fußbehandlungseinrichtungen erhoben. Es wurden Wundabstriche von 704 Fällen mit diabetischem Fußsyndrom aus dem Behandlungszeitraum 2003 zentral gesammelt und ausgewertet. Die Abstriche erfolgten aus einem oder mehreren Ulzerationen.

Ergebnisse: In 704 Abstrichbefunden wurden am häufigsten mit 27 % Staph.aureus nachgewiesen, am zweithäufigsten wurden in 15 % der Abstrichbefunde Enterokokken gefunden. Es fanden sich in 14 % MRSA-Befunde, koagulase-negative Staphylokokken in 13 % und Pseudomonas aer. in 6 % der Fälle.

Schlussfolgerung: Antibiogramme und Resistenzbestimmungen lassen Rückschlüsse auf das vorherrschende regionale/lokale mikrobiologische Spektrum zu. Aus einer blinden Behandlung wird in Kenntnis des Keimspektrums eine gezielte Medikation und es ist eine effektivere Starttherapie mit schnellerer Infektbeherrschung durch eine initiale Antibiose möglich. Die Daten zeigen, dass das Keimspektrum in den hier beteiligten Fußbehandlungszentren mit der Verteilung von Staph.aureus, Enterokokken und koagulase-neg. Staphylokokken keinen entscheidenden Unterschied zu Erhebungen von Seewald, Reike oder Chantelau zeigt und im Trend liegt. Unterschiede innerhalb des Kollektivs konnten nicht herausgearbeitet werden. Patienten mit

komplizierten Wunden, langen Verläufen und multiplen Begleiterkrankungen konzentrieren sich in spezialisierten Zentren, hier erklärt sich der hohe MRSA-Anteil. Diese Erhebung ist ein Beispiel für Datenerfassung in der AG Fuß Rheinland-Pfalz/Saarland durch vernetzte Behandlungseinrichtungen.

P-157

Heilungsdauer von Fuß- und Knöchelfrakturen bei Diabetikern: Literaturübersicht und Darstellung eigener Fälle.

* Boddenberg U.⁽¹⁾, Chantelau E.⁽²⁾

⁽¹⁾Fabricius-Klinik, Innere Medizin, Remscheid, ⁽²⁾Universitätsklinik, Klinik für Stoffwechsel und Ernährung, Düsseldorf

Fragestellung: Der Wissensstand zum Verlauf geschlossener Knöchel- und Fußfrakturen bei Diabetikern soll analysiert werden; zusätzlich erfolgt eine Auswertung eigener Fälle. Ergebnisparameter ist die klinische Heilungsdauer der Frakturen.

Material und Methoden: Es wurde eine MEDLINE-Literaturrecherche der Jahre 1983–2003 durchgeführt. Retrospektiv wurden 45 eigene Fälle von geschlossenen Knöchelfrakturen bei Diabetikern (n = 28) und bei nicht Nichtdiabetikern (n = 17) sowie 35 Fälle von Fußfrakturen (Charcot-Frakturen) bei Diabetikern ausgewertet.

Ergebnisse: Die Literaturrecherche ergab 466 Einträge zu Fuß- und Knöchelfrakturen. 6 Publikationen enthielten Angaben zur Heilungsdauer von Knöchelfrakturen (n = 3) bzw. Charcot-Fußfrakturen (n = 3). Danach dauert die Heilung von Knöchelfrakturen bei Diabetikern nicht oder nur geringfügig länger als bei Nichtdiabetikern, was die eigenen Fälle bestätigen: Bei Diabetikern waren Knöchelfrakturen nach 4 Monaten (Median), bei Nichtdiabetikern nach 3 Monaten abgeheilt. Charcot-Fußfrakturen heilen nach Literaturangaben innerhalb von 3–7 Monaten, die eigenen Fälle waren nach 5 Monaten ausgeheilt. Fußfrakturen bei Nichtdiabetikern sind nach Literaturangaben nach 3 Monaten abgeheilt, sie kamen sofort nach dem Frakturtrauma zur Behandlung, während die Charcot-Patienten aufgrund der sensiblen Polyneuropathie erst 3 Monate nach Ereignis zur Behandlung kamen.

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Befunde sprechen dafür, dass Diabetes mellitus die Heilung von Fuß- oder Knöchelfrakturen bei rechtzeitiger und effektiver Standardbehandlung nicht grundsätzlich beeinträchtigt. Diabetische Folgeschäden scheinen sich ungünstig auf die Frakturheilungen auszuwirken. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur bisher verbreiteten Annahme, dass bei Diabetikern die Grunderkrankung den Heilungsverlauf von Frakturen ungünstig beeinflusst (Cozen 1972), und stellen diese Publikation daher in Frage.

P-158

Der Kugeltest in der Diagnostik des Diabetischen Fuß-Syndroms (DFS)

* Gries A.⁽¹⁾, Zick R.⁽¹⁾

⁽¹⁾St. Bonifatius-Hospital, Gastroenterologie/Diabetologie, Lingen

Fragestellung: Ein wesentlicher Auslöser diab. Fußulzera sind Traumata durch nicht gespürte Fremdkörper im Schuh. Alle bis-

herigen Tools zur Erfassung der diab. peripheren Polyneuropathie (PNP) objektivieren diese spezifische Gefahr nur indirekt. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob sich mit normierten Fremdkörpern eine Gruppe für ein DFS besonders gefährdeter Diabetiker charakterisieren lässt.

Material und Methoden: Untersucht wurden 38 Diabetiker (Kontrolle 25 Gesunde) ohne und 25 Pat. mit einer PNP (NDS, 10 g Monofilament, Vibrometer, Quantitative Thermozeptionsmessung). Bei einer weiteren Gruppe von 13 Diabetikern mit PNP war ein diabetisches Fußulcus anamnestisch bekannt. In die Studie nicht aufgenommen wurden Patienten mit einer pAVK. Als normierte Fremdkörper dienten in Pflaster eingebettete Stahlkugeln (Durchmesser 1,5/2,0/2,5/3,0/3,5/4,0mm), die unter den Fuß in Höhe von MTK II geklebt wurden. Dann wurden die Patienten aufgefordert, 10 Schritte barfuß auf festem Boden zu gehen und danach anzugeben, bei welcher Kugelgröße sie unter dem Fuß einen Fremdkörper verspürt hatten. Als Kontrolle diente jeweils ein Pflaster ohne Kugel unter dem kontralateralen Fuß.

Ergebnisse: Die mittlere wahrgenommene Kugelgröße beider Füße betrug bei den Kontrollen (Gruppe a) $1,68 \pm 0,17$ mm, bei den Diabetikern ohne PNP (Gruppe b) $1,94 \pm 0,58$ mm, bei den Diabetikern mit PNP (Gruppe c) $2,56 \pm 0,75$ mm und bei den Diabetikern mit PNP und DFS (Gruppe d) $3,65 \pm 0,47$ mm. Die mittlere wahrgenommene Kugelgröße war zwischen den Gruppen a und b nicht signifikant, zwischen den Gruppen b und c hochsignifikant ($p < 0.001$) und gleichfalls hochsignifikant zwischen den Gruppen c und d ($p < 0.001$).

Schlussfolgerung: Der Kugeltest normiert eine wichtige Größe für die Entstehung diabetischer neuropathischer Fußläsionen: nicht gespürte Fremdkörper im Schuh. Mit dem sehr einfachen Test gelingt es, eine Diabetikergruppe mit PNP zu beschreiben, die als Hochrisikogruppe für das Auftreten neuropathischer Fußläsionen einzustufen ist: Patienten, die beim Laufen eine Stahlkugel von 3,5 mm unter der Fußsohle nicht spüren.

P-159

Netzwerk Diabetischer Fuß Köln und Umgebung, Struktur und Erfahrung beim Aufbau

* Hochlenert D.⁽¹⁾, Engels G.⁽²⁾

⁽¹⁾Diab. Schwerpunktpraxis, Köln, ⁽²⁾Chirurgische Praxis, Köln

Fragestellung: Ist eine Zusammenführung ambulant und stationär tätiger Einrichtungen verschiedener Disziplinen zur breiten Umsetzung fußerhaltender Maßnahmen sowie Sicherstellung der dafür notwendigen Finanzierung in einer Großstadt möglich?

Material und Methoden: Am 15. 5. 2002 haben Ärzte (derzeit 33) das „Netzwerk Diabetischer Fuß – Köln und Umgebung e. V.“ gegründet (Schwerpunktpraxen, niedergel. Chirurgen, Ärzte aus Krankenhausabteilungen mit und ohne Spezialambulanz). Elemente des Netzwerkes sind eine gemeinsame Leitlinie, gemeinsame Materialien zur Dokumentation sowie zur Kommunikation unter den Teilnehmern sowie zur Information der Patienten. Die Mitglieder haben sich zur EDV-gestützten Dokumentation, offenem Benchmarking, Diskussion der Ergebnisse in Qualitätszirkeln und gegenseitiger Hospitation verpflichtet. Eine Software mit Namen „Konrad“ erfasst Ergebnisqualität so-

wie Parameter zur Schwere der Erkrankung, die pseudonymisierten Daten können vom ZI der KV ausgewertet werden. Pflegedienste, Orthopädieschuhmacher und -Schuhtechniker sind per Kooperationsvereinbarung eingebunden. Die Leitlinie und die meisten Materialien wurden von Arbeitsgruppen im Sommer 2002 erstellt, dann diskutiert, angepasst und verabschiedet.

Ergebnisse: Von den Kölner Mitgliedern des Netzwerkes wurden 2003 behandelt: Wagnerstadium 0: 330; 1: 323; 2: 215; 3: 216; 4: 54; 5: 1, reine DNOAP: 95 Patienten (Umfrage unter den Mitgliedern 1/2004). Die Materialien einschließlich des Dokumentationsprogramms sind veröffentlicht unter [\[koeln.de\]\(http://koeln.de\). Die Instrumente sind aber noch nicht von allen Mitgliedern in den alltäglichen Ablauf integriert. Das OK des Datenschutzes zur Zusammenführung der Daten steht noch aus. Wir sprechen derzeit mit Kostenträgern über einen Vertrag zur integrierten Versorgung.](http://www.fussnetz-</p></div><div data-bbox=)

Schlussfolgerung:

Es ist möglich, in einer Großstadt einschließlich Umland ein Netzwerk zur Versorgung von Menschen mit diabetischem Fußsyndrom aufzubauen. Schwierigkeiten sind: schlechte Vergütung, behördlicher Obstruktionsismus und das Fehlen von Modellen.

Diabetes und KHK

P-160

Der COL1A1 Sp1 Kollagen-Genpolymorphismus ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit der Schwere der Koronaren Herzkrankheit assoziiert.

* Manolopoulos K.⁽¹⁾, Born S.⁽²⁾, Wagner A.⁽²⁾, Pfohl M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Evangelisches Krankenhaus Bethesda, Medizinische Klinik I, Duisburg, ⁽²⁾ BG Kliniken Bergmannsheil, Bochum

Das Kollagen gehört nicht nur zu den wichtigsten Bestandteilen der extrazellulären Matrix, sondern spielt eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der atheromatösen Plaques. Es beeinflusst die Stabilität der fibrösen Decke des Atheroms und interagiert mit Makrophagen, glatten Muskelzellen und Thrombozyten. Der COL1A1-Genpolymorphismus wurde bis jetzt im Zusammenhang mit der Osteoporose untersucht, doch sein Einfluss auf die Kollagenqualität könnte auch bei der Arteriosklerose eine Rolle spielen. Wir untersuchten 111 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und 156 Patienten ohne Diabetes, die sich einer Koronarangiographie nach Angina pectoris-Symptomatik unterzogen. Es wurden anamnestiche Daten mittels eines standardisierten Fragenbogens erhoben und klinisch-chemische Laboruntersuchungen hinsichtlich des Lipidprofils durchgeführt. Als schwere KHK wurde eine 3-Gefäß-Erkrankung, als leichte KHK eine 1- bis 2-Gefäß-Erkrankung oder das Fehlen einer KHK definiert. Es folgte die Typisierung der Patienten-DNA mittels PCR und Restriktionsverdau, die Amplifikate wurden durch Agarose-Gelelektrophorese getrennt und dargestellt. Bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes ergab sich folgende Genotypverteilung: 74 Patienten mit GG (66,7%), 36 Patienten mit GT (32,4%) und 1 Patient mit TT (0,9%). In der Kontrollgruppe war die Verteilung wie folgt: 114 Patienten mit GG (73,1%), 39 Patienten mit GT (25%) und 3 Patienten mit TT (1,9%). Der Vergleich zwischen dem GG-Genotyp und den GT/TT-Genotypen in Bezug auf die Schwere der KHK ergab unterschiedliche Ergebnisse für die Patienten mit Diabetes und für die Kontrollgruppe: Diabetes-Patienten mit den Genotypen GT/TT (n=37) neigten eher zu einer schweren KHK als Diabetes-Patienten mit den Genotypen GG (n=74) (p=0,042). Bei der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse zeigen, dass Veränderungen der Kollagen-Matrix auf molekularer Ebene Einfluss auf die Ausprägung der KHK nehmen können, indem sie die Kollagenproduktion, die Interaktion mit umliegenden Zellen und die Stabilität der fibrösen Decke des Atheroms beeinflussen.

P-161

Kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus

* Schiel R.⁽¹⁾, Braun A.⁽²⁾, Stein G.⁽²⁾, Müller U. A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Inselklinik Heringsdorf, Seebad Heringsdorf, Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Fragestellung: 1989/90 bis 99/2000 wurden populationsbezogen alle Patienten mit Typ-1- und insulinbehandeltem Typ-2-Diabetes zwischen 16 und 60 Jahren und Wohnsitz in Jena untersucht. Es sollten die Prävalenz und Prädiktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte (Myokardinfarkt, koronare Bypass-Operation, ischämische Hirninfarkte) analysiert werden.

Material und Methoden: 90 % der Zielpopulation, 114 Pat. mit Typ-1-, 147 mit Typ-2-Diabetes wurden erfasst.

Ergebnisse: Typ-1-Diabetes: Ein kardiovaskulärer Endpunkt war bei 5/114 Pat. (4,4%) aufgetreten: 4 Myokardinfarkte (1 Pat. mit Z.n. koronarer Bypass-Operation) und ein ischämischer Hirninfarkt. Patienten mit kardiovaskulärem Endpunkt waren älter und hatten häufiger eine periphere Polyneuropathie (p<0,05). Wichtigste mit einem kardiovaskulären Endpunkt assoziierte Faktoren (R-square = 0,481) waren das Alter ($\beta = 0,152$, p = 0,045), Rauchen ($\beta = 0,449$, p < 0,0001) und die Anzahl der Zigaretten pro Tag ($\beta = 0,554$, p < 0,0001). Alle anderen Faktoren des Modells (Geschlecht, BMI, Diabetesdauer, Insulininjektionen, Blutglukoseselbstkontrollen, HbA_{1c}, Kreatinin, Mikroalbuminurie, Lipidstatus, Blutdruck) zeigten keine Assoziationen. Typ-2-Diabetes: 10/147 Pat. (6,8%) hatten einen kardiovaskulären Endpunkt (Myokardinfarkt n=8, ischämischer Hirninfarkt n=3) erreicht. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Stoffwechselqualität, Blutdruckeinstellung, Lipidwerte und Prävalenz von Folgeerkrankungen zw. Pat. mit und ohne kardiovaskulärem Endpunkt. In der multivariaten Analyse zeigte nur männliches Geschlecht eine Assoziation zur den kardiovaskulären Endpunkten (R-square = 0,042, $\beta = 0,206$, p = 0,012).

Schlussfolgerung: Die Prävalenz kardiovaskulärer Endpunkte bei Pat. mit Typ-1- im arbeitsfähigen Alter beträgt populationsbezogen ca. 4%, bei insulinbehandelten Pat. mit Typ-2-Diabetes unter 61 J. 7%. Die Prävalenz liegt damit deutlich niedriger als in höheren Altersgruppen oder altersunabh. Untersuchungen. Bei Typ-1-Diabetes sind Alter, Rauchen und die Anzahl der Zigaretten, bei Patienten mit Typ-2 männl. Geschlecht mit kardiovask. Ereignissen assoziiert.

P-162**Die 469 K/E und 241 G/R Genpolymorphismen des Interzellulären Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) und ihre Bedeutung für die Makroangiopathie bei Typ-2-Diabetespatienten**

* Ehren M.⁽¹⁾, Meyer M.⁽¹⁾, Reinsch B.⁽¹⁾, Roggenland D.⁽¹⁾, Klein H.⁽¹⁾, Pfohl M.⁽²⁾
⁽¹⁾Universitätskliniken Bergmannsheil, Medizinische Klinik I, Bochum, ⁽²⁾Bethesda Krankenhaus, Medizinische Klinik I, Duisburg

Fragestellung: Die Adhäsion zirkulierender Leukozyten und Monozyten an aktiviertes Endothel und die nachfolgende transendotheliale Migration stellen frühe Ereignisse in der Pathogenese der Atherosklerose dar. Dieser Prozess wird zum Teil durch zelluläre Adhäsionsmoleküle vermittelt, die nach Stimulation durch Zytokine vom Endothel exprimiert werden. Erhöhte Spiegel von ICAM-1 wurden bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, Diabetes mellitus und anderen Erkrankungen gemessen, die mit einer inflammatorischen Komponente einhergehen. Bis heute sind zwei Einzelbasen-ICAM-1 Genpolymorphismen bekannt, die zum Austausch von Codon 241 bzw. 469 im ICAM-1-Gen führen. Zur Frage der Bedeutung des ICAM-1469 K/E und des 241 G/R Genpolymorphismus für die Makroangiopathie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus führten wir eine Querschnittsstudie durch.

Material und Methoden: Insgesamt wurden 427 Patienten eingeschlossen, davon 214 mit Diabetes mellitus Typ 2. Es gab keine Unterschiede bzgl. Basisdaten und der Allelverteilung. Zur Bestimmung des Genotyps wurde eine PCR durchgeführt, die PCR-Produkte mittels Gelelektrophorese getrennt und mit Ethidiumbromid visualisiert.

Ergebnisse: In der Gruppe der Diabetespatienten fand sich kein Zusammenhang zwischen dem ICAM-1469 und 241 Genotyp und dem Vorhandensein und dem Ausmaß einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Nichtdiabetikern mit mindestens einem R-Allel des 241 Polymorphismus oder Homozygotie für das K-Allel des 469 Polymorphismus eine erhöhte Prävalenz für eine KHK. Weiterhin besteht ein starkes Linkage-Dysequilibrium zwischen beiden Genpolymorphismen.

Schlussfolgerung: Für Patienten mit Typ-2-Diabetes haben beide Polymorphismen keinen Einfluss auf eine KHK. Überraschenderweise scheint bei Nichtdiabetikern das R-Allel des 241 und das K-Allel des 469 Polymorphismus das Auftreten einer KHK zu begünstigen und könnte deshalb als Risikofaktor angesehen werden. Der auffallende Unterschied zwischen den Subgruppen könnte darauf beruhen, dass bei Diabetespatienten andere, schwerwiegendere Risikofaktoren vorhanden sind.

P-163**Raucherstatus, Stoffwechselkontrolle und kardiovaskuläres Risiko bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes: Eine multizentrische Feldstudie**

* Busch P.⁽¹⁾, Hammes H.⁽²⁾, Kerner W.⁽³⁾, Kern W.⁽⁴⁾, Dapp A.⁽⁵⁾, Holl R.⁽⁶⁾, Grabert M.⁽⁶⁾
⁽¹⁾SLK-Kliniken Heilbronn, Heilbronn, ⁽²⁾Klinikum Mannheim, V. Med. Klinik, Mannheim, ⁽³⁾Klinikum Karlsburg, Karlsburg, ⁽⁴⁾Medizinische Universität, Lübeck, ⁽⁵⁾Kreis-krankenhaus Spaichingen, ⁽⁶⁾Universität Ulm, Zentralinstitut für Biomedizinische Technik, Ulm

Das Zigarettenrauchen ist ein Risikofaktor für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen bei Menschen mit Dia-

betes mellitus. Dennoch wird dies in der täglichen Behandlung häufig vernachlässigt. Die DPV-Software erlaubt eine standardisierte, prospektive Dokumentation diabetes-relevanter Faktoren in der Routinebetreuung. Anonymisierte Verlaufsdaten von 10.397 erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes (Alter 16–60 Jahre, mittleres Alter 23,2 Jahre, 5.467 Männer, 4.930 Frauen) aus insgesamt 168 Behandlungsinstitutionen standen mit Stichtag 1. Oktober 2003 zur Auswertung zur Verfügung. Aus insgesamt 82.152 Patientenkontakten wurden jeweils der Median der Messwerte des aktuellsten Behandlungsjahres verwendet. 1.977 Patienten bezeichneten sich als Raucher (im Mittel 11,6 Zigaretten/Tag), 36 % gaben einen Konsum von mindestens einer Schachtel täglich an. 2.930 Patienten bezeichneten sich als Nichtraucher. Gesicherte Raucher und gesicherte Nichtraucher unterschieden sich nicht im Alter. Die Stoffwechseleinstellung, gemessen am HbA_{1c}-Wert (DCCT-korrigiert) war bei Rauchern mit 9,8 % deutlich höher als bei Nichtrauchern 8,5 % ($p < 0.0001$). Eine Hypercholesterinämie (Gesamt-Cholesterin > 230 mg/dL) fand sich bei 11,6 % der Raucher, aber nur bei 8,3 % der Nichtraucher ($p < 0.0001$). Für Hypertension (systol. > 140 oder diastol. > 90 mmHg, im Mittel bei 18,5 % der Patienten) konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Raucher waren häufiger männlich im Vergleich zu Nichtrauchern (58 % versus 52 %, $p < 0.0001$, Wilcoxon).

Junge Raucher hatten signifikant häufiger eine Retinopathie als junge Nichtraucher (3,2 versus 0,9 %, $p < 0.0001$), während bei den älteren kein Unterschied bestand (25 % versus 27,9 %).

Zusammenfassend sollte dem Zigarettenrauchen in der Langzeitbetreuung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden als bisher. Die deutlich schlechtere Stoffwechseleinstellung sowie die höhere Rate der Hypercholesterinämie der Raucher erhöhen das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich.

P-164**Increased prolactin in acute coronary syndrome as co-activator of ADP stimulated P-selectin expression**

* Wallaschofski H.⁽¹⁾, Raaz D.⁽²⁾, Garlichs C.⁽²⁾, Lohmann T.⁽³⁾
⁽¹⁾Universität Erlangen, Med. Klinik I, Endokrinologie, Erlangen, ⁽²⁾Universität Erlangen, Med. Klinik II, Kardiologie, Erlangen, ⁽³⁾Krankenhaus Dresden Neustadt, Med. Klinik, Dresden

Hormones like prolactin and leptin have recently been recognized as potent co-activators of platelet aggregation as well as of P-selectin expression and were therefore postulated to be additional risk factors for arterial thrombosis. Therefore, we investigated prolactin and leptin values in correlation to P-selectin expression on platelets ex vivo in 21 patients with acute coronary syndrome, 10 patients with stable angina and 10 healthy controls.

We detected increased P-selectin expression on platelets of patients with acute coronary syndrome compared to patients with stable angina ($p < 0.01$) or healthy controls ($p < 0.01$). Moreover, patients with acute coronary syndrome had higher prolactin values than patients with stable angina pectoris ($p < 0.01$) or healthy controls ($p < 0.01$). In contrast, both groups of patients showed no significant differences in leptin values. In patients with acute myocardial infarction as a subgroup of patients with unstable angina, we detected the highest PRL as well as P-selectin values. Moreover, in this subgroup prolactin values showed

a significant correlation to P-selectin expression on platelets ($r = 0.64$; $p < 0.01$).

In conclusion our data indicate an association between increased PRL values and enhanced P-selectin expression in acute coronary syndrome. Therefore, the stress hormone prolactin may be a stimulator of platelet activation whereas we found no evidence for a role of another putative platelet activator, leptin, in this process.

P-165

Prävalenz einer unentdeckten Glukosestoffwechselstörung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

* Guelker J.⁽¹⁾, Lankisch M.⁽²⁾, Fueth R.⁽¹⁾, Lapp H.⁽¹⁾, Schotes D.⁽¹⁾, Scherbaum W.⁽²⁾, Guelker H.⁽¹⁾, Martin S.⁽²⁾

⁽¹⁾ Helios Klinikum Wuppertal, Herzzentrum, Wuppertal, ⁽²⁾ Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Klinische Abteilung, Düsseldorf

Einleitung/Hintergrund: Eine Glukosestoffwechselstörung (GSS) stellt einen der Hauptrisikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung (KHK) dar. Ziel dieser Untersuchung war es, die Prävalenz einer GSS bei Patienten mit akuter Myokardischämie (AMI), die alle koronarangiographiert wurden, zu untersuchen.

Methode: Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 113 Patienten mit AMI untersucht. Davon hatten 27 (24 %) einen bekannten Diabetes mellitus (DM) und 2 (2 %) eine bekannte gestörte Glukosetoleranz (IGT). Bei 28 (25 %) lagen Kontraindikationen zur Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) vor oder sie wollten an der Untersuchung nicht teilnehmen. Bei den Übrigen 56 (50 %) wurde ein standardisierter OGTT nach Normalisierung der Herzenzyme durchgeführt.

Ergebnis: Von den 56 Patienten (66 % Männer; 34 % Frauen; Alter 35–86 Jahre; MW 67 Jahre) hatten 70 % eine AMI ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) und 30 % eine AMI mit ST-Strecken-Hebung (STEMI). Insgesamt hatten von den 56 Patienten 82 % eine GSS (34 % DM; 48 % IGT). In der Gruppe der NSTEMI hatten 82 % eine GSS (38 % DM; 44 % IGT), bei den STEMIs ebenfalls 82 % (23 % DM; 59 % IGT).

Diskussion: Über 80 % der Patienten mit einer AMI hatten eine Glukosestoffwechselstörung diagnostiziert nach Normalisierung der Herzenzyme mittels eines standardisierten OGTT, davon 34 % mit DM und 48 % mit IGT. Diese Prävalenz ist deutlich höher als bisher publiziert. Nach diesen Daten sollte bei jedem Patienten nach AMI ein OGTT durchgeführt werden zur optimalen Sekundärprävention. Ein Kontroll-OGTT wird bei der Kontrollkoronarangiographie durchgeführt werden, um mögliche falsch-positive OGTTs zu erfassen.

P-166

Verbesserte Myokard-Funktion durch Statin-Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Koronarer Herzkrankheit

* von Bibra H.⁽¹⁾, Dounis V.⁽²⁾, Jensen J.⁽³⁾, Schumm-Draeger P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ KH München-Bogenhausen, 3. Med. Abt., München, ⁽²⁾ General Airforce Hospital, Kard. Abt., Athen, ⁽³⁾ Karolinska Hospital, Kard. Abt., Stockholm

Fragestellung: Die Wirkung von Statin-Behandlung auf die Myokardfunktion und -perfusion bei Patienten mit Koronarer Herz-

krankheit (KHK) und Typ-2-Diabetes mellitus ist unbekannt und sollte echokardiographisch an 19 diabetischen Patienten mit normaler globaler systolischer Funktion vor Koronardilatation quantifiziert werden.

Methodik: 11 Patienten hatten chronische Behandlung mit Statin (+S) und 8 nahmen keine Lipidsenker (–S) ein. In beiden Behandlungsgruppen waren das Alter der Patienten, die Serum-Lipid- und Lipoproteinwerte, Häufigkeit von Rauchen und Hypertonus, der Schweregrad der KHK und begleitende Medikationen vergleichbar. Die systolische (Vs) und diastolische Myokardgeschwindigkeit (Vd) wurde mit Gewebedoppler in 12 myokardialen Segmenten in Ruhe und unter Belastung (0.84 mg/kg Dipyridamol) gemessen. Myokardiale Kontrastechokardiographie (Levovist® 4g) mit Puls-Inversions-Imaging wurde zur Errechnung des myokardialen Blutvolumens, der Flussgeschwindigkeit und des myokardialen Blutfluss angewendet. Die Funktions- und Perfusionsparameter werden als Mittelwert aller Myokardsegmente angegeben und zusätzlich für das pathologische Segment (Path) gemäß angiographischer Definition.

Ergebnisse: In+S war Vd im Vergleich zu –S verbessert (8.8 ± 1.6 vs. 6.4 ± 0.5 cm/s, $p < 0.001$). Dieser Statin-Effekt bestand auch unter Belastung ($p < 0.002$) und im Path-Segment ($p < 0.03$). Vs war jedoch nicht signifikant unterschiedlich (6.0 ± 0.8 vs. 5.7 ± 0.9 cm/s). In +S waren der systolische Blutdruck ($p < 0.03$), die Blutdruckamplitude ($p < 0.03$) und das Doppelprodukt niedriger ($p < 0.006$). Diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, myokardiales Blutvolumen und Flussgeschwindigkeit waren nicht unterschiedlich.

Schlussfolgerung: Statin Therapie ist bei Patienten mit KHK und Typ-2-Diabetes mit signifikant verbesserter diastolischer Myokardfunktion verbunden, assoziiert mit Normalisierung von kardialer Nachlast und Surrogatparametern von myokardialen Sauerstoffverbrauch und arteriellem Tonus. Diese Wirkungen bedeuten für diabetische Patienten ein wichtiges therapeutisches Potential.

P-167

Optimierte Stoffwechseleinstellung verbessert die Myokardperfusion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

von Bibra H.⁽¹⁾, Hansen A.⁽²⁾, Dounis V.⁽³⁾, Rydén L.⁽⁴⁾, Schumm-Draeger P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ KH München-Bogenhausen, 3. Med. Abt., München, ⁽²⁾ Universitätsklinik, 1. Med. Klinik, Heidelberg, ⁽³⁾ General Airforce Hospital, Kard. Abt., Athen, ⁽⁴⁾ Karolinska Hospital, Kard. Abt., Stockholm

Fragestellung: Bei diabetischen Patienten wurden reduzierte Myokardperfusion und diastolische Funktion als Erstmanifestation myokardialer Dysfunktion beobachtet. Wir untersuchten bei Typ-2-Diabetikern (D), ob diese Dysfunktionen durch optimierte Stoffwechseleinstellung (StE) verbessert werden können.

Methodik: Bei 33 D und 9 gleichaltrigen Kontrollpersonen (K) ebenfalls mit normaler systolischer linksventrikulärer Funktion wurden kontrastechokardiographisch der Myokardblutvolumen-Index (MBVI, %) mit i. v. Gabe von Levovist® (4g) und Puls-Inversion-Aufnahmetechnik in 12 myokardialen Segmenten vor und nach 0,84 mg/kg Dipyridamol (Dip) untersucht sowie mit Gewebedoppler die systolische (Vs) und diastolische (Vd)

myokardiale Geschwindigkeit. Alle D wurden vor und nach 3-wöchiger StE untersucht: 16 D mit Steigerung der Insulindosis (Gruppe I), 9 D mit Modifizierung der oralen Antidiabetika (Gruppe OA) und 8 D mit unveränderter Medikation (Gruppe U)

Ergebnisse: Im Vergleich zu K waren bei D MBVI ($p < 0,005$) und Vd ($p < 0,03$) reduziert. Nach StE war der Nüchternblutzucker in Gruppen I und OA um $3,7 \pm 2,7$ mmol/L erniedrigt. Messwerte der Gruppe U blieben unverändert. MBVI stieg in Gruppe I von $16,7 \pm 4,7$ auf $20,3 \pm 5,1$ % ($p < 0,001$) und in OA von $15,2 \pm 5,0$ auf $17,7 \pm 6,4$ % ($p < 0,02$). Vs veränderte sich nicht signifikant. Vd stieg in Gruppe I von $7,5 \pm 1,7$ auf $8,6 \pm 1,8$ cm/s ($p < 0,001$), nun nicht mehr unterschiedlich zu K. In D korrelierten sowohl die Änderung von MBVI als auch von Vd zur Änderung des Nüchternblutzuckers ($r = 0,52$, $p < 0,002$).

Schlussfolgerung: Bei Typ-2-Diabetikern verbessert optimierte Stoffwechseleinstellung die myokardiale Perfusion. Insbesondere mit intensivierter Insulin-Therapie wird dabei auch die diastolische Dysfunktion verbessert.

P-168

Stellenwert der Messung der Herzfrequenzvariabilität: Bestimmung des kardialen Risikos bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in über 102 Hausarztpraxen im Rahmen der Praxisbeobachtung ETAPP.

* Schönauer M.⁽¹⁾, Schreiner M.⁽²⁾, Niebauer J.⁽³⁾, Lippa C.⁽⁴⁾, Hirmer A.⁽⁴⁾, Thomas A.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Diabetes-Schwerpunktpraxis, Leipzig, ⁽²⁾ Kardiologische Praxis, Leipzig, ⁽³⁾ Herzzentrum Leipzig, Kardiologie, Leipzig, ⁽⁴⁾ Takeda-Pharma, Leipzig, ⁽⁵⁾ Dia Real, Dresden

Fragestellung: Hintergrund: Makrovaskuläre Komplikationen sind häufig die Erstmanifestation des Diabetes mellitus Typ 2. Es war Ziel dieser Untersuchung, Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bereits in der Hausarztpraxis zu identifizieren, um frühzeitig primärpräventive Maßnahmen ergreifen zu können.

Material und Methoden: 102 Hausärzte identifizierten konsekutive Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder kurzer Diabetesanamnese. Neben Routine-Labor wurden Messungen der Intima-Media-Dicke der A. carotis und der Herzfrequenzvariabilität (HFV) durchgeführt. Pathologische Ergebnisse führten zu einer medikamentösen oder verhaltenstherapeutischen Therapieempfehlung. Fachärztliche Konsile erfolgten unentgeltlich durch einen Diabetologen und einen Kardiologen. Die logistischen Aufgaben wurden von Mitarbeitern einer Pharmafirma übernommen.

Ergebnisse: Es wurden in inzwischen über 102 Hausarztpraxen 958 Patienten (Alter 61 ± 2 Jahre) rekrutiert und folgende Patientencharakteristika ermittelt: Körpergewichtsindex 31 ± 1 kg/m², systolischer Blutdruck 155 ± 14 mm Hg, diastolischer Blutdruck 92 ± 4 mm Hg, Nüchternblutzucker: $8,8 \pm 3,2$ mmol/l, HbA_{1c}: $6,9 \pm 0,8$ %, Triglyceride: $2,7 \pm 0,4$ mmol/L, Gesamtcholesterin: $6,1 \pm 0,6$ mmol/L, LDL: $4,9 \pm 0,6$ mmol/L, HDL: $1,7 \pm 0,2$ mmol/L, Intima-Media-Dicke $0,9 \pm 0,3$ mm.

Die HFV war bei 32 % der Patienten unauffällig, ergab jedoch bei je 31 % eine leichte bzw. mittlere und bei 6 % eine schwere Störung der autonomen Balance.

Schlussfolgerung: Bei $\frac{2}{3}$ der Patienten mit entweder kurzer Diabetesanamnese oder gestörter Glukosetoleranz fand sich eine auffällige Herzfrequenzvariabilität i. S. einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie, welche bekanntermaßen mit einer Übersterblichkeit assoziiert ist. Durch die in diesem Projekt durchgeführten einfachen aber effizienten Methoden ist es möglich, Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko bereits in der Hausarztpraxis zu identifizieren und eine adäquate primärpräventive Therapie zu initiieren, was für die Vermeidung diabetischer Spätkomplikationen unabdingbar ist.

P-169

Nicht-invasive Koronarangiographie unter Verwendung der Mehrzeilendetektor-Computertomographie

* Schröder S.⁽¹⁾, Küttner A.⁽²⁾, Beck T.⁽¹⁾, Herdeg C.⁽¹⁾, Burgstahler C.⁽¹⁾, Heuschmid M.⁽²⁾, Kopp A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Medizinische Klinik Tübingen, Abteilung für Kardiologie, Tübingen, ⁽²⁾ Radiologische Klinik, Abteilung für Diagnostische Radiologie, Tübingen

Fragestellung: In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass eine nicht-invasive Koronarangiographie unter Verwendung der neuen Mehrzeilendetektor-Computertomographie (MDCT) möglich ist. Allerdings stellte die nicht konstant diagnostische Bildqualität eine wesentliche Limitierung der Methode dar. Wir berichten über die ersten Erfahrungen mit der kürzlich neu eingeführten 16-Zeilen-Technologie und einer verbesserten Rotationszeit von 420 ms.

Methodik: 57 Pat. wurden bisher in diese prospektive Studie eingeschlossen (Alter 53 ± 28 Jahre, 39 Männer, 16 Frauen, Ausschluss KHK: $n = 22$, 1-G-KHK: $n = 11$, 2-G-KHK $n = 17$ 3-G-KHK $n = 7$). Bei allen Patienten wurde sowohl eine MDCT-Darstellung der Koronarien (Sensation 16, Siemens, Forchheim), als auch eine invasive Koronarangiographie durchgeführt. Die Auswertung der MDCT erfolgte verblindet hinsichtlich des Koronarangiographiebefundes sowie ohne klinischen Angaben.

Ergebnisse: 53/57 (93 %) MDCT Untersuchungen wurden erfolgreich durchgeführt (1 Arrhythmie, 3 Atemartefakte). In 50/53 (94 %) der diagnostischen CTs wurde die korrekte Hauptdiagnose gestellt, d.h. korrekter Ausschluss einer höhergradigen Stenose oder korrekte Detektion mindestens einer höhergradigen Läsion. Insbesondere beim Ausschluss KHK wurden 18/19 (95 %) richtig erkannt. Die 1-G-KHK wurde in 9/10 (90 %) richtig erkannt, die 2-G-KHK in 16/17 (94 %) und die 3-G-KHK in 7/7 (100 %) Fällen.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die neue 16-Zeilen-CT-Technologie mit verbesserter Bildqualität besser als bisher in der Diagnostik einer KHK eingesetzt werden kann.

Therapie Typ 1 Diabetes

P-170

Evaluation des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils von Insulin Glulisin – ein neues, rasch wirkendes Human-Insulinanalogon

Becker R. H. A.⁽¹⁾, Frick A. D.⁽²⁾, Schweitzer M.-A.⁽³⁾, * Fürst-Recktenwald S.⁽³⁾

⁽¹⁾Aventis Pharma Deutschland GmbH, Klinische Entwicklung und Pharmakologie, Frankfurt am Main, ⁽²⁾Aventis Pharma Deutschland GmbH, Klinische Pharmakokinetik, Frankfurt am Main, ⁽³⁾Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs Diabetologie und Metabolismus, Bad Soden

Fragestellung: Insulin Glulisin ist ein neues prandiales Human-Insulinanalogon. Ziel der Studie war der Vergleich der Konzentrations- und Wirkprofile von Insulin Glulisin, Insulin Lispro und humanem Normalinsulin.

Material und Methoden: In dieser monozentrischen, randomisierten, doppelblinden, 3fach Crossover-Einzeldosis-Studie erhielten 16 gesunde, männliche Probanden (Alter 19–30 Jahre, Body-Mass-Index 21–26 kg/m²) jeweils eine subkutane Injektion von 0,3 IE/kg Körpergewicht Insulin Glulisin, Insulin Lispro oder humanem Normalinsulin im Rahmen eines euglykämischen Clamp-Versuches. Für die Serum-Insulinkonzentration und die Glukose-Infusionsrate (GIR) wurden die Maximalkonzentration (C_{max}), die maximale Glukose-Infusions-Rate (GIR_{max}), die Zeit bis zur Maximalkonzentration (T_{max}) und die Zeit bis zur maximalen GIR (t_{max}) ermittelt. Zusätzlich wurden die Flächen unter den Serum-Insulinkonzentrations- und GIR-Zeit-Kurven der ersten 2 Stunden und bis zum Ende des Clamp-Versuches (AUC_{0–2 h}; AUC_{0–Clamp-Ende}), sowie die mittlere Verweilzeit MRT (mean residence time) und die Wirkdauer (td) bestimmt.

Ergebnisse: Insulin Glulisin und Insulin Lispro wurden schnell absorbiert und erreichten ihre Maximalkonzentration in der Hälfte der Zeit im Vergleich zu humanem Normalinsulin. Ihre MRT betrug ebenfalls nur die Hälfte. Verglichen mit humanem Normalinsulin erreichten Insulin Glulisin und Insulin Lispro bei gleicher Gesamt-Glukose-Utilisation ihre Wirkungsmaxima in der Hälfte der Zeit bei insgesamt kürzerer Wirkdauer.

Schlussfolgerung: Insulin Glulisin zeigt das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil eines rasch und kurz wirkenden Insulinanalogons.

P-171

Ist eine Dosisanpassung von Insulin Glargin bei zeitlich begrenzten sportlichen Aktivitäten bei Typ-1-Diabetikern notwendig?

Mainski E.⁽¹⁾, Decker U.⁽²⁾, * Petersen B.⁽³⁾

⁽¹⁾AK Segeberger Kliniken, Bad Segeberg, ⁽²⁾Diabetes Schulungszentrum Wittlich, Wittlich, ⁽³⁾Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs Diabetologie und Metabolismus, Bad Soden

Fragestellung: Sind angepasste prandiale Insulinboli und erhöhte Kohlenhydrataufnahmen – ohne Reduktion des Basalinsulins Glargin – adäquate Adaptions-Maßnahmen bei sportlichen Aktivitäten bei Typ-1-Diabetikern (T1DM) mit ICT?

Material und Methoden: Darstellung des Blutzucker (BZ)-Managements von 6 T1DM, die während betreuten Sportwochen eine ICT mit Insulin Glargin durchführten: Gruppe I: Tauchen am Roten Meer. Gruppe II: Winterliches Wandern im Gebirge. ad I: 3 T1DM (HbA_{1c}: 6,6 %, 6,6 %, 7,6 %, Alter: 38, 46, 53 Jahre, BMI: 21, 26, 24 kg/m²) unternahm tägl. 2–3 Tauchgänge (TG) von max. 1 h. Als Ziel-BZ vor dem TG galt 180 mg/dl. Gemessen wurde 30, 60 Min. sowie unmittelbar vor und direkt nach dem TG.

ad II: 3 T1DM (HbA_{1c}: 6,4 %, 5,9 %, 6,2 %, Alter: 66, 67, 63 Jahre, BMI: 28, 27, 24 kg/m²) wanderten 2 x tägl. ca. 1,5 h. Das BZ-Management (dok. in 3 bis 5 tägl. Messungen) erfolgte allein durch zusätzl. BE-Aufnahme und reduz. Insulinboli.

Ergebnisse: ad I: Allen Tauchern gelang eine gute BZ-Kontrolle unter Beibehaltung der Basalrate von Insulin Glargin. Hier trat keine Hypoglykämie (BZ < 50 mg/dl) auf. Demgegenüber hatte ein T1DM, der am 1. Tag die Glargin-Dosis um 60 % senkte, eine Hyperglykämie (304 mg/dl) und nach zu starker Korrektur eine Hypoglykämie (40 mg/dl). Ab dem 2. Tag behielt er – ebenso wie die anderen Taucher – seine Basalrate bei und hatte eine gute BZ-Kontrolle. ad II: Die Wanderer, die zu Beginn der Trainingswoche gut angepasste Basalraten aufwiesen (Nüchtern-BZ < 120 mg/dl), konnten unabh. vom Schweregrad der max. 2-h-Belastung die Stoffwechsellage durch BE-Aufnahme und Bolusreduktion ausgleichen. Es trat keine Hypoglykämie auf.

Schlussfolgerung: Das stabile BZ-Profil aller Pat. weist darauf hin, dass gut eingestellte T1DM, die eine ICT mit Insulin Glargin durchführen, bei begrenzten sportl. Aktivitäten keine Reduktion des Basisinsulins brauchen. Der Energiebedarf kann durch zusätzl. BE und reduz. Mahlzeitenboli kompensiert werden. Weitere Untersuchungen sollten den Einfluss von unterschiedlichen Sportarten, Belastungsintensitäten oder -dauern beleuchten.

P-172

Herstellung von β -Zellen aus adulten Stammzellen für die Zelltherapie des Diabetes mellitus

Herten M.⁽¹⁾, Wohlrab U.⁽¹⁾, Schmiegelt D.⁽¹⁾, Rütter R.⁽¹⁾, *Seissler J.⁽¹⁾
⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Leibniz-Institut an der Universität
 Düsseldorf, Düsseldorf

Fragestellung: In Vorversuchen ist es unserer Arbeitsgruppe gelungen, eine neue Population von Zellen aus den Pankreata von C57 Bl/6 Mäusen zu isolieren, die Stammzellmarker exprimieren. Ziel der vorliegenden Studie war es, ein Protokoll für die Differenzierung in insulinproduzierende β -Zellen zu entwickeln und die Übertragbarkeit auf humane Zellen zu überprüfen.

Material und Methoden: Stammzellenlinien aus adultem Pankreas (APSC) wurden durch Limiting Dilution kloniert und durch FACS, Immunhistologie und RT-PCR charakterisiert. Anschließend wurde durch Variation der Zellkulturmedien und Zusatz definierter Differenzierungsfaktoren die Ausreifung in β -Zellen getestet. Analog wurden Zelllinien aus humanem Pankreasgewebe von Operationspräparaten angezüchtet und analysiert.

Ergebnisse: Drei APSC Klone zeigten Charakteristika von Stammzellen (kont. Proliferation > 2 Jahre, stabiler Phänotyp: Nestin⁺, BCRP1⁺, Sox1⁺). Zwei Klone waren positiv für Pdx1 (mJ, mH1), und ein Klon exprimierte Glut2 und CK19 (mJ). Voraussetzung für die Differenzierung war eine FCS-Reduktion bzw. ein Wechsel auf serumfreies Medium. Die in anderen Stammzellpopulationen beschriebenen Differenzierungsfaktoren GLP-1, Betacellulin und Activin hatten keinen Effekt. Die Zugabe von Nikotinamid führte jedoch zur Induktion von Ngn3 und Expression von Proinsulin.

Nach mehrmaliger Subkultivierung der humanen Primärzelllinien konnte ein den APSC ähnliches Expressionsmuster (Nestin⁺, BCRP1⁺, Sox1⁺) nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die in der vorliegenden Studie erstmals beschriebenen APSC zeigen Stammzellcharakteristika, exprimieren teils zusätzlich Marker für β -Zellprogenitorzellen und duktales Zellen und können in β -Zellen ausreifen. Da aus humanem Pankreas ähnliche Zellen gewonnen werden konnten, könnten die APSC eine neue, nahezu unlimitierte Quelle für die Zellersatztherapie des Diabetes mellitus darstellen.

P-173

2 Jahre Therapie mit Insulinpumpen (CSII): Benefit und Änderung der zirkadianen Glykämie – retrospektiver Paarvergleich von Patienten mit Typ-2-Diabetes zu Patienten mit Typ-1-Diabetes

*Gronwald S.⁽¹⁾, Schüller A.⁽²⁾, Heinke P.⁽³⁾, Kerner W.⁽¹⁾, Menzel R.⁽¹⁾

⁽¹⁾Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern, Klinik für Diabetes, Karlsburg, ⁽²⁾Universitäts-Augenklinik, Magdeburg, ⁽³⁾Institut für Diabetes, Karlsburg
 Die Therapie mit CSII ist bei Typ-2-Diabetikern im Gegensatz zu Patienten mit Typ-1-Diabetes extremen Problemfällen vorbehalten.

Fragestellung: Profitieren Typ-2-Diabetiker in gleicher Weise im Verhalten der Stoffwechselfparameter von der CSII wie Patienten mit Typ-1-Diabetes? Welche Probleme ergeben sich im zirkadianen Glykämieverlauf?

Material und Methoden: Retrospektive Krankenblattanalyse: HbA_{1c}, Blutglukoseprofile (BG-TP = 11 Werte/24 h), Lipoproteine, t-Test Paarvergleich. 13 Typ-2-Diabetiker: 52,9 Jahre; Diabetesdauer 14,1 Jahre, Insulintherapie 8,2 Jahre, C-Peptid 315 pmol/l, CSII seit ca 1995, schlechte Glykämie trotz ICT (HbA_{1c} 9,5 %), sowie schwere periph. Neuropathie, KHK, Mikroangiopathie. 13 Typ-1-Diabetiker gleich im Alter u. in Diabetesdauer: Insulintherapie 14,5 Jahre; C-Peptid 0 < 70 pmol/l, HbA_{1c} 8,4 %.

Ergebnisse: Nach 1wöchiger CSII wurden beide Gruppen mit signifikant (*) besserem BG-TP entlassen. Typ-2-Diabetiker boten nach 12 bzw. 24 Monaten CSII HbA_{1c}-Werte von 8,4* bzw. 8,6 %. Dem lag eine Senkung des gesamten Niveaus bei unverändert hohem BG nach dem 1. Frühstück zu Grunde. Die Dyslipoproteinämie (DLP) blieb unbeeinflusst. 5 von 7 Patienten mit Neuropathie wurden schmerzfrei. Der HbA_{1c} bei den Typ-1-Diabetikern verminderte sich auf 7,8%** bzw. 8,2%*, wobei sich vor allem das Dawnphänomen besserte, dagegen imponierte jetzt morgens ein hoher postprandialer Gipfel.

Schlussfolgerung: Die CSII führte trotz Verbesserung der Glykämie auch bei Typ-2-Diabetikern nicht zu einer dauerhaft befriedigenden BG-Lage. Dies und die fortbestehende DLP weisen auf die Notwendigkeit der komplexen Therapie (life style, Antilipämiaka u. a.) hin. Der unterschiedliche zirkadiane BG-Verlauf bei beiden Gruppen erfordert einen besseren Ersatz des individuellen Insulindefizits (Basalratenoptimierung, evtl. mit Hilfe diagnostischer kontinuierlicher BG-Messung). Insbesondere der 1. postprandiale Blutzucker – als Hauptschwachstelle beider Gruppen unter CSII – bedarf einer regelmäßigen Kontrolle.
 *p < 0,05, **p < 0,01 gegenüber Voreinstellung

P-174

Patienten mit Typ-1-Diabetes: Erfahrungen mit Pramintide als Zusatztherapie zu Insulin

*Herrmann K.⁽¹⁾, Marrero D.⁽²⁾, Kruger D.⁽³⁾, Burrell T.⁽¹⁾, Gloster M.⁽¹⁾, Crean J.⁽¹⁾, Kolterman O.⁽¹⁾

⁽¹⁾Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA, ⁽²⁾Indiana University, School of Medicine, Indianapolis, IN, USA, ⁽³⁾Henry Ford Health System, Detroit, MI, USA

Fragestellung: Pramintide (PRAM) ist ein Amylin-Analogon, das als Zusatztherapie zu Insulin entwickelt wird. In einer 29wöchigen, randomisierten, dreifach-blinden, Placebo (PBO)-kontrollierten Studie mit Typ-1-Diabetikern wurde die Zufriedenheit der Patienten mit der PRAM-Therapie anhand eines studien-spezifischen, prospektiven, nicht-validierten Fragebogens mit insgesamt 14 Fragen anhand der 6-stufigen Likert-Skala („stimme überhaupt nicht zu“ [1] bis hin zu „stimme stark zu“ [6]) zum Studienende ermittelt.

Material und Methoden: 266 der ursprünglich 296 randomisierten Patienten, die 30 oder 60 μ g PRAM oder PBO TID/QID zusätzlich zu Insulin erhielten (Insulinpumpen, CSII, oder mehrfach tägliche Injektionen, MDI), füllten den Fragebogen aus (Alter 41 \pm 13 J, HbA_{1c} 8,1 \pm 0,1 %, BMI 28 \pm 5 kg/m²).

Ergebnisse: PRAM-behandelte Patienten beurteilten den Einfluss auf die Kontrolle von Glukose, Gewicht und Appetit (P < 0,001) positiver, unabhängig von der Behandlung mit CSII oder MDI. Auch bemerkten mehr Patienten signifikante Verbesserungen in

ihrer Fähigkeit, zu Hause oder am Arbeitsplatz zu fungieren, im allgemeinen Wohlbefinden, in der Glukose-Selbstkontrolle (alle $P < 0,001$) sowie ihrer Besorgnis bezüglich des Diabetes ($P < 0,003$). PRAM-behandelte Patienten waren sich zwar erhöhter Nebenwirkungen bewusst ($P < 0,002$), jedoch war die Punktzahl hier relativ gering. Die Patienten gaben an, dass die Vorteile von PRAM die Notwendigkeit für zusätzliche Injektionen aufwiegen ($P < 0,001$). Eine Varianzanalyse zeigte nur geringe Interaktionen zwischen Behandlung und anderen Kovarianten (Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA_{1c} und BMI). Eine Faktorenanalyse zeigte folgende Eigenwerte: Lebensqualität (LQ) 7,63 (54 % der Varianz), zukünftiger Gebrauch (ZG) 1,59 (11,4 % der Var.). Cronbach's Alpha als Maß zur Berechnung der internen Konsistenz war 0,93 für die Gesamtskala, 0,94 für LQ und 0,69 für ZG.

Schlussfolgerung: Die Daten dieses prospektiven, nicht validierten Fragebogens zeigen eine allgemein positive Beurteilung der PRAM-Behandlung, die weitere Untersuchungen rechtfertigt.

P-175

Charakterisierung von Patienten mit Typ-1-Diabetes, die bis 2002/2003 mit zweimal täglichen Injektionen von Insulin Depot CR oder CS behandelt wurden

* Scheepker A.⁽¹⁾, Schröter W.⁽¹⁾, Nauck M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Diabeteszentrum, Bad Lauterberg

Fragestellung: Die Behandlung eines Typ-1-Diabetes erfolgt heute nach dem Standard der intensivierten Insulintherapie. Dennoch sind bis zur Beendigung der Herstellung von Depot-Insulinen tierischer Herkunft einige Patienten bei einer Therapie mit den Präparaten Depot CR bzw. CS der Firma Aventis geblieben. Die vorliegende Erfassung gilt dem Ziel, diese Patienten zu charakterisieren.

Methodik: 55 konsekutive Patienten mit Typ-1-Diabetes, bei denen eine Umstellung der Insulinbehandlung vorgenommen wurde (Alter 63 ± 15 J., BMI $25,2 \pm 3,2$ kg/m²) wurden mit 51 Patienten unter intensivierter Therapie (Alter 47 ± 18 J.; $p < 0,0001$, BMI $25,3 \pm 4,2$ kg/m²) verglichen. Statistische Analyse: ANOVA, Kontingenz-Tafeln.

Ergebnisse: Bei gleichem Manifestationsalter (28 ± 15 vs. 26 ± 15 J.; $p = 0,56$) waren Patienten unter Therapie mit Depot CR/CS älter und länger mit dieser Therapie behandelt worden (29 ± 12 J. vs. 7 ± 5 J.; $p < 0,0001$). Trotz gleicher Gesamt-KH-Zufuhr waren die Hauptmahlzeiten bei Patienten unter Insulin Depot CR/CS KH-ärmer und Zwischenmahlzeiten KH-reicher ($p < 0,05$). Der HbA_{1c} -Wert (normal $< 6,3$ %) war vergleichbar ($7,5 \pm 1,1$ vs. $7,5 \pm 1,1$ %, $p = 0,95$). Die Häufigkeit schwerer (innerhalb 3 Monate) und aller (pro Woche, Selbstauskunft) Hypoglykämien unterschied sich nicht signifikant. Systolischer Blutdruck, Hypertonusprävalenz und Antihypertensivbedarf waren höher bei Patienten mit Depot CR/CS (alle $p < 0,05$). Das LDL-Cholesterin war höher (132 ± 38 vs. 117 ± 28 mg/dl, $p = 0,02$), makrovaskuläre Komplikationen häufiger (Z. n. Myokardinfarkt, ACVB, koronarangiografisch nachgewiesene KHK, alle $p < 0,05$). Die Häufigkeit mikrovaskulärer Folgeschäden unterschied sich nicht.

Schlussfolgerung: Mit den Insulinpräparaten Depot CR und CS gelang es selektierten Patienten, mittels 2 Injektionen pro Tag eine Stoffwechselkontrolle wie bei intensivierter Therapie zu erreichen und mikrovaskulären Komplikationen mindestens genauso gut vorzubeugen. Höheres Lebensalter und eine erhöhte Hypercholesterinämie- und Hypertonus-Prävalenz erklären häufigere makrovaskuläre Folgeschäden.

P-176

Therapeutische Vorteile von Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulinen: Niedrigerer HbA_{1c} und weniger Hypoglykämien unter Behandlung mit Insulin Aspart und Insulin Detemir

* Hermansen K.⁽¹⁾, Fontaine P.⁽²⁾, Kukulja K.⁽³⁾, Peterkova V.⁽⁴⁾, Zhang K.⁽⁵⁾, Gall M.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Aarhus University Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, Aarhus, Dänemark, ⁽²⁾ Universitätsklinik Lille, Lille Frankreich, ⁽³⁾ Universitätsklinik, Varazdin Kroatien, ⁽⁴⁾ Universitätsklinik, Moskau, Russische Föderation, ⁽⁵⁾ Novo Nordisk A/S, Glaxo Dänemark

Ziele: Die Therapie mit Humaninsulinen wird durch ein hohes Hypoglykämierisiko aufgrund nicht-optimaler pharmakodynamischer Wirkprofile und variabler Absorption erschwert. Wir untersuchten, ob eine Basis-Bolus-Therapie mit dem löslichen, langwirksamen Basalinsulin-Analoga Detemir (ID) in Kombination mit dem schnell wirksamen Insulinanaloga Aspart (IAsp) vorteilhafter ist als eine Therapie mit NPH-Insulin (NPH) in Kombination mit Normalinsulin (NI).

Methode: Diese 18wöchige multi-nationale, multi-zentrische, randomisierte (1:1), offene Parallelgruppenstudie schloss 595 Patienten mit Typ-1-Diabetes (ID + IAsp: 298, NPH + NI: 297, Durchschnittsalter: 39,1 Jahre, Diabetesdauer: 15,3 Jahre, BMI: $24,9$ kg/m², HbA_{1c} : 8,38 %) ein. Die Patienten injizierten morgens und zur Nacht entweder ID oder NPH und vor den Mahlzeiten entweder IAsp oder NI.

Ergebnisse: Die Glukosekontrolle mit ID + IAsp war derjenigen mit NPH + NI überlegen (HbA_{1c} 7,88 % vs. 8,11 %, mittlere Differenz ID zu NPH $-0,22$ % [95 % CI: $-0,34$; $-0,10$], $p < 0,001$). Das selbst gemessene 10-Punkte-Plasmaglukose-Profil (PG) unterschied sich zwischen den Gruppen deutlich ($p < 0,001$) mit niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Werten bei ID + IAsp als bei NPH + NI. Die intra-individuelle Variabilität der Nüchtern-PG war unter ID + IAsp geringer als unter NPH + NI (SD = 2,88 vs. 3,12 mmol/l, $p < 0,001$). Das Risiko für Hypoglykämien insgesamt und für schwere nächtliche Hypoglykämien (23–6 Uhr) war bei ID + IAsp um 25 % ($p = 0,014$) bzw. 85 % ($p = 0,007$) niedriger als bei NPH + NI (korrigiert nach HbA_{1c} -Änderung). Das Körpergewicht (korrigiert nach Baseline und HbA_{1c} -Änderung) war bei ID + IAsp um 1,0 kg niedriger als bei NPH + NI ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Basis-Bolus-Therapie mit den Insulinanaloga ID und IAsp war der Therapie mit NPH und NI überlegen. Die geringere Variabilität und die physiologischeren Wirkprofile dieser Insulinanaloga führten zu verbesserter Blutzuckerkontrolle, geringerem Hypoglykämierisiko und keiner Körpergewichtszunahme.

P-177**Basaler Insulinbedarf bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und Morbus Addison**Meyer G.⁽¹⁾, Ahlbach S.⁽¹⁾, Usadel K.⁽¹⁾, Badenhoop K.⁽¹⁾⁽¹⁾Universitätsklinikum Frankfurt a. M., Med. Klinik I, Endokrinologie, Frankfurt a. M.

Die Insulintherapie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und Morbus Addison gestaltet sich aufgrund der veränderten circadianen Rhythmik der Cortisolspiegel unter oraler Substitution häufig schwierig. Besonders deutlich zeigt sich der abweichende Insulinbedarf bei der Umstellung auf eine Insulinpumpentherapie. Das diphasische Basalratenschema (nach Dr. Renner), das die physiologische Sekretion kontrainsulinärer Hormone und die damit einhergehende circadiane Veränderung der Insulinempfindlichkeit widerspiegelt, ist zur Ersteinstellung der Basalrate bei Insulinpumpentherapie anerkannt und in der Praxis bewährt. Um Rückschlüsse auf die Veränderung der circadianen Insulinempfindlichkeit unter Hydrocortisonsubstitution zu ziehen, haben wir bei zwei Patientinnen mit Typ-1-Diabetes und Morbus Addison die stündliche Pumpenbasalrate unter Hydrocortisonsubstitution ausgewertet.

Bei beiden Patientinnen wich die stündlich variierbare Basalrate vom diphasischen Basalratenschema ab. Bei einer Patientin zeigte sich ein deutlich verschobenes Basalratenschema mit fehlendem morgendlichen Peak sowie einem erhöhten Insulinbedarf in den Mittagsstunden, was auf ein verzögertes Anfluten des oral applizierten HC schließen lässt. Ähnliche Abweichungen des Insulinbedarfs mit teilweise deutlich erniedrigtem nächtlichen Basalinsulinbedarf und erhöhtem Insulinbedarf in den physiologisch meist empfindlichen Mittagsstunden zeigten sich auch bei unseren mit einer ICT eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes und Morbus Addison. Das diphasische Basalratenschema ist bei Patienten mit substitutionspflichtiger Nebenniereninsuffizienz nicht uneingeschränkt zu übertragen. Der Insulinbedarf dieser Patienten ist in hohem Maße abhängig von der interindividuell sehr unterschiedlichen Pharmakokinetik. Gegebenenfalls können eine Cortisoltagprofil sowie eine kontinuierliche Glukosemessung (CGMS) helfen, die veränderte circadiane Rhythmik der Insulinempfindlichkeit zu erfassen und diesen oft schwer einstellbaren Patienten eine optimale Diabeteseinstellung zu ermöglichen.

P-178**Stabilität metabolischer Veränderungen unter CSII*** Bach-Kliegel B.⁽¹⁾, Kliegel M.⁽²⁾, Aberle I.⁽³⁾, Zimprich D.⁽²⁾, Fischer C.⁽³⁾, Gorny M.⁽¹⁾, Langer K.⁽¹⁾⁽¹⁾Klinikum Darmstadt, Medizinische Klinik II – Diabetologie, Darmstadt, ⁽²⁾Universität Zürich, Psychologisches Institut, Zürich, ⁽³⁾Universität Mainz, Psychologisches Institut, Mainz

Fragestellung: Bisherige Forschungen zur Effektivität der CSII zeigen meist lediglich einen Vergleich eines Ausgangswertes vor Therapieumstellung und ein punktuell Follow-up. Diese Studie stellt ein differenzierteres HbA_{1c}-Verlaufsmodell über einen längeren Beobachtungszeitraum vor. Nachgewiesen werden sollte eine langfristige Stabilisierung der Stoffwechsellage ohne einen erneuten Anstieg der HbA_{1c}-Werte nach fortgeschrittener Therapiedauer.

Material und Methoden: Bei 52 Typ-1-Diabetikern zwischen 14 und 63 Jahren wurden die HbA_{1c}-Werte quartalsweise über einen Zeitraum von 3 Jahren (1 Jahr vor Einleitung der Insulinpumpentherapie sowie 2 Jahre nach Umstellung auf CSII) erhoben. Die statistischen Analysen erfolgten mit „Within-Person Hierarchical Linear Mixed Model“-Techniken. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Mixed-Model-Technik geschätzt.

Ergebnisse: Die HbA_{1c}-Werte unter intensivierter konventioneller Insulintherapie (ICT) zeigten ein stabiles Niveau (im Mittel 8.12 %; 95 % CI = 7.68 % – 8.57 %). Nach Umstellung auf CSII konnte eine stabile Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht werden: (1) Alle HbA_{1c}-Werte nach Umstellung auf CSII waren signifikant niedriger als unter ICT (alle p < 0.01). (2) Innerhalb der Werte nach der Therapieumstellung konnten über zwei Jahre keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. (3) Insgesamt ergab sich als „Overall Treatment Effect“ eine statistisch signifikante Verringerung des HbA_{1c}-Wertes um 1.01 % von 8.12 % auf 7.11 % (95 % CI = 6.86 % – 7.36 %). Einzelbeobachtungen zeigten diesen Effekt selbst über deutlich längere Zeiträume.

Schlussfolgerung: Durch Umstellung auf Insulinpumpentherapie kann bereits im ersten Quartal eine signifikante Verbesserung der Stoffwechsellage erreicht werden. Diese Veränderung ist lang anhaltend und stabil.

Folgeerkrankungen

P-179

Evaluation klinischer Parameter zur Erfassung sensorischer Nervenfaserausfälle anhand der Vibrations-, Temperatur-, Schmerz- und Berührungsempfindlichkeit.

* Abdollahnia M.⁽¹⁾, Lobisch M.⁽²⁾, Henniges W.⁽³⁾, Mondok A.⁽¹⁾, Friedrich C.⁽¹⁾, Pfütznner A.⁽⁴⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Medizinische Abteilung, Mainz, ⁽²⁾Lilly Deutschland GmbH, Medizin, Bad Homburg, ⁽³⁾Diabetologische Schwerpunktpraxis, Zülpich, ⁽⁴⁾Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Klinische Forschung, Mainz

Fragestellung: Zur klinischen Diagnose der diabetischen Polyneuropathie stehen eine Reihe verschiedener Untersuchungstechniken zur Verfügung. Ziel unserer Untersuchung war es, verschiedene sensorische Untersuchungstechniken im Hinblick auf ihre Sensitivität und ihre Spezifität zur Erfassung der diabetischen Polyneuropathie zu überprüfen.

Material und Methoden: 61 Patienten mit Diabetes mellitus (13 Typ 1, 48 Typ 2; 42 Männer, 19 Frauen; Alter $61,6 \pm 11,6$ Jahre; Diabetesdauer $13,2 \pm 13,4$ Jahre; HbA_{1c} $7,3 \pm 1,6$ %; BMI $29,4 \pm 4,8$) wurden in die Studie eingeschlossen und anhand der Vibrations-, Temperatur- und Schmerzsensibilität (Medoc®, Ramat, Yishai, Israel) neurologisch klassifiziert. Zusätzlich wurde an der unteren Extremität eine klinische Untersuchung mittels Rydell-Seifert-Stimmgabel, Tip-Therm® (GmbH für neurologische Diagnostik, Düsseldorf), Monofilament (Rehaforum, Medical GmbH, Sassenberg-Füchtorf) und SET (Dr. Henniges, Zülpich), einem neuen Gerät zur Schmerzsensibilitätsprüfung, untersucht.

Ergebnisse: Anhand der quantitativen Sensibilitätsschwellenbestimmung mittels Medoc® konnten 62 % der Patienten mit einer peripheren sensorischen Neuropathie identifiziert werden. Die klinische Untersuchung mittels SET ergab 70,5 %; Stimmgabel 49,2 %; Tip-Therm® 31,1 % und Monofilament 8,2 % pathologische Befunde. Die Sensitivitäten/Spezifitäten der verschiedenen Untersuchungstechniken stellten sich wie folgt dar: SET 0,82/0,48; Stimmgabel 0,61/0,69; Tip-Therm 0,42/0,87 und Monofilament 0,11/0,96.

Schlussfolgerung: Die verschiedenen Untersuchungstechniken zur Erfassung einer sensorischen Dysfunktion weisen erhebliche Unterschiede in der Sensitivität und der Spezifität auf. Die Bedeutung der Monofilamentuntersuchung zur Erfassung einer diabetischen Polyneuropathie muss bei zu geringer Spezifität kritisch hinterfragt werden. Weitere prospektive Untersuchungen müssen den prädiktiven Wert der einzelnen Untersuchungstechniken für die Entwicklung einer neuropathischen Ulzeration klären.

P-180

Verlaufsbeobachtung des Carpal-Tunnel-Syndroms bei Diabetikern

* Behse F.⁽¹⁾, Horst-Meyer A.⁽¹⁾, Schirop T.⁽²⁾

⁽¹⁾Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Neurologische Klinik, Berlin, ⁽²⁾Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Diabetes-Ambulanz, Berlin

Fragestellung: In einer klinischen und neurographischen Studie untersuchten wir den Verlauf des Carpal-Tunnel-Syndroms (CTS) bei Diabetikern mit der Frage nach dem Einfluss der Faktoren: Diabetesdauer, Diabetes-Typ, Stoffwechseleinstellung und diabetische Neuropathie.

Ein Drittel der 230 Diabetiker hatte ein CTS; 82 CTS-Verläufe wurden über durchschnittlich 5,4 (1–15 Jahre) beobachtet, im Mittel 5 (2–11) Untersuchungen pro Patient.

Material und Methoden: Messung der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (N. medianus, ulnaris, peroneus, tibialis, suralis); Umrechnung der Messwerte in Prozent der normalen Mittelwerte und Einstufung in 7 verschiedene Schweregrade, um die Verläufe in Verschlechterung, Verbesserung und Befundkonstanz einzuteilen.

Ergebnisse: Bei Studienbeginn fand sich in 51 % der betroffenen Hände ein latentes und in 49 % ein symptomatisches CTS; Frauen waren 3-mal häufiger als Männer betroffen; 56 % der Pat. hatten eine diabetische Neuropathie.

Nach neurographischen Kriterien war eine Befundverschlechterung die überwiegende Verlaufsform (61 %), vor allem bei Typ-1-Diabetikern; in 25 % der Typ-2-Diabetiker blieben im Verlauf die Messwerte konstant oder besserten sich. Eine bestehende Neuropathie zeigte keinen messbaren Einfluss auf den CTS-Verlauf; nur in 1/3 der Fälle stimmten CTS- und Neuropathie-Verlauf überein.

Von den 42 latenten CTS-Pat. wurden 2/3 symptomatisch, 1/3 blieb über mehrere Jahre latent; bei Letzteren verschlechterten sich die neurographischen Messwerte aber bis auf wenige Ausnahmen.

Wegen starker Beschwerden oder deutlicher Verschlechterung der neurographischen Messwerte mussten 25 % der Pat. operiert werden.

Schlussfolgerung: In der Mehrzahl der CTS-Verläufe kam es im Beobachtungszeitraum von im Mittel 5,4 Jahren zu einer Verschlechterung; 2/3 der Pat. mit einem latenten CTS wurden symptomatisch; Typ-1-Diabetiker hatten eher progrediente, Typ-2-Diabetiker eher protrahierte Verläufe. Operiert werden mussten schließlich 25 % der Patienten. Keinen erkennbaren Einfluss auf den CTS-Verlauf hatten: Diabetesdauer, Stoffwechseleinstellung und Neuropathieverlauf.

P-181**Progression der Intima-Media-Dicke bei Personen mit Normoglykämie und gestörter Nüchtern glukose in einer Risikopopulation**

* Schaper F.⁽¹⁾, Köhler C.⁽¹⁾, Temelkova-Kurktschiev T.⁽¹⁾, Henkel E.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Zentrum für Klinische Studien der GWT Dresden, Dresden

Fragestellung: Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob Personen mit gestörter Nüchtern glukose (IFG) eine stärkere Progression der Intima-Media-Dicke (IMD) als Personen mit Normoglykämie (NG) aufweisen.

Methodik: Die Patienten wurden aus der Risk factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes (RIAD)-Studie rekrutiert. Anhand des oralen Glukosetoleranztestes wurden 192 Personen mit NG (n = 155) und IFG (n = 47) ausgewählt. Zu Beginn und im Mittel nach 2,6 (2,1–4,2) Jahren wurde die IMD mittels Duplexsonographie der A. carotis communis bestimmt. Die Insulinresistenz (IR) wurde anhand des HOMA-Modells berechnet.

Ergebnisse: NG (0,82 ± 0,17mm) und IFG (0,80 ± 0,17mm) unterscheiden sich in der Ausgangs-IMD nicht. Die errechnete jährliche Progression der IMD beträgt bei NG 0,036 ± 0,051mm und bei IFG 0,049 ± 0,055mm. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nach Adjustierung auf wichtige Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht sowie Einnahme von Lipidsenkern und Antihypertensiva nicht signifikant.

Die Nüchternplasmaglukose (PG 0') zeigt eine enge Korrelation zur jährlichen Progression der IMD (p = 0,006), auch nach Adjustierung auf die IR (p = 0,019).

Schlussfolgerung: In einer Risikopopulation haben Personen mit IFG gegenüber NG eine vergleichbare Progression der IMD über einen definierten Zeitraum.

P-182**Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes in der Beeinflussbarkeit verzögerter mikrovaskulärer Hyperämien durch eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels**

* Meyer M.⁽¹⁾, Ehren M.⁽¹⁾, Reinsch B.⁽¹⁾, Rose C.⁽¹⁾, Hülsmann J.⁽¹⁾, Klein H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil – Universitätsklinik, Medizinische Klinik I, Bochum

Fragestellung: In den Hautkapillaren diabetischer Patienten lässt sich eine verzögerte und verminderte reaktive Hyperämie als mögliche Folge chronischer Hyperglykämien, die die Kontraktilität der glatten Muskulatur und die Elastizität der Gefäße beeinträchtigen können, nachweisen. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Hinblick auf die Beeinflussbarkeit dieser Mikrozirkulationsstörung durch eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels unterscheiden.

Material und Methoden: Bei 14 Typ-1- und 14 Typ-2-Diabetes-Patienten erfolgten zu Beginn und am Ende einer stationären Behandlung, die der Optimierung der Blutzuckereinstellung diente, mittels Laser Doppler Anemometrie Messungen der kapillären Blutzellgeschwindigkeit dorsal am Ringfinger in Ruhe und nach einer dreiminütigen suprasystolischen Stauung.

Ergebnisse: Zu Beginn der stationären Behandlung ließ sich im Vergleich zu den Kontrollen sowohl bei den Typ-1- (20,9 ± 2,9 s vs. 12,3 ± 1,6 s; p = 0,015) als auch bei den Typ-2-Diabetes-Patienten (20,6 ± 2,6 s vs. 11,9 ± 1,3 s; p = 0,007) eine Verlängerung der Zeit bis zum postokklusiven Spitzenfluss nachweisen. Während sich nach einer Senkung der Blutzuckerwerte bei den Typ-1-Diabetes-Patienten keine signifikante Verzögerung der reaktiven Hyperämie (17,8 ± 4,2 s vs. 12,3 ± 1,6 s; p = 0,234) mehr nachweisen ließ, blieb diese Störung bei den Typ-2-Diabetes-Patienten bestehen (25,2 ± 5,8 s vs. 11,9 ± 1,3 s; p = 0,035). Das Ausmaß der Änderungen der Mikrozirkulationsparameter korrelierte weder mit der Diabetesdauer noch mit der Länge der stationären Behandlung.

Schlussfolgerung: Die bei Typ 2-Diabetes- im Vergleich zu Typ 1-Diabetes-Patienten geringer ausgeprägte Beeinflussbarkeit der verzögerten reaktiven Hyperämie durch eine Senkung des Blutzuckerniveaus deutet darauf hin, dass Hyperglykämien als Ursache dieser Störung bei Typ-2-Diabetes-Patienten eine untergeordnete Bedeutung haben. Andere Faktoren, die bei Typ-2-Diabetes-Patienten Beeinträchtigungen der reaktiven Vasodilatation bedingen könnten, sind die Hyperinsulinämie und die Insulinresistenz.

P-183**Die Hauttrophik von Diabetikern und stoffwechselgesunden Kontrollen unterscheidet sich und die Behandlung mit einer harnstoffhaltigen Salbe führt zu einer Verbesserung**

* Lobmann R.⁽¹⁾, Schladitz A.⁽¹⁾, Lehnert H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinik Magdeburg, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg

Fragestellung: Die periphere Neuropathie beim Diabetes mellitus ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung des diabetischen Fußulkus. Insbesondere durch die gestörte Sudomotorfunktion wird die Hautbarriere nachhaltig gestört. Diese Studie untersucht bei 42 Typ-2-Diabetikern Parameter der Hautbeschaffenheit im Vergleich zu 20 stoffwechselgesunden Probanden vor und nach Behandlung mit einer Harnstoffsalbe (5 %).

Material und Methoden: Alle Studienteilnehmer wurden hinsichtlich einer diabetischen Polyneuropathie untersucht (Computerbasiertes System Medoc; TSS; NDS, Stimmgabel, Reflexstatus). Zur Bewertung der Hauttrophik wurden pH (PH-Meter) und Hautfeuchtigkeit (Corneometer) untersucht. Nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten mit einer 5 %igen Harnstoffsalbe wurden die Messungen wiederholt.

Ergebnisse: Die Haut von Diabetikern war zu Beginn signifikant trockener (p < 0,005) als bei Nicht-Diabetikern und dies korrelierte mit der Neuropathie; hinsichtlich des pH-Wertes fand sich zwischen den Gruppen kein Unterschied.

Nach der Behandlung mit Harnstoffsalbe fand sich bezüglich der Hauttrockenheit kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen (p = 0,089). Der pH reduzierte sich in der Diabetiker-Gruppe von pH 5,38 auf 5,28, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Schlussfolgerung: Die Hauttrophik von Diabetikern und stoffwechselgesunden Probanden unterscheidet sich deutlich. Durch

eine konsequente Behandlung mit harnstoffhaltiger Salbe kann eine deutliche Verbesserung der Hautfeuchtigkeit erreicht werden. Der pH verschiebt sich in ein saureres Milieu. Die Hautbarriere scheint sich unter dieser Behandlung wieder langsam zu normalisieren.

P-184

Zur Bedeutung eines metabolischen Syndroms bei Typ-1-Diabetes mellitus

*Reindel J.⁽¹⁾, Zander E.⁽¹⁾, Heinke P.⁽²⁾, Kohnert K.⁽²⁾, Kerner W.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum Karlsburg, Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Karlsburg

⁽²⁾Institut für Diabetes, Gerhard Katsch'e.V., Karlsburg

Fragestellung: Die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität des Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) wird entscheidend durch Hypertonus (HT) und Nephropathie bestimmt. Mit der vorliegenden Untersuchung sollte die Bedeutung des Metabolischen Syndroms (MS) untersucht werden.

Material und Methoden: Querschnittsstudie an 1244 Patienten mit T1DM (m 653, w 591): Alter 37 J., Diabetesdauer 17 J. Ein MS lag vor, wenn mindestens 3 Kriterien erfüllt waren: BMI > 27 kg/m², TG > 1,7 mmol/l, HDL-C m < 1,0 mmol/l, w < 1,3 mmol/l, RR > 130/85 mmHg o. HT. Ein MS war bei 119 (m 65, w 54) Patienten (9,9 %) vorhanden. Berechnungen erfolgten mittels Anova und Bonferroni-korrigiertem t-Test. Odds Ratios (OR) wurden durch logistische Regression berechnet.

Ergebnisse: In der univariaten Analyse hatten Patienten mit MS im Vergleich zu Patienten ohne ein Zeichen eines MS ein höheres Alter (48 vs. 27 J, p < 0,01), eine längere Diabetesdauer (19 vs. 12 J., p < 0,01), eine höhere AER (54 vs. 9,0 µg/min, p < 0,01), eine höhere Prävalenz an Neuropathie (30,3 vs. 6,6 %), Retinopathie (36,6 vs. 8,9 %), PAVK (18,6 vs. 1,2 %) und KHK (14,9 vs. 0,7 %) (p < 0,01). In der logistischen Regression betragen die Odds Ratios für die Assoziation zwischen MS und KHK 4,5 (p < 0,05), PAVK 3,7 (p < 0,05), Retinopathie 2,4 (p < 0,01), Neuropathie 2,4 (p < 0,01), Nephropathie 1,02 (p < 0,01), zum Alter 5,0 (p < 0,01) und zum HbA_{1c} 1,2 (p < 0,01).

Schlussfolgerung: Das MS erhöht nicht allein die makrovasculäre, sondern auch die mikrovasculäre Komorbidität des T1DM.

P-185

No changes of inflammatory indices of atherosclerosis despite improvement of insulin sensitivity by CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome

*Wallaschofski H.⁽¹⁾, Harschl I.⁽¹⁾, Ficker J.⁽²⁾, Lohmann T.⁽³⁾

⁽¹⁾Universität Erlangen, Med. Klinik I, Endokrinologie, Erlangen, ⁽²⁾Klinikum Nürnberg, Pulmologie, Nürnberg, ⁽³⁾Krankenhaus Dresden Neustadt, Med. Klinik, Dresden

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is seen as one feature of the metabolic syndrome leading to increased cardiovascular mortality. Continuous positive airway pressure (CPAP) is an effective therapy of OSAS and improves insulin sensitivity as a key finding in metabolic syndrome. We investigated, whether subclinical inflammation as a risk marker for atherosclerotic disease is also improved by CPAP.

We measured C-reactive protein, interleukin-6, intracellular and vascular adhesion molecule-1 and the chemokines RANTES and

GRO-α as markers for subclinical inflammation in 30 patients with OSAS before and after 3 months therapy. We also measured soluble P-selectin as a marker of platelet activation and levels of prolactin and leptin, which may stimulate platelet activation. We found no significant changes of the inflammation markers despite a significant improvement of insulin sensitivity index (5.94 ± 4.25 to 7.73 ± 4.89 µmol/kgxmin, p < 0.001). There was a significant decrease of leptin levels (14.1 ± 12.2 to 12.4 ± 10.4 ng/ml p = 0.024) without significant change of body mass index or percentage fat mass under therapy. The soluble P-selectin showed a tendency to lower values after therapy (229.7 ± 67.8 to 204 ± 79.1 ng/ml p = 0.053).

Risk markers of atherosclerosis did not change after 3 months of effective CPAP therapy in patients with OSAS despite significant improvement of insulin sensitivity. Either this subclinical inflammation is already fixed in chronic disease or other conditions drive it in our patient group.

P-186

Einfluss von R-(+)-alpha-Liponsäure auf das Schmerzempfinden diabetischer Mäuse und die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB

*Bierhaus A.⁽¹⁾, Grami S.⁽¹⁾, Humpert P.⁽¹⁾, Hammes H.⁽²⁾, Samigullin R.⁽³⁾,

Tritschler H.⁽³⁾, Schwaninger M.⁽⁴⁾, Nawroth P.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universität Heidelberg, Medizinische Klinik I, Heidelberg, ⁽²⁾Universität Mannheim, Medizinische Klinik IV, Mannheim, ⁽³⁾Viatrix, Frankfurt, ⁽⁴⁾Universität Heidelberg, Neurologische Klinik, Heidelberg

Fragestellung: R-(+)-a-Liponsäure (a-LA) wirkt über die vier mitochondrialen Dehydrogenase-Komplexe mildernd auf die überschüssige Radikalproduktion der Mitochondrien und hemmt so möglicherweise die Zellschädigung. Wir untersuchten, welche Konzentrationen in vivo und in vitro Zellschutz vermitteln.

Methodik: Schmerzempfindung wurde mittels eines Analgesiemeter (55 °C) bei gesunden Kontrollmäusen und diabetischen Mäusen, die für ein NF-κB kontrolliertes Reporter-gen transgen sind, gemessen. Diabetische Tiere wurden zudem mit unterschiedlichen Konzentrationen a-LA behandelt. Parallel dazu wurde in kultivierten Endothelzellen die Dosis-abhängige Wirkung von a-LA auf die Aktivierung des redox-sensitiven Transkriptionsfaktors NF-κB untersucht (EMSA, RT-PCR).

Ergebnisse: Nach 8 Wochen Diabetes zeigten diabetische Mäuse im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen manifesten Verlust der Wärme-Schmerzempfindung (p < 0.05). Eine 3-wöchige Behandlung mit a-LA verminderte dosis-abhängig die klinischen Effekte und führte zu einer Verbesserung der Schmerzempfindung. Die Behandlung mit 400 nM a-LA normalisierte das Schmerzempfinden diabetischer Mäuse auf das Niveau gesunder Kontrolltiere. Damit lag der wirksame Konzentrationsbereich unterhalb der für eine Radikal-abfangende Wirkung benötigten Dosis. In vitro wurden Endothelzellen für 4 Wochen in Gegenwart verschiedener Konzentrationen a-LA (0.001fM-2 mM) kultiviert, bevor sie mit TNFα (1 nM) oder Carboxymethyllysine (CML, 800 nM) stimuliert und bzgl. NF-κB-Aktivierung untersucht wurden. Konzentrationen von 100fM-1 µM (1/2max: 100 nM) a-LA hemmten NF-κB, ohne das Überleben der Zellen zu beeinflussen. Höhere Konzentrationen (> 500 µM) mit Radikal-abfangenden Eigenschaften hemmten ebenfalls die

NF- κ B-Aktivierung, führten aber bei Langzeitexposition zum Zelltod.

Schlussfolgerung: Diese Untersuchungen zeigen, dass der zellschützenden Aktivität der α -LA weniger eine Radikal-abfangende Wirkung, sondern ein mitochondrialer Angriffspunkt zugrunde zu liegen scheint. Dies sollte bei der klinischen Applikation berücksichtigt werden.

P-187

Verlust von glatten Muskelzellen: mehr als nur ein Perizytenverlust bei diabetischer Retinopathie

* vom Hagen F.⁽¹⁾, Feng Y.⁽¹⁾, Hillenbrand A.⁽¹⁾, Hoffmann S.⁽²⁾, Hammes H.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum Mannheim, 5. Medizinische Klinik, Mannheim, ⁽²⁾Klinikum Mannheim, Zentrum für Medizinische Forschung, Mannheim

Die initiale diabetische Retinopathie ist durch gesteigerte Kapillarpermeabilität und progressiven Kapillarverschluss gekennzeichnet. Die früheste morphologische Veränderung ist der Verlust von Perizyten der Retinakapillaren. Aufgrund der klaren Arbeitsteilung zwischen Endothelzellen kleiner und großer Gefäße stellte sich uns die Frage, ob der Verlust von Adventitialzellen auch auf glatte Muskelzellen übergeht? Wir induzierten bei Mäusen mit einem Reporterkonstrukt unter Kontrolle eines Perizyten-/SMC-spezifischen Promoters mittels Streptozotocin (150 mg/kg KG i. p.) eine stabile Hyperglykämie (diabetische Gruppe (D) 583 ± 41 mg/dl; nicht-diabetische Kontrollen 156 ± 41 mg/dl). Nach 4, 8, und 12 Wochen Diabetesdauer wurden bei beiden Gruppen die Augen in tiefer Narkose entnommen, die Retinae isoliert und gemäß etabliertem Protokoll β -Galaktosidase/Lectin gefärbt. Die ‚whole mount‘ Präparate wurden auf die Zahl von Perizyten und glatte Muskelzellen (SMC) in Arteriolen und Venolen zentraler und periphere Lokalisation untersucht.

Ergebnisse: SMC/Perizyten in peripheren Arteriolen (1000 μ m vom Zentrum entfernt) waren beginnend 8 Wochen nach Diabetesinduktion um 66 % reduziert ($p < 0.001$). LacZ-positive Zellen in proximalen Verzweigungen waren weniger reduziert als solche in Verzweigungen 2. oder 3. Ordnung. In zentral gelegenen Arteriolen (400 μ m vom Zentrum) war die Zahl der SMC um ca 50 %, ebenfalls nach 8 Wochen, reduziert. Bei der großen Variabilität der Expression des Reportergens in den Venolen war ein klarer Effekt der Hyperglykämie im Zeitverlauf nicht erkennbar. Diese präliminären Daten deuten erstmals an, dass die Destabilisierung des retinalen Gefäßnetzes durch Verlust von Adventitialzellen von zentral nach peripher und mit dem Grad der Gefäßaufzweigung zunimmt.

P-188

Caenorhabditis elegans als Modell für neuronale Dysfunktion

* Morcos M.⁽¹⁾, Sayed A.⁽¹⁾, Pfisterer F.⁽¹⁾, Hutter H.⁽²⁾, Möhrlen F.⁽³⁾, Miftari N.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾, Hamann A.⁽¹⁾, Nawroth P.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Universitätsklinik, Endokrinologie und Stoffwechsel, Heidelberg

⁽²⁾Max Planck Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, ⁽³⁾Universität Heidelberg, Biologische Fakultät, Heidelberg

Fragestellung: C. elegans besitzt 302 Neuronen, die über mehrere tausend elektrische und chemische Synapsen miteinander verbunden sind. Das Nervensystem kontrolliert u. a. Bewegung, Nahrungsaufnahme, Chemotaxis und die Lebensspanne. Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss des Alterns sowie einer Hyperglykämie auf verschiedene Parameter der neuronalen Funktion bei C. elegans zu evaluieren. Dies soll in Wildtyp (WT) und in transgenen Glyoxalase-1 überexprimierenden C. elegans (Gly1) untersucht werden.

Material und Methoden: Zur Evaluierung der neuronalen Funktion wurden bei WT und Gly1-C. elegans die entsprechenden Tests unter euglykämischen und hyperglykämischen Kulturbedingungen durchgeführt. Dazu wurde Glukose zur Nahrungsquelle (E. coli OP50-Suspension) hinzugefügt, so dass in C. elegans-Gesamtextrakten eine Glukosekonzentration von 300 mg/dl herrschte. Folgende Funktionen wurden als Parameter für ein intaktes Nervensystem untersucht: „Pharyngeal pumping frequency“, „Body Bend Frequency“ und „Schwimmbewegungen/Minute“.

Ergebnisse: Verglichen mit 1 Tag alten WT-C. elegans wiesen 12 Tage alte WT-C. elegans eine signifikant niedrigere Frequenz der 3 untersuchten Parameter auf (Reduktion um 40, 25 und 20 %, $p < 0.001$). Zudem zeigten C. elegans im Alter von 12 Tagen unter hyperglykämischen Bedingungen eine schlechtere neuronale Funktion als unter Standardkulturbedingungen (Reduktion um 30 %, 40 % und 70 %, $p < 0.001$), jüngere C. elegans zeigten keine signifikanten Unterschiede. Verglichen mit WT C. elegans verminderte eine Gly1-Überexpression den Funktionsverlust mit fortschreitendem Alter und unter Hyperglykämiebedingungen (Verbesserung um 35, 75 und 96 %, $p < 0.001$).

Schlussfolgerung: Sowohl der normale Alterungsprozess als auch in noch stärkerem Maße Hyperglykämie führen zu einer Beeinträchtigung der neuronalen Funktion bei C. elegans. Eine Gly1-Überexpression vermindert diesen Funktionsverlust während des normalen Alterungsprozesses und unter Hyperglykämiebedingungen. C. elegans könnte daher als ein Modellsystem zur Evaluierung neuronaler Schäden (bei Hyperglykämie) verwendet werden.

Qualitätssicherung

P-189

DIG – Diabetes In Germany – eine prospektive Vierjahresstudie zur Situation von Typ-2-Diabetikern in Deutschland

* Ott P.⁽¹⁾, Köhler C.⁽¹⁾, Benke I.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer der TU Dresden, Zentrum für Klinische Studien, Dresden

Fragestellung: DIG ist eine prospektive Vierjahresstudie zur Situation von Typ-2-Diabetikern in Deutschland (Kontrolle nach zwei und vier Jahren), die Aufschluss über die aktuelle therapeutische Praxis in Deutschland sowie den Einfluss der Therapie auf die Epidemiologie arteriosklerotischer Begleiterkrankungen bei Typ-2-Diabetikern liefern soll.

Material und Methoden: Es nehmen 240 Praxen in ganz Deutschland teil, die jeweils 20 Typ-2-Diabetiker (40 bis 70 Jahre, ohne akutes kardiovaskuläres Ereignis in den letzten 3 Monaten, Neoplasma in den letzten fünf Jahren sowie ohne Herzinsuffizienz NYHA IV bzw. Niereninsuffizienz aufnehmen. Erfasst werden anthropometr. sowie anamnest. Daten, Risikofaktorenprofil, klinische Befunde, Laborparameter, die aktuelle Therapie des Diabetes, des Blutdrucks, der Fettstoffwechselstörung sowie soziodemograph. Daten.

Ergebnisse: Vorgestellt werden die Befunde von 2465 Patienten aus 222 Praxen (120 Internisten, 88 Allg.-med., 14 prakt. Ärzte), die nach einzelnen Therapiegruppen analysiert werden (Diät, OAD, OAD-Komb., OAD + Ins. sowie Insulin). Dabei unterscheiden sich die einzelnen Ther.-gruppen nicht nur bzgl. Diabetesdauer (Diät-Gr.3,6 bis Insulin-Gr.12,5 J.), Folgekrankheiten (RP bei 4,4 bis 26,6 %), paVK (9,3 bis 13,3 %), A.pect. (8,7 bis 13,3 %), AMI (5,4 bis 11,5 % oder Apoplex (2,9 bis 5,6 %), sondern auch hinsichtlich der Qualität der Diabetestherapie (HbA_{1c} 6,3 bis 7,3 %). Interessant sind ergänzend dazu die Daten zur Therapie. Insgesamt nur bei 32 % aller Patienten lief eine Therapie mit ASS oder Clopidogrel.

Eine Therapie mit einem CSE-Hemmer (26 %) oder einem Fibrat (4 %) lief bei 30 % der Patienten. Das Spektrum der antihypertensiven Therapie sah folgendermaßen aus: ACE-Hemmer (45,45 %), β -Blocker (34,8 %), Diuretika (26,2 %), Ca-Bl. (20,9 %), AT1-Bl. (12,2 %) sowie Alpha-Bl. (2,8 %), wobei vielfach eine Mehrfachkombination erfolgte und 31,4 % aller Patienten keine antihypertensive Therapie erhielten, von denen 53,9 % hypertensive RR-Werte hatten.

Schlussfolgerung: Der weitere Verlauf wird zeigen, inwieweit diese noch nicht optimale Therapie Einfluss auf den Verlauf von Folgekrankheiten und kardiovaskulären Erkrankungen hat.

P-190

Neue Wege im Qualitätsmanagement der ärztlichen Praxis. Automatisierte Analyse am Beispiel der Zielwerterreichung leitlinienorientierter Therapie.

* Milbradt U.⁽¹⁾, Caßens S.⁽²⁾, Prien M.⁽²⁾, Brosz M.⁽³⁾

⁽¹⁾Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin, Diabetische Schwerpunktpraxis, Hadmersleben, ⁽²⁾Pfizer GmbH, Projekt Manager, Karlsruhe, ⁽³⁾StatConsult Schmidt & Brosz, Biometrie für klinische Forschung, Blumenberg

Fragestellung: In der Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen wird durch Experten und Literatur der Einhaltung geltender Leitlinien immer mehr Bedeutung beigegeben. Wie gut diese umgesetzt werden, soll durch einen Vergleich der vorhandenen Daten mit den entsprechenden Leitlinien überprüft werden.

Material und Methoden: Die in gängigen Praxis-Programmen implementierte BDT-Schnittstelle erlaubt das Auslesen von Patienten-Daten. Nach einer Anonymisierung und Selektion können Informationen für weiterführende Analysen herangezogen werden. Dieses ist hier exemplarisch an der Zielwert-Diskussion der Cholesterintherapie dargestellt. Die Daten wurden anonymisiert, konvertiert und nach Herz-Kreislauf- und Diabetes-Patienten selektiert. Jeweils der erste und der letzte Konsultationstag aller zwischen 1998 und 2003 behandelten Patienten wurde herangezogen. Der Vergleich der selektierten Daten mit den Leitlinien für LDL-C nach NCEP-ATP III sowie EAS wurde für die Gesamtpopulation und die Subgruppe der Diabetiker durchgeführt. Weitere Analysen sollten klären, ob es in der Zielwerterreichung Unterschiede zwischen den verordneten Statinen gab.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2416 Patienten analysiert. Davon erreichten ca. 40 % den vorgegebenen LDL-C-Zielwert. In der Subgruppe der Diabetiker mit 738 Patienten lag die Zielwerterreichung (100 mg/dl bzw. 2,6 mmol/l) bei ca. 41 %. Betrachtet man die verordneten Statine, so fällt auf, dass die Zielwerterreichung heterogen war. Obwohl Patienten, die mit Atorvastatin behandelt wurden, im Median einen höheren LDL-C Ausgangswert hatten, erreichten ca. 60 % die vorgegebenen Zielwerte, welches deutlich über der Zielwerterreichung der anderen Statine lag.

Schlussfolgerung: Die Betrachtung von Kohortenanalysen kann zur Steigerung der Ergebnisqualität führen. Multizentrisch eingesetzt wäre die Gewinnung solch valider Daten ein Beitrag zur objektiven Analyse der Versorgungssituation von Diabetikern in Deutschland.

P-191**Veränderungen in Risikoprofil und Lebensqualität bei Teilnehmern eines Disease-Management-Programms Diabetes**

* Römer S.⁽¹⁾, Pielmeier W.⁽²⁾, Kirchberger I.⁽³⁾, Landgraf R.⁽²⁾, Karuth-Zelle B.⁽¹⁾
⁽¹⁾Allianz Private Krankenversicherungs-AG, Leistungs- und Gesundheitsmanagement, München, ⁽²⁾Diabeteszentrum Medizinische Klinik – Innenstadt, Klinikum der Universität München, München, ⁽³⁾QUALI-team, Augsburg

Analyse von Risikoprofil und Lebensqualität bei Teilnehmern an einem Disease-Management-Programm Diabetes.

549 Patienten eingeschlossen in ambulante Schulungen, regelmäßige Diabetes-Informationen, Erinnerungsservice, Teilnahme Arzt/Patient an strukturiertem Programm mit quartalsweisem Datenfeedback, zentrale Aggregation und Auswertung des Risikoprofils mit regelbasiertem Auswerteprogramm (SAS Version 8.02). Bei 96 Pat. (61,8 ± 8,5 Jahre, 82 % Männer, 94 % Typ-2-Diabetes) waren mind. 2 Follow-ups möglich (im Mittel 8,9 ± 9,2 Monate). Klass. vask. Risikofaktoren wurden gewichtet und ein Summenscore gebildet: Gesamtrisikoscore 0–5 Punkte (Pt.) niedrig, 6–10 Pt. mittel, 11–15 Pt. hoch.

Schriftliche Befragung zur Lebensqualität (SF-36, DSQOLS) zu vier Messzeitpunkten: 0 (Anmeldung zum Programm), 6 Monate, 12 Monate und 24 Monate. Zwischenauswertung DSQOLS: Teilnehmer 1. vs. 2. Messzeitpunkt (n = 147, 83 % Männer zwischen 55 und 70 Jahren); SF-36: Teilnehmer 1. Messzeitpunkt vs. Bevölkerungssample Nichtdiabetiker (n = 443, Verteilung ähnlich Teilstichprobe)

Gesamtrisikoscore Eingangsuntersuchung vs. letzter Follow-up: Niedrig 47 % vs. 55 %, mittel 53 % vs. 43 %, hoch 0 % vs. 2 %; SF-36: Diabetiker in allen Scores unter Bevölkerungssample, besonders deutlich bei Subskalen „Körperliche Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“; DSQOLS: Verbesserung der Therapiezufriedenheit in fast allen Bereichen, Rückgang der Unzufriedenheit signifikant bei Fragekomplexen „Höhe Blutzuckerwerte“ (p = 0,0163), „Sicherheit vor Folgeschäden“ (p = 0,0006), „Wissen über die Erkrankung“ (p = 0,0385); stärkste Beeinträchtigung der Teilnehmer in Subskalen „Zukunftssorgen“ und „Diätbelastungen“, signifikante Verbesserung in Subskala „Zukunftssorgen“ (p = 0,0308). Vaskuläres Risikoprofil und Lebensqualität der Teilnehmer konnten signifikant verbessert werden.

P-192**TEKODIA: Internet-basierte Telematik zur Diabeteskontrolle und Therapie**

* Biermann E.⁽¹⁾, Kaupper T.⁽¹⁾, Rühl J.⁽¹⁾, Standl E.⁽¹⁾
⁽¹⁾Krankenhaus München-Schwabing, Klinik für Innere Medizin 3, München

Fragestellung: Bei einer Befragung über Ist- und Sollzustand der Therapieanpassung und Überwachung von Diabetespatienten auf nicht-internistischen Stationen durch internistische Konsiliarärzte in vier bayerischen Großkrankenhäusern fielen ein einheitliches Vorgehen und Defizite auf, besonders wenn lange Wege zurückzulegen sind. Auf operativen Stationen bedürfen Diabetiker einer besonderen Aufmerksamkeit, da sie durch Traumen, Op-Stress öfter entgleisen und eine Rekompensation notwendig wird. Häufig sind Verlegungen auf eine internistische Station danach. Ziel war es, ein telemedizinisches Programm zu entwickeln, was vorhandene Prozesse abbildet, weil Verweildauern im DRG-Zeitalter kostenkritisch sind.

Material und Methoden: TEKODIA wurde mittels der Serverbasierten Programmiersprache PHP und der Datenbank MySQL entwickelt und ist über das Intranet einer Klinik oder im verschlüsselt Internet aufrufbar.

Ergebnisse: Pro Tag werden 8 Blutzucker- und Insulin/OAD-dosen dargestellt, welche vom Pflegepersonal eingegeben, bzw. vom entfernten Konsiliararzt festgelegt werden. Dem Arzt werden (auf Wunsch) nur die Patienten vorgelegt, die neue BZ aufweisen und bei denen noch keine Therapie feststeht. Das Pflegepersonal erhält vorrangig die Patienten der Station selektiert, bei denen neue Dosen zuvor vom Arzt festgelegt wurden (Intelligent Sorter©). Der Arzt wird über Mobilfunk automatisch verständigt, wenn dringliche Daten vorliegen und/oder neue Angaben anstehen. Es besteht die Möglichkeit am Bett mit mobiler Technologie (MDA) das elektronische Tagebuch zu führen.

Schlussfolgerung: Die Überwachung und Neueinstellung eines Diabetikers stellt ein Modellsystem dar, bei welchem die tatsächlichen Prozesse über Informationstechnologie abgebildet werden müssen. Das System ermöglicht papierlos das Datenmanagement und vermeidet Wegezeiten. Dies kann zu Kosteneinsparungen und Verkürzungen der Verweildauer führen. Auch wäre mit diesem System ein Schritt Richtung integrierter Versorgung möglich, denn prinzipiell können auch niedergelassene Ärzte Diabeseinstellung bei einem stationären Patienten weiterführen.

P-193**Behandlungsqualität junger Patienten mit Typ-1-Diabetes in den Mitgliedskliniken der ASD: HbA_{1c} und schwere Hypoglykämien vor und 1 Jahr nach Teilnahme an einem strukturierten Behandlungsprogramm (SBP)**

* Müller U. A.⁽¹⁾, Sämann A.⁽¹⁾, Femerling M.⁽²⁾, Kloos C.⁽¹⁾
⁽¹⁾Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾Kreiskrankenhaus, Innere Medizin, Eckernförde

Jugendliche werden häufig zusammen mit Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes (DM1) behandelt und geschult. In Großbritannien war der HbA_{1c} bei dieser Problemgruppe 9.5 % (n = 397; 16–25J Wills BMJ 2003: 260–61).

Fragestellung: Wie ist die Behandlungsqualität von Jugendlichen in Deutschland vor u. nach Teilnahme am SBP für Erwachsene mit DM1 und ICT.

Patienten/Methoden: In der ASD wird seit 1992 die Behandlungsqualität anhand der 4 Indikatoren HbA_{1c} (Angabe normiert als relatives HbA_{1c}, d. h. Gesunde = 1.0), Inzidenz schwerer Hypoglykämien (Shypo) mit Glukose i. v. oder Glukagon-Injektion, Inzidenz von Ketoazidosen mit stat. Therapie (Ketoa) und Hospitalisationstage/J. evaluiert. Von 1993–2002 liegen 6802 individuelle anonymisierte Datensätze (DM1 und ICT) unmittelbar vor und 12–15 Monate nach Teilnahme am SBP (20 Unterrichtseinheiten innerhalb 5–10 d stationär) vor.

Ergebnisse: In der Gruppe < 16J keine HbA_{1c}-Verbesserung (n = 116; vorher 1.64; nachher 1.63) aber in Gruppe 16–25J (n = 1055 vorher 1.69; nachher 1.57; p < 0.05) und bei ≥ 25J (n = 4963 vorher 1.58; nachher 1.42; p < 0.05). Schwere Hypoglykämien: keine Verbesserung Gruppe < 16J (vorher 0.12; nachher 0.12), signifikante Abnahme Gruppe 16–25J (vorher

0.29; nachher 0.12), sowie in Gruppe ≥ 25 J (vorher 0.38; nachher 0.14). Die Abnahme der Ketoazidosen um 50 % bei Gruppe < 16 J war nicht signifikant. In Gruppe 16–25J und ≥ 25 J wurden alle 4 Qualitätsindikatoren signifikant gebessert.

Schlussfolgerung: Der HbA_{1c} (DCCT-standardisiert) war bei der Gruppe der 16–25J schon vor Teilnahme am SBP deutlich günstiger (8.54 %) als in Großbritannien (9.5 %) und konnte 12–15 Monate nach Teilnahme am Behandlungsprogramm für intensivierete Insulintherapie auf 8.03 % gesenkt werden. Das SBP für erwachsene Patienten ist bei Jugendlichen unter 16 Jahren wenig effektiv.

P-194

Diabetes-Karte für Thüringen (2003) – Ein Projekt zur kontinuierlichen Evaluierung und Optimierung der Behandlungsqualität in der primären Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus in Thüringen

* Sämann A.⁽¹⁾, Kaiser J.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Innere Medizin III, FSU Jena, Diabetologie, Jena

Fragestellung: Entwicklung und Evaluation einer vom betreuenden Arzt unabhängigen Methode zum kontinuierlichen und flächendeckenden Monitoring der Behandlungsqualität von Patienten mit Diabetes mellitus.

Material und Methoden: Erstellung einer Karte mit den mittleren HbA_{1c} -Werten der Regionen Thüringens: Erhebung aller im ambulanten Sektor in Thüringen bestimmten HbA_{1c} -Werte im medizinischen Laboratorium (Untersuchungszeitraum I. Quartal 2003). Zuordnung der HbA_{1c} -Werte zu den Regionen Thüringens durch die Postleitzahl der zuständigen Arztpraxis. Bevölkerungszahl Thüringens: 2421871. Adjustierung sämtlicher HbA_{1c} -Werte auf den DCCT-Referenzbereich.

Ergebnisse: 23 Laboratorien (Vorjahr: 20) nahmen an der Untersuchung teil. 79.086 von 104.168 (laut KV-Abrechnung) ambulant bestimmten HbA_{1c} -Werten wurden erfasst. Das mittlere adjustierte HbA_{1c} für ganz Thüringen betrug 6,59 %; Standardabweichung 1,34 % (Vorjahr 6,75 %; Standardabweichung 1,4 %). 31,1 % (Vorjahr 36,4 %) der HbA_{1c} -Werte Thüringens lagen über dem Therapieziel Nahe-Normoglykämie (HbA_{1c} 7,0 %). 2,4 % (Vorjahr 3,0 %) der HbA_{1c} -Werte Thüringens waren mindestens doppelt erhöht ($HbA_{1c} > 10,0$ %). Die Zuordnung der HbA_{1c} -Werte zu den 23 Städten und Landkreisen Thüringens ergab mittlere adjustierte HbA_{1c} -Werte im Bereich von 6,1 bis 6,9 % (Vorjahr 6,3–7,1 %). Regional waren 0,9 bis 4,6 % (Vorjahr 1,8–4,8 %) der erhobenen HbA_{1c} -Werte mindestens doppelt erhöht. Die Anzahl der HbA_{1c} -Wert über dem Therapieziel Nahe-Normoglykämie (HbA_{1c} 7 %) variierte regional zwischen 16,8 und 44,3 % (Vorjahr 22,5–47,3 %).

Schlussfolgerung: Die Vollständigkeit der Datenerfassung konnte deutlich auf 75 % gesteigert werden. Die Parameter der Stoffwechselkontrolle haben sich geringfügig verbessert und sind mit den Ergebnissen der Voruntersuchungen (1997, 2002) vergleichbar. Die Evaluation der experimentellen Methode durch eine Basiserhebung muss noch erfolgen.

P-195

Beziehung zwischen Behandlungszufriedenheit und HbA_{1c} bei 692 Diabetespatienten in einer Hochschul-Diabetesambulanz

* Kloos C.⁽¹⁾, Lindloh C.⁽¹⁾, Hunger-Dahte W.⁽¹⁾, Völker U.⁽¹⁾, Madani F.⁽¹⁾, Sämann A.⁽¹⁾, Drewelow S.⁽¹⁾, Rehm A.⁽¹⁾, Martin C.⁽¹⁾, Helbich C.⁽¹⁾, Schumann M.⁽²⁾, Müller U. A.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Klinikum der FSU Jena, Innere Medizin, Jena, ⁽²⁾ ITC Software Entwicklung, Marburg

Problem: Hypoglykämie, Hyperglykämiebeschw., Folgeerkrankungen, Therapieart, der Bez. z. Behandlungspers. u. zahlreiche nichtmed. Var. beeinflussen die Behandlungszufriedenheit (BZF). Es gab Vorschl. die BHZ als Qualitätsindikator in die Richtlinien zur Anerkennung als Behandlungseinrichtung der DDG aufzunehmen. Bei der amb. Betr. von Diabetespat. fällt auf, dass viele Pat. trotz hohen HbA_{1cs} mit der Behandl. zufr. sind. Diese Bez. wird system. unters.

Methoden: Mit der elektr. Krankenakte EMIL® wurde in einer Universitätspoliklinik die BZF nach Clare Bradley (Score 0–36, höhere Werte entspr. größerer BZF) bei 692 Pat. unters. (Typ-1 n = 186; Alter 44,64J; Diab.dauer 18,7J; BMI 26,2; relat. HbA_{1c} 1,63; mittl. Beh.dauer 2666 d; Typ-2 n = 508; Alter 62,8J; Diab.dauer 13,9J; BMI 31,2; relat. HbA_{1c} 1,62; mittl. Beh.dauer 1892 d) und mit dem aktuellen HbA_{1c} (TOSOH Normalbereich 3.78–5.54 %), BMI, Anzahl Insulininjektion (Ins.inj.)/Blutzuckerselbstkontr. (BZ-SK) verglichen.

Ergebnisse: Die BZF (max. Score 36) betrug bei Typ 1 28.4 ± 5.4 und bei Typ 2: 29.4 ± 6.3 . Typ-1-Pat. sind durch niedrige ($2,2 \pm 1,3$ vs. $1,2 \pm 1,3$, $p = 0,0001$) und hohe Blutzucker ($2,6 \pm 1,5$ vs. $2,1 \pm 1,8$, $p = 0,001$) mehr belastet als Typ-2-Pat.. Bei Pat. mit mehr als doppelt erhöhtem HbA_{1c} (53 von 692) ist die BZF verringert ($26,0 \pm 6,6$ vs. $29,4 \pm 6,0$, $p = 0,001$). Die BZF korreliert bei Typ-1-Diab. pos. zum Alter ($R = 0,15$, $p = 0,046$) und neg. zu Hyperglyk.probl. ($R = -0,31$; $p = 0,012$); keine Korrel. zu HbA_{1cs} , Alter, Diab.dau., Hypoglykämien, Ins.inj. oder BZ-SK. Bei Typ-2-Diab. neg. Korrel. zu Hyperglyk. ($R = 0,264$, $p < 0,0001$) und HbA_{1cs} ($R = 0,178$, $p < 0,0001$), keine Korrel. zu Alter, Hypoglyk., BMI, Ins.inj., BZ-SK.

Schlussfolgerungen: Die BZF ist bei Pat. mit Diab. mell. Typ 1 und 2 und erhöhten Stoffwechselwerten schwach korreliert. Stark erhöhte Blutzucker verringern die BZF. Pat. mit Diab.-Typ-1 leiden mehr unter schwank. Blutzuckerwerten. Die BZF nach Bradley könnte als Indikator für Probleme außerhalb der Stoffwechsoptimierung dienen. Ob eine Intervention/Schulung die BZF verbessern kann, muss durch eine Studie überprüft werden.

P-196

Vergleich von intensivierter (ICT/SIT) und konventioneller (CIT) Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – eine Analyse von Evaluationen von Mitgliedskliniken der AKD* der Jahre 1999–2003 ein Jahr nach Teilnahme an einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm

* Kloos C.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽²⁾, Sämman A.⁽²⁾, Femerling M.⁽³⁾, Risse A.⁽⁴⁾, Jecht M.⁽⁵⁾, Hemman D.⁽⁶⁾

⁽¹⁾Klinikum der FSU Jena, Innere Medizin, Jena, ⁽²⁾Klinikum der FSU Jena, III, Jena, ⁽³⁾Krankenhaus Eckernförde, Eckernförde, ⁽⁴⁾Städtische Kliniken Dortmund Nord, Innere Abteilung, Dortmund, ⁽⁵⁾GK Havelhöhe, Medizinische Klinik, Berlin, ⁽⁶⁾St. Franziskus Hospital, Köln

Ziel: Die konventionelle Ther. (CIT) bei Diab.-Typ-2 ist zunehm. von intensiv. Formen (SIT/ICT) abgelöst worden. Welche Ther. günst. Ergeb. bringt und sich für welche Pat. besser eignet ist nicht klar. In einer Querschnittsuntersuchung werden Daten aus Eval. von Akutkrankenh. diesbez. analysiert.

Methodik: Pat. daten aus 60 AKD-Klin., die von 1999–2003 eine Stichpr. von 50 konsekutiv, strukturiert geschulden Pat. mit Diab. mell. Typ 2 nach 12–15 Mon. persönl. nachuntersuchten und die Ergeb. öffentl. vorstellten, werden analysiert (n = 3670, n = 2077 hinsichtl. Ther. analysierbar, Alter $61,2 \pm 10,1$ J., Diab.dauer $10,6 \pm 8,3$ J.). HbA_{1c}-Angabe als relativer Wert (aktueller Wert durch mittl. Normbereich der angew. Meth.). Indir. Schluss aus der Anzahl der Ins.injekt./d auf die Ther. (CIT < 2 Injekt./d, SIT > 2 Injekt./d).

Ergebnis: Pat. mit CIT n = 554 (27 %), SIT n = 1523 (73 %). Bei Schul. sind CIT-Pat. signifikant älter ($66,6 \pm 9,4$ vs. $60,3 \pm 9,9$ J., p < 0,0001) wen. schwer (BMI $29,0 \pm 5,2$ vs. $30,2 \pm 5,6$ kg/m², p < 0,0001), die Diab.dauer ($10,6 \pm 8,5$ vs. $10,8 \pm 8,4$ J., p = 0,66), HbA_{1c} (1,69 vs. 1,72, p = 0,173) u. Verw. v. OAD (beide Gruppen 23 %) sind vergleichb. Der HbA_{1c} nimmt in bd. Gruppen signifikant ab ($1,46$ vs. $1,42$, p < 0,0001) u. ist für SIT-Pat. besser (p = 0,004). Bd. Gruppen nehmen zu (BMI-Diff. + 0,45 vs. 0,53 kg/m², p < 0,0001), kein Untersch. zwischen bd. Gruppen (p = 0,50). CIT-Pat. benöt. weniger Ins.injekt. ($1,9$ vs. $4,1$ /die, p < 0,0001) und machen weniger BZ-Selbstkontr. ($6,3$ vs. $10,0$ /Woche, p < 0,0001). Der Blutdruck ist in bd. Gruppen ber. anfangs normoton und änd. sich nur unwesentl. (Schulung $141,5/80,2$ vs. $139,3/80,8$ mmHg, Nachuntersuchung $140,9/79,4$ vs. $139,8/79,7$ mmHg, p = 0,66/0,25).

Schlussfolgerung: In Mitgliedsklin. der AKD wird bei Pat. mit Diab.-Typ-2 überwieg. eine ICT einges. Diese erzielen einen ger. besseren HbA_{1c} (Diff. relativ 0,04, entspr. absolut 0,2 %), der klinisch nicht bedeutsam ist. Bd. Gruppen nehmen zu. SIT-Pat. machen deutlich mehr BZ-Selbstkontr. u. Ins.injekt. Ob intensiv beh. Pat. evtl. eine höhere Behandlungszufr. haben, muss durch weitere Unters. geklärt werden.

P-197

Externer Ringversuch zur Überprüfung der Messgenauigkeit des HbA_{1c} in den medizinischen Laboratorien und Schwerpunktpraxen Thüringens (2004)

* Sämman A.⁽¹⁾, Seeliger S.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾, Schmidt D.⁽²⁾, Koupriianova E.⁽²⁾

⁽¹⁾Innere Medizin, FSU, Diabetologie, Jena, ⁽²⁾Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, FSU, Jena

Fragestellung: In Thüringen werden jährlich über 400.000 HbA_{1c}-Bestimmungen im ambulanten Sektor durchgeführt. 23 medizinische Laboratorien und Schwerpunktpraxen nehmen am Projekt „HbA_{1c}-Karte Thüringen“ teil und übermitteln jährlich die erhobenen Daten. Diese Einrichtungen messen über 85 % aller HbA_{1c}-Werte Thüringens. Durch einen externen Ringversuch sollte die Messgenauigkeit dieser Einrichtungen untersucht werden.

Material und Methoden: Allen 23 Einrichtungen wurde ein Probenet, bestehend aus 3 Patientenproben (je 100 µl EDTA-Blut) und 2 Kontrollen (je 50 µl Lyphocheck® Diabetes Control Level 1 und 2 der Firma Biorad) zugeschiedt. Durch den Hersteller (Biorad) liegen für alle verwendeten Verfahren der HbA_{1c}-Bestimmung evaluierte Normwerte vor. Die Zustellung der Proben erfolgte per Postversand. Es erfolgte eine Verblindung der Patientenproben und Kontrollen. Die Patientenproben und Kontrollen wurden durch unser Zentrallabor mit einem Tosoh G7 gemessen: Kontrolle 1: 4,9 %, Kontrolle 2: 10,8 %, Patientenprobe 1: 5,6 %, 2: 7,1 %, 3: 8,5 %.

Ergebnisse: 22 von 23 Laboratorien und Schwerpunktpraxen nahmen am Ringversuch teil (drop-out: 1 Schwerpunktpraxis mit ca. 800 HbA_{1c}-Werten/Jahr). Folgende Geräte nahmen teil: 1 x Menarini HA-8140, 4 x Hitachi Roche (914, 917), 2 x Tosoh G7, 2 x Tosoh 2.2, 2 x DCA 2000, 1 x Elpho-Diatrac Beckman-Coulter, 1 x Variant I Biorad, 6 x Variant II Biorad, 3 x Diamat Biorad. Ergebnisse der Kontrollen: 2 Kontrollen außerhalb der Norm (1 x Variant II 11,6 %; Norm 9,7–11,3 %, 1 x Diamat Biorad 4,7 %; Norm 5,1–5,9 %). Ergebnisse der Patientenproben: Probe 1: Messbereich 5,6 bis 6,4 %, Probe 2: Messbereich 6,8 bis 8,0 %, Probe 3: Meßbereich 7,7 bis 8,9 %.

Schlussfolgerung: Im therapeutisch relevanten Bereich (HbA_{1c} 6,0 bis 9,0 %) erfolgt eine für den klinischen Alltag ausreichend zuverlässige Messung des HbA_{1c} in den medizinischen Laboratorien Thüringens.

P-198

Morbidität der Schwangeren mit präexistentem Diabetes mellitus im Vergleich zu nichtdiabetischen Schwangeren. Ergebnisse der Niedersächsischen Perinatalerhebung der Jahre 1987 bis 1999

* Günter H.⁽¹⁾, Oehler K.⁽¹⁾, Maul H.⁽¹⁾, Scharf A.⁽¹⁾, Wenzlaff P.⁽²⁾

⁽¹⁾Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Frauenheilkunde, Hannover,

⁽²⁾Ärztammer Niedersachsen, Zentrum Qualitätsmanagement, Hannover

Fragestellung: Die Bemühungen um die diabetische Schwangere waren in den letzten Jahren nahezu ausschließlich auf den Gestationsdiabetes fokussiert. Jedoch ist insbesondere der Ist-Zustand der maternalen Morbidität bei der Hochrisikokonstellation einer diabetischen Schwangerschaft für einen jüngeren Zeitraum bisher kaum untersucht worden. Die Häufigkeiten von

Schwangerschaftskomplikationen (operativen Entbindungen, höhergradigen Geburtsverletzungen, Komplikationen im Wochenbett) wurden bei Schwangeren mit präexistendem Diabetes und stoffwechselgesunden Schwangeren vergleichend analysiert.

Material und Methoden: Für die Untersuchung wurden die Datensätze der Perinatalstatistik Niedersachsen der Jahre 1987 bis 1999 zugrunde gelegt: Präexistente Diabetikerinnen $n = 3485$, nichtdiabetische Schwangere $n = 919014$. Die Berechnungen der deskriptiven Statistik erfolgten mit dem SPSS Programm. Angegeben wird jeweils die Odds ratio mit 95 % CI und die Signifikanz.

Ergebnisse: Hypertonus 3,0 (2,7–3,4; $p < 0,01$); Eiweißausscheidung 3,2 (2,6–3,9; $p < 0,01$); Gestose/Eklampsie 4,2 (3,8–4,7; $p < 0,01$); Amnioninfektionssyndrom 1,7 (1,3–2,3; $p < 0,01$);

primäre Sektio 3,9 (3,6–4,2; $p < 0,01$); sekundäre Sektio 1,7 (1,6–2,0; $p < 0,01$); vaginal-operative Entbindung 1,0 (0,9–1,1; n. s.); Episiotomie 0,87 (0,79–0,95; $p < 0,01$); Dammriss Grad III/IV 0,78 (0,56–1,08; n. s.); Fieber im Wochenbett 1,4 (0,9–1,9; n. s.); Anämie im Wochenbett 1,3 (1,2–1,4; $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Diabetische Schwangere sind insbesondere durch hypertone Erkrankungen gefährdet, während Episiotomien und höhergradige Dammrisse, wahrscheinlich aufgrund der hohen primären Sektiorate, vergleichsweise seltener auftreten. Allerdings führt die große Häufigkeit des primären Kaiserschnitts nicht zu einer Verminderung der sekundären Sektiorate. Somit ist eine wesentliche Forderung der Deklaration von St. Vincent, die Morbiditäts- und Mortalitätsparameter diabetischer Schwangerschaften denjenigen von stoffwechselgesunden Schwangerschaften anzugleichen, noch nicht erfüllt.

Gesundheitspolitik

P-199

Bremer Adipositasprogramm: Weniger wiegen – leichter leben! – Eine regionale Zusammenarbeit von ambulant und klinisch tätigen Ernährungsmedizinern in Zusammenarbeit mit Krankenkassen

* Hilmer T.⁽¹⁾, Arkenau H.⁽¹⁾, Niedermeyer R.⁽²⁾, Klose G.⁽³⁾, Porschen R.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum Bremen Ost, Klinik für Innere Medizin, Bremen, ⁽²⁾Daimler Chrysler Betriebskrankenkasse, Bremen, ⁽³⁾Klinikum Links der Weser, Innere Medizin, Bremen

Hintergrund: Adipositas verursacht Folge- und Begleiterkrankungen, die unter anderem für große Kosten sorgen. Im Jahr 2002 wurde in Zusammenarbeit mit Betriebskrankenkassen und Ernährungsmedizinern das Bremer Adipositasprogramm entwickelt. Das über einen Zeitraum von 3 Jahren zu absolvierende Programm enthält ernährungs-, bewegungs- und verhaltenstherapeutische Elemente, die zu einer Gewichtsreduktion und langfristiger Gewichtsstabilisierung führen sollen. Die Kosten werden von den beteiligten Krankenkassen bei regelmäßiger Teilnahme zu 100 % nach einem gestaffelten Verfahren erstattet.

Patienten und Methoden: Erwachsene mit BMI > 30 oder BMI > 27 mit Begleiterkrankungen. Auswertung von pseudonymisierten Fragebögen zu Beginn und 6 Monate später.

3-Phasen-Programm: Vorgespräch. Phase I: intensive Schulung alle 2 Wochen 90 Min., 11 Treffen in 6 Monaten.

Phase II: Stabilisierung 1 mal pro Monat, 5 Treffen in 6 Monaten.

Phase III: Langzeitbeobachtung alle 3 Monate für 90 Minuten; 8 Treffen über 2 Jahre.

Seit September 2002 fanden 29 Kurse mit 270 Teilnehmern in 8 Zentren statt. Zum Zeitpunkt der ersten Auswertung lagen von 60 Patienten 6-Monats-Daten vor.

Diskussion: Das von 8 Behandlungsteams durchgeführte Adipositasprogramm führte bei 80 % der Teilnehmer zu einer Gewichtsreduktion im Mittel von 6 kg und im Einzelfall bis zu 27 kg. In einigen Fällen kam es zu einer Gewichtszunahme.

Zusammenfassung: Das Bremer Adipositasprogramm bietet erstmalig die Möglichkeit, in einem Zeitraum von 3 Jahren anhand von ernährungs-, bewegungs- und verhaltenstherapeutischen Maßnahmen das Gewicht zu reduzieren. Das strukturierte Programm führt zum Aufbau interdisziplinär zusammengesetzter Behandlungsteams. Die beteiligten Betriebskrankenkassen tragen der gesundheitspolitischen Bedeutung der Adipositas Rechnung durch eine 100 % Kostenübernahme. Die 6-monatige Programmteilnahme zeigt bereits beachtliche Erfolge in der Gewichtsreduktion.

P-200

Frühere Insulintherapie und verbesserte Hypertoniekontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus 1997–2003

Schmitz C.⁽¹⁾, Bolle J.⁽¹⁾, Snelting U.⁽¹⁾, *Jungmann E.⁽¹⁾

⁽¹⁾St. Vinzenz Hospital Rheda-Wiedenbrück, Schwerpunkt Diabetes-Endokrinologie, Rheda-Wiedenbrück

Fragestellung: Im Vorjahr berichteten wir über eine tendenziell frühere Zuweisung Typ-2-diabetischer Patienten im Sekundärversagen der oralen antidiabetischen Therapie zum Beginn der Insulinbehandlung, bei jedoch insgesamt unbefriedigender Hypertonie- und Albuminuriekontrolle. Jetzt sollte überprüft werden, inwieweit die fortgeführte intensive Diskussion um Leitlinien und DMPs den hausärztlichen Umgang mit dem Phänomen Sekundärversagen beeinflusst hat.

Material und Methoden: Zusätzlich zu den Daten zu Stoffwechsel und Diabetesfolgekrankheiten bei 272 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die 1997–2001 wegen Sekundärversagens zur Insulinersteinsetzung und strukturierten Diabetesschulung von ihren Hausärzten stationär zugewiesen worden waren, wurden jetzt die Daten von 93 Patienten aus dem Jahr 2003 evaluiert.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Patienten sank von 1997 64 ± 1 auf 2003 62 ± 1 Jahre ($p < 0,05$), die bekannte Diabetesdauer sank von 9 ± 1 auf 6 ± 1 Jahre ($p < 0,05$). Der HbA_{1c}-Wert bei Einweisung sank von $9,8 \pm 0,2$ auf $8,9 \pm 0,2$ % ($p < 0,05$). Der Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten stieg von 61 auf 75 % ($p < 0,01$), der systolische Blutdruck sank von 136 ± 2 mmHg auf 133 ± 2 mmHg ($p < 0,02$). Der Anteil der Patienten mit einer Albuminurie ≥ 20 mg/l sank von 59 auf 42 % ($p < 0,05$), der Anteil der Patienten mit diabetischer Polyneuropathie sank von 69 auf 53 % ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Damit zeigt sich jetzt eine eindeutige Tendenz zur frühzeitigeren hausärztlichen Zuweisung von Patienten im Sekundärversagen der oralen antidiabetischen Therapie zum Einstieg in die Insulinbehandlung, die unbedingt weiter verstärkt werden sollte. Die dadurch absinkende Polyneuropathierate zeigt die Richtigkeit dieser Vorgehensweise. Die jetzt insgesamt zunehmende Rate der antihypertensiven Therapie, bei sinkendem Anteil mikroalbuminurischer Patienten, zeigt, daß wir einer besseren hausärztlichen Therapie des Diabetes und seiner Folgekrankheiten zumindest in kleinen Schritten grundsätzlich näher kommen.

P-201

Sozioökonomischer Status von Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus und Wandel während der letzten 10 Jahre – Ergebnisse einer Populationsuntersuchung

* Schiel R.⁽¹⁾, Stein G.⁽²⁾, Müller U. A.⁽²⁾

⁽¹⁾Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Seebad Heringsdorf, Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Fragestellung: Bei staatlichen und wirtschaftlichen Veränderungen erhebt sich die Frage nach der sozioökonomischen Situation insulinbehandelter Patienten mit Diabetes.

Material und Methoden: 1989/90 wurde eine prospektive 10-Jahres-Studie einer Population von Patienten mit Typ-1- und insulinbehandeltem Typ-2-Diabetes (Alter 16–60 J., Wohnsitz in Jena) konzipiert. 1999/2000 wurden 261 Pat. (90 % der Zielgruppe) untersucht (Typ-1/2: n = 114/147, Alter 42,5 ± 11/52,2 ± 7 J., BMI 25,9 ± 3,7/30,4 ± 5,6 kg/m², HbA_{1c} [Tosho, Normbereich 3,3–5,5 %], 96 ± 1,39/6,91 ± 0,96 %). Neben der Stoffwechseleinstellung wurden mit standardisierten Fragebögen sozioökonomische Faktoren (Schulbildung, Beruf, Einkommen, Krankenversicherung, Arbeitsunfähigkeitszeiten, Berentung) erfasst.

Ergebnisse: Typ-1: 1994/95 vs. 99/2000 waren mehr Patienten berentet. In den Korrelations- und multivariaten Analysen bestanden keine Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen Faktoren und Stoffwechseleinstellung. Patienten mit Bruttoeinkommen bis 1000,- €/Mo. (n = 45) hatten höhere HbA_{1c}-Werte (6,86 ± 1,63 % vs. 6,25 ± 1,01 % [n = 69], p = 0,013). Patienten mit niedrigerem Einkommen führten weniger Blutglukoseselbstkontrollen (23,6 ± 9,8 vs. 27,3 ± 9,8, p = 0,049) und weniger Insulindosisanpassungen pro Woche (7,6 ± 6,5 vs. 11,2 ± 8,6, p = 0,018) durch. Unter den Patienten mit niedrigem Einkommen hatte kein Patient, während bei den Patienten mit Einkommen über 1000,- €/Mo. 10 Pat. eine Insulinpumpe hatten. Es bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters (niedriges vs. höheres Einkommen: 41,9 ± 12,7 vs. 42,8 ± 10,2 J., p = 0,678), der Diabetesdauer (13,4 ± 11,3 vs. 16,9 ± 11,2 J., p = 0,149), des BMI (26,2 ± 4,4 vs. 25,7 ± 3,1 kg/m², p = 0,480). Von den Patienten mit niedrigerem Einkommen befanden sich 24/45 (53,3 %), von den Patienten mit höherem Einkommen 40/69 (58,0 %), in diabetolog. Betreuung (p = 0,76). Ähnliche Tendenzen zeigten sich bei Typ-2-Diabetes.

Schlussfolgerung: Es zeigen sich auch heute Assoziationen zw. Strategie der Therapie und bei Typ-1-Diabetes der Stoffwechseleinstellung und sozioökonomischen Faktoren. Arbeitsunfähigkeitszeiten, Krankenhausaufenthalte haben abgenommen.

P-202

Interesse der Internet-Besucher am Patienten-Informationssystem www.diabetes-deutschland.de stark angestiegen

* Stapperfend M.⁽¹⁾, Baehring T.⁽¹⁾, Scherbaum W.⁽¹⁾

⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Klinische Abteilung, Düsseldorf

Fragestellung: Welche Reichweite und Akzeptanz bietet ein Internet-Informationssystem zum Diabetes für Patienten, Bürger und Fachleute in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter der Internet-Besucher? Welche Wirkungen können damit erzielt werden?

Material und Methoden: Die Auswertung der Zugriffsstatistik erfolgt monatlich, zusätzlich wurde eine strukturierte Online-Befragung auf www.diabetes-deutschland.de als Intercept-Survey durchgeführt (Befragungszeitraum 43 Tage). Die Besucher wurden zur Online-Teilnahme via Pop-up-Fenster, Newsmeldung und E-Mail-Newsletter eingeladen. Der Online-Fragebogen wurde optimiert zur Minimierung von Messfehlern und Abbruchrate (Prinzipien von Dillman, Befragungsumgebung OPST). Die relevanten Fragenbereiche wurden in Abhängigkeit zur Nutzer-Gruppe ausgewählt.

Ergebnisse: Das Informationsangebot kann rasch steigende Zugriffszahlen nachweisen (Dezember 2002: 89.188 Seitenabrufe, 8.614 Besuche; November 2003: 262.998/25.765). Mittels Online-Befragung wurden 1.132 Datensätze vollständig erfasst, davon 59,8 % Männer und 40,2 % Frauen. Folgende Altersgruppen waren u. a. vertreten: 60–69 Jahre (18,4 %), 50–59 Jahre (25,3 %), 40–49 Jahre (21,8 %). Die erstmaligen Besucher (55,3 % der Befragten) interessierten sich für die Bereiche Diabetes-News (65,5 %), Ernährung/Rezepte (56,9 %), Diabetes-Fachthemen (48,0 %), Patientenfragen (38,9 %), Selbsthilfe (35,9 %). Die Mehrfachbesucher (44,7 % der Befragten) informierten sich in den Bereichen Diabetes-News (89,5 %), Fachthemen (63,0 %), Thema des Monats (58,4 %), Ernährung/Rezepte (53,5 %), Abo des monatlichen E-Mail-Newsletters (52,9 %).

Schlussfolgerung: Die Befragung der Besucher des Diabetes-Informationssystems liefert nicht-repräsentative Daten, zeigt aber ein sehr reges und stark steigendes Interesse an Neuigkeiten aus Forschung, Versorgung und Selbsthilfe bei Betroffenen und Fachinteressierten, ebenso für die Gestaltung des Lebens mit Diabetes. Der rasche Anstieg der Besucherzahlen erfordert eine kontinuierliche Optimierung von Problemorientierung, Aktualität, Service und Qualität im Internet-Angebot.

P-203

Ärztliche Befragung zur Charakterisierung des Begriffes Symptomfreiheit bei Patienten mit Diabetes mellitus

* Aurich K.⁽¹⁾, Völker U.⁽¹⁾, Kloos C.⁽¹⁾, Hunger-Dathe W.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin III, Endokrinologie und Stoffwechsel, Jena

Problem: Im DMP Typ-2-Diabetes wird „Symptomfreiheit“ für Patienten ohne relevantes Risiko, diabetische Folgeerkrankungen zu erleben, als Therapieziel angeführt. Viele Ärzte möchten hier lieber einen konkreten HbA_{1c}-Wert festschreiben. Bei zahlreichen Diskussionen um diese Formulierung wurde klar, dass nicht genau bekannt ist, bei welchem HbA_{1c} der überwiegende Teil der Patienten unter Symptomen einer chronischen Hyper-

glykämie leidet. Durch eine Befragung von Ärzten soll dieser Begriff näher charakterisiert werden.

Methoden: Von November 2003 bis Januar 2004 wurden 300 Diabetologen und diabetologisch interessierte Hausärzte im gesamten Bundesgebiet per Fragebogen befragt, ab welchem HbA_{1c}-Wert nach ihrer persönlichen Erfahrung der überwiegende Teil der Patienten (mehr als die Hälfte) Symptome einer chronischen Hyperglykämie hat und ab welchem HbA_{1c} bei annähernd keinem Patienten mit diesen Symptomen zu rechnen ist. Art und Häufigkeit wurden aus einer Auswahl von 10 möglichen Symptomen erfasst.

Der Rücklauf erfolgte von 86 Kollegen (29 %): Klinikärzte 48 %, Schwerpunktpraxen 41 %, Hausärzte 10 %, keine Angabe 1 %.

Ergebnisse: Nach Arztangaben hat der überwiegende Teil der Patienten Symptome einer chronischen Hyperglykämie bei einem HbA_{1c} von $9,2 \pm 1,2$ % (min. 5,5; max. 15,0) und annähernd kein Patient hat Symptome bei einem HbA_{1c} von $7,5 \pm 0,8$ % (min. 5,0; max. 10,0). Die Angaben von Klinikärzten, Schwerpunktpraxen und Hausärzten waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die mittlere Häufigkeit verschiedener Symptome beträgt: Müdigkeit 66 %, Schwäche 58 %, Polyurie 49 %, Wundheilungsstörungen 48 %, Polydipsie 47 %, Infektanfälligkeit 44 %, Sehstörung 41 %, Gewichtsabnahme 32 %, Wadenkrämpfe 30 %, Übelkeit/Erbrechen 17 %.

Schlussfolgerung: Nach ärztlicher Erfahrung ist das Therapieziel Symptomfreiheit bei einem HbA_{1c}-Wert von 7,5 % bei nahezu allen Patienten erreicht.

P-204

Sozialwissenschaftliche Evaluation eines evidenzbasierten Wissensmanagementsystems zur Risikoabschätzung von Diabetes-Folgeerkrankungen

* Meyer S.⁽¹⁾, Drewes J.⁽¹⁾, Lorenz G.⁽²⁾, Mast O.⁽²⁾

⁽¹⁾ Berliner Institut für Sozialforschung, Berlin, ⁽²⁾ HESTIA Health Care, Mannheim

Fragestellung: Die Studie untersucht mit sozialwissenschaftlichen Methoden, inwieweit durch ein evidenzbasiertes Wissensmanagementsystem mit Darstellung individualisierter Verbesserungsmöglichkeiten in Form von Risikoberichten (Mellibase®) die folgenden Ziele erreicht werden können:

- die Fähigkeit des Arztes zu unterstützen, die Diabetes-Folgeerkrankungen zu prognostizieren
- das Therapiegespräch mit Diabetespatienten zu optimieren
- Empowerment und Motivation der Patienten zu erhöhen

Material und Methoden: Zur Evaluation wurden die qualitativen Methoden des leitfadengestützten Interviews und der Beobachtung gewählt. Das qualitative Vorgehen setzte eine Beschränkung der Stichprobengrößen voraus. Beim Einsatz des Wissensmanagementsystems wurde die Arzt-Patienten-Interaktion (N=20) beobachtet und im Anschluss Interviews mit den Ärzten (N=5) und den Patienten (N=20) geführt. Drei Wochen nach der Konsultation wurden Telefoninterviews mit den Patienten geführt.

Ergebnisse: Die Ärzte bewerten das evaluierte Wissensmanagementsystem aufgrund wirksamer Unterstützung in der Auf-

klärung der Patienten bei zeitlicher Effektivierung der Behandlung sehr positiv. Auf Patientenseite sind zwei Drittel der Befragten der Meinung, dass ihnen das Programm beim Umgang mit ihrer Erkrankung helfen kann. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten werden Intentionen angestoßen, sich in Zukunft gesundheitsbewusster zu verhalten. Alle positiven Effekte erweisen sich in der Follow-up-Befragung als nachhaltig. Die Arzt-Patienten-Beziehung wird durch den Einsatz dieses technischen Hilfsmittels nicht beeinträchtigt.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass durch die Implementierung eines Wissensmanagementsystems wie Mellibase® positive Effekte auf unterschiedlichen Ebenen des Behandlungsprozesses von Diabetespatienten erzielt werden können. Ein derartiges System unterstützt und effektiviert die ärztliche Konsultation, es deckt Versäumnisse und Qualitätsmängel in der Behandlung auf und eignet sich auf diese Weise optimal zum Einsatz im Rahmen des Qualitätsmanagements.

P-205

Diabetes-Modellvorhaben Südwürttemberg – Ergebnisse und Folgerungen aus der Evaluation

* Blumenstock G.⁽¹⁾, Selbmann H. K.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Inst. f. Med. Informationsverarbeitung, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Aus dem Modellvorhaben der AOK Baden-Württemberg und der Kassenärztlichen Vereinigung Südwürttemberg zur ‚abgestuften, flächendeckenden ambulanten Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus‘ liegen die Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung über 3 Jahre auf der Basis quartalsweiser Verlaufsdocumentationen insgesamt 25.959 vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2002 eingeschlossener Patienten vor.

Aus der Evaluation und ihren Ergebnissen ergeben sich Folgerungen, die auch vor dem Hintergrund neu eingeführter Disease-Management-Programme zu diskutieren sind. Neben dem primären Vorhabenziel einer kontinuierlichen Verbesserung der Versorgungspraxis stellt sie eine begleitende Anwendungsbeobachtung unter (vertretbarem) Verzicht auf eine (nicht realisierbare) Kontrollgruppe dar und ist auf die Prüfung der Programmwirkungen unter Alltagsbedingungen gerichtet. Dabei ist sie mit mehrfachen Selektionseffekten im Sinne einer Patienten- und Arztauswahl behaftet und zugleich von der Qualität und Vollständigkeit der Dokumentation abhängig, welche eine zielgerichtete Begrenzung des Datensatzes nahe legen.

Verlässliche Aussagen über die Prävention diabetesbedingter Komplikationen sind infolge u. a. der hierfür zu kurzen Beobachtungsdauer von 3 Jahren nicht möglich. Während sich bei der HbA_{1c}-Einstellung zum Teil deutliche patientenindividuelle Verlaufsschwankungen zeigen, wird die Beobachtung von Blutdruckveränderungen durch die Genauigkeit des Messverfahrens mit sog. Digit Preference Bias erschwert.

Unter Bemessung solch methodischer Gesichtspunkte sind an Ergebnissen der Diabetes-Vereinbarung Südwürttemberg beispielhaft anzuführen: ‚eine gefestigte Versorgungsstruktur mit u. a. hoher Qualitätszirkel-Dichte‘, ‚günstige Prozessergebnisse vor allem bei der Patientenschulung, weniger bei Überweisungen‘ und ‚eine erhebliche Verbesserung der HbA_{1c}-Werte der Patienten (Absenkung des mittleren HbA_{1c} von 7,3 % auf 6,9 %) bei gleichzeitiger Intensivierung der medikamentösen Therapie‘.

P-206**ADVANCE Studie: Prävention und Sekundärintervention von Komplikationen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus.***Meier G.⁽¹⁾, Stier U.⁽²⁾, Hanefeld M.⁽²⁾, Landgraf R.⁽¹⁾, von Schacky C.⁽¹⁾⁽¹⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik – Innenstadt, München, ⁽²⁾Technische Universität Dresden, Zentrum für klinische Studien, Dresden

Fragestellung: Bislang ist der Vorteil einer konsequenten Blutglukose-senkenden Therapie für mikrovaskuläre, jedoch weniger für makrovaskuläre Komplikationen gezeigt worden. Welche Rolle hingegen eine noch intensivere Blutzuckereinstellung sowie eine noch aggressivere Blutdrucksenkung bei Typ-2-Diabetikern auf vaskuläre Komplikationen spielt, ist bislang nicht geklärt.

Material und Methoden: ADVANCE ist eine Investigator-initiierte Studie, die eine intensivierte Blutglukosetherapie und eine intensivierte Blutdrucktherapie mit der Leitlinien-konformen Standardtherapie bei Typ-2-Diabetikern vergleicht. Die Studie basiert auf einem faktoriellen, randomisierten Design mit einem doppel-blinden Vergleich für die Blutdrucktherapien und einem offenen Vergleich der Blutzuckertherapien. In den intensivierten Gruppen basiert die Blutglukosetherapie auf Gliclazid modified release (MR) und die Blutdrucktherapie auf der initial niedrig-dosierte Fixkombination Perindopril 2 mg und Indapamid 0,625 mg. Endpunkte der Studie sind Gesamtmortalität und makro- und mikrovaskuläre Komplikationen. Die geplante Studiendauer ist 4,5 Jahre. ADVANCE wird vom Institute of International Health in Australien geleitet. Die Sponsoren nehmen keinerlei Einfluss auf Durchführung oder Auswertung. An der GCP konformen Studie beteiligen sich weltweit 216 Studienzentren in 20 Ländern. In Deutschland wird die Studie aus München geleitet und in München und Dresden durchgeführt. Die weltweite Rekrutierung begann im Juni 2001 und wurde im März 2003 nach Randomisierung von 11 140 Patienten beendet. In Deutschland nehmen 327 Patienten teil.

Ergebnisse: 58 % der Teilnehmer sind männlich, das mittlere Alter bei Eintritt in die Studie war 66 Jahre. Diabetes war durchschnittlich 8 Jahre vor Studienbeginn diagnostiziert worden. Ein Drittel der Patienten hatten bereits makrovaskuläre und 12 % bereits mikrovaskuläre Komplikationen. Im Durchschnitt waren der Blutdruck 145/80 mmHg und das HbA_{1c} 7,5 %. In Deutschland lag zu Beginn der Studie der HbA_{1c} im Durchschnitt bei 6,8 %.

P-207**Risikoklassifizierung von Patienten mit Diabetes für die Definition von Versorgungsaufträgen***Gfrerer R.⁽¹⁾, Rakovac I.⁽¹⁾, Moser R.⁽¹⁾, Harrasser A.⁽¹⁾, Seereiner S.⁽¹⁾, Risse A.⁽²⁾, Jecht M.⁽²⁾, Mrak P.⁽³⁾, Pieber T.⁽⁴⁾⁽¹⁾Joanneum Research, Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Graz, ⁽²⁾Forum Qualitätssicherung in der Diabetologie, Deutschland, Dortmund, ⁽³⁾Forum Qualitätssicherung in der Diabetologie, Österreich, Hörgas, ⁽⁴⁾Medizinische Universität, Ambulanz für Diabetes und Stoffwechsel, Graz

Fragestellung: Anhand des Konzeptes „Disease Management am Beispiel Diabetes“ des AOK Bundesverbandes wurde versucht, eine klare Definition von Versorgungsaufträgen für Hausärzte, Schwerpunktpraxen und Krankenhäuser/Reha-Einrichtungen zu treffen. Die vorliegende Analyse stützte sich vorwiegend auf die in dieser Broschüre definierten Kriterien. Dabei wurde versucht,

folgende Risikoprofile anzuwenden: Hochrisikopatient, Mittelrisikopatient und Niedrigrisikopatient. Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung der Größenordnung von einander überlappenden Betreuungsspektren in Österreichischen Gesundheitsversorgungseinrichtungen.

Material und Methoden: Aus den Dokumentationsdaten einer Qualitätssicherungsinitiative wurden von 137 Leistungserbringern (29 Kliniken, 18 niedergelassene Internisten, 90 Hausärzte) mit 14.454 dokumentierten Diabetes-Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Anteile an den verschiedenen Risikogruppen ermittelt. Die ermittelten Anteile an den drei Risikogruppen wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis chi-squared und gepaarten Wilcoxon Tests mit Holm adjustment weiter untersucht. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Box Plots. Als Dokumentationsbasis wurde der FQSD Datensatz benutzt.

Ergebnisse: Für alle Risikospektren (Hochrisikopatient, Mittelrisikopatient und Niedrigrisikopatient) gab es signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen Krankenhäusern, Internisten und Hausärzten. Im Bereich der Mittelrisikopatienten gab es stärkere Überlappungen zwischen Hausärzten und Kliniken sowie zwischen Internisten und Hausärzten (Wilcoxon-Tests nicht signifikant). Der Median für Hochrisikopatienten lag bei 47,14 % in Kliniken, bei 28,57 % bei Internisten und bei 24,29 % bei Hausärzten. Der Median für Niedrigrisikopatienten lag bei 30,3 % in Kliniken, bei 35,76 % bei Internisten und bei 41,82 % bei Hausärzten. Der Median für Niedrigrisikopatienten lag bei 36,7 % in Kliniken, bei 30 % bei Internisten und bei 24 % bei Hausärzten.

Schlussfolgerung: Die Optimierung der integrierten Versorgung durch Einhaltung von Überweisungsmechanismen bietet ein großes Potential an zukünftigen Verbesserungen.

P-208**Die Leipziger Langzeitbeobachtungsstudie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern zum Stoffwechselverhalten und zu klinischen Parametern**Verloren H.⁽¹⁾, Möhring H.⁽²⁾, Verloren M.⁽³⁾, Müller G.⁽⁴⁾⁽¹⁾Diabetologische Schwerpunktpraxis, Leipzig, ⁽²⁾Software-Anwendungen, Leipzig,⁽³⁾TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ⁽⁴⁾TU Dresden, Institut f. Informatik und Biometrie, Dresden

Fragestellung: Nachdem 2001 (DDG-Tagung Aachen) gezeigt werden konnte, dass es gelingt, bei in eine SPP überwiesenen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern unabhängig vom Typ, von der Behandlungsdauer und vom Alter eine gleichbleibende Stoffwechselqualität zu erreichen, werden hier erste Ergebnisse über die Therapieeffektivität vorgestellt, dargestellt am Kreatinin i. S., der Albuminurie und der Proteinurie (Disk-Elektrophorese) im Langzeitverlauf in Beziehung zur Stoffwechselqualität (HbA_{1c}) als Teil einer begonnenen Gesamtauswertung auch klinischer Parameter, wie u. a. des Vibrationsempfindens, der Thermosensibilität, der respirat. Herzfrequenzveränd., von Augenhintergrundsveränd. und der Infarkthäufigkeit.

Material und Methoden: Auswahlfreie Zusammenstellung aller Typ-1- und Typ-2-Diabetiker, die während eines Zeitraums bis zu 8 Jahren in der SPP betreut wurden (n=2335, davon 917

Typ1, 1408 Typ2; mittl. Alter bei Überweisung 57,9J., mittl. Diabetesdauer vor Überweisung 8,6J.). Charakterisierung mittels HbA_{1c}-Werten (Gesamtgruppe; keine signif. Differenzen in Abh. von Typ): initial 9,3 %, nach 0,5 J. 6,99 %, nach 5 Jahren 7,01 % (n = 656), nach 8 J. 7,05 % (n = 271).

Ergebnisse: (Stand Auswertung 02.02. 2004):Werte jeweils initial; nach 0,5; 5; 8 J. (A)=Pat. mit Durchschnitts-HbA_{1c} < 7,0 %, (B) Durchschnitts-HbA_{1c} ≥ 7,0 %:
Kreatinin i. S. (µmol/l): A) 83,7; 87,0; 88,4; 96,3; B) 84,9; 89,0;

97,7; 98,8; Albuminurie (mg/l): A) 68,9; 50,1; 44,4; 41,6; B) 94,4; 80,7; 75,9; 72,5; Proteinurie (mg/l): A) 86,3; 63,8; 63,9; 63,3; B) 123,0; 105,0; 98,3; 98,3

Schlussfolgerung: Offenbar lassen sich auch unter Routinebedingungen Komplikationen besser zurückdrängen als bisher angenommen. Die Abhängigkeit der Komplikationen von der Stoffwechselqualität unterstreicht die Notwendigkeit, die Planung der Stoffwechselführung an der Normnähe zu orientieren und nicht an fragwürdigen „individuellen Zielen“.

Psychologische Aspekte der Schulung

P-209

DADIS – Diabetes, Angststörung und Depression in Simmern/Hunsrück

* Jung S.⁽¹⁾, Jung W.⁽¹⁾

⁽¹⁾Hunsrücker Diabetes Zentrum, Simmern/Hunsrück

Bisherige Studien zeigen für Typ-2-Diabetiker eine bis zu 3fache Inzidenz für Depressivität. Es stellt sich die Frage, inwieweit diese Befunde auf die Situation deutscher Diabetiker übertragen werden können. Angststörungen standen bisher bei Diabetikern nicht im Fokus des Interesses.

Methoden: 287 Diabetiker (57 Typ 1, 230 Typ 2) und 153 Gesunde wurden in einer monozentrischen Studie interviewt. Der „Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)“ ergänzt um Fragen zu Geschlecht, Alter, Diabetesdauer, Art der Therapie, Frequenz der Injektionen und Gebrauch von Psychopharmaka wurde angewandt.

Ergebnisse: Angst ist der bedeutsamste psychische Störfaktor bei allen Befragten. Das Risiko einer Angststörung ist um den Faktor 1,4 für Patienten beider Diabetesarten und für Depressivität um 1,6 für Patienten mit Typ 1 bzw. 1,9 für Patienten mit Typ 2 erhöht. Mit zunehmendem Alter steigt auch bei Gesunden der Prozentsatz der psychisch alterierten Personen an. Bei Diabetikern sehen wir eine ähnliche Inzidenz. Bezüglich der Angst ergibt sich ein Gipfel im 3. und 4. Lebensjahrzehnt. Während Angststörungen bei Typ-2-Diabetikern mit der Anzahl der täglichen Injektionen zunehmen, reduzieren sich psychische Störungen bei Typ-1-Diabetikern mit zunehmender Injektionsfrequenz. Die pathologischen Depressions-Werte für Typ-2 liegen im Durchschnitt höher als die für Typ-1.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Untersuchung liegt die Quote für Depressivität deutlich unter der vorausgegangener Studien. Angst ist der bedeutendste psychische Störfaktor bei allen Befragten, was durch aktuelle soziokulturellen Probleme verursacht sein kann. Patienten mit Typ-1-Diabetes entwickeln unter ICT oder Insulinpumpentherapie eine bessere Akzeptanz der chronischen Erkrankung. Die deutlich erhöhten pathologischen Werte mit Altersgipfel im 3. bzw. 4. Lebensjahrzehnt stehen eventuell in Zusammenhang mit dem Neuauftreten von Folgeerkrankungen. Zusammenfassend zeigen die vorgelegten Zahlen für Diabetiker den dringenden Bedarf nach mehr psychotherapeutischer Betreuung.

P-210

Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Lebensqualität, behandlungsspezifischen Faktoren und der Behandlungsgüte.

* Weyhreter H.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universität Ulm, Klinik f. Kinder u. Jugendmedizin, Ulm

Frage: Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Lebensqualität, Behandlungsaspekten und der Stoffwechsellgüte.

Methodik: In einer multizentrischen Studie, an der 25 Behandlungszentren teilnahmen, konnten von 834 Patienten und deren Eltern Daten zur Lebensqualität (Kindl, FLZ v. Henrich et al.), zu psychosozialen Aspekten sowie zu somatischen Parametern (Stoffwechsellgüte, Dauer und Häufigkeit von Hospitalisierungen und Insulindosis (DPV; Teamfragebogen)) erhoben werden.

Ergebnis: In einem regressiven Modell zur Prädiktion der Stoffwechsellgüte der Patienten in wohnortnaher Langzeitbetreuung konnten mit den eingegebenen Variablen 45,5 % der Varianz aufgeklärt werden. Hoch signifikante Effekte ergaben sich für das Behandlungszentrum ($p < 0.0001$), die Insulindosis pro kg ($p < 0.0001$), die vom Behandlungsteam erlebte soziale Unterstützung der Patienten ($p = 0.0006$), das Patientenalter ($p = 0.0004$) und die familiäre Gesamtbelastung (Elternangabe) ($p = 0.002$). Bei der Prädiktion der Zahl von Hypoglykämien konnte mit den ins Modell aufgenommenen Variablen 9 % der Varianz aufgeklärt werden. Nur für das Behandlungszentrum ergab sich ein signifikanter Effekt ($p = 0.029$). Für die Prädiktion (10 % Varianzaufklärung) der allgemeinen Lebenszufriedenheit der Eltern hatten nur die familiäre Belastung ($p = 0.05$) und die Lebensqualität der Kinder ($p = 0.02$) eine signifikante Bedeutung. Bei 29,7 % der Patienten bzw. deren Eltern wurden unterstützend zur Regelbehandlung weitere Interventionen vorgeschlagen. Deren Effekte wurden vom Behandlungsteam im Mittel in allen Zielbereichen als eher gering eingeschätzt.

Schlussfolgerung: Die Lebenszufriedenheit der Eltern scheint weniger durch behandlungsspezifische Aspekte als durch familiäre Belastungen beeinflusst. Die Behandlungsgüte korreliert mit behandlungsspezifischen Faktoren und familiären Belastungen. Dies betont die Notwendigkeit der Entwicklung in ihrer Wirkung zu evaluierender Hilfsangebote an belastete Familien. Aufgrund der deutlichen Zentrumseffekte für die Stoffwechsellgüte scheint ein Abgleich der Behandlungsbedingungen unverzichtbar.

P-211

Coping-Schulung für Menschen mit Diabetes. Effekte eines strukturierten Programms zur Verbesserung der Krankheitsverarbeitung und Behandlungsmotivation bei Diabetes mellitus

Artmann C.⁽¹⁾, Börsch G.⁽²⁾, Goldbrunner H.⁽¹⁾, Krämer-Paust R.⁽³⁾, Meier A.⁽⁴⁾,
* Paust R.⁽⁴⁾, Schulze Schleppinghoff B.⁽⁴⁾, Tillenburg B.⁽⁴⁾, Wilmzig P.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Universität Essen-Duisburg, Erziehungswissenschaften/Psychologie, Essen,

⁽²⁾ Elisabeth-Krankenhaus Essen, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Nephrologie mit Dialyse, Essen, ⁽³⁾ Praxis für Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik, Essen, ⁽⁴⁾ Elisabeth-Krankenhaus Essen, Diabeteszentrum, Essen

Fragestellung: Schulung vermittelt betroffenen Menschen mit Diabetes notwendige Information und Sicherheit zur Durchführung der tagtäglichen Selbstbehandlung. Was aber geschieht, wenn es trotz ausreichender Information auch nach erfolgter strukturierter Schulung in der Umsetzung im Alltag „hapert“? Die Ursachen für Compliance- und Umsetzungsprobleme sind vielfältig. Allzu häufig spielt dabei eine problematische seelische Bewältigung und unzureichende Krankheitsverarbeitung (Coping) des Diabetes eine entscheidende Rolle. Bei der Lösung individueller Schwierigkeiten des Krankheitserlebens und der Krankheitsverarbeitung gelangen nochmalige Informationsschulungen häufig an ihre Grenzen. Die diabetologische Praxis zeigt, dass aber auch nicht jeder Betroffene in dieser Situation eine psychotherapeutische Behandlung braucht. An diesen Grenzen setzt die strukturierte 3x3-stündige Coping-Schulung zur Verbesserung der Krankheitsverarbeitung und zur Gewinnung neuer Behandlungsmotivation ein. Die in der diabetologischen Praxis beobachteten positiven Effekte der Coping-Schulung wurden erstmalig in einer Patientenbefragung mit 26 Teilnehmern untersucht und bestätigt.

Material und Methoden: Mit Hilfe des entwickelten „Fragebogens zur Einschätzung von Effekten der Coping-Schulung“ schätzten Patienten retrospektiv ein, wie sich die Teilnahme an der Coping-Schulung auf ihr Krankheitserleben sowie die Behandlungsmotivation nach drei Monaten ausgewirkt hat.

Ergebnisse: Die stärksten Veränderungen zeigen sich in den Bereichen „Verantwortung für eigenes Handeln“ und „Behandlungsmotivation“. Durch eine gesteigerte Behandlungsmotivation verbesserten sich in 73,1 % aller Coping-geschulten Fälle die HbA_{1c}-Werte durchschnittlich um -0,63 %. (t0 7,88 %-t1 7,25 %/t0 g 7,73 %-t1 g 7,38 %; MW -0,35 %).

Schlussfolgerung: Die Coping-Schulung hilft festgefahrene Bewältigungsmuster und Verhaltensweisen zu lösen und neue Behandlungsmotivation aufzubauen und sollte deshalb denjenigen Diabetespatienten, die auch nach erfolgter Informationsschulung noch Compliance- und Umsetzungsprobleme haben, zusätzlich angeboten werden.

P-212

Screening von Depressionen bei Patienten mit Diabetes Mellitus in der FQSD Initiative

* Harrasser A.⁽¹⁾, Rakovac I.⁽¹⁾, Gfrerer R.⁽¹⁾, Habacher W.⁽¹⁾, Seereiner S.⁽¹⁾, Beck P.⁽¹⁾, Risse A.⁽²⁾, Jecht M.⁽³⁾, Bauer B.⁽⁴⁾, Mrak P.⁽⁴⁾, Pieber T.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Joanneum Research, Abteilung für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Graz, Österreich, ⁽²⁾ Städtische Kliniken Dortmund Nord, Innere Medizin, Dortmund, ⁽³⁾ Gemeinschafts-KH Havelhöhe, Diabetologie, Berlin,

⁽⁴⁾ Landeskrankenhaus Hörgas-Enzenbach, Innere Medizin, Graz, Österreich,

⁽⁵⁾ Medizinische Universitätsklinik Graz, Diabetes- und Stoffwechsellambulanz, Graz, Österreich

Fragestellung: Der Zusammenhang zwischen Depression und Diabetes ist hinreichend bekannt. Bei Patienten mit Depressionen ist mit einem höheren Risiko an diabetischen Spätkomplikationen zu rechnen. Das Ziel dieser Analyse ist es zu zeigen, welchen Einfluss Depressionen auf Qualitätsindikatoren des Patienten haben.

Material und Methoden: Zur Feststellung von Depression in der Population wurde der von der WHO empfohlene Well-Being five Index (WB5) herangezogen. Das Forum Qualitätssicherung in der Diabetologie (FQSD) mit ca. 400 Teilnehmern aus Deutschland und Österreich und ca. 20 000 Datensätzen pro Jahr hat sich zum Ziel gesetzt, die Qualität in der Diabetesbetreuung zu erhöhen. Für die Analyse wurden jene Patienten herangezogen, die im Zeitraum vom 1. Quartal 2000 bis Ende des 3. Quartals 2003 einen dokumentierten WB5-Wert vorzuweisen hatten. Dabei handelt es sich um 6705 Patienten mit Typ-2-Diabetes und 973 Patienten mit Typ-1-Diabetes.

Ergebnisse: Die Prävalenz von WB5-Werten unter 13 lag bei Typ-2-Diabetikern bei 26.8 % (95 % CI 25.2 %–28.4 %) bei den Männern und 34.5 % (95 % CI 32.9 %–36.1 %) bei den Frauen. Ein niedriger WB5-Wert stand in positivem Zusammenhang mit der Diabetesdauer (8.9 ± 8.7 vs. 7.9 ± 8.2 Jahren, $p < 0.001$) und dem Alter (65.6 ± 12.2 vs. 63.9 ± 11.5 Jahren, $p < 0.001$). Bei den biochemischen Parametern wurde ein negativer Zusammenhang mit dem diast. Blutdruck (79.9 ± 10.6 vs. 81.3 ± 10.7 mmHg, $p < 0.001$) und ein positiver Zusammenhang mit dem HbA_{1c}-Wert (8.0 ± 1.9 vs. 7.9 ± 1.9 , $p < 0.03$) festgestellt. Bei Typ-1-Diabetikern lag die Prävalenz eines niedrigen WB5-Wertes bei 18.8 % (95 % CI 15.5 %–22.6 %) bei den Männern und bei 27.2 % (95 % CI 23.2 %–31.4 %) bei den Frauen. Es wurde kein Zusammenhang zu Alter, Diabetesdauer, HbA_{1c} und Blutdruck festgestellt.

Schlussfolgerung: Die Korrelation diabetischer Komplikationen mit einem geringen WB5-Wert bestätigt die Tauglichkeit dieses Screening-Instrumentes. Der WB5-Fragebogen kann in knapp 5 Min. ausgefüllt werden und sollte öfters zur Feststellung von Depressionen genutzt werden.

P-213

Mit welcher Qualität führen Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie ihre Blutdruckselbstkontrolle durch, wenn sie durch Diabetesberaterinnen geschult werden?

* Osterbrink B.⁽¹⁾, Jäckle R.⁽¹⁾, Lange G.⁽¹⁾, Nichting M.⁽¹⁾, Wersing M.⁽¹⁾, Donath E.⁽²⁾, Nonn C.⁽²⁾

⁽¹⁾Verband der DiabetesBeratungs- und Schulungsberufe e.V. in Deutschland (VDBD), Münster, ⁽²⁾Universität Witten/Herdecke, Witten

Fragestellung: Führen Pat. mit Diabetes + Hypertonie die Blutdruckselbstkontrollen regelmäßig und exakt über einen längeren Zeitraum hinweg durch, wenn sie an einem von Diabetesberaterinnen durchgeführten Hypertonie-Schulungsprogramm (HBSP) teilgenommen haben?

Material und Methoden: Mulizentrische (n = 35) prospektive Kohortenstudie mit 473 Pat. (50 % Frauen, 50 % Männer; Typ-1 18 %; Alter 59 J. (SD 11,1), Diabetesdauer 12 J. (SD 11,5), Hypertonie bekannt 10 J. (SD 10,0)) an 5 Untersuchungsterminen in 3 Jahren (vor und direkt nach der Schulung, dann jährlich). Drei Jahre nach der Schulung (Studiendauer von 1999–2003) konnten 280 Patienten nachuntersucht werden. Die Blutdruckmessung erfolgte parallel (Patient + Berater); dazu Übernahme der letzten 10 Selbstmesswerte aus dem Pat.tagebuch.

Ergebnisse: Die Genauigkeit der Blutdruckselbstmessung stieg in den 3 Jahren nach der Schulung an, während im ersten Jahr nach der Schulung noch 24 % der Patienten unterschiedliche Werte zur Diabetesberaterin gemessen hatten, war dies drei Jahre danach nur noch bei 14 % der Fall (p < 0,005). Gründe für das fehlerhafte Messen bei diesen 36 Patienten war die falsche Armhaltung (48 %) und eine falsche Manschettenanlage (39 %). Der mittl. selbstgemessene (Mittelw. der 10 letzten Messungen) Blutdruck nach 3 Jahren lag bei 139/77 mm Hg. Die Anzahl der Selbstmessungen der Patienten lag ein Jahr nach der Schulung bei 10 Messungen in 7 Tagen und nach drei Jahren bei 9 Messungen in 7 Tagen.

Schlussfolgerung: Die Teilnahme der Patienten an der Blutdruckschulung führte zu einer deutlichen Verbesserung bei der Qualität der Blutdruckselbstmessung, die im Laufe der Zeit sogar noch besser wurde. Die Blutdruckwerte können für die Therapie genutzt werden. Die Pat. haben durchschnittl. 1,3 x/die gemessen. Die Nachuntersuchungs-Teilnahme von 68 % dokumentiert auch auf der subjektiven Ebene eine große Zufriedenheit mit der Schulung. Offensichtlich lassen sich Patienten durch ein freiwilliges und regelmäßiges Betreuungsangebot durch Diabetesberaterinnen DDG zu einem erfolgreichen und dauerhaften Blutdruckselbstmanagement motivieren und befähigen.

P-214

Entwicklung und empirische Überprüfung eines standardisierten Fragebogens zur Erfassung der Schulungszufriedenheit

* Braun A.⁽¹⁾, Kubiak T.⁽²⁾, Leppert K.⁽³⁾, Müller U. A.⁽¹⁾, Stein G.⁽¹⁾, Schiel R.⁽¹⁾

⁽¹⁾Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Mergentheim, Diabeteszentrum, Mergentheim, ⁽³⁾Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Medizinische Psychologie, Jena

Fragestellung: Zur Erfassung der Schulungszufriedenheit mit strukturierten Schulungsprogrammen wurde ein standardisierter

Fragebogen im Rahmen eines Schulungsprojekts entwickelt und auf psychometrische Eigenschaften geprüft.

Material und Methoden: 94 Patienten mit Typ-2-Diabetes (Alter 68.6 ± 8.4 J., Diabetesdauer 10.3 [0.03–35.4] J., HbA_{1c}-Wert 10.3 ± 1.7 %, Geschlecht: 53.2 % w/46.8 % m), die an stationären strukturierten Schulungsprogrammen für Insulintherapie teilnahmen, bearbeiteten nach erfolgter Schulung den Fragebogen zur Erfassung der Schulungszufriedenheit. Dieser beinhaltet 12 fünfstufige likertskalierte Items und umfasst Fragen zur subjektiven Überlastung und Behandlungskompetenz. Zur Auswertung wird der Summscore herangezogen (Wertebereich: 12–60, hohe Werte repräsentieren hohe Zufriedenheit). Anschließend erfolgte eine psychometrische Analyse und Validitätsprüfung. Zur externen Validitätsprüfung wurde eine Standard- und geriatrische Schulungsgruppe verglichen.

Ergebnisse: Das Instrument weist eine gute Reliabilität bzw. interne Konsistenz (Spearman-Brown: r = 0.86; Cronbachs α = 0.87) und befriedigende bis gute Trennschärfen der Items auf. Die Verteilung der Scores ist normal (p = 0.09, Quartile 45–50.5 – 55.0).

Externe Validität: Es ließ sich ein Zusammenhang zwischen Schulungszufriedenheit und Schulungsmodus nachweisen.

Schlussfolgerung: Mit dem vorliegenden Fragebogen steht ein psychometrisch adäquates Messinstrument zur Erfassung der Schulungszufriedenheit strukturierter Behandlungs- und Schulungsprogramme zur Verfügung. Die weitere Überprüfung insbesondere der externen Validität des Instruments, an unterschiedlichen klinischen Kollektiven (andere Altersgruppen, Typ-1-Diabetespatienten) ist sinnvoll.

P-215

Welche Form der intensivierten Insulintherapie eignet sich am besten für Sport treibende Typ-1-Diabetiker? Erfahrungen aus drei intensiv überwachten Arzt-Patienten-Seminaren über Diabetes und Sport in Unterjoch/Allgäu.

* Zimmer P.⁽¹⁾, Wolf U.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum Ingolstadt, II. Med. Klinik, Ingolstadt

Fragestellung: Wie geeignet sind die Formen der intensivierten Insulintherapien (ICT mit NPH-Insulin [ICT_{NPH}]; ICT mit Insulin Glargin [ICT_{Glargin}], kontinuierlich subkutane Insulintherapie [CSII]) bzgl. Dosisanpassung beim Sport treibenden Typ-1-Diabetiker (T1DM)?

Material und Methoden: Während 3 Arzt-Patienten-Seminaren (2001–2003) wurde die Eignung der unterschiedl. Insulinregime bei 56 T1DM (22 ICT_{NPH}: HbA_{1c} (20 von 22) 6,04 % ± 0,68; 19 ICT_{Glargin}: HbA_{1c} 6,46 % ± 0,85 und 15 CSII: HbA_{1c} 7,09 % ± 0,84) geprüft. Die HbA_{1c}-Werte der einzelnen Gruppen wurden mittels eines t-Testes verglichen: [ICT_{NPH} versus ICT_{Glargin}]: p = 0.0966; [ICT_{NPH} versus CSII]: p = 0.0002; [ICT_{Glargin} versus CSII]: p = 0,363. Alle T1DM nahmen während der 3-tägigen Seminare an 2 x 2 h Tennis sowie 6–8 h Bergwandern teil. Blutzucker (BZ) wurde mittels Kapillarblut bzw. CGM-System (Minimed) kontrolliert und in 14 Punkte-BZ-Profilen erfasst. Es galt folgendes Dosis-Anpassungskonzept aus früheren Seminaren: Vor Tennis: Zusätzl. Sport-BE und/oder Reduktion des Bolusins

sulins. Vor Bergwanderung: Reduktion des Bolusinsulins und Verminderung der Basalrate nach folgendem Konzept: [ICT_{NPH}]: -50 %; [ICT_{Glargin}]: -30 %; [CSII] Basalrate: -50 %. Abends nach der Bergwanderung zur Kompensation der Muskelauffüllereffekte: [ICT_{NPH}]: -10-20 %; [ICT_{Glargin}]: -5-10 %; [CSII] Basalrate: -5-10 %.

Ergebnisse: Unter obigem Dosis-Anpassungskonzept wurden mit allen 3 Insulintherapien nahezu identische BZ-Profile erreicht, wobei den nächtl. BZ-Irritationen in der CSII-Gruppe am besten entgegengesteuert wurde. Die Hypoglykämierate (BZ ≤ 50 mg/dl) im 14 Punkte-BZ-Profil betrug unter [ICT_{NPH}]: 1,9 % (6 bei 5 Pat.) unter [ICT_{Glargin}]: 2,3 % (6 bei 4 Pat.) und unter [CSII]: 2,9 % (6 bei 5 Pat.).

Schlussfolgerung: Bei Einhaltung der Anpassungsalgorithmen waren unter ICTGlargin ebenso länger dauernde sportliche Betätigungen ohne gravierende Zunahme von nächtl. Hypo- und Hyperglykämien möglich.

P-216

Kognitive Leistungsfähigkeit und periphere Polyneuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

* Braun A.⁽¹⁾, Schiel R.⁽¹⁾, Lindloh C.⁽¹⁾, Stein G.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Fragestellung: Die Pathophysiologie der kognitiven Funktionseinschränkungen bei Diabetes mellitus und der peripheren diabetischen Polyneuropathie werden kontrovers diskutiert. Es sollte in dieser Untersuchung überprüft werden, ob Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer peripheren diabetischen Polyneuropathie (PNP) häufiger cerebrale Funktionseinschränkungen aufweisen als Patienten ohne PNP.

Material und Methoden: Bei 102 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Alter 68,6 ± 8,7, Diabetesdauer 10,3 [0,03-35,4] Jahre, Body-Mass-Index (BMI) 28,7 ± 5,8 kg/m², HbA_{1c} 10,3 ± 1,7 %, Diamat® NB: 4,4-5,9 %), die sukzessiv stationär aufgenommen wurden, erfolgte eine neuropsychologische Untersuchung zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit (prämorbid, aktuell: Trail-Making-Test A und B, Zahlen-Symbol-Test, Mosaiktest, MWT) sowie eine Polyneuropathieuntersuchung nach Young et al.

Ergebnisse: Die aktuelle kognitive Leistungsfähigkeit (ALN) betrug 87,7 ± 12,3 IQ-Punkte und das prämorbid Leistungsniveau (PML) 96,3 ± 9,2 IQ-Punkte (n = 102). 48 der 102 (47,1 %) untersuchten Patienten hatten eine periphere Polyneuropathie, 54 (52,9 %) keine PNP. Beide Untersuchungsgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, HbA_{1c}-Wert, Blutdruck und BMI. Allerdings hatten Patienten mit einer PNP eine längere Diabetesdauer (Pat. mit vs. ohne PNP: 15,3 [0,7-35,4] vs. 7,4 [0,03-30,6] J., p = 0,004). Die aktuelle und prämorbid kognitive Leistungsfähigkeit war interessanterweise in beiden Gruppen vergleichbar (Patienten mit vs. ohne PNP: ALN 87,9 ± 12,1 vs. 87,5 ± 12,5 IQ-Punkte, p = 0,87; PML: 97,4 ± 9,6 vs. 94,4 ± 8,9 IQ-Punkte, p = 0,29). In der multivariaten Analyse war eine schlechte kognitive Leistungsfähigkeit mit hohen HbA_{1c}-Werten assoziiert (R-square = 0,08, β = -0,28, p = 0,005). Alter, Diabetesdauer, Blutglukose und systolischer Blutdruck zeigten keine Assoziation zur kognitiven Leistungsfähigkeit.

Schlussfolgerung: Eine periphere diabetische Polyneuropathie ist nicht mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert.

P-217

Patienten mit Typ-1-Diabetes und niedriger Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle

* Härtel I.⁽¹⁾, Nagel-Reuper C.⁽¹⁾, Fischer H.⁽¹⁾, Nauck M.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Diabeteszentrum, Bad Lauterberg

Fragestellung: Eine Verminderung der Hypoglykämie-Wahrnehmung mit erniedrigter Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle kompliziert die Therapie eines Typ-1-Diabetes erheblich. Patienten mit diesem Problem sollten mit anderen, die eine normale Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle aufweisen, verglichen werden.

Material und Methoden: 166 konsekutive Patienten mit Typ-1-Diabetes wurden nach ihrer individuellen Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle befragt. Sie lag bei 93 Patienten ≤ 50 mg/dl, und bei 73 Patienten > 50 mg/dl. Diese beiden Gruppen wurden mittels ANOVA bzw. Mehrfeldertafeln verglichen.

Ergebnisse: Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung waren häufiger männlich (67 vs. 55 %, p = 0.15), etwas älter (48 ± 14 vs. 43 ± 16 J., p = 0.07) und übergewichtiger (BMI 25.6 ± 4.2 vs. 24.2 ± 4.5 kg/m², p = 0.042). Die Diabetesdauer war etwas länger (24 ± 12 vs. 20 ± 14 J., p = 0.06) und der HbA_{1c}-Wert niedriger (7.6 ± 1.4 vs. 8.1 ± 1.4 %, normal < 6.2 %). Tatsächlich erlebten Patienten mit erniedrigter Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle (41 ± 9 vs. 64 ± 8 mg/dl, p < 0.0001) häufigere symptomatische Hypoglykämieepisodes (2.5 ± 2.2 vs. 1.3 ± 1.7 pro Woche, p = 0.021) und schwere Hypoglykämien (1.0 ± 1.9 vs. 0.2 ± 0.7 pro 3 Monaten, p = 0.0012). Interessanterweise wiesen die Patienten mit niedriger Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle seltener eine höhere Schulbildung auf (11 vs. 36 %, p = 0.0002), während die Berufsausbildung (Studium, Lehrberuf oder andere) sich nicht signifikant unterschieden (p = 0.93).

Schlussfolgerung: Durch die anamnestiche Frage nach der Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle lässt sich eine Patientengruppe charakterisieren, die tatsächlich eine höhere Frequenz an leichten und schweren Hypoglykämien aufweist. Der Befund einer selteneren höheren Schulbildung muss eventuell bei der Gestaltung entsprechender Schulungsprogramme berücksichtigt werden.

P-218

Psychologische Prädiktoren für den Erfolg einer CSII

* Kliegel M.⁽¹⁾, Aberle I.⁽²⁾, Bach-Kliegel B.⁽³⁾, Fischer C.⁽²⁾, Gorny M.⁽³⁾, Langer K.⁽³⁾
⁽¹⁾ Universität Zürich, Psychologisches Institut, Zürich, ⁽²⁾ Universität Mainz, Psychologisches Institut, Mainz, ⁽³⁾ Klinikum Darmstadt, Medizinische Klinik II – Diabetologie, Darmstadt

Fragestellung: Im Gegensatz zu gut dokumentierten medizinischen Evaluationen der CSII ist über psychologische Variablen als Prädiktoren für den Verlauf der CSII bisher wenig bekannt. Bei Typ-1-Diabetikern wurde nach Umstellung auf CSII untersucht, ob Kontrollüberzeugung, Copingstil und Selbstwirksam-

keitserwartung als Persönlichkeitsvariablen Auswirkungen sowohl auf metabolische Verläufe als auch auf psychologische Faktoren wie Therapiezufriedenheit, Lebensqualität und depressive Symptome haben.

Material und Methoden: Es wurden 51 Typ-1-Diabetiker zwischen 14 und 63 Jahren retrospektiv anhand von Fragebögen untersucht. Verwendung fanden standardisierte Fragebögen (u. a. FKK, ABI, DTSQ, SDS) im Prä-Post-Vergleich. Zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung wurden die HbA_{1c}-Werte ein Jahr vor CSII und ein Jahr nach Umstellung quartalsweise erhoben.

Ergebnisse: Wie erwartet fand sich unter CSII eine signifikante Verbesserung der Stoffwechsellage (HbA_{1c} vor: 8.17 ± 1.58 ; HbA_{1c} nach: 7.06 ± 0.88). Auch bei allen psychologischen Indikatoren (Lebensqualität, Therapiezufriedenheit und depressive Symptome) fand sich eine signifikante Veränderung im Sinne

eines Therapieerfolges (alle $p < .01$). In linearen multiplen Regressionsanalysen konnte die Persönlichkeitsvariable Selbstwirksamkeitserwartung die Effekte in den Indikatoren Depression ($\beta = -.464$), Lebensqualität ($\beta = .640$) und Behandlungszufriedenheit ($\beta = .383$) zufrieden stellend vorhersagen. Coping-Stil und Kontrollüberzeugung erwiesen sich nicht als aussagekräftige Prädiktoren. Es bestand kein Zusammenhang zwischen HbA_{1c}-Werten und psychologischen Variablen.

Schlussfolgerung: Grundsätzlich kommt es mit der Umstellung auf CSII auch zu einer bedeutsamen Veränderung bei psychologischen Faktoren im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität. Der metabolische Behandlungserfolg scheint jedoch unabhängig von Persönlichkeitsmerkmalen zu sein. Eine positive Selbstwirksamkeitserwartung bestätigte sich als Prädiktor für eine verbesserte Lebensqualität unter CSII. Dies sollte in der Patientenschulung vermehrt Beachtung finden.

Neue Medikamente: Typ-2-Diabetes

P-219

Assoziation von Serum-Phosphat Spiegel mit Glukosetoleranz und Insulinsensitivität

* Heller E.⁽¹⁾, Haap M.⁽¹⁾, Stefan N.⁽¹⁾, Thamer C.⁽¹⁾, Tschirter O.⁽¹⁾, Stumvoll M.⁽¹⁾, Häring H.⁽¹⁾, Fritsche A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen

Fragestellung: Hypophosphatämie wird für die häufig eingeschränkte Glukosetoleranz bei primärem Hyperparathyreoidismus verantwortlich gemacht. Wenig ist jedoch bekannt über den Zusammenhang von Serumphosphat (S-P) und Serumcalcium (S-Ca) mit dem Glukosestoffwechsel bei gesunden Probanden.

Material und Methoden: Wir haben bei 1003 Probanden (387 Männer/616 Frauen, 864 NGT/139 IGT, 38 ± 13 Jahre alt, BMI 26.2 ± 5.8 kg/m² (MW \pm SD)), die an einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) teilnahmen, S-P und S-Ca bestimmt. Außerdem wurden im OGTT halbstündlich Glukose und Insulin bestimmt. Anhand dieser Werte wurden Indices für Insulinsensitivität (Matsuda) und Insulinsekretion (Stumvoll) berechnet. Probanden mit einem Diabetes mellitus im OGTT wurden ausgeschlossen. Zur Analyse wurden multiple lineare Regressionsmodelle mit logarithmierten Daten verwendet.

Ergebnisse: S-P korrelierte unabhängig von Alter, Geschlecht und Körperfettanteil mit dem 2hBZ-Wert ($R^2 = 0.13$, $p = 0.0006$). Ein niedriger Phosphat Spiegel sagte einen erhöhten 2hBZ voraus. Diese Assoziation blieb auch nach Berücksichtigung von Insulinsensitivität, Insulinsekretion und Serumkreatinin im Modell erhalten ($R^2 = 0.40$, $p = 0.0007$). Die Berücksichtigung von Parathormon ($n = 358$) änderte ebenfalls nichts an diesem Zusammenhang. Ein niedriger S-P Spiegel war außerdem unabhängig von Alter, Geschlecht und Körperfettanteil mit niedriger Insulinsensitivität assoziiert ($R^2 = 0.32$, $p = 0.017$), jedoch nicht mit der Insulinsekretion. S-Ca hatte keinen von Alter, Geschlecht und Körperfettanteil unabhängigen Einfluss auf Glukosetoleranz, Insulinsensitivität oder Insulinsekretion.

Schlussfolgerung: Ein niedriger Serumphosphat Spiegel ist bei Nicht-Diabetikern mit einem erhöhten postprandialen Blutzucker und Insulinresistenz assoziiert.

P-220

Einfluss von Topiramat auf die Insulinsignaltransduktion und Insulinwirkung in humanen und 3T3-L1 Adipozyten

* Schütt M.⁽¹⁾, Kern W.⁽¹⁾, Machens H.⁽²⁾, Meier M.⁽¹⁾, Klein H.⁽³⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, ⁽²⁾ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Plastische Chirurgie, Lübeck, ⁽³⁾ Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik und Poliklinik, Bochum

Fragestellung: Topiramat ist ein zur Therapie der Epilepsie zugelassenes Medikament, das aufgrund positiver Effekte auf eine Gewichtsreduktion, Hypertonie und Hyperlipidämie als Therapieoption bei Patienten mit metabolischem Symptom diskutiert wird (Richard et al., Int J Obes Relat Metab Disord 2002). Da auch unabhängig von der Gewichtsreduktion die Insulinwirkung verbessert wird, haben wir in humanen und 3T3-L1 Adipozyten untersucht, ob Topiramat einen Effekt auf die Insulinsignaltransduktion und -wirkung hat.

Material und Methoden: Isolierte humane Adipozyten aus gesundem Mammagewebe oder 3T3-L1 Adipozyten wurden über verschiedene Zeiten (0, 30, 60, 120 Minuten) mit Topiramat (50 µmol/l) inkubiert, 5 Minuten mit Insulin (100 nmol/l) stimuliert und nachfolgend solubilisiert. Für die Untersuchung der insulinstimulierten Glukoseaufnahme (3T3-L1 Adipozyten) wurden die vorbehandelten Zellen 30 Minuten lang mit Insulin stimuliert, 3H-markierte 2-Deoxy-Glukose hinzugegeben, lysiert und die Menge der aufgenommenen Glukose bestimmt.

Ergebnisse: Insulinstimulation der Zellen führte zu einer Aktivierung der Insulinrezeptorkinase, IRS-1-Tyrosin- und Proteinkinase B-Ser/Thr-Phosphorylierung sowie der Glukoseaufnahme in die Zellen. Die Vorbehandlung der Zellen mit Topiramat hatte weder über kurze noch über lange Inkubationszeiten einen Effekt auf die insulinabhängige Aktivierung der untersuchten Parameter und der zellulären Glukoseaufnahme. Proteinmengen wurden nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung: Unsere Daten an isolierten humanen und 3T3-L1 Adipozyten weisen darauf hin, dass die Verbesserung der Insulinwirkung in behandelten Patienten nicht im Bereich der untersuchten Insulinsignaltransduktion liegt.

P-221

Der Injektionsort beeinflusst nicht die Bioverfügbarkeit von Exenatide (Synthetisches Exendin-4)

*Trautmann M.⁽¹⁾, Calara F.⁽²⁾, Taylor K.⁽²⁾, Han J.⁽²⁾, Aisporna M.⁽²⁾, Zabala E.⁽²⁾, Carr E.⁽²⁾, Fineman M.⁽²⁾
⁽¹⁾Lilly Forschung GmbH, Hamburg, ⁽²⁾Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA

Fragestellung: Exenatide, ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Peptid, gehört zu einer neuen Klasse von antidiabetischen Wirkstoffen, den Inkretin-Mimetika, das bei Patienten mit Typ-2-Diabetes glukoregulatorische Eigenschaften zeigt. In älteren Phase-2- und 3-Studien wurde Exenatide subkutan in der Bauchregion appliziert. In einer randomisierten, Open-label Cross-over-Studie wurde die relative Bioverfügbarkeit von Exenatide nach subkutaner Injektion in den Arm oder den Oberschenkel (OS) mit der Injektion in die Bauchdecke (BD) verglichen.

Material und Methoden: 25 Patienten mit Typ-2-Diabetes (Alter $56,2 \pm 8,1$ J, BMI $33,0 \pm 5,1$ kg/m², HbA_{1c} $8,0 \pm 1,7$ %, MW \pm SD, vorbehandelt mit Diät allein [12 Patienten], Sulfonylharnstoffen [6], Metformin [5], oder beiden Antidiabetika [2]) erhielten eine einzelne Injektion von 10 µg Exenatide. Exenatide Plasmaspiegel wurden über 10 Stunden bestimmt.

Ergebnisse: Die geometrischen LS Mittelwerte (MW \pm SD) für Exenatide AUC_{0-inf} waren 63935 ± 6608 pg-min/mL (BD), 59573 ± 6157 pg-min/mL (Arm) und 62148 ± 6424 pg-min/mL (OS). Das Verhältnis dieser AUC-Mittelwerte war für Arm vs. BD 0,93, mit geometrischen 90 % Vertrauensintervallen (VI) von 0,82 und 1,05, und für OS vs. BD 0,97, 90 % VI zwischen 0,86 und 1,1. Die intraindividuelle Variabilität zwischen den drei 10 µg subkutanen Behandlungsarmen war gering (Variationskoeffizient 26 %). Die gemessene Spitzenkonzentrationen (C_{max}) waren ebenfalls ähnlich: Die geometrischen LS MW betragen 220 ± 24 pg/mL (BD), 218 ± 23 pg/mL (Arm) und 193 ± 21 pg/mL (OS). Das Verhältnis für Arm vs. BD war 0,99, 90 % VI zwischen 0,85 und 1,15, und für OS vs. BD 0,88, 90 % VI zwischen 0,75 und 1,02. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren leichte bis mittelgradige Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen.

Schlussfolgerung: Alle Injektionsorte führten zu vergleichbaren pharmakokinetischen Profilen. Die Bioverfügbarkeit von Exenatide nach subkutaner Injektion in den Arm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke ist nicht unterschiedlich.

P-222

Einfluss von Exenatide (Synthetisches Exendin-4) auf Blutzuckerkontrolle und Verträglichkeit bei Patienten, die mit Metformin, Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination behandelt wurden: eine aktive Open-Label-Studie der Phase 3

Poon T.⁽¹⁾, Trautmann M.⁽²⁾, *Limmer J.⁽¹⁾, Taylor K.⁽¹⁾, Nielsen L.⁽¹⁾, Boies S.⁽¹⁾, Zhuang D.⁽¹⁾, Varns A.⁽¹⁾, Zhou J.⁽¹⁾, Kim D.⁽¹⁾, Baron A.⁽¹⁾, Fineman M.⁽¹⁾, Kolterman O.⁽¹⁾
⁽¹⁾Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA, ⁽²⁾Lilly Forschung GmbH, Hamburg

Fragestellung: Exenatide ist ein Inkretin-Mimetikum, welches bei Typ-2-Diabetikern glukoregulatorische Eigenschaften aufweist. Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Metformin (MET),

einem Sulfonylharnstoff (SFU) oder beiden Antidiabetika behandelt wurden, nahmen an einer Open-label Phase-3-Studie teil.

Material und Methoden: Exenatide wurde subkutan 2 x täglich (BID) vor dem Frühstück und Abendessen unter Fortführung der Therapie mit oralen Antidiabetika appliziert. Die Exenatide-Therapie wurde zunächst mit 5 µg BID (0.-4. Woche) initiiert und danach auf 10 µg BID erhöht. 120 Patienten (53 M, 67 F, 17 MET, 33 SFU, 70 MET/SFU, 59 ± 9 J, BMI 31.7 ± 4.8 kg/m², MW \pm SD) wandten Exenatide an und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen beobachtet.

Ergebnisse: Die Abbruchrate lag bei < 15 %, wobei weniger als ein Drittel dieser Gruppe aufgrund von Übelkeit ausschied. Die Patienten zeigten eine fortschreitende Senkung der HbA_{1c}-Werte. Es gab keine Anzeichen für eine nachlassende Wirkung im Laufe der Zeit. Während der Behandlungszeit verringerte sich der HbA_{1c} um 1,3 % (bei einem Ausgangswert von 8,6 %), und 44 % der Patienten erreichten einen HbA_{1c}-Wert von $\leq 7,0$ %. Bei einigen der Patienten wurden Anti-Exenatide-Antikörper nachgewiesen, ohne Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Antikörpern und den Veränderungen im HbA_{1c}. Im Allgemeinen wurde Exenatide gut vertragen. Übelkeit war das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis.

Schlussfolgerung: Die vorläufigen Ergebnisse dieser aktiven, Open-label-Studie bestätigen frühere Beobachtungen, die darauf schließen lassen, dass Exenatide die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verbessert.

P-223

28-tägige Dosis/Wirkungsstudie mit Exenatide (Synthetisches Exendin-4) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Metformin oder Diät und Bewegung behandelt werden

*Schönamsgruber E.⁽¹⁾, Poon T.⁽¹⁾, Nelson P.⁽¹⁾, Love K.⁽¹⁾, Shen L.⁽¹⁾, Bicsak T.⁽¹⁾, Taylor K.⁽¹⁾, Kim D.⁽¹⁾
⁽¹⁾Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA

Fragestellung: Diese Studie untersuchte den Einfluss unterschiedlicher Dosen von Exenatide (EX), einem Inkretin-Mimetikum mit potentiell antidiabetischer Wirkung, auf Blutzucker-(BZ-)Kontrolle und Verträglichkeit bei Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin (75 % der Patienten) oder mit Diät/Bewegung (25 %) behandelt wurden.

Material und Methoden: Nach 2-wöchiger einfach-blinder Placebo-(PBO-)Einleitungsphase wurden 156 Patienten (67M, 89F, Alter 53 ± 11 J, BMI 35 ± 6 kg/m², HbA_{1c} $7,5 \pm 0,7$ %) für eine 28-tägige, dreifachblinde, PBO-kontrollierte Phase-2-Studie randomisiert. 141 Patienten beendeten die Studie. EX (2,5; 5; 7,5 oder 10 µg) oder PBO wurden 2 x täglich morgens und abends innerhalb von 15 Min vor den Mahlzeiten subkutan injiziert.

Ergebnisse: Folgende dosis-abhängige Reduzierung des HbA_{1c} (P < 0,0001) wurde ermittelt (LS MW Änderung vom Ausgangswert \pm SEM): $-0,04 \pm 0,07$ % (PBO), $-0,27 \pm 0,08$ % (2,5µg), $-0,37 \pm 0,07$ % (5µg), $-0,49 \pm 0,08$ % (7,5µg), $-0,49 \pm 0,08$ % (10µg). Verglichen mit vorhergehenden Studien entsprach das Ausmaß der HbA_{1c}-Änderung der kurzen Studiendauer sowie relativ niedrigen HbA_{1c}-Ausgangswerten. Bei Studienende hatten

37 % der auswertbaren Patienten in allen EX- und 10 % der PBO-Gruppe einen HbA_{1c} von $\leq 7\%$ erreicht. Eine retrospektive Analyse des Gewichtes am 28. Tag ergab die folgenden Änderungen vom Ausgangswert ($P < 0,0001$ vs. PBO): $-0,1 \pm 0,3$ kg (PBO), $-0,8 \pm 0,3$ kg ($2,5\mu\text{g}$), $-0,7 \pm 0,3$ kg ($5\mu\text{g}$), $-1,4 \pm 0,3$ kg ($7,5\mu\text{g}$), und $-1,8 \pm 0,3$ kg ($10\mu\text{g}$). Das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis war eine dosisabhängige, transiente, leichte bis mittelgradige Übelkeit. Zwei Patienten in der $2,5\mu\text{g}$ EX-Gruppe zeigten leichte oder mittelgradige Hypoglykämien. Bei höheren EX-Dosen traten keine Hypoglykämien auf.

Schlussfolgerung: Diese Daten zeigen, dass Exenatide bei mit Metformin oder Diät/Bewegung behandelten Typ-2-Diabetikern einen dosisabhängigen Effekt auf die BZ-Kontrolle hat. Die retrospektive Analyse des Körpergewichts zeigte einen Gewichtsrückgang, der mit früheren Studien übereinstimmt.

P-224

Variabilität des Oralen Glukosetoleranztests im Rahmen eines prospektiven multizentrischen Screenings auf Diabetes Mellitus bei Patienten mit Zystischer Fibrose

* Müller-Brandes C.⁽¹⁾, Holl R.⁽²⁾, Nastoll M.⁽²⁾, Ballmann M.⁽³⁾

⁽¹⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik I/für die CF-Diabetes-Studiengruppe, Hannover, ⁽²⁾ Universität Ulm, ZIBMT, Ulm, ⁽³⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik I, Hannover

Der Diabetes mellitus bei Patienten mit Zystischer Fibrose (CFRD) zählt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen zu den häufigsten Sonderformen des Diabetes. Er tritt als häufigste Folgeerkrankung im Rahmen der Zystischen Fibrose (CF) auf. Durch seine Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität ist der CFRD die wichtigste Co-Morbidität im Hinblick auf die Lebenserwartung bei CF-Patienten. Trotzdem gehen Meinungen über Art und Ausmaß eines Screenings auseinander. Klinische Symptome, Nüchternblutzucker und HbA_{1c} allein haben sich zur Frühdiagnose nicht bewährt.

Auf Initiative des Mukoviszidose e. V. wurden im Rahmen einer prospektiven Multizenterstudie bei CF-Patienten ≥ 10 Jahre als Screening jährliche orale Glukosetoleranztests (OGTT) nach WHO-Kriterien durchgeführt. Bei Verdacht auf CFRD erfolgte innerhalb von 4–6 Wochen eine Kontrolle, bei gestörter Glukosetoleranz innerhalb von einem halben Jahr.

Bis heute stehen 1734 OGTT von 1084 Patienten (Alter: 10–64 (Median 17) Jahre, 53 % männlich, 47 % weiblich) aus 42 Zentren zur Auswertung zur Verfügung. Im ersten Test zeigten 756 (69,7 %) eine normale (NGT), 70 (6,5 %) eine gestörte Nüchtern- (IFG), 159 (14,7 %) eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) sowie 99 (9,1 %) einen CFRD. Kontrolltests von 63 Diabetikern ergaben nach im Median 1,7 Monaten zu 28,6 % eine NGT, 1,6 % eine IFG, 11,1 % eine IGT und 52,4 % einen CFRD. 91 Patienten mit einer IGT zeigten nach im Median 7,1 Monaten zu 20,7 % einen CFRD, von denen sich 50 % bestätigten. Patienten mit einer NGT (295) bzw. IFG (34) entwickelten nach im Median 12,1 Monaten respektive 12,0 Monaten zu 6,1 % und respektive 2,9 % einen CFRD.

Schlussfolgerung: Der OGTT zeigt bei CF-Patienten eine hohe intraindividuelle Variabilität, die einen Kontrolltest vor Beginn einer antidiabetischen Therapie erforderlich macht. Patienten mit einer IGT entwickeln 3,5-fach häufiger eine diabetische Stoffwechsellaage als Patienten mit einer NGT. Ist nur der Nüch-

ternblutzucker einmalig erhöht, so lässt sich hieraus kein erhöhtes Diabetesrisiko ableiten.

P-225

Häufigkeit einer gestörten Glukosetoleranz bei über 80-jährigen Probanden

* Fischer S.⁽¹⁾, Radke R.⁽²⁾, Lindner J.⁽³⁾, Grässler J.⁽⁴⁾, Schulze J.⁽¹⁾, Julius U.⁽¹⁾, Schwarz P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Klinik III, Endokrinologie, Dresden, ⁽²⁾ Reha-Zentrum Spreewald Burgk, Burgk, ⁽³⁾ Geriatrie-Zentrum Am Küchenwald Krankenhaus, Chemnitz, ⁽⁴⁾ Medizinische Klinik III, Pathobiochemie, Dresden

Fragestellung: Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die Häufigkeit von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei über 80-jährigen Probanden ohne bekannte Glukoseintoleranz zu untersuchen.

Methodik: Wir schlossen 85 Probanden beiderlei Geschlechts (mittlerer BMI $25,4 \text{ kg/m}^2$) in die Untersuchungen ein, die zum Zeitpunkt der Untersuchung 80 Jahre und älter waren. Ausschlusskriterien waren ein Diabetes in der Eigenanamnese sowie bei Verwandten 1. Grades, weiterhin eine katabole Stoffwechselsituation (Tumorleiden) oder das Vorliegen von endokrinen Erkrankungen. Alle Probanden unterzogen sich unter Standardbedingungen einem 75 g oralen Glukosetoleranztest (75 g oGTT). Aufgrund der Ergebnisse des 75 g oGTT wurden die Probanden entsprechend den ADA/WHO-Kriterien in die folgenden Gruppen eingeteilt: Normale Glukosetoleranz (NGT), gestörte Glukosetoleranz (IGT) und Diabetes mellitus Typ 2 (DM2).

Ergebnisse: 32 Probanden (37,6 %) hatten eine NGT und 36 Probanden (42,4 %) eine IGT. Bei 17 Probanden (20 %) war ein Diabetes mellitus Typ 2 nachweisbar, der bisher nicht bekannt war. Zwischen den Probanden der Gruppen mit differenter Glukosetoleranz bestanden keine signifikanten Unterschiede im BMI. Die Plasmaglukosewerte nüchtern und 120 Minuten nach Glukoseaufnahme unterschieden sich signifikant zwischen den Probanden mit NGT ($5,1/6,5 \text{ mmol/l}$), IGT ($5,4/9,0 \text{ mmol/l}$) und DM2 ($6,0/13,4 \text{ mmol/l}$). Während die Insulinspiegel nüchtern und 30 Minuten nach Glukosegabe nicht signifikant differenz waren, lagen die Insulinwerte 120 Minuten nach Glukosegabe bei den Probanden mit IGT und DM2 signifikant höher als bei den Probanden mit NGT.

Schlussfolgerungen: Bei über 80-jährigen Probanden mit bisher nicht bekannter Glukoseintoleranz lag in hohem Maße eine gestörte Glukosetoleranz bzw. ein Diabetes mellitus mit erhöhtem Insulinspiegel unter Belastungsbedingungen vor. In Anbetracht der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung sind deshalb auch bei älteren Personen Untersuchungen zur Variabilität des Kohlenhydratstoffwechsels notwendig.

P-226**Glukose-Abhängigkeit der Insulinsekretion und unveränderte Gegenregulation unter Exenatide (Synthetisches Exendin-4)**

* Degn K.⁽¹⁾, Brock B.⁽¹⁾, Juhl C.⁽¹⁾, Djurhuus C.⁽¹⁾, Grubert C.⁽¹⁾, Han J.⁽²⁾, Love K.⁽²⁾, Simitzi J.⁽²⁾, Nielsen L.⁽²⁾, Schmitz O.⁽¹⁾

⁽¹⁾Aarhus University Hospital, Aarhus, Dänemark, ⁽²⁾Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA

Fragestellung: In dieser Studie wurde die Glukose-abhängige Insulinsekretion und Gegenregulation unter Hypoglykämie in Gegenwart von Exenatide, einem neuen Inkretin-Mimetikum, untersucht.

Material und Methoden: In einer dreifach-blinden Crossover-Studie wurden 12 nüchterne, stoffwechselgesunde Probanden randomisiert und erhielten entweder eine intravenöse Infusion von Exenatide (0,066 pmol/kg/Min) oder Placebo. Während eines 270-minütigen stufenweisen hypoglykämischen Clamp-Experiments (Insulin-Infusion: 0,8 mU/kg/Min) wurde die Plasma-Glukosekonzentration sequentiell auf 5,0 (0–120 Min), 4,0 (120–180 Min), 3,2 (180–240 Min) und 2,7 mmol/L (240–270 Min) eingestellt. Zum Zeitpunkt 270 Min wurde die Insulin-Infusion beendet und die Plasma-Glukosekonzentration auf ~3,2 mmol/L erhöht. Anschließend wurde die Zeit bis zum Erreichen einer Plasma-Glukose-Konzentration von ≥ 4 mmol/L ermittelt. Insulin und gegenregulatorische Hormone wurden während des gesamten Clamps gemessen.

Ergebnisse: Die Glukoseprofile unter Exenatide- und Placebo-Infusion waren deckungsgleich. Unter euglykämischer Hyperinsulinämie waren die Insulin-Sekretionsraten nach Exenatide-Behandlung ~3,5 mal höher als bei Placebo (353 ± 29 vs. 100 ± 29 pmol/L, LS MW \pm SEM). In allen weiteren Clampstufen (≤ 4 mmol/L) waren die Insulin-Sekretionsraten jedoch ähnlich. Glukagon war nach Exenatide-Gabe unter Euglykämie supprimiert und unter Hypoglykämie höher als nach Placebo. Die Plasma-Glukose kehrte bei beiden Behandlungsarmen nach Abschluss der Insulin-Infusion vergleichbar schnell auf die Ausgangswerte zurück. Die Konzentrationen für Kortison, Epinephrine, Noradrenalin und Wachstumshormon waren bei beiden Behandlungsarmen ähnlich. Es gab keine Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse.

Schlussfolgerung: Unter Exenatide-Gabe war die Insulin-Sekretion strikt glukoseabhängig und stoppte sofort nach Absenken des Glukosespiegels auf ≤ 4 mmol/L. Bei induzierter Hypoglykämie unterschied sich die hormonelle Gegenregulation nicht zwischen Exenatide und Placebo.

P-227**Einfluss von Acarbose auf Parameter des Gallensäure- und Cholesterolfstoffwechsels bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern**

* Brämwig S.⁽¹⁾, Lütjohann D.⁽¹⁾, Sudhop T.⁽¹⁾, Berthold H.⁽¹⁾, von Bergmann K.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Einrichtungen der Universität Bonn, Abteilung für Klinische Pharmakologie, Bonn

Fragestellung: Die Therapie mit Acarbose vermindert die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (Chiasson et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurde der Effekt des α -Glukosidasehem-

mers Acarbose auf den Gallensäure(GS)- und Cholesterolfstoffwechsel bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern untersucht.

Material und Methoden: In die multizentrische doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie wurden 31 Typ-2-Diabetiker mit Hypercholesterolämie (62 ± 8 Jahre; HbA_{1c} : $7,8 \pm 0,9$ %; Body Mass Index: $30,2 \pm 4,4$ kg/m²) eingeschlossen. Die Patienten wurden 16 Wochen mit Acarbose (Glucobay®, 300 mg t. i. d.) bzw. Placebo behandelt. Die Bestimmung der Serumlipoproteine erfolgte enzymatisch. Die GS- und Cholesterolsynthese sowie Cholesterolfabsorption wurde mit der „fecal balance“ und „double stable isotope feeding“-Methode gemessen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Wilcoxon Signed Rank Test ermittelt.

Ergebnisse: In der Acarbosegruppe verbesserte sich das durchschnittliche HbA_{1c} ($7,8 \pm 0,3$ % vs. $7,2 \pm 0,2$ %, $p=0,017$) und die postprandiale Blutzuckerkonzentration (203 ± 14 vs. 175 ± 12 mg/dl, $p=0,013$). Die LDL-Cholesterolf- und Apo-B-Konzentration nahmen signifikant zu (149 ± 8 vs. 171 ± 8 mg/dl bzw. 108 ± 6 vs. 118 ± 6 mg/dl, $p < 0,05$). Die mittlere GS-Synthese betrug vor Behandlung $5,1 \pm 0,9$ mg/kg/d in der Placebo- und $4,8 \pm 0,5$ mg/kg/d in der Acarbosegruppe. Unter Therapie stieg die GS-Synthese in beiden Gruppen (Placebo: $6,0 \pm 0,9$ mg/kg/d, Acarbose: $5,6 \pm 1,0$ mg/kg/d). Ein signifikanter Anstieg der Cholestanol-Konzentration ($p=0,006$) und der Cholestanol zu Cholesterolf-Ratio ($p=0,034$) wurde in der Acarbosegruppe beobachtet. Die Cholesterolfsynthese (Placebo: $16,5 \pm 2$ vs. 19 ± 3 mg/kg/d; Acarbose: $14,6 \pm 1$ vs. $13,9 \pm 1$ mg/kg/d) und die Cholesterolfabsorption (Placebo: 48 ± 3 vs. 52 ± 3 %; Acarbose: $52,6 \pm 4$ vs. 55 ± 3 %) blieben unverändert.

Schlussfolgerung: Bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern mit Hypercholesterolfämie hat Acarbose keinen Einfluss auf die Gallensäuresynthese. Auch die Cholesterolfsynthese und -absorption werden nicht beeinflusst.

P-228**Glukose-Stoffwechselabklärung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris-Symptomatik und diagnostischer Koronarangiographie**

* Sourij H.⁽¹⁾, Stoschitzky K.⁽²⁾, Roth M.⁽³⁾, Klein W.⁽²⁾, Wascher T. C.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Universitätsklinik Graz, Diabetesambulanz, Graz, ⁽²⁾Medizinische Universitätsklinik Graz, Kardiologie, Graz, ⁽³⁾LKH Deutschlandsberg

Fragestellung: Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigen eine hohe Prävalenz von nicht diagnostiziertem Typ-2-Diabetes bzw. gestörter Glukosetoleranz (IGT). Ziel unserer Untersuchung war es, bisher nicht vorliegende Daten zur Glukosepathologie bei Patienten mit Angina pectoris, die einer elektiven Koronarangiographie (CA) zur Abklärung einer KHK unterzogen wurden, zu erheben.

Material und Methoden: 160 konsekutive Patienten (106 Männer, mittleres Alter 65 ± 10 Jahre) wurden erfasst. Alle Patienten, bis auf jene mit bereits bekanntem DM, wurden einem oGTT mit 75 g Glukose unterzogen. Häufigkeiten wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert (Signifikanzniveau $p < 0,05$). Relative Risiken wurden mit 95 % Vertrauensbereichen berechnet. ROC Analysen zur Prädiktion aus dem Nüchternblutzucker(NBZ).

Ergebnisse: Von den 160 Patienten hatten 51 (32 %, 95 %-CI 23–42 %) einen bekannten DM, 31 (19 %, 12–28 %) einen DM nach oGTT, 33 (21 %, 13–30 %) waren IGT-Patienten und nur 45 (28 %, 19–38 %) waren Glukosestoffwechselgesunde (GSG).

Bekannte Diabetiker zeigten ein signifikant höheres Risiko für eine KHK (RR 1.61, 95 %-CI 1.16–2.14), so wie sich auch ein signifikant erhöhtes KHK-Risiko bei Diabetikern nach oGTT und IGT-Patienten (beide Gruppen zusammengefasst) (RR 1.47, 95 %-CI 1.06–2.05) fand, immer in Bezug auf die GSG. Die relativen Risiken für eine Mehrgefäß-KHK lagen bei bekannten DM bei 1.93 (95 %-CI 1.23–3.06), bei DM nach oGTT und IGT-Patienten bei 1.41 (0.87–2.38) – GSG dienten wieder als Referenz.

Aus dem NBZ ließe sich (Spezifität 0.68, Sensitivität 0.64) ein nicht bekannter DM (Fläche 0.66, $p=0.01$) nicht jedoch IGT&DM vorhersagen.

Schlussfolgerung: Unter Patienten mit diagnostischer CA findet sich ein hoher Anteil mit nicht bekanntem DM oder IGT. Nur 28 % zeigen einen normalen Glukosestoffwechsel. Das Ausmaß der KHK ist positiv mit dem Vorliegen einer Glukosepathologie assoziiert. Diese Daten legen zwingend nahe, dass jeder Patient ohne bekannten DM aus Anlass einer CA auch einem oGTT unterzogen werden sollte.

Varia

P-229

Einfluss von Pioglitazon auf die Insulinresistenz, β -Zellsekretionsstörung und kardiovaskuläre Risikomarker im Vergleich zu Glimiperid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

* Pfützner A.⁽¹⁾, Langenfeld M.⁽¹⁾, Butzer R.⁽¹⁾, Hohberg C.⁽¹⁾, Löbig M.⁽¹⁾, Lübben G.⁽²⁾, Konrad T.⁽³⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾IKFE, Mainz, ⁽²⁾Takeda Pharma, Aachen, ⁽³⁾Institut für Stoffwechselforschung, Frankfurt

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes korrelieren Insulinresistenz und β -Zellsekretionsstörung mit dem kardiovaskulären Risiko. Die vorliegende prospektive randomisierte Vergleichsstudie vergleicht den Effekt einer Monotherapie mit 45 mg Pioglitazon (P) vs. optimierter Glimiperid-Monotherapie (1–6 mg, G) auf Insulinresistenz (HOMA-Score, IRIS-II-Score, erhöhtes intaktes Proinsulin), β -Zellsekretion (Insulin, intaktes Proinsulin) und kardiovaskuläre Risikomarker (Lipidprofil, Adiponektin, Resistin, sCRP, PAI, Fibrinogen). Die vollständigen Datensätze von zunächst 83 Patienten (33 Frauen, 50 Männer, Alter (MW \pm STD): 62 \pm 9 Jahre, Diabetesdauer 7 \pm 7 Jahre, HbA_{1c}: 7,4 \pm 0,8 %, P-Arm: 42 Pt., G-Arm: 41 Pt.) gingen in diese Analyse ein. In beiden Behandlungsarmen fand sich eine signifikante Verbesserung der HbA_{1c}-Werte (Endpunkt: HbA_{1c}: P: 6,9 \pm 1,0 %, G: 6,8 \pm 0,6 %, n. s.). Die Anzahl der Patienten zu Beginn und Ende der Studie mit Insulinresistenz betrug nach HOMA (Score > 2 = resistent) unter P 91 % und 83 % und unter G 93 % und 90 %. Die gleiche Auswertung für intaktes Proinsulin (resistent \geq 10 pmol/l) ergab für P 67 % und 38 % und für G 76 % und 68 % (P vs. G am Endpunkt: p < 0,05). Signifikante Verbesserungen unter P vs. G wurden hinsichtlich Nüchtern-glukose (P: -23 \pm 33 vs. G: -8 \pm 21 mg/dl, p < 0,05), intaktem Proinsulin (P: -8 \pm 12 vs. G: -3 \pm 9 pmol/l, p < 0,05), Adiponektin (10,2 \pm 7,0 vs. 0,8 \pm 2,4 mg/l, p < 0,001), Freie Fettsäuren (-0,9 \pm 0,27 vs. 0,05 \pm 0,20 mg/dl p < 0,01), HDL (7 \pm 6 vs. 1 \pm 6 mg/dl, p < 0,001), Resistin (-0,04 \pm 0,14 vs. 0,02 \pm 0,14 ng/ml, p < 0,05), und Insulin (-0,2 \pm 7,0 vs. 0,7 \pm 2,6 μ U/ml, p < 0,001) beobachtet. Tendenzielle Verbesserungen unter P vs. G zeigten sich für PAI, sCRP, LDL, Triglyzeride und Fibrinogen. Im Endpunktvergleich zu Glimiperid fanden sich unter einer Monotherapie mit Pioglitazon signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Insulinresistenz, β -Zellfunktion und bei den untersuchten kardiovaskulären Risikoparametern.

P-230

Entwicklung eines mathematischen Modells für den Glukose-/Insulin-Stoffwechsel des Typ-2-Diabetes

* Anthopoulos L.⁽¹⁾, Heinke P.⁽¹⁾, Augstein P.⁽¹⁾, Salzsieder E.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Diabetes ‚Gerhardt Katsch‘, Karlsruhe

Fragestellung: Das KADIS® Simulationsprogramm ermöglicht die individuelle Insulindosisanpassung anhand von Selbstkontrolldaten und erlaubt die Berechnung des Blutzuckertagesprofils

bei Typ-1-Diabetes. Es war die Frage zu klären, ob dieses etablierte mathematische Modell der Glukose/Insulin-Stoffwechselkinetik erweitert und auf die Stoffwechselkinetik bei Typ-2-Diabetes angewendet werden kann.

Material und Methoden: Das angewandte mathematische Modell basiert auf einer kybernetischen Beschreibung des Glukose-/Insulin-Stoffwechsels und wurde als ein gekoppeltes Differentialgleichungssystem mit individuell abhängigen Parametern formuliert. Die Verifizierung des Modells erfolgte durch Untersuchung der Dynamik des Systems. Dazu wurden zunächst die Stabilität des Systems untersucht und danach die Insulinwerte in Abhängigkeit von den Glukosewerten analytisch formuliert. Die theoretischen Aussagen wurden in einer tierexperimentellen Studie an 8 spontandiabetischen fa/fa Zucker-Ratten überprüft. Zum Zeitpunkt 0 wurden den Tieren 500 mg/kg Glukose plus 250 mE/ml Insulin i. v. injiziert. Plasma-Glukose- und Insulinspiegel wurden in nicht äquidistanten Zeitpunkten von -20 bis 120 min gemessen und die Wirkung der Reglerparameter auf die Glukose- und Insulinverlaufskurven bestimmt.

Ergebnisse: Das untersuchte System erwies sich als stabil. Die aus den experimentellen Daten gemäß des Modells erhaltenen Verlaufskurven der Glukose- und Insulinkonzentrationen zeigten eine gute Anpassung an die beobachteten Werte. Unter Variation der Reglerparameter konnten die Glukose- und Insulinverlaufskurven in jedem Einzelfall mittels des Modells simuliert werden. Die erhaltenen Kurven waren in Übereinstimmung mit den physiologischen Erwartungen.

Schlussfolgerung: Mit dem entwickelten Modell gelingt in zeitlich begrenzten Testsituationen die Beschreibung des Glukose-/Insulin-Stoffwechsels beim Typ-2-Diabetes. Die Anwendbarkeit auf einen Zeitraum von 24 Stunden muss in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

P-231

Einfluss von Atorvastatin vs. Fenofibrat auf die Ghrelin-Konzentration bei Typ-2-Diabetikern mit gemischter Hyperlipoproteinämie

* Otto C.⁽¹⁾, Otto B.⁽²⁾, Frost R.⁽¹⁾, Geiss H.⁽¹⁾, Heldwein W.⁽²⁾, Parhofer K.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik 2 – Großhadern, München,

⁽²⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik – Innenstadt, München

Fragestellung: Das kürzlich entdeckte Hormon Ghrelin wird vom Magen sezerniert und erhöht die Nahrungsaufnahme über eine Stimulation von Ghrelin-Rezeptoren im Hypothalamus. Da niedrige Plasma-Ghrelin-Konzentrationen mit einer verstärkten Insulinresistenz und einem Auftreten des Typ 2-Diabetes assoziiert sind, war das Ziel dieser Studie zu untersuchen, ob die beobachtete Verminderung der Insulinresistenz unter lipidsen-

kender Therapie mit Statinen durch einen Anstieg der Ghrelinkonzentration bedingt ist.

Material und Methoden: Wir untersuchten 13 Patienten (5 Männer, 8 Frauen, Alter $60,0 \pm 6,8$ Jahre, Body-mass-Index $30,0 \pm 3,0$ kg/m²) mit einem Typ-2-Diabetes und gemischter Hyperlipoproteinämie und führten eine randomisierte Cross-over-Studie mit Atorvastatin (10 mg/d) und Fenofibrat (200 mg/d) durch, jeweils für 6 Wochen (unterbrochen durch eine 6-wöchige Auswaschphase). Die Ghrelin-Konzentration wurde vor und nach Fenofibrat bzw. Atorvastatin mit einem kommerziellen Radioimmunoassay gemessen (Phoenix Pharmaceuticals, Mountain View, CA, USA).

Ergebnisse: Während der Untersuchung kam es zu keinen Änderungen des Gewichts oder der Diät. Die Lipide verbesserten sich unter beiden Therapien wie kürzlich publiziert (Am J Cardiol 2001; 87:44–48; Atorvastatin: Chol -24 %, LDL-C -29 %, Triglyceride -4 %, HDL-C +10 %; Fenofibrat: Chol -16 %, LDL-C -11 %, Triglyceride -39 %, HDL-C +11 %). Die Ghrelin-Konzentrationen zeigten sich unverändert unter Atorvastatin (462 ± 84 pg/ml vor bzw. 464 ± 102 pg/ml nach Atorvastatin, n. s.) und unter Fenofibrat (454 ± 85 pg/ml vor bzw. 529 ± 266 pg/ml nach Fenofibrat, n. s.). Auch zwischen den beiden Behandlungsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Ghrelin-Spiegel.

Schlussfolgerung: Bei Typ-2-Diabetikern mit einer gemischten Hyperlipoproteinämie hatten weder Atorvastatin noch Fenofibrat einen signifikanten Einfluss auf die Ghrelin-Spiegel. Somit scheint die berichtete Verbesserung der Insulinresistenz unter Statintherapie unabhängig von einer Änderung der Ghrelinkonzentration zu sein.

P-232

Algorithmus für eine rückgekoppelte Insulininfusion führt sicher zu rascher und anhaltender Normoglykämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

* El-Ouaghli A.⁽¹⁾, Fehse F.⁽¹⁾, Kunze M.⁽¹⁾, Rehring E.⁽¹⁾, Nauck M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Diabeteszentrum, Bad Lauterberg

Fragestellung: Es sollte ein Insulininfusions-Algorithmus evaluiert werden, mit dem bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gefahrlos Normoglykämie erreicht und gehalten werden kann. Dies könnte helfen, den individuellen Insulinbedarf abzuschätzen und die Zeit für die Insulin-Dosis-Titration abzukürzen.

Material und Methoden: 12 Patienten mit Typ-2-Diabetes (Alter 58 ± 8 J., BMI $32,8 \pm 5,3$ kg/m², Nüchtern-Plasma-Glukose 222 ± 57 mg/dl, HbA_{1c} $10,7 \pm 1,6$ %, Diabetes Dauer 9 ± 5 J., $9/3$ w/m) wurden evaluiert. Insulin und orale Antidiabetika wurden am Vorabend abgesetzt und ab Mitternacht wurde gefastet. Die Insulininfusion begann um 8:00 Uhr mit 1 mU/kg/min. Glukose wurde alle 30 min gemessen, um die Insulininfusionsrate (IIR) anzupassen. Der Algorithmus verwendet relative Änderungen (%) der IIR entsprechend der Differenz vom Glukosezielbereich (70–120 mg/dl) und der Glukoseänderungsrate der letzten 30 min. Serum-Insulin wurde alle 60 min gemessen.

Ergebnisse: Der Glukosezielbereich wurde innerhalb von $2,6 \pm 0,8$ h erreicht. Die niedrigste Glukose lag nach $3,7 \pm 1,0$ h

bei 64 ± 13 mg/dl (Bereich: 40–82 mg/dl). Nur ein Teilnehmer hatte zwei konsekutive Werte unter 50 mg/dl. Die Glukose wurde $3,0 \pm 0,8$ h im Gleichgewicht bei 87 ± 7 mg/dl (CV $7,1 \pm 4,3$ %) gehalten. Die maximale IIR ($2,9 \pm 1,5$ U/kg/min) war nach $1,7 \pm 0,9$ h erforderlich. Die Gleichgewichts-IIR ($0,47 \pm 0,35$ U/kg/min) wurde nach $4,0 \pm 1,3$ h erreicht. Das Insulin lag initial bei $17,9 \pm 10,6$ mU/l. Das maximale Insulin ($288,3 \pm 205,0$ mU/l) wurde mit Erreichen des Glukosezielbereichs ($2,5 \pm 0,8$ h) gemessen. Das Gleichgewicht lag nach $4,5 \pm 1,0$ h bei $46,8 \pm 32,9$ mU/l (Bereich: 4,6–115,5 mU/l; CV $13,5 \pm 9,2$ %) und wurde für weitere $2,3 \pm 1,1$ h ohne Änderung der IIR gehalten.

Schlussfolgerung: Der vorgestellte Algorithmus ist in der Lage, Insulininfusionen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Nüchternhyperglykämie so zu steuern, dass schnell und sicher eine Normoglykämie erreicht und gehalten wird. Die Methodik eignet sich zu einer schnellen Glukose-Normalisierung und könnte helfen, rasch den individuellen Insulinbedarf abzuschätzen.

P-233

Power- und Outcomeanalyse klinischer Studien zum Typ-2-Diabetes in der ayurvedischen Medizin

* Kessler C.⁽¹⁾, Doering T.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Hochschule Hannover, Allgemeinmedizin, Hannover

Fragestellung: Ausgangspunkt dieser Arbeit war eine Power- und Outcomeanalyse zur Evidenzlage der im Rahmen eines systematischen Reviews in den gängigen biomedizinischen und alternativ-/komplementärmedizinischen Datenbanken gefundenen Studien von Phytotherapieverfahren des Typ-2-Diabetes im Ayurveda. Ziel war ayurvedische Interventionen auf ihre Wirksamkeit und ihren möglichen Nutzen in der Allgemeinmedizin hin zu untersuchen.

Material und Methoden: Einschlusskriterien für Studien waren: Mindestanforderungen der EbM und Messung der gängigen Messparameter Nüchternglukose, postprandiale Glukose und HbA_{1c} vor und nach der Behandlung. Bestimmt wurden Prä- und Postinterventionsmittelwerte, Differenz der Mittelwerte und Standardabweichungen. Zur Poweranalyse ($P > 80$ %, $\alpha \leq 0,05$) wurde der 2 Sample t-Test bzw. der Mann-Whitney U Test verwendet. Berechnungen wurden mit PASS/NCSS-2001 durchgeführt.

Ergebnisse: Die Differenz der Mittelwerte (Prä- und Postbehandlung) von Nüchternglukose lag im Phytotherapiearm im Durchschnitt bei einer Senkung um 42 mg/dl, im Vergleichsarm um 13 mg/dl. Die Differenz der Mittelwerte des HbA_{1c} wurde im Phytotherapiearm um durchschnittlich 2,88 % gesenkt, im Vergleichsarm um 0,3 %. Der Phytotherapiearm war im Mittelwert um 70 % besser als der Vergleichsarm. Die Power war in 77 % der Studien besser als 80 % und in 66 % sogar besser als 90 %. Für einige Pflanzen, wie beispielsweise Coccinia indica, Gymnema sylvestre und Trigonella foenum graecum, existiert bereits eine beachtliche Anzahl an randomisierten Studien, die eine entsprechende EbM-Eingruppierung erlauben.

Schlussfolgerung: Die Power ayurvedischer Studien, sowie der Outcome der verschiedenen Phytotherapieverfahren des Typ-2-Diabetes ist in der Mehrzahl signifikant. Bei mehr als 45 verschiedenen Behandlungsformen des Typ-2-Diabetes ist jedoch

die Anzahl der randomisierten, klinischen Studien pro Verfahren für eine abschließende Bewertung nach EbM noch zu gering. Die jetzige Datenlage rechtfertigt weitere Studien, die die Kriterien der „guten klinischen und statistischen Praxis“ erfüllen müssen.

P-234

OGTT-derived measures of insulin sensitivity may be confounded by factors other than insulin sensitivity

* Hücking K.⁽¹⁾, Watanabe R.⁽¹⁾, Bergman R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ University of Southern California, Department of Physiology, Los Angeles

Background: OGTT-indices are used in a growing number of clinical, epidemiologic, and genetic studies and recommendations for clinical care and public health policy are relying upon results from these studies.

Aim: The aim of the present study was to determine the accuracy with which OGTT-derived indices reflect changes in insulin sensitivity (SI) and whether the impact of changes in other metabolic factors i.e. glucose absorption and B-cell function confound OGTT-indices.

Methods: A validated mathematical model was employed to predict excursions of plasma glucose and insulin after a 75 g oral glucose load in the normal state and imposing isolated 50 % increases or reductions in 1) SI, 2) beta-cell function and 3) glucose absorption. Based on the model predictions indices of insulin sensitivity (Matsuda-index, Stumvoll-index, Gutt-index and OGIS120) were calculated. Results: The OGTT insulin and glucose data simulated for normal glucose tolerant subjects closely matched published data ($r^2 = 0.96$ and $r^2 = 0.98$, respectively). An isolated 50 % reduction or increase in SI alone caused only minor changes in OGTT-derived insulin sensitivity indices ($-8,9 \pm 0,56$ % and $4,4 \pm 0,54$ %, respectively). In contrast, alterations in beta-cell function without changes in SI paradoxically resulted in considerably higher ($28,4 \pm 1,2$ %, 50 % reduction in beta-cell sensitivity) or lower ($-16,5 \pm 1,1$ %, 50 % increase in beta-cell sensitivity) indices of insulin sensitivity. A simulated 50 % reduction in glucose absorption induced a $21,4 \pm 0,6$ % increase in OGTT-derived SI values.

Conclusion: These results suggest that caution is required for the interpretation of differences in OGTT-derived values of insulin sensitivity. Variation in factors other than insulin sensitivity has greater effects on glucose and insulin patterns during an OGTT. These changes may be greater determinants of insulin sensitivity values from the OGTT.

P-235

Isolierung und Charakterisierung eines neuartigen GLUT4-bindenden Proteins

Lisinski I.⁽¹⁾, Matsumoto H.⁽²⁾, Cushman S.⁽²⁾, *Al-Hasani H.⁽³⁾

⁽¹⁾ Universität zu Köln, Institut für Biochemie, Köln, ⁽²⁾ National Institutes of Health, EDMNS/DB/NIDDK, Bethesda, USA, ⁽³⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Pharmakologie, Potsdam

Den Hauptbeitrag für die insulinabhängige Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe liefert die Glukosetransporter-Isoform GLUT4; die Regulation der GLUT4-Transportaktivität erfolgt dabei über eine reversible Umverteilung (Translokation) von

GLUT4 vom Zellinneren zur Plasmamembran durch gesteuerten Vesikeltransport.

Fragestellung. Es sollten bisher unbekannte regulatorische Elemente des GLUT4-vermittelten Glukosetransports identifiziert werden. **METHODIK:** Eine cDNA-Bank aus Ratten-Adipocyten wurde hergestellt und unter Verwendung des Hefe-Two-Hybrid-Systems nach Interaktionspartnern von GLUT4 durchsucht.

Ergebnisse: Es wurde ein neuartiges 49kDa Protein (p49) isoliert, das in vitro und in vivo an GLUT4 bindet. P49 besitzt drei N-terminale Coiled-coil-Domänen und zeigt Sequenzhomologie zu Uso1 p, einem vesikulären Golgi-ER-Adaptorprotein aus *S. cerevisiae*. Konfokalmikroskopische Untersuchungen von Adipocyten zeigen eine perinukleäre Kolo-kalisation von p49 und GLUT4. Darüber hinaus findet sich eine deutliche Überlappung von p49 mit dem ER-Marker Calnexin. Die Überexpression von p49 oder der GLUT4-bindenden Domäne von p49 in Fettzellen inhibiert spezifisch die Zelloberflächenexpression eines koexprimierten, epitopmarkierten GLUT4-Reporterproteins (HA-GLUT4). Kinetische Untersuchungen der HA-GLUT4-Proteinsynthese weisen auf eine mögliche Rolle von p49 in der Synthese/Prozessierung von GLUT4 hin.

Schlussfolgerung: Demnach könnte es sich bei p49 um einen an der GLUT4-Biosynthese/Sortierung beteiligten Kofaktor handeln, der an der Pathogenese insulinresistenter Zustände beteiligt ist.

P-236

Wird Patientenblut bei Raumtemperatur gelagert, so kann daraus bis zu 7 Tage nach Blutentnahme zuverlässig der HbA_{1c}-Wert gemessen werden

* Sämman A.⁽¹⁾, Seeliger S.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾, Schmidt D.⁽²⁾, Kouprianova E.⁽²⁾

⁽¹⁾ Klinik für Innere Medizin III, FSU, Diabetologie, Jena, ⁽²⁾ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, FSU, Jena

Fragestellung: Der überwiegende Anteil an Patienten mit Typ-2-Diabetes wird durch den Hausarzt betreut. Die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes erfolgt zumeist im medizinischen Laboratorium, weshalb ein Probenversand durchgeführt werden muss. Untersucht werden soll, wie lange eine zuverlässige Messung des HbA_{1c}-Wertes aus EDTA-Blut, welches bei Raumtemperatur gelagert wird, möglich ist.

Material und Methoden: Drei Patientenproben (EDTA-Blut), und zwei Kontrollen (Lyphocheck® Diabetes Control Level 1 und 2 der Firma Biorad) wurden täglich in unserem medizinischen Labor mit einem Tosoh G7 gemessen. Die Lagerung der Proben erfolgte bei Raumtemperatur (19,5 °C). Die Hämolyse wurden täglich frisch aus den genannten Proben und Kontrollen hergestellt. Die täglichen Qualitätskontrollen erfolgten entsprechend den Angaben des Herstellers im Rahmen des Routinebetriebes.

Ergebnisse: Tag 1: (HbA_{1c} Kontrolle 1: 4,9 %, Kontrolle 2: 10,8 %, HbA_{1c} Patientenprobe 1: 5,6 %, 2: 7,1 %, 3: 8,5 %, Tag 2: (HbA_{1c} Kontrolle 1: 5,0 %, Kontrolle 2: 10,9 %, HbA_{1c} Patientenprobe 1: 5,7 %, 2: 7,1 %, 3: 8,3 %, Tag 3: (HbA_{1c} Kontrolle 1: 5,0 %, Kontrolle 2: 10,9 %, HbA_{1c} Patientenprobe 1: 5,9 %, 2: 7,2 %, 3: 8,4 %, Tag 4: (HbA_{1c} Kontrolle 1: 4,9 %, Kontrolle

2: 10,4 %, HbA_{1c} Patientenprobe 1: 5,5 %, 2: 6,9 %, 3: 8,1 %, Tag 5: (HbA_{1c} Kontrolle 1: 4,9 %, Kontrolle 2: 10,8 %, HbA_{1c} Patientenprobe 1: 5,8 %, 2: 7,2 %, 3: 8,4 %, Tag 8: (HbA_{1c} Kontrolle 1: 4,9 %, Kontrolle 2: 10,8 %, HbA_{1c} Patientenprobe 1: 5,8 %, 2: 7,3 %, 3: 8,5 %.

Schlussfolgerung: Die verwendeten Patientenblutproben (EDTA-Blut) deckten den therapeutisch relevanten Bereich (HbA_{1c} 6,0 bis 9,0 %) ab und waren über den Verlauf von einer Woche bei Raumtemperatur genügend stabil, um HbA_{1c}-Messungen mit klinisch ausreichender Genauigkeit durchführen zu können.

P-237

Erhöhtes Plasma-Laktat: ein Prädiktor für Gewichtsabnahme bei Typ-2-Diabetes

Hubold C.⁽¹⁾, Meier S.⁽²⁾, Marxsen A.⁽¹⁾, Schweiger U.⁽²⁾, Fehm H.⁽¹⁾, Peters A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum SH, Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck,

⁽²⁾ Universitätsklinikum SH, Campus Lübeck, Klinik für Psychiatrie, Lübeck

Die Gewichtsabnahme hat in der Therapie des Typ-2-Diabetes höchste Priorität. Gewicht und Nahrungsaufnahme werden durch zentralnervöse Regelzentren in Abhängigkeit des Energiebedarfs gesteuert. Neben Glukose ist Laktat als alternatives Energiesubstrat für das Gehirn bekannt. Eine Infusion von Laktat supprimiert im Tierexperiment die Nahrungsaufnahme.

Fragestellung: Wir hypothesierten daher, dass erhöhtes Laktat als alternatives Substrat den Energiebedarf des Gehirns senken kann, so dass ein geringerer Appetit und eine Gewichtsabnahme resultieren.

Material und Methoden: Wir untersuchten in einer Kohortenstudie den Zusammenhang von Hungergefühl und Körpergewichtsentwicklung bei 137 Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Ergebnisse: Bei Patienten mit erhöhtem Plasma-Laktat war das postprandiale Hungergefühl weniger stark ausgeprägt ($R = -0,244$, $P = 0,012$). Außerdem sagte ein erhöhtes Plasma-Laktat eine verminderte Gewichtszunahme über den Zeitraum von 2 Jahren vorher: Patienten mit einem Plasma-Laktat-Spiegel $> 2,4$ mmol/l nahmen 2,3 kg weniger Gewicht zu als Patienten mit normalen Plasma-Laktatwerten ($P = 0,015$). Nikotinabusus war ein weiterer negativer Prädiktor für eine Gewichtszunahme ($P = 0,01$). Leptin, Insulin, Glukose, HbA_{1c} und Cortisol hatten keinen prädiktiven Wert.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse unterstützen die Vorstellung, dass ein erhöhtes Laktat-Angebot an das Gehirn dessen Energiebedarf so weit decken kann, dass die Aktivierung zentralnervöser Zentren der Appetitregulation abnimmt und eine Gewichtsabnahme erleichtert wird.

P-238

Präprandiale Insulindosisfindung bei Typ-2-Diabetikern (T2D) mittels eines kontinuierlichen Glukose-Monitoring-Systems (CGMS) zusätzlich zur Laborbestimmung des Blutzuckers

* Siegmund T.⁽¹⁾, Schumm-Draeger P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Krankenhaus München Bogenhausen, 3. Med. Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München

Fragestellung: Die ICT ist der Goldstandard zur Erlangung einer optimalen Stoffwechsel(SW)kontrolle bei T2D. Studiendaten belegen die Notwendigkeit postprandiale(pp) Blutzucker(BZ)-spitzen zu vermindern, um das kardiovaskuläre(CV)-Risiko zu reduzieren. Empfehlungen zur Anpassung mahlzeitenbezogener Insulin(I)-Dosen beruhen häufig auf klinischen Erfahrungen (Kohlehydrat(KH)-unabhängige = fixe versus KH angepasste präprandiale(präpr.) I-Gaben).

Die Pilotstudie beleuchtet BZ-Verläufe nach unterschiedlicher KH-Belastung mit jeweils fixer präpr. I-Dosis sowie BZ-Verläufe nach Applikation von KH-angepasster I-Dosis.

Material und Methoden: T2D (n=8; durchschnittlich (m) 53,2 Jahre; Diabetesdauer 3–6 Jahre; m BMI 27,8 kg/m²; m nüchtern C-Peptid 1,03 ng/dl; GAD-AK neg.) mit insuffizienter antidiabetischer SW-Einstellung unter OAD's (m HbA_{1c} 7,4 %) wurden untersucht.

Bei Beginn der ICT wurde zunächst I Lispro für ein Frühstück von 3 Broteinheiten(BE) (36 gr. KH) titriert, um einen optimalen BZ-Verlauf zu erhalten (Ziele: BZ nüchtern < 110 mg/dl, BZ 4 h nach dem Essen < 110 mg/dl, BZ 2 h pp < 160 mg/dl). Am Folgetag ein Frühstück mit 2 BE, danach 5 BE jeweils mit der für das 3 BE Frühstück titrierten fixen I-Dosis. Am 4. Tag dann ein Frühstück mit 5 BE mit angepasster I-Dosierung.

Zusätzlich zur BZ-Labor(L)messung wurde ein CGMS (Mini-med) verwendet, um die BZ-Verläufe unter den verschiedenen KH-Belastungen/I-Dosierungen verfolgen zu können.

Ergebnisse: BZ-Verlaufswerte(mg/dl) in der Reihenfolge: BZ nüchtern (L), BZ 60 min pp (L), BZ 120 min pp (L), max. pp BZ (CGMS), BZ 240 min pp (L) für die jeweiligen KH-Belastungen: 3BE mit fixer I-Dosis: 117,166,167,182,106
2BE mit fixer I-Dosis: 122,137,130,139,78,
5BE mit fixer I-Dosis: 112,176,205,232,122
5BE mit angepasster I-Dosis: 121,158,164,177,114

Schlussfolgerung: T2D profitieren von KH angepassten präpr. I-Dosen insbesondere in Hinsicht auf pp BZ-Spitzen, die einen Hauptrisikofaktor für CV-Ereignisse darstellen. Das CGMS ist ein hervorragendes Mittel zur Detektierung tatsächlicher maximaler pp BZ-Spitzen, die häufig bei Routinemessungen unerkannt bleiben.

Pädiatrie III

P-239

Evans-Syndrom bei einem 13-jährigen Jungen mit Diabetes mellitus Typ 1 – was ist die optimale Therapie?

* Ludwig C.⁽¹⁾, Häfele H.⁽¹⁾, Ries M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum Memmingen, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Memmingen

Hintergrund: Es ist bekannt, dass bei Diabetes mellitus weitere Autoimmunerkrankungen gehäuft auftreten. Hämatologische Begleiterkrankungen wurden im Kindesalter selten beschrieben. Beim Evans-Syndrom liegt eine autoimmunhämolytische Anämie, Thrombozytopenie und gelegentlich auch Neutropenie vor. Wir berichten über einen Jungen mit Diabetes mellitus und Evans-Syndrom.

Fallbericht: Bei dem Patienten wurde mit 6½ Jahren ein Diabetes mellitus Typ 1 diagnostiziert und eine ICT begonnen. 3 Jahre später fielen eine ausgeprägte Thrombozytopenie (1000/µl) und eine leichte Neutropenie auf. Virusinfektionen und maligne Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Bei Verdacht auf eine akute ITP erhielt der Patient in der Akutphase Immunglobuline und Thrombozytenkonzentrate. Nach einem 2 Jahre langen beschwerdefreien Intervall stellte sich der Patient erneut mit petechialen Hauteinblutungen vor. Bei ausgeprägter zyklischer Thrombozytopenie und Neutropenie mit Nachweis thrombozytärer sowie granulozytärer Antikörper und milder Anämie (Coombs-Test positiv) wurde nun ein Evans-Syndrom diagnostiziert. Die Therapie besteht derzeit aus Immunglobulingaben in Abhängigkeit der Thrombozytenwerte. Fazit: In der Literatur sind nur vereinzelt Fälle mit Evans-Syndrom bei Diabetikern beschrieben. Der Verlauf ist chronisch rezidivierend und therapeutisch schwer angebar. Immunglobulingaben haben keinen dauerhaften Effekt. Eine alternative Therapie mit Steroiden würde die Diabetestherapie erschweren und stellt auch aufgrund der weiteren Nebenwirkungen keine Langzeitalternative dar. Eine Splenektomie ist bei chronischem Verlauf zu erwägen, jedoch mit einer hohen Rezidivrate verbunden. Über Therapieerfolge mit Cyclosporin A bei refraktärer Erkrankung liegen einzelne Fallberichte vor. Unklar ist jedoch, ob im Kindesalter die ungünstige Prognose einen frühzeitigen Einsatz von Immunsuppressiva wie Cyclosporin A rechtfertigt.

P-240

Langfristige Verbesserung des Stoffwechsels und der Kosten durch telemedizinische Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ-1

* Renner R.⁽¹⁾, Neese M.⁽²⁾, Arras-Friederich C.⁽³⁾

⁽¹⁾ Internistische Praxis, München, ⁽²⁾ AOK – Die Gesundheitskasse in Rheinland-Pfalz, Direktion Stabsstelle Gesundheitspolitik, Eisenberg, ⁽³⁾ Roche Diagnostics GmbH, Projektmanagement Diabetes, Mannheim

Fragestellung: Eine langfristig gute Glukoseregulation ist bei Kindern mit einem Diabetes mellitus Typ-1 nur mit großem Auf-

wand zu erreichen. Dies ist besonders in ländlichen Regionen von Bedeutung, in denen diabetologisch-pädiatrische Ärzte nicht ausreichend zur Verfügung stehen. In einem Modellprojekt wurde untersucht, ob mit Hilfe der Telemedizin Kinder und Jugendliche besser mit ihrer Typ-1-Diabeteserkrankung zurecht kommen und ob die Stoffwechselfparameter langfristig und kosteneffektiv gesenkt werden können.

Material und Methoden: Es wurden 226 Patienten in das Projekt eingeschlossen. Die Betreuung bestand in telefonischen Beratungsgesprächen nach Übertragung der Ergebnisse der Bz-Selbstkontrollen und der neuesten Therapiedaten auf einen zentralen Server. Von dort wurden die Daten vom Projektarzt abgerufen, grafisch dargestellt und analysiert. Die Betreuungsdauer war in der Regel auf 3 Monate begrenzt. Im Mittel 1,6 Jahre nach Projektende wurden zur abschließenden Evaluation 75 Projektteilnehmer (P) mit 72 Kontrollpatienten (K) verglichen.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Evaluation lag das HbA_{1c} in der P-Gruppe bei 7,7, in der K-Gruppe bei 8,1%. Die Frequenz schwerer Hypoglykämien ging bei der P-Gruppe um 12% zurück. Beim Vergleich beider Gruppen im Folgejahr nach der Betreuung war ein signifikanter Unterschied bei der Frequenz der Arztbesuche (P-Gruppe 5,5, K-Gruppe 12,4/Jahr, p < 0,01), als auch bei der Anzahl der Krankenhauseinweisungen (P-Gruppe 2,5, K-Gruppe 4,0) festzustellen. Legt man einen gesamtdeutschen Kostendatensatz zugrunde, entspricht das einem Einsparpotential von 424.000 €. 87% der Kinder und Jugendlichen gaben an, dass ihnen das Projekt (sehr) gut geholfen hat, 62% wünschten sich eine Wiederholung dieser Betreuungsform in Intervallen.

Schlussfolgerung: Das Projekt hat gezeigt, dass die telemedizinische Betreuung mit den heute verfügbaren technischen Möglichkeiten machbar ist. Parameter der Blutglukoseregulation können signifikant gebessert werden. Die Akzeptanz seitens der Patienten ist hoch. Die telemedizinische Betreuung ist darüber hinaus auch kosteneffektiv.

P-241

Charakteristika von Kindern und Jugendlichen, die eine stationäre Rehabilitation wegen Diabetes mellitus Typ 1 durchliefen. Eine „DPV-Wiss“ Analyse

* Stachow R.⁽¹⁾, Hermann T.⁽²⁾, Koch S.⁽³⁾, Regling B.⁽⁴⁾, Holl R.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Fachklinik Sylt für Kinder u. Jugendliche, Westerland, ⁽²⁾ Klinik Maximilian Scheidegg, Scheidegg, ⁽³⁾ Fachklinik Gaißach, Gaißach, ⁽⁴⁾ Diabetiker Jugendhaus Hinrichssegen, Hinrichssegen, ⁽⁵⁾ Universität Ulm, Ulm

Fragestellung: Welche Besonderheiten weisen Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 auf, die an einer stationären Kinderrehabilitation teilnehmen?

Material und Methoden: Mit Hilfe von DPV-Wiss wurden die Daten von 857 Kindern und Jugendlichen, die im Zeitraum von 1995–2003 eine stationäre Kinderrehabilitation in einer von drei Kinderrehabilitationskliniken absolvierten, verglichen mit Daten von 20 547 Kindern und Jugendlichen, für die eine solche Intervention nicht dokumentiert war. Die Analyse wurde nach Altersgruppen differenziert. Als signifikanter Unterschied wurde ein $p < 0,0001$ im 2-seitigen T-Test gewertet.

Ergebnisse: Kinder unter 11 Jahren: Die Rehapatienten waren signifikant jünger bei Erstmanifestation (4,7 vs. 5,7 J.), hatten höhere HbA_{1c} (8,2 vs. 7,8 %), häufiger schwere Hypoglykämien (30 vs. 5/100 Pat.Jahre), führten nach der Reha häufiger eine ICT durch (0,91 vs. 0,81) oder wurden auf CSII eingestellt (0,048 vs. 0,026) und erhielten eine höhere Insulindosis/kg (0,83 vs. 0,79 E/kg). Kinder über 11 Jahre: Diese Rehapatienten hatten eine signifikant kürzere Diabetesdauer (5,8 vs. 6,2 J), ein jüngeres Manifestationsalter (8,2 vs. 9,3 J), hatten niedrigere systolische RR (117 vs. 121 mmHg), höhere HbA_{1c} (9,9 vs. 8,8 %), häufigere schwere Hypos (27 vs. 6/100 Pat.Jahre), führten nach der Reha häufiger eine ICT durch (0,98 vs. 0,95), erhielten eine höhere Insulindosis/kg (0,98 vs. 0,88) und wurden häufiger auf verschiedene sehr langwirksame Insuline eingestellt.

Schlussfolgerung: In die stationäre Rehabilitation gelangen vor allem Kinder und Jugendliche mit Stoffwechselproblemen sowohl in Bezug auf schwere Hypoglykämien als auch hohe HbA_{1c} , also mit einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen. Dieses führte zu einer Intensivierung der Insulintherapie während der Rehabilitation. Damit erscheint die Indikation zur Rehabilitation entsprechend den Leitlinien der Fachgesellschaft Rehabilitation in der Kinder- und Jugendmedizin korrekt gestellt worden zu sein.

P-242

Untersuchung des Wissenszuwachses von 13–16-jährigen Kindern und Jugendlichen mit DM-Typ 1 nach Teilnahme an einem modifizierten Schulungsprogramm im Rahmen des Betreuungsmodells „Vorsorgekur“ mit Hilfe des validen Fragebogens DWT:Typ-1 unter Berücksichtigung der Diabetesdauer und bereits erfolgter Schulungen.

* Nitschke S.⁽¹⁾, Milek K.⁽²⁾

⁽¹⁾ Martin Luther Universität Halle/Wittenberg; Med. Fakultät, Institut für Gesundheit und Pflegewissenschaften, Halle/S., ⁽²⁾ Asklepios Diabetesklinik Hohenmölsen, Diabeteschulungszentrum, Hohenmölsen

Fragestellung: Unter der These: „Schulung ist Therapie“ wurden Teilnehmer eines dreiwöchigen Schulungsmodells hinsichtlich des Wissensstands untersucht. 1. Wie ist der Wissensstand der Teilnehmer vor und nach der Schulung? 2. Bringen solche Modelle einen Benefit auch nachhaltig? 3. Welchen Einfluss haben Diabetesdauer/Geschlecht auf das Wissen? 4. Welche weiteren Fragen ergeben sich?

Material und Methoden: Instrument: Fragebogen „DWT: Typ-1“. Untersucht wurden 83 Kinder im Alter von 13–16 J., die 2001/02 an einer 3-wöchigen Vorsorgekur teilnahmen, bei Kurbeginn und -ende. Bezüglich der Schulungshäufigkeit wurden 3 Gruppen (erste Teiln. 2–3 Teiln., > 4 Teiln.) gebildet. Zusätzlich wurden die Kin-

der in eine Gruppe mit Diabetesdauer 12–36 Monate; mit 37–96 und mit über 96 Monate eingeordnet und hinsichtlich des Geschlechts entsprechend ausgewertet. Die Datenanalysen erfolgten mit dem SPSS mit deskriptiver und multivariabler Analyse.

Ergebnisse: Die 83 Kinder erzielten am Kuranfang 39,3 (14,0–64,0); am Ende 51,8 Punkte (25,0–64,0). Alle Kinder verbesserten sich im Mittel um 12,55 Punkte. Im Vergleich der Gruppen untereinander sind die öfter geschulten Kinder besser, in der Gruppe 3 zu 1 ist der Unterschied signifikant (Beginn $p = 0,00$ Ende $p = 0,017$). Die Tests Jungen vs. Mädchen zeigen keine signifikanten Unterschiede, tendenziell waren am Kurende die Mädchen besser. Die Tests bezüglich der Diabetesdauer ergaben in keiner Gruppe signifikante Unterschiede ($p = 0,407$).

Schlussfolgerung: Es besteht Schulungsbedarf in dieser Altersklasse. Egal, wie lange die Kinder an DM-1 erkrankt sind, kann mit solchen Betreuungsmodellen ein Wissenszuwachs erzielt werden, wobei Erstteilnehmer besonders profitierten. Folgekuren stabilisieren und erhöhen den Wissensstand dauerhaft. Weitere Untersuchungen bezüglich Stoffwechsellage, Schulausfalltage und Krankenhaustage sind erforderlich. Angestrebt wird eine randomisierte Interventionsstudie, um eindeutige Nachweise zu führen. Insgesamt erbrachte das Modell „Vorsorgekur“ für die Kinder im Sinne der Kurzthese „Schulung = Therapie“ einen relevanten Nutzen.

P-243

Vorstellung eines neuen Schulungsprogramms für Betreuer von Kindern mit Diabetes Typ 1

* Ziegler R.⁽¹⁾, Oberbach D.⁽¹⁾, Och U.⁽¹⁾, Thölke B.⁽²⁾

⁽¹⁾ pädiatr. diabetolog. Schwerpunktpraxis, Münster, ⁽²⁾ LifeScan, Neckargemünd

Fragestellung: Kinder mit Diabetes Typ 1 benötigen bei der Behandlung ihrer Erkrankung in vielen Lebensbereichen Unterstützung durch Erwachsene. Die Eltern sollten regelmäßig durch das Behandlungsteam mit geschult sein, doch sind andere Betreuer, die das Kind nur seltener versorgen, oft unsicher und verweigern z. T. diesen Kindern die Teilnahme an verschiedenen Aktivitäten. Zu dieser Gruppe zählen Erzieherinnen, Lehrer/innen, aber auch Großeltern, Verwandte, Eltern von Freunden, Babysitter sowie Sporttrainer und Gruppenleiter.

Material und Methoden: Um diese Gruppe der „Betreuer der zweiten Reihe“ kompetenter im Umgang mit den Kindern zu machen und diesen wiederum ein normales, aktives Leben in ihren peer-groups zu ermöglichen, entwickelten wir ein spezielles Schulungsprogramm. In einem ganztägigen Schulungsprogramm liegt das Hauptgewicht auf handlungsrelevanten Inhalten. Insgesamt umfasst das Programm 8 Einheiten, theoretische und praktische Schulungsteile wechseln sich ab. Themen sind: Grundlagen Diabetes, Ernährung, Blutzuckermessung, Insulin, Hypoglykämien und Sport. Max. Gruppengröße ist 30 Teilnehmer (3x10 in Kleingruppen), das Schulungsteam umfasst einen pädiatrischen Diabetologen, eine päd. Diabetesberaterin und eine päd. Diätassistentin. Am Ende wird eine Evaluation mittels Fragebogen durchgeführt.

Ergebnisse: Im Jahr 2003 fanden als Pilotprojekt 4 Betreuer-Schulungen mit insgesamt 92 Teilnehmern im Alter von 15–70 Jahren statt, 74 % der Teilnehmer waren Frauen. Aus dem

Bereich Kindergarten/Schule kamen 39 %, aus dem Sport 6 %, aus der Verwandtschaft 39 % und aus dem Freundeskreis 16 % der Teilnehmer. Auf einer Skala von 1 (sehr viel) – 4 (sehr wenig) gaben 75 % die Note 1 dafür, das Erlernte in der Zukunft anwenden zu können, und 70 % die Note 1 dafür, dass sie durch die Schulung an Sicherheit gewonnen haben (keiner Note 3/4).

Schlussfolgerung: Durch die Schulung von handlungsrelevantem Basiswissen und praktischen Training kann ‚Betreuern der zweiten Reihe‘ eine ausreichende Sicherheit vermittelt werden, um Kinder mit Diabetes Typ 1 kurzzeitig mit guter Kompetenz betreuen zu können.

P-244

Ziele und ihre Erreichung in der stationären Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus

* Fischer U.⁽¹⁾, Dunger A.⁽¹⁾, Ahrendt E.⁽¹⁾, Schönrock G.⁽¹⁾, Zinser B.⁽¹⁾

⁽¹⁾Inselklinik Heringsdorf Haus Gothensee, Bereich Diabetes, Ostseebad Heringsdorf

Fragestellung: Die Klientel stationärer Reha-Maßnahmen (stReha) ist gekennzeichnet durch ungünstige Bedingungen am Heimatort, einen besonderen Schwierigkeitsgrad oder spezifische Probleme z. B. Psychotherapie, Adipositas. Die erfolgreiche Realisierung erfordert ein integrativ arbeitendes Betreuungsteam (u. a. mit Psychologen-DDG, Pädagogen), Zusammenwirken mit den Diabetesbetreuern am Heimatort sowie ein Ziel der stReha mit abschließender Bewertung. Der Stellenwert von Diabetes-zentrierten stReha sollte analysiert werden.

Material und Methoden: Statistische Auswertung der 1998–2003 bei 874 Diabetes-Pat durchgeführten 1301 stReha: Alter $12,3 \pm SD 3,6$ J., Dauer $23,2 \pm 9,9$ d. Besondere Patientengruppen waren 4,3 % frisch manifest, 0,6 % Typ-2, 28,8 % unsichere Hypoglykämiewahrnehmung, 12,9 % Adipositas, 7,8 % CSII, 29,7 % Desempowerment, 20,7 % mit erwachsenen Begleitpersonen.

Ergebnisse: HbA_{1c} bei Anreise $8,2 \pm 2,3$ %, bei Abreise $7,7 \pm 1,3$ % ($p < 0,01$); Insulindosierung bei Anreise $0,80 \pm 0,29$, bei Abreise $0,79 \pm 0,28$ IE/kg/d, Hypoglykämieinzidenz (gemessene Werte $\leq 3,5$ mmol/l) in der Anreiseweche $4,4 \pm 3,4$, in der Abreiseweche $3,6 \pm 3,0$ ($p < 0,01$); Therapieänderung von CT zu ICT bei 166 stReha (11,3 %). Die folgenden Reha-Ziele wurden gemeinsam mit Pat und Heimatärzten vereinbart (in Klammern % Ziel erreicht): Verbesserung der BG-Kontrolle 198 Pat (85 %); a-priori-Umstellung auf eine andere Therapieform 85 Pat (93 %); Verbesserung des Schulungsniveaus 460 Pat (91 %); mit dem Diabetes leben lernen 66 Pat (86 %); Empowerment 145 Pat (69 %); Selbständigkeit verbessern 136 Pat (92 %); Hypoglykämieerkennung verbessern 44 Pat (96 %); BG-Management bei Sport ermöglichen 37 Pat (95 %); Gewichtsreduktion 65 Pat (71 %); sonstige 187 Pat (94 %).

Schlussfolgerung: Die Bewertung der Zielerreichung nach festgelegten Kriterien bezieht sich nur auf den stReha-Abschluss. Zur Beurteilung des Nutzens von stReha ist eine multizentrische Längsschnitterhebung durch die stReha-Einrichtungen und die zuweisenden/weiterbehandelnden pädiatrisch-diabetologischen Zentren erforderlich.

P-245

Veränderungen im Wissen über die Behandlung des Diabetes und in der psychischen Befindlichkeit von Kindern mit Diabetes mellitus Typ-1 nach einer erlebnispädagogischen Ferienfreizeit

* Bartus B.⁽¹⁾, Föhl A.⁽²⁾, Kühnle A.⁽³⁾, Weidemeyer S.⁽⁴⁾, Zieher S.⁽⁵⁾

⁽¹⁾Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Stuttgart, ⁽²⁾Klinikum Memmingen, Memmingen,

⁽³⁾KKH Radolfzell, Radolfzell, ⁽⁴⁾KKH Böblingen, Böblingen, ⁽⁵⁾Schwerpunktpraxis Marktheidenfeld, Marktheidenfeld

Fragestellung: Verändert sich das Wissen über die Diabetesbehandlung bei Kindern nach der Teilnahme an einer erlebnispädagogischen Ferienfreizeit? Können sich auch Veränderungen in der psychischen Befindlichkeit (allgemeine Ängstlichkeit) vor und nach der Ferienfreizeit ergeben?

Material und Methoden: Die Untersuchung erfolgte im Prä-Post-Design mit zwei quantitativen Fragebögen. Das Wissen über die Diabetesbehandlung wurde mit dem Kinderdiabetesbogen „Ki-DiBo“ (Bartus 1996, Klare 2000) erfasst. Der Fragebogen besteht aus 18 Items zu den Bereichen „Selbstkontrolle und Sicherheit“, „Hypoglykämie und Vorbeugung“, und „Hyperglykämie und Azeton“. Die Beantwortung erfolgt im multiple-choice Modus. Die Häufigkeit falscher und richtiger Antworten werden gleichermaßen berücksichtigt. Die psychische Befindlichkeit wurde durch den Grad der allgemeinen Ängstlichkeit mit dem Kinder-Angst-Test „KAT“ (Tewes & Thurner, 1972) erfasst. Der Test enthält 19 Items mit einer 2-stufigen Antwortskala.

Ergebnisse: An der 6-tägigen Freizeit nahmen 28 Kinder mit Typ-1-Diabetes teil. Das mittlere Alter lag bei $11,5 \pm 1,3$ Jahren, die mittlere Diabetesdauer betrug $4,1 \pm 2,9$ Jahre. Im Wissenstest zur Diabetesbehandlung kam es im prä-post-Vergleich zu einer signifikanten Zunahme richtiger ($p < 0,01$) und zu einer Abnahme falscher Antworten ($p < 0,01$). Diese Ergebnisse waren besonders deutlich für die Wissensbereiche „Hypoglykämie und Vorbeugung“ ($p < 0,5$) und „Selbstkontrolle und Sicherheit“ ($p < 0,01$). Die psychische Befindlichkeit der Kinder zeigte ebenfalls Veränderungen. Der Grad der allgemeinen Ängstlichkeit war nach der Ferienfreizeit deutlich geringer als bei der Eingangsmessung ($p < 0,5$).

Schlussfolgerung: Erlebnispädagogische Freizeiten können sowohl die Wissenszunahme über die Diabetesbehandlung fördern als auch zur Senkung der allgemeinen Ängstlichkeit beitragen. Beide Effekte lassen sich durch den Einfluss des sozialen Lernens in der Gruppe und durch erlebnisorientierte Schulungs-Situationen erklären. Erlebnispädagogische Freizeiten sind eine sinnvolle Ergänzung von regulären Schulungsmaßnahmen.

P-246

Essverhalten von adipösen Kindern und Jugendlichen mit und ohne Diabetes mellitus Typ 1

* Stachow R.⁽¹⁾, Kurzinsky-Stachow U.⁽¹⁾, Schneider M.⁽¹⁾, Westenhöfer J.⁽²⁾

⁽¹⁾Fachklinik Sylt für Kinder und Jugendliche, Westerland/Sylt, ⁽²⁾Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg, Hamburg

Fragestellung: Kinder und Jugendliche (insbesondere Mädchen) mit Diabetes mellitus Typ 1 werden in der Adoleszenz überdurchschnittlich häufig adipös. Die Ursache hierfür ist nicht be-

friedigend geklärt. Besonderheiten im Essverhalten adipöser jugendlicher Typ-1-Diabetiker sind bisher wenig untersucht. Deshalb sollen hier Unterschiede im Essverhalten adipöser Jugendlicher mit und ohne Diabetes untersucht werden.

Material und Methoden: Verglichen (gematcht) wurden 19 adipöse Jugendliche mit Diabetes Typ 1 (ml 4; wbl 15; Alter 15,3; BMI-SDS 1,95) mit 60 bzw. 53 adipösen Jugendlichen ohne Diabetes, die 2–5 Jahre nach einer stationären Rehabilitation „erfolgreich“ bzw. „nicht erfolgreich“ ihr Übergewicht reduzieren konnten. Instrumentarium: Fragebogen zum Essverhalten (K-FEV n. Westenhöfer, 1999), Statistik: U-Test.

Ergebnisse: Die Jugendlichen mit Diabetes und die „nicht Erfolgreichen“ wiesen im Vergleich zu den „erfolgreich“ abgenommenen adipösen Jugendlichen eine tendenziell höhere Störbarkeit ($p = 0,06$), signifikant schlechtere kognitive Kontrolle ($p < 0,001$) und schlechtere flexible Kontrolle ($p < 0,002$) ihres Essverhaltens auf. Auf der Skala der rigiden Kontrolle gab es keine Unterschiede. Signifikante Unterschiede im Essverhalten zwischen den adipösen Diabetikern und den „nicht Erfolgreichen“ adipösen Jugendlichen gab es nicht.

Schlussfolgerung: Diese Daten deuten an, dass bei adipösen Jugendlichen mit DM Typ 1 Störungen des Essverhaltens vorliegen, die denen von adipösen Jugendlichen ohne DM Typ 1 entsprechen. Das Ausmaß der nachgewiesenen Essverhaltensstörungen erschien in diesem Kollektiv prognostisch ungünstig. Verhaltenstrainings für adipöse Diabetiker sollten auf die dargestellten Essverhaltensstörungen fokussieren und insbesondere flexible Kontrollstrategien des Essverhaltens fördern.

P-247

Compliance bzw. Empowerment und Metabolische Kontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

* Roth R.⁽¹⁾, Harb B.⁽¹⁾, Tschernae E.⁽¹⁾, Vogel B.⁽¹⁾, Borkenstein M.⁽²⁾

⁽¹⁾ Universität Graz, Institut für Psychologie, Graz, ⁽²⁾ Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz

Fragestellung: Zusammenhang zwischen Compliance bzw. Empowerment und Diabetes-Therapie und HbA_{1c}.

Material und Methoden: In Studie 1 wurden von 69 Jugendlichen (12–18 J) die tatsächlich durchgeführte und die angestrebte Therapie (Anz. d. Injektionen, BZ-Messungen, Ernährung) erfasst, die Differenz zwischen tatsächlicher und angestrebter Behandlung war das Maß der Compliance. Weiters wurde erhoben, wer die Verantwortung für die Therapie trägt (Jugendliche, Eltern, medizin. Team), wer bei der Therapie unterstützt und das Diabetes-Wissen. In Studie 2 wurden 39 Elternteile von Kindern mit Diabetes befragt, inwieweit sie selbst (internal) oder wichtige andere Personen (medizinisches Team) Einfluss auf die Therapie nehmen. Außerdem wurde die soziale Unterstützung und die Einschätzung ihres eigenen Empowerments (Mitsprache bei der Therapie, Patenschaft für andere Eltern etc) untersucht. In Studie 3 wurden 70 Jugendliche (12–20 J) nach ihrer Diabetes-Behandlung, der erhaltenen sozialen Unterstützung, dem Lebensstil und der Einschätzung ihres eigenen Empowerments befragt.

Ergebnisse: In Studie 1 zeigt sich, dass tatsächliches aber nicht angestrebtes Behandlungsverhalten durch elterliche Verantwortung und Unterstützung des medizinischen Teams vorhergesagt werden kann. Ein niedrigerer HbA_{1c} ist durch das Geschlecht (Jungen < Mädchen) und durch die Balance zwischen elterlicher Unterstützung bzw. Support durch das medizinische Team bestimmt. In Studie 2 wird eine bessere metabolische Kontrolle (HbA_{1c}) der Kinder durch höhere soziale Unterstützung und niedrigere interne Kontrolle der Eltern vorhergesagt. Hohes Empowerment der Eltern korreliert mit höherem Kontakt zum medizinischen Team und gegenseitiger Hilfestellung der Eltern untereinander. In Studie 3 zeigt sich, dass Empowerment der Jugendlichen mit dem Alter zunimmt. Die älteren zeigen auch höheres Wissen und mehr Eigenverantwortung. Jungen machen mehr Bewegung, Mädchen essen eher gesünder bzw. diätieren.

Schlussfolgerung: Eine ausgewogene Mitsprache-Balance zwischen den Familien und dem medizinischen Team sichert ein gutes Diabetemanagement.

P-248

Strukturierte Schulungskurse in der stationären Rehabilitation (stReha) von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus

* Dunger A.⁽¹⁾, Ahrendt E.⁽¹⁾, Schönrock G.⁽¹⁾, Zinser B.⁽¹⁾, Fischer U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Inseklinik Heringsdorf Haus Gothensee, Bereich Diabetes, Ostseebad Heringsdorf

Fragestellung: Strukturierte Schulungskurse (SSK) sind ständiger Bestandteil des BG-Managements bei stReha. Über ihre Effizienz gibt es nur sporadische Mitteilungen.

Material und Methoden: 11-Tage-Curriculum zur wiederholten Teilnahme, differenziert nach Alter, Schulungsniveau und Motivation; Inhalt: Seminare, prakt. Übungen, Verhaltenstraining, Stoffwechselvisiten sowie à-la-carte-Essen, Sportmanagement, Glukagonschulung, Spritzstellenwechsel und ein Seminar Kontrazeption. Analyse von 519 Pat mit 1–6 (S 836) SSK im Abstand von $14 \pm SD8$ Mon (Alter $13,9 \pm 2,1$ J., Diabetesdauer $4,7 \pm 3,2$ J., 29,9% mit Desempowerment); Auswertung von HbA_{1c}, Insulindosierung (ID), Frequenz von Hypoglykämien $\leq 3,5$ mmol/l, praktische Fähigkeiten der Pat (Score 1–8) und wiederholte Wissenstests (WT multiple choice, % richtige Antworten).

Ergebnisse: Werte bei Aufnahme vs. Entlassung: HbA_{1c} $8,4 \pm 1,7$ vs. $7,8 \pm 1,4$ % ($p \leq 0,01$); ID $0,85 \pm 0,28$ vs. $0,84 \pm 0,25$ IE/kg/d; Hypos $4,8 \pm 3,6$ vs. $4,0 \pm 3,2$ pro Woche ($p \leq 0,01$); WT 65 ± 18 vs. 77 ± 18 % ($p \leq 0,01$); Score $4,5 \pm 1,6$ (1x/Kurs bewertet). Die Auswertung dieser Grundgesamtheit ergab ($p \leq 0,01$): (a) nur bei Pat ohne Desempowerment verbessern sich HbA_{1c}, WT und Score mit Alter und Zahl der Kursteilnahmen; (b) HbA_{1c} und WT sind dem Score korreliert; (c) Hypo-Frequenz und % Desempowerment sind negativ korreliert; (d) größerer Abstand der Kursteilnahmen (Vergleich ≥ 9 Mon/n = 254 vs. ≤ 9 Mon/n = 64) beeinflusst bei gleichem Anteil von Desempowerment HbA_{1c}, Hypo-Frequenz und WT ungünstig; (e) Pat mit HbA_{1c}-Verschlechterung zwischen 2 Teilnahmen sind jünger, haben zu Beginn einen höheren HbA_{1c}, einen größeren WT-Verlust und sind häufiger von Desempowerment betroffen; (f) ID wird allein durch SSK nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung: Wiederholte SSK ist vorzugsweise bei Desempowerment indiziert, wenn die Mitwirkung Diabetes-kompetenter Psychologen gewährleistet ist. Ein SSK-follow-up gemeinsam durch stReha-Einrichtungen und pädiatrisch-diabetologische Zentren am Heimatort ist erforderlich.

Insulinsekretion, -wirkung und -metabolismus

P-250

Quantifizierung der peripheren Insulinresistenz bei kritisch kranken Patienten

* Holzinger U.⁽¹⁾, Zauner A.⁽¹⁾, Ratheiser K.⁽¹⁾, Zauner C.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universität Wien, Klinik für Innere Medizin IV, Intensivstation 13H1, Wien

Fragestellung: Die periphere Insulinresistenz verursacht charakteristische metabolische Veränderungen schwerstkranker Patienten. Der Schweregrad der peripheren Insulinresistenz sowie dessen Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung ist bislang bei kritisch Kranken noch nicht ausreichend untersucht worden.

Material und Methoden: Der Schweregrad der peripheren Insulinresistenz (M-Wert) wurde nach einem overnight fast am Tag 2 mit der euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamp-Technik untersucht. Gleichzeitig wurde der Energie- und Substratstoffwechsel vor bzw. während des Clamps mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie bestimmt. Der Schweregrad der Erkrankung wurde mit dem APACHE III Score erhoben.

Ergebnisse: Der APACHE III Score der 40 untersuchten kritisch Kranken lag bei 77 ± 23 . Der M-Wert dieser Patienten war im Vergleich zu einem Normalkollektiv deutlich erniedrigt ($2,24 \pm 0,9$ mg/kg/min vs. $7,0 \pm 1,7$ mg/kg/min; $p < 0,001$). Der Ruheenergieumsatz betrug $22,7 \pm 4,3$ kcal/kg/d vor und $23,1 \pm 5,2$ kcal/kg/d während des Clamps ($p = ns$). Der respiratorische Quotient war von $0,77 \pm 0,06$ auf $0,83 \pm 0,06$ angestiegen ($p < 0,001$). Der M-Wert korrelierte mit dem Ruheenergieumsatz ($r = 0,4$; $p < 0,05$) und dem APACHE III Score ($r = -0,43$; $p < 0,01$), aber nicht mit dem respiratorischen Quotienten der Patienten.

Schlussfolgerung: Die periphere Insulinsensitivität schwerstkranker Patienten ist auf ein Drittel des Normalwertes reduziert, und das Ausmaß ist vom Schweregrad abhängig. Zusätzlich führt eine zunehmende periphere Insulinresistenz zu einem Absinken des Ruheenergieumsatzes, ohne jedoch den Substratstoffwechsel der Patienten zu beeinflussen.

P-251

Erhaltene zirkadiane Rhythmik der Insulin-Sekretion während 72-stündigem Fasten bei normalgewichtigen und übergewichtigen Personen

* Merl V.⁽¹⁾, Peters A.⁽¹⁾, Oltmanns K.⁽²⁾, Kern W.⁽¹⁾, Hubold C.⁽¹⁾, Hallschmid M.⁽²⁾, Born J.⁽²⁾, Fehm H.⁽¹⁾, Schultes B.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Klinik I, Universität zu Lübeck, Lübeck, ⁽²⁾ Institut für Neuroendokrinologie, Universität zu Lübeck, Lübeck

Fragestellung: Zirkadiane Rhythmen im Glukosestoffwechsel sind seit langem bekannt. Die bislang diesbezüglich gewonnenen Erkenntnisse stammen jedoch aus Experimenten mit kontinuierlicher Glukosezufuhr. Im Gegensatz hierzu untersuchten wir zir-

kadiane Rhythmen im Glukosestoffwechsel während einer 72-stündigen Periode vollständigen Fastens.

Material und Methoden: Bei 30 stoffwechselgesunden Probanden (20 normalgewichtig, 10 übergewichtig) wurden in 4 h Intervallen während 72-stündigen Fastens die Plasma- bzw. Serumkonzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid bestimmt.

Ergebnisse: Während des Fastens kam es zu einem signifikanten Abfall der Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen (alle $p < 0,001$). In Bezug auf die Glukosekonzentrationen zeigte sich keine eindeutige zirkadiane Rhythmik. Im Gegensatz hierzu waren die Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen morgens konstant höher als in der vorausgehenden Nacht (beide $p < 0,001$). Obgleich die Amplitude dieser morgendlichen Insulin/C-Peptid-Exkursionen mit zunehmender Dauer des Fastens abnahm (beide $p = 0,001$), war auch am letzten Tag des Fastens noch ein signifikanter morgendlicher Anstieg erkennbar (beide $p < 0,005$). Im Vergleich zu normalgewichtigen Versuchspersonen hatten übergewichtige Probanden insgesamt höhere Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen als die normalgewichtigen (alle $p < 0,03$). Trotz dieser Unterschiede waren die zirkadianen Veränderungen in Bezug auf die Insulin- und C-Peptid-Konzentration bei übergewichtigen und normalgewichtigen Personen gleichermaßen nachweisbar.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass die zirkadiane Rhythmik der Insulinsekretion sowohl bei normal- als auch bei übergewichtigen gesunden Personen während prolongierten Fastens und damit einhergehender niedriger Glukosekonzentration erhalten ist. Dieser Befund deutet auf eine zentralnervöse Regulation der zirkadianen Insulinsekretion, welche unabhängig von der exogenen Zufuhr von Glukose ist, hin.

P-252

11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1-Aktivität unter Fettsäureinfusion

* Mai K.⁽¹⁾, Kullmann V.⁽¹⁾, Maser-Gluth C.⁽²⁾, Spranger J.⁽³⁾, Bähr V.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾, Diederich S.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Abt. f. Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Berlin, ⁽²⁾ Ruprecht-Karls-Universitätsklinikum Heidelberg, Pharmakologisches Institut, Heidelberg, ⁽³⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Abt. f. Klinische Ernährung, Bergholz-Rehbrücke

Fragestellung: Eine lokal vermehrte HSD-1-Aktivität bewirkt über die Umwandlung von Cortison zu Cortisol einen vermehrten Cortisolspiegel in den entsprechenden Geweben. Durch Überexpression der HSD-1 im Fettgewebe entsteht im Tierversuch ein metabolisches Syndrom. Ziel war zu klären, ob die Infusion von Fettsäuren, die zur Insulinresistenz führt, auch die Aktivität der HSD-1 beeinflusst und so über eine vermehrte Cortisolexposition die Insulinresistenz vermittelt wird.

Material und Methoden: In einer prospektiven Studie erfolgte bei 6 gesunden männlichen Probanden (Alter $27,8 \pm 2,6$ Jahre, BMI $27,5 \pm 3,1$ kg/m²) ein euglykämischer Clamp unter Fettsäure/Heparin-Infusion bzw. Kochsalz/Heparin-Infusion im cross-over-Design. Parallel dazu erfolgte die Messung der Steroidmetabolite im Urin (Tetrahydrocortison (THE), Tetrahydrocortisol (THF), 5α THF, 5α THF/THF, (THF + 5α THF)/THE, freies Cortison, freies Cortisol) als Marker für die Gesamtkörper-HSD-Aktivität. Die hepatische HSD-1 Aktivität wurde mittels halbstündlicher Messung der Cortisol/Cortison-Ratio über 5 Stunden nach Gabe von Cortisonacetat bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test.

Ergebnisse: Unter Fettsäure/Heparin-Infusion zeigte sich erwartungsgemäß eine Reduktion der Insulinsensitivität im Vergleich zur Kochsalz/Heparin-Infusion (M-Wert $6,02 \pm 2,60$ mg/kg/min vs. $4,08 \pm 2,15$ mg/kg/min; $p < 0,01$). Die Verläufe von Cortisol, Cortison und der Cortisol/Cortison-Ratio zeigten unter Fettsäure/Heparin und Kochsalz/Heparin-Infusion keinen signifikanten Unterschied. Ebenso zeigte sich auch bei den Urinmetaboliten keine Veränderung.

Schlussfolgerung: Die Infusion von Fettsäuren, welche zu einer vermehrten Insulinresistenz führt, bewirkt keine Aktivierung der hepatischen und Gesamtkörper-HSD-1. Somit spielt hier ein lokaler Cortisolexzess keine Rolle in der Pathogenese der durch erhöhte FFA vermittelten Insulinresistenz. Inwieweit dies für anderweitig vermittelte Insulinresistenzzustände bzw. die HSD-1-Aktivität im Muskel und Fettgewebe gilt, muss durch weitere prospektive Studien untersucht werden. Unterstützt durch DDG-Projektförderung

P-253

Insulinresistenz (IR) und Lipoprotein (Lp)-subfraktionen (Sf) bei verschiedenen Graden der Glukosetoleranz (GT)

*Weck A.⁽¹⁾, Julius U.⁽¹⁾, Pietzsch J.⁽²⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik III, Stoffwechsel und Diabetologie, Dresden, ⁽²⁾ Forschungszentrum Rossendorf, Institut für Bioorganische und Radiopharmazeutische Chemie, Rossendorf

Fragestellung: Welchen Einfluss haben verschiedene Grade der GT (Verwandte 1. Grades von Typ-2-Diabetikern, Patienten (PT) mit IGT) im Vergleich zu PT mit normaler GT auf die Ausprägung der IR/Insulinsensitivität (IS), sowie die Komposition der Lp und deren Sf.

Material und Methoden: Es wurden 111 PT untersucht, 34 PT mit normaler GT (NGT), 48 normoglykämische PT mit familiärer Diabetesbelastung (NGT-FA) und 29 PT mit gestörter GT (IGT). An 2 separaten Tagen wurden definierte Tests durchgeführt. Tag 1: oGTT (75 g Glukose) zur Bestimmung von Plasmaglukose (PG) und Insulin (fINS). Mittels Daten von PG und fINS wurde über HOMA (homeostasis model assessment) die IR und über den insulinogenen Index die IS ermittelt. Tag 2: oraler Fettbelastungstest (oFBT). Im Rahmen des oFBT wurden basal und nach 360 Minuten nach FBT Lipide, Lp-Sf und Apolipoproteine (Apo) analysiert. Die Lp-Sf wurden mittels sequentieller Ultrazentrifugation bestimmt. Die PT waren hinsichtlich Alter, BMI, WHR und HbA_{1c} vergleichbar.

Ergebnisse: 1. Signifikanter Anstieg des fINS bereits bei NGT-FA im Vergleich zu NGT ($64,3 \pm 32,0$ vs. $46,4 \pm 28,0$; $p < 0,001$). 2. Signifikant gesteigerte IR ($2,45 \pm 1,28$ vs. $1,76 \pm 1,09$; $p < 0,001$) und IS ($104,8 \pm 63,2$ vs. $134,8 \pm 96,4$; $p < 0,05$) bei NGT-FA im Vergleich zu NGT. 3. Anstieg der Triglyzerid(TG)-Sf in VLDL, LDL1, LDL2, HDL2 und HDL3 der IGT und NGT-FA PT im Vergleich zu NGT-PT. 4. Signifikante Assoziation der IR mit TG-Anstieg in LDL1 ($r = 0,24$; $p < 0,05$), LDL2 ($r = 0,24$; $p < 0,05$) und HDL3 ($r = 0,21$; $p < 0,05$) in der bivariaten Korrelation. 5. Signifikante Zunahme der Apo B100 und C3 mit zunehmender GT-Störung.

Schlussfolgerung: Bereits bei NGT-FA und noch ausgeprägter bei IGT sind signifikant erhöhtes fINS, signifikant gesteigerte IR und signifikant reduzierte IS nachweisbar. Bei definierten Stadien der Konversion von normaler zu gestörter GT lassen sich charakteristische Kompositionsmerkmale (chKM) der Lp aufzeigen. Zumindest ein Teil der chKM der Lp bei PT mit Übergangsstadien von normaler zu gestörter GT ist signifikant mit der mittels HOMA bestimmten IR verknüpft.

P-254

Insulinotrope Wirkung von GIP nach intravenöser Bolus-Gabe und kontinuierlicher Infusion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Kontrollpersonen

*Meier J. J.⁽¹⁾, Gallwitz B.⁽²⁾, Kask B.⁽²⁾, Holst J.⁽³⁾, Schmidt W.⁽²⁾, Nauck M. A.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Division of Endocrinology and Diabetes, University of Southern California, Los Angeles, USA, ⁽²⁾ Medizinische Klinik I, St. Josef Hospital, Ruhr-Universität, Bochum,

⁽³⁾ Panum-Institut, Universität von Kopenhagen, Kopenhagen, Dänemark,

⁽⁴⁾ Diabeteszentrum, Bad Lauterberg

Fragestellung: Eine verminderte insulinotrope Wirkung von Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) ist charakteristisch für Patienten mit Typ-2-Diabetes. Ziel dieser Studie war es, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für GIP bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Kontrollpersonen zu etablieren.

Material und Methoden: 8 Patienten mit Typ-2-Diabetes (54 ± 10 Jahre, BMI $30,5 \pm 2,2$ kg/m²) und 8 Kontrollpersonen (46 ± 6 Jahre, $28,9 \pm 5,3$ kg/m²) nahmen an einem hyperglykämischen Clamp-Experiment (140 mg/dl) mit einer jeweils 60-minütigen intravenösen Infusion von Plazebo, einer niedrigen GIP-Dosis (1 pmol/l/min) und einer hohen GIP-Dosis (4 pmol/l/min) teil. Intravenöse Bolus-Gaben von Plazebo, 20 pmol GIP/kg, und 80 pmol GIP/kg erfolgten jeweils zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 min. 6 Kontrollpersonen nahmen an einem zusätzlichen Clamp-Experiment mit alleiniger Plazebo-Gabe teil. Kapillare und venöse Blutproben wurden für die Bestimmung von Glukose, Insulin, C-Peptid und GIP entnommen. Statistik: Repeated-measures ANOVA und Duncan's post hoc test.

Ergebnisse: In den Kontroll-Experimenten führte die Gabe von GIP zu einem signifikanten Anstieg der Insulinsekretion gegenüber Plazebo ($p < 0,05$ für Insulin und C-Peptid). Während allen drei Infusions-Phasen waren die Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollen ($p < 0,05$). Ein relativer Anstieg der Insulinsekretion nach GIP-Bolus-Gabe und kontinuierlicher Infusion zeigte sich jedoch sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten. Obwohl der Absolutwert der Insulinsekretion bei den Patienten signifikant niedriger ausfiel ($p < 0,05$), waren der relative Anstieg der Dosis-

Wirkungs-Kurve sowie die ED50 für die insulinotrope Wirkung von GIP in beiden Gruppen gleich.

Schlussfolgerung: Auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann die Insulinsekretion dosis-abhängig durch GIP-Gabe stimuliert werden. Daher ist eine verminderte insulinotrope Wirkung von GIP bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eher auf eine generalisierete Einschränkung der B-Zell-Funktion als auf einen spezifischen Defekt in der GIP-Wirkung zurückzuführen.

P-255

Molekulare Untersuchung des menschlichen Melanocortin-4 Rezeptor-Gens bei insulinensiblen und insulinresistenten Patienten mit normaler und gestörter Glukosetoleranz

* Wiesner T.⁽¹⁾, Blüher M.⁽¹⁾, Klemm T.⁽¹⁾, Paschke R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universität Leipzig, Medizinische Klinik III, Leipzig

Molekular-genetische Untersuchungen haben bisher fünf monogenetische Ursachen der Adipositas beim Menschen identifizieren können: das Leptin bzw. Leptin-Rezeptor-Gen, Prohormone-Convertase 1 Gen, Proopiomelanocortin Gen und das Melanocortin-4-Rezeptor Gen (MC4R). Die Mutation im MC4R-Gen (eine Missense Variante von Val103Ile) ist die häufigste bekannte monogene Ursache für Übergewicht beim Menschen durch Beeinflussung des hypothalamischen Essverhaltens. In tierexperimentellen Studien resultiert ein Polymorphismus im MC4-Rezeptor Gen neben Adipositas in Hyperinsulinämie und Hyperglykämie. Patienten mit Übergewicht leiden häufig im Rahmen des metabolischen Syndroms an einer Insulinresistenz.

Fragestellung: Welchen Einfluss auf die Insulinresistenzlage haben die Variationen im MC4R-Gen?

Material und Methoden: Wir haben die DNA-Sequenz des menschlichen Melanocortin-4-Rezeptors (MC4R) bei Patienten mit normaler und gestörter Glukosetoleranz untersucht. Mittels der euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-Technik wurden diese Probanden als insulinensibel oder insulinresistent charakterisiert.

Ergebnisse: In 7,5 % der als insulinresistent klassifizierten Patienten detektierten wir eine Missense Variation des MC4-Gens. Bei den insulinensiblen Patienten lag die Häufigkeit der Variation bei 4,2 % ($p < 0,05$). Es bestand jedoch keine Assoziation zwischen dem Polymorphismus und dem BMI, WHR, Nüchterninsulin oder Glukosemetabolismus.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse lassen einerseits vermuten, dass die Variationen im MC4R-Gen eine mögliche Ursache für Insulinresistenz bei Patienten sowohl mit normaler als auch mit gestörter Glukosetoleranz sind. Als mögliche Pathogenese sind Änderungen im Essverhalten und verschiedene Leptinspiegel zu diskutieren. Andererseits können diese prozentualen Verteilungen auch in der Normalbevölkerung vorkommen und somit nicht von spezifischer Bedeutung sein. Somit sind weitere Untersuchungen sowohl an Normalpopulationen als auch an insulinresistenten Patienten nötig. Die fehlende Assoziation beim BMI wird von anderen Studien an kaukasischen Probanden gestützt.

P-256

Veränderungen des Glukosemetabolismus bei Lebendspende-Lebertransplantation beim Erwachsenen

* Nolting S.⁽¹⁾, Stockmann M.⁽¹⁾, Konrad T.⁽²⁾, Hühnerbein D.⁽¹⁾, Döbling H.⁽¹⁾, Steinmüller T.⁽¹⁾, Neuhaus P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Charité – Campus Virchow Klinikum, Humboldt Universität zu Berlin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, ⁽²⁾ Institut für Stoffwechselforschung, Frankfurt a. M.

Fragestellung: Veränderungen des Glukosemetabolismus bei Leberzirrhose und nach Lebertransplantation (posttransplant diabetes mellitus) sind häufig. Ziel dieser Studie war daher die Analyse der Insulinsensitivität (SI) und der β -Zell-Funktion im Verlauf vor und nach Lebendspende-Lebertransplantation.

Material und Methoden: Wir untersuchten 15 Spender und Empfänger vor sowie 10 Tage, 6 Monate und 1 Jahr nach Spende des rechten Leberlappens bzw. nach Transplantation des rechten Leberlappens. Die Insulinsensitivität und die 1. und 2. Phase der β -Zell-Sekretion wurden durch die computergestützte Auswertung (SAAM II Software) eines intravenösen Glukosetoleranztests (300 mg/kg KG Glukose 50 %) mit der minimal-modelling-Technik nach Bergman et al. analysiert.

Ergebnisse: Die SI der Spender reduzierte sich von $5,55 \pm 0,56 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ bei der Evaluierungsuntersuchung um 57 % auf $2,4 \pm 0,36 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ 10 Tage nach der Hemihepatektomie rechts. Die 2. Phase der β -Zell-Sekretion stieg gleichzeitig um 37 % von $8,5 \pm 0,9/\text{min}$ auf $13,5 \pm 1,5/\text{min}$. Nach 6 Monaten werden die Ausgangswerte wieder erreicht. Die Empfänger waren im Vergleich zu den Spendern vor der Transplantation insulinresistent mit einer SI von $1,82 \pm 0,33 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Sie verbessern sich kontinuierlich und erreichen nach einem Jahr die Spender-Ausgangswerte. Parallel normalisiert sich die überschießende 2. Phase der β -Zell-Sekretion.

Schlussfolgerung: Die Leberteileresektion führt bei den gesunden Spendern zu einer unmittelbaren Verschlechterung der insulinvermittelten Glukoseaufnahme mit kompensatorischer β -Zell-Sekretionssteigerung. Nach Regeneration des Lebergewebes normalisiert sich diese akute Insulinresistenz wieder. Bei den Empfängern führt die Transplantation gesunden Lebergewebes trotz Immunsuppression zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität mit Normalisierung der Glukosehomöostase 1 Jahr nach dem Eingriff. Daraus lässt sich schließen, dass die Leberfunktion selbst, entgegen den bisherigen Erkenntnissen, einen erheblich größeren Einfluss auf den Glukosestoffwechsel zu haben scheint.

P-257

Ghrelin is not regulated in the hyperglycemic clamp with GIP and Arginine

* Rudovich N.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽¹⁾, Otto B.⁽²⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Rochlitz H.⁽³⁾, Ristow M.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ German Institute of Human Nutrition and Campus B. Franklin, Charité University Medicine, Berlin, Department of Clinical Nutrition, Potsdam-Rehbrücke, ⁽²⁾ Innenstadt University Hospital, Department of Internal Medicine, Munich, ⁽³⁾ Campus B. Franklin, Charité University Medicine, Berlin and German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Department of Endocrinology and Clinical Nutrition, Berlin

Objective: Systemic ghrelin concentrations fall rapidly after nutrient ingestion in vivo. Ghrelin levels were found to be reciprocal to those of glucose and insulin. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) rise after nutrient ingestion and stimulate glucose-dependent insulin secretion. Thus GIP might therefore regulate postprandial secretion of ghrelin in vivo. To test this hypothesis, circulating ghrelin concentrations were quantified during a hyperglycemic clamp combined with infusion of GIP and arginine.

Material and methods: 11 healthy volunteers were studied with a hyperglycemic clamp (11.1 mmol/l for 115 min), followed by addition of GIP (2 pmol.kg⁻¹.min⁻¹, 60–115 min) and an arginine-bolus after 90 min plus arginine-infusion (10 mg.kg⁻¹.min⁻¹) during the last 30 min. Statistic: paired T-test.

Results: Hyperglycemia increased circulating insulin levels to 166 ± 98 pmol/l (p < 0.01), but they did not affect ghrelin concentrations. The hyperinsulinemia by exogenous GIP-infusion resulted in circulating insulin concentration of 1109 ± 942 pmol/l (p < 0.02) and suppressed ghrelin to 86.2 % of baseline (p = 0.05). During administration of arginine and GIP together, insulin concentration increased progressively to 3005 ± 1604 pmol/l (p < 0.01) without effect on circulating ghrelin.

Conclusions: Hyperglycemic hyperinsulinemia and further increases of hyperinsulinemia to supraphysiological and high supraphysiological concentrations under further GIP- and arginine infusions did not decrease ghrelin concentrations significantly in healthy subjects. Therefore, the insulin effect in respect of ghrelin might be different in the hyperglycemic state compared to the euglycemic condition described recently. Since postprandial both insulin, GIP and glucose levels increase, the meal-related suppression of ghrelin is not directly regulated by hyperglycemia, insulin or GIP. Moreover, there is no dose-dependent suppression of ghrelin by insulin in the hyperglycemic condition. Neither GIP nor arginine by their own affected ghrelin release.

P-258

Decreased insulin response in the cerebral cortex of healthy overweight humans

* Tschritter O.⁽¹⁾, Preissl H.⁽²⁾, Marx H.⁽¹⁾, Fritsche A.⁽¹⁾, Haap M.⁽¹⁾, Shirkavand F.⁽¹⁾, Birbaumer N.⁽²⁾, Häring H.⁽¹⁾, Stumvoll M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Universitätsklinik, Abteilung für Endokrinologie, Stoffwechsel und Vaskuläre Medizin, Tübingen, ⁽²⁾ Eberhard-Karls-Universität, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Tübingen

Objective: Peripheral insulin resistance is a well-established component of type-2-diabetes. In mice, selective central nervous system (CNS) knock-out of the insulin receptor leads to hyperphagia, obesity and peripheral insulin resistance. It is not known whether CNS insulin resistance exists in humans and whether it is associated with obesity.

Material and methods: We studied cortical insulin effects on spontaneous and auditory stimulated cortical activity using a whole-head magnetoencephalography (MEG) system. The study was performed in 10 lean (m/f: 6/4, BMI 21 ± 1 kg/m²) and 15 overweight (m/f: 8/7, BMI 30 ± 1 kg/m²) subjects in a placebo controlled design. Theta activity (TA, spectral power) was used as measure of spontaneous cortical activity. Auditory mismatch negativity (MMN, fT) for two discrepant sounds was used as measure of stimulated cortical activity. Studies were performed on 2 different days (starting 7 am) separated by 1 week. Each session included 3 stages of insulin (I) (baseline, 0.25 and 1 mU/kg/min, 90 min each, clamped at fasting glucose concentrations) or saline infusion (P). At the end of each stage MEG was recorded. Difficulties in weight control were evaluated using a visual analogue scale (VAS).

Results: In lean subjects TA (basal -28 ± 20, end 74 ± 22; p = 0.004) and MMN (77 ± 70 fT, 216 ± 84 fT; p = 0.03) showed a significant increase during I compared to P. In overweight subjects there was no change (TA 3 ± 15, -28 ± 16; p = 0.2; MMN 94 ± 110 fT, -42 ± 85 fT; p = 0.17). The net change in TA was negatively correlated with VAS (r = -0.48, p = 0.02) and positively correlated with the insulin sensitivity index of peripheral glucose metabolism (ISI, r = 0.55, p = 0.005). In a multivariate analysis BMI was correlated with TA (p = 0.001) while ISI was not (p = 0.94).

Conclusions: Cortical insulin response is different in lean and overweight humans. Self reported tendency to gain weight is associated with reduced cortical insulin effect, suggesting that insulin resistance of the CNS plays a key role in the development of human obesity and insulin resistance.

Inseln

P-259

Phänotyp-spezifische Vektoren zur Analyse der Differenzierung adulter, Nestin-positiver Stammzellen des endokrinen Pankreas in Insulin-produzierenden Zellen

* Schürger K.⁽¹⁾, Päth G.⁽¹⁾, Rothhammer V.⁽¹⁾, Meyer T.⁽¹⁾, Seufert J.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Poliklinik der Universität, Stoffwechsel, Endokrinologie und Molekulare Medizin, Würzburg

Die konventionelle Isolation von Nestin-positiven adulten Stammzellen des Pankreas, welche in vitro in Insulin-produzierende Zellen differenzieren können, ist ineffizient. Deshalb haben wir eine Methode des nicht-viralen Gentransfers entwickelt, welche eine effiziente Selektion und Generierung reiner Stammzellkulturen mittels Nestin-Promotor-vermittelter Resistenzgene erlaubt. Zusätzlich konstruierten wir Vektoren, welche sowohl green fluorescent protein (GFP) unter der Kontrolle des Nestin-Promotors für die Detektion von Zellen mit Stammzell-Phänotyp, als auch red fluorescent protein (RFP) unter der Kontrolle des humanen Proinsulinen-Promotors für das Monitoring der Insulinen-Transkription während des Phänotyp-Wechsels von Stammzellen, exprimieren. Die Zell-spezifische Expression dieser Vektoren wurde in der Nestin-positiven neuronalen Stammzelllinie HiB5 und der Nestin-negativen, Insulin-produzierenden Pankreas-Beta-Zelllinie INS-1 untersucht. Das Nestin-Promotor-abhängige Konstrukt war nur aktiv in Nestin-positiven HiB5 Zellen und nicht in differenzierten Insulin-produzierenden Beta-Zelllinien; das Insulin-Promotor-abhängige Konstrukt hingegen war nur in Beta-Zelllinien aktiv. Diese Ergebnisse wurden zusätzlich durch RT-PCR-Analyse unter Verwendung von GFP- und RFP-spezifischen Primer-Oligonukleotiden bestätigt. Mischkulturen aus HiB5- und INS-1-Zellen wurden entweder mit dem Nestin-Promotor-abhängigen GFP-Vektor transfiziert und parallel mit Fluoreszenz-markiertem Antiserum gegen Insulin (Cy3, rot) immunhistochemisch gefärbt, oder mit dem Insulin-Promotor-abhängigen RFP-Vektor transfiziert und parallel mit Fluoreszenz-markiertem Antiserum gegen Nestin (Cy2, grün) immunhistochemisch gefärbt. Das Fehlen einer Doppelfärbung auch in diesen Mischkulturen bestätigte die Zell-spezifische Expression der GFP- und RFP-Vektoren. Dies erlaubt das Monitoring des Phänotyp-Wechsels primärer adulter Nestin-positiver Stammzellen des endokrinen Pankreas während der Differenzierung in Insulin-produzierende Zellen in vitro und in vivo nach Transplantation.

P-260

Induktion der iNOS-Expression durch einwandernde Immnzellen mit ihrem spezifischen Zytokinmuster in pankreatischen Beta-Zellen der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte, einem neuen Typ-1-Diabetes-Tiermodell

Jörns A.⁽¹⁾, Meyer zu Vilsendorf A.⁽²⁾, Hedrich H.⁽³⁾, Lenzen S.⁽⁴⁾

⁽¹⁾MHH, Zentrum Anatomie, Hannover, ⁽²⁾MHH, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, ⁽³⁾MHH, Institut für Versuchstierkunde, Hannover, ⁽⁴⁾MHH, Institut für klinische Biochemie, Hannover

In der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte, einem neuen T1DM Tiermodell, führt eine fulminante Betazell-Apoptose innerhalb einer Woche zu einer Diabetesmanifestation. In der vorliegenden Untersuchung wurde in diesem Tiermodell die Expression von proinflammatorischen, benignen, malignen Zytokinen sowie eine mögliche iNOS-Induktion vergleichend in den beiden Organen, Pankreas und Milz, dargestellt. Dazu wurden zwischen dem 45. und 60. Lebenstag Pankreata und Milzen in der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte immunhistochemisch auf Proteinbasis und mittels in situ PCR auf mRNA-Basis für die Zytokine (IL 1-beta, TNF alpha, IFN gamma, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13) und iNOS analysiert. Das Pankreas zeigte bis zum 50. Lebenstag kein Infiltrat und keine Zytokin- oder iNOS-Expression in den Inseln. Dagegen war bereits eine Zunahme von Makrophagen ohne TNF-alpha-Expression in der Milzpulpa festzustellen. Diese war mit Beginn der Infiltration im Pankreas rückläufig, jedoch zeigten nun die Makrophagen eine TNF-alpha-Expression. Ab dem 55. Tag war eine Expression von proinflammatorischen und benignen Zytokinen (IL 1-beta, IL-4, IL-10 und IL-13) in Immunzellen von schwach infiltrierten Inseln nachweisbar. Parallel dazu wurde eine Expression von iNOS sowohl in den eingewanderten Immunzellen als auch in den Beta-Zellen des Pankreas induziert. Zu späteren Zeitpunkten überwogen maligne Zytokine (IL-2, IL-6) in den stark infiltrierten Inseln. Mit dem progredienten Verlust der Beta-Zellen nach Diabetesmanifestation war eine iNOS-Expression nur noch in den Immunzellen nachweisbar. Eine Woche nach Diabetesmanifestation waren, parallel zu Verlust der Beta-Zellen, keine Infiltrationszeichen im Pankreasparenchym mehr erkennbar. Die apoptotische Betazell-Zerstörung könnte somit erklärt werden als eine Folge des Einwanderns von Immunzellen, die infolge ihrer spezifischen Zytokin-Expression und Produktion zu einem spezifischen Zytokin-vermittelten Beta-Zelltod führt. Diese Interpretation wird auch durch die beobachtete Zytokin-vermittelte iNOS-Expression unterstützt.

P-261**Die Bedeutung der mitochondrialen Superoxid-dismutase-Expression für die Toxizität von Zytokinen gegenüber insulinproduzierenden RINm5F-Zellen***Lortz S.⁽¹⁾, Gurgul E.⁽¹⁾, Tiedge M.⁽¹⁾, Lenzen S.⁽¹⁾⁽¹⁾Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Biochemie, Hannover

Fragestellung: Insulinproduzierende Zellen zeigen ein besonderes Ungleichgewicht zwischen den antioxidativen Schutzsystemen. Während superoxidabbauende Enzyme im Zytosol (CuZn-SOD) und Mitochondrium (MnSOD) adäquat exprimiert werden, sind die wasserstoffperoxid-inaktivierenden Enzyme Katalase und Glutathionperoxidase nur sehr gering exprimiert, was bei der Autoimmunzerstörung der Beta-Zellen zu einer zelltoxischen Akkumulation von Wasserstoffperoxid führen kann. Es wurde untersucht, welche Auswirkungen die Überexpression bzw. die Suppression der MnSOD in insulinproduzierenden RINm5F-Zellen auf die Resistenz gegenüber Zytokinen hat.

Material und Methoden: MnSOD wurde stabil in RINm5F-Zellen überexprimiert (sense) bzw. durch antisense-Technik supprimiert (antisense). Vitalitäten wurden nach 72 h Inkubation mit IL-1beta bzw. einem Zytokinmix (IL-1beta, TNF-alpha und IFN-gamma) mittels MTT-Test und die Proliferation mittels BrdU ELISA quantifiziert. Die zytokininduzierte, endogene MnSOD Expression wurde durch Western-Blotting gemessen.

Ergebnisse: MnSODsense-Zellen zeigten mit 24 % die geringste Vitalität nach 72 h Zytokininkubation, MnSODantisense-Zellen zeigten mit 44 % im Vergleich zu Kontrollen (33 %) eine leicht erhöhte, im Vergleich zu MnSODsense-Zellen eine nahezu doppelt so hohe Restvitalität. Parallel zur verringerten Restvitalität konnte eine Abnahme der Proliferation registriert werden. Die stärkste Abnahme zeigten MnSODsense-Zellen mit ca. 50 %, die geringste Abnahme zeigten MnSODantisense-Zellen mit ca. 20 % nach 72 h Zytokinexposition. Auch nach Induktion durch Zytokine verblieb die MnSOD-Expression in den MnSODantisense-Zellen auf signifikant niedrigerem Niveau.

Schlussfolgerung: Somit konnte in insulinproduzierenden Zellen durch MnSOD Überexpression das Ungleichgewicht zwischen superoxid- und wasserstoffperoxid-inaktivierenden Enzymen im Mitochondrium verstärkt und dadurch die Empfindlichkeit gegenüber Zytokinen gesteigert werden. Umgekehrt konnte die Zytotoxizität mittels antisense-Technik verhindert werden.

P-262**Indefinitives Transplantatüberleben mikroenkapsulierter adulter Ratten- und Humaner Inselzellen in immunkompetenten diabetischen Mäusen***Schneider S.⁽¹⁾, Feilen P.⁽¹⁾, Brunnenmeier F.⁽²⁾, Zimmermann U.⁽²⁾, Otto G.⁽³⁾, Weber M.⁽¹⁾⁽¹⁾Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, I. Medizinische Klinik, Universität Mainz, Mainz, ⁽²⁾Lehrstuhl für Biotechnologie, Universität Würzburg, Würzburg, ⁽³⁾Klinik für Transplantationschirurgie, Universität Mainz, Mainz

Fragestellung: Die humane Inselzelltransplantation stellt eine wichtige Alternative zur Therapie des Typ-1-Diabetes dar, bedarf aber immer noch einer dauerhaften Immunsuppression mit ihren schwerwiegenden Nebenwirkungen. Eine Möglichkeit, auf eine solche Therapie zu verzichten, bietet die Mikroenkapsulierung

der Inselzellen. So konnte die prinzipielle Anwendbarkeit dieser Technik in unterschiedlichen Tiermodellen gezeigt werden, das Transplantatüberleben war immer limitiert. Diese Arbeit konnte nun unter Verwendung einer simplen Barium-Alginat-Kapsel erstmals zeigen, dass ein indefinites Transplantatüberleben adulter Inselzellen möglich ist.

Material und Methoden: Dazu wurden jeweils 1000 Humane (N = 3) oder Ratten- (N = 8) Inselzelläquivalente in Barium-Alginat-Kapseln eingeschlossen und in streptozotocin-diabetische Balb/c Mäuse intraperitoneal transplantiert. Als Kontrollgruppen dienten unverkapselte Humane oder Ratten-Inselzellen. Im Anschluss wurde zweimal pro Woche bei den Tieren der Blutzucker bestimmt und das Gewicht dokumentiert. Zusätzlich wurde 3, 9, 16 und 32 Wochen nach der Transplantation ein intraperitonealer Glukosetoleranztest durchgeführt.

Ergebnisse: Bei 8 von 8 Tieren kam es nach Transplantation von verkapselten Ratteninseln zu einer sofortigen Normalisierung des Blutzuckers. Im humanen Setting gelang das bei 2 von 3 Tieren. Ein Tier zeigte keine Transplantatfunktion aufgrund einer Entzündung im Bereich der Bauchdecke. Die erfolgreich transplantierten Tiere zeigten eine dauerhafte Normalisierung des Blutzuckers (> 36 Wochen) und eine signifikante Gewichtszunahme. Im Gegensatz dazu wurden die unverkapselten Inselzellen innerhalb von 7 Tagen abgestoßen. Im intraperitonealen Glukosetoleranztest zeigte sich bei den erfolgreich transplantierten Tieren auch noch nach 32 Wochen eine gute Transplantatfunktion.

Schlussfolgerung: Es konnte erstmals gezeigt werden, dass das Transplantatüberleben adulter, Humaner und Ratten-Inselzellen trotz Verzicht auf eine Immunsuppression, durch die Mikroenkapsulierung unbestimmt verlängert werden kann.

P-263**[18F]-fluorethoxy-Repaglinide: Ein möglicher neuer Ligand zur nicht-invasiven Bestimmung der Inselzellmasse in vivo***Schneider S.⁽¹⁾, Schirmacher R.⁽²⁾, Wängler B.⁽²⁾, Schirmacher E.⁽²⁾, Schwanstecher C.⁽³⁾, Schwanstecher M.⁽³⁾, Thews O.⁽⁴⁾, Alavi A.⁽⁵⁾, Shiue C.⁽⁵⁾, Rösch F.⁽²⁾, Weber M.⁽¹⁾⁽¹⁾Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, I. Medizinische Klinik, Universität Mainz, Mainz, ⁽²⁾Institut für Kernchemie, Universität Mainz, Mainz, ⁽³⁾Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Braunschweig, Braunschweig, ⁽⁴⁾Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz, Mainz, ⁽⁵⁾Department of Radiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA

Fragestellung: Die nicht invasive Quantifizierung der Inselzellmasse bleibt eine Herausforderung. Der Grund dafür liegt in der Nicht-Verfügbarkeit eines Inselzelltracers. Daher präsentieren wir zum erstenmal Daten bezüglich der de-novo-Synthese, in vitro und in vivo Evaluation des hochaffinen Sulfonylharnstoff-rezeptorliganden [18F]-fluorethoxy-Repaglinide.

Material und Methoden: Die insulinsekretorischen Eigenschaften und die Affinität zur humanen SUR1-Isoform wurden bestimmt, um den Liganden zu charakterisieren. Anschließend erfolgte eine in-vivo-Evaluation des Tracers mittels Biodistributionsanalyse im Rattenmodell

Ergebnisse: Der Ligand induzierte eine komplett monophasische Inhibitionskurve mit einem Hill-Koeffizienten nahe 1 (1.03),

woraus sich eine Dissoziationskonstante (K_d) von 134 nM ergab, was vergleichbar war mit dem Original-Repaglinide. Die insulinsekretorischen Eigenschaften des Liganden waren ebenfalls komplett erhalten. Diese positiven in-vitro-Daten ließen erwarten, dass der Tracer in vivo mit hoher Affinität an den SUR1-Rezeptor der Inselzellen bindet. Um diese Hypothese zu testen, führten wir eine Biodistributionsstudie durch. Dabei detektierten wir eine signifikante Traceraktivität im Pankreas. Die höchste Aktivität konnte dabei 5 Minuten nach der i. v. Applikation gemessen werden. Nachfolgend kam es zu einem leichten Abfall der Aktivität mit einer Plateauphase zwischen 10 und 30 min, gefolgt von einem kompletten washout. Eine signifikante Aktivität konnten wir auch in der Leber, aber eine nur geringe in der Niere detektieren, bedingt durch die vornehmliche Metabolisierung des Tracers über die Leber. In einem Verdrängungsexperiment konnten wir zeigen, dass [18F]-Repaglinide spezifisch in das Pankreas aufgenommen wird, da durch die vorherige Applikation von unmarkiertem Repaglinid seine Aufnahme um 50 % reduziert werden konnte.

Schlussfolgerung: Es kann gesagt werden, dass diese positiven Daten Anlass zur Hoffnung geben, dass mit diesem Tracer eine Quantifizierung der Inselzellmasse gelingen könnte. In einer geplanten humanen PET-Studie muss das nun bestätigt werden.

P-264

In-vitro- and In-vivo-Evaluation eines neuen fluorierten Glibenclamid-Derivat als Imaging Agent zur nicht invasiven Bestimmung der Inselzellmasse im Tier und im Menschen

* Schneider S.⁽¹⁾, Schirmacher R.⁽²⁾, Feilen P.⁽¹⁾, Schirmacher E.⁽²⁾, Schwanstecher C.⁽³⁾, Schwanstecher M.⁽³⁾, Thews O.⁽⁴⁾, Alavi A.⁽⁵⁾, Shiu C.⁽⁵⁾, Rösch F.⁽²⁾, Schreckenberger M.⁽⁶⁾, Weber M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, I. Medizinische Klinik, Universität Mainz, Mainz, ⁽²⁾Institut für Kernchemie, Universität Mainz, Mainz,

⁽³⁾Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Braunschweig, Braunschweig, ⁽⁴⁾Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz, Mainz,

⁽⁵⁾Department of Radiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA,

⁽⁶⁾Klinik für Nuklearmedizin, Universität Mainz, Mainz

Fragestellung: Die Inselzellmasse (IZM) ist eine der Hauptdeterminanten der Insulinsekretionskapazität beim Menschen. Die einzige Möglichkeit, um die IZM exakt zu bestimmen, sind Autopsie-Studien. Aus diesem Grund wäre die Entwicklung einer Technik, die die nicht invasive Bestimmung der IZM ermöglicht, von großer klinischer Relevanz.

Material und Methoden: Dazu haben wir 20 fluorierte Derivate des SUR1-Liganden Glibenclamid de-novo synthetisiert. Für die in-vitro-Analyse wurden die analogen, nicht radioaktiven 19F-Substanzen hergestellt und ihre Bindungsaffinität zum humanen SUR1 sowie ihre insulinsekretorischen Eigenschaften untersucht. Für die in-vivo-Evaluation wurde 2-[18F]fluoroethoxy-5-bromoglibenclamid als der am besten geeignete Kandidat ausgewählt und eine radioaktive Markierung durchgeführt. Danach wurde 2-[18F]fluoroethoxy-5-bromoglibenclamid in einer Biodistributionsstudie an Ratten sowie einer humanen Studie mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) getestet.

Ergebnisse: Interessanterweise hatte keine der durchgeführten strukturellen Modifikationen einen Effekt auf die insulinsekretorischen noch auf die Bindungseigenschaften zum humanen

SUR1, verglichen mit dem Original-Glibenclamid. In vivo zeigte 2-[18F]fluoroethoxy-5-bromoglibenclamid eine geringe und konstante Tracer-Aktivität im Pankreas. Aufgrund eines sehr hohen Leberuptakes und sich daraus ergebenden Auflösungsproblemen gelang aber eine Quantifizierung der IZM nicht.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig, dass Glibenclamid auf verschiedene Art und Weise strukturell modifiziert werden kann, ohne einen signifikanten Einfluss auf seine biologische Aktivität. Weiterhin konnten wir zum ersten Mal zeigen, dass ein markiertes, positronen-emittierendes Glibenclamid-Derivat für eine dynamische, nicht invasive Evaluation mittels PET beim Menschen eingesetzt werden kann. Damit gelingt eine nicht invasive Visualisierung des Metabolismus dieser Substanz. Eine Visualisierung der IZM gelingt allerdings mit einem solchen Derivat aufgrund des hohen, wahrscheinlich spezifischen Leberuptake nicht.

P-265

Effekte von Trijodthyronin auf den Zellzyklus von insulinproduzierenden Zellen

* Ximenes H.⁽¹⁾, Jörns A.⁽¹⁾, Sennholz C.⁽²⁾, Tiedge M.⁽¹⁾, Lenzen S.⁽¹⁾

⁽¹⁾MHH, Institut für Klinische Biochemie, Hannover, ⁽²⁾MHH, Zentrum Anatomie, Hannover

Da Schilddrüsenhormone sowohl beim Menschen als auch bei Tieren die Glukosetoleranz verschlechtern, sollte vergleichend unter in-vivo- und in-vitro-Bedingungen untersucht werden, ob insulinproduzierende Zellen durch Trijodthyronin geschädigt bzw. ob ihre Proliferationsrate reduziert wird.

Veränderungen in den Beta-Zellen der Ratte oder in insulinproduzierenden Gewebekulturzellen (RINm5F und INS-1-Zellen) wurden ultrastrukturell auf mögliche Schädigungszeichen und biochemisch mittels MTT-Test auf Vitalität oder auf Veränderungen in ihrer Proliferationsrate durch den Einbau von BrdU nach Gabe von Trijodthyronin untersucht.

Unter in-vivo-Bedingungen zeigten Beta-Zellen schon einen Tag nach Trijodthyroningabe (1 mg/kg) eine Zunahme der Apoptoserate von 0,2 % auf 1,5 %. Andererseits nahm der BrdU-Markierungsindex als Maß für die Proliferationsrate geringfügig von 1,4 % in Kontrollen auf 0,8 % nach Behandlung in einem Zeitraum von bis zu 3 Tagen ab. In vitro zeigten insulinproduzierende Zellen 72 h nach Inkubation mit Trijodthyronin im MTT-Test bei der Konzentration von 250 μ M eine Vitalitätsreduktion von mindestens 30 %. Diese konnte je nach Zelltyp bei einer Konzentration von 500 μ M Trijodthyronin auf 70 % gesteigert werden. Gleichzeitig reduzierte sich in vitro auch die Proliferationsrate, was zu einer Abnahme des BrdU-Markierungsindex um 20 % (250 μ M) bzw. um ca. 50 % (500 μ M) führte. Ultrastrukturell war bei der niedrigsten Konzentration von 100 μ M sowohl eine apoptotische als auch eine nekrotische Schädigung, sonst überwiegend die Letztere mit einer Dilatation des rauen endoplasmatischen Retikulums und einer Schädigung der Mitochondrien nachweisbar.

Das Schilddrüsenhormon Trijodthyronin zeigte somit sowohl in vitro als auch in vivo deutliche Effekte auf den Zellzyklus von insulinproduzierenden Beta-Zellen, wobei in vitro eine nekrotische Schädigung überwog. Diese zu beobachtenden Veränderungen können somit eine Abnahme der Glukosetoleranz im Organismus erklären.

P-266

Immunologische und genetische Charakterisierung der LEW.1AR1-iddm Ratte

*Weiss H.⁽¹⁾, Tiedge M.⁽¹⁾, Jörns A.⁽²⁾, Lenzen S.⁽¹⁾, Hedrich H.⁽³⁾, Wedekind D.⁽³⁾
⁽¹⁾Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule, Hannover, ⁽²⁾Zentrum Anatomie, Medizinische Hochschule, Hannover, ⁽³⁾Institut für Versuchstierkunde, Medizinische Hochschule, Hannover

Fragestellung: Die LEW.1AR1-iddm Ratte ist ein Tiermodell des Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM), das 1997 in dem MHC-congenen LEW.1AR1 Stamm entstand. Es war das Ziel der Studie, (1) die Rolle des zellulären Immunsystems für die Diabetespathogenese mittels Poly I:C und adoptivem Immunzelltransfer zu charakterisieren, (2) Diabetessuszeptibilitätsgene der LEW.1AR1-iddm Ratte mit Hilfe einer mikrosatellitenmarkergestützten Kopplungsanalyse zu identifizieren.

Material und Methoden: Poly I:C Stimulationen erfolgten über einen Zeitraum von 5 oder 10 Tagen. Concanavalin A stimulierte Lymphozyten aus (a) diabetischen LEW.1AR1-iddm und (b) diabetes-resistenten LEW.1AR1 Ratten wurden in nicht diabetische LEW.1AR1-iddm Tiere, LEW.1AR1 Kontrolltiere und immundefiziente LEW.1AR1 Tiere transferiert. Mit Hilfe von 157 Mikrosatellitenmarkern wurde eine (BNxLEW.1AR1-iddm)xLEW.1AR1-iddm N2-Population analysiert (n = 218).

Ergebnisse: Nach Poly I:C Behandlung erkrankten ca. 20 % der LEW.1AR1 Tiere, während die Diabetesinzidenz (30 %) in der LEW.1AR1-iddm Population unverändert blieb. Im Gegensatz hierzu erkrankten 80 % der behandelten LEW.1AR1 Tiere. Poly I:C bewirkte im Gegensatz zum Spontandiabetes diffuse Infiltrationen des Pankreas. Durch adoptiven Transfer von Immunzellen diabetischer Spender konnte das diabetische Syndrom auf die Empfängertiere übertragen werden. Der adoptive Transfer von Immunzellen diabetesresistenter LEW.1AR1 Tiere bewirkte hingegen einen Schutz vor der Diabetesentstehung in LEW.1AR1-iddm Tieren. Mikrosatellitenanalysen konnten drei Suszeptibilitätsregionen identifizieren (RNO1, RNO20), in denen potentielle Kandidatengene kartieren.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass autoreaktive T-Zellen der LEW.1AR1-iddm Ratte die Autoimmunzerstörung der Beta-Zellen induzieren. Der Hintergrundstamm ist vor einer Autoimmunattacke geschützt. Dieser Schutz lässt sich adoptiv durch regulatorische Zellen übertragen.

Die physikalische Kartierung der Suszeptibilitätsregionen ermöglicht die Identifizierung von Kandidatengenen und eine Bewertung dieser Gene in Bezug auf den T1DM des Menschen.

P-267

Oszillatorische Glukosestimulation von isolierten humanen Inseln beeinflusst die Masse, aber nicht das Intervall der pulsatischen Insulinsekretion

*Ritzel R.⁽¹⁾, Veldhuis J.⁽²⁾, Butler P.⁽³⁾
⁽¹⁾Universität Heidelberg, Medizinische Klinik I, Heidelberg, ⁽²⁾Mayo Clinic, Endocrine Division, Rochester, ⁽³⁾University of Southern California, Endocrinology and Diabetes, Los Angeles

Die pulsatile Insulinsekretion wird in erster Linie durch eine Modulation der Pulsamplitude ohne Veränderung des Pulsintervalls (~4

Min) reguliert. In vivo konnte jedoch durch Infusion von Glukoseoszillationen das Pulsintervall in der systemischen Zirkulation auf ~10 Minuten verlängert werden. Daher könnte der Defekt der endogenen Glukoseoszillationen bei Personen mit Typ-2-Diabetes die Pacemaker-Aktivität in Inseln verändern und eine Störung der Insulinsekretion induzieren.

Fragestellung: (1) Wird das Intervall der Insulinpulse von periferen Inseln durch Glukoseoszillationen verändert, und (2) induziert oszillatorische Glukosestimulation eine stärkere Insulinsekretion als Stimulation mit konstanter Glukose?

Material und Methoden: Humane Inseln wurden über 100 Minuten in jeweils separaten Experimenten mit oszillatorischer (10-Min Intervall, Amplituden 0, 0.3, 3.9 11.0 und 22.6 mM, n = 36 Experimente) oder konstanter Glukose (4, 8, 12, 16 und 24 mM, n = 103 Experimente) perfundiert. Parameter der pulsatischen Insulinsekretion wurden mittels Dekonvolution der 1-minütigen Insulinkonzentrationsprofile bestimmt.

Ergebnisse: Das Intervall der Insulinpulse ist bei Stimulation mit oszillatorischer Glukose stabil (p = n.s. versus konstant), während die Pulsamplitude amplifiziert wird (p < 0.001). Zwischen den Insulin- und Glukoseprofilen besteht keine reproduzierbare Phasenkorrelation (p = n.s. Cross-Korrelation). Die Analyse der Dosis-Wirkungsbeziehungen zeigt, dass der Modus der Glukosestimulation (oszillatorisch vs. konstant) nicht die Gesamtinsulinsekretion beeinflusst (p = n.s.).

Schlussfolgerung: Glukosepulse induzieren nicht die Freisetzung neuer, sondern nur die Verstärkung bestehender Insulinpulse und steigern in den vorliegenden Experimenten nicht die Gesamtinsulinsekretion. Die Angleichung der Insulinpulse an infundierte Glukoseoszillationen in vivo beruht wahrscheinlich auf der Stimulation der Pulsamplitude ohne Veränderungen der Pacemaker-Aktivität. Daher ist es unwahrscheinlich, dass ein Defekt der endogenen Glukoseoszillationen zum Insulinsekretionsdefizit beim Typ-2-Diabetes beiträgt.

P-268

Relation between glucose-dependent stimulation of insulin secretion and oscillations of the cytosolic calcium concentration in mouse pancreatic islets

*Wienbergen A.⁽¹⁾, Bleck C.⁽¹⁾, Rustenbeck I.⁽¹⁾
⁽¹⁾Institute of Pharmacology and Toxicology, Technical University of Braunschweig, Braunschweig

Objective: A major aim in the development of insulinotropic antidiabetic drugs is a strict glucose-dependence of the stimulatory effect. Comparing the characteristics of three insulinotropic drugs we tried to assess whether oscillatory changes of the cytosolic calcium concentration could be relevant for this property.

Material and methods: The insulin secretion was measured by ELISA of the fractionated efflux of perfused mouse islets, the (Ca²⁺)_i was measured by microfluorimetry of Fura2-loaded islets and the membrane potential was measured by patch-clamping of single mouse B-cells using the perforated-patch technique.

Results: The imidazoline efaroxan (100 µM) did not increase insulin secretion of freshly isolated islets in the presence of 5 mM

glucose, but led to a strong biphasic increase when the glucose concentration was raised to 10 mM. The imidazoline RX871 024 (100 μ M) in contrast, induced a strong increase of secretion in the presence of 5 mM glucose which receded spontaneously and was only modestly enhanced by raising the glucose concentration to 10 mM. This secretory characteristic was similar to the one produced by a K^+ concentration (40 mM) in the presence of 5 mM and 10 mM glucose. Measuring $(Ca^{2+})_i$ using the same experimental protocol, showed that efaroxan induced regular oscillations of the $(Ca^{2+})_i$ in the presence of 5 mM glucose which continued when the glucose concentration was increased. RX871 024 led to massive increase in $(Ca^{2+})_i$ which

showed no oscillatory changes. Likewise, K^+ depolarization led to a non-oscillatory, sustained increase in $(Ca^{2+})_i$ irrespective of the glucose concentration. Measuring the membrane potential showed an oscillatory behaviour in the presence of efaroxan, but not RX871 024 or high K^+ .

Conclusions: An oscillatory, but not a sustained increase of $(Ca^{2+})_i$ is associated with a glucose-selective stimulation of secretion. Oscillation in $(Ca^{2+})_i$ appears in turn dependent on oscillations of the membrane potential, probably resulting from the interplay of ion channels.

Metabolismus

P-269

Stoffwechseldifferenzen nach prähepatischer und systemischer Infusion von Insulin bei diabetischen Hunden

Freyse E. J.⁽¹⁾, Fischer U.⁽²⁾, Knospe S.⁽¹⁾, Ford G. C.⁽³⁾, Nair K. S.⁽³⁾

⁽¹⁾Institut für Diabetes „Gerhardt Katsch“ Karlsburg, ⁽²⁾Inselklinik, Heringsdorf,

⁽³⁾Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Fragestellung: Die physiologische Insulinanflutung über die Pfortader (PO) erzeugt zweifach höhere Insulinspiegel im Leberals im Körperkreislauf. Systemische Gabe von Insulin (SY) bei Diabetikern hebt den Konzentrationsgradienten auf. Auswirkungen auf spezifische Stoffwechselforgänge sind wenig bekannt. Die Effekte PO und SY Insulininfusion auf den Energie- und Proteinstoffwechsel bei insulinpflichtigen diabetischen Hunden unter vergleichbaren Glukosespiegeln wurde untersucht.

Methodik: Experimentell-diabetische Hunde (N=8; 26 ± 5 Mon, 23 ± 1 kg, diabetisch 5 ± 3 Mon) wurden in gepaarten Experimenten PO und SY infundiert und mit Tracern (1-13C-Leuzin, 6-3H-Glukose) und indirekter Kalorimetrie wurde der Stoffwechsel untersucht.

Ergebnisse: Zur Aufrechterhaltung der Normoglykämie (PO 5.1 ± 0.3 vs. SY 5.5 ± 0.3 mmol/l) wurde PO mehr Insulin infundiert (54 ± 4 vs. 27 ± 2 mU·kg⁻¹·h⁻¹; p < 0.05). Plasma Insulin tendierte zu niedrigeren Spiegeln bei PO als bei SY Gabe (114 ± 10 vs. 139 ± 9 pmol/l; NS). Die Glukosekinetiken waren identisch in beiden Gruppen. Die O₂-Aufnahme (PO 161 ± 8 vs. SY 130 ± 13 ml/min; p < 0.05), die CO₂-Produktion (130 ± 8 vs. 99 ± 10 ml/min; p < 0.05), RQ (0.81 ± 0.01 vs. 0.76 ± 0.02; p < 0.05) und EE (1089 ± 60 vs. 870 ± 90 kcal/24 h; p < 0.05) waren unter SY geringer. Auch die Leuzinoxidation (55 ± 5 vs. 36 ± 4 μmol·kg⁻¹·h⁻¹; p < 0.05), die fraktionalen Syntheseraten von Albumin (0.68 ± 0.11 vs. 0.55 ± 0.15 %/h; p < 0.02), Fibrinogen (2.6 ± 0.6 vs. 1.7 ± 0.5; p < 0.03) und Lebergesamtprotein (0.78 ± 0.6 vs. 0.68 ± 0.5 %/h; p < 0.05) waren niedriger, wenn das Insulin SY infundiert wurde.

Schlussfolgerungen: SY Insulingabe reduziert die Energieabgabe, die Synthese mehrerer Leberproteine und die Leuzinoxidation, die alle zu der Differenz in der Energieabgabe beitragen. Die verminderte Energieabgabe im Zusammenhang mit systemischer Insulingabe kann die Gewichtszunahme befördern, die häufig ein Problem bei Insulin spritzenden Diabetikern ist.

P-270

Glukagon supprimiert Serum-Ghrelin in vivo

* Arafat M.⁽¹⁾, Otto B.⁽²⁾, Rochlitz H.⁽¹⁾, Tschöp M.⁽³⁾, Bähr V.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽⁴⁾, Diederich S.⁽¹⁾, Spranger J.⁽⁴⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Abt. Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Berlin, ⁽²⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik – Innenstadt, München, ⁽³⁾Universität Cincinnati, Abt. für Psychiatrie, USA, ⁽⁴⁾Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Abt. Klinische Ernährung, Nuthetal

Zielsetzung: Glukagon ist als Gegenspieler des Insulins ein grundlegender Regulator des Glukosestoffwechsels, der die Sekretion der glukoregulatorischen Hormone ACTH, Cortisol und GH nach intramuskulärer Applikation stimuliert. Diese Effekte sind vergleichbar mit dem vorherbeschriebenen Einfluss von Ghrelin auf die Aktivität der somatotropen- und corticotropen Hypophysenhachse. Ziel dieser Studie ist es zu klären, ob die Glukagon-induzierten Effekte auf eine bisher nicht bekannte Glukagon-vermittelte Ghrelin-Stimulation zurückgeführt werden können.

Material und Methoden: Prospektiv wurden 30 Probanden (21 Männer und 9 Frauen; Alter 22–65 Jahre; BMI 25 ± 4,7 kg/m²) rekrutiert. Nach 8 h Fasten wurde 1 mg Glukagon i. m. gegeben. Die Blutabnahmen wurden zur Bestimmung von Ghrelin, Glukose, GH, und Cortisol halbstündlich durchgeführt (-0, 0, 30, 60, 120, 180, 240 Min.). Ghrelin wurde mit RIA bestimmt. Die basalen Werte (Mittelwert der -30 und 0 Min. Werte) und die Werte zu den Zeitpunkten 30, 60, 120, 180 und 240 Min. wurden mittels t-Test für verbundene Stichproben verglichen.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall der Ghrelin-Konzentration zu den Zeitpunkten 30 und 120 Min. [Mittelwerte(pg/ml) ± SEM: 337,5 ± 27,8 (0 Min.) vs. 295,2 ± 26,2 (30 Min.) und 295,3 ± 24,3 (120 Min.); (p < 0,001)].

Ein Anstieg des Cortisols sowie des Wachstumshormons wurde erst nach 120 Min. dokumentiert. Plasma-Glukose stieg maximal nach 30 Min. und sank nach 120 Min. auf das Ausgangsniveau [Mittelwerte(mg/dl) ± SEM: 88,8 ± 3,1(basal), 141 ± 4,9(30 Min.) und 90,6 ± 8 (120 Min.)].

Schlussfolgerung: Potente Regulatoren der Ghrelinsekretion sind bisher kaum bekannt. Wir zeigen hier zum ersten Mal, dass i. m. Glukagon zu einem signifikanten Abfall der Serum-Ghrelinspiegel führt. Die beschriebenen ACTH- Cortisol- und GH-stimulierenden Effekte von Glukagon sind deshalb nicht durch die Veränderung der Ghrelin-Konzentration zu erklären. Die Frage, ob die Suppression des Ghrelins einen direkten oder indirekten (z. B. insulin-vermittelten) Glukagoneffekt darstellt, wird derzeit untersucht.

P-271

Einfluss von Pioglitazon auf die Ghrelin-Konzentration bei gut eingestellten, übergewichtigen Typ 2-Diabetikern

*Otto C.⁽¹⁾, Otto B.⁽²⁾, Laubach E.⁽¹⁾, Geiss H. C.⁽¹⁾, Heldwein W.⁽²⁾, Göke B.⁽¹⁾, Parhofer K. G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik 2 – Großhadern, München,
⁽²⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik – Innenstadt, München

Fragestellung: Das gastrale Hormon Ghrelin erhöht die Nahrungsaufnahme über eine Stimulation von Ghrelin-Rezeptoren im Hypothalamus. Niedrige Plasma-Ghrelin-Konzentrationen sind darüber hinaus mit dem Vorliegen einer Insulinresistenz assoziiert (Diabetes 2003; 52:2546). Bisher gibt es keine Untersuchungen, ob die Gabe von Glitazonen neben einer Verbesserung der Insulinresistenz auch zu einem Anstieg der Ghrelinkonzentration führt.

Material und Methoden: Wir untersuchten 10 Patienten (71 ± 9 Jahre, Body-mass-Index 29,9 ± 3,6 kg/m², HbA_{1c} 6,9 ± 0,5 %) mit Typ 2-Diabetes und gemischter Hyperlipoproteinämie, die mit einem Sulfonylharnstoff (SH) behandelt wurden, und begannen zusätzlich eine 12-wöchige Therapie mit Pioglitazon (30 mg/d). Um den Einfluss von Pioglitazon unabhängig vom Blutzucker zu untersuchen, sollte der HbA_{1c}-Wert während der Studie konstant gehalten werden, d. h. die Dosis des SH ggf. reduziert werden. Die Ghrelin-Konzentration wurde vor und nach Pioglitazon mit einem kommerziellen Radioimmunoassay gemessen (Phoenix Pharmaceuticals, Mountain View, CA, USA).

Ergebnisse: Innerhalb der 12-wöchigen Therapie mit Pioglitazon blieb der Blutzucker unverändert (HbA_{1c} 6,9 ± 0,5 % vs. 6,9 ± 0,6 %). Die Triglyceride sanken um 26 % (p < 0,05), das HDL-Cholesterin stieg um 14 % (p < 0,05), während sich die LDL-Cholesterinkonzentration nicht signifikant änderte. Unter Pioglitazon kam es zu einem Anstieg des Körpergewichtes von 85,1 ± 8,4 auf 86,6 ± 8,5 kg (p < 0,05). Die initial niedrigen Ghrelinkonzentrationen (323,2 ± 139,9 pg/ml) zeigten sich nach 12 Wochen unverändert (322,8 ± 113,7 pg/ml; n. s.). Auch fand sich keine Korrelation zwischen einer Änderung des Körpergewichtes und der Ghrelinkonzentration (p > 0,3).

Schlussfolgerung: Bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern mit gleichbleibend guter Blutzuckereinstellung hatte Pioglitazon keinen Einfluss auf den Ghrelin Spiegel. Möglicherweise wird unter Pioglitazon eine potentielle Erhöhung der Ghrelin Spiegel durch Verbesserung der Insulinsensitivität einerseits durch einen potentiell Ghrelin-reduzierenden Effekt aufgrund der Zunahme des Körpergewichtes andererseits kompensiert.

P-272

Comparison of the insulin-releasing effects of alpha-ketoisocaproic ACID and alpha-ketoisovaleric ACID

Urban K.⁽¹⁾, Panten U.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig

Background and Aim: Alpha-ketoisocaproic acid (KIC) and alpha-ketoisovaleric acid (KIV) activate the beta-cell energy metabolism and thereby stimulate insulin secretion. However, for unknown reasons the secretory response to KIC is much stronger than the response to KIV. We therefore compared the

insulin-releasing properties of KIC and KIV both in the absence of any other secretagogue and in the presence of the sulfonylurea glipizide or the fuel glucose.

Methods and Results: Islets isolated from mouse pancreas by collagenase digestion were pre-perfused for 60 min. After pre-perfusion in the absence of any fuel or secretagogue, the addition of KIC (10 mM) or KIV (10 mM) enhanced the secretory rate after 4 min by 24.0-fold or 2.4-fold, respectively, but after 45 min only KIC was effective (27.1-fold enhancement of insulin secretion). After pre-perfusion in the absence of any fuel but in the presence of glipizide (2.7 µM), the additional presence of KIC (10 mM) or KIV (10 mM) enhanced the insulin secretory rate after 4 min by 6.7-fold or 7.3-fold, respectively, but after 45 min only KIC was effective (5.0-fold enhancement of insulin secretion). After pre-perfusion in the presence of glucose (10 mM), the additional presence of KIC (10 mM) or KIV (10 mM) enhanced the insulin secretory rate after 4 min by 13.0-fold or 4.9-fold, respectively, and after 45 min by 24.6-fold or 3.6-fold, respectively.

Conclusion: Under all conditions KIC produced a sustained insulin release which was much stronger than that induced by KIV. Both alpha-keto acids are known to be transaminated at similar rates. However, KIC metabolism, but not KIV metabolism produces high amounts of acetyl-CoA. Therefore, the strong secretory response to KIC is suggested to result from strong activation of the citrate cycle in the beta-cells.

P-273

Repaglinide fördert die postprandiale Suppression der Ghrelinsekretion

*Möhlig M.⁽¹⁾, Rudovich N.⁽¹⁾, Otto B.⁽²⁾, Rochlitz H.⁽¹⁾, Florow D.⁽¹⁾, Heldwein W.⁽²⁾, Tschöp M.⁽³⁾, Ristow M.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Dife Potsdam-Rehbrücke, Abtlg. Klinische Ernährung und Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin,

⁽²⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik Innenstadt, München,

⁽³⁾Obesity Research Center, Abtlg. für Psychiatrie, Cincinnati, USA

Fragestellung: Ghrelin ist ein stark orexigen wirksames Hormon, dessen Serumspiegel präprandial ansteigen. Experimentell hemmt Insulin die Ghrelinsekretion. Diese Arbeit untersucht, ob bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die durch Repaglinide verstärkte postprandiale Insulinsekretion die Ghrelinsekretion hemmt.

Material und Methoden: Untersucht wurden 20 Probanden (11 Männer, 9 Frauen, 59,1 ± 8,8 Jahre, BMI 30,3 ± 3,8 kg/m²). Diabetes wurde im OGTT diagnostiziert. Alle Probanden waren nur diätetisch oder mit Metformin vorbehandelt. Nach 2 Wochen Therapie mit Metformin (2000 mg/Tag) erfolgte im Cross-over Design eine additive Therapie mit Repaglinide (1 mg vor jeder Mahlzeit) oder Placebo für 2 Wochen. Die Therapiefolge war zufällig. Nach 2 Wochen Therapie wurde jeweils eine Standardmahlzeit verabreicht (1260 kJ in 200 ml mit 12 g Protein, 36,8 g Kohlenhydraten, 11,6 g Fett; Biosorb Energie, Nutricia). Blutwerte wurden jeweils vor und 120 min. nach Nahrungsaufnahme gemessen. Die Auswertung erfolgte mit gepaartem T-Test. Angegeben sind MW und SEM.

Ergebnisse: Nüchtern waren zwischen beiden Behandlungsgruppen weder die Blutzuckerwerte noch die Insulinspiegel signifi-

kant unterschiedlich ($p = 0,12$, $p = 0,36$). Postprandial waren jedoch die Insulinspiegel nach Vorbehandlung mit Repaglinide signifikant höher als unter Placebobedingungen ($p = 0,006$) und die Blutzuckerwerte signifikant niedriger ($p = 0,01$). Während unter Placebo die präprandialen und postprandialen Ghrelinwerte nicht unterschiedlich waren ($p = 0,21$), zeigte sich unter Behandlung mit Repaglinide ein signifikanter postprandialer Abfall von Ghrelin (von $88,3 \pm 10,1$ zu $74,1 \pm 6,6$ pg/ml $p = 0,018$).

Schlussfolgerung: Unter Repaglinide kam es postprandial zu einem signifikanten Abfall der Ghrelinsekretion. Ursächlich sind am ehesten die unter Repaglinide höheren postprandialen Insulinspiegel, vereinbar mit der Hypothese, dass Ghrelin durch Insulin zumindest teilweise reguliert wird. Direkte Effekte von Repaglinide sind jedoch nicht ausgeschlossen. Eine Therapie mit Repaglinide könnte daher sättigungsfördernd wirken.

P-274

Therapie der Insulinresistenz mit Leptin und Ketokonazol?

* Partke H.⁽¹⁾, Türk H.⁽²⁾, Walter U.⁽²⁾, Scherbaum W.⁽¹⁾, Bornstein S.⁽²⁾

⁽¹⁾Deutsches Diabetes Forschungsinstitut, Klinische Abteilung, Düsseldorf,

⁽²⁾Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Düsseldorf

Fragestellung: Eine Störung des Glukokortikoidstoffwechsels könnte bei der Leptin- und Insulinresistenz beim metabolischen Syndrom eine kausale Rolle spielen. Ziel unserer Arbeit war es daher, den Effekt der kombinierten Anwendung von Leptin und eines niedrig dosierten Glukokortikoidsynthesehemmers (Ketokonazol) auf Blutzuckerspiegel und Gewichtsverlauf bei einem polygenetischen Tiermodell des Diabetes mellitus Typ 2 (NZOxNON) zu testen.

Material und Methoden: Wir untersuchten die Effekte einer 6-wöchigen Behandlung mit 10 µg Leptin, kontinuierlich, intraperitoneal durch eine Alzet-Pumpe infundiert, und/oder mit 25 mg Ketokonazol per os im Futter pro Maus und Tag in 9 Monate alten, männlichen Tieren eines polygenetischen Mausmodells (NZOxNON) F1 (ZNN) mit einem Körpergewicht von 65–70 g und Typ-2-Diabetes im Vergleich zu C57BL6 Kontrollmäusen (B6) auf Körpergewicht, Futteraufnahme, Blutglukose und Glukokortikoidspiegel. Tiere ohne Pumpen wurden scheinoperiert.

Ergebnisse: Innerhalb der Mausstämme zeigten die Behandlungen keine Veränderungen der Futteraufnahme und der Körpergewichtsentwicklung. Der Blutglukosespiegel sank bei den ZNN Mäusen von 500 mg/dl auf 300 mg/dl. Die Serum-Corticosteronspiegel der ZNN Mäuse (188–233 ng/ml) lagen 3–8 mal höher als bei den vergleichbaren B6 Mäusen (50–63 ng/ml). Jedoch konnte Corticosteron durch die Behandlung mit Ketokonazol nur bei den B6 Mäusen um ca. 35–50 % (33–34 ng/ml) vermindert werden.

Schlussfolgerung: Insgesamt konnte die kombinierte Behandlung die Blutzuckerspiegel senken, jedoch noch kein signifikanter Einfluss auf das Gewicht erreicht werden. Ein größerer Erfolg könnte mit höheren Dosen und/oder einer Hemmung des Glukokortikoidmetabolismus im Gewebe erzielt werden.

P-275

Intranasales Insulin reduziert den Körperfettgehalt gesunder Männer

* Kern W.⁽¹⁾, Hallschmid M.⁽²⁾, Benedict C.⁽²⁾, Schultes B.⁽¹⁾, Born J.⁽²⁾, Fehm H.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universität Lübeck, Med. Klinik I, Lübeck, ⁽²⁾Universität Lübeck, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck

Fragestellung: Insulin ist ein wesentliches Hormon, das im ZNS das Körpergewicht reguliert. Direkte icv Gabe von Insulin führt im Tierversuch zu einer Abnahme des Körpergewichts. Beim Menschen lässt sich dieser anorexigene Effekt des Insulins bei intravenöser Gabe nicht nutzen, da im Rahmen eines euglykämischen Clamps durch die Glukosezufuhr das Körpergewicht eher gesteigert wird. Da gezeigt wurde, dass intranasal verabreichtes Insulin ohne Beeinflussung der Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel direkt ins ZNS gelangt, sind wir der Frage nachgegangen, ob durch subchronische intranasale Gabe von Insulin das Körpergewicht beim Menschen beeinflusst werden kann.

Material und Methoden: Nach einer Baselinephase von 2 Wochen wurden 40 gesunde Probanden (24 Männer, 16 Frauen) über 8 Wochen doppelblind entweder mit Placebo oder 4 x 40 IE Normalinsulin intranasal behandelt. Wöchentlich wurde das Körpergewicht und die Körperzusammensetzung bestimmt.

Ergebnisse: Die Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel unterschieden sich nicht zwischen der Insulin- und Placebobedingung. Entgegen der Erwartung fand sich bei den insulin-behandelten Frauen eine leichte Gewichtszunahme (baseline-adjustierte Werte am Ende der Studie: Insulin: $62,45 \pm 0,41$ kg, Placebo: $60,83 \pm 0,41$ kg, $p < 0,02$), die auf eine Zunahme des Körperwasseranteils zurückzuführen war. Bei den Männern zeigte sich dagegen eine Abnahme des Körpergewichts (Insulin: $78,12 \pm 0,57$ kg, Placebo: $79,84 \pm 0,57$ kg, $p < 0,05$), des BMI ($23,02 \pm 0,17$ vs. $23,51 \pm 0,17$ kg/m², $p < 0,05$) und der Körperfettmasse ($12,25 \pm 0,61$ vs. $14,12 \pm 0,61$ kg, $p < 0,05$) in der Insulinbedingung. Das subjektiv empfundene Hungergefühl war in der Insulinbedingung ebenfalls geringer ($p < 0,02$) als in der Placebobedingung.

Schlussfolgerung: Insulin ist auch beim Menschen ein wichtiger Regulator des Körpergewichts. Durch die intranasale Anwendung lässt sich dieser anorexigene Effekt des Insulins im ZNS ohne systemische Nebenwirkungen auch beim Menschen nutzen. Die geschlechtsspezifischen Effekte bedürfen jedoch weiterer Klärung.

P-276

Divergente Effekte von Leptin auf die zentrale und periphere in vivo Insulin-Signaltransduktion

Ledwig D.⁽¹⁾, Ramrath S.⁽¹⁾, *Eckel J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Abt. für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf

Fragestellung: Der Einfluss von Leptin auf den Glukosestoffwechsel im Muskel und die Modulation der Insulinsignaltransduktion in diesem Gewebe ist kontrovers. Weiterhin ist wenig bekannt über die zentrale Insulinsignaltransduktion und den möglichen Crosstalk mit Leptin.

Material und Methoden: Es wurde die akute (bis zu 30 min) *in vivo* Insulinsignaltransduktion im Herzmuskel und Hypothalamus und die Wechselwirkung mit Leptin durch Verwendung phosphospezifischer Antikörper untersucht.

Ergebnisse: Insulin produzierte eine schnelle, prominente (15–20fach) Phosphorylierung der Akt im Herzen, in Kardiomyozyten und im Hypothalamus, die durch Leptin nicht beeinflusst wurde. Dasselbe Ergebnis wurde für die GSK3 im Herzen beobachtet. Im Hypothalamus war die basale Phosphorylierung dieses Enzyms hoch und wurde deutlich (80–90 %) sowohl durch Insulin als auch durch Leptin in einer additiven Weise reduziert. Insulin und Leptin stimulierten die Aktivierung der ERK-1/2 im Herzen, ein Effekt, der vollständig antagonistisch aufgehoben wurde durch die Ko-Applikation beider Hormone. Dieser Antagonismus wurde in Kardiomyozyten nicht beobachtet. Eine starke basale Phosphorylierung wurde auch für die ERK-1/2 im Hypothalamus beobachtet mit einer vergleichbaren additiven Reduktion (bis zu 80 %) durch Insulin und Leptin. Die kardiale AMP-Kinase wurde unter *in-vivo*-Bedingungen sowohl durch Insulin als auch durch Leptin aktiviert, mit einer vollständig antagonistischen Wirkung beider Hormone. Unbeeinflusst blieb die AMP-Kinase in Kardiomyozyten und im Gehirn.

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen die gewebespezifische, antagonistische und additive Wirkung von Insulin und Leptin. Die synergistische Wechselwirkung der beiden Hormone scheint auf der Ebene des Hypothalamus vorzuherrschen. Wichtige periphere metabolische Insulinsignale (Akt, GSK3) sind unabhängig von Leptin. Die Aktivierung der ERK und der AMP Kinase wird jedoch durch eine komplexe, wahrscheinlich indirekte Wechselwirkung der beiden Hormone beeinträchtigt.

P-277

Einfluss von Metyrapone auf STAT3- und MAPKinase-Signalwege im ZNS sowie auf Körpergewicht und Nahrungsaufnahme im Tiermodell der Diät-induzierten Adipositas

* El-Haschimi K.⁽¹⁾, Schulz C.⁽¹⁾, Rütter W.⁽¹⁾, Paulus K.⁽¹⁾, Lehnert H.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg

Untersuchung der Wirkungen des 11- β -Hydroxylase-Inhibitors Metyrapone auf die für die Energieregulation relevanten intrazerebralen-Signalwege STAT3/MAPKinase und Auswirkungen auf Körpergewicht/Nahrungsaufnahme im Tiermodell der Diät-induzierten-Adipositas (diet-induced-obesity = DIO). C57Bl/J6J Mäuse im Alter von 3 Wochen wurden über einen Zeitraum von 20 Wochen mit einer fettarmen (10 %) oder fettreichen (45 %) Nagetiernahrung *ad libitum* ernährt. Für 4 Wochen wurde die Diät jeweils weiter fortgeführt und zusätzlich zweimal täglich *via* intraperitonealer Injektion 200 mg/kg Metyrapone appliziert. Das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme wurden in diesem Zeitraum täglich gemessen. Hypothalamus, Cerebellum, Cortex und Hippocampus wurden nach Beendigung des Experimentes lysiert; durch Immunoprecipitation wurde die STAT3/MAPKinase-Phosphorylierung bestimmt. Leptin-, Corticosteron- und ACTH-Serumkonzentrationen der Tiere wurden gemessen. Metyrapone bewirkte eine Reduktion des Körpergewichtes in der DIO-Gruppe von 23 % und in der Kontrollgruppe von 7 %. Die Tiere reduzierten in beiden Gruppen ihre Nahrungsaufnahme. Sowohl in der DIO als auch in der Kontroll-

gruppe bewirkte Metyrapone im Hypothalamus eine signifikante Erhöhung der STAT3-Phosphorylierung. Die STAT3-Phosphorylierung in Cortex, Cerebellum und Hippocampus war nur in der mit Metyrapone-behandelten DIO-Gruppe signifikant erhöht. Gleiches galt für die MAPKinase-Phosphorylierung im Hypothalamus. Die Konzentration für Leptin unter Metyrapone war erniedrigt, die von Corticosteron und ACTH erhöht. Wir vermuten, wie bereits in anderen Tiermodellen gezeigt, eine direkte Aktivierung der CRF-ACTH-Achse durch Metyrapone. Diese Daten legen erstmalig die Aktivierung der CRF-ACTH-Achse bei gleichzeitig erhöhten Corticosteron-Serumkonzentrationen und Verminderung der Nahrungsaufnahme bzw. Körpergewichtsreduktion im Modell der DIO nahe. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob die Aktivierung der STAT3- und MAPKinase-Signalwege einer direkten Metyrapone-Wirkung entspricht oder Ausdruck einer leptin-vermittelten Aktivierung ist.

P-278

Leptin als Therapie der Insulinresistenz bei Patienten mit Lipodystrophie

* Lichtenauer U.⁽¹⁾, Cochran E.⁽²⁾, Javor E.⁽²⁾, Scherbaum W.⁽¹⁾, Bornstein S.⁽³⁾
⁽¹⁾ Deutsches Diabetes Forschungsinstitut, Deutsche Diabetes Klinik, Düsseldorf,
⁽²⁾ NIH, NIDDK, Maryland, USA, ⁽³⁾ Heinrich-Heine Universität, Abteilung für Stoffwechsel und Endokrinologie, Düsseldorf

Leptin hat bei der Therapie der Adipositas die Erwartungen nicht erfüllt. Hingegen zeigten sich in einer Kurzzeitanwendung mit Leptin bei der Behandlung der kongenitalen Lipodystrophie große Erfolge (Oral EA, '02). Wir stellen hier erstmals die Ergebnisse einer Leptintherapie einer 15-jähr. Pat. mit kongenitaler generalisierter Lipodystrophie (Seip-Berardinelli Syndrom) am DDFI vor.

Bei der körperl. Untersuchung der Pat. zeigten sich die typischen Merkmale dieses seltenen Krankheitsbildes, wie fehlendes bzw. stark vermindertes Fettgewebe im Bereich der Extremitäten und des Leibes, erhaltenem Fettgewebe im Kopfbereich, an Händen und Füßen. An letzteren waren zudem deutliche Zeichen der Akromegalie mit teigiger Gewebsvermehrung auffällig. Acanthosis Nigricans im Orbita- und Nackenbereich sowie unter den Achseln. Diabetes mellitus seit dem 6. Lebensjahr manifest, über die Jahre mit einer massiven Insulinresistenz (Insulinbedarf > 2000 IE/24 h) einhergehend. Zudem bestand eine ausgeprägte Hepatomegalie mit Steatosis Hepatis, deutliche Hypertriglyceridämie (5519 mg/dl) und Hypercholesterinämie (439 mg/dl). Das Kreatinin war normal, es bestand aber eine deutliche Mikroalbuminurie (429 mg/l). Der Serum-Leptin-Spiegel lag mit 2.37 ng/ml deutlich unterhalb des Normbereichs. Zudem permanent vorhandenes Hungergefühl.

Anfang '03 konnten wir die Pat., in Zusammenarbeit mit den NIH, Maryland, USA, in ein Leptin-Therapieprogramm einschließen. 41 IE Leptin werden 2 x tägl. *sc* injiziert. Nach einer Latenzzeit von 9 Mon. kam es in den letzten 4 Mon. zu einer signifikanten Verbesserung der metabolischen Situation: die Triglyceridwerte sanken von 5519 mg/dl auf inzwischen 340 mg/dl, das Cholesterin auf 199 mg/dl. Die Hepatomegalie ist rückläufig, und insbes. die Insulindosen konnten bei red. Hungergefühl und guter Blutzuckereinstellung von ursprünglich mehr als 2000 IE/Tag auf nun 80 IE/Tag reduziert werden. Nach den ersten Ergebnissen erweist sich die Leptinsubstitution als eine äußerst wirksame Behandlung der metabolischen Komplikationen bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie.

Fußsyndrom II

P-279

Einfluss eines nanokristallinen Silber-Dressing (Acticoat®) auf die Wundheilung beim mit Problemkeimen kontaminierten diabetischen Fuß

* Goldberg S.⁽¹⁾, Lobmann R.⁽¹⁾, Motzkau M.⁽¹⁾, Lehnert H.⁽¹⁾
⁽¹⁾Universitätsklinik Magdeburg, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Magdeburg

Fragestellung: Im Rahmen der Problemwunde beim Diabetes mellitus können zusätzliche Faktoren wie z. B. eine begleitende pAVK, terminale Niereninsuffizienz oder MRSA-Kontamination die Wundheilung weiter deutlich verschlechtern. Wundauflagen mit Silberverbindungen, und hier insbesondere mit nanokristallinem Silber, sollen durch ihre antimikrobielle Wirkung die Keimelimination beschleunigen und die Wundheilung fördern.

Material und Methoden: Wir dokumentieren den Verlauf bei 6 Patienten (mittleres Alter 64 ± 15 Jahre, Diabetesdauer $14,5 \pm 10$ Jahre, mittlerer HbA_{1c} $6,8 \pm 1,04$ %). Drei Läsionen waren plantar, zwei im Fersenbereich und eine im Bereich eines Unterschenkelstumpfes lokalisiert. Nachdem ein mikrobieller Keimnachweis vorlag (fünfmal MRSA; dreimal Actinobacter baumannii) wurde umgehend mit der Lokaltherapie mit Acticoat® begonnen. Bei fünf Patienten wurde eine antibiotische Begleittherapie beibehalten.

Ergebnisse: Die Zeichen der lokalen Infektion bildeten sich rasch zurück. Sowohl die Vitalität der Wunde als auch die Granulationstendenz erhöhten sich deutlich. Auch in der Paraklinik waren die Entzündungsparameter (CRP $42,2 \pm 35$ vs. $12,6 \pm 9$, $p=0.073$); Leukozytose $10,5 \pm 4$ vs. $7,9 \pm 2$ Gpt/l, $p=0.028$) rückläufig. Insbesondere üble Begleitgerüche waren bereits bei der Folgevisite nach einer Woche verschwunden. Trotz zum Teil fortbestehender bakterieller Kontamination war nach Applikation der Matrix aus nanokristallinem Silber und vorheriger Stase der Wundheilung eine deutliche Wundheilungsdynamik nachweisbar (initiale Wundfläche $14,2 \pm 11$ cm² vs. $8,1 \pm 7$ cm² nach 4 Wochen Therapie; $p=0.005$).

Schlussfolgerung: Insbesondere bei mit Problemkeimen kontaminierten oder infizierten Wunden mit fehlender Wundheilungsdynamik kann der Einsatz von Wundauflagen mit nanokristallinem Silber die Infektisanierung unterstützen und über eine Verbesserung der Wundaktivität die Heilung unterstützen.

P-280

Thüringer Pilot-Projekt zu Fuß- und Beinamputationen

* Schmechel H.⁽¹⁾, Lundershausen R.⁽²⁾
⁽¹⁾AG Diabetologie cder LÄK Thüringen, Jena, ⁽²⁾Klinik , Bergfried' Saalfeld, Saalfeld

Fragestellung: Landesweite Erfassung der nicht-traumatischen Amputationen an den unteren Extremitäten bei Diabetikern im 1-Jahreszeitraum auf freiwilliger Basis.

Methodik: Kodierte Rückmeldung über durchgeführte Amputationen an die LÄK auf freiwilliger Basis unter Angabe von Diabetestherapie, Vordiagnostik, interdisziplinäre Abstimmung der Amputationsindikation.

Ergebnisse: 1. Im Zeitraum von 01.07. 2002–30.06.2003 wurden 559 nicht-traumatische Amputationen aus 28 von 36 Kliniken gemeldet (85,15 % bei Diabetikern). In 72,5 % lag eine Erstamputation vor. Mittleres Lebensalter: 65,3 Jahre.
 2. Eine Neuropathie lag in 75 % der Diabetiker und 12,1 % der Nicht-Diabetiker vor.
 3. Eine Angiographie wurde in 56,3 % der Diabetiker und 61,5 % ohne bekannten Diabetes durchgeführt.
 4. Eine Dialysetherapie bestand bei 8,4 % der Diabetiker und 4,8 % bei Nicht-DM.
 5. Eine Abstimmung der Amp.-Indikation mit Diabetologen/Internisten, Gefäßchirurgen erfolgte in 79 % der gemeldeten Patienten.
 6. Die Amputationshöhe lag bei Diabetikern in 22,1 % im Knie-/OS-Bereich, in 25 % im Zehen-, in 32 % im Fuß- und in 20 % im US-Bereich; bei Nicht-DM hingegen in 36,6 % im OS-, in 23 % im Zehen-, in 18 % im Fuß- und in 22 % im US-Bereich.

Schlussfolgerung: Bei einer geschätzten Erfassung von Zweidrittel aller nicht-traumatischen Amputationen in Thüringen ergibt sich mit 85 % erwartungsgemäß der hohe Betroffenheitsgrad der Diabetiker. Der erfreulich hohe Anteil peripherer Amputationen im Fußbereich spricht für eine nicht unbeträchtliche Sensibilität gegenüber dem neuropathischen Fußsyndrom bei Diabetes mellitus. Dennoch ergeben sich Reserven bezüglich Diagnostik und interdisziplinärer Zusammenarbeit. Die erhoffte epidemiologische Aussage zur Häufigkeit der Amputationsrate bei diabetischem Fußsyndrom in einer geschlossenen Population lässt sich wegen des unzureichenden Erfassungsgrades nicht machen.

P-281**Prospektive Untersuchung der Behandlungsergebnisse von Patienten mit diabetischem Fuß-Syndrom (DFS): Ergebnisse der 2-Jahres-Nachuntersuchung**

*Weck M.⁽¹⁾, Bendel G.⁽¹⁾, Schubert O.⁽¹⁾, Palm S.⁽¹⁾, Dietrich U.⁽²⁾, Hempel M.⁽²⁾, Steinmüller C.⁽³⁾

⁽¹⁾Krankenhaus Freital, Diabetes/Diabetischer Fuß, Freital, ⁽²⁾Klinik Bavaria, Diabetes, Stoffwechsel und Endokrinologie, Kreischa, ⁽³⁾Technische Universität Dresden, Biometrie, Dresden

Ziele: Evaluierung der Ergebnisse einer integrierten Behandlung (IB) bei Patienten (P) mit DFS in einem prospektiven Ansatz.

Methoden: Im Rahmen einer IB werden P mit DFS über Hausarzt bzw. SPP Diabetes in eine Diabetes-Fuß-Abteilung eines KH der Regelversorgung eingewiesen, dort nach standardisierten Diagnostik- und Therapieplänen bis zur möglichen Verlegung in eine AHB-Klinik betreut und nach Entlassung aus dem AHB-Bereich über 5 Jahre in einer DFA kontrolliert. Basis der Auswertung der Verläufe ist die Wagner-Armstrong-Klassifikation.

Ergebnisse: Im Jahr 2000 wurden 102 DFS-P (70 M, 32 F) in die IB aufgenommen. Mittleres Alter $68,1 \pm 11,5$ J, mittlere Diabetesdauer $15,6 \pm 10,1$ J. 69,3 % der P waren Männer und 78,2 % Typ-2-Diabetiker. In die Nachuntersuchung (NU) konnten noch 68 P (66,7 %) einbezogen werden: 12 P (11,8 %) sind aus verschiedenen Gründen nicht mehr zur NU erschienen, 22 P (21,6 %) sind verstorben, davon im ersten Jahr 10 und im zweiten Jahr 12. Bei Aufnahme wiesen 58,5 % der P die W/A-Stadien DII bis DIV auf. Zum Zeitpunkt der ersten NU (6 Mo) waren 73 % aller Befunde komplett abgeheilt. Nach 2 J waren bei 42 der initial aufgenommenen P noch alle Befunde abgeheilt (41,2 % der initialen Kohorte). Bei 15 P (14,7 %) fanden wir die W/A-Stadien AI bzw. CI. Besonders ungünstig ist der Verlauf in der Altersgruppe < 65 J: nach 2 Jahren sind 17,8 % der P ausgeschieden und 22,2 % verstorben. Lediglich bei 15 P (33,3 %) dieser Altersgruppe ist nach 2 J noch eine Abheilung aller Läsionen zu verzeichnen. Bei den > 65-Jährigen sind dagegen 45,6 % aller Befunde abgeheilt. Initial wiesen 15 P (14,7 %) eine ungestörte Perfusion (Per), 32 P (31,4 %) eine gestörte, aber kompensierte Per, 28 P (27,5 %) eine dekomensierte Per und 27 P (26,5 %) eine Mediasklerose (MS) auf. MS war in der Altersgruppe < 65 J deutlich häufiger (34,1 %) als bei > 65 J (21,1 %). Bei 8 P war eine Majoramputation erforderlich, bei 22 P wurden Zehen- und MFK-Resektionen ausgeführt.

Schlussfolgerungen: Trotz initial effektiver Behandlung zeigt die NU eine progrediente Verschlechterung des Outcome trotz geringer Amputationsraten.

P-282**Syme-Amputation bei Patienten mit schwerem diabetischen Fußsyndrom: Eine retrospektive Analyse.**

*Hahn J.⁽¹⁾, Scholz D.⁽¹⁾, Zander E.⁽¹⁾, Kerner W.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum Karlsburg, Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Karlsburg

Fragestellung: Bei Patienten mit schwerem diabetischen Fußsyndrom scheint die Syme-Operation, die Exartikulation im oberen Sprunggelenk, eine sinnvolle Alternative zur Verhinderung von Majoramputationen und zur Verbesserung der funktionellen Outcomes. Das Ziel der retrospektiven Analyse ist die Bewer-

tung des klinischen Ergebnisses unserer Patienten mit erfolgter Syme-Amputation.

Material und Methoden: Seit September 1998 wurden in unserer Klinik bei 8 Typ 2-Diabetikern eine Syme-Amputation vorgenommen. Die Indikationen zur Amputation waren infizierter Charcotfuß, Fußgangrän, Wundheilungsdefekte nach Vorfußamputation oder ausgedehnte Ulcera mit Osteolyse von Fußwurzel bzw. Calcaneus (Wagner 3–5, Armstrong B o. D). Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der OP betrug 62 Jahre (53–77 J.), die mittlere Diabetesdauer 13,3 Jahre (18 Monate bis 32 J.). Alle Patienten hatten eine periphere diabetische Neuropathie. Bei 5 Patienten bestand eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, davon 3 Patienten mit vorhergehenden revaskularisierenden Maßnahmen (TEA, PTA u./o. femoropopliteale Bypass-OP).

Ergebnisse: In 6 Fällen wurde ein belastbarer Stumpf erreicht. Bei 2 Patienten verblieben am Stumpf ein persistierendes Ulcus ohne Funktionseinschränkung. Die komplette Abheilung bei den anderen Patienten fand sich nach 19 bis 88 Tagen. Es traten während einer Follow-up-Zeit von 7 bis 61 Monaten, 2 Patienten 56 bzw. 61 Monate nach OP verstorben, keine neuen Ulcera am Amputationsstumpf auf. Alle 6 Patienten waren bezüglich Amputationsergebnis und Stumpfbelastbarkeit zufrieden. 2 Patienten mit fehlender Compliance bezüglich postoperativer Gewichtsentlastung zeigten keine Abheilung und mussten später im US-Bereich amputiert werden.

Schlussfolgerung: Unserer Erfahrung nach ist die Syme-Amputation bei ausgewählten Patienten mit schwerem diabetischen Fußsyndrom eine sinnvolle Alternative zur US-Amputation. Dabei sind 2 Dinge unerlässlich: (1) eine hohe Patientencompliance für postoperative gewichtsentlastende Maßnahmen und (2) eine gute bis mäßig eingeschränkte Perfusion der A. tibialis posterior.

P-283**Qualitätskriterien für die orthopädiesschuhtechnische Versorgung des Diabetischen Fußsyndroms**

*Brunk-Loch S.⁽¹⁾, Kramp S.⁽²⁾, Eggs R.⁽³⁾, Wild J.⁽⁴⁾, Balks H.⁽⁵⁾, Küstner E.⁽⁶⁾, Maxeiner S.⁽⁷⁾, Oser B.⁽⁸⁾, Reichert D.⁽⁹⁾, Wolf M.⁽¹⁰⁾

⁽¹⁾AG Fuß Rheinland-Pfalz/Saarland in der ADE, Idar-Oberstein, ⁽²⁾AG Fuß/ADE, Dillingen, ⁽³⁾AG Fuß/ADE, Bexbach, ⁽⁴⁾AG Fuß/ADE, Trier, ⁽⁵⁾AG Fuß/ADE, Kaiserslautern, ⁽⁶⁾AG Fuß/ADE, Niederolm, ⁽⁷⁾AG Fuß/ADE, Bosenheim, ⁽⁸⁾AG Fuß/ADE, Bernkastel-Kues, ⁽⁹⁾AG Fuß/ADE, Landau, ⁽¹⁰⁾AG Fuß/ADE, Worms

Fragestellung: Fehlerhafte orthopädiesschuhtechnische Versorgungen sind häufig Ursache von Ulcera und Rezidiven. Wie ist es möglich, die schuorthopädiesschuhtechnische Versorgung zu verbessern? Ist es möglich, Qualitätskriterien aufzustellen?

Material und Methoden: Analog zu den Qualitätskriterien der AG Fuß/ADE für Fußbehandlungseinrichtungen (Aachen 2001) wurde durch Diskussionen der Orthopädiesschuhmachermeister und Diabetologen der Gruppe unter Einbeziehung der bereits vorhandenen Bögen zur Prozessqualität und der Erfahrungen dieser Spezialisten ein Konzept zur freiwilligen Zertifizierung erarbeitet.

Ergebnisse: Die Strukturqualität verlangt die Zusatzqualifikation des Orthopädiesschuhmachermeisters 'Orthopädiesschuhtechnische Versorgung des diabetischen Fußsyndroms' des Bundesin-

nungsverbandes für Orthopädieschuhtechnik. Pedographie und Fotodokumentation sind erforderlich. Prozessqualität: Teilnahme an 3 AG Fuß/ADE Treffen pro Jahr, Hygiene-Plan mit MRSA-Management, Verwendung des ‚Schuhverordnungs-‘ und des ‚Schuhkontrollbogens‘ (Kontrollen nach ca. 2 Wochen und 5 Monaten). Nennung des kooperierenden Diabetologen (gemeinsame Fallbesprechungen). Ergebnisqualität: Jährlicher Nachweis mit Bild, Verordnungs- und Kontrollbogen von je 20 Versorgungen mit diabetesadaptierten Fußbettungen und orthopädischen Maßschuhen sowie 5 Spezialversorgungen (Orthesen, etc.)

Schlussfolgerung: Es ist möglich, Qualitätskriterien für die orthopädieschuhtechnische Versorgung zu definieren. Ziel dieser freiwilligen Zertifizierung ist die Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation zwischen vorordnendem Diabetologen und ausführendem Orthopädieschuhmachermeister und Durchführung gemeinsamer Kontrollen. Die jährliche Evaluation wird die regionale Entwicklung der Ergebnisqualität im Bereich der orthopädieschuhtechnischen Versorgung darstellen. Die Korrelation mit der Evaluation der zertifizierten Fußbehandlungseinrichtungen kann zu einer weiteren Reduktion versorgungsbedingter Rezidive beitragen.

P-284

Untersuchungen zur Hauttrockenheit am diabetischen Fuß mit der neuartigen punktuellen Hidrometrie

* Schäper T.⁽¹⁾, Deeters U.⁽¹⁾, Zick R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ St. Bonifatius Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der MHH, Diabetologie, Lingen

Fragestellung: Die autonome diabetische Neuropathie führt am Fuß des Diabetikers zu einer Störung der Schweißsekretion mit Austrocknung der Haut. Ob der plantare Ausfall der Schweißsekretion am diabetischen Fuß parallel zum Auftreten einer peripheren diabetischen sensorischen Polyneuropathie (PNP) verläuft und ob einzelne Fußbereiche bevorzugt betroffen sind, wurde bisher nicht ausreichend nachgeprüft.

Material und Methoden: Untersucht wurden 36 Diabetiker (Kontrollgruppe 27) ohne und 26 Patienten mit einer PNP (NDS, 10g Monofilament, Stimmgabel, quantitative Thermorezeptionsmessung). In die Studie nicht aufgenommen wurden Patienten mit einer pAVK (Dopplerindex < 1). Die bisher nicht verfügbare, neuartige punktuelle Hidrometrie (tip therm GmbH, Düsseldorf) wurde plantar an den fünf Phalangen, in Höhe des Caput von MTK I/II/V, medial/lateral im Fußbogen und am Calcaneus durchgeführt. Die statistischen Analysen erfolgten durch das Institut für Biometrie der MHH.

Ergebnisse: Der mittlere elektr. Leitwert (mikroSiemens) aller zwölf Messpunkte betrug bei den Kontrollen (Gruppe a) am rechten Fuß 5,15 + 2,24 (links 5,27 + 2,48), bei den Diabetikern ohne PNP (Gruppe b) 7,44 + 2,92 (links 7,52 + 4,64) und bei den Diabetikern mit PNP (Gruppe c) 12,61 + 4,47 (links 12,53 + 4,51). Der mittlere punktuelle elektr. Hautwiderstand war zwischen den Gruppen a und b ($p < 0,05$), a und c sowie b und c an beiden Füßen signifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich. Zwischen den Gruppen a und c stieg der elektr. Leitwert als Ausdruck der abnehmenden Schweißsekretion im Mittel an den Phalangen um das Vierfache, an den anderen drei Untersuchungsbe-
reichen um das Doppelte.

Schlussfolgerung: Unsere Daten belegen, dass Diabetiker, die mit den üblichen Tools zur Erfassung einer sensorischen PNP am Fuß als gesund eingestuft werden, bereits eine gestörte Schweißsekretion als Ausdruck einer autonomen Neuropathie aufweisen können und dass die Zehen bei Patienten mit PNP der Ort der höchsten Hauttrockenheit sind. Da vermehrte Hauttrockenheit mit erhöhter Infektanfälligkeit einhergeht, erfahren viele Fußinfekte der Diabetiker eine mögl. neue Erklärung.

P-285

Parameter für komplizierte Heilungsverläufe, Rezidivrate und Tod bei Patienten mit operiertem diabetischem Fußsyndrom (DFS)

* Zink K.⁽¹⁾, Hoffmann E.⁽²⁾, Hermanns N.⁽¹⁾, Haak T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Diabetesambulanz Mergentheim, Bad Mergentheim, ⁽²⁾ Operative Tagesklinik, Bad Mergentheim

Fragestellung: Ziel dieser Studie war die Analyse des postoperativen Verlaufes von Patienten mit DFS im Hinblick auf Tod, Rezidivrate und Wundheilungsstörungen (WHS).

Material und Methoden: Der post-op-Verlauf von 80 Pat. mit DFS, 69 % Männer, Alter $66,9 \pm 11,4$ Jahre, Diabetesdauer (DD) $18,6 \pm 12$ Jahre, welche 2001 in unserem Zentrum behandelt wurden, wurde analysiert. Der mittlere Follow-up-Zeitraum betrug im Mittel 29 ± 4 Monate. Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde die Relevanz der Prädiktoren Hb, HbA_{1c}, DD, Niereninsuffizienz, pAVK und Revaskularisation, Blutfette, Perfusion und Infektionsgrade nach den intern. Consensusguidelines für den DF für Tod, das Auftreten eines Rezidivs und einer WHS untersucht.

Ergebnisse: Im Nachbeobachtungszeitraum starben 13 (16 %) Pat., 39 von 73 (49 %) Pat. erleiden ein Rezidiv. Primäre Wundheilung in 46 %, sekundäre Wundheilung in 49 %, erforderliche Re-OP in 5 %, US-Amputation 2,5 %, periop. Tod bei 1 Pat. In der logistischen Regression war für das Ereignis Tod lediglich das Alter (OR 1.19, 95 % CI 1.078–1.31, $p = 0.001$) ein signifikanter Prädiktor. Für die Entstehung einer Wundheilungsstörung war ein niedriger Hb-Wert (OR 1.81, 95 % CI 1.31–50, $p = 0.013$) und ein hoher Infektionsgrad statistisch bedeutsam (OR 8.06 95 % CI 1.31–50, $p = 0.024$). Ein hoher HbA_{1c}-Wert war mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert (OR 6.21, 95 % CI 1.54–25 $p = 0.04$). Das Vorliegen eines angio-neuropathischen Fußes erhöhte im Vergleich zum rein neuropathischen Fuß (OR 3.48, 95 % CI 1.05–11.49, $p = 0.041$) das Rezidivrisiko ebenfalls.

Schlussfolgerung: Erfreulicherweise werden alle bekannten Risikofaktoren für Tod in dieser multivariaten Betrachtung nicht signifikant. Dies könnte dafür sprechen, dass durch eine konsequente Behandlung der Grunderkrankung der lebensverkürzende Effekt dieser Faktoren minimiert werden kann. Initial schlecht eingestellte Pat., das Vorliegen eines neuro-angiopathischen Fußes, ein niedriger Hb und eine hochgradige Infektion verdienen eine besondere Aufmerksamkeit, da diese mit einem schlechteren postop. Verlauf des DF assoziiert sind.

P-286**Kostenträgerrechnung bei Patienten mit diabetischem Fuß-Syndrom – Vergleich eines Krankenhauses der Grundversorgung mit einem Krankenhaus der Maximalversorgung*** Sander-Jarjous R.⁽¹⁾, Wagner A.⁽²⁾, Risse A.⁽³⁾⁽¹⁾Fachhochschule Münster, Pflegemanagement, Münster, ⁽²⁾Marien Hospital, Innere Medizin, Dortmund, ⁽³⁾Klinikum Dortmund, Medizinische Klinik Nord, Dortmund

Fragestellung: Die Kostenträgerrechnung im Krankenhaus ist im Rahmen der DRG-Einführung von entscheidender Relevanz. Es werden vergleichende Grundlageninformationen in zwei Krankenhäusern am Beispiel einer spezifischen Patientengruppe ermittelt. Darüber hinaus werden spezielle stationäre logistische Prozesse untersucht, die in die Kostenträgerrechnung einfließen.

Material und Methoden: Patienten mit diabetischem Fuß-Syndrom (DRG-Eingruppierung K01Z unterschiedlicher Schweregrade) wurden anhand einer Behandlungsmatrix begutachtet. Die durchgeführten Leistungen sowie die davon abhängigen logistischen Prozesse wurden mit neutralen Personal- und Sachkosten hinterlegt. Im Krankenhaus der Grundversorgung (KGV) wurden 48, im Krankenhaus der Maximalversorgung (KMV) 46 Patienten untersucht. Die durchschnittliche Liegezeit betrug 17,81 bzw. 19,78 Tage.

Ergebnisse: Die Kostenträgerrechnung der Leistungen ergab jeweils einen Anteil von 7,67 % (KGV) und 6,75 % (KMV) der DRG-Vergütung. Die spezifischen Logistikkosten ergaben einen Anteil von 18,45 % (KGV) bzw. 14,9 % (KMV) an den Leistungskosten. Die ermittelten Logistikkosten wurden schwerpunktmäßig wie folgt verursacht (KGV/KMV): BZ-Kontrolle (23,38€/21,93€), die Insulingabe (35,07€/53,66€), die Fuss-Vi-site (20,42€/22,50€) und die daraus folgende Wundbehandlung (17,03€/22,23€). Erbrachte Konsiliarleistungen mit notwendigem Patiententransport verursachten mit Abstand die höchsten Anteilstkosten (140,00 € [KGV]/140,00 € [KMV]).

Schlussfolgerung: Entgegen des vorherrschenden Konsenses haben die Leistungskosten unter Zuhilfenahme des genannten Kostenspiegels nicht den überwiegenden Anteil an den Kosten der spezifischen Patientengruppe. Die untersuchten spezifischen Logistikkosten sind gemessen an der DRG-Vergütung nicht gravierend.

P-287**Effektivität von Vakuum-Saug-Verbänden in der Behandlung von diabetischen Fußläsionen. Akut – und Langzeitverlauf bei 40 angioneuropathischen bzw. venös-angiopathischen tiefen Gewebedestruktionen**Wagner A.⁽¹⁾, * Bucher J.⁽¹⁾, Sondern K.⁽¹⁾⁽¹⁾Marien Hospital, Innere Medizin, Dortmund

Fragestellung: Die Einführung der Vakuum-Saug-Verbandstechnik scheint eine effektive neue Therapiemöglichkeit zur Granulationsförderung chronischer Wunden darzustellen. Es sollen die eigenen Ergebnisse in der Anwendung der V. A. C.-Therapie bei 40 tiefen Gewebedestruktionen im Rahmen eines Diabetischen Fußsyndroms sowie deren Langzeitergebnisse dargestellt werden.

Material und Methoden: 40 Diabetiker mit einem DFS bei paVK und Neuropathie oder Unterschenkelulzera bei chron. venöser Insuff. und paVK wurden mit V. A. C.-Therapie behandelt. Bei allen Patienten war zuvor nach standardisierter konservativer Wundbehandlung keine ausreichende Wundheilung erzielt worden. Prospektiv wurden der Wundverlauf, Dauer der V. A. C.-Therapie und das unmittelbare sowie das Langzeitergebnis nach im Mittel 5,5 Monaten erfasst.

Ergebnisse: Wir behandelten 40 Pat. (Alter \bar{x} 67,1 J. \pm 11,5 Jahre, HbA_{1c} \bar{x} 7,42 % \pm 1,42) mittels V. A. C.-Therapie (WAGNER-Klassifikation: W2 = 6 Pat., W3 = 32 Pat., W4 = 2 Pat.). Der Vakuumverband wurde durchschnittlich 12 Tage angewandt (3–40 T., \pm 9). Die initiale Wundgröße betrug 55,78 cm² (2–600 cm²) mit einer Tiefe von durchschnittlich 1,53 cm. 15 Pat. erhielten im Anschluss eine op. Defektdeckung (9 x Mesh-Graft, 5 x Reverdin-Plastik, 1 x Verschiebeplastik). Am Ende des stat. Aufenthaltes zeigte sich folgendes Ergebnis: komplette Abheilung: n = 18 (45 %), inkomplette Wundheilung n = 16 Pat. (40 %), Verlegung n = 2 Pat., Tod n = 2 Pat. In der Nachuntersuchung (i. Mittel 163 T.) verteilte sich das Ergebnis wie folgt: Abgeheilte Läsion n = 13, Rezidivläsion gleiche Lokal. N = 3, Läsion anderer Lokal. n = 1, kleine Restläsion n = 7, große Restläsion n = 7, Majoramputation n = 6 und ein Pat. war verstorben.

Schlussfolgerung: Die V. A. C.-Therapie stellt eine gute Methode bei therapierefraktären Wunden zum Erzielen einer Granulation. Die Nachbeobachtung verdeutlicht aber auch die eingeschränkte Langzeitprognose von angioneuropathischen Fußläsionen, bei der 64 % der Patienten weiterhin oder erneut eine Fußläsion aufwiesen oder aber eine Majoramput. erhielten.

P-288**Vakuumsaugtherapie als Teil einer multimodalen Therapie angioneuropathischer Wunden bei DFS*** Lüdemann C.⁽¹⁾, Amann B.⁽¹⁾, Bräsicke C.⁽¹⁾, Schröter Y.⁽¹⁾, Grashof C.⁽¹⁾, Schmidt-Lucke J.⁽¹⁾⁽¹⁾Franziskuskrankenhaus Berlin, Innere Medizin, Berlin

Fragestellung: Die Wertigkeit der Vakuumsaugtherapie in der multimodalen Behandlung von Läsionen aufgrund eines diabetischen Fußsyndroms ist bisher nicht gesichert. Wir untersuchten deshalb Indikation, Durchführung, Komplikationen und Outcome der Behandlung mit Vakuumsaugverbänden bei Patienten mit vorwiegend angioneuropathischem Fußsyndrom und amputationsbedrohter Extremität.

Material und Methoden: 15 Patienten mit Diabetes mell. Typ 2, mittl. Alter 67,2 \pm 6,4 Jahre, mittl. Diabeteslaufzeit 11,7 \pm 7,8 J. wurden aufgrund bisher therapierefraktärer Wunden mit Gefährdung der Extremität mit einem Vakuumsaugverband therapiert. Erfasst wurden Demographie, Klinik, Infektionsmarker und angiologische Parameter.

Ergebnisse: Ursächlich für die Läsion war bei 80 % eine kritische Ischämie (mittl. transk. O2 11 mmHg), bei 20 % lag isoliert eine Neuropathie ohne relevante Durchblutungsstörung vor. 66 % der Pat. hatten eine Läsion im Stadium Wagner III, 30 % Stadium IV. Nur 40 % der Patienten mit führender pAVK konnten revascularisiert werden. Unter multimodalem Therapieregime (Revaskularisation, Prostanoidinfusion, Debridement und resis-

tenzgerechter systemischer Antibiose sowie Biosurgery bei 3 Pat.) wurde im Mittel 7 Tage nach stationärer Aufnahme die Vakuumtherapie begonnen. Die mittlere Dauer der Vakuumtherapie betrug $17,1 \pm 7,7$ Tage (4–30), ein Saugverband wurde jeweils $4,1 \pm 1,1$ Tage auf der Wunde belassen. 60 % der Patienten erhielten nach Vakuumtherapie eine plastische Deckung mittels Mesh graft. Die initiale mittl. Wundgröße betrug 37 ± 32 qcm. Nach einer mittl. Krankenhausverweildauer von $51,3 \pm 21$ Tagen wurden 22 % mit komplett verschlossener Wunde, 48 % mit

guter Granulationstendenz und 30 % mit unveränderter oder schlechterer Wundsituation entlassen. 2 Patienten verstarben im Rahmen einer Majoramputation.

Schlussfolgerung: Bei trotz best standard care therapierefraktären, auch primär angiopathischen Wunden aufgrund eines diabetischen Fußsyndroms kann die Vakuumsaugtherapie zur Wundheilung und zum Extremitätenerhalt entscheidend beitragen.

Metabolisches Syndrom

P-289

Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids

* Thamer C.⁽¹⁾, Tschirter O.⁽¹⁾, Haap M.⁽¹⁾, Shirkavand F.⁽¹⁾, Machann J.⁽²⁾, Fritsche A.⁽¹⁾, Schick F.⁽²⁾, Häring H.⁽¹⁾, Stumvoll M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Klinik, Endokrinologie und Stoffwechsel, Tübingen, ⁽²⁾Klinik für Radiologische Diagnostik, Experimentelle Radiologie, Tübingen

Elevated serum concentrations of gamma-glutamyltransferase (GGT) have been related to features of the metabolic syndrome and increased risk of cardiovascular disease. Elevated levels of GGT were shown to predict development of type-2-diabetes in a longitudinal study from Korea. Aim of the present study was to test the hypothesis that serum GGT is associated with glucose tolerance, insulin sensitivity in a healthy, non-diabetic Caucasian population. Insulin sensitivity was estimated by oGTT (N=850) or measured by hyperinsulinemic euglycemic clamp (N=245), respectively. A subgroup (N=20) underwent additional determination of intrahepatic lipid content using 1H magnetic resonance spectroscopy. Serum GGT was positively correlated with 2 hr glucose during oGTT ($r=0.15$, $r<0.0001$) and negatively correlated with insulin sensitivity from oGTT ($r=-0.31$, $p<0.0001$) and clamp ($r=-0.27$, $p<0.0001$). The relationship between GGT and insulin sensitivity remained significant after adjusting for sex, age, BMI, and AST using multivariate regression analysis. Upon inclusion of serum triglyceride levels as a parameter of lipid metabolism the relationship remained significant in the oGTT group ($p<0.0001$) but not in the smaller clamp group ($p=0.11$). Additionally, serum GGT was positively correlated with hepatic lipid content ($p=0.61$, $p=0.005$) which was independent of obesity. There was no significant correlation between GGT and an index for beta-cell function after adjusting for age, sex, BMI and insulin sensitivity ($p=0.74$). In conclusion elevated serum GGT levels predict glucose intolerance probably via insulin resistance rather than beta cell dysfunction. This may be primarily related to hepatic insulin resistance and increased intrahepatic lipids. The observed association between elevated hepatic lipids and reduced insulin sensitivity might explain the increased diabetes risk observed in subjects with elevated serum GGT concentrations. In the absence of overt liver disease elevated serum GGT concentrations may point the clinician to incipient disturbances of glucose metabolism.

P-290

Effekt des Rauchens auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten mit Niereninsuffizienz

* Schiel R.⁽¹⁾, Franke S.⁽²⁾, Fleck C.⁽³⁾, Müller U.A.⁽²⁾, Stein G.⁽²⁾

⁽¹⁾Inselklinik Heringsdorf, Seebad Heringsdorf, Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin, Jena, ⁽²⁾Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽³⁾Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Klinische Pharmakologie, Jena

Fragestellung: Zusammenhänge zw. kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität sowie Rauchen und Niereninsuffizienz für Patienten mit und ohne Diabetes sind belegt. Weitere Risikofaktoren sind Hypertonie, Dyslipidämie, erhöhtes Fibrinogen und schlechte Stoffwechseleinstellung. Die Rolle der AGE-(advanced glycation end) Produkte, des Homozysteins und dessen Metabolite (symmetrisches [SDMA] und asymmetrisches [ADMA] Dimethylarginin) ist noch unklar. Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses dieser Faktoren bei insulinbehandelten Patienten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern mit und ohne Niereninsuffizienz.

Material und Methoden: 544 Personen nahmen teil (114 Pat. mit Typ-1-, 147 mit insulinbehandeltem Typ-2-Diabetes, 98 Pat. mit Niereninsuffizienz ohne Hämodialyse, 84 Pat. mit Hämodialyse, n = 50 Pat. nach Nierentransplantation, 51 gesunde Kontrollpersonen).

Ergebnisse: Verglichen mit Pat. mit Diabetes und Gesunden hatten Pat. mit Niereninsuffizienz höhere ($p<0,05$) Konzentrationen der AGE-Produkte N-e-Carboxymethyllysine (CML) und Pentosidin. Bei Pat. mit Typ-1-Diabetes bestand eine positive Korrelation zw. HbA_{1c} (Tosho, NB 3,3–5,5 %) und dem CML ($r=0,405$, $p=0,017$) sowie zw. Pentosidin und Kreatinin ($r=0,482$, $p=0,001$). Bei Pat. mit Typ-2-Diabetes bestand eine Korrelation zw. CML und diastolischem Blutdruck ($r=0,239$, $p=0,039$). Im Vergleich zu Gesunden hatten Pat. mit Nierenerkrankungen (ohne/mit Hämodialyse, nach Nierentransplantation) höhere Konzentrationen ($p<0,05$) an Homocystein und seinen Metaboliten. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für SDMA und ADMA: Pat. mit Niereninsuffizienz hatten höhere ($p<0,05$) Werte als Pat. nach Nierentransplantation und Gesunde. Einflüsse des Rauchens auf diese Parameter bestanden nicht.

Schlussfolgerung: Bei Pat. mit Diabetes scheint die Konz. der AGE-Produkte CML und Pentosidin stark durch die Qualität der Stoffwechsel- und Blutdruckeinstellung beeinflusst zu werden. Homozystein, seine Metabolite, die Dimethylarginine SDMA und ADMA, aber auch AGE-Produkte scheinen außerdem abhängig zu sein vom Grad der Niereninsuffizienz. Ein Einfluss des Rauchens bestand nicht.

P-291**Longitudinaler Verlauf des metabolischen Syndroms und Einflussfaktoren der Insulinresistenz bei stark adipösen Kindern und Jugendlichen**

*Wiegand S.⁽¹⁾, Dannemann A.⁽¹⁾, Maikowski U.⁽¹⁾, Blankenstein O.⁽¹⁾, Grüters A.⁽¹⁾
⁽¹⁾Otto-Heubner-Centrum für Kinderheilkunde; Charité Campus Virchow-Klinikum, Pädiatrische Endokrinologie, Berlin

Fragestellung: In einer longitudinalen Studie wurde die Häufigkeit des metabolischen Syndroms und die Bedeutung möglicher Einflussfaktoren (Pubertät, Gewicht, Therapie) bei stark adipösen Kindern und Jugendlichen (adKiJu) untersucht.

Material und Methoden: Bei 61 adKiJu (m:w = 30:31; Alter $13,2 \pm 0,6$ J.; BMI $34,3 \pm 3,1$ kg/m²) wurden im Abstand von 6–18 Mo. 2 orale Glukosetoleranztests (oGTT; 45 g/m², maximal 75 g), sowie Bestimmungen des Lipidstatus (Triglyceride; Gesamt-Cholesterin, HDL-, LDL) durchgeführt. Die Insulinresistenz (IR) wurde berechnet (HOMA n. Matthews et al. 1985) und die Bedeutung von Einflussfaktoren (s. o.) multivariat geprüft.

Ergebnisse: Initial war bei 36 % (n = 22) die Glukosetoleranz gestört (IGT), bei 8 % (n = 5) bestand ein Typ-2-Diabetes mellitus (Typ 2 DM) und bei 74 % (n = 45) fand sich eine IR (HOMA > 3). Eine Fettstoffwechselstörung (Erhöhung des Gesamt-Cholesterins und/oder der Triglyceride) zeigten 33 % (n = 20). Im Verlauf blieb die Gesamthäufigkeit der Fettstoffwechselstörungen (34 %), der IGT (39 %) und des Typ 2 DM (8 %) weitgehend konstant. Die Glukosetoleranz verbesserte sich bei 17 % und verschlechterte sich bei 20 %. Einflussfaktoren auf die IR zwischen 1. und 2. oGTT wurden geprüft: Pubertätsfortschritt (Zunahme des Tanner-Status) war stärkster Risikofaktor für eine Zunahme der IR (Odds-Ratio 7,80; p = 0,009), gefolgt von relativer Gewichtszunahme (BMI; Odds-Ratio 3,25; p = 0,031). Keinen sign. Einfluss hatten Geschlecht, ethn. Herkunft und positive Familienanamnese für Typ 2 DM. Eine Verbesserung der IR bewirkte die Teilnahme an einer strukturierten Ernährungsschulung (2 Termine; Kinder und Eltern, Odds-Ratio 4,4; p = 0,008), unabhängig von der Veränderung des BMI.

Schlussfolgerung: Ein metabolisches Syndrom ist häufig bereits bei adKiJu anzutreffen. Dies bestätigt sich in der longitudinalen Untersuchung. Die IR wird durch die Pubertät stärker beeinflusst, als durch eine Zunahme des BMI. Therapeutische Interventionen müssen deshalb möglichst früh beginnen. Der Einfluss der Ernährungsschulung auf die IR unterstreicht die Bedeutung der Nahrungszusammensetzung.

P-292**Oraler Glukosetoleranztest im Gesundheitsvorsorgeprogramm von Führungskräften in Deutschland. Eine retrospektive Analyse**

*Schötta K.⁽¹⁾, Plininger I.⁽¹⁾, Jausch-Hancke C.⁽¹⁾, Konz K.⁽¹⁾, Wilhelm B.⁽¹⁾, Rett K.⁽²⁾
⁽¹⁾Deutsche Klinik für Diagnostik, Endokrinologie/Diabetologie, Wiesbaden, ⁽²⁾Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

Fragestellung: Unsere Klinik führt eine große Anzahl von ambulanten Vorsorgeuntersuchungen für Führungskräfte deutscher Unternehmen durch. Wir haben für das Jahr 2002 retrospektiv untersucht, ob im Rahmen der globalen Risikoerfassung die rou-

tinemäßige Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) sinnvoll ist, oder ob eine Messung der Nüchternglukose ausreicht.

Material und Methoden: 1118 im Jahr 2002 konsekutiv durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen mit vollständigem oralem Glukosetoleranztest wurden retrospektiv analysiert. Kapilläres Vollblut wurde zum Zeitpunkt 0,1 h und 2 h am Ohrläppchen entnommen und in einem enzymatisches-amprometrischen Messverfahren bestimmt. Die Nüchternglukose wurde ab ≥ 100 mg/dl (IFG), die Glukosetoleranz ab einem 2-h-Wert ≥ 140 mg/dl jeweils als gestört klassifiziert (IGT), ein manifester Diabetes ab einer Nüchternglukose ≥ 110 mg/dl oder einem 2-h-Wert ≥ 200 mg/dl.

Ergebnisse: Das mittlere Alter lag bei $49,8 \pm 7$ Jahren, der Männeranteil bei 91 %, der mittlere BMI bei $25,8 \pm 2,5$ kg/m². Ein manifester Diabetes wurde in 5,5 % der Fälle entdeckt. Allein mit der Nüchternglukose konnten 99 % der neu identifizierten Diabetiker erfasst werden, mit dem 2-Stunden-Wert nur 9 von 62 (14,5 %). Eine gestörte Nüchtern-Glukose (IFG) wurde in 12,6 % gefunden, eine gestörte Glukosetoleranz in 5,4 % (IGT). Der oGTT war in 21,2 % der Fälle pathologisch. Eine isolierte Erhöhung des 1-Stunden-Wertes (> 200 mg/dl; IPH) wurde zusätzlich in 9,5 % gefunden.

Schlussfolgerung: In der untersuchten Gruppe überwiegend männlicher und im Mittel leicht übergewichtiger Führungskräfte mittleren Alters lag die Diabetesprävalenz bei 5,5 %, wobei fast alle Personen mit neu entdecktem Diabetes durch die Nüchternglukose-Bestimmung erfasst wurden. Prädiabetische Stadien (IFG, IGT, IPH) waren mit 17,9 % sehr häufig. Fast 10 % der Probanden hatten eine isolierte Erhöhung des 1-Stunden-Wertes (IPH). Die isolierte Messung der Nüchternglukose erfasst zwar annähernd alle Personen mit Diabetes, für die Durchführung des oGTTs spricht jedoch die Erfassung von zusätzlichen 5,5 % prädiabetischer Stadien (61 von 1118).

P-293**Globale Risikoerfassung bei Führungskräften mittleren Alters**

*Schötta K.⁽¹⁾, Plininger I.⁽¹⁾, Jausch-Hancke C.⁽¹⁾, Konz K.⁽¹⁾, Wilhelm B.⁽¹⁾, Rett K.⁽²⁾
⁽¹⁾Deutsche Klinik für Diagnostik, Endokrinologie/Diabetologie, Wiesbaden, ⁽²⁾Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

Fragestellung: Im Rahmen der politisch gewollten Betonung von Prävention und Selbstverantwortung werden bei gleichzeitigem Fehlen evidenzbasierter Vorsorgeprogramme zunehmend Präventionsprogramme für Selbstzahler angeboten. Wir haben daher alle in unserer Klinik im Jahre 2002 untersuchten Führungskräfte deutscher Unternehmen im Hinblick auf die Häufigkeit von Gefäßrisikofaktoren untersucht.

Material und Methoden: 1118 Personen, bei denen ein Datensatz inklusive eines vollständigen oralen Glukosetoleranztests vorlag, wurden eingeschlossen. Weiterhin wurden erfasst: Alter, Geschlecht, BMI, familiäre Belastung (erstgradige Verwandte mit Diabetes), HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride, arterielle Hypertonie, aktueller Nikotinabusus; Statin- und Fibrattherapie, behandelte Stenosen oder Gefäßverschlüsse.

Ergebnisse: Alter: $49,8 \pm 7$ Jahre, Männeranteil 91 %, BMI $25,7 \pm 2,5$ kg/m², BMI ≥ 25 : 53,6 %, BMI ≥ 30 : 9,7 %. Pathologischer oGTT: 21,2 %, manifester Diabetes mellitus: 5,5 %. Vorbestehende Bluthochdruck-Medikation: 12,1 %, arterielle Hypertonie neu diagnostiziert: 9,8 %. Vorbestehende Statintherapie: 5,6 %, Fibrattherapie: 2,3 %. Triglyceride ≥ 150 mg/dl: 29,0 %, Triglyceride ≥ 200 mg/dl: 16,9 %, HDL ≥ 35 mg/dl: 2,2 %, LDL ≥ 160 mg/dl: 22,6 %, LDL/HDL $\geq 3,5$: 20,6 %. Aktueller Nikotinabusus 21,9 %. Stattgehabte Gefäßverschlüsse oder behandelte signifikante Stenosen: 1,4 %. Erkrankungen der erstgradigen Verwandtschaft: Diabetiker 18,9 %.

Schlussfolgerung: Bei den untersuchten Führungskräften deutscher Unternehmen fällt neben der hohen Zahl bisher unerkannter Glukose- und Fettstoffwechselstörungen der hohe Raucheranteil auf. Eine arterielle Hypertonie war in 10 % vorbekannt und behandelt und wurde in weiteren 10 % der Fälle von uns neu diagnostiziert. Knapp 10 % der Führungskräfte waren adipös, über 50 % übergewichtig. Fast jeder Fünfte war familiär im Hinblick auf einen Diabetes belastet. Wir folgern, dass selbst ein stark vorselektiertes Kollektiv wie das hier untersuchte aufgrund des hohen globalen Risikos im besonderen Maß gezielter Vorsorgeuntersuchung und -maßnahmen bedarf.

P-294

Monozyten-chemoattractant-Protein-1 (MCP-1) als Risikofaktor einer erhöhten Intima-Media-Dicke bei metabolischem Syndrom

* Rittig K.⁽¹⁾, Stock J.⁽¹⁾, Ehlers R.⁽²⁾, Häring H.⁽¹⁾, Balletshofer B.⁽¹⁾
⁽¹⁾Med. Uni.-Klinik, Diabetologie und Angiologie, Tübingen, ⁽²⁾Med. Uni.-Klinik, Kardiologie, Tübingen

Fragestellung: Die erhöhte Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetes resultiert im Wesentlichen aus der akzeleriert ablaufenden Atherosklerose in dieser Patientengruppe. Es ist unbestritten, dass inflammatorische Prozesse eine zentrale Rolle spielen. Die Adhäsion von Monozyten stellt hierbei einen wichtigen Mechanismus dar. Diese Adhäsion wird unter anderem über das MCP-1 vermittelt. MCP-1 konnte vor kurzem als insulinresistenzassoziiertes Protein identifiziert werden.

Wir testeten die Hypothese, ob erhöhte MCP-1-Spiegel bei Patienten mit metabolischem Syndrom mit frühatherosklerotischen Schädigungen wie einer erhöhten Intima-Media-Dicke einhergehen.

Material und Methoden: Wir führten bei 148 Probanden einen OGTT mit 75 g Glukose und Insulinbestimmung zur Ermittlung des Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI) nach Matsuda durch. Die Intima-Media-Dicke (IMD) wurden mittels hochauflösendem Ultraschall (13 MHz) an der A. carotis communis erfasst. Die MCP-1 Bestimmung erfolgte mittels ELISA.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug $37,3 \pm 11,1$ Jahre. Der BMI lag bei $27,9 \pm 6,0$. Der mittlere Blutdruck betrug 128 ± 16 zu 79 ± 12 mmHg. Die MCP-1-Spiegel erreichten im Mittel $164,9 \pm 84,83$ pg/ml. Die IMD betrug $0,54 \pm 0,12$ mm.

Wir stellten eine positive Korrelation zwischen MCP-1 und IMD ($r=0,346$; $p<0,0001$), sowie zwischen MCP-1 und ISI ($r=0,310$; $p<0,001$) fest. Des Weiteren zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen MCP-1 und anderen, für das metabo-

lische Syndrom typischen Parametern (HDL, Triglyceride, BMI, Alter und Blutdruck) mit Ausnahme des LDL. In der multivariaten Betrachtung aller univariat signifikanten Variablen stellten sich das HDL und das Alter als unabhängige Einflussgrößen für die MCP-1-Serumspiegel sowie die IMD heraus.

Schlussfolgerung: Wir folgern, dass MCP-1 im Prozess der Atherosklerose bei Insulinresistenz ein relevantes Bindeglied darstellen könnte. Hier scheint vor allem der für das metabolische Syndrom typischen Dyslipoproteinämie eine Triggerfunktion zuzukommen.

P-295

Verminderte Insulinsensitivität und veränderte Genexpression im viszeralen Fettgewebe von WOKW-Ratten als Modell für das polygenbedingte Metabolische Syndrom

* Klötting N.⁽¹⁾, Blüher M.⁽²⁾, Klötting I.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universität Greifswald, Medizinische Fakultät, Abteilung für Versuchstierkunde, Karlsburg, ⁽²⁾Universität Leipzig, IZKF Leipzig, NO3, Leipzig

Fragestellung: WOKW (Wistar-Ottawa-Karlsburg W (RT1 u)) Ratten entwickeln ein komplettes Metabolisches Syndrom. Zur weiteren Charakterisierung des Phänotyps im Fettgewebe wurden Insulinsensitivität und die Expression ausgewählter Gene in Adipozyten des viszeralen und subkutanen Fettgewebes von WOKW- im Vergleich zu krankheitsresistenten DA-Ratten untersucht.

Methodik: In isolierten Adipozyten von 4 männlichen 28 Wochen alten WOKW- und DA-Ratten wurden Glukosemetabolismus, Insulin-stimulierter Glukosetransport und die lipolytische Aktivität bestimmt. Zusätzlich wurde mittels RT-PCR die relative Expression von Il-6, Foxo1, 11 α -HSD, Fettsäuresynthetase, Adiponectin, PPAR in Fettzellen beider Stämme untersucht.

Ergebnisse: Der Glukosestoffwechsel, Glukosetransport und die Lipolyserate waren basal bei beiden Stämmen vergleichbar. Nach Stimulation mit Insulin zeigte sich nur bei DA-Ratten eine signifikante Erhöhung der Lipogenese. Die lipolytische Aktivität nach maximaler Stimulation mit Isoproterenol zeigte keinen Unterschied zwischen den Stämmen. Als Ausdruck verminderter Insulinsensitivität konnte ein signifikant niedrigerer Insulin-stimulierter Glukosetransport in viszeralen Adipozyten von WOKW-Ratten nachgewiesen werden. Analog konnte nur für die DA-Ratten eine Inhibierung der Isoproterenol-stimulierten Lipolyse durch Insulin in viszeralen Adipozyten gezeigt werden. Parallel zur verminderten Insulinsensitivität im viszeralen Fettgewebe von WOKW-Ratten zeigte sich eine 10-fach erniedrigte relative Adiponectin, eine erniedrigte PPAR und eine erhöhte Foxo1 Genexpression in viszeralen Adipozyten von WOKW- im Vergleich zu DA-Ratten.

Schlussfolgerung: WOKW-Ratten weisen eine signifikant verminderte Insulinsensitivität und eine veränderte Genexpression von Kandidatengenen des Insulinresistenzsyndroms hauptsächlich im viszeralen Fettgewebe auf. Damit stellt die WOKW-Ratte ein exzellentes Modell für die Untersuchung der Rolle des viszeralen Fettgewebes bei der Ausprägung des Metabolischen Syndroms beim Menschen dar und könnte die monogenbedingten Fettsuchtmodelle ablösen.

P-296

Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung* Eckert S.⁽¹⁾, Vielhauer C.⁽¹⁾, Horstkotte D.⁽¹⁾⁽¹⁾Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Kardiologische Klinik, Bad Oeynhausen

Fragestellung: Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und pathologischer Glukosetoleranz versterben häufig an kardiovaskulären Komplikationen. Bei vielen Patienten wird erst nach erlittenen Myokardinfarkt ein Diabetes diagnostiziert. Wir ermittelten die Prävalenz gestörter Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten, die mit Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zur invasiven Diagnostik zugewiesen wurden.

Material und Methoden: Untersucht wurde der Glukosestoffwechsel bei 506 konsekutiven Patienten (Pts.), die im ersten Quartal 2003 zur invasiven Erstdiagnostik zugeführt wurden. Klassifiziert wurde in: A (DM) bekannter Diabetes mellitus (Anamnese, Medikation), B (DM neu) neu entdeckter Diabetes mellitus, C gestörte Glukosetoleranz (IGT), D gestörte Nüchternblutglukose (IFG) und E normale Nüchternblutglukose (NGT). Bestimmt wurden: Nüchternblutglukose, HBA_{1c}, Fructosamin, oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose (OGTT) (Doppelbestimmung Nüchtern- und Zwei Stunden-Wert). Die Einordnung erfolgte nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

Ergebnisse: Bei 130 Pts. (25,7 %) war ein DM zuvor bekannt, bei 62 Pts. (12,3 %) wurde ein DM erstmals diagnostiziert, von 81 durchgeführten OGTT konnten 72 ausgewertet werden, bei 61 % fand sich ein gestörter Glukosestoffwechsel: 19 Pts. (26,4 %) mit neu diagnostiziertem Diabetes, 25 (34,7 %) mit IGT, 28 (38,9 %) mit NGT. 239 Pts. (47,2 %) hatten normale Nüchternblutglukose. Pts. mit DM waren im Vergleich zu Pts. mit normaler Nüchternblutglukose signifikant älter und hatten einen höheren BMI. Pts. mit neu diagnostiziertem DM hatten häufiger eine KHK: A in 68 % (Koronarintervention in 51 %), B in 71 % (82 %), C in 88 % (36 %), D in 60 % (57 %), E in 59 % (50 %).

Schlussfolgerung: Bei allen Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollte der Glukosestoffwechsel untersucht werden, um einen bereits manifesten Diabetes mellitus bzw. eine gestörte Glukosetoleranz nicht zu übersehen.

P-297

Effekt erhöhter Interleukin-6-Spiegel auf die Intima-Media-Dicke in der Metabolischen-Syndrom-Studie Berlin-Potsdam (MESY-BEPO)* Rochlitz H.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Wittchen F.⁽¹⁾, Isken F.⁽¹⁾, Mai K.⁽¹⁾, Osterhoff M.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽¹⁾⁽¹⁾Charité Campus Benjamin Franklin und Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin und Abteilung für Klinische Ernährung, Berlin/Potsdam-Rehbrücke

Fragestellung: Das zentrale inflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL6) ist bereits vor Manifestation eines Typ-2-Diabetes erhöht. Typ-2-Diabetes ist ein bekannter Risikofaktor für Atherosklerose und in einigen Studien gibt es Hinweise, dass die Intima-Media-Dicke (IMT), ein nicht invasiver Marker für Athero-

sklerose, positiv mit IL6-Serumspiegeln korreliert, wobei die Datenlage nicht einheitlich ist. Hier wird nun der Effekt beider Risikofaktoren, Diabetes und IL-6, auf die IMT untersucht.

Material und Methoden: Es wurden 171 Probanden untersucht, die sich auf Zeitungsanzeigen hin zu einer Stoffwechseluntersuchung vorstellten (mittleres Alter 51,2 J.). Alle Probanden erhielten einen oralen Glukosetoleranztest, sofern kein Diabetes mellitus bekannt war. Die IMT wurde mit einem 13 MHz linearen Schallkopf an der A. carotis communis und im Bulbus analysiert. Interleukin-6 wurde mit einem ELISA (R&D) bestimmt.

Ergebnisse: In der gesamten Gruppe korrelierte IL6 moderat mit IMT ($r = 0,216$; $p = 0,004$). Betrachtet man die Untergruppe mit normalem Glukosestoffwechsel ($n = 102$), gestörtem Glukosestoffwechsel (IFG oder IGT) ($n = 41$) oder Diabetes mellitus Typ 2 ($n = 28$) getrennt, so zeigte sich nur bei Diabetes mellitus eine signifikante Korrelation zwischen IL-6 und IMT ($r = 0,613$; $p = 0,001$). Diese Assoziation blieb für Probanden mit Diabetes mellitus in der linearen Regressionsanalyse auch dann erhalten, wenn Blutdruck, Raucherstatus, Cholesterin und Alter mit in das Modell genommen wurden ($p = 0,021$). Für die Untergruppe mit Diabetes erklärte das Gesamtmodell 59 % der Varianz.

Schlussfolgerung: Hohe Interleukin-6-Spiegel sind nur bei Probanden mit Diabetes mellitus mit einer dickeren IMT assoziiert. Die IMT ist ohne Vorliegen eines Diabetes von den IL-6-Spiegeln unabhängig. Prospektive Studien müssen klären, ob sich hieraus eine weitere Risikoabschätzung ableiten lässt.

P-298

Antioxidative Behandlung verhindert die Aktivierung der Todesrezeptor- und der Mitochondrien-abhängigen Apoptose im Herzmuskel diabetischer Ratten* Bojunga J.⁽¹⁾, Nowak D.⁽²⁾, Mitrou P.⁽²⁾, Hoelzer D.⁽²⁾, Chow K.⁽²⁾, Zeuzem S.⁽¹⁾⁽¹⁾Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin II, Homburg/Saar, ⁽²⁾Goethe-Universität, Med. Klinik III, Frankfurt/Main

Einleitung: Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus. Die Mechanismen, über die Glukose zu einer Schädigung des kardiovaskulären Systems führt, beinhalten die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies und Induktion zellulärer Apoptose. Bisher ist wenig bekannt über die molekularen Mechanismen der Hyperglykämie-induzierten Apoptose im Herzmuskel in vivo.

Methoden und Ergebnisse: Eine vierwöchige Hyperglykämie führte zu einer Hochregulierung von CD95/Fas und erhöhter Caspase-8-Aktivität im Herzmuskel als Marker der Todesrezeptor-abhängigen Apoptose. Antioxidative Behandlung mit α -Liponsäure verhinderte vollständig die Caspase-8-Aktivierung, nicht jedoch die CD95/Fas-Hochregulierung. Auf der Ebene der Exekutoren-caspasen zeigte sich bei diabetischen Ratten eine – durch antioxidative Behandlung vollständig hemmbare – Hochregulierung der Caspase-6-Aktivität. Die Caspase-3- und Caspase-7-Aktivitäten blieben in allen Versuchsgruppen unverändert. Ursache hierfür war möglicherweise eine nachweisbare Hochregulierung von Inhibitoren der Apoptose (IAPs) bei diabetischen Ratten, die zu einer Hemmung von Caspase-3 und Caspase-7

führen können. Hyperglykämie führte zudem zu einer erhöhten Caspase-9-Aktivität als Marker der Mitochondrion-abhängigen Apoptose, die durch antioxidative Behandlung vollständig hemmbar war. Evaluierung der Bcl-2-Proteine zeigte eine Hochregulierung der proapoptischen Bak und Bax bei diabetischen Ratten, die erneut durch antioxidative Behandlung hemmbar war.

Zusammenfassung: Langzeithyperglykämie induziert sowohl die Todesrezeptor- als auch die Mitochondrion-abhängige Apoptose im Herzmuskel diabetischer Ratten. Ein Mechanismus ist offensichtlich die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies, da eine antioxidative Behandlung die Apoptoseinduktion inhibiert und daher möglicherweise eine therapeutische Option zur Verhinderung kardiovaskulärer Schäden bei Diabetes mellitus darstellt.

Schulung

P-299

Benötigen insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker eine Zwischenmahlzeit?

* Frank M.⁽¹⁾, Frey O.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Fliedner Krankenhaus, Innere Medizin, Neunkirchen

Diabetiker wünschen 3 Mahlzeiten pro Tag, werden aber mit 5 bis 6 Mahlzeiten therapiert. Ziel der Studie war, durch die Gabe von Acarbose (100 mg) auf Zwischenmahlzeiten unter Erhaltung des Blutzuckergleichgewichts zu verzichten.

24 stoffwechselstabile insulinpflichtige (konventionell...ICT-Behandlung) Typ-2-Diabetiker beiderlei Geschlechts, Alter (Durchschnitt 67 Jahre), Diabetesdauer (Median 166 Monate), Insulindosis (Median 54 IE), HbA_{1c} (Durchschnitt 7,2 %) wurden randomisiert 4-mal stationär untersucht. Placebokontrolliert wurden vormittags entweder alle Kohlenhydrate in einem Frühstück oder verteilt auf 2/3 Frühstück und Zwischenmahlzeit verabreicht. Im Detail: Frühstück und Zwischenmahlzeit mit Placebo/Acarbose; Frühstück mit Placebo/Acarbose.

Nahrungszusammensetzung: 55 % Kohlenhydrate, 15 % Eiweiß, 30 % Fett. Nüchternblutzucker: < 160 mg/dl.

Blutzuckermessungen: Studienbeginn 7.00 Uhr, danach alle 30 min, Studienende 11.00 Uhr. Faktor VII, PAI-1, Fibrinogen, Seruminsulin wurden 2-stündlich (7.00, 9.00, 11.00 Uhr) an jedem Untersuchungstag analysiert.

Der postprandiale Blutzuckeranstieg, Blutzuckermaximalwert (8.30–9.00 Uhr), Blutzuckerabfall und Endwert (11.00 Uhr) mit Acarbose ist signifikant niedriger als bei Probanden mit Frühstück, Zwischenmahlzeit und Placebo ($p < 0,05$). Acarbose in Kombination mit Frühstück und Zwischenmahlzeit zeigte keinen besseren Blutzuckerlauf. Faktor VII, PAI-1, Fibrinogen, Seruminsulin ergaben keine signifikante Differenz.

Insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker mit Acarbose profitieren nicht von einer Zwischenmahlzeit. Die Therapie kann somit vereinfacht und die Lebensqualität erhöht werden.

P-300

Erlebnispädagogische Diabetesschulungen als Ergänzung und Modifizierung standardisierter Schulungsprogramme für optimierte Schulungseffekte bei Typ-2-Diabetes (Beobachtungsevaluierung)

* Haller N.⁽¹⁾, Dahlke C.⁽²⁾, Pietsch H.⁽³⁾

⁽¹⁾ medipäd/DSP Friedberg, Schulung, Friedberg, ⁽²⁾ Bayer diagnostics, Seminarstatistik, Porz, ⁽³⁾ DSP, Schulung, Germering

Fragestellung: Können alternative Schulungswege (EP) in der Aus- und Weiterbildung und die Schulungsarbeit bereichern? Welchen Effekt zeigt das seit Juni 2002 anerkannte (DDG) Seminarkonzept Erlebnispädagogik in der Diabetesschulung in der Praxis?

Material und Methoden: 1) Im Evaluierungszeitraum 2002/2003

wurden von 283 Seminarteilnehmern die Fragestellungen „Erwartung, Arbeitsklima, Zufriedenheit zu den Inhalten, Konsequenzen für die praktische Arbeit, Skriptqualität, Erwartungen erfüllt“ bezüglich der erlebnispädagogischen Inhalte erfragt.

2) Die Anwendung der alternativen Schulungsideen erfolgte zeitgleich in einer DSP und einer DQHP für Typ-2-Diabetes mellitus mit und ohne Insulin unter Berücksichtigung der Schulungsrichtlinien (ZI Anforderungen). Der Prüfwert HbA_{1c} (HPLC-Methode) wurde zu Beginn, nach 3, 6 und nach 12 Monaten nach Schulung erhoben.

Stichprobe DSP (a): n = 76 (m:26; w:50) Alter: 62.03 ± 11.3; DD in J.: 7.87 ± 9.3. Therapie: n = 53 o. Insulin; n = 23 m. Insulin.

Stichprobe DQHP (b): Patienten n = 44 (m:16; w:28) Alter: 68.77 ± 9.0, DD in J.: 6.34 ± 8.2. Therapie: n = 29 o. Insulin; n = 17 m. Insulin.

Ergebnisse: 1.) In 14 EP-Seminaren für DB/DA DDG (n = 283) wurden in 23 Monaten nach Schulnoten (1–6) bewertet. F.1 Rahmenbedingung 1,558; F.2 Arbeitsklima: 1,325; F.3 Seminargestaltung: 1,265; F.4 prakt. Konsequenzen: 1,727; F.5 Skriptqualität 1,809; F.6 Erwartungen erfüllt: 1,469

2.a) DSP: Ausgangs-HbA_{1c}: 7.69 % ± 1.89 (n = 76), nach 3 Mo.: HbA_{1c} 7.02 ± 1.10 (n = 49), n. 6 Mo.: HbA_{1c} 6.9 % ± 0.94 (n = 35); n. 12 Mo.: HbA_{1c}: 6.68 % ± 0.87 (n = 46).

Zu 2.b) DQHP: Ausgangs-HbA_{1c}: 6.96 % ± 0.70 (n = 44), nach 3 Mo.: HbA_{1c} 6.55 ± 0.65 (n = 42), n. 6 Mo.: HbA_{1c} 6.55 % ± 0.67 (n = 38); n. 12 Mo.: HbA_{1c}* 6.39 % ± 0.47 (n = 39)

Schlussfolgerung: Erlebnispädagogische Seminare zeigen in der Gesamtbeurteilung mit 1,5 gute Ergebnisse. Die Daten aus DSP & DQHP zeigen mit einer HbA_{1c}-Absenkung von 1 % (DSP) und von 0,57 % (DQHP) Schulungseffekte durch alternative Medien und Bausteine zur Schulungsmotivation.

P-301

Evaluierung des Wissensstandes vor Aufnahme in die Tagesklinik – Ein mögliches Instrument zur Verbesserung der Schulungsqualität

* Jausch-Hancke C.⁽¹⁾, Schötta K.⁽¹⁾, Ernst J.⁽¹⁾, Konz K.⁽¹⁾, Meusel S.⁽¹⁾, Plininger I.⁽¹⁾, Rett K.⁽¹⁾, Weitz E.⁽¹⁾, Wilhelm B.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsche Klinik für Diagnostik, Endokrinologie/Diabetologie, Wiesbaden

Fragestellung: Strukturierte Individual- und Gruppenschulungen bei Diabetes mellitus vermitteln ein Basiswissen und sind die Voraussetzung für eine langfristig gute Stoffwechsellaage. Trotzdem gelingt es nicht in allen Fällen, den erwünschten HbA_{1c}-Wert zu erreichen. Diskutiert werden neben psychosozialen Faktoren nicht ausreichende Schulungseffekte. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, den aktuellen Wissensstand jedes Patienten vor Beginn der tagesklinischen Behandlung zu erfassen, um dadurch die individuelle Schulungsqualität erhöhen zu können.

Material und Methoden: Am Aufnahmetag in die Diabetestagesklinik beantworteten Patienten (n = 82, Altersdurchschnitt 60 (33–75) Jahre, HbA_{1c} 7,95 % (5,3–13,4), Diabetesdauer 12,5 Jahre (0–43), BMI 30,57 kg/m² (20,69–48,67)), die wegen entgleister Stoffwechsellage oder diabetesbezogenen Problemen eingewiesen wurden, 22 standardisierte Multiple-Choice-Fragen. Die unterschiedlichen Therapieformen bei Aufnahme wurden in dem Fragebogen berücksichtigt (ICT n = 30, CT n = 26, OT n = 26).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 38,03 % der Fragen vollständig richtig beantwortet. Betrachtet man nur die Ernährungsfragen, wurden 45,28 % richtig beantwortet: unterteilt in ICT 44,71 %, CT 38,42 %, OT 50,57 %. Von den 15 Fragen zur Krankheit Diabetes wurden insgesamt 34,93 % richtig beantwortet: ICT 41,8 %, CT 31,26 %, OT 30,80 %. Einzelne Fragen wurden von allen Patienten richtig gemacht. Das Wissen für Getränke, die den Blutzucker beeinflussen, war am schlechtesten. Der Normwert für die Nüchtern glukose war nur in 33 % (ICT), 8 % (CT), 15 % (OT) bekannt.

Schlussfolgerung: Durch die Analyse der Fragenkomplexe werden eine große Anzahl systemischer und individueller Wissensdefizite entdeckt, die in der Schulung berücksichtigt werden können. Andere Fragen sind offenbar so im Allgemeinwissen verankert, dass sie nicht mehr schwerpunktmäßig bearbeitet werden müssen. Ob durch einen initialen Wissens-Check vor Behandlung langfristig ein besserer Schulungserfolg erreicht werden kann, werden die Folgeuntersuchungen zeigen.

P-302

Verbesserung der Hypertonie-Behandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus durch eine gezielte Beratung in einem Akutkrankenhaus

* Burkhardt H.⁽¹⁾, Koffner A.⁽¹⁾, Gladisch R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum Mannheim, IV. Med. Klinik, Mannheim

Fragestellung: Arterieller Hypertonus ist ein Hauptrisikofaktor bezüglich sekundärer Gefäßveränderungen beim Diabetes mellitus und nur bei einem ungenügend geringen Prozentsatz der Patienten ausreichend behandelt. Kann hier anlässlich einer akutmedizinischen Behandlung durch eine individuelle Beratung im Krankenhaus mittelfristig eine Verbesserung der Hypertonie-Kontrolle erzielt werden?

Material und Methoden: Über einen Zeitraum von 5 Monaten wurden alle Patienten mit Diabetes mellitus in einer allgemeininternistischen und geriatrischen Abteilung eines Universitäts-Krankenhauses untersucht. Unter diesen wurden Patienten mit einem arteriellen Hypertonus in zwei Gruppen randomisiert. Ausschlusskriterien waren delirantes Syndrom, Demenz, Lebenserwartung unter 1 Jahr und eingeschränkte Vitalparameter. Eine Gruppe wurde einer individuellen und persönlichen Beratung bezüglich der Behandlung des Hypertonus incl. Vereinbarung eines individuellen Behandlungszieles unterzogen, die andere diente als Kontrollgruppe. Nach drei Monaten erfolgte eine telefonische Nacherhebung aktueller Daten.

Ergebnisse: Von 119 Patienten konnten 44 in die Untersuchung eingeschlossen werden (davon erhielten 20 die spezielle Beratung). Diese zeigten folgende Medianwerte: Lebensalter

72,5 Jahre, Body-Mass-Index 29,3 kg/m², Hb_{1c} 7,6 %, Diabetesdauer: 8 Jahre, Dauer des arteriellen Hypertonus 10 Jahre. 21 Patienten wurden mit Insulin behandelt, der mittlere Blutdruck betrug 155 mmHg systolisch und 85 mmHg diastolisch. Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nach 3 Monaten waren in der Gruppe der intensiv beratenden Patienten der systolische Blutdruck (150 vs. 160 mmHg), der diastolische Blutdruck (80 vs. 90 mmHg) und das HbA_{1c} (6,9 vs. 8,2 %) signifikant niedriger (p < 0.05 Wilcoxon-Test).

Schlussfolgerung: Eine persönliche und individuelle Beratung im Akutkrankenhaus zum Umgang mit dem arteriellen Hypertonus hat einen nachhaltig günstigen Effekt, nicht nur auf die Behandlungsgüte des arteriellen Hypertonus, sondern auch auf die metabolische Kontrolle.

P-303

Messung der Behandlungskompetenz von Patienten mit Diabetes mellitus nach Teilnahme an einem strukturierten Behandlungsprogramm mit Insulintherapie

* Madani F.⁽¹⁾, Kloos C.⁽¹⁾, Hunger-Dathe W.⁽¹⁾, Völker U.⁽¹⁾, Lindloh C.⁽¹⁾, Sämann A.⁽¹⁾, Franke I.⁽¹⁾, Helbig C.⁽¹⁾, Siefke S.⁽¹⁾, Brehm A.⁽¹⁾, Schumann M.⁽²⁾, Müller U. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Diabetologie/Endokrinologie, Jena, ⁽²⁾ ITC Software-Entwicklung, Marburg

Problem: Die verbale Beurteilung der Schulungsfachkraft am Ende der Schulung hat einen hohen prädiktiven Wert für künftigen Behandlungserfolg. Es wird eine Methode entwickelt, die Behandlungskompetenz der Diabetespatienten messbar zu machen.

Patienten und Methoden: In die elektronische Krankenakte EMIL® wurde ein Tool zur Messung der Behandlungskompetenz nach Teilnahme an einem strukturierten Behandlungsprogramm integriert. Bei 330 Patienten (40 ohne Insulin: Alter 64.9 J, Diabetesdauer 8.5J, rel. HbA_{1c} 1.99; 290 mit Insulin: Alter 56.4J, Diabetesdauer 12.6J, rel. HbA_{1c} 1.80) aus einer Hochschulklinik und Poliklinik wurde am Ende des Behandlungsprogrammes durch die Schulungsfachkraft für die Bereiche Selbstkontrolle, Hypoglykämie, Ernährung und Insulininjektion ein Kompetenzscore von 0 bis 6 (überhaupt bis vollständig kompetent) vergeben. Maximaler Score ohne Insulin 18, mit Insulintherapie 24.

Ergebnisse: Patienten ohne Insulintherapie hatten am Ende des Behandlungsprogrammes einen Kompetenzscore von 12.0 ± 5.2, mit Insulintherapie 15.6 ± 4.5. In der Korrelationsanalyse zeigte sich eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen Alter und Behandlungskompetenz (ohne Insulin: R = -0.478; p = 0.000; mit Insulin R = -0.436; p = 0.000). Bei Patienten mit Insulintherapie fanden sich signifikante negative Korrelationen zu Problemen mit hohen Blutzuckerwerten n. Bradley (R = -0.186; p = 0.024) und zum BMI (R = -0.172; p = 0.007), zum HbA_{1c} (R = -0.211; p = 0.000) und eine positive Korrelation zur Zahl der Insulininjektionen (R = 0.161; p = 0.007). Die Behandlungskompetenz von Patienten mit Typ-1-Diabetes (n = 77; Alter 44.1J, Diabetesdauer 13.9J, rel. HbA_{1c} 1.77) war mit 18.4 ± 3.2 signifikant höher als bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (n = 242; Alter 63.6J, Diabetesdauer 11.5J, rel. HbA_{1c} 1.84) mit 14.1 (p < 0.0001).

Schlussfolgerung: Der Schulungserfolg am Ende eines strukturierten Behandlungsprogrammes ist quantifizierbar und zeigt deutliche Zusammenhänge zu Alter, aktuellem HbA_{1c} und Intensität der Behandlung. Prospektive Untersuchungen zur Wertigkeit dieses Messverfahrens sind erforderlich.

P-304

Wissensstand und HbA_{1c}-Wert bei geschulten und ungeschulten Diabetikern, die in die Tagesklinik eingewiesen werden

* Jaurisch-Hancke C.⁽¹⁾, Schötta K.⁽¹⁾, Ernst J.⁽¹⁾, Konz K.⁽¹⁾, Meusel S.⁽¹⁾, Plinger I.⁽¹⁾, Rett K.⁽¹⁾, Weitz E.⁽¹⁾, Wilhelm B.⁽¹⁾

⁽¹⁾Deutsche Klinik für Diagnostik, Endokrinologie/Diabetologie, Wiesbaden

Fragestellung: Es soll geprüft werden, ob sich der Wissensstand und die Einstellungsqualität von Patienten nach einer strukturierten Gruppenschulung von bisher nicht geschulten Patienten unterscheidet. Aus den Ergebnissen sollen Erkenntnisse zur Verbesserung der Schulungsqualität gewonnen werden. Darüber hinaus stellt sich die Frage, welcher HbA_{1c}-Wert den Hausarzt veranlasst, Patienten in die Tagesklinik einzuweisen.

Material und Methoden: Am Aufnahme-tag in die Tagesklinik (Zeitraum 12/03–1/04) beantworteten Patienten (n = 82) einen standardisierten Fragebogen, abgestimmt auf das jeweilige Therapieregime (ICT, CT, OT). Gemessen wird der HbA_{1c}-Wert, Körpergröße und Gewicht (BMI). Erfasst werden Diabetesdauer, Alter und ob die Patienten in der Vergangenheit an einer strukturierten Schulung teilgenommen haben (G) oder noch nie geschult worden sind (U).

Ergebnisse: Beim HbA_{1c}-Wert und in den Leistungen der Wissensteste gab es keine relevanten Unterschiede (Mittelwert HbA_{1c}: U 8,04 %, G 8,03 %, Mittelwert der richtigen Fragen U 36,36 %, G 38,5 %). Ungeschulte hatten einen gering höheren BMI (31,7 versus 29,4) und eine kürzere Erkrankungsdauer (6,96 versus 16,6 Jahre). Bei den Patienten, die noch nie geschult waren, überwog die orale Therapie (31,5 %, OT), bei den Geschulten die Insulintherapie (84,2 % ICT und CT). Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 60,58 Jahren (U) und 58,8 Jahren (G).

Schlussfolgerung:

1) Überraschenderweise fanden sich keine Unterschiede in Kenntnisstand und HbA_{1c}-Wert zwischen Patienten, die in der Vergangenheit an einer Schulung teilgenommen hatten, und Patienten, die noch nie geschult worden waren. Entweder handelt es sich bei den geschulten Patienten um eine Negativselektion oder die Qualität der vorausgegangenen Schulung war nicht ausreichend.

2) Ein HbA_{1c}-Wert von ~8 % veranlasst zur Einweisung in die Tagesklinik.

P-305

Neue Aussagen zur Therapieanpassung aus den beim Marathon aufgezeichneten Glukoseprofilen bereichern die Diabetikerschulung

* Thurm U.⁽¹⁾, Hamann O.⁽²⁾, Maith M.⁽³⁾, von Bültzingslöwen S.⁽¹⁾, Paulus A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Bültzingslöwen/Dr. Paulus, Berlin,

⁽²⁾Institut für Innovatives Gesundheitsmanagement GmbH, Berlin,

⁽³⁾Medtronic Minimed, Berlin

Fragestellung: Vereinfachen Glukoseprofile das Erlernen – der Therapieanpassung hinsichtlich des Trainingszustandes, – von Rückschlüssen auf den Muskelauffülleffekt und die notwendige Insulinreduktion?

Material und Methoden: 8 Marathonläufer mit Diabetes (26–55 Jahre, 5m/3 w, 65–84 kg, 4 ICT/4 CSII, Laufzeit 3:33–5:24 h:min, bisherige Marathonläufe 1x20 2x5 3x2 2x1) trugen ein CGMS® zur kontinuierlichen Glukoseaufzeichnung vor, während und nach dem Berlin-Marathon 2002.

Die aufgezeichneten Glukoseprofile werden in Belastungsperioden vor, während und nach Marathon aufgeteilt und die AUC (Fläche unter der Kurve) ermittelt.

Die Differenz der Glukosewerte von 21–7.00 Uhr vor und nach Belastung wird gebildet, um ein Profil des Glukosedefizits zu erstellen.

Ergebnisse: Glukoseprofile zeigen den Diabetikern, dass Therapieempfehlungen hinsichtlich der Insulindosisanpassung bei extremen Ausdauerbelastungen vom Trainings- und Leistungsstand der Läufer abhängig gemacht werden können. Sie sind ein gutes Instrument, um Diabetikern den Erfolg ihrer Einstellung widerzuspiegeln.

Profile des Glukosedefizits vor und nach Belastung spiegeln den Muskelauffülleffekt wider. Der Muskelauffülleffekt ist unabhängig von der durchgeführten Therapieform. Diese Profile bieten Beispiele, um Diabetikern die Wirksamkeit der Insulindosisreduktion zu erklären.

Schlussfolgerung: Glukoseprofile vermitteln, ob die ausgesprochenen Therapieempfehlungen genug Gewicht auf die beim Sport zu beachtenden Faktoren gelegt haben.

Bei der Schulung bzgl. der Therapieanpassung bei intensiver körperlicher Aktivität muss der Trainingszustand des Diabetikers viel stärker in den Mittelpunkt der Therapieempfehlungen gestellt werden.

Schulungen können durch Verwendung von Profilen des Glukosedefizits Diabetiker auf den Muskelauffülleffekt im Anschluss an eine körperliche Belastung aufmerksam machen und die ausgesprochenen Empfehlungen bzgl. der erforderlichen Insulindosisreduktion nochmals intensivieren.

P-306

Furcht und emotionale Belastung als Barriere einer Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern

* Kulzer B.⁽¹⁾, Hermanns N.⁽²⁾, Scholze A.⁽³⁾, Kubiak T.⁽²⁾, Haak T.⁽²⁾

⁽¹⁾Diabetes-Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, ⁽²⁾Forschungsinstitut der

Diabetes Akademie Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, ⁽³⁾Universität

Bamberg, Klinische Psychologie, Bamberg

Einleitung: Befürchtungen in Bezug auf eine Insulintherapie (IT) können bei Typ-2-Diabetikern eine wesentliche Barriere für die

Einleitung und Durchführung einer IT sein. In dieser Studie wurden Befürchtungen bei Typ-2-Diabetikern, bei denen die Initiierung der IT geplant ist, mit denen von Typ-2-Diabetikern verglichen, die bereits eine IT durchführten.

Methodik: 126 Typ-2-Diabetiker (HbA_{1c} $8.6 \pm 1.7\%$, Alter 60.3 ± 10.6 J.; Diabetesdauer 12.7 ± 8.5 J.; 44 % weiblich) bearbeiteten einen Fragebogen zu Befürchtungen bzgl. der IT. Dieser Fragebogen besteht aus 3 Skalen: „Barrieren gegen IT“ ($\alpha=.91$), „Furcht gegenüber speziellen Aspekten der IT“ ($\alpha=.95$) und „emotionale Belastung durch eine IT“ ($\alpha=.93$). Zusätzlich füllten sie einen Angst- (State Trait Anxiety Inventar) und einen Depressionsfragebogen (Hamilton Depression Skala) sowie einen Fragebogen zur emotionalen Belastung bei Diabetes aus (PAID).

Ergebnisse: Patienten, bei denen eine Initiierung einer IT geplant war ($n=39$), beschrieben signifikant mehr Barrieren (12.3 ± 5.5 vs. 7 ± 4.6 ; $P<.01$), größere Furcht (9.5 ± 6.1 vs. 4.2 ± 3.6 ; $P<.01$) und eine höhere emotionale Belastung durch eine IT (8.3 ± 8.7 vs. 3.5 ± 2.8 ; $P<.01$) als Patienten, welche bereits eine IT praktizierten ($n=87$). Ebenso beschrieb sich die erste Patientengruppe generell emotional stärker durch den Diabetes belastet (30.1 ± 17.4 vs. 21.7 ± 14.7 ; $P<.01$), während keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Depressivität und Ängstlichkeit beobachtbar waren.

Schlussfolgerung: Wahrgenommene Barrieren sowie Furcht gegenüber einer IT und emotionale Belastungen scheinen vor Beginn einer IT größer zu sein als nach der Initiierung einer IT. Befürchtungen im Zusammenhang mit einer IT sollten daher ein wichtiger Bestandteil von Insulinschulungsprogrammen sein. Diese Querschnittsuntersuchung deutet an, dass Befürchtungen im Zusammenhang mit einer IT bei Typ-2-Diabetikern abnehmen, sobald sich diese Patienten an ihre neue Therapieform gewöhnt haben. Diese Annahme sollte durch prospektive Studien überprüft werden.

P-307

Einschätzung der Dynamik des Blutzuckeranstiegs von komplexen Mahlzeiten durch in der Ernährungsberatung von Diabetikern tätige Personen

*Freckmann G.⁽¹⁾, Abicht A.⁽¹⁾, Jendrike N.⁽¹⁾, Müller B.⁽¹⁾, Haug C.⁽¹⁾
⁽¹⁾Institut für Diabetes-Technologie, Ulm

Für die erfolgreiche Durchführung einer intensivierten Insulintherapie sowie zur Eingabe in ein Gerät zur automatisierten algorithmenbasierten Insulindosierung ist die korrekte Einschätzung des Kohlenhydratgehaltes von Mahlzeiten eine wichtige Voraussetzung. Die Schnelligkeit, Höhe und Dauer des postprandialen Blutzuckeranstiegs ist vom Glykämischen Index der Kohlenhydrate und der Zusammensetzung der Mahlzeit abhängig.

Wir haben 30 Mahlzeiten mit 72g Kohlenhydratgehalt zubereitet, von denen je 1/3 schnell, mittelschnell bzw. langsam den Blutzucker erhöhen sollen. Die Zusammensetzung der Mahlzeiten (Kohlenhydrate, Protein, Fett, Kalorien und Ballaststoffe) wurde nach Packungsangaben und dem Programm DGE-PC Ver.2.9 (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) berechnet. Ein Fragebogen mit Fotos dieser Mahlzeiten und dem Gewicht aller Zutaten wurde einer Gruppe von 30 beruflich mit Diabetesdiät befassten Personen präsentiert (1 Diätkoch, 3 Ökopro-

phologen, 21 Diätassistenten, 17 Diabetesberater/Diabetesassistenten DDG). Es wurde danach gefragt, wie schnell die Mahlzeit den Blutzucker erhöht. Es gab 5 Auswahlmöglichkeiten (1 Punkt: schnell, 5 Punkte: langsam). Die geschätzte Blutzuckererhöhende Wirkung wurde durch lineare Regression mit den Nährstoffen, Gesamtkalorien und Ballaststoffen der Mahlzeiten korreliert.

Die geschätzte Punktzahl korrelierte signifikant mit dem Gesamtkaloriengehalt der einzelnen Mahlzeiten ($r=0,82$; $p<0,0001$) sowie deren Fettgehalt ($r=0,78$; $p<0,0001$), Proteingehalt ($r=0,81$; $p<0,0001$) und Ballaststoffanteil ($r=0,67$; $p<0,0001$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass in der Ernährungsberatung von Diabetikern geschulte Personen die Schnelligkeit des Blutzuckeranstiegs anhand der Einzelbestandteile abschätzen. Bisherige systematische Untersuchungen beziehen sich in erster Linie auf den Glykämischen Index von einzelnen Mahlzeitenbestandteilen. Weitere Untersuchungen über die Geschwindigkeit und Dauer der blutzuckererhöhenden Wirkung von komplexen Mahlzeiten erscheinen besonders im Hinblick auf Therapieoptimierung und automatisierte Insulindosierung sinnvoll.

P-308

Schulungsprogramm für Patientinnen mit Gestationsdiabetes

*Weber S.⁽¹⁾, Kucic A.⁽¹⁾, Badenhoop K.⁽¹⁾, Usadel K.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Klinik I, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Fragestellung: Eine adäquate flächendeckende Betreuung von Patientinnen (P) mit Gestationsdiabetes (GDM) ist nach wie vor nicht ausreichend gewährleistet, aufgrund der deutlich erhöhten Komplikationsrate jedoch essentiell. Deshalb haben wir ein GDM-Schulungsprogramm (SP) entwickelt und die Daten der geschulten P ausgewertet.

Material und Methoden: Das ambulante SP findet an 2 Tagen mit je 4 Stunden à 45 Min. statt und ist auf 8 P beschränkt. Es gliedert sich in 5 Themen: Grundlagen des Diabetes und GDM, Blutzuckerselbstkontrolle, Ernährung, Insuline und praktische Übungen. Geschult wurden 33 P. Eine psychologische Betreuung (PB) der P ist möglich. Eine Anamnese, Untersuchung, Blutentnahme und Evaluation mittels Fragebögen fand statt.

Ergebnisse: Das Alter der P lag bei $31,3 \pm 4,7$ Jahren, GDM wurde in der Schwangerschaftswoche $28,3 \pm 4,2$ diagnostiziert. 29P (87,9 %) wurden diätetisch, 4P (12,1 %) mit Insulin behandelt. 12P (36,4 %) hatten eine positive, 21P (63,6 %) eine leere Familienanamnese. Bei 30P (90,9 %) handelt es sich um eine GDM-Erst-, bei 3P (9,1 %) um eine Zweitdiagnose. 25P (75,8 %) hatten bislang keine, 7P (21,2 %) 1 und 1P (3 %) 2 Fehlgeburten. Im 75g-oGTT lag der Nüchternwert bei $88 \pm 15,6$ mg/dl, der 1hWert bei $183,6 \pm 22,7$ mg/dl, der 2hWert bei $141,2 \pm 31,9$ mg/dl. Der HbA_{1c} war bei 1 P erhöht (6,7 %, Norm < 6,1 %), Fructosamin war bei allen P normwertig (< 285 mg/dl). 25P haben entbunden, 20 vaginal, 5 per Sectio (davon 3P insulinpflichtig, 1 Drillingsgeburt). In 3 Fällen kam es zu postpartaler komplikationsloser Hypoglycämie (H) des Kindes. Es fand sich eine hohe Akzeptanz der Schulung mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität.

Schlussfolgerung: Eine SP für P mit GDM verbessert sowohl die Versorgung während der Schwangerschaft als auch das fetal outcome. Durch eine Ernährungsumstellung konnten bei 87,9 % adäquate Blutzuckerzielwerte erreicht werden. Der HbA_{1c} lag

nur bei einer P oberhalb der Norm, was auf eine gestörte Glukosetoleranz vor der Schwangerschaft hinweist. Bei 80 % der entbundenen P fand die vaginale Entbindung bis auf 2 unkomplizierte postpartale H ohne Komplikationen statt.

Gesundheitspolitik und Qualitätskontrolle

P-309

Acarbose-Therapie bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz. – Einsparungen für das Gesundheitssystem?

Liebl A.⁽¹⁾, Lüddeke H.⁽²⁾, Kotowa W.⁽³⁾, Maclaine G.⁽⁴⁾, * Evers T.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Diabetes- und Stoffwechsellabor, Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn,

⁽²⁾ Diabetische Schwerpunktpraxis, München, ⁽³⁾ Fricke & Pirk GmbH, Nürnberg,

⁽⁴⁾ Bayer plc, Health Economics & Outcomes Research, Uxbridge,

⁽⁵⁾ Bayer Vital GmbH, Health Economics & Outcomes Research, Leverkusen

Fragestellung: Die Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) zeigte, dass die Therapie mit Acarbose über 3,3 Jahre im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT) zu einer signifikanten Verzögerung bzw. Vermeidung der Diabetes-Manifestation sowie des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse führt. Die vorliegende Analyse untersucht den gesundheitsökonomischen Einfluss einer Acarbose-Therapie auf Basis der STOP-NIDDM Daten.

Methode: Im Rahmen einer Kosten-Effektivitätsanalyse aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurden die zusätzlichen Kosten unter der Acarbose-Therapie in Relation zur absoluten Risikoreduktion für die Diabetes-Manifestation betrachtet. Die Analyse wurde für die Gesamtstudienpopulation und für die beiden Subgruppen der Patienten mit einem hohen Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK-Risiko, Framingham Score) bzw. Diabetes Typ II (DM-Risiko, Haffner/Stern Score) durchgeführt. Bei den Berechnungen wurden die Durchschnittskosten der jeweils auftretenden Ereignisse, der Acarbose-Therapie, der Arztbesuche und des jährlichen oralen Glukosetoleranztests berücksichtigt.

Ergebnisse: Um durch eine Acarbose-Therapie zu vermeiden, dass ein Patient mit gestörter Glukosetoleranz zum Diabetiker wird, müssen in der Gesamtpopulation 772 € über 3,3 Jahre investiert werden. In den Subgruppen DM-Risiko bzw. KHK-Risiko führt der Einsatz der Acarbose zu Einsparungen in Höhe von 42 € bzw. 674 € pro Patient während des Studienzeitraums. Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse.

Schlussfolgerungen: Eine Acarbose-Therapie führt in den Subgruppen DM-Risiko und KHK-Risiko aus der GKV-Perspektive zu Kosteneinsparungen. In der Gesamtpopulation der IGT-Patienten werden die Mehrkosten aufgrund der Acarbose-Therapie durch Einsparungen bei vermiedenen Diabeteskomplikationen nahezu kompensiert. Das langfristige Einsparpotenzial einer Acarbose-Therapie bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz wird in weiteren Analysen untersucht.

P-310

Evaluation einer Hypertonie-Schulung bei über 65-jährigen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus

* Nichtig M.⁽¹⁾, Osterbrink B.⁽¹⁾, Jäckle R.⁽¹⁾, Lange G.⁽¹⁾, Wernsing M.⁽¹⁾, Donath E.⁽²⁾, Nonn C.⁽²⁾

⁽¹⁾ RRASCH-Projektgruppe (RR-Absenken, Selbstmessung Contra Hypertonie) vom Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD), Bremen, ⁽²⁾ Universität Witten/Herdecke, Witten

Fragestellung: Ziel dieser Untersuchung war die Evaluierung der Frage in welchem Ausmaß ältere Pat. mit Typ-2-Diab. und Hypertonie von einem Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramm (HBSP) profitieren, welches DMP-zugelassen ist?

Material und Methoden: Sekundäranalyse von Daten, die im Rahmen einer multizentrischen Verlaufsbeobachtung erhoben wurden. Evaluiert wurde ein Zeitraum von 1 J. mit drei Erhebungszeitpunkten (vor, direkt nach und 1 J. nach der Teilnahme an dem HBSP). Bei diesen Terminen wurden standardisiert Laborparameter, RR-Werte und der Wissensstand der Pat. (n = 122; 55 im Alter von 65 bis < 70 J., 57 im Alter > 70 J.) verzeichnet. Das mittlere (SD) Alter aller Pat. lag bei 70,4 (4,6) J., die Diab.-jahre bei 13 (9,3).

Ergebnisse: Die systolischen RR-Werte sanken von 157 (22) mmHg vor der HBSP auf 149 (18) mmHg direkt danach (p < 0.001) und ein J. danach auf 150 (18) mmHg (p < 0.003) ab. Das Wissen der Pat. über ihre Erkrankung stieg von 57 % richtiger Antworten auf 74 % direkt nach der HBSP an (p < 0.001). Ein J. danach lag der Anteil richtiger Antworten bei 67 %, aber immer noch höher als vor der HBSP (p < 0.001). Der Wissenszuwachs unterschied sich bei den Altersgruppen (p < 0.01). Es ergaben sich keine Veränderungen im BMI (vor HBSP 29,0 (4,0) kg/m², 1 J. danach 29,2 (4,2) kg/m²). Der HbA_{1c}-Wert sank von 7,7 (1,3) % auf 7,3 (1,1) %, Cholesterin von 220 (40) mg/dl auf 208 (37) mg/dl. Die > 70-Jährigen wiesen im Gegensatz zu den < 70-Jährigen signifikant geringere BMI-Werte sowohl vor der HBSP (p < 0.018) als auch ein J. danach (p < 0.003) auf. Bei den anderen untersuchten Laborparametern (HDL, LDL, Triglyceride, Kreatinin) ergaben sich keine signifikanten Veränderungen.

Schlussfolgerung: Die Teilnahme an dem HBSP führte zu einer Verbesserung der systolischen RR-Werte, des HbA_{1c} und des Cholesterins. Der Wissensstand der Pat. ist ein J. nach der HBSP immer noch höher als davor. Vermutlich trägt dieser höhere Wissensstand dazu bei, älteren Pat. einen adäquaten Umgang mit ihrer Erkrankung zu ermöglichen. Trotzdem könnte die HBSP noch stärker auf die Bedürfnisse älterer Pat. adaptiert werden.

P-311**Implementation eines Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramms (HBSP) in Diabeteseinrichtungen der BRD durch Diabetesberaterinnen DDG**

* Nichtig M.⁽¹⁾, Osterbrink B.⁽¹⁾, Jäckle R.⁽¹⁾, Lange G.⁽¹⁾, Wernsing M.⁽¹⁾, Donath E.⁽²⁾, Nonn C.⁽²⁾

⁽¹⁾RRASCH-Projektgruppe (RR-Absenken, Selbstmessung Contra Hypertonie) vom Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e.V. (VDBD), Bremen, ⁽²⁾Universität Witten/Herdecke, Witten

Fragestellung: Ziel dieser Untersuchung ist darzustellen, wie das HBSP im Rahmen des RRASCH-Projektes des VDBD von den jeweiligen Studien-Zentren (n=35) bundesweit vor Ort implementiert wurde. Dabei wurde dieses RRASCH-Projekt von dem VDBD organisiert und durchgeführt.

Material und Methoden: Für die Diabetesberaterinnen/DDG (DB) ermöglichte die Etablierung der RRASCH-Projektgruppe (PG) im Jahr 1996 (DB insgesamt sind im VDBD ca. 650 organisiert) die Voraussetzung zu einer weiteren Qualifizierung. Zwei Train-the-Trainer-Seminare (n=34) wurden in 1997 angeboten. In 25 Seminaren wurden den DBs in den Jahren 1997–99 das notwendige Wissen, Fertigkeiten und Material vermittelt (Handlungsmatrix für die Trainerinnen). Alle DBs wurden aufgefordert, das HBSP vor Ort zu implementieren. Mittels Fragebogen wurde die Organisation und Qualität der Bildungs- und der Patientenschulungsmaßnahme evaluiert. In 35 Diab.-Zentren (81 % Kliniken) wurde das HBSP begleitend durch die PG detailliert evaluiert. Dabei wurde das HBSP von den DBs außerhalb der Arbeitszeit durchgeführt. Zum Implementationszeitpunkt war das HBSP noch nicht abrechnungsfähig.

Ergebnisse: Das HBSP wurde im Jahr 1999 als eigenständige Schulung (64 %) oder im Rahmen der Diab-Schulung (36 %) durchgeführt. In 24 % der Zentren wurde in Gruppen von 8–10 Pat. bzw. in 61 % in Gruppen bis zu 5 Pat. geschult, zu 31 % im Zeitraum von 1 Woche. Das HBSP wurde ambulant (53 %), vollstationär (36 %), teilstationär (3 %) sowie poststationär (8 %) angeboten. 81 % der Zentren sind Kliniken. 95 % der Pat. bewerteten die Schulungsmaßnahme mit ‚sehr gut‘. Bei den Visiten in den drei Jahren nach der Schulung wurden die Pat. aufgefordert (1. Jahr 46 %; 2. Jahr 43 %; 3. Jahr 45 %), den Hausarzt wegen des zu hohen Blutdruckes und fehlender Kontrolluntersuchungen aufzusuchen.

Schlussfolgerung: Die Ressourcen und Strukturen des Verbandes der DB/DDG bieten neue Wege und führen den Beleg zur erfolgreichen Implementierung des HBSP in Diabeteszentren. Weiterhin kann geschlossen werden, dass die DB/DDG aufgrund ihrer Qualifikation DMPs bundesweit umsetzen können.

P-312**Wirkung einer Hypertonieschulung auf Blutdruck- und Blutzucker bei Patienten mit Hochdruck und Diabetes über 3 Jahre**

* Osterbrink B.⁽¹⁾, Jäckle R.⁽¹⁾, Lange G.⁽¹⁾, Nichtig M.⁽¹⁾, Wernsing M.⁽¹⁾, Donath E.⁽²⁾, Nonn C.⁽²⁾

⁽¹⁾Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe e.V. (VDBD), Münster, ⁽²⁾Universität Witten/Herdecke, Witten

Fragestellung: Der VDBD initiierte die Implementierung des von der H-Heine-Univ. Düsseldorf entwickelten Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramms mit dem Ziel, die Pat. zum RR-Selbstmanagement zu befähigen. Die Untersuchung soll darüber hinaus Aufschluss geben, inwieweit die Blutdruck- und Stoffwechselsituation verbessert werden kann.

Material und Methoden: Die Implementation des HBSP erfolgt in 35 Diabeteseinr. im Bundesgebiet. 473 Pat. mit Diabetes + Hypertonie werden sowohl ambulant als auch stationär mit dem strukt. HBSP geschult. Im Rahmen einer prospektiven, multi-zentrischen Kohortenstudie mit 3jähriger Verlaufsbeobachtung werden von 1999–2003 Blutdruck- und HbA_{1c}-Werte vor, nach der Schulung und jährlich erhoben.

Ergebnisse: 473 Pat. mit Typ-1- (18,4 %) und Typ-2-Diab. (81,6 %) und Hypertonie; 50,1 % sind Frauen und 49,9 % Männer. Das Durchschnittsalter beträgt 59 Jahre (SD = 11,1). Die Pat. sind seit 12 Jahren (SD = 11,5) an Diabetes + seit 10 Jahren (SD = 10,0) an Hypertonie erkrankt. Nach 3 Jahren liegen vollständige Daten für die Auswertung von insgesamt 280 Patienten vor. Vor der Schulung betrug der HbA_{1c} 7,8 % und konnte auf 7,2 % (p-Wert < 0,001) gesenkt werden. Der RR, von der DB gemessen, sank im Mittel innerhalb von 3 Jahren von systolisch 151 auf 147, von diastolisch 85 auf 81 mm Hg. Pat. mit Typ-2-Diab. haben auch 3 Jahre n. Schulung höhere RR-Werte: Im Mittel sank der RR syst. von 153 auf 150, diast. von 85 auf 82, während bei Typ-1-Diab. syst. von 146 auf 142, diast. von 84 auf 79 mm Hg sanken. Beim Vergleich von allen 5 Zeitpunkten ergibt sich, dass nach 3 Jahren die RR-Werte niedriger als die 1- und 2-Jahres-Ergebnisse sind. 89 % aller Pat. messen ihren RR genau. Bei kontrollierten Selbstmessungen beträgt der RR 139/77 mm Hg.

Schlussfolgerung: Die Teilnahme an dem HBSP führt zu einer nachhaltigen Senkung des Blutdruckes + zu einer Verbesserung des mittl. RR auch 3 Jahre nach einer Schulung. Dabei therap. sich Pat. mit Typ-2-D noch nicht optimal und berichten, dass Blutdruckwerte zw. 140–150 vom Hausarzt als ausreichend gesenkt angesehen werden. Ein Nebeneffekt ist die Verb. des HbA_{1c} auf 7,2.

P-313**Interventionsbedarf für die kardiovaskuläre Primärprävention**

* Raabe J.⁽¹⁾, Caßens S.⁽²⁾

⁽¹⁾Asklepios Klinik Birkenwerder, Diabetologie, Birkenwerder, ⁽²⁾Pfizer GmbH, Projektmanagement, Karlsruhe

Fragestellung: Eine Primärprävention wird generell empfohlen ab einem KHK-Risiko über 20 % in den folgenden 10 Jahren. Die Steno-2-Studie bestärkt das Interesse an einer multifaktori-

ellen Risikofaktor(RF)-Behandlung bei Patienten(P) mit Diabetes(D). Eine genauere Kenntnis der Handlungsfelder speziell dieser P würde den effektiveren Einsatz der medizinischen Ressourcen ermöglichen.

Material und Methoden: Alle in einem Jahr in einer Diabetesfachabteilung stationär behandelten P mit D wurden mit dem Framingham Risk score analysiert auf der Basis der Messungen bei Aufnahme. Ausgewählt wurden diejenigen P im Alter unter 70 Jahren, für die ein 10-Jahres-KHK-Risiko > 20 % ermittelt wurde, ohne dass sich bisher eine KHK manifestiert hat. Analysiert wurde die Ausprägung folgender kardiovaskulärer RF: Ges. Chol., LDL-Chol., HbA_{1c}, RR, BMI. Es wurde weiterhin der Interventionsbedarf nach den Zielwerten der Steno-2 Studie bzw. der Nationalen Versorgungs-Leitlinie ermittelt.

Ergebnisse: 777 von 1087 P waren < 70 Jahren. Von diesen hatten 583 keine manifestierte KHK. Für 192 P errechnete sich ein KHK-Risiko > 20 %. Das errechnete KHK-Risiko für die nächsten 10 Jahre lag im Mittel bei 30 %. Die RF-Analyse ergab:

| RF | Zielwert | Mittelwert | im Zielbereich [%] |
|-------------------------|----------|------------|--------------------|
| Ges. Chol.[mmol/l] | < 4,53 | 6,14 | 10,5 |
| LDL-Chol.[mmol/l] | < 3 | 3,71 | 24 |
| Syst. RR[mm Hg] | < 130 | 147 | 11,4 |
| Diast. RR[mm Hg] | < 80 | 83 | 29,5 |
| HbA _{1c} [%] | < 6,5 | 10,7 | 2,1 |
| BMI[kg/m ²] | < 25. | 33,4 | 4,6 |

Schlussfolgerung: Die untersuchte Population hat ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Sie bietet bei allen untersuchten RF Ansätze für Interventionen. Bei einer multifaktoriellen Intervention entsprechend der Steno-2-Studie ist ein großer Nutzen zu erwarten. Ein primärpräventives Vorgehen ist daher gerechtfertigt.

P-314

DUTY-Register zur Erhebung und Verbesserung der Behandlungssituation von Patienten mit Diabetes mellitus

* Krone W.⁽¹⁾, Wöhrmann A.⁽²⁾, Böhm M.⁽³⁾, Bestehorn K.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universität zu Köln, Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin, Köln, ⁽²⁾ MSD SHARP & DOHME GMBH, Medical Services, Haar, ⁽³⁾ Universitätskliniken des Saarlandes, Medizinische Klinik und Poliklinik, Homburg/Saar

Herz-Kreislauf-erkrankungen sind die Haupttodesursache bei Patienten mit Diabetes mellitus. Patienten mit Diabetes ohne kardiovaskuläre Komplikationen haben eine vergleichbar hohe Letalität wie Nicht-Diabetiker nach bereits erlittenem kardiovaskulärem Ereignis. Dementsprechend benötigen Diabetiker ein konsequentes Risikomanagement, das den Leitlinien zur Risikominderung für Patienten mit KHK gleichgestellt ist.

Um zu untersuchen, wie konsequent die Leitlinien bei Patienten mit Diabetes umgesetzt werden, wurden 59.035 Patienten mit bereits bestehendem oder neu diagnostiziertem Diabetes mellitus bei niedergelassenen Allgemeinärzten im Rahmen des DUTY-Registers untersucht. 45.805 Patienten kamen nach 9 Monaten zu

einer Abschlussuntersuchung, deren Ergebnisse mit denen bei Einschluss in das Register verglichen wurden.

48,7 % der Patienten waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 64,3 Jahre. Bei Einschluss in das Register betrug der HbA_{1c}-Wert 7,3 %, das Gesamtcholesterin im Mittel 224 mg/dl, das LDL-Cholesterin 136 mg/dl, HDL-Cholesterin 48 mg/dl, die Triglyzeride 219 mg/dl. Bei Abschluss der Untersuchung betragen die Werte 6,9 %, 210 mg/dl, 125 mg/dl, 50 mg/dl sowie 200 mg/dl. 13,8 % der Patienten hatten bei der Eingangsuntersuchung ein LDL-Cholesterin von < 100 mg/dl, 15.112 Patienten (33,0 %) erhielten eine medikamentöse Therapie, 77,6 % davon wurden mit einem Statin behandelt. Am Ende der Therapie hatten 16,6 % der Patienten ein LDL-Cholesterin von < 100 mg/dl, 51,5 % (23.598) wurden medikamentös behandelt, 87,5 % davon mit einem Statin. Bei nur 8,0 % der Patienten wurde ein Blutdruck von < 130/80 mmHg gemessen, bei der Abschlussuntersuchung waren es 12,3 %. 72,7 % der Patienten wurden vor Aufnahme in das Register antihypertensiv behandelt, 80,7 % bei Abschluss der Untersuchung.

Diese Ergebnisse belegen, dass nur wenige Patienten mit Diabetes mellitus eine konsequente leitliniengerechte Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren erfahren und dass die in den Leitlinien geforderten Zielwerte selten erreicht werden.

P-315

Stellenwert einer multidimensionalen und -professionellen stationären Behandlung im Betreuungsprozess insulintherapierter Typ-2-Diabetiker

* Oesterheld A.⁽¹⁾, Thiele M.⁽¹⁾, Lundershausen R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinik Bergfried, Diabetesfachklinik, Saalfeld

Fragestellung: Die Erbringung von Schulungsleistungen für Diabetiker in einem stationären Setting erscheint ökonomisch nur noch in Ausnahmefällen vertretbar. Eine medizinische Rehabilitation (MR) dagegen beinhaltet biopsychosoziale und verhaltenstherapeutische Maßnahmen mit einem multiprofessionellen Behandlungsanspruch, deren Auswirkungen in einem mittelfristigen Betreuungsprozess untersucht werden.

Material und Methoden: Im Verlauf eines Jahres wurden 842 (390 Frauen, 452 Männer, durchschnittliches Alter 59 ± 10 Jahre, durchschnittliche Diabetesdauer 13,8 ± 8,1 Jahre) erfasst, bei denen während einer MR ein individuelles Behandlungsprogramm unter Einbeziehung von Diabetologen, Diabetesberaterin, Psychologen, Sport- und Verhaltenstherapeuten erstellt und durchgeführt wurde. Der Verlauf prognoserelevanter Parameter (Körpergewicht(KG), Blutdruck(RR), HbA_{1c}, Blutzucker(BZ) nüchtern(nü) und postprandial(pp), Serumlipide) und die Veränderungen im Insulinregime waren Gegenstand der Untersuchung.

Ergebnisse: Im Interventionszeitraum verbesserte sich die Glykämie-lage (BZ nü 8,4 ± 2,6 vs. 6,7 ± 1,4, pp früh 11,3 ± 3,4 vs. 7,9 ± 2,4, mittags 7,9 ± 3,0 vs. 6,5 ± 1,9, abends 7,8 ± 3,0 vs. 6,7 ± 1,9 mmol/l), das KG (92,6 ± 19,3 vs. 90,7 ± 18,8 kg), der RR (systolisch 151 ± 22 vs. 130 ± 14, diastolisch 83 ± 12 vs. 72 ± 8 mmHg), und die Serumlipide (Gesamt-Cholesterin 215 ± 49 vs. 186 ± 38, LDL 127 ± 23 vs. 107 ± 41 mmol/l) signifikant, obwohl die tägliche Insulindosis um 24,6 % reduziert werden konnte (0,65 IE/kg vs. 0,49 IE/kg).

Schlussfolgerung: Trotz der mehrheitlich diabetologisch initiierten Insulintherapie und bereits durchgeführter Schulungsmaßnahmen im ambulanten Setting konnten während einer stationären MR alle prognoserelevanten Parameter signifikant verbessert werden. Eine gesundheits- und pharmakoökonomische Verlaufsuntersuchung nach 1 Jahr wird gegenwärtig vorgenommen.

P-316

Nationale Diabetesprävention – Evaluation des TUMAINI-Programmkonzeptes (TPP) zur Diabetesprävention

* Schwarz P.⁽¹⁾, Schwarz J.⁽²⁾, Johne U.⁽²⁾, Erfurth M.⁽²⁾, Schulze J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Klinik III, Endokrinologie, Dresden, ⁽²⁾TUMAINI-Institut für Präventionsmanagement, Dresden

Einleitung: Diabetes ist eine der entscheidenden sozialen Herausforderungen in der Zukunft und nur mit Programmen zu Primärprävention zu begegnen. Internationale Studien belegen mit Evidenz, dass die Prävention des Diabetes mit Intervention bei Risikopersonen möglich und erfolgreich durchführbar ist. Notwendig ist jetzt die Umsetzung in Modellen, die eine gezielte Diabetesprävention für die breite Bevölkerung ermöglichen. Das hier vorgestellte Konzept wurde von der AG gesundheitsziele.de des BMG als Vorschlag für ein Nationales Programm ausgewählt.

Methoden: Durch Analyse der Kernstrategien der DPS und des DPP kombiniert mit Strategien aus der Verhaltenstherapie und Gruppenschulungen entwickelten wir das TPP. Anschließend befragten wir 1176 gesunde Probanden (1 = sehr gut/hilfreich bis 5 = nicht einverstanden/hilfreich) mit einer Diabetes-Familienanamnese zur Einschätzung (A: allgemeine Bewertung, B: Belastung, C: Praktikabilität, D: Auswirkung auf die Motivation, E: Betreuungszufriedenheit) des Programmkonzeptes sowie eines positiven Feedback-Systems (Health miles).

Ergebnisse: Das TPP basiert auf Gruppenschulungen und gliedert sich in drei Programmschritte: 1. Identifikation der Risikopersonen, 2. Schulung zur Diabetesprävention und 3. kontinuierliche Weiterbetreuung, Evaluation und Qualitätskontrolle. 528 Befragte antworteten. Die Risikoerkennung (A: 1,70, B: 1,92, C: 2,10, D: 2,10, E: 1,86) und das kontinuierliche Risikomonitoring wurden hoch bewertet. Das Health miles system wurde als optimale Motivationsunterstützung gesehen ($p=0,008$). Insgesamt bewerteten Personen über 60 Jahre ($p=0,003$) und Personen mit einem BMI > 27 ($p=0,013$) besser.

Schlussfolgerung: Das TPP kann dezentralisiert realisiert werden, basiert auf kleinen Gruppen mit personalisierten Interventionsstrategien, ist einfach zu evaluieren sowie die Qualität zu kontrollieren und bietet die Möglichkeiten, als ein Nationales Programm für die entsprechende Risikoklientel umgesetzt zu werden. Das positive Feedback-System ist gut geeignet, kontinuierlich unterstützend zu wirken.

P-317

Ergebnisse des 3-Jahres-Follow-up der 3. sächsischen Diabetesvereinbarung

* Rothe U.⁽¹⁾, Müller G.⁽¹⁾, Schulze J.⁽²⁾, Kunath H.⁽¹⁾

⁽¹⁾Med. Fakultät der TU Dresden, IMIB, Dresden, ⁽²⁾Med. Fakultät der TU Dresden, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Dresden

Fragestellung: Durch integrierte Versorgung sollte eine flächendeckende Verbesserung der Qualität der Diabetikerbetreuung mittels Diabetesvereinbarungen erreicht werden. Zielstellung war der Nachweis deren Effektivität.

Methodik: Im Rahmen der 3. sächsischen Diabetesvereinbarungen wurden zwischen dem I. Quartal 2000 und dem IV. Quartal 2002 letztendlich 275.804 Patienten (56,3 % Frauen und 43,7 % Männer, medianes Alter 68,7 Jahre) aus 1.935 von insgesamt 2.800 Hausarzt- und 95 Schwerpunktpraxen (SPP) eingeschlossen. Eine Kohorte von 117.635 Patienten konnte über 3 Jahre beobachtet werden. Die Bewertung der Wirksamkeit des Vertrages wird anhand der Machbarkeit und der Stoffwechsel- und Blutdruckeinstellung beschrieben. Statistische Analysen erfolgten mittels approximativer Normaltests, mittels t-Test bzw. Kolmogorov-Smirnov-Test.

Ergebnisse: Es konnten ca. 80 % aller Diabetiker in Sachsen erfasst werden. Die erreichte Ergebnisqualität, gemessen an HbA_{1c}- und Blutdruckwerten, besserte sich signifikant: HbA_{1c} beispielsweise von $7,1 \pm 1,3$ % in I/2000 auf $6,8 \pm 1,3$ % in IV/2002 ($p < 0,001$) bei Reduzierung regionaler Unterschiede. Am Ende der Beobachtung hatten 71 % aller Patienten einen HbA_{1c} < 7 %. Durch Schulung in SPP konnten bei Typ-1-Diabetikern die HbA_{1c}-Werte von $8,3 \pm 1,8$ % auf $6,9 \pm 1,2$ % ($n = 248$, $p < 0,001$) abgesenkt werden. Es besteht ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der rechtzeitigen Überweisung in SPP und guten HbA_{1c}- und Blutdruckwerten. Erfolgt Überweisungen initial im Mittel erst bei HbA_{1c}-Werten von $8,8 \pm 2,3$ %, so wurde IV/2002 bereits im Mittel bei $7,8 \pm 1,8$ % – ähnlich der Leitlinienempfehlung – überwiesen. Das Risiko schlecht eingestellter Patienten (HbA_{1c} $> 7,5$ % bzw. RR $> 140/90$ mmHg) konnte nach 3 Jahren in etwa der Hälfte der Fälle deutlich vermindert werden.

Schlussfolgerungen: Die sächsischen Diabetesverträge waren bereits wirksame Disease-Management-Programme (DMP) für eine effektive und effiziente integrierte Diabetikerversorgung. Deshalb sollten erfolgreiche regionale Vereinbarungen unbedingt in den jetzigen DMPs erhalten bleiben.

P-318**Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus in der allgemeinen Bevölkerung in Bulgarien: die SMS- (Sofia Metabolic Syndrome) Studie**

* Temelkova-Kurktschiev T.⁽¹⁾, Todorova B.⁽¹⁾, Majdrakova I.⁽¹⁾, Varbanova T.⁽¹⁾, Kurktschiev D.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinzentrum ‚Robert Koch‘, Sofia

Fragestellung: Der Typ-2-Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Ursachen für makrovaskuläre Mortalität in den Industrieländern. Bulgarien hat eine der höchsten Sterblichkeitsraten an kardiovaskulären Erkrankungen in Europa. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus in der allgemeinen Bevölkerung in Bulgarien zu untersuchen.

Material und Methoden: In die Sofia Metabolic Syndrome (SMS) Studie wurden 1018 Personen (683 Frauen und 334 Männer) im Alter ab 14 Jahre eingeschlossen. Die Probanden füllten einen Fragebogen zur Eigenanamnese, Medikamenteneinnahme und Familienanamnese aus. Anthropometrische Parameter (Körpergröße, Gewicht, Taille), sowie Blutdruck, Blutzucker und Ge-

samtcholesterin wurden mit Routinemethoden standardisiert gemessen.

Ergebnisse: Die analysierten Personen waren im mittleren Lebensalter ($65,5 \pm 0,4$ J; MW \pm SEM) und hatten einen BMI von $25,9 \pm 0,1$ kg/m² (MW \pm SEM). 8,3 % hatten bereits einen Myokardinfarkt. 10,8 % der Probanden hatten einen bekannten Typ-2-Diabetes. Zusätzlich hatten 10,6 % der „Nichtdiabetiker“ einen Nüchternzuckerwert im diabetischen Bereich. Die bekannten und die neu entdeckten Diabetiker waren signifikant älter und adipöser als die nichtdiabetischen Personen. Wie erwartet war der Nüchternzuckerwert signifikant mit dem Alter ($p < 0,001$; $r = 0,162$), BMI ($p < 0,001$; $r = 0,166$), Taillenumfang ($p < 0,001$; $r = 0,205$) und systolischen Blutdruck ($p < 0,001$; $r = 0,125$) korreliert.

Schlussfolgerung: Die SMS-Studie demonstriert, dass die Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus in der allgemeinen Bevölkerung in Bulgarien und besonders deren Dunkelziffer besorgniserregend hoch ist. Dies könnte die exzessive Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen in Bulgarien erklären.

Immunologie und Genetik

P-319

Diagnose von Komplikationen bedingt durch Insulin neutralisierende Antikörper

Jaeger C.⁽¹⁾, Eckhard M.⁽¹⁾, Bretzel R. G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Gießen

Fragestellung: In dem heterogenen Patientenkollektiv mit sogenanntem „Brittle Diabetes“ finden sich gelegentlich Patienten, bei denen hochtitrige Insulin-Ak auffallen. Die Induktion einer niedrig titrigen Ak-Bildung durch s. c. Insulintherapie (auch bei Verwendung von Humaninsulin) ist bekannt und häufig. Ziel unserer Untersuchung war die Etablierung einer Methodik zur Differenzierung der signifikanten und klinisch relevanten Ak-Bildung gegen exogenes Insulin.

Material und Methoden: Das untersuchte Pat.-Kollektiv zur Etablierung der Assays umfasste Serien von n=200 gesunden Kontrollpersonen (keine Insulintherapie), n = 159 s. c. insulinbehandelten Patienten mit stabilem Diabetes mellitus und exemplarisch zwei symptomatische Patienten mit „Brittle Diabetes“ bei hochtitrigen Insulin-Ak. Die Quantifizierung der Insulin-Ak erfolgte nach der Christiansen-Methode (Radioimmunoelktrophorese, Goldstandard). In einem zweiten Schritt wurde mit einem ex vivo/in vitro Radioliganden-Assay das zeitabhängige Bindungs/Dissoziationsverhalten dieser Insulin-Ak analysiert.

Ergebnisse: Assaycharakteristika: Untere Nachweisgrenze für Insulin-Ak: 0.01 mU/ml, keine positiven Befunde in den Kontrollseren (n = 200). Die mittlere Bindung bei den insulinbehandelten Pat. (n = 159) betrug 0.038 mU/ml (95 %-KI: 0.025–0.052 mU/ml) bei nur geringer Insulinbindung von 4.3 % (95 %-KI: 2.9–5.7 %). Einer dieser insulinbehandelten Pat. zeigte hoch positive Insulin Ak (0.32 mU/ml), allerdings nur eine mittlere Bindung von initial 24 % mit rascher Dissoziation, die Stoffwechseleinstellung war stabil. Die beiden symptomatischen Patienten zeigten hingegen hoch positive Insulin-Ak-Titer (0.37 vs. 0.43 mU/ml) und im Unterschied zum vorgenannten Pat. eine extrem hohe initiale Insulinbindung von 68 % vs. 70 % mit verzögerter Dissoziation (noch > 30 %-Insulinbindung nach 4 h).

Schlussfolgerung: Das vorgestellte Procedere ermöglicht die Differentialdiagnose der signifikanten Ak-Bildung gegen exogenes Insulin. Aufgrund unterschiedlicher Aviditäten der Insulin-Ak erlaubt jedoch erst die Bindungsanalyse eine Interpretation im klinischen Kontext.

P-320

Post-Transplantationsdiabetes mellitus – Risikofaktoren, Rejektionshäufigkeit und Prognose

* Schiel R.⁽¹⁾, Heinrich S.⁽²⁾, Steiner T.⁽³⁾, Ott U.⁽²⁾, Müller U. A.⁽²⁾, Stein G.⁽²⁾

⁽¹⁾Inselklinik Heringsdorf, Seebad Heringsdorf, Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽³⁾Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Urologie, Jena

Fragestellung: Schätzungen zur Inzidenz eines Diabetes (D. m.) nach Nierentransplantation (NTX) variieren zw. 2 und 54 %. D. m.-Prävalenz nach NTX, Risikofaktoren und Prognose sollten untersucht werden.

Material und Methoden: Alle Pat. (n = 253, Alter $52,2 \pm 12,6$ J., BMI $22,0 \pm 7,9$ kg/m²) wurden erfasst, die seit 1992 am Zentrum eine NTX erhielten und keinen D. m. hatten (Follow-up $3,3 \pm 1,6$ [0,1–17,7]J.).

Ergebnisse: Nach NTX war bei 43 Pat. (17 %) ein D. m. aufgetreten. Pat. mit neu aufgetretenem D. m. waren älter ($58,3 \pm 11,4$ vs. $50,9 \pm 12,5$, $p < 0,01$). BMI ($24,0 \pm 8,5$ vs. $21,6 \pm 7,8$ kg/m², $p = 0,08$), Blutdruck ($137,7 \pm 19,0/81,8 \pm 14,2$ vs. $137,1 \pm 21,9/83,9 \pm 13,1$ mmHg, $p = 0,89/0,39$) bei NTX und Steroiddosis am Ende der Studie ($4,5 \pm 1,2$ [n = 21] vs. $4,6 \pm 2,2$ [n = 135] mg/d, $p = 0,13$), sowie die glom. Filtrationsrate ($58,0 \pm 28,1$ vs. $64,1 \pm 22,1$ ml/min/1,73m², $p = 0,13$) waren vergleichbar. Pat. mit D. m. hatten höheres Kreatinin ($163,4 \pm 67,9$ vs. $138,7 \pm 59,5$ µmol/l, $p = 0,02$). Es bestand kein Unterschied hinsichtl. Häufigkeit/Applikation, Dosis anderer Immunsuppressiva (Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus) zw. den Gruppen. Das HbA_{1c} (Tosho, mittl. NW 5,15 %) der Pat. mit D. m. war am Ende der Studie $6,28 \pm 1,29$ %. Bei 18 Pat. (7,1 %) waren Rejektionen aufgetreten (Pat. ohne 16 [7,6 %] vs. mit D. m. 2 [4,7 %], $p = 0,39$). Eine Assoziation zum Auftreten eines D. m. zeigte der BMI vor NTX ($R^2 = 0,05$, $\beta = 0,23$, $p = 0,02$), Assoziationen zum Auftreten einer Rejektion zeigten die Nüchternblutglukosewerte nach NTX ($R^2 = 0,07$, $\beta = 0,28$, $p = 0,02$). Alle anderen Parameter (Alter, Dauer nach NTX, Diabetesdauer, immunsuppressive Th., HbA_{1c}, HLA-Mismatch) zeigten keine Assoziationen.

Schlussfolgerung: Die Prävalenz des D. m. nach NTX betrug 17 %. Mit dem Auftreten eines D. m. assoziiert war ein höherer BMI vor NTX, mit einer Rejektion höhere Nüchternblutglukosewerte nach NTX. Zur Prävention einer Rejektion sollten eine opt. immunsuppressive Th., eine gute HLA-Übereinstimmung, straffe Blutdruck- u. HbA_{1c}-Werte und niedrige Nüchternblutglukosewerte angestrebt werden.

P-321**Type 1 diabetes-protective gene/s of the congenic BB.SHR (D6Mit184-D6Rat101) rat map/s in an interval of 1 Mb on rat chromosome 6q32**Klötting N.⁽¹⁾, *Klötting I.⁽¹⁾⁽¹⁾Medical Faculty, University of Greifswald, Department of Laboratory Animal Science, Karlsburg

Aim: Using BB/OK rats spontaneously developing type -1-diabetes mellitus and spontaneously hypertensive rats (SHR), a diabetogenic gene was mapped on chromosome 6q32 showing strong synteny with human chromosome 14q21–32, including 2 diabetes susceptibility loci (IDDM11; IDDM16). That prompted us to recombine a segment of the SHR chromosome 6 into the BB/OK background (BB.6S). Congenic BB.6S rats showed a reduction of diabetes frequency by 72 % compared with BB/OK. To increase the chance of identification of the appropriate gene(s), subcongenic BB.6S lines were generated and the expression of selected genes was studied.

Methods: BB.6S rats were mated with BB/OK, resulting rats were intercrossed, appropriate homozygotes were selected and inbred. Subcongenics were observed for diabetes occurrence up to an age of 30 weeks. In addition, the expression of 7 genes located in the region of interest (Yy1, Dlk1/Pref-1, Wd40 repeat, Cdc42, Rtl1, Traf3, Tnfaip2) was studied in blood and spleen of non-diabetic BB/OK, BB.6S and SHR males and females at an age of 30, 70 and 90 days using RT-PCR (ABI-Prism7000).

Results: The phenotype of subcongenics narrowed the diabetes-protective region to 4 Mb. The relative expression of Yy1 and Pref-1 in blood and of Pref-1 in spleen was significantly reduced by 50 to 90 % in male and female BB.6S and SHR compared with BB/OK. All other genes were differently expressed according to gender and strain. The diabetes-protective region was narrowed down to 1 Mb. Because Pref-1 is abolished in most tissues after birth, it was shown for the first time that Pref-1 is expressed in spleen and blood later in life. Interindividual variations in Yy1 expression of BB/OK rats in blood compared to BB.6S and SHR may be of diagnostic value.

Conclusion: Because of strong synteny between rat chromosome 6 and human chromosome 14, our findings should narrow down the distance to about 3 Mb as the shortest distance existing between YY1, PREF-1 and IDDM16 on chromosome 14.

P-322**Relevanz der Desoxyribonuklease-Aktivität beim Diabetes mellitus Typ 1***Dittmar M.⁽¹⁾, Tietz S.⁽¹⁾, Bischofs C.⁽¹⁾, Kanitz M.⁽¹⁾, Poppe R.⁽²⁾, Fredenhagen G.⁽²⁾, Kahaly G.⁽¹⁾⁽¹⁾I. Medizinische Universitätsklinik u. Poliklinik, Endokrinologie, Mainz⁽²⁾Orgentec Diagnostics, Mainz

Fragestellung: DNA-abbauende Desoxyribonukleasen (DNasen) haben eine wichtige Funktion bei der Apoptose und kommen in allen Zellen vor. Ein Mangel an diesen Enzymen und ein damit verminderter Abbau von DNA in der Apoptose könnte die Suszeptibilität für autoimmune Erkrankungen fördern. Ziel dieser Studie war, erstmalig die Aktivität der DNase bei Patienten mit

autoimmunem Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu analysieren.

Methodik: Die Serum-DNase-Aktivität wurde quantitativ mit einem neu entwickelten Enzymimmunoassay unter Verwendung von humaner DNase als Antigen bei 32 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, 50 Verwandten 1. und 2. Grades (11 mit autoimmunem Endokrinopathien und 39 Gesunde) sowie 41 gesunden Kontrollen bestimmt. 31/32 Diabetikern hatten als zweite Endokrinopathie eine Immunthyreopathie und einen primären Hypogonadismus. Eine DNase-Aktivitätsreduktion (AR) ab 25 % galt als pathologisch.

Ergebnisse: Im Vergleich zu Kontrollen trat eine pathologische DNase-AR signifikant häufiger bei Diabetikern ($P=0,002$, exakter Test nach Fisher) sowie ihren erkrankten Verwandten auf ($P=0,041$), dagegen nicht bei gesunden Verwandten ($P=0,234$). Die enzymatische Aktivität der DNase war bei Diabetikern um 2,0–38,4 % (Median 14,7 %) reduziert, bei ihren erkrankten Verwandten um 4,4–41,1 % (17,5 %), den gesunden Verwandten um 3,6–38,4 % (10,2 %) und den Kontrollen um 4,3–16,8 % (7,5 %). Pathologisch war die DNase-AR bei 21,9 %, 18,2 %, 5,1 % und 0 % der Diabetiker, kranken Verwandten, gesunden Verwandten und Kontrollen. Bei den Diabetikern hatten Männer häufiger eine pathologische DNase-AR (50 %, 4/8 Männern) als Frauen (12,5 %, 3/24, $P=0,047$, exakter Test nach Fisher).

Schlussfolgerung: Die enzymatische Aktivität der Serum-DNase ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und erkrankten Verwandten im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt. Die Befunde weisen somit auf die Relevanz einer enzymatischen Bestimmung der DNase-Aktivität beim Diabetes mellitus Typ 1 hin.

P-323**Quantitative Untersuchung dendritischer Zellen und ihrer Subgruppen ex vivo aus peripherem Blut bei frisch manifestiertem Diabetes mellitus Typ 1***Summerer C.⁽¹⁾, Knerr I.⁽²⁾, Harsch I.⁽¹⁾, Hahn E.⁽¹⁾, Seifarth C.⁽¹⁾⁽¹⁾Medizinische Klinik 1, Erlangen, ⁽²⁾Universitäts-Kinderklinik, Erlangen

Fragestellung: Studien an der NOD-Maus sowie peripherem Blut bei humanem Typ-1-Diabetes (T1D) legen eine reduzierte Zahl und gestörte Funktion dendritischer Zellen (DZ) nahe. Diese Erkenntnisse wurden jedoch durchweg an Monozytenkulturen gewonnen, die in vitro nach 7 Tagen durch Zytokine zu DZ ausgereift wurden (Mo-DZ). Mo-DZ unterscheiden sich jedoch in Phänotyp und Funktion von den DZ und ihren Subgruppen in vivo. Durch neue spezifische Oberflächenantigene (BDCA 1–4) ist es möglich, die einzelnen Subgruppen der DZ (Myeloide DZ Typ 1 und 2, plasmazytoide DZ) ex vivo im Blut zu quantifizieren. Ziel der Studie ist zu klären, ob bei frisch manifestiertem T1D die Zahl der DZ bzw. ihrer Subgruppen reduziert ist (wie bei MO-DZ bei T1D) oder wie bei anderen Autoimmunerkrankungen (Psoriasis, rA) gesteigert ist.

Material und Methoden: Mittels 4-Farben-Durchflusszytometrie unter Verwendung von AK gegen die Blood Dendritic Cell Antigens (BDCA) 1–4 wurde die Zahl myeloider DZ Typ 1 (MDZ1) und Typ 2 (MDZ2) sowie der plasmacytoiden (PDZ) aus 2 ml peripherem Blut bestimmt. Es wurden 15 frisch manifestierte Pati-

enten mit T1D (Diagnose < 4 Monate) und 15 altersgleiche gesunde Kontrollpersonen (KP) untersucht.

Ergebnisse: Die Gesamtzahl der DZ betrug bei T1D $0,56\% \pm 0,30$ und bei KP $0,44\% \pm 0,15$ der Leukozyten, die Zahl der MDZ1 $0,38\% \pm 0,24$ (T1D) vs. $0,24\% \pm 0,11$ (KP), der PDC $0,17\% \pm 0,10$ (T1D) vs. $0,18\% \pm 0,07$ (KP), der MDZ2 $0,01\% \pm 0,01$ (T1D) vs. $0,02\% \pm 0,01$ (KP). Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Schlussfolgerung: Es zeigt sich eine Tendenz zu einer erhöhten Gesamtzahl der DZ und einer vermehrten Zahl von MDZ1 bei frisch manifestiertem T1D. Statistische Signifikanz wird jedoch nicht erreicht. Relativ dazu erscheint die Zahl der PDZ vermindert und entspricht der normaler Kontrollen. Es bleibt an höheren Fallzahlen die mögliche Erreichung des Signifikanzniveaus zu klären sowie zu untersuchen, ob sich ähnliche Auffälligkeiten auch bei lang diagnostiziertem T1D beobachten lassen, um hier die Frage eines Epiphänomens der aktiven Insulinitis zu beurteilen.

P-324

Inselzell-Autoantikörper nach Pankreastransplantation

* Dieterle C.⁽¹⁾, Veitenhansl M.⁽¹⁾, Schmauss S.⁽¹⁾, Hierl F.⁽¹⁾, Gutt B.⁽¹⁾, Landgraf R.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Medizinische Klinik-Innenstadt, Klinikum der Universität, Diabeteszentrum, München

Fragestellung: Bei fehlender Immunsuppression ist das erneute Auftreten eines Typ-1-Diabetes mellitus nach Pankreastransplantation (PTX) beschrieben, vermutlich wird dies jedoch bei adäquater medikamentöser Immunsuppression verhindert.

Material und Methoden: Wir haben 58 Typ-1-Diabetiker (Alter bei Transplantation 38 ± 7 Jahre; Diabetesdauer bei Transplantation 27 ± 7 Jahre) 79 \pm 48 Monate nach simultaner Nieren/PTX untersucht. Hierbei wurden Antikörper gegen Inselzellantigene (IA2 und GAD) sowie Parameter der Transplantatfunktion (Nüchternblutglukose, HbA_{1c}, OGTT, Serumkreatinin) bestimmt. Je nach Immunreaktivität (definiert für GAD > 0.9 U/ml, für IA2 > 0.75 U/ml) wurden die Patienten gruppiert: Gruppe 1: negativ für beide Antikörper, Gruppe 2: positiv für einen Antikörper; Gruppe 3: positiv für beide Antikörper.

Ergebnisse: 40 % der Patienten zeigten keine positiven Antikörper, 43 % der Patienten waren für einen AK positiv, 17 % zeigten Reaktivität für beide Antikörper. Eine Korrelation von Immunreaktivität und Zeit nach Transplantation bestand nicht. Nüchternblutglukose, HbA_{1c}, Ergebnisse des OGTT sowie Serumkreatinin zeigten keine signifikanten Unterschiede in den 3 Gruppen. Patienten, die eine Basisimmunsuppression mit Ciclosporin (N = 30) erhielten, waren häufiger reaktiv für IA2 als Patienten unter Tacrolimus (N = 28) (37 % versus 11 %; p = 0.02). Tacrolimus und Ciclosporin behandelte Transplantatempfänger waren gleich häufig reaktiv für GAD. Eine zusätzliche Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil oder Azathioprin hatte keinen Einfluss auf die Immunreaktivität.

Schlussfolgerung: Antikörper gegen Inselzellantigene sind bei einer Vielzahl von Patienten nach PTX nachweisbar. Eine schlechtere Transplantatfunktion ist bei diesen Patienten nicht nachweisbar. Die Auswahl der „first-line“ Immunsuppression hat Einfluss auf die Immunreaktivität.

P-325

Palmitat stimuliert die IL-6 Promotoraktivität unabhängig vom C-174G Polymorphismus

* Möhlig M.⁽¹⁾, Osterhoff M.⁽¹⁾, Müller N.⁽¹⁾, Rodriguez F.⁽¹⁾, Ristow M.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Dife Potsdam-Rehbrücke, Abtl. für Klinische Ernährung und Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Fragestellung: Erhöhte Werte des zentralen Entzündungsmediators IL-6 wurden als unabhängiger Risikofaktor für Typ-2-Diabetes beschrieben. Welche Faktoren für diese aktivierte subklinische Entzündung verantwortlich sind, ist bisher unklar. Denkbar sind hier Nahrungsfette, die möglicherweise abhängig von Promotorpolymorphismen einzelne Entzündungsmediatoren beeinflussen. Wir untersuchen daher den Effekt von Palmitat auf die IL-6 Promotoraktivität.

Methodik: Konstrukte der 5-flankierenden Region (-50 bis +61 bp) wurden aus humanem Blut mit PCR amplifiziert und in den Luciferase-Reportervektor pGL3 basic (Promega) kloniert. HEK Zellen wurden mit Fugene (Roche) transfiziert und mit Palmitat 100 nM, komplexiert an bovines Albumin, jeweils im Doppelansatz stimuliert. Die Auswertung erfolgte relativ zum co-transfizierten Renilla-Kontrollvektor (Promega) und relativ zum unstimulierten Kontrollansatz. Die statistische Auswertung erfolgte mit Students T-Test. Angegeben sind Mittelwerte \pm SEM.

Ergebnisse: Die Sequenz der Konstrukte wurde mit Sequenzierung überprüft. Beide Konstrukte unterschieden sich nur an Position -174 (G oder C). Die A_nT_n Stelle weiter 5' zum untersuchten Polymorphismus bestand jeweils aus A₈T₁₂. Stimulation mit Palmitat verstärkte die Promotoraktivität des Promotors mit -174C relativ zur unstimulierten Kontrolle auf $1,67 \pm 0,14$ (n = 5, p = 0,001). Die Aktivierung der Promotoraktivität war nicht signifikant unterschiedlich von der Aktivierung des Promotors mit -174G.

Schlussfolgerung: Palmitat verstärkt die IL-6 Promotoraktivität und scheint auf diese Weise ungünstige Effekte zu haben. Die Aktivierung der Promotoraktivität unterscheidet sich nicht zwischen den beiden Allelen des C-174G Promotorpolymorphismus (n = 5). Die in unserer Kohorte beobachtete Interaktion zwischen BMI und C-174G Polymorphismus für das Diabetesrisiko lässt sich daher zunächst nicht über SNP-abhängige Effekte von Palmitat erklären. Dieser in-vitro-Ansatz könnte helfen, Nahrungsmittel mit positiven Effekten für die Prävention aufzudecken.

P-326

Haplotyp 112 in CAPN10 ist mit erhöhten Proinsulinwerten während eines 75g-oGTT bei neu diagnostiziertem Diabetes assoziiert

* Schwarz P.⁽¹⁾, Fischer S.⁽¹⁾, Grässler J.⁽²⁾, Hanefeld M.⁽³⁾, Schulze J.⁽¹⁾, Julius U.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Medizinische Klinik III, Endokrinologie, Dresden, ⁽²⁾ Medizinische Klinik III, Pathobiochemie, Dresden, ⁽³⁾ GWT – Zentrum für Klinische Studien, Dresden

Fragestellung: Genetische Variabilität in CAPN10 ist als Risikofaktor für Typ-2-Diabetes bekannt. Haplotypkombinationen sind mit alterierter CAPN10 mRNA-Expression, Insulinresistenz und einem bis zu 8-fach erhöhtes Diabetes-Risiko und veränderten Insulin- und Proinsulinwerten während einer Glukosebelastung assoziiert. Ziel unserer Studie war es, Beziehungen

zwischen genetischer Variabilität in CAPN10 und Parameter des Glukosestoffwechsels zu untersuchen.

Methodik: Wir schlossen 590 Personen im Alter von 40 bis 70 Jahren mit einem erhöhten Risiko für einen Typ-2-Diabetes ein (bestehende Adipositas u./o. Dys- o. Hyperlipoproteinämie u./o. positive Familienanamnese für einen Typ-2-Diabetes). Alle Personen unterzogen sich einem 75g-oralen Glukosetoleranztest mit Bestimmung von Plasmaglukose, Insulin, C-Peptid, Proinsulin, freien Fettsäuren (nüchtern, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Glukosegabe). Zur Genotypisierung wurden die Polymerasekettenreaktion und Fluoreszenzresonanzenergietransferanalyse benutzt.

Ergebnisse: Bei 344 Probanden lag eine normale Glukosetoleranz (NGT) vor, 162 Probanden zeigten eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) und 84 Probanden hatten einen neu diagnostizierten Diabetes (T2DM). Träger des 112 Haplotypen zeigten im Stadium einer NGT und des Diabetes signifikant höhere Plasmaglukosespiegel und im Stadium einer IGT und T2DM signifikant erhöhte Proinsulinwerte. Homozygote Träger des 112 Haplotypen zeigten signifikant erhöhte Insulinwerte im NGT-Stadium verglichen mit den übrigen Haplotypengruppen.

Schlussfolgerungen: Unsere Befunde zeigen, dass der 112 Haplotyp in CAPN10 mit einem erhöhten Betazellstress assoziiert ist und besonders im Stadium des Diabetes offenbar eine gestörte Konversion von Proinsulin zu Insulin vorliegt. Genetische Variabilität in CAPN10 erscheint somit mehr als Diabetes-Risikofaktor bei bestehender Insulinresistenz.

P-327

Präproinsulin Epitope von CD8 + T-Zellen im HLA-A*0201 positiven Typ-1-Diabetes

*Rathmann S.⁽¹⁾, Maeurer M. J.⁽²⁾, Schlosser M.⁽³⁾, Stevanovic S.⁽⁴⁾, Karges W.⁽¹⁾, Boehm B. O.⁽¹⁾, Durinovic-Bello I.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum, Innere Med.I, Ulm, ⁽²⁾ Universität, Med. Mikrobiologie, Mainz, ⁽³⁾ Universität, Pathophysiologie, Greifswald, ⁽⁴⁾ Universität, Immunologie, Tübingen

Fragestellung: Im autoimmunen Typ-1-Diabetes (T1D) sind die Insulin produzierenden β -Zellen das Ziel einer T-Zell vermittelten Zerstörung. Die genetische HLA-Prädisposition spielt dabei eine bedeutende Rolle. Das HLA-A*0201 Allel ist das am häufigsten vorkommende Klasse I-Allel bei Personen mit dem Hochrisikohaplotyp DRB1*0401, DQ8 und könnte als Restriktionsmolekül bei CD8 + T-Zell-Antworten von großer Bedeutung sein. Wir haben die CD8 + T-Zell-Reaktivitäten gegen Präproinsulin (PP-Ins) bei Probanden mit den Allelen HLA-A*0201, DRB1*0401, DQ8 untersucht, um immunodominante A*0201-Epitope des PP-Ins zu definieren und beteiligte CD8 + T-Zellsubfraktionen zu charakterisieren.

Material und Methoden: Periphere blutmononukleare Zellen (PBMC) von 6 Antikörper+ (Ak+) Personen, 11 T1D-Patienten und 11 Kontrollen wurden mit zehn A*0201 bindenden PP-Ins-Peptiden stimuliert. IFN γ und Granzyme Sekretionen bestimmten wir dann mittels ELISPOT-Assay. Die unmittelbare Beteiligung CD8 + T-Zell-Subfraktionen an der PP-Ins-Epitoperkennung konnte durch drei A*0201-Tetramere (PP-Ins2–10, PP-Ins6–14, und PP-Ins34–42) sowie durch intrazelluläre Zytokinfärbung nachgewiesen werden.

Ergebnisse: In T1D-Patienten ermittelten wir eine höhere Granzyme-Sekretion ($p < 10^{-4}$) und Granzyme-Inzidenz (43 % T1D vs. 18 % Kontrollen; $p < 10^{-4}$) sowie eine ansteigende IFN γ -Produktion ($p < 10^{-4}$) im Vergleich zu den Kontrollen. Auch Ak+ Personen wiesen stärkere Granzyme-Sekretionen ($p < 0,05$) gegenüber den Kontrollen auf. Drei der zehn A*0201 bindenden Peptide (PP-Ins2–10, PP-Ins6–14 und PP-Ins29–38) wurden bevorzugt von T1D-Patienten erkannt. Tetramer-Analysen zeigten eine dominante CD8+ RA+ CCR7– Effektorzell-Subfraktion in T1D-Patienten verglichen mit den Kontrollpersonen ($p < 0.03$).

Schlussfolgerung: In dieser Studie konnten dominante PP-Ins Epitope der CD8+ T-Zellen definiert werden und die Beteiligung verschiedener CD8+ T-Zellsubfraktionen in Ak + Probanden sowie T1D Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen sollen ihre Rolle in der Ätiologie des Typ-1-Diabetes klären.

P-328

IVIG-selektierte Antikörper eines Typ-1-Diabetes-Patienten entstammen der VH4-Keimbahngenfamilie

*Navasardyan H.⁽¹⁾, Kordonouri O.⁽²⁾, Danne T.⁽³⁾, Fischer P.⁽⁴⁾

^(1,2) Allg. Pädiatrie, OHC, Charité-Berlin, ⁽³⁾ Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, ⁽⁴⁾ TFH, FB-V/Biotechnologie, Berlin

Fragestellung: Um weitere Einblicke in die Entstehung von Autoantikörpern (AAK) beim Typ-1-Diabetes zu bekommen, müssen Keimbahngengabstammung und Mutationsraten analysiert werden. Für GAD- und IA2-spezifische AAK ist dies bereits geschehen. In dieser Arbeit wurden IVIG-selektierte Fab-Fragmente kloniert und charakterisiert, da einige Therapieerfolge mit IVIG auch auf antiidiotypischer Hemmung der AAK beruhen könnten. In früheren Arbeiten hatten wir zwei unterschiedliche Bindungsmechanismen zwischen IVIG und Patientenantikörpern beobachtet: antiidiotypische Interaktion mit einzelnen AAK sowie B-Zell Superantigen-artige Bindung (*Arthritis Rheum.* 2000, 43, 2722).

Methodik: Aus einer Blutprobe eines Diabetes-Patienten mit hohen AAK-Titern wurden Lymphozyten isoliert, deren mRNA nachfolgend im Phagen-Display-System für die Erstellung einer Fab-Phagenbibliothek genutzt wurde. Nach Biopanning mit IVIG wurde die DNA spezifisch gebundener Phagen sequenziert. Mit dem V-Base-Programm erfolgte die Analyse der Keimbahngengabstammung.

Ergebnisse: Die Anreicherung IVIG-gebundener Fab-Phagen nach dem Biopanning wurde durch ELISA bestätigt. Die Keimbahngenganalyse aller schweren Ketten ergab eine gehäufte Utilisation von Genen der VH4-Familie; die unselektierten Vergleichsklone waren eher von VH4-04, die selektierten von VH4-61. Ein von VH4-61 abstammender Klon wurde 12-mal isoliert. Die Mutationsraten der schweren Ketten lagen überwiegend in den CDR mit R/S-Ratios von $\geq 2,9$. Dies deutet auf antigengerichtete Mutationen hin. Die leichten Ketten stammten zum größten Teil von VL1b-Gensegmenten ab.

Schlussfolgerungen: Bisher bei Typ-1-Diabetes beschriebene GAD- und IA2-AAK entstammen überwiegend in ihren schwe-

ren Ketten von der VH4-Genfamilie, GAD-AAK bei anderen Autoimmunerkrankungen jedoch von der VH3-Familie. Die Häufung des VH4-Genes unter den unselektierten Klonen spricht für eine Aktivierung von B-Zellen mit Expression dieser Genfamilie

bei unserem Patienten. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass die ebenfalls von VH4 abstammenden, schweren Ketten der IVIG-selektierten Fab von AAK stammen, die bei Diabetes relevant sind.

Pathophysiologie der Adipositas

P-329

Adiponectin und PAI-1: postprandiale Verläufe in verschiedenen Glukosetoleranzstadien und Beziehungen zu den Komponenten des Metabolischen Syndroms.

* Henkel E.⁽¹⁾, Menschikowski M.⁽²⁾, Koeler C.⁽¹⁾, Leonhardt W.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾
⁽¹⁾Zentrum für Klinische Studien GWT TU, Dresden, ⁽²⁾Universitätsklinikum Carl Gustav Carus TU, Dresden

Adiponectin (ADPN) und PAI-1 sind eng mit der Insulinresistenz (IR) assoziiert. Über die postprandialen (pp) Veränderungen des ADPN in verschiedenen Glukosetoleranzstadien und deren Beziehungen zu dem PAI-1 ist wenig bekannt. Das Ziel war, die pp Verläufe von den ADPN und PAI-1 in Relation zu IR und den metabolischen Parametern bei Personen mit T2DM, IGT und normaler Glukosetoleranz (NGT) zu untersuchen.

Methoden: Zu einem Lipid-Glukosebelastungstest wurden Männer (40–70J.) mit BMI < 35 kg/m² eingeladen. Bei den 18 Patienten mit T2DM, 10 Probanden mit IGT mit 26 mit NGT wurden Plasmaglukose (PG), Insulin, Proinsulin sowie Cholesterin, Triglyzeride, HDL-C und freie Fettsäuren nüchtern und 30 min, 2, 3, 4 und 6 Stunden pp ermittelt. Die pp Konzentrationen wurden als Flächen unter den entsprechenden Kurven (area under the curve, AUC) quantifiziert. Basal und 4 h pp wurden ADPN und PAI-1 (gesamt und aktiv) gemessen. Die IR wurde nach dem HOMA-Modell berechnet.

Ergebnisse: Es bestanden keine signif. Unterschiede in den Konzentrationen von nüchtern und pp ADPN zwischen den Gruppen (nüchtern/pp: T2DM 69,8 ± 21,7/69,2 ± 34,2; IGT 75,5 ± 16,8/77,3 ± 29,4; NGT 82,8 ± 21,6/85,6 ± 23,5 (ng/ml)). Im Gesamtkollektiv fanden sich negative Korrelationen zwischen dem pp (4 h) ADPN-Wert und der IR ($r = -0,414$; $p = 0,002$), AUC-PG ($r = -0,418$; $p = 0,002$) und AUC-Proinsulin ($r = -0,413$; $p = 0,002$). T2DM wiesen signifikant höheren PAI-1-Konzentrationen nüchtern (gesamt: $p = 0,035$; aktiv: $p = 0,007$), jedoch nicht pp (total: $p = 0,108$; aktiv: $p = 0,104$) auf. Während nüchtern ADPN keine Beziehung zu PAI-1 zeigte, korrelierte das pp ADPN signifikant zu den nüchtern- (gesamt: $r = -0,360$ / $p = 0,008$; aktiv: $r = -0,408$ / $p = 0,002$) und pp PAI-1 (gesamt: $r = -0,326$ / $p = 0,021$; aktiv: $r = -0,504$ / $p < 0,001$), auch nach der Adjustierung für BMI. Wir fanden keine signif. Unterschiede zwischen den nüchtern und den pp ADPN-Werten bei den Männern mit verschiedenen Glukosetoleranzstadien. ADPN war mit PAI-1 sowie mit den Parametern der Insulin-Glukose-Homöostase assoziiert und kann möglicherweise als eine Komponente des metabolischen Syndroms betrachtet werden.

P-330

Alleles on rat chromosome 4 (D4Got41-Fabp1/Tacr1) regulate sub-phenotypes of obesity: Lesson from congenic BB.SHR and BB.WOKW rats

* Wilke B.⁽¹⁾, Klötting N.⁽¹⁾, Klötting I.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medical Faculty, University of Greifswald, Department of Laboratory Animal Science, Karlsburg

Aim: The use of inbred animal models developing metabolic abnormalities is an essential component of genetic dissection of complex diseases. Because quantitative trait loci (QTLs) for serum triglycerides, total cholesterol and body weight were mapped on chromosome 4 in a cross of BB/OK and SHR rats we established a congenic BB.SHR rat strain introgressing a SHR segment of chromosome 4 (D4Got41-Tacr1) into BB/OK background. The phenotype of these BB.SHR rats (BB.4S) confirmed the QTLs. In order to know whether the phenotype of BB.4S is only attributed to the SHR segment per se we established an additional congenic BB.WOKW strain introgressing a similar segment of chromosome 4 (D4Got41-Fabp1) of the WOKW rat onto BB/OK background termed briefly BB.4W.

Methods: Male normoglycemic BB/OK (20), BB.4S (20) and BB.4W (16) were longitudinally studied for body weight, serum triglycerides, total and HDL cholesterol as well as glucose tolerance. At the end of observation period (32 weeks), serum insulin, leptin and adiposity index were determined.

Results: Congenic BB.4S and BB.4W were significantly heavier and fat indicated by adiposity index, serum triglycerides and total cholesterol values were significantly elevated in BB.4S and BB.4W compared with BB/OK, but more pronounced in BB.4S. The HDL/cholesterol ratio was lowest in BB.4S. The glucose tolerance was at normal range in congenics, but impaired in BB/OK. Highest serum insulin was found in BB.4W and leptin in BB.4S.

Conclusion: Because the body weight gain and adiposity index were comparable between BB.4S and BB.4W, the obviously higher leptin values in BB.4S than in BB.4W could be explained by a leptin resistance. It is concluded, that both congenics define most probably two sub-phenotypes of obesity and provide the unique opportunity to study their pathophysiology and genetics.

P-331

Adiponektin in verschiedenen Glukosetoleranzstadien

* Temelkova-Kurkschiev T.⁽¹⁾, Koehler C.⁽¹⁾, Henkel E.⁽¹⁾, Schaper F.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Zentrum für Klinische Studien, Technische Universität, Dresden

Fragestellung: Adiponektin, ein durch den Adipozyten produziertes Protein, ist mit Insulinresistenz und Atherosklerose assoziiert. Das Ziel unserer Arbeit war die Adiponektinkonzentration

on in verschiedenen Glukosetoleranzstadien zu untersuchen. Weiterhin analysierten wir die Beziehung zwischen Adiponektin und mehreren Parametern im Rahmen des Metabolischen Syndroms.

Material und Methoden: Analysiert wurden 553 Probanden im Alter 40 bis 70 Jahre aus der RIAD Studie (Risk factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes), die Verwandte von Typ-2-Diabetikern waren oder Adipositas oder Hyperlipidämie aufwiesen. Die Untersuchten erhielten einen oralen Glukosetoleranztest. Zusätzlich wurden metabolische Parameter, wie Plasmalipide und Gerinnungsparameter – mit konventionellen Methoden untersucht. Adiponektin wurde durch ELISA bestimmt. Die Insulinfractionen wurden durch EIA gemessen. Die Albuminurie wurde nephelometrisch bestimmt.

Ergebnisse: Die Konzentration von Adiponektin stieg signifikant mit dem Alter an und war signifikant höher bei Frauen als bei Männern. Die Probanden mit IGT und neu entdecktem Typ-2-Diabetes zeigten signifikant niedrigere Adiponektinwerte (9,11 microg/ml; resp. 8,48 microg/ml) im Vergleich zu Personen mit normaler Glukosetoleranz (NGT) (11,0 microg/ml). Eine inverse signifikante Korrelation wurde zwischen Adiponektin und BMI ($r = -0,252$; $p < 0,0001$), systolischem Blutdruck ($r = -0,126$; $p = 0,015$), diastolischem Blutdruck ($r = -0,178$; $p = 0,001$), Plasmatriglyzeriden ($r = -0,416$; $p < 0,0001$), Plasmaglukose ($r = -0,279$; $p < 0,0001$), Insulin ($r = -0,327$; $p < 0,0001$), Plasminogen Aktivator Inhibitor ($r = -0,286$; $p < 0,0001$), Leukozytenzahl ($r = -0,281$; $p < 0,0001$), und Urinalalbuminurie ($r = -0,196$; $p = 0,001$) gefunden. Mit HDL-Cholesterin korrelierte die Adiponektin-Konzentration positiv ($r = 0,451$; $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung: Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Adiponektinkonzentration bei IGT und Diabetes signifikant niedriger ist im Vergleich zu NGT und invers korreliert mit einer Reihe von Risikofaktoren im Rahmen des Metabolischen Syndroms.

P-332

Postprandiale Hyperinsulinemia durch Repaglinide beeinflusst nicht die peripheren Adiponektinspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

* Rudovich N.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽¹⁾, Rochlitz H.⁽¹⁾, Florow D.⁽¹⁾, Ristow M.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, und Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Abteilung Klinische Ernährung, Potsdam-Rehbrücke

Fragestellung: Adiponektin [ADN] wird von Fettzellen sezerniert und hat anti-entzündliche sowie anti-atherogene Eigenschaften und verbessert die Insulinsensitivität. Experimentell hemmen erhöhte Insulinspiegel die ADN-Sekretion in vivo. Diese Arbeit untersucht die Frage, ob bei Patienten mit T2DM eine Steigerung der postprandialen Insulinsekretion durch Vorbehandlung mit Repaglinide (REP) die ADN-Sekretion hemmt und die Insulinsensitivität beeinflusst.

Material und Methoden: 21 Probanden mit T2DM (13M/8F; $57,5 \pm 8,8$ J.; $MW \pm SA$); $BMI 29,7 \pm 3,4$ kg/m²) wurden nach der zweiwöchigen Vorbehandlung mit Metformin (2000 mg/d) zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe erhielt zusätzlich

zum Metformin ein Placebo für 1 Woche, die zweite Gruppe dagegen REP (1 mg vor jeder Hauptmahlzeit). In der zweiten Studienwoche wurden die Probanden in cross-over-Design weiterbehandelt. Ein Test mit flüssiger Mahlzeit (Biosorb® Energie, Nutricia) wurde am Ende der jeweiligen Studienwoche durchgeführt. Venöse Blutproben wurden jeweils vor und 120 min. sowie 240 min. nach Nahrungsaufnahme für die Bestimmung von Insulin (ELISA), Blutglukose und ADN(RIA) entnommen. Die Insulinsensitivität wurde mittels HOMA-IR erfasst.

Ergebnisse: Weder unter Placebo noch unter einwöchiger Therapie mit REP wurde eine signifikante Abnahme der postprandialen ADN-Spiegel beobachtet. Präprandiale und postprandiale ADN-Spiegel waren nicht unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungen ($p = 0,93$; $p = 0,87$ bzw. $p = 0,38$). Basale Insulin- und Blutzuckerwerte waren auch nicht unterschiedlich zwischen beiden Behandlungen. Postprandiale Insulinspiegel waren 120 und 240 min nach Vorbehandlung mit REP höher als unter Placebo ($p = 0,033$ bzw. $p = 0,015$). HOMA-IR war nicht unterschiedlich ($2,7 \pm 0,4$ für Placebo vs. $2,6 \pm 0,4$ für REP, $p = 0,85$).

Schlussfolgerung: Vorbehandlung mit REP beeinflusst weder die Adiponektinwerte nüchtern noch postprandial, obwohl postprandial höhere Insulinwerte unter REP-Therapie erreicht werden. Somit sind auch keine negativen Effekte möglicher Adiponektinänderungen auf die Insulinresistenz zu erwarten.

P-333

Adipogene Wirkung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) im Fettzellmodell

* Schlotterer A.⁽¹⁾, Schlimme M.⁽¹⁾, Pirkl A.⁽¹⁾, Bickel B.⁽¹⁾, Morcos M.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾, Nawroth P.⁽¹⁾, Hamann A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin I, Heidelberg

Fragestellung: Akkumulation von Advanced Glycosylation Endproducts (AGEs) ist ebenso wie die Expression von Adipozytinen durch das Fettgewebe mit vaskulären diabetischen Komplikationen assoziiert. Eine funktionelle Verbindung zwischen AGE-Bindung und Fettzelldifferenzierung wurde bisher nicht untersucht. Neben dem ‚receptor for AGE‘ (RAGE) könnte die zelluläre Interaktion von AGEs und Präadipozyten auch durch CD36 vermittelt werden. Der Differenzierungsstatus von 3T3L1-Zellen als Modell für Adipozyten lässt sich anhand der relativen Änderung der mRNA von ‚preadipocyte factor-1‘ (Pref-1), ‚CCAAT/enhancer binding protein- α ‘ (C/EBP- α) und ‚fatty acid binding protein‘ (aP2) beschreiben. Während der Adipogenese wird die Expression von Pref-1 supprimiert, die von C/EBP- α aktiviert; aP2 gilt als Marker für terminale Differenzierung.

Material und Methoden: Durch quantitative Real-Time-PCR (QRT-PCR) wurde RAGE-mRNA-Expression in differenzierenden murinen weißen 3T3L1-Präadipozyten nach 0, 4, 8 und 12 d gemessen. 3T3L1-Präadipozyten wurden für 6, 24 oder 72 h in Medium ohne oder mit 600 nM CML-Albumin kultiviert und die mRNA-Spiegel von RAGE, CD36, Pref-1, C/EBP- α und aP2 wurden durch QRT-PCR bestimmt.

Ergebnisse: Während der Differenzierung von 3T3L1-Zellen stieg die mRNA-Expression von RAGE um 155 % ($p < 0,001$). In 3T3L1-Präadipozyten erhöhte CML-Albumin nach 72 h im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen den mRNA-Spiegel von

RAGE um 100 % ($p < 0,05$) und von CD36 um 600 % ($p < 0,01$). Zugleich sank die Pref-1-Expression um 48 % ($p < 0,01$) und stieg die Expression von C/EBP- α um 1000 % ($p < 0,05$) und von aP2 um 64 % ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Die Differenzierung von 3T3L1-Adipozyten ist mit einem Anstieg von RAGE assoziiert. CML-Albumin stimuliert die Expression der AGE-Rezeptoren RAGE und CD36. Dabei steigen die mRNA-Spiegel von Adipozyten-spezifischen Genen (C/EBP- α und aP2), der des Präadipozyten-Markers Pref-1 sinkt. AGEs haben somit adipogene Wirkung auf Präadipozyten, was bei Diabetikern über eine vermehrte Adipogenese vasculäre Folgeschäden zusätzlich begünstigen würde.

P-334

Peptidomics zur Entdeckung hypothalamischer Neuropeptide als potentielle Targets für die Adipositas therapie

* Möhring T.⁽¹⁾, Schulte I.⁽²⁾, Hess R.⁽¹⁾, Rose H.⁽²⁾, Budde P.⁽²⁾

⁽¹⁾BioVision AG, Peptidomics Technologies, Hannover, ⁽²⁾BioVision AG, Medical Research, Hannover

Fragestellung: Adipositas stellt einen der Hauptrisikofaktoren für Typ-2-Diabetes dar. Zentraler Regulator für die Integration und Kontrolle von Hunger- und Sättigungszuständen ist der Hypothalamus. Vor allem Neuropeptide innerhalb des Hypothalamus vermitteln orexigene und anorexigene Signale. Neuropeptide sowie deren Rezeptoren stellen somit potentielle Targets für die Behandlung von Adipositas dar. Die umfassende massenspektrometrische Darstellung des Hypothalamus-Peptidoms erlaubt die Identifizierung neuer Neuropeptide aus Vorläuferproteinen, die durch molekularbiologische Methoden nicht erfasst werden können.

Material und Methoden: Die peptidische Fraktion des Hypothalamus von 4 unbehandelten Wistar-Ratten wurde mittels Flüssigkeitschromatographie in 96 Fraktionen aufgetrennt und jede Fraktion massenspektrometrisch (MALDI-TOF-MS) analysiert. Die 96 MALDI-Spektren werden über das Software-Paket Spectromania® in Form einer 2D-Gel ähnlichen Darstellung als Peptidkarte zusammengefasst und visualisiert. Die Identifizierung einzelner Peptide erfolgt über Tandem-Massenspektrometrie (nanoESI-MS/MS oder nanoLC-ESI-MS/MS) und anschließendem Datenbankgleich (Mascot-Suchmaschine).

Ergebnisse: Durch die Anwendung der Peptidomics®-Technologie konnten 1800–2000 Signale aus dem Hypothalamusgewebe in einer Peptidkarte dargestellt werden. In einer explorativen Studie wurden 53 Peptide aus 29 Vorläuferproteinen mit ihrer Sequenz in den Peptidkarten annotiert. Unter den identifizierten Peptiden sind neben den an der Appetitregulation beteiligten Neuropeptiden NPY und Neurotensin weitere neue Peptide identifiziert worden, die aus neuroendokrinen Proteinvorläufern wie Secretogranin II, ProSAAS und VGF stammen. Ihre Prozessierung zwischen dibasischen Aminosäuren im Vorläuferprotein lassen vermuten, dass es sich auch bei ihnen um biologisch aktive Substanzen handeln könnte.

Schlussfolgerung: Mit Hilfe der Peptidomics®-Plattform ist es gelungen, bioaktive Neuropeptide aus einer limitierten Gewebewequelle darzustellen. Hiermit wurde die Basis für die vergleichende Peptidanalyse relevanter Tiermodelle geschaffen.

P-335

Peptidomics zur Darstellung substanzspezifischer Effekte Thiazolidinedione-behandelter 3T3-L1 Adipocyten

* Budde P.⁽¹⁾, Neitz S.⁽²⁾, Appel A.⁽³⁾, Tammen H.⁽²⁾, Hess R.⁽²⁾, Rose H.⁽¹⁾

⁽¹⁾BioVision AG, Medical Research, Hannover, ⁽²⁾BioVision AG, Peptidomics Technologies, Hannover, ⁽³⁾BioVision AG, Bioinformatics, Hannover

Fragestellung: Als hochaffine Liganden des Transkriptionsaktivators PPAR γ wirken Thiazolidinedione (TZD) pharmakologisch insulinsensitivierend. Allerdings nimmt durch die vermehrte Adipogenese das Fettgewebe zu. Dies hat zur Entwicklung neuer TZD geführt, die als partielle Agonisten im Gegensatz zu vollen Agonisten kontextspezifisch nur ein bestimmtes Spektrum PPAR γ responsiver Gene aktivieren. Ziel der Untersuchung ist die Charakterisierung des Wirkprofils einzelner Substanzen durch die vergleichende Analyse des peptidischen Sekretionsprofils von Maus-3T3-L1-Adipocyten nach Behandlung mit vollen Agonisten (Rosiglitazone, Troglitazone) versus dem partiellen Agonisten MCC-555.

Material und Methoden: Differenzierte 3T3-L1-Adipocyten wurden für 48 h mit jeweils 1 und 5 μ M Troglitazone, Rosiglitazone und MCC-555 behandelt. Nach Extraktion der Peptide aus den konditionierten Überständen wurden diese chromatographisch in 96 Fraktionen getrennt. Jede Fraktion wurde durch MALDI-ToF-MS vermessen und die Spektren mittels speziell entwickelter Software analysiert. Statistisch signifikant regulierte Peptide wurden mittels nanoESI-MS/MS sequenziert.

Ergebnisse: Zur vergleichenden Analyse der Peptide im Überstand von 3T3-L1-Adipocyten wurden diese nach Peptiden klassifiziert, die einheitlich durch TZD-Behandlung (Substanzklasseneffekt) beeinflusst werden, und Peptiden, die einen spezifischen Substanzeffekt anzeigen. Mindestens 66 Peptide sind mit einem ROC-Wert > 90 % durch die vollen Agonisten Rosiglitazone und Troglitazone affiziert, wobei 32 Peptide zwischen den beiden Substanzen differenzieren. Mindestens 10 Peptide unterscheiden zwischen den vollen Agonisten und dem partiellen Agonisten. Die bereits identifizierten Peptide deuten auf Veränderungen proinflammatorischer Proteine und Proteine des Lipidstoffwechsels hin.

Schlussfolgerung: Mittels Peptidomics® wurden substanzspezifische Effekte im Peptidmuster dargestellt. Im Vergleich zu Genexpressionsstudien können posttranslationale Veränderungen dargestellt werden, die unterstützend zur Voraussage von Nebenwirkungen genutzt werden können.

P-336

Insulinresistenz durch Antagonismus am Serotonin-5HT2A-Rezeptor

* Kopf D.⁽¹⁾, Gilles M.⁽²⁾, Wilke A.⁽²⁾, Lehnert H.⁽³⁾, Henn F.⁽²⁾, Deuschle M.⁽²⁾

⁽¹⁾Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Internistischer Konsiliardienst, Mannheim, ⁽²⁾Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie, Mannheim, ⁽³⁾Universität Magdeburg, Klinik für Endokrinologie, Magdeburg

Fragestellung: Patienten mit schizophrenen Psychosen haben ein vielfach erhöhtes Diabetes-Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Ursache hierfür ist unbekannt. Insbesondere atypische Antipsychotika, die einen Serotonin-5HT2A-Rezeptoran-

tagonismus aufweisen, scheinen das Diabetesrisiko zu steigern. Wir untersuchten die Wirkung des selektiven 5HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten Ketanserin auf die Insulinsensitivität bei gesunden Probanden.

Material und Methoden: 10 gesunde Probanden erhielten in einem doppelt-blinden Cross-over-Design eine Einmaldosis von 40 mg Ketanserin bzw. Placebo in 2-wöchigem Abstand. Die Insulinsensitivität wurde gemessen mittels euglykämischem hyperinsulinäischem Clamp (Computer-unterstützte Messung, Fa. Endocrine Technologies, Magdeburg) und mittels t-Test für gepaarte Stichproben ausgewertet. Um einen α -antagonistischen vasodilatatorischen Einfluss von Ketanserin auszugleichen, wurden die Probanden mit dem kovalent bindenden α -Blocker Phenoxybenzamin vorbehandelt, sowohl unter Placebo- als auch unter Ketanserinbehandlung.

Ergebnisse: Unter Ketanserin lag die Glukoseutilisationsrate signifikant niedriger als unter Placebo-Gabe (Placebo: $9,4 \pm 3,6$ mg/kg/min; Ketanserin: $7,7 \pm 2,4$ mg/kg/min; $p < 0,03$). Hämodynamische Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studienbedingungen.

Schlussfolgerung: Antagonismus an 5HT_{2A}-Rezeptoren induziert eine Insulinresistenz. Dieser Effekt könnte zum erhöhten Diabetesrisiko unter atypischen Neuroleptika beitragen.

P-337

Einfluss einer Gewichtsreduktion auf Adiponectin-Oligomere

* Bobbert T.⁽¹⁾, Rochlitz H.⁽¹⁾, Akpulat S.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽¹⁾, Weickert M.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke und Charité-Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Klinische Ernährung und Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Potsdam/Berlin

Fragestellung: Adiponectin ist ein Adipozytokin, welches als Hexamer (LMW) und als größere multimerer Struktur mit mittlerem (MMW) und hohem molekularem Gewicht (HMW) zirkuliert. Da Adiponectin eine wesentliche Rolle im Glukose- und Fettstoffwechsel besitzt, sollte der Einfluss einer Gewichtsreduktion auf die Adiponectin-Gesamtkonzentration und Adiponectin-Oligomere untersucht werden.

Material und Methoden: An der Studie nahmen 17 Probanden teil. Sie erhielten für 8 Wochen eine fettarme Diät und trainierten 1 x pro Woche unter Anleitung. Zu Beginn und am Ende erfolgten eine Blutentnahme und eine anthropometrische Vermessung. Die Gesamt-Adiponectin-Konzentration wurde im ELISA (Biovendor) gemessen. Die Bestimmung der Adiponectin-Oligomere erfolgte im Westernblot. Die Spezifität der Banden wurde durch Kompetition nachgewiesen.

Ergebnisse: Innerhalb der 8 Wochen konnte eine mittlere Gewichtsreduktion von 7 kg erzielt werden, bzw. eine Änderung des BMI von $35,6 \pm 1,4$ auf $33,2 \pm 1,3$ kg/m² ($p < 0,001$). Dabei kam es gleichzeitig zu einer mittleren Abnahme des Fettgehaltes von $39 \pm 0,8$ auf 37 ± 1 % ($p = 0,019$) sowie einer Zunahme der Muskelmasse von $31,7 \pm 0,66$ auf $33,2 \pm 0,86$ % ($p = 0,002$). Die ge-

messene Gesamt-Adiponectin-Konzentration änderte sich von $9,7 \pm 0,8$ auf $10,6 \pm 0,9$ μ g/ml ($p = 0,087$). Im Vergleich der Adiponectin-Oligomere vor und nach Gewichtsabnahme kommt es zu einem signifikanten Anstieg des HMW-Oligomeres um 22 % ($p = 0,035$). Weiterhin konnte eine Zunahme im Bereich der MMW-Oligomere und eine Abnahme der LMW-Oligomere gemessen werden (jeweils nicht signifikant).

Schlussfolgerung: Wir zeigen, dass es durch eine Gewichtsreduktion, mit Abnahme der Fettmasse und Zunahme der Muskelmasse, zu einem signifikanten Anstieg der HMW-Adiponectin-Oligomere kommt. Inwieweit die Veränderungen der Adiponectin-Oligomere mit den Veränderungen von anderen bekannten Risikoparametern (Insulinsensitivität etc.) in unserer Kohorte korrelieren, wird derzeit untersucht.

P-338

Der PPAR γ -Pro12Ala-Polymorphismus und Adiponectin bei Frauen mit PCO-Syndrom

* Möhlig M.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Klonower C.⁽¹⁾, Osterhoff M.⁽¹⁾, Ristow M.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾, Schöfl C.⁽²⁾

⁽¹⁾ Dife Potsdam-Rehbrücke, Abtlg. Klinische Ernährung und Abtlg. für Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, ⁽²⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Gastroenterologie, Hannover

Fragestellung: Frauen mit polycystischem Ovarsyndrom (PCOS) haben ein erhöhtes Risiko eines Typ-2-Diabetes. Adiponectin, das vom Fettgewebe sezerniert wird, zeigte in epidemiologischen Studien einen schützenden Effekt für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes. Kürzlich wurde eine Assoziation zwischen Adiponectinspiegeln und dem PPAR γ -Pro12Ala-Polymorphismus beschrieben, wobei die Datenlage jedoch nicht einheitlich ist. Wir haben daher die Adiponectinspiegel vor dem Hintergrund dieses Polymorphismus bei Frauen mit PCOS untersucht.

Material und Methoden: 44 Frauen mit PCOS, diagnostiziert unter klinischen Gesichtspunkten, und normaler Nüchternglukose wurden eingeschlossen. Der PPAR γ -Pro12Ala-Polymorphismus wurde mit der Primerelongationsmethode bestimmt. Adiponectin wurde mit RIA (Linco) gemessen. Die Auswertung erfolgte mit Student's T-Test. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Ergebnisse: Die Genotypverteilung war 2,3 % Ala/Ala, 27,3 % Pro/Ala und 70,5 % Pro/Pro. Die Ala/Ala- und Pro/Ala-Genotypen wurden für die weitere Analyse gemeinsam betrachtet. Adiponectin war in der Gruppe mit Ala-Allel diskret höher ($8,49 \pm 3,35$ μ g/ml) als in der Pro/Pro-Gruppe ($7,73 \pm 3,94$ μ g/ml). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,54$).

Schlussfolgerung: In unserer Kohorte von Frauen mit einem PCOS zeigten sich zwischen den PPAR γ -Pro12Ala-Genotypen keine Unterschiede in den zirkulierenden Adiponectinspiegeln. Größere Effekte des PPAR γ -Polymorphismus auf die Adiponectinspiegel scheinen daher bei Frauen mit PCOS nicht vorzuliegen. Somit sind die Ergebnisse bei Frauen mit PCOS vergleichbar mit den Daten für gesunde Europäer, widersprechen jedoch publizierten Daten einer japanischen Kohorte.

Insulintherapie des Typ-2-Diabetes

P-339

Insulin Glargin morgens oder zur Nacht: Gleiche Wirksamkeit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit intensivierter Insulintherapie (IIT)

* Jungmann E.⁽¹⁾, Bolle J.⁽¹⁾, Schmitz C.⁽¹⁾, Snelting U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Schwerpunkt Diabetes-Endokrinologie, St. Vinzenz-Hospital, Rheda-Wiedenbrück

Fragestellung: Insulin Glargin ist das erste Basalinsulin, mit dem der Basalinsulinbedarf der Patienten abgedeckt werden kann, ohne dass der Blutzucker unerwünscht gesenkt wird. Offen war dabei bisher die Frage nach dem optimalen Injektionszeitpunkt.

Material und Methoden: Vergleich der Wirksamkeit von morgens gegenüber zur Nacht gegebenem Insulin Glargin auf die Blutzuckerwerte im Basalratentest (Nüchternbleiben der Patienten von 22 bis 16 Uhr) bei 80 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Alter: 62 ± 2 Jahre [Mittelwert + SEM], Diabetesdauer: 8 ± 2 Jahre). Alle Patienten nahmen an unserem stationären Behandlungsprogramm für den Beginn oder die Neueinstellung mit einer IIT teil.

Ergebnisse: 25 Patienten injizierten Insulin Glargin morgens ($0,19 \pm 0,03$ E/kg) und 43 Patienten zur Nacht ($0,17 \pm 0,01$ E/kg). 12 Patienten mit vorbekannter Insulinresistenz injizierten Insulin Glargin zur Nacht ($0,26 \pm 0,03$ E/kg, $p < 0,05$ [ANOVA]) und NPH-Insulin morgens ($0,10 \pm 0,02$ E/kg). In allen drei Patientengruppen lagen die um 22 Uhr (128 ± 6 mg/dl), 3 Uhr nachts (117 ± 5 mg/dl) und 8 Uhr morgens (132 ± 6 mg/dl) gemessenen Blutzuckerwerte gleich. Um 10 Uhr und 12 Uhr zeigte die Insulin-resistente Gruppe höhere Blutzuckerwerte als die beiden anderen Gruppen: 154 ± 8 vs. 133 ± 5 bzw. 150 ± 8 vs. 127 ± 6 mg/dl, $p < 0,05$. Um 14 Uhr (114 ± 5 mg/dl) und 16 Uhr (109 ± 5 mg/dl) lagen die Blutzuckerwerte in allen drei Gruppen wieder gleich. Im Durchschnitt lagen die Insulin-resistenten Patienten mit 133 ± 6 mg/dl höher als die übrigen Patienten mit 122 ± 4 mg/dl, $p < 0,05$. Zwischen Insulin Glargin morgens und zur Nacht gab es keine Differenzen im Blutzuckerverhalten im Basalratentest.

Schlussfolgerung: Damit kann bei mit IIT behandelten Typ-2-diabetischen Patienten Insulin Glargin nach individueller Präferenz morgens oder zur Nacht gegeben werden, bei Insulin-resistenten Patienten plädieren wir für die Gabe von Insulin Glargin zur Nacht in Kombination mit NPH-Insulin morgen.

P-340

Insulin Glargin bei Typ-2-Diabetes? – Vergleichende Untersuchung unter Einbeziehung von Fastentests

* Worms F.⁽¹⁾, Thiele M.⁽¹⁾, Lichtenfeld I.⁽¹⁾, Lundershausen R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinik Bergfried, Fachklinik für Diabetes, Stoffwechsel- und Herz-Kreislaufkrankungen, Saalfeld

Fragestellung: Stoffwechselkontrolle, Einfluss auf Dawn-Phase und Gewichtsentwicklung unter Glargin (Gla) sowie nach Gla-Austausch.

Methodik: 63 Typ-2-Diabetiker mit Gla-Vorbehandlung, 83 % kombiniert mit Kurzzeitinsulin (KI), 17 % mit oralen Antidiabetika (BOT), mittlerer BMI 34, mittlere Diabetesdauer 9,7 Jahre, mittlere HbA_{1c} 8,2 %. Erfassung von Gewichtsverlauf und Hypoglykämiehäufigkeit. Initial Blutglukose(BG)-Profil (TNP) mit anschließendem Fastentest (FT) vormittags unter bisheriger Gla-Therapie. Umstellung auf komplementäre Insulintherapie (KIT), in 79 % mit kurzwirkenden Analoga (KA) und bei Notwendigkeit mit kürzer wirkendem (NPH oder Semilente) bedtime-Verzögerungsinsulin (VI). Nach Therapieoptimierung erneutes TNP mit anschließendem FT vormittags. Statistische Prüfung mit gepaartem t-Test und Korrelationsanalyse.

Ergebnisse: Nach durchschnittlich 1,5-jähriger Gla-Therapie Gewichtszunahme um im Mittel 5,4 kg bei signifikanter Dosis-korrelation. Bei 57 % keine Hypoglykämien, bei 30 % max. 1/Monat erfassbar. Signifikanter Anstieg im FT zwischen 6:00 und 9:00 Uhr von 7,3 auf 8,6 mmol/l unter Gla bzw. von 6,8 auf 7,7 mmol/l ohne Gla. Bis 12:00 Uhr signifikanter BG-Wiederabfall auf 7,7 resp. 7,1 mmol/l. Im TNP zwischen 3:00 und 6:00 Uhr vergleichbarer BG-Anstieg um 1,2 versus 1,1 mmol/l. Unter KIT Reduktion der mittleren Insulintagesdosis von 67 auf 38 IE, der mittleren VI-Dosis von 27 auf 9 IE bei signifikanter Besserung des Glykämieverlaufs. Bedtime-VI in 75 % erforderlich (64 % NPH, 11 % Semilente).

Schlussfolgerungen: Die Insulintherapie des Typ-2-Diabetes erfordert am Tag nur KI. Hierdurch ist auch das basale Defizit in der ausklingenden Dawn-Phase kompensierbar. Im weiteren Tagesverlauf sind, auch bei Einsatz von KA, keine basalen Insulinlücken nachweisbar. Bei der Mehrzahl der Typ-2-Diabetiker ist aber bedtime-VI notwendig. Gla kann die Dawn-Phase nicht besser kompensieren, führt aber zu einer dosisabhängigen Gewichtszunahme. Unter KIT bessert sich der Glykämieverlauf signifikant. Die Ergebnisse sprechen gegen den Einsatz von jeglichem VI bei Typ-2-Diabetes am Tage, somit auch von Gla.

P-341

Stoffwechselqualität und Behandlungszufriedenheit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus nach Umstellung von konventioneller Insulintherapie auf Insulin Glargin und orale Antidiabetika – Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Untersuchung (SWITCH)

* Schiel R.⁽¹⁾, Schweitzer M.⁽²⁾, Müller U. A.⁽³⁾

⁽¹⁾ Inselklinik Heringsdorf, Seebad Heringsdorf, Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland, Geschäftseinheit Diabetologie, Frankfurt/Main, ⁽³⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Fragestellung: Patienten mit Typ-2-Diabetes und häufigen Insulininjektionen haben oft eine niedrigere Lebensqualität (Rillig et al., Diab Stoffw 2003; 12: 95–104). Ein möglichst einfaches Therapieschema ist ein langwirksames Insulinanalogon (eine Insulininjektion/Tag): Nach Versagen einer Ernährungs- oder Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) kann zusätzlich das lang wirksame Insulinanalogon Glargin (Lantus) appliziert werden. Bisher ist unklar, ob Glargin kombiniert mit OADs auch bei Patienten mit schlechter Stoffwechsellaage und bereits langjähriger konventioneller Insulintherapie (CIT) angewendet werden kann.

Material und Methoden: In einer prospektiven 16-wöchigen Studie wurden 52 Patienten mit Typ-2-Diabetes, $HbA_{1c} > 7,8\%$ und CIT zu Glargin (einmal morgens) kombiniert mit Amaryl (LA, n=17), Glargin kombiniert mit Amaryl und Metformin (LAM, n=18) oder Weiterführung der CIT (n=17) randomisiert. Es wurden Stoffwechselqualität und Inzidenz von Hypoglykämien, die Akzeptanz der Therapie und Behandlungszufriedenheit (nach Bradley et al.) untersucht.

Ergebnisse: Das HbA_{1c} hat sich in allen Gruppen verbessert ($p < 0,05$, LA von $8,4 \pm 0,5$ auf $7,87 \pm 0,66\%$, LAM von $8,4 \pm 0,6$ auf $7,44 \pm 0,92\%$, CIT von $8,3 \pm 0,7$ auf $7,83 \pm 1,13\%$). Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht. Die Nüchternblutglukosewerte und die Inzidenz von Hypoglykämien zeigten keine Unterschiede. Bei 2 Patienten mit LAM wurde die Studie wegen Übelkeit und Durchfällen beendet. Bei Studienende wurde, es bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit, die Therapie mit Glargin bei 15/17 Patienten (88%) mit LA und bei 12/18 (67%) mit LAM weitergeführt. Aus Gruppe CIT wurde 1 Patient (6%) auf präprandiales Normalinsulin umgestellt.

Schlussfolgerung: Eine Umstellung von CIT auf Glargin und OADs ist selbst nach vorausgegangener langer Insulinbehandlung mit guter Effektivität möglich. Sowohl für eine CIT, als auch für Glargin und OADs ergibt sich eine hohe Akzeptanz. Die Therapie mit Glargin in Kombination mit OADs eignet sich vor allem, wenn eine Vereinfachung der Therapie (z. B. geriatrische Patienten) erforderlich ist.

P-342

Effektivität einer supplementären Insulintherapie – Klinische Ergebnisse zu ‚Phazit‘ (Pharmaökonomische Anwendungsbeobachtung zur supplementären Insulintherapie)

* Lundershausen R.⁽¹⁾, Kaiser M.⁽²⁾, Häuser C.⁽³⁾, Münscher C.⁽⁴⁾, Potthoff F.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Fachklinik für Diabetes, Stoffwechsel- und Herz-Kreislaufkrankungen, Saalfeld, ⁽²⁾ Novo Nordisk Pharma GmbH, Medizin, Mainz, ⁽³⁾ Novo Nordisk Pharma GmbH, Health Economy/Market Research, Mainz, ⁽⁴⁾ MNC – Medical Netcare GmbH, Pharmaökonomie, Münster

Fragestellung: Die supplementäre Insulintherapie (SIT) ist eine zunehmend häufiger eingesetzte Therapieform, zu deren (Kosten-) Effektivität es bislang nur Hinweise gab. Phazit untersucht die SIT mit dem Analogon Insulin Aspart (ASP) im Vergleich zu klassischem Normalinsulin (NOR) – jeweils in Kombination mit Metformin (MET) – hinsichtlich klinischer Befunde und Behandlungskosten.

Material und Methoden: Phazit ist eine nationale, prospektive, kontrollierte, nicht-randomisierte klinisch-ökonomische Beobachtungsstudie unter Praxisbedingungen, welche in 53 Zentren durchgeführt wird. Beobachtet werden unter bestehender Kombinationstherapie mit 2 OAD unzureichend eingestellte Typ-2-Diabetiker, ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$ und $\leq 12,0\%$) welche neu auf eine SIT mit ASP/MET oder NOR/MET eingestellt werden. Qualitätsstandards orientieren sich an den Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation. Primärer Outcome-Parameter ist die Änderung des HbA_{1c} (Zentrallabor) nach 12 und 24 Wochen Therapie im Vergleich zu Baseline, sekundär werden Körpergewicht, Insulindosierungen und Behandlungskosten analysiert.

Ergebnisse: 416 Patienten (ASP 229; NOR 187) konnten in dieser Zwischenanalyse ausgewertet werden. Die Beobachtungsgruppen unterscheiden sich nur unwesentlich hinsichtlich Lebensalter (ASP 61 Jahre; NOR 63 Jahre), Diabetesdauer (ASP 10,1 Jahre; NOR 10,9 Jahre) sowie diagnostizierter Comorbiditäten. Ausgehend vom Baseline- HbA_{1c} (ASP 8,76%, $\pm 1,05$; NOR 8,82%, $\pm 1,10$) wird nach 12 Wochen Therapie eine signifikante HbA_{1c} -Reduktion erreicht (ASP -1,48%-Punkte, $\pm 1,17$; NOR -1,42%-Punkte, $\pm 1,28$). Unter ASP wird das Ergebnis bei vergleichbarer MET-Dosis (ca. 1600 mg/d) mit einer um 16% niedrigeren Insulindosis als unter NOR erreicht (28,71 E./d vs. 33,21 E./d.; $p < 0,05$). Die SIT führt nach 12 Wochen zu einer Gewichtsabnahme (0,8 bis 1,1 kg). Unter ASP ist der Anteil von Patienten mit Gewichtsabnahme höher als unter NOR (58% vs. 46%).

Schlussfolgerung: SIT stellt eine hocheffektive Therapieoption dar. Der geringere Insulinverbrauch unter ASP wird in den Kosteneffektivitätsberechnungen untersucht werden.

P-343

Gewichtsentwicklung von Typ-2-Diabetikern unter 65 Jahren vor und nach Beginn einer Insulintherapie

Herrmann R.⁽¹⁾, Herrmann C.⁽¹⁾, *Knisel W.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Rehasentrum der BfA, Saale-Klinik, Bad Kissingen

Fragestellung: Zu den unerwünschten Effekten einer Insulinbehandlung bei Typ-2-Diabetes ist die Gewichtszunahme zu

zählen, deren klinischer Stellenwert uneinheitlich beurteilt wird.

Material und Methoden: In einer stationären Diabeteseinrichtung, die überwiegend unter 65-jährige Rehapatienten betreut, wurden 182 konsekutiv aufgenommene Typ-2-Diabetiker mit mindestens einjähriger Insulintherapie einer gezielten Gewichts-anamnese per Fragebogen unterzogen, um spezielle Daten über das Körpergewicht (KG) zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose (T1), zu Beginn der Insulintherapie (T2) und bei der stationären Aufnahme (T3) zu erhalten. Die evaluierten Patienten (72w/110m) waren bei Diagnosestellung im Mittel 43 Jahre alt, hatten eine mittlere Diabetesdauer bis zum Beginn der Insulinbehandlung von 6,2 Jahren und waren im Mittel 3,8 Jahre auf Insulin eingestellt.

Ergebnisse: Das durchschnittliche KG zum Zeitpunkt T1 betrug $94,8 \pm 20,7$ kg (BMI $31,7 \pm 6,7$ kg/qm), nahm bis T2 leicht ab auf $94,2 \pm 19,1$ kg (BMI $31,5 \pm 6,0$ kg/qm), um bis T3 anzusteigen auf $103,0 \pm 20,6$ kg (BMI $34,4 \pm 6,6$ kg/qm) [T2-T3: $P < 0,0001$]. Zwischen T1 und T2 war die mittlere jährliche Gewichtsveränderung $-0,10$ kg/J, zwischen T2 und T3 $+2,32$ kg/J. Einen BMI < 27 kg/qm hatten bei T1 25,2 % der Patienten, bei T2 21,4 % und bei T3 7,7 %. Einen BMI > 30 kg/qm hatten bei T1 54,4 %, bei T2 53,3 % und bei T3 72,0 %. Der Anteil der Patienten mit BMI > 40 kg/qm nahm von T2 zu T3 zu von 7,7 % auf 18,7 %. Unter Insulintherapie kam es bei insgesamt 74,7 % der Patienten zu einer mittleren Gewichtszunahme um mindestens 0,5 kg/J, davon bei 18,1 % im Mittel > 5 kg/J und bei 7,7 % im Durchschnitt um > 10 kg/J.

Schlussfolgerung: Zumindest in der betrachteten Altersgruppe unter 65-jähriger in der Regel berufstätiger Typ-2-Diabetiker wurde in der Frühphase nach Beginn einer Insulintherapie eine sehr häufige und teilweise massive Gewichtszunahme im Vergleich zur Prä-Insulin-Behandlung registriert. Die Insulin-assoziierte Zunahme des Körpergewichtes bedarf größter klinischer Aufmerksamkeit und sollte für das multifaktorielle Therapie-konzept besonders berücksichtigt werden.

P-344

Vergleich von Insulin Glulisin, einem neuen, rasch wirkenden Humaninsulin-Analogen mit Normalinsulin – Subgruppenanalyse der weißen Bevölkerung einer internationalen klinischen Studie

* Bretzel R.⁽¹⁾, Dailey G.⁽²⁾, Rosenstock J.⁽³⁾, Schweitzer M.⁽⁴⁾, Fürst-Recktenwald S.⁽⁴⁾
⁽¹⁾ Justus-Liebig-Universität, Medizinische Klinik III und Poliklinik, Gießen, ⁽²⁾ Scripps Clinic, Diabetes and Endocrinology, La Jolla, USA, ⁽³⁾ Dallas Diabetes and Endocrine Center, Dallas, USA, ⁽⁴⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs Diabetologie und Metabolismus, Bad Soden

Fragestellung: Die Optimierung des Insulin-Regimes wird oft durch eine unvorteilhafte Insulin-Pharmakokinetik beeinträchtigt, die nicht der endogenen postprandialen Insulinausschüttung (schneller Beginn, kurze Dauer) entspricht. Um die Zeit-Aktionsprofile von Normalinsulin zu verbessern, wurde ein neues rasch wirkendes Humaninsulin entwickelt: Insulin Glulisin (IGL).

Material und Methoden: In einer internationalen 26-wöchigen, kontrollierten, offenen, 1:1 randomisierten, parallelen Multicenter-Studie in Nordamerika und Australien an 876 Typ-2-Diabe-

tikern (ITT-Population) wurde IGL im Vergleich zu Normalinsulin (NI) s. c. (jeweils zusätzlich zu NPH-Insulin) injiziert. Das Gesamtkollektiv bestand aus 85,4 % Weißen, 11,3 % Schwarzen, 1,9 % Asiaten/Orientalen und 1,4 % multiethnischen Patienten. Um die Ergebnisse der Studie auf europäische Typ-2-Diabetes-Patienten übertragen zu können, erfolgte eine separate Subgruppen-Analyse der weißen Bevölkerung (unter Ausschluss anderer ethnischer Gruppen).

Ergebnisse: Die Subgruppe umfasste insgesamt 691 Patienten, von denen 347 IGL und 344 NI erhalten haben. Der mittlere BMI der Patienten in der IGL-Gruppe betrug $34,42$ kg/m², in der NI-Gruppe $34,51$ kg/m². In der ITT-Analyse zeigte sich ein größerer mittlerer Abfall des HbA_{1c} von Baseline zu Endpunkt in der IGL-Gruppe (von 7,6 % zu 7,1 %, mittlere Senkung 0,5 %) verglichen mit der NI-Gruppe (von 7,5 % zu 7,2 %, mittlere Senkung 0,3 %). Die Differenz der mittleren HbA_{1c} Senkungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug $\Delta = -0,2$ % mit einem 95 % CI von $[-0,326$ %; $-0,074$ %]. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0018$).

Schlussfolgerung: Insulin Glulisine erweist sich bei Typ 2-Diabetikern in einer Subgruppe der weißen Bevölkerung als wirksame und effektive Therapie und zeigt im Vergleich zu Normalinsulin eine statistisch signifikant bessere HbA_{1c}-Senkung.

P-345

Vergleich von Insulin Glulisin mit Insulin Lispro in der Kombination mit Insulin Glargin beim Typ-1-Diabetiker – Subgruppenanalyse einer internationalen klinischen Studie

* Dreyer M.⁽¹⁾, Busch K.⁽²⁾, Schweitzer M.⁽³⁾, Theobald K.⁽³⁾, Fürst-Recktenwald S.⁽³⁾
⁽¹⁾ Krankenhaus Bethanien, Abteilung für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Hamburg, ⁽²⁾ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Dortmund, ⁽³⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Bad Soden

Fragestellung: Insulin Glulisin (IGL) ist ein neues, rasch wirkendes Humaninsulin-Analogen. Um die Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuen Insulins im Vergleich zu Insulin Lispro (IL) zu untersuchen, wurde eine internationale klinische Studie durchgeführt.

Material und Methoden: In dieser 26-wöchigen, multinationalen, kontrollierten, offenen, randomisierten, parallelen Multicenter-Studie in 13 europäischen Ländern und Südafrika wurde 672 Typ-1-Diabetikern (ITT-Population) entweder IGL ($n = 339$) oder IL ($n = 333$) 0–15 min vor der Mahlzeit in Kombination mit Insulin Glargin (IGlar) 1 x tägl. injiziert. Es erfolgte die Titration anhand der Blutzucker-Messwerte. Das Kollektiv bestand aus 96,6 % Weißen, 0,3 % Schwarzen, 0,7 % Asiaten/Orientalen und 2,4 % multiethnischen Patienten.

Ergebnisse: Bei der separaten Subgruppen-Analyse der eingeschlossenen deutschen Patienten zeigten sich in Analogie zum Gesamtergebnis der Studie bei insgesamt 108 Patienten, 52 in der IGL-Gruppe und 56 in der IL-Gruppe, keine Unterschiede in der Demographie. Das Kollektiv bestand zu 100 % aus Weißen, 62 % Männern, 38 % Frauen. Das mittlere Alter betrug 40,6 Jahre (Bereich 19–74 Jahre), der BMI betrug im Durchschnitt $25,27$ kg/m² (Bereich: $17,2$ – $35,3$ kg/m²). Jedoch zeigte die

IGI-Gruppe eine deutlich längere mittlere Diabetesdauer mit 17,7 Jahren im Vergleich zu IL-Gruppe mit 15,2 Jahren. In beiden Gruppen zeigte sich der HbA_{1c} im Verlauf der Studie stabil: mittlere Änderung des HbA_{1c} von Baseline zu Endpunkt in der IGI-Gruppe war 0,02 %-Punkte (von 7,29 % zu 7,31 %), in der IL-Gruppe 0,03 %-Punkte (von 7,21 % zu 7,23 %). Es bestand also keine Differenz der mittleren HbA_{1c}-Senkungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerung: Insulin Glulisin erweist sich im Vergleich zu Insulin Lispro in der ICT mit Insulin Glargin bei Typ-1-Diabetikern als ebenso wirksame und sichere Therapie auch bei längerer Diabetesdauer in dieser Subgruppenanalyse deutscher Patienten.

P-346

Sicherheit und Wirksamkeit von biphasischem Insulin Aspart (BIAsp) im Vergleich zu biphasischem Humaninsulin (BHI) in der Langzeitanwendung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

* Boehm B.⁽¹⁾, Home P.⁽²⁾, Rastam J.⁽³⁾, Keiding J.⁽³⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin I, Ulm, ⁽²⁾ Universität Newcastle upon Tyne, Abteilung Diabetes und Stoffwechsel, Newcastle, ⁽³⁾ Novo Nordisk, Klinische Entwicklung, Bagsvaerd, Dänemark

Fragestellung: Die vorliegende Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit eines neuen, schnellwirksamen biphasischen Insulinanalogons BIAsp 30 versus BHI 30 über insgesamt 4 Jahre.

Methodik: Initial als 3-monatiger Wirksamkeitsvergleich (294 Patienten) mit 2-mal täglicher Injektion in beiden Gruppen (BIAsp bzw. BHI) angelegt, wurden 60 Patienten (41 mit Typ-2-Diabetes) in der BHI-Gruppe und 55 (32) in der BIAsp-Gruppe zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und Effektivität über bis zu 4 Jahre behandelt.

Daten zur Wirksamkeit (HbA_{1c}) und Sicherheit (Hypoglykämien sowie unerwünschte Ereignisse (AEs)) wurden erhoben. Die meisten dieser 115 Patienten wurden mindestens 3¹/₂ Jahre behandelt.

Ergebnisse: Wirksamkeit: HbA_{1c}-Werte der Patienten mit Typ-2-Diabetes zu Beginn, nach 24 Monaten und zur letzten Visite lagen bei 8,03, 8,06 und 7,98 % in der BIAsp- und bei 7,88, 7,98 und 8,26 % in der BHI-Gruppe. Die Standardabweichungen lagen behandlungsunabhängig zwischen 0,95 und 1,2. Es gab am Ende keinen signifikanten Unterschied beim HbA_{1c}-Wert (p=0,23). Sicherheit: Die Zahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie betrug während der ersten 2 Jahre 1 in der BIAsp- und 7 in der BHI-Gruppe (p=0,04) und während der gesamten Studie 4 in der BIAsp- und 11 in der BHI-Gruppe (p=0,08). Innerhalb der 4 Jahre gab es in der BIAsp-Gruppe keine schweren nächtlichen Hypoglykämien, während 6 Ereignisse in der BHI-Gruppe auftraten (p=0,02). Die Anzahl minderschwerer nächtlicher Ereignisse im 4-Jahres-Zeitraum betrug 5 in der BIAsp- und 11 in der BHI-Gruppe (p=0,15). Die Häufigkeit und Schwere von AEs war in beiden Gruppen ähnlich.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes war die Blutzuckereinstellung und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse mit BHI 30 oder BIAsp 30 über 4 Jahre vergleichbar. Die Anzahl

schwerer Hypoglykämien war in der BIAsp-Gruppe während des gesamten Studienzeitraums niedriger (in den ersten 2 Behandlungsjahren signifikant). Auch die Zahl schwerer, nächtlicher Hypoglykämien war in der BIAsp-Gruppe signifikant niedriger.

P-347

Nüchternblutzucker als Grundlage für die Insulindosisanpassung bei der Kombinationstherapie von Glargin oder NPH-Insulin mit Sulfonylharnstoff bei Typ-2-Diabetes mellitus

* Haupt A.⁽¹⁾, Eckert H.⁽¹⁾, Peiker J.⁽²⁾, Schweitzer M.⁽²⁾, Häring H.⁽¹⁾, Fritsche A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen, ⁽²⁾ Aventis Pharma, Deutschland, Bad Soden

Fragestellung: Bei der mit oralen Antidiabetika kombinierten Basalinsulintherapie des Typ-2-Diabetes mellitus sind derzeit NPH-Insulin und das Insulinanalog Glargin gebräuchlich. Die Insulindosis wird durch den aktuellen Nüchternblutzucker (NüBZ) festgelegt. Hierbei ist unklar, ob eine kurze Periode der Patientenselbstmessung des NüBZ (z. B. 4 Tage) ein verlässliches Bild der Stoffwechseleinstellung ergibt und als Grundlage für die Insulindosisanpassung gelten kann.

Material und Methoden: Bei einer 6-monatigen multizentrischen, multinationalen Studie (1) wurde morgendliches (m) oder abendliches (a) Glargin-Insulin (G) mit abendlichem NPH-Insulin (NPH) in Kombination mit 3 mg Amaryl verglichen. Wir haben von den deutschen Studienteilnehmern (G: n=121, NPH: n=59; Alter: G: 60 ± 9, NPH: 63 ± 9 Jahre [p=0.04]; Diabetesdauer: G: 9 ± 6, NPH: 9 ± 5 Jahre [p=0.86]; BMI: G: 29,9 ± 4,1, NPH: 29,9 ± 4,2 kg/m² [p=0.97]), die täglich bestimmten NüBZ über den letzten Monat der Studie ausgewertet. In dieser Zeit wurde die Insulindosis nicht geändert.

Ergebnisse: Der mittlere monatliche NüBZ (G: 133 ± 34, NPH: 126 ± 31 mg/dl, p=0.20) unterschied sich nicht zwischen den Insulintherapieformen. Der mittlere NüBZ an den letzten 4 Tagen des Zeitraumes war mit NPH-Insulin signifikant unterschiedlich zu dem des letzten Monats (120 ± 29 vs. 126 ± 31, p=0.002). Mit Glargin waren der NüBZ der letzten 4 Tage (133 ± 39 (aG)/132 ± 36 (mG) mg/dl) nicht unterschiedlich zum NüBZ des gesamten letzten Monats (133 ± 34 (aG)/133 ± 34 (mG) mg/dl, p>0.2). Es ergab sich für alle Therapieformen eine hohe signifikante Korrelation des mittleren NüBZ der letzten 4 Tage mit dem am Ende der Studie bestimmten HbA_{1c}-Wertes (R²: 0.39, p<0.001) und mit dem mittleren NüBZ des letzten Monats (R²: 0.86, p<0.001).

Schlussfolgerung: Ein über 4 Tage gemittelter NüBZ ergibt ein sehr gutes Bild über die Stoffwechseleinstellung des letzten Monats, die am stabilsten mit Insulin Glargin ist. Somit können über 4 Tage gemittelte NüBZ-Werte als Grundlage für eine Insulindosisanpassung herangezogen werden.

(1) Ann Intern Med. 2003; 138:952-959.

P-348**Acarbose (Glucobay®) in Kombination mit Insulin glargin (Lantus®) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Sekundärversagen***Liebl A.⁽¹⁾, Hepp K. D.⁽²⁾, Weisweiler P.⁽²⁾, Fischer W.⁽²⁾, von Welsch D.⁽²⁾⁽¹⁾ Fachklinik Bad Heilbrunn, Diabetes- und Stoffwechsellabor, Bad Heilbrunn,⁽²⁾ Diabetes-Schwerpunktpraxis, München

Fragestellung: Beim Sekundärversagen einer Tabletten-therapie bei Typ-2-Diabetes bietet die einmal tägliche Gabe von Insulin glargin (Lantus®) einen einfachen Einstieg in die Insulintherapie. Angesichts der großen Bedeutung postprandialer Blutzuckerspitzen erscheint eine Kombination mit Acarbose (Glucobay®) sinnvoll, wodurch die rasche Kohlenhydratresorption im Darm verzögert wird. Die vorliegende Pilotstudie untersucht die Effektivität dieser Kombinationstherapie im Hinblick auf die postprandialen Blutzuckerspiegel.

Material und Methoden: 21 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Sekundärversagen (11 Männer, 10 Frauen, HbA_{1c} 8,2 ± 1,4 %, Alter 64,7 ± 8,4 a, Diabetesdauer 9 ± 8,6 a, BMI 30,1 ± 5) erhielten in dieser multizentrischen, kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, cross-over Pilotstudie nach Absetzen der bisherigen Antidiabetika zunächst Insulin glargin, und anschließend zu-

sätzlich Acarbose (schrittweise Dosissteigerung) oder Placebo über jeweils 4 Wochen. Hauptzielkriterium war der Blutzuckeranstieg 90 min. postprandial (pp) nach einem standardisierten Frühstück von 3 BE. Abweichend vom ursprünglichen Protokoll wurden in der vorliegenden Analyse nur die pp-BZ-Anstiege nach 3 Wochen (unter 3x50 mg Acarbose) analysiert (ITT Analyse, ANOVA Modell).

Ergebnisse: Die Lantus-Dosis betrug unter Acarbose A 19,48 ± 11,35 I.E., unter Placebo P 19,2 ± 11,32 I.E. (n.s.). Nüchtern-BZ unter A 131,6 ± 29,26, unter P 139,8 ± 31,93 mg/dl. 90 min.-pp BZ unter A 184,4 ± 50,49, unter P 216,6 ± 62,75 mg/dl. Die pp BZ-Anstiege waren mit 52,8 ± 34,57 unter A signifikant niedriger als mit 76,8 ± 47,97 mg/dl unter P (p=0,010). Keine Unterschiede ergaben sich für C-Peptid, Triglyceride und HDL-, LDL-, Gesamtcholesterin (jeweils nüchtern und pp).

Schlussfolgerung: Unter der verwendeten Glargin-Dosis konnten keine zufrieden stellenden Nüchtern-Blutzucker-Ausgangswerte erreicht werden. Acarbose führt im Vergleich zu Placebo bei der Kombinationstherapie mit Insulin glargin zu signifikant verringerten postprandialen Blutzuckeranstiegen, wodurch das atherogene Risiko günstig beeinflusst wird.

Orale Diabetestherapie

P-349

Verbesserung des Stoffwechsels bei Typ-2-Diabetikern mit Glimepirid (Glim) in der täglichen Praxis

* Scholz G.⁽¹⁾, Schneider K.⁽²⁾, Schweitzer M.⁽²⁾

⁽¹⁾ Kreiskrankenhaus Altenburg gGmbH, Innere Klinik 1, Altenburg, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs Diabetologie und Metabolismus, Bad Soden

Fragestellung: Bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) Typ 2 ist die Gewichtszunahme eine häufige unerwünschte Begleiterscheinung der medikamentösen Therapie. In einer Anwendungsbeobachtung wurde die Wirkung der zusätzlichen Gabe von Glim zur bisherigen Therapie bei Patienten mit DM Typ 2 untersucht.

Material und Methoden: Erfasst wurden HbA_{1c}, Nüchternblutglukose (NBG), Körpergewicht (KG) und Body-Mass-Index (BMI). Die Entscheidung über Behandlung und Dosierung oblag dem behandelnden Arzt.

Ergebnisse: Dokumentiert wurden 2257 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 62,5 ± 10,9 Jahren. Bei 78 % der Patienten bestand der DM ≤ 5 Jahre und bei 19 % der Patienten > 5 Jahre. Bei 3 % der Patienten lagen keine Angaben zur Diabetesdauer vor oder die Dauer des DM war unbekannt. Als Vortherapie erhielten 45 % aller Patienten nur Diät und/oder Bewegung. Metformin (Met) allein oder Met in Kombination mit Diät und/oder Bewegung oder Met in Kombination mit anderen Antidiabetika erhielten 45 % aller Patienten. 4 % aller Patienten erhielten zuvor Antidiabetika, aber kein Met. 6 % aller Patienten waren nicht vorbehandelt. Bereits 4 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Glim waren HbA_{1c} von 8,2 ± 1,2 % auf 7,4 ± 1,0 % und NBG von 9,6 ± 2,1 mmol/l auf 7,6 ± 1,6 mmol/l reduziert. Nach 3 Monaten stabilisierten sich HbA_{1c} auf 6,8 ± 0,9 % und NBG auf 6,8 ± 1,3 mmol/l und blieben nach 6 Monaten nahezu unverändert mit HbA_{1c} von 6,7 ± 0,8 % und NBG von 6,9 ± 1,5 mmol/l. Im Zeitraum von 6 Monaten reduzierten sich das KG von 82,9 ± 13,3 kg auf 81,2 ± 13,0 kg und der BMI von 28,7 ± 4,0 kg/m² auf 28,1 ± 4,1 kg/m². Cholesterin (Chol) (gesamt) sank im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten von 5,7 ± 1,0 mmol/l auf 5,4 ± 0,8 mmol/l, das LDL-Chol sank von 3,6 ± 0,9 mmol/l auf 3,3 ± 0,9 mmol/l, wobei HDL-Chol von 1,3 ± 0,4 mmol/l auf 1,4 ± 0,5 mmol/l zunahm.

Schlussfolgerung: Bei einer Glimepirid-Therapie kann in der täglichen Praxis eine langfristige Verbesserung des Stoffwechsels erreicht und eine Gewichtszunahme vermieden werden.

P-350

Acarbose verhindert die postprandiale Gefäßdysfunktion bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

* Schmörlzer I.⁽¹⁾, Wiegatz A.⁽²⁾, Stefano M.⁽²⁾, Schmiegel W.⁽²⁾, Stühlinger M.⁽³⁾, Wascher T.⁽¹⁾, Enderle M.⁽²⁾

⁽¹⁾ Medizinische Universität, Klinik für Innere Medizin, Graz, ⁽²⁾ Universität Bochum, Klinik für Innere Medizin, Bochum, ⁽³⁾ Medizinische Universität, Klinik für Innere Medizin, Innsbruck

Fragestellung: Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) zeigen im postprandialen Zustand eine Dysfunktion der endothelabhängigen Vasodilatation (ED). Diese wird möglicherweise durch die postprandiale Hyperglykämie induziert. Fragestellung dieser Untersuchung war, ob die Reduktion des postprandialen Blutzuckeranstiegs einen Einfluss auf den postprandialen Verlauf der ED hat.

Material und Methoden: In einer randomisierten, prospektiven, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde der Effekt von 200 mg Acarbose untersucht. Die Endothelfunktion wurde an 28 Patienten (17 Männer, Alter 55 ± 9 Jahre) mit IGT mittels Messung der Fluss-medierte Dilatation (FMD) an der A. brachialis bestimmt. Die Messungen wurden jeweils nüchtern, 2 sowie 3 Stunden nach einer Saccharosebelastung (100 g) durchgeführt. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) wurde mittels HPLC gemessen, Blutglukose mittels Glukoseoxidase-methode. Statistische Auswertungen erfolgten mittels ANOVA (inkl. post-hoc Tests) bzw. gepaartem t-Test, Daten sind Mittelwert ± SE.

Ergebnisse: Die postprandiale Änderung der Gefäßfunktion korrelierte im Gesamtkollektiv negativ mit der Änderung des Blutzuckers ($r = 0.416$, $p = 0.0018$). Der Saccharose-induzierte Anstieg der Blutglukose nach 2 Stunden wurde durch Acarbose signifikant reduziert (11.0 ± 4.5 vs. 35.6 ± 7.5 mg/dl, $p = 0.0007$). Ebenso signifikant unterschiedlich war die beobachtete Änderung der FMD (0.45 ± 0.32 vs. -0.77 ± 0.46 %, $p = 0.047$). Subgruppenanalysen ergaben, dass der Effekt der Acarbose auf jene Patienten beschränkt war, die unter Placebo einen Anstieg des Blutzuckers über dem Median (34.5 mg/dl) zeigten (Blutglukoseanstieg: 23.4 ± 5.4 vs. 67.7 ± 6.9 mg/dl, $p = 0.0001$; FMD: 0.36 ± 0.25 vs. -1.94 ± 0.49 %, $p = 0.0016$). ADMA war postprandial nicht verändert.

Schlussfolgerung: Das transiente Auftreten der ED ist auf das Ausmaß der postprandialen Hyperglykämie zurückzuführen. Die postprandiale ED ist nicht ADMA-vermittelt. Acarbose reduziert nicht nur die postprandiale Hyperglykämie, sondern verhindert auch das Auftreten der damit verbundenen ED.

P-351**Alkoholkrankheit als ‚vergessene‘ Kontraindikation bei der Verordnung von Metformin***Wegenast C.⁽¹⁾⁽¹⁾ Fachkrankenhaus Ringgenhof, Medizinische Abteilung, Wilhelmshorst

Fragestellung: Bei der verbreiteten Verwendung von Metformin (Metf.) stellt sich die Frage, inwieweit bei der Verordnung eine manifeste Alkoholkrankheit als Kontraindikation berücksichtigt wird. Weiterhin sollte geklärt werden, ob bei alkoholkranken Diabetikern mit bestehender Metformingabe eine Therapieumstellung gelingen kann.

Material und Methoden: Ausgewertet wurden die Daten aller Diabetes-Patienten (Pat.) eines Fachkrankenhauses für suchtkranke Männer (Jahre 2002 und 2003), bei denen bei Aufnahme eine Medikation mit Metf. bestand und diese auch während manifester Alkoholabhängigkeit bestanden hatte.

Ergebnisse: Insgesamt 13 Pat. erhielten ein orales Antidiabetikum, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin oder anderen Antidiabetika. Davon war bei 7 Pat. (54 %) Metf. eingesetzt. Bei sämtlichen Patienten wurde eine Alkoholabhängigkeit nach ICD 10 bestätigt, auffällig war auch eine Häufung prognostisch ungünstiger Faktoren bezüglich des Suchtverlaufes (wiederholte Rückfälle, Therapieabbruch, ungünstiger stationärer Suchtbehandlungsverlauf). Nur bei 2 der 7 Pat. konnte man sich bei Entlassung aus unserer Klinik für eine günstige Prognose entscheiden. Keiner der Pat. war über die Gefahr einer Laktatazidose und die Notwendigkeit des Absetzens des Präparates bei vermehrtem Alkoholkonsum informiert. Da trotz primär erfolgreicher Entwöhnungstherapie die Gefahr eines massiven Alkoholrückfalls mit Gefahr einer Laktatazidose besteht, erfolgt in unserer Klinik generell ein Absetzen von Metf. und eine Neueinstellung. Dies war bei 6 Pat. problemlos möglich (HbA_{1c} Aufnahme 6,96 ± 1,25 %, Entlassung 6,78 ± 0,99 %). Bei einem Patienten mit guter Prognose und guter Compliance wurde aufgrund einer ausgeprägten Insulinresistenz nach eingehender und wiederholter Aufklärung Metformin in Kombination mit Insulin (HbA_{1c} Aufnahme 8,8 %, Entlassung 7,2 %) verwendet.

Schlussfolgerung: Manifeste Alkoholabhängigkeit wird offensichtlich als Kontraindikation für die Verordnung von Metf. nur ungenügend wahrgenommen. Eine Neueinstellung des Diabetes ohne Metf. ist meist problemlos möglich.

P-352**Rosiglitazon + Sulfonylharnstoff ist in der praktischen Anwendung sicher und gut verträglich***Liebl A.⁽¹⁾, Rosak C.⁽²⁾, Petzoldt R.⁽³⁾, Stammer H.⁽⁴⁾, Dehmel B.⁽⁵⁾, Seidel D.⁽⁶⁾

⁽¹⁾ Fachklinik, Diabetes & Stoffwechsel, Bad Heilbrunn, ⁽²⁾ Krankenhaus Sachsenhausen, Diabetologie, Frankfurt, ⁽³⁾ Internist, Diabetologe, Bad Oeynhausen, ⁽⁴⁾ GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, Medical Operation Support, München, ⁽⁵⁾ GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, Medizin, München

Fragestellung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rosiglitazon (ROSI) in Kombination mit Sulfonylharnstoff (SU) bei Anwendung in der täglichen Praxis in Deutschland.

Material und Methoden: Die Daten von 6.406 Patienten, die in zwei Beobachtungsstudien (AOCS = AVA-177: 5.499 Patienten

und AVA-295: 907 Patienten) mit ROSI plus SU jeweils über durchschnittlich 6 Monate behandelt wurden, wurden gepoolt und ausgewertet. Dabei wurden 3.213 Patientenjahre (PJ) unter ROSI + SU überblickt.

Ergebnisse: Die bezüglich der Wirksamkeit auswertbaren Patienten (AVA-177: n = 5.033, AVA-295: n = 854, gesamt: n = 5.887), wurden vor Studienbeginn hauptsächlich mit Glibenclamid (64 % der Patienten; mediane Tagesdosis: 7,0 mg) und Glimepirid (33 %; 3 mg) als SU behandelt. Sie entsprachen einer typischen, ungenügend eingestellten diabetischen Population: Alter 64,0 Jahre, Diabetesdauer 5,3 Jahre, Verhältnis Männer: Frauen 1:1, BMI 27,7 kg/m², HbA_{1c} 8,2 %, Nüchternblutzucker (NBZ) 180 mg/dl (jeweils Median). Zu Beginn der Beobachtungsdauer wurde ROSI, bei > 97 % der Patienten in einer Tagesdosis von 4 mg, zur bestehenden SU-Dosis dazugegeben. Im Beobachtungsverlauf wurde ROSI bei 23 % der Patienten auf 8 mg täglich auftritiert. Der HbA_{1c}-Wert wurde dabei signifikant um 1,3 Prozentpunkte gesenkt, der NBZ um 53 mg/dl. Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} ≤ 6,5 % (DDG-Zielwert) erreichten, erhöhte sich von 5 % zu Beginn der Beobachtungsdauer auf 37 % am Ende. Der mittlere Blutdruck sank von 144/84 auf 138/82 mmHg. Das mittlere Körpergewicht konnte um 0,7 kg von 81,4 kg auf 80,7 kg reduziert werden. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 2,3 % der Patienten beobachtet, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 1,0 % der Patienten.

Schlussfolgerung: Die gepoolten Daten dieser Beobachtungsstudien zeigen, dass die Therapie mit Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff in der täglichen Praxis effektiv, sicher und gut verträglich ist. 37 % der Patienten erreichten nach 6 Monaten einen HbA_{1c}-Zielwert ≤ 6,5 %.

P-353**Rosiglitazon + Metformin ist in der praktischen Anwendung sicher und gut verträglich***Rosak C.⁽¹⁾, Petzoldt R.⁽²⁾, Stammer H.⁽³⁾, Dehmel B.⁽⁴⁾, Seidel D.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Krankenhaus Sachsenhausen, Diabetologie, Frankfurt, ⁽²⁾ Internist, Diabetologe, Bad Oeynhausen, ⁽³⁾ GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, Medical Operation Support, München, ⁽⁴⁾ GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, Medizin, München

Fragestellung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rosiglitazon (ROSI) in Kombination mit Metformin (MET) bei Anwendung in der täglichen Praxis in Deutschland.

Material und Methoden: Die Daten von 11.014 Patienten, die in zwei Beobachtungsstudien (AOCS = AVA-177: 7.705 Patienten und AVA-295: 3.309 Patienten) mit ROSI plus MET jeweils über durchschnittlich 6 Monate behandelt wurden, wurden gepoolt und ausgewertet. Dabei wurden 5.542 Patientenjahre (PJ) unter ROSI + MET überblickt.

Ergebnisse: Die bezüglich der Wirksamkeit auswertbaren Patienten (AVA-177: n = 7.160, AVA-295: n = 3.161), die vor Studienbeginn mit MET-Tagesdosen von 500–2550 mg behandelt wurden, entsprachen einer typischen, ungenügend eingestellten diabetischen Population: Alter 60 Jahre, Diabetesdauer 3,7 Jahre, Verhältnis Männer: Frauen 1:1, BMI 29,3 kg/m², HbA_{1c} 8,1 %, Nüchternblutzucker (NBZ) 171 mg/dl (jeweils Median). Der HbA_{1c}-Wert wurde im Studienverlauf bei größtenteils gleichbleibender MET-Dosierung durch Zugabe von ROSI signifikant um

1,3 Prozentpunkte gesenkt, der NBZ um 47 mg/dl. Der Anteil der Patienten, die einen $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (DDG-Zielwert) erreichten, erhöhte sich von 5 % zu Beginn der Beobachtungsdauer auf 39 % am Ende. Der mittlere Blutdruck sank von 144/85 auf 137/82 mmHg. Das mittlere Körpergewicht konnte um 1,7 kg von 87,4 kg auf 85,7 kg reduziert werden. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 1,3 % der Patienten beobachtet, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 0,4 % der Patienten.

Schlussfolgerung: Die gepoolten Daten dieser Beobachtungsstudien zeigen, dass die Therapie mit Rosiglitazon plus Metformin in der täglichen Praxis effektiv, sicher und gut verträglich ist. 39 % der Patienten erreichten nach 6 Monaten einen HbA_{1c} -Zielwert $\leq 6,5\%$.

P-354

Effekt von Glimperid und seinem Hydroxy-Metaboliten (M1) bei schweren Glimperid-induzierten Hypoglykämien

* Holstein A.⁽¹⁾, Plaschke A.⁽¹⁾, Ptak M.⁽¹⁾, Tenberken O.⁽²⁾, Egberts E.⁽¹⁾, Maurer H.⁽²⁾
⁽¹⁾ Klinikum Lippe-Deilmold, Medizinische Klinik I, Deilmold, ⁽²⁾ Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Abteilung Experimentelle und Klinische Toxikologie, Homburg

Ziele: Analog zum Glibenclamid verursacht auch der jüngste Sulfonylharnstoff Glimperid – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – schwere Hypoglykämien (SH), definiert durch die Notwendigkeit einer i. v. Glukose-Applikation. Die Akkumulation der Muttersubstanz und ihres hypoglykämisch wirksamen, renal eliminierten Hydroxy-Metaboliten (M1) könnte eine Erklärung für Glimperid-induzierte SH bieten.

Methodik: Bei 9 Glimperid-behandelten Typ-2-Diabetikern (Alter 81 ± 9 [65–93] Jahre; Diabetesdauer 9 ± 4 [3–15] Jahre; Blutglukose 33 ± 16 [10–54] mg/dl; HbA_{1c} 7.2 ± 1.1 [5.6–8.7] %; Kreatinin-Clearance 49 ± 33 [15–107] ml/min.) mit SH wurden die Serumkonzentrationen des Glimperids und des M1 initial und in 4h-Intervallen während der therapeutischen i. v. Glukosegabe bestimmt. Die Identifizierung und Quantifizierung von Glimperid und M1 erfolgten mittels LC-Massenspektrometrie im Scan- bzw. SIM-Modus.

Ergebnisse: 3/9 aller SH verliefen protrahiert, d. h. bedurften > 12 h (max. 37 h) der i. v. Glukosegabe. Sämtliche protrahierte Hypoglykämien betrafen niereninsuffiziente Patienten. Während bei 5/9 aller Patienten mit SH die Muttersubstanz im Serum nicht mehr nachweisbar war (Nachweisgrenze $< 0,01$ mg/l), ließ sich M1 in allen Fällen nachweisen. M1 war jeweils 4–8 h länger nachweisbar als die Muttersubstanz; dennoch zeigten sich für beide Substanzen keine Korrelationen zum Schweregrad und zur Dauer der Hypoglykämie.

Schlussfolgerungen: Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit erlaubt die Bestimmung von M1 einen erheblich sensitiveren Nachweis einer Glimperid-Hypoglykämie als die der Muttersubstanz. Selbst bei protrahierten SH zeigten sich weder für Glimperid noch für M1 korrelierende Akkumulationen im Serum, welche eine pharmakodynamische Erklärung für protrahierte SH bieten könnten. Auch pharmakogenetische Ursachen, wie CYP2C9-Polymorphismen mit verlangsamter Metabolisierung des Glimperids, erscheinen daher als Ursache für protrahierte SH unwahrscheinlich.

P-355

Häufigkeit von CYP2C9-Polymorphismen bei Typ-2-Diabetikern mit schweren Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien

* Holstein A.⁽¹⁾, Plaschke A.⁽¹⁾, Ptak M.⁽¹⁾, El-Din J.⁽²⁾, Egberts E.⁽¹⁾, Kirchheiner J.⁽²⁾
⁽¹⁾ Klinikum Lippe-Deilmold, Medizinische Klinik I, Deilmold, ⁽²⁾ Institut für Klinische Pharmakologie, Charité, Humboldt Universität Berlin, Berlin

Fragestellung: Zahlreiche orale Antidiabetika werden über das genetisch polymorphe Enzym Cytochrom P450 (CYP) 2C9 metabolisiert. Träger der seltenen Genotypen CYP2C9*2/*3 und *3/*3 wurden als Langsammetabolisierer von Tolbutamid und anderen Sulfonylharnstoffen identifiziert. Wir untersuchten, ob sich in einem Kollektiv von Typ-2-Diabetikern mit schweren Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien vermehrt CYP2C9 Langsammetabolisierer finden.

Methodik: 20 Typ-2-Diabetiker (Alter 74 ± 10 Jahre; HbA_{1c} $6,5 \pm 0,7\%$; Kreatinin-Clearance 47 ± 28 ml/min.) mit schweren Hypoglykämien (neuroglukopenische Symptomatik und Notwendigkeit der i. v. Glukose-Gabe; initiale Blutglukose 35 ± 11 mg/dl), die mit den Sulfonylharnstoffen Glimperid ($n = 17$; Tagesdosis $2,4 \pm 1,4$ mg) und Glibenclamid ($n = 3$; Tagesdosis $9,3 \pm 2$ mg) behandelt waren, wurden für CYP2C9*2 und CYP2C9*3 mittels Light-Cycler genotypisiert.

Ergebnisse: Die Häufigkeiten der Allele CYP2C9*2 und *3 in der Gruppe der hypoglykämischen Typ-2-Diabetiker betrug 10 % bzw. 12,5 % und unterschied sich somit nicht von der Verteilung in der Normalbevölkerung (11 % bzw. 7 %). Jedoch waren unter den 20 Patienten 2 Langsammetabolisierer (10 %) mit dem Genotyp CYP2C9*2/*3 bzw. *3/*3. Dies ist eine Überrepräsentation gegenüber der Normalbevölkerung, in der diese Genotypen jeweils nur unter 1 % vorliegen ($p = 0.03$).

Schlussfolgerungen: Dieser Fall-Report gibt Hinweise auf die Bedeutung des CYP2C9 Langsam-Metabolisiererstatus für das Risiko schwerer Sulfonylharnstoff-induzierter Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern.

P-356

Blutzucker-Tagesprofile und HbA_{1c} bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit unterschiedlichen Therapieformen

* Pietsch M.⁽¹⁾, Schröter W.⁽¹⁾, Nauck M.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Diabeteszentrum, Bad Lauterberg

Einleitung: Die Beziehung zwischen Blutzucker und HbA_{1c} ist bekannt; ob aber Nüchternblutzucker, postprandiale Werte oder Blutzucker zu bestimmten Tageszeiten enger mit dem HbA_{1c} korrelieren, ist nicht bekannt. Außerdem ist nicht untersucht, ob sich die Therapieform (orale Antidiabetika, Insulin) auf die Beziehung der Tagesprofile zum HbA_{1c} auswirken.

Methodik: Die Charakteristika von 269 konsekutiv klinisch betreuten Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden erfasst (128 w, 141 m, Alter 62 ± 13 Jahre, BMI 31.2 ± 5.8 kg/m²). Bei allen Patienten wurden Blutzucker-Tagesprofile mit Blutentnahmen nüchtern und mehrmals tagsüber am ersten Tag des Klinikaufenthaltes (bei gegenüber heimischen Bedingungen nicht veränderter Ernährung) bestimmt. Die Patienten wurden nicht-medikamentös ($n = 23$), mit Metformin ($n = 18$), mit Sulfonyl-

harnstoff (SH) oder Gliniden ($n=32$), mit der Kombination von Metformin und SH ($n=44$), mit konventioneller ($n=80$) oder intensivierter ($n=72$) Insulintherapie vorbehandelt. Die Korrelation des HbA_{1c} mit den Blutzuckerwerten zu einzelnen Zeitpunkten wurde bestimmt. Unterschiede im Blutzucker-Tagesprofil zwischen verschiedenen behandelten Patientengruppen wurden mittels ANOVA analysiert.

Ergebnisse: Die Blutzuckerwerte aller Zeitpunkte korrelierten signifikant mit dem HbA_{1c} -Wert ($r=0.445-0.669$, alle $p<0.02$). Keiner der Zeitpunkte erbrachte eine wesentlich engere oder schwächere Korrelation als andere, z. B. im Vergleich nüchtern und postprandial. Patienten mit unterschiedlichen Therapien hatten sehr ähnliche Blutzucker-Tagesprofile ($p=0.75$ für die Unterschiede zwischen den Gruppen, $p<0.0001$ für Änderungen über die Zeitpunkte und $p=0.088$ für die Interaktion). Es gab keine bevorzugte Beeinflussung von nüchtern oder postprandial bestimmten Werten durch einzelne Medikamentenklassen.

Schlussfolgerungen: Blutzucker zu verschiedenen Tages-Zeitpunkten haben eine vergleichbar enge Beziehung zum HbA_{1c} . Im Gegensatz zu häufig geäußerten Meinungen ist eine Medikamenten-Klassen-typische Beeinflussung der Tagesprofile klinisch nicht nachzuweisen.

P-357

Kosteneffektivität einer Rosiglitazone-Metformin Kombination bei übergewichtigen Diabetes Typ-2-Patienten in Deutschland

Shearer A.⁽¹⁾, Bagust A.⁽¹⁾, Schöffski O.⁽²⁾, LiebA.⁽³⁾, *Görtz A.⁽⁴⁾
⁽¹⁾ University of York, York (UK), ⁽²⁾ Universität Nürnberg-Erlangen, Nürnberg,
⁽³⁾ Fachklinik Bad Heilbronn, Bad Heilbronn, ⁽⁴⁾ GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München

Fragestellung: Ziel dieser Studie ist die Beurteilung der Kosteneffektivität von Kombinationstherapien mit Rosiglitazon (RSG) und Metformin (MET), bei Patienten mit ineffektiver MET-Monotherapie. Diese Ergebnisse werden mit der Kombinationsbehandlung MET-Monotherapie und Glibenclamid (SU) verglichen.

Material und Methoden: DiDACT, ein gesundheitsökonomisches Modell zur Entscheidungsanalyse bei Diabetes Typ 2, wurde mittels nationaler Statistiken und CODE-2-Daten für die Anwendung in Deutschland adaptiert. In der vorliegenden Untersuchung werden Behandlungsverläufe einer gemischten Kohorte von 1000 neuerkrankten übergewichtigen Patienten (mittl. BMI = 26 kg/m²) simuliert. Wenn die Blutzuckereinstellung durch MET allein nicht ausreichend war ($HbA_{1c} > 7\%$), wurde zusätzlich RSG (2 x 4 mg) kombiniert und mit der Kombination MET & SU verglichen. Die Gesamtkosten, direkte und indirekte Kosten, werden aus der Perspektive der Krankenkassen analysiert. Die Kosten wurden mit 5 % jährlich diskontiert.

Ergebnisse: Das Modell errechnet, dass durch die Kombination von RSG mit MET bei den meisten Patienten eine bessere Blutzuckereinstellung erzielt und der Beginn der Insulinbehandlung um ca. 5,5 Jahre hinausgezögert wird. Die Morbidität geht zurück, da sich das Risiko einer Entwicklung oder Progression von Komplikationen reduziert. Dies resultiert in einem Gewinn von 209 qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) über den

gesamten Lebensverlauf der Kohorte, wobei 42 % auf den Gewinn an Lebensjahren und 58 % auf die Herauszögerung der Insulinbehandlung und weniger bzw. später eintretende Komplikationen zurückzuführen sind. Der Kostenanstieg ist moderat, da die zusätzlichen Kosten für RSG zum Teil durch die hinausgezögerte Insulinbehandlung aufgefangen werden. Nach 20 Jahren beträgt die inkrementelle Kosteneffektivität €26.444 pro gewonnenem QALY.

Schlussfolgerung: Die Kombinationsbehandlung mit RSG und MET ist kosteneffektiv und führt bei den meisten übergewichtigen Patienten zu einer verbesserten Blutzuckereinstellung. Die Insulinbehandlung wird hinausgezögert und Gewinne an Lebensjahren und -qualität werden erzielt.

P-358

Assoziation zwischen Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9)-Genotyp und Hypoglykämierisiko bei Diabetes mellitus

Reimann I. R.⁽¹⁾, *Tschetwertak N.⁽¹⁾, Kuhn U. D.⁽¹⁾, Hippus M.⁽¹⁾, Fünfstück R.⁽²⁾
⁽¹⁾ Institut für Klinische Pharmakologie der FSU, Jena, ⁽²⁾ Sophien- und Hufeland-Klinikum, Klinik für Innere Medizin I, Weimar

Fragestellung: Genetische Polymorphismen arzneistoffmetabolisierender Enzyme können die Kinetik und Wirksamkeit von Pharmaka beeinflussen. Für CYP2C9 ist ein Effekt auf die AUC von Sulfonylharnstoffen (SH) bekannt. Bei Gesunden ist deren Erhöhung jedoch nicht obligat mit verstärkter Blutglukosewirksamkeit verbunden. Beantwortet werden soll die Frage, ob der Genotyp (GT) von CYP2C9 beim Diabetiker mit dem Risiko von Hypoglykämien (HG) assoziiert ist.

Material und Methoden: Von 398 Patienten (43 % Männer, 57 % Frauen; Alter $70,5 \pm 13,4$ Jahre; BMI $29,1 \pm 5,6$ kg/m²) mit Diabetes mellitus (94,7 % Typ 2, 3,8 % Typ 1, 1,5 % sonstige; HbA_{1c} $7,45 \pm 1,58\%$) wurde eine detaillierte diabetesbezogene Anamnese erhoben. HG wurden nach Schweregrad und Häufigkeit ihres Auftretens differenziert. Der CYP2C9-GT wurde mittels Restriktionsenzym-Analyse nach PCR bestimmt. Gruppenhäufigkeiten wurden mittels χ^2 -Test, metrische Daten mittels Mann-Whitney- bzw. Kruskal-Wallis-Test statistisch untersucht.

Ergebnisse: HG wurden von insgesamt 60,6 % der Patienten berichtet – von Patienten, die mit oralen Antidiabetika (OAD) und Insulin (INS) behandelt wurden, häufiger als von solchen, die nur INS oder OAD erhielten (72,8 % vs. 59,7 % vs. 52,1 %; $p=0,018$). Das Verteilungsmuster des CYP2C9-GT (Wildtyp (wt, *1/*1): 62,6 %; Mutationen (mt): 23,1 % *1/*2, 1,5 % *2/*2-, 9,0 % *1/*3-, 2,8 % *2/*3- und 1,0 % *3/*3) unterschied sich in den Therapiegruppen nicht signifikant ($p=0,521$). Das Vorliegen von mt war gegenüber wt häufiger mit HG assoziiert (gesamt 75,2 % vs. 51,8 %, $p<0,001$), bei Einnahme von SH zu 78,0 % vs. 58,2 % ($p=0,025$), bei den nur mit INS behandelten Patienten zu 77,9 % vs. 50,0 % ($p<0,001$). Träger von *3-Allelvarianten hatten häufiger HG als Patienten ohne diese mt (82,4 % vs. 57,3 %, $p=0,001$). Der HbA_{1c} -Wert unterschied sich zwischen den GT-Gruppen nicht signifikant ($p=0,534$).

Schlussfolgerung: Das Vorliegen von Mutationen des CYP2C9-Gens war mit einem höheren Risiko von HG assoziiert. Dieser Effekt war nicht an eine Therapie mit SH gebunden, sondern wurde auch bei alleiniger Insulinbehandlung beobachtet.

Insulinresistenz

P-359

Sensitivität und Spezifität von Intaktem Proinsulin, Adiponektin und des Proinsulin/Adiponektin-Quotienten als Marker der Insulin-Resistenz

* Langenfeld M.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾, Standl E.⁽²⁾, Strotmann H. J.⁽³⁾, Lübben G.⁽⁴⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ IKFE Mainz, ⁽²⁾ Universitätsklinik München-Schwabing, ⁽³⁾ IKFE Rotenburg,

⁽⁴⁾ Takeda Pharma Aachen

Erhöhtes intaktes Proinsulin (iPi) und erniedrigtes Adiponektin (Ad) gelten als mögliche praxistaugliche biochemische Marker für die Insulinresistenz. In der vorliegenden Studie wurde die Sensitivität (SE) und Spezifität (SP) der beiden Marker und ihres Quotienten hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes für die Insulinresistenz gemessen mit der HOMA-Analyse untersucht. In diese Querschnittsuntersuchung gingen die Daten von 500 Typ-2-Diabetikern mit oraler oder diätätischer Therapie ein (272 Frauen, 238 Männer, Alter(MW ± STD): 65 ± 12 Jahre, Krankheitsdauer: 5,8 ± 6,1 Jahre, HbA_{1c}: 7,0 ± 1,5 %, BMI: 29,8 ± 6,0 kg/m²). Während für iPi in früheren Studien bereits ein Cut-off von 10 pmol/l bestimmt wurde, gibt es bislang noch keine klaren Grenzwerte für Ad oder den iPi/Ad-Quotienten. Daher wurden verschiedene Cut-offs für diese beiden Parameter untersucht. Die Spezifität und Sensitivitätsdaten in Bezug auf die HOMA-Analyse (HOMA > 2 = resistent) sowie die Odds-Ratios für die Prävalenz micro- (MIV) und macrovasculärer Erkrankungen zeigten für iPi alleine (SP: 96 %, SE: 70 %, MIV: 1,47, MAV: 1,34) bessere Werte als für Ad alleine (z. B. Cut-Off < 7 ng/ml: SP: 78 %, SE: 48 %, MIV: 1,32, MAV: 1,08) oder den iPi/Ad-Quotienten (z. B. Cut-off > 15 pmol/µg: SP: 95 %, SE: 65 %, MIV: 1,31, MAV: 1,30). Damit auf der Basis klinischer oder laborchemischer Marker eine Therapieentscheidung gefällt werden kann, muss eine hohe Spezifität gewährleistet sein. Bei einem dem iPi vergleichbaren Spezifitätsgrad (96 % bei Ad < 4 µg/ml) wurde für Ad nur eine ungenügende Sensitivität (14 %) beobachtet. Die Bildung des iPi/Ad-Quotienten erreichte fast die Spezifitätsdaten von iPi alleine, führte jedoch ebenfalls zu keiner verbesserten Aussagekraft. In unserer Studie erwies sich eine Erhöhung des intakten Proinsulins als ein besserer Marker für die Diagnostik der Insulinresistenz als die Bestimmung von Adiponektin. Bildung des iPi/Ad-Quotienten erhöhte den prädiktiven Wert nicht

P-360

Eine Erniedrigung der Adiponektinwerte beim Typ-2-Diabetes steht in engem Zusammenhang mit der metabolischen Kontrolle, dem BMI und der Insulinresistenz

* Strotmann H.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽²⁾, Standl E.⁽³⁾, Lübben G.⁽⁴⁾, Pahl S.⁽¹⁾, Forst T.⁽²⁾

⁽¹⁾ IKFE Rotenburg, Rotenburg, ⁽²⁾ IKFE, Mainz, ⁽³⁾ Universitätsklinik München-Schwabing, München, ⁽⁴⁾ Takeda Pharma, Aachen

Es ist bekannt, dass das Übergewicht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit niedrigen Adiponektinspiegeln (Ad) korreliert. In

der vorliegenden Studie wurde ein Zusammenhang zwischen Nüchtern-Adiponektin und dem Insulinresistenzgrad (gemessen anhand des HOMA-Scores: Nüchtern Insulin x Nüchtern-glukose/22,5) bei einem Sub-Kollektiv einer großen Querschnittsstudie (IRIS-II) bestehend aus 500 oral oder diätätisch behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht (272 Frauen, 238 Männer, Alter(MW ± STD): 65 ± 12 Jahre, Diabetesdauer: 5,8 ± 6,1 Jahre, HbA_{1c}: 7,0 ± 1,5 %, BMI: 29,8 ± 6,0 kg/m²). Die Patienten wurden in Blöcken zu jeweils 50 anhand ihrer stufenweise ansteigenden HOMA-Werte ausgesucht (Bereich: 0,5 bis 28,7) und wiesen eine vergleichbare Alters- und Geschlechterverteilung auf. Bei ansteigenden HOMA-Werten fanden sich schrittweise höhere BMI und HbA_{1c}-Werte (z. B. HOMA = 0,5: BMI: 23,7 ± 3,2 kg/m², HbA_{1c}: 6,4 ± 1,1 %; HOMA = 28,7: BMI: 32,3 ± 7,9 kg/m², 7,8 ± 1,7 %, p < 0,001). Die dreidimensionale Analyse anhand der Verteilungsquartilen belegte den signifikanten Zusammenhang erniedrigter Adiponektinwerte mit BMI und HbA_{1c} (z. B.: HbA_{1c} < 6 %, BMI < 25,9 kg/m²: 13,8 ± 7,2 µg/ml; HbA_{1c} > 7,5 %, BMI > 32,6 kg/m²: 7,4 ± 4,0 µg/ml, p < 0,001). Nach BMI- und HbA_{1c}-Adjustierung verblieb für die Adiponektinwerte ein signifikanter Zusammenhang zur Insulinresistenz (HOMA = 0,5: 15,7 ± 7,9 µg/ml; HOMA = 2,0: 8,0 ± 4,5 µg/ml; HOMA = 10,5: 4,9 ± 3,3 µg/ml, p < 0,001). Insgesamt 41 % der sensitiven und 71 % der resistenten Patienten hatten Adiponektinwerte < 10 µg/ml (p < 0,01). Das relative Risiko für mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen wurde mit 1,02 bzw. 1,12 errechnet. Die vorliegende Untersuchung belegt die enge Korrelation zwischen BMI, Stoffwechselkontrolle, Insulinresistenz und einer Suppression der Nüchternadiponektinspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus

P-361

Evaluation des IRIS-II Insulinresistenz-Scores und des Insulinresistenzmarkers intaktes Proinsulin in einer prospektiven kontrollierten Studie

* Pfützner A.⁽¹⁾, Forst T.⁽¹⁾, Langenfeld M.⁽¹⁾, Butzer R.⁽¹⁾, Hohberg C.⁽¹⁾, Füllert S.⁽²⁾, Lübben G.⁽³⁾, Konrad T.⁽²⁾

⁽¹⁾ IKFE, Mainz, ⁽²⁾ Institut für Stoffwechselforschung, Frankfurt, ⁽³⁾ Takeda Pharma, Aachen

Der Labormarker intaktes Proinsulin (iPi) und der IRIS-II-Score wurden in der epidemiologischen Querschnittsstudie IRIS-II als hochspezifische Marker der Insulinresistenz identifiziert. In der vorliegenden prospektiven kontrollierten Interventionsstudie mit 83 Patienten mit Typ-2-Diabetes (33 Frauen, 50 Männer, Alter (MW ± STD): 62 ± 9 Jahre, Diabetesdauer 7 ± 7 Jahre, HbA_{1c}: 7,4 ± 0,8 %) wurde der Einfluss einer sechsmonatigen Pioglitazon-Monotherapie (45 mg, P) vs. Glimiperid-Monotherapie: 1–6 mg, G) auf diese Parameter und den HOMA-Score untersucht. In beiden Behandlungsarmen fand sich eine Verbesserung der HbA_{1c}-Werte (Endpunkt: HbA_{1c}: P: 6,9 ± 1,0 %, G: 6,8 ± 0,6 %, n. s.). Die Resistenzwerte lagen alle zu Beginn im

gleichen Bereich und waren am Ende unter P signifikant ($p < 0,05$ in allen Fällen) besser als unter G (P (Beginn/Ende): HOMA: $6,6 \pm 4,3/3,7 \pm 1,6$; iPi: $18 \pm 10/12 \pm 5$ pmol/l; IRIS-II: $62 \pm 18/54 \pm 18$; G: HOMA: $4,8 \pm 2,3/4,5 \pm 1,9$; iPi: $18 \pm 13/15 \pm 8$ pmol/l; IRIS-II: $66 \pm 15/61 \pm 16$). Diese Veränderungen gingen mit einer signifikanten Reduktion der mit der jeweiligen Methode ermittelten prozentualen Resistenzprävalenz einher (iPi: P: -28% , G: -7% , $p < 0,01$), IRIS-II: P: -28% , G: -15% , $p < 0,05$). Auch in dieser Untersuchung waren beide Parameter hochspezifisch zur HOMA-Resistenz. Am Studienende zeigte der IRIS-II-Score eine Spezifität von 100% (Sensitivität: 22%) und das intakte Proinsulin eine Spezifität von 82% (Sensitivität: 57%). Sowohl der Labormarker intaktes Proinsulin als auch der IRIS-II-Score wurden in dieser Studie als praxistaugliche Verlaufsparemeter für eine effektive Insulinresistenztherapie bestätigt

P-362

Einfluss von Atorvastatin auf den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Insulinresistenz

* Huptas S.⁽¹⁾, Geiss H.⁽²⁾, Otto C.⁽¹⁾, Parhofer K.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik II – Großhadern, München,

⁽²⁾ Universität Mainz, Medizinische Klinik I, Mainz

Fragestellung: In Interventionsstudien (über 5 Jahre) wurde gezeigt, dass eine regelmäßige Statingabe zu einem verminderten Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 führen kann. Unklar ist, ob sich durch den kurzfristigen Einsatz von Statinen Parameter der Insulinresistenz bei insulinresistenten Patienten ändern.

Material und Methoden: In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, Cross-over-Studie an 10 Patienten (Alter 40 ± 12 Jahre, BMI $33,6 \pm 5,2$ kg/m², Triglyzeride 249 ± 175 mg/dl, Glukose 109 ± 12 mg/dl, HOMA-Index $5,7 \pm 2,6$) untersuchten wir, ob Statine die Insulinresistenz beeinflussen können. Die beiden 6-wöchigen Medikamentenphasen Atorvastatin (10 mg/d, Placebo) wurden durch eine 6-wöchige Auswaschphase getrennt. Vor Beginn und nach Ende jeder Medikamentenphase wurde ein Orale-Glukose-Toleranz-Test, C-Peptid-Messungen, Insulin-Messungen und eine Bestimmung von Lipidparametern durchgeführt. Zusätzlich wurde eine kontinuierliche 72-Stunden-Glukosemessung (Medtronic MiniMed CGMS) durchgeführt.

Ergebnisse: Im Vergleich zu Placebo kam es unter Atorvastatin zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Absenkung von Gesamtcholesterin (-3%) und LDL-Cholesterin (-5%), sowie zu einer signifikanten Reduktion von HOMA (-5%), C-Peptid (-18%), Glukose-AUC im OGTT (-7%) und einer grenzwertigen ($p = 0,07$) Absenkung der Serum-Nüchternglukose (-5%). Weiterhin fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Atorvastatin-induzierten Veränderung der Triglyzerid- und Insulinwerte. Der durchschnittliche Glukosewert in der 72-Stunden-Messung änderte sich nicht.

Schlussfolgerung: Unsere Daten deuten darauf hin, dass bei diesen insulinresistenten, nicht-diabetischen Personen die Gabe von Atorvastatin (10 mg/d) über 6 Wochen zu einer Verbesserung der Insulinresistenz führen kann. In weiteren Untersuchungen muss geklärt werden, durch welche Mechanismen (Fettsäuren, Entzündungsparameter) diese Verbesserung der Insulinresistenz vermittelt wird.

P-363

Yy1, Sp4 and Pref-1/Dlk1 are differently expressed in organs of spontaneously diabetic, obese, hypertensive and disease-resistant rat strains

Klöting N.⁽¹⁾, *Wilke B.⁽¹⁾, Klöting I.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medical Faculty, University of Greifswald, Department of Laboratory Animal Science, Karlsburg

Aim: BioBreeding (BB), spontaneously hypertensive (SHR) and Wistar Ottawa Karlsburg W (RT1 u) (WOKW) rats are widely used animal models of type-1-diabetes mellitus, hypertension and metabolic syndrome. These models share many features with human diseases including polygenic inheritance of the disease. To get more information we studied gene expression profiles in different organs of these models.

Methods: We compared the relative expression of Yy1, Sp4 and Pref-1 in liver, pancreas, spleen and thymus of 8-day-old BB/OK, WOKW and SHR rats, with partially inbred Karlsburg Wild Rats (KWR) as physiologic control. Organs were pulverised, total RNA was extracted, transcribed in complementary DNA used for real-time PCR (ABIPrism7000).

Results: Yy1, Sp4 and Pref-1 were expressed in all organs studied, however the relative gene expression differed between organs, strains and gender. In comparison with KWR, highest relative expression of Yy1 was observed in pancreas of male WOKW, as well as male and female BB/OK. The relative Sp4 expression was significantly decreased in liver of female BB/OK, WOKW and SHR and significantly increased in thymus of BB/OK and WOKW females. A reverse relationship was seen for Sp4 expression in pancreas and spleen. Compared with KWR, significantly lower values were observed for Pref-1 expression in the liver of SHR males and females as well as WOKW females. In pancreas, the Pref-1 expression was significantly elevated in WOKW males. In spleen SHR females showed significantly increased values by factor 3.

Conclusion: Our study shows differential expression of Yy1, Sp4 and Pref-1/Dlk1 in neonatal liver, pancreas, spleen, and thymus of disease-prone rat strains when compared with disease-resistant KWR. This indicates a possible involvement of these genes in pathophysiology of type-1-diabetes, hypertension and/or metabolic syndrome. In addition, we demonstrate that expression variation is dependent on gene, organ, genotype of rats and sex.

P-364

Structural requirements of pinacidil analogues for antagonistic activity at cardiovascular K_{ATP}-channels

* Schwanstecher M.⁽¹⁾, Schott S.⁽²⁾, Haake M.⁽²⁾, Schwanstecher C.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität, Braunschweig,

⁽²⁾ Institut für Pharmazeutische Chemie, Philipps-Universität, Marburg

Objective: In many different cell types (e.g. pancreatic β -cells, smooth and cardiac muscle, neurones) ATP-sensitive K⁺ channels (K_{ATP}-channels) are critical in coupling metabolism to electrical activity. Thus, in the heart these channels contribute to cardioprotection and ischemic preconditioning. Prolonged channel activation, however, is thought to play a key role in the generation of arrhythmias suggesting selective K_{ATP} blockade to represent a promising strategy in antiarrhythmic therapy. In this study, we

focused on the structural requirements of pinacidil analogues to act as selective high affinity blockers at the cardiac SUR2A/K_{IR}6.2 subtype of the channels.

Material and methods: For this purpose we synthesized a series of analogues, which were characterized by binding and patch-clamp experiments in recombinant channels transiently expressed in COS-cells.

Results: Substitutions of the cyan or pyridine groups led to a reduction in affinity versus the SUR2 isoforms but did not change the full agonistic character. Similar to previous results, however, some of the bulkier substitutions of the dimethylbutane group resulted in compounds with full antagonistic action and high SUR2 selectivity.

Conclusions: We conclude that switching the mode of action from agonism to antagonism appears to be restricted to analogues with aromatic substituents in the 1-guanidine position.

P-365

Kann die Lebensmittelsubstanz SMP Krankheitszeichen des metabolischen Syndroms reduzieren und die Manifestation eines Typ-2-Diabetes (DM 2) verhindern?

* Berg S.⁽¹⁾, Freyse E.⁽¹⁾, Kohnert K.⁽¹⁾, Krauskopf J.⁽²⁾, Salzsieder E.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Diabetes ‚Gerhardt Katsch‘ Karlsburg, Karlsburg. ⁽²⁾S. K. ENTERPRISE Gesellschaft für bionische Lebensmittel mbH, Hamburg

Fragestellung: Durch richtige Ernährung ist eine effektive Prävention und Behandlung des DM 2 zu erreichen. Verschiedene diätetische Nahrungsmittel können zur Verbesserung der Energiebilanz beitragen. Welche Wirkung dabei Milchinhaltsstoffe entfalten können, ist bisher weitgehend ungeklärt. Ziel der Studie war es, im Tierexperiment zu prüfen, inwieweit die kontinuierliche Aufnahme von SMP (Rohstoffquelle Milch; zum Patent angemeldet) die Entwicklung eines DM 2 durch Verbesserung von Stoffwechselfparametern beeinflusst.

Material und Methoden: Glukose-intolerante männliche 15 Wo alte fa/fa Zucker Ratten wurden den zwei Gruppen (je n = 8) BE (Gabe von SMP) und KO (unbehandelt) zugeordnet. Der Gruppe BE wurde 6 Wochen täglich SMP im Tränkwasser gelöst (25 g/l) ad libitum angeboten, der KO-Gruppe angesäuertes Tränkwasser. Wöchentlich erfolgte die Bestimmung von Körpermasse, Trinkmenge, Futteraufnahme und morgendlicher Blutglukose (BG). Vor und jeweils nach 3 und 6 Wo Behandlung wurden Insulin (IRI) und Blutfette bestimmt und orale Glukosetoleranztests (OGTT) durchgeführt. Die Pankreata wurden immunhistochemisch und morphometrisch untersucht.

Ergebnisse: Im Vergleich zur KO-Gruppe verhinderte SMP den BG-Anstieg (5 Wo Behandl.: $6,1 \pm 1,2$ mmol/l vs. $7,5 \pm 1,1$ mmol/l; $p < 0,05$) und verbesserte die Glukosetoleranz (reaktive Glukoseüberschreitungsfläche, G-AUC nach 6 Wo: 569 ± 145 vs. 780 ± 138 mmol x min/l; $p < 0,05$). Die Insulin-AUC stiegen unter Behandlung mit SMP im Vergleich zu KO-Gruppe an (reaktive I-AUC: 897 ± 120 vs. 745 ± 506 ng x min/l). Die Größe der G-AUC in BE korrelierte negativ mit dem prozentualen Anteil an β Zellen im Pankreas ($r = -0,666$, $p < 0,05$), welcher im Vergleich zu KO erhöht war ($61,1 \pm 4,7$ vs. $51,9 \pm 3,9$ %).

Schlussfolgerung: Die tägliche Gabe der Lebensmittelsubstanz SMP verbesserte die Glukosetoleranz und verminderte die Insulinresistenz. Hypertrophie und Destrukturierung der pankreatischen Inseln wurden eingeschränkt. SMP bietet sich daher für die diätetische Behandlung des DM 2 an. Die präventive Wirkung von SMP sollte in klinischen Studien an Typ-2-Diabetikern überprüft werden.

P-366

Eine Größenzunahme der Leber ist mit erhöhter Insulinresistenz und subklinischer Inflammation verbunden

* Helbig S.⁽¹⁾, Stier U.⁽¹⁾, Köhler C.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾

⁽¹⁾GWT TU Dresden, Zentrum für Klinische Studien, Dresden

Fragestellung: Sind sonografisch erfassbare Leberveränderungen ein Indikator für Komponenten des Metabolischen Syndroms?

Material und Methoden: Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden 155 Personen (63 Männer) einer Risikogruppe für Diabetes (Alter 45–80 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Nach Durchführung eines standardisierten 75g-oGTT wurden alle Teilnehmer entsprechend WHO-Klassifikation eingeteilt: NGT (n = 53), IFG (n = 32), IGT (n = 43), CGI (Kombinierte Glukosetoleranz, n = 27). Neue Diabetiker wurden nicht einbezogen. Im oGTT wurden die Insulinspiegel bestimmt und die Insulinresistenz (IR) nach dem HOMA-Modell berechnet. Es wurde eine Abdomensonografie durchgeführt, Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie hs-CRP bestimmt.

Ergebnisse: Bei Patienten mit Echovermehrung wurde ein signifikant höherer Triglyceridspiegel als in der Kontrollgruppe, jedoch keine Unterschiede hinsichtlich Glukose, Insulin und IR gefunden. Bei Patienten mit einer vergrößerten Leber zeigten sich auch nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht und BMI signifikant höhere Insulinspiegel und IR, während die Glukosewerte nicht höher waren als in der Kontrollgruppe. Zwischen Fettwerten und Lebergröße bestand dagegen kein Zusammenhang. Nachdem IR und CRP mittels hierarchischer Clusteranalyse in jeweils 3 Gruppen eingeteilt und jeweils die Mittelwerte der Lebergröße verglichen wurden, zeigte sich, dass Patienten mit höherem CRP eine signifikant größere Leber hatten. Unter Berücksichtigung von CRP und IR wurden 9 Gruppen gebildet, dabei war sowohl die cranio-caudale Lebergröße (CC) als auch das Summenmaß aus CC und ventro-dorsaler Lebergröße mit zunehmender IR und steigendem CRP signifikant größer. Die Größenzunahme mit steigendem CRP war in der Gruppe mit der höchsten IR am stärksten ausgeprägt und auch nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht signifikant.

Schlussfolgerung: Bei der sonografisch diagnostizierten Steatosis hepatis ist die Echovermehrung ein Indikator für einen erhöhten Triglyceridspiegel. Eine Größenzunahme der Leber steht im Zusammenhang mit IR und subklinischer Inflammation.

P-367**Resistinspiegel haben keinen Einfluss auf Insulinresistenz bei Patientinnen mit Polyzystischem Ovarsyndrom**Spranger J.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽¹⁾, Ristow M.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽¹⁾, Brabant G.⁽²⁾, * Schöfl C.⁽²⁾⁽¹⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung und Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinische Ernährung und Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Potsdam/Berlin,⁽²⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover

Fragestellung: Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist mit Adipositas und Insulinresistenz assoziiert. Resistin ist ein Fettgewebshormon, das unter bestimmten Bedingungen Insulinresistenz induzieren kann. Ob Insulinresistenz bei PCOS-Patientinnen durch zirkulierendes Resistin beeinflusst wird, ist bislang unklar.

Methodik: Wir haben insgesamt 62 Patientinnen mit PCOS und 35 Kontrollen in dieser Studie untersucht. Insulinresistenz wurde bei allen Teilnehmern durch HOMA und bei den Patientinnen zusätzlich durch CIGMA bestimmt. Resistin wurde immunologisch durch ELISA (Biovendor) gemessen.

Ergebnisse: Patientinnen mit PCOS waren insulinresistenter als Kontrollen (HOMA 85 ± 6 vs. 111 ± 7 %; $p = 0,015$), sie hatten allerdings keine signifikant unterschiedlichen Resistinspiegel im Vergleich zu Kontrollprobanden ($5,8 \pm 0,7$ vs. $4,6 \pm 0,26$ ng/ml; $p = 0,2$). Obwohl sich eine enge Korrelation zwischen Nüchtern-Bz und Resistin ($r = -0,282$, $p = 0,005$; $n = 97$) zeigte, waren sämtliche Insulinresistenzmarker (Nüchtern-Insulin, HOMA, CIGMA) nicht mit Resistinspiegeln korreliert. Wie in anderen Kohorten beschrieben, zeigte sich eine Korrelation zwischen BMI und Resistinspiegeln ($r = 0,268$, $p = 0,008$). Keines der weiteren untersuchten Hormone (Testosteron, Östradiol, Progesteron, Androstendion, SHBG, DHEAS, 17OH-Progesteron, LH/FSH) korrelierte signifikant mit Resistin. In einem multivariaten Modell wurden Alter, BMI, und Adiponectin als signifikante Einflussgrößen der Insulinresistenz bei Patientinnen mit PCOS identifiziert, wobei insgesamt 57 % der Variabilität der Insulinresistenz durch das Modell erklärt werden konnten. Analog den oben geschilderten Daten hatte Resistin im multivariaten Modell keine signifikante Bedeutung.

Schlussfolgerungen: Zirkulierende Resistinspiegel haben keinen nennenswerten Einfluss auf die Variabilität der Insulinresistenz bei Patientinnen mit PCOS.

P-368**Peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are not associated with hypertension in type-2-diabetics*** Berthold I.⁽¹⁾, Giannakidou E.⁽¹⁾, Müller-Wieland D.⁽²⁾, Faust M.⁽¹⁾, Kotzka J.⁽²⁾, Berthold H.⁽³⁾, Krone W.⁽¹⁾⁽¹⁾ Medizinische Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin, Universität zu Köln, Köln,⁽²⁾ Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Universität Düsseldorf, Düsseldorf,⁽³⁾ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Köln

Objective: The Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and the endothelial nitric oxide-synthase (eNOS) polymorphisms have been associated with hypertension in some but not all studies. Purpose of the study was to investigate the association between the mentioned polymorphisms and hypertension in patients with diabetes mellitus type 2 (DM).

Material and methods: We determined by PCR the Pro12Ala PPAR γ and the eNOS 4a/b gene polymorphisms in a total of 395 patients with DM (225 men and 170 women) from the LI-ANCO (Lipid-Analytic-Cologne) database. Hypertension was defined as known or newly diagnosed hypertension according to current national guidelines. Associations were determined using chi-square statistics. The influence of genotype on blood pressure was determined by ANOVA.

Results: The genotype frequencies of the Pro12Ala polymorphism were 3 % AlaAla, 23 % ProAla and 74 % ProPro and of the eNOS 4a/b polymorphism 3 % a/a, 25 % b/a and 72 % b/b. There were 65 % patients with and 35 % without hypertension. 77 % of the patients with hypertension were under pharmacological treatment. The mean systolic and diastolic blood pressure was 148 ± 22 and 84 ± 11 mmHg in patients with and 131 ± 12 and 79 ± 8 mmHg in patients without hypertension. There was no difference in the occurrence of hypertension among ProAla and AlaAla subjects compared with Pro/Pro subjects ($p = 0,98$). There was also no difference between a-allele carriers and non-carriers of the eNOS polymorphism ($p = 0,42$). There were no differences between men and women in the associations. Analysis of variance did neither identify an influence on systolic or diastolic blood pressure by the presence of the Ala or the a-allele of the respective genotypes nor a significant interaction of the two.

Conclusions: In DM, PPAR γ Pro12Ala and eNOS 4a/b gene polymorphisms are not associated with the occurrence of hypertension neither in men nor in women. Our results fail to confirm reports of recent studies suggesting an association of lower blood pressure in patients with DM type 2 and carriers of Pro12Ala polymorphism.

Nephropathie und Varia

P-369

Lohnt sich die Insulinpumpentherapie bei der diabetischen Nephropathie?

* Groneberg K.⁽¹⁾, Birnbaum M.⁽¹⁾, Schirop T.⁽²⁾

⁽¹⁾Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Berlin, ⁽²⁾Berliner Diabetes Gesellschaft, Regionalgesellschaft der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Berlin

Einleitung: Die diabetische Nephropathie ist eine prognostisch ungünstige diabetische Spätfolge und häufigste Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz in Deutschland. Nach Datenerhebung laut Quasi-Niere sind bis zu 40 % der dialysepflichtigen Patienten Diabetiker. Deshalb sollte die Prävention der diabetischen Nephropathie höchste Priorität haben.

Fragestellung: Welche prädisponierenden Faktoren lassen sich neben bereits etablierten Risikofaktoren für die Entwicklung der diabetischen Nephropathie ausfindig machen? Können geeignete Präventionsmaßnahmen formuliert werden?

Material und Methoden: In einer klinischen Querschnittsstudie wurden 115/113 Diabetiker (55/53 Typ-1-Diabetiker, 60 Typ-2-Diabetiker, zwei Typ-1-Diabetiker mussten ausgeschlossen werden) auf weitere prädisponierende Einflussfaktoren der diabetischen Nephropathie untersucht. Als mögliche Einflussfaktoren fanden neben anamnestischen Angaben verschiedene Befunde klinischer und laborchemischer sowie molekulargenetischer Untersuchungen im Modell der logistischen Regressionsanalyse mit schrittweiser Variablenselektion Berücksichtigung. Ein Diagnosekriterium der diabetischen Nephropathie war die Inulin-Clearance-Bestimmung.

Ergebnisse: Bei 54 % der Untersuchungspopulation ließ sich eine manifeste diabetische Nephropathie diagnostizieren. Das Nephropathie-Risiko reduziert sich auf circa ein Drittel (OR 0,33), wenn die Diabetestherapie mit einer Insulinpumpe (CSII) erfolgt. Auch übergewichtige Diabetiker scheinen von der CSII zu profitieren (OR 0,21). Diskussion: Die Ergebnisse zeigen einen bemerkenswerten Prognosevorteil der CSII hinsichtlich des Auftretens der diabetischen Nephropathie. Wenngleich der günstige Einfluss von intensivierten Insulintherapieformen allgemein auf diabetische Spätfolgen bereits bekannt ist, so existieren bislang keine Daten zur Insulinpumpentherapie (CSII) bei diabetischer Nephropathie.

Schlussfolgerung: Die CSII sollte bei erkennbarem Beginn der diabetischen Nephropathie (Mikroalbuminurie), spätestens jedoch im Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz in Erwägung gezogen werden.

P-370

Nephropathie-Leitlinie im Praxis-Test: Wie viele Typ-2-Diabetiker fallen durch das Raster?

* Biermann E.⁽¹⁾, Rihl J.⁽¹⁾, Franke J.⁽²⁾, Pachmann M.⁽²⁾, Standl E.⁽¹⁾, Mann J.⁽²⁾

⁽¹⁾Krankenhaus München-Schwabing, Klinik für Innere Medizin 3 (Diabetes u.Stoffwechsel), München, ⁽²⁾Krankenhaus München-Schwabing, Klinik für Innere Medizin 6 (Niere und Hochdruck), München

Fragestellung: Die Nephropathie-Praxis-Leitlinie enthält eine Stadieneinteilung entsprechend der Kreatinin-Clearance (CL) und der Albuminurie (Neuklassifikation). Daraus ergeben sich Empfehlungen.

Material und Methoden: In der IRIS-Studie wurden Daten von 4597 Typ-2-Diabetikern (von 1389 Hausärzten) anonymisiert erhoben (Fragebogen), wobei auch der Kreatininwert, das Vorliegen einer Makro- oder Mikroalbuminurie (MicAlb), und Retinopathie abgefragt wurden. Über die Cockcroft-Gault-Formel wurde die CL errechnet und ein Stadium zugeteilt, wo möglich.

Ergebnisse: 37 % waren nieren-gesund (CL = 90 ml/min, keine Albuminurie), 36 % der Norm-albuminurischen hatten eine CL unter 90. In Stadium 1 a (MicAlb) fielen 9,4 %, in 1 b (MacAlb.) 2,3 %. 12 % wiesen eine MicAlb auf und eine CL < 90. 3,2 % entfallen auf die Stadien 2a–d. Somit passen 52 % in das Raster der Stadieneinteilung, 48 % sind nicht klar zuzuordnen. Weiterhin hatten 45 % mit einem Kreatininwert von < 1,2 mg/dl eine Clearance von ≥ 90 und 38 % von < 90. Ob eine MicAlb bei Typ-2-Diabetes eine Nephropathie bedeutet, wird kontrovers diskutiert, viele gehen hier von einer zusätzlichen Retinopathie aus (z. B. im DMP für Typ-2-DM). In unserem Kollektiv hatten 27 % zusätzlich eine Retinopathie bei MicAlb und 10 % der Nicht-albuminurischen. Eine Hypertonie wiesen 77 % auf.

Schlussfolgerung: Die (Neu-)Klassifikation bei der Stadieneinteilung ist offenbar bei Typ-2-Diabetikern problematisch. Die hohe Anzahl der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CL < 90 ml/min, normales Crea) ohne Albuminurie ist zum einen bedingt durch fortgeschrittenes Alter. Altersabhängige Normalwerte für die Clearance könnten falsche Zuordnungen („falsch positive“) reduzieren. Wegen der hohen Zahl der Hypertoniker muss mit einer weiten Überlappung zwischen diab. Nephropathie und Nephrosklerose gerechnet werden, wobei Letztere sowohl norm- wie auch mikroalbuminurisch sein kann. Für die Patienten, die sich nicht eindeutig in einem der Stadien wiederfinden und ein nephrologisches Problem haben (CL unter der Norm mit und ohne MicAlb), könnte die Leitlinie ebenfalls Empfehlungen ausgeben.

P-371**Endothelspezifische Adhäsionsmoleküle und Leukozytenzahl in den Stadien der Nephropathie des Typ-2-Diabetes mellitus**

*Kohnert K.⁽¹⁾, Zander E.⁽²⁾, Krabbe S.⁽³⁾, Augstein P.⁽¹⁾, Kerner W.⁽²⁾
⁽¹⁾Institut für Diabetes ‚Gerhardt Katsch‘, Karlsburg, ⁽²⁾Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Karlsburg, ⁽³⁾Lukas Hospital, Anklam

Die Bedeutung endothelialer Adhäsionsmoleküle als Liganden mononukleärer Zellen für die Entwicklung von Atherosklerose und diabetischer Nephropathie ist unklar.

Fragestellung: In einer Querschnittstudie an 155 Patienten mit Typ-2-Diabetes (Alter 62 ± 10 Jahre, Diabetesdauer 14 ± 10 Jahre) bestimmten wir die Plasmakonzentrationen der Adhäsionsmoleküle sVCAM-1, sICAM-1, sE-Selektin und die Leukozytenzahl, um Assoziationen zwischen der Konzentration löslicher Adhäsionsmoleküle, Leukozytenzahl (WBC) und Stadien der diabetischen Nephropathie nachzuweisen.

Material und Methoden: Die Patienten wurden gemäß Neuklassifikation der diabetischen Nephropathie den Gruppen Normoalbuminurie (NA, n = 47), Mikroalbuminurie (MI, n = 37) und Makroalbuminurie mit normaler Nierenfunktion (MANf, n = 48) oder Makroalbuminurie mit Niereninsuffizienz (MANi, n = 23) zugeordnet. Adhäsionsmoleküle wurden durch Enzymimmunoassays, die Albuminexkretionsrate (AER) immunoturbidimetrisch, Leukozytenzahl und relevante biochemische Parameter mit Standardmethoden bestimmt.

Ergebnisse: Im Vergleich zur NA-Gruppe waren die sVCAM-1 Konzentrationen und WBCs in der MANf-Gruppe ($P = 0.001$ und $P < 0.001$) und MANi-Gruppe ($P = 0.029$ und $P = 0.022$) erhöht. s-ICAM-1-Konzentrationen wiesen keine Gruppenunterschiede auf; sE-Selektinspiegel waren nur bei MANf-Patienten signifikant erhöht. sVCAM-1, sICAM-1 und WBC waren mit logAER assoziiert ($R = 0.442$, $P < 0.001$; $R = 0.262$, $P = 0.001$; $R = 0.230$, $P = 0.004$). Multiple Regressionsanalysen zeigten, dass logAER, WBC und logSerumkreatinin die unabhängigen Determinanten der sVCAM-1 Konzentration darstellten ($R = 0.604$, $P = 0.007$, < 0.001 , < 0.001). Obwohl sVCAM-1 und WBC mit dem Alter assoziiert waren, bestanden keine Relationen zu anderen klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose und Nephropathie.

Schlussfolgerung: Erhöhte sVCAM-1-Plasmakonzentrationen und WBC's, hervorgerufen durch gesteigerte renale Produktion von VCAM-1 und inflammatorische Prozesse, sind Indikatoren der vaskulären Schädigung in der Pathogenese der diabetischen Nephropathie des Typ-2-Diabetes.

P-372**Untersuchungen zur exokrinen Pankreasfunktion bei 1021 Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus**

*Hardt P.⁽¹⁾, Hauenschild A.⁽¹⁾, Nalop J.⁽¹⁾, Marzeion A.⁽¹⁾, Jaeger C.⁽¹⁾, Teichmann J.⁽²⁾, Bretzel R.⁽¹⁾, Hollenhorst M.⁽³⁾, Klör H.⁽¹⁾
⁽¹⁾Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Gießen, ⁽²⁾Klinikum Ludwigshafen, Medizinische Klinik C, Ludwigshafen, ⁽³⁾Universität Gießen, Hochschulrechenzentrum, Gießen

Fragestellung: Unter Verwendung direkter oder indirekter Tests ist die exokrine Pankreasfunktion in verschiedenen kleineren Kol-

lektiven von Diabetespatienten untersucht worden. Insbesondere bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus wurde über eine sehr hohe Prävalenz von exokriner Pankreasinsuffizienz berichtet. In der vorliegenden Studie wurden bei insgesamt 1021 Patienten mit Diabetes mellitus die fäkalen Elastase-1-Konzentrationen (FEK) bestimmt und mit anamnestischen Daten korreliert.

Material und Methoden: FEK wurde mit einem kommerziell erhältlichen ELISA gemessen. 323 Patienten mit Typ 1 und 697 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden untersucht. Anamnestische Daten und klinische Befunde wurden in standardisierten Erhebungsbögen dokumentiert.

Ergebnisse: 334 Frauen und 687 Männer (mittleres Alter 50 Jahre, mittlere Diabetesdauer 11 Jahre, mittleres Alter bei Diagnose 39 Jahre) wurden untersucht. Die FEK waren bei 59,3 % der Patienten normal ($> 200 \mu\text{g/g}$), bei 22,9 % deutlich reduziert ($< 100 \mu\text{g/g}$). Typ 1 Patienten waren signifikant häufiger (51,1 % vs. 35,4 %) von einer exokrinen Insuffizienz betroffen als Typ-2-Diabetiker. Eine exokrine Insuffizienz war ferner mit Insulintherapie, langer Diabetesdauer, frühem Manifestationsalter und niedrigem BMI assoziiert.

Schlussfolgerung: Eine exokrine Pankreasinsuffizienz ist bei ca. 50 % der Typ-1-Patienten zu beobachten, aber auch bei einem großen Anteil der Typ-2-Patienten finden sich sehr häufig Hinweise auf exokrine Funktionsstörung. Es besteht eine schwache Korrelation der Funktionsbefunde zu Diabetesdauer und Manifestationsalter.

P-373**Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke**

*Wallaschofski H.⁽¹⁾, Eigenthaler M.⁽²⁾, Garlichs C.⁽³⁾, Lohmann T.⁽⁴⁾
⁽¹⁾Universität Erlangen, Med. Klinik I, Endokrinologie, Erlangen, ⁽²⁾Universität Würzburg, Institut für Biochemie und klinische Pathobiochemie, Würzburg, ⁽³⁾Universität Erlangen, Med. Klinik II, Kardiologie, Erlangen, ⁽⁴⁾Krankenhaus Dresden Neustadt, Med. Klinik, Dresden

Prolactin and leptin are newly recognised platelet co-stimulators due to potentiation of ADP-induced platelet aggregation. Until now an association between hyperprolactinemia and ischemic stroke has not been systematically investigated. On the other hand, in a previous study plasma leptin was strongly associated with an increased risk for first-ever hemorrhagic stroke, independently of other risk markers for cardiovascular disease. We determined plasma prolactin and leptin levels as well as platelet P-selectin expression in 36 patients with stroke or transient ischemic attack. We detected a significant correlation between increased prolactin values and enhanced ADP stimulated P-selectin expression on platelets ($r = 0.56$; $p < 0.0001$), whereas, leptin values did not correlate with P-selectin expression. Next we determined plasma prolactin and leptin as well as acquired and congenital risk factors of thrombophilia in patients with first-ever non hemorrhagic stroke with ($n = 21$) and without embolic stroke ($n = 59$) by atrial fibrillation. Patients without embolic stroke had significantly ($p < 0.01$) higher prolactin levels compared to patients with embolic stroke. Moreover, we investigated the influence of aspirin or clopidogrel on prolactin stimulated P-selectin expression in vitro. Aspirin was without effect on P-selectin expression, whereas, clopidogrel showed a significant

inhibition of prolactin stimulated P-selectin expression. Hyperprolactinemia might be a novel risk factor for stroke mediating its thrombogenic effect through enhanced platelet reactivity and this might correspond to the higher efficacy of antiplatelet combination therapy with clopidogrel compared to aspirin therapy alone.

P-374

Die Rolle des oxidativen Stress in der Entwicklung von Nephropathien bei Streptozotocin (STZ)-diabetischen Ratten

* Bellin C.⁽¹⁾, Schmitz V.⁽¹⁾, Bloch W.⁽²⁾, Kasper M.⁽³⁾, Rösen P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut, Düsseldorf, ⁽²⁾ Anatomisches Institut, Köln,

⁽³⁾ Institut für Anatomie, Dresden

Fragestellung: Es wird vermutet, dass reaktive Sauerstoffspezies (ROS) an der Entwicklung der diabetischen Nephropathie ursächlich beteiligt sind; die zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher weitgehend ungeklärt. Daher untersuchten wir in Nieren von STZ-diabetischen Ratten die Bildung von Nitrotyrosin und 8-Isoprostanen als Parameter des oxidativen Stress, die Ablagerung von AGE-Produkten, die Expression der NADPH-Oxidase als potentielle Quelle der ROS-Bildung sowie die Aktivität der extrazellulären Superoxiddismutase (ecSOD) als wichtigem antioxidativen Schutzsystem.

Material und Methoden: Nitrotyrosin und 8-Isoprostane wurden immunhistochemisch, die NADPH-Oxidase durch Western Blot und die Aktivität der ecSOD colorimetrisch mit Nitrotetrazoliumblau bestimmt. Die Expression der ecSOD wurde mittels RT-PCR untersucht.

Ergebnisse: Die Bildung von Nitrotyrosin und 8-Isoprostanen war im Diabetes in den Tubuli und Bereichen des Sammelrohrs stark ausgeprägt, während die Glomeruli wenig auffällig waren. ROS werden in der diabetischen Niere vermehrt gebildet, aber nicht homogen in allen Teilen der Niere, sondern eng assoziiert mit der Deposition von AGEs. Die NADPH-Oxidase wurde in Abhängigkeit von der Diabetesdauer hoch reguliert, was sich spezifisch in der vermehrten Expression von NOX1, nicht aber von NOX4 darstellt. Als Folge des oxidativen Stress kommt es zur Aktivierung verschiedener Signalwege (Akt, eNOS, ERK, VASP). Die Hochregulierung der ecSOD (3 Wochen Diabetes mRNA 2fach, Aktivität 5fach) kann als Versuch verstanden werden, den oxidativen Stress und seine Folgen zu kompensieren.

Schlussfolgerung: Oxidativer Stress stellt eine wichtige Ursache für die Entstehung der diabetischen Nephropathie dar. Auf Grund der Lokalisation ist der oxidative Stress vermutlich weniger an der Schädigung der Glomeruli als vielmehr an den strukturellen und funktionellen Veränderungen von Tubuli und Sammelrohr beteiligt. Die Up-Regulation der ecSOD-Aktivität wird als kompensatorischer Mechanismus verstanden, um Schädigungen durch vermehrt gebildete ROS zu verhindern.

P-375

Kardiovaskuläre Biomarker bei Diabetikern in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

* Sanden S.⁽¹⁾, Weise D.⁽¹⁾, Hasslacher C.⁽¹⁾

⁽¹⁾ St. Josefskrankenhaus, Innere Medizin, Heidelberg

Patienten mit diabetischer Nephropathie haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Mit hochsensitivem C-reaktivem Protein (hsCRP), Homocystein und N-terminalem pro-BNP (NT-proBNP) stehen neue Marker zur Verfügung, die es möglicherweise erleichtern ein Risikokollektiv zu evaluieren. Wir untersuchten an konsekutiven Patienten die Spiegel der oben genannten Marker, um die Prävalenz pathologischer Werte in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu untersuchen.

Bei 126 Patienten im Alter von 19–81 Jahren, davon 32 Typ-1- und 94 Typ-2-Diabetiker, wurden jeweils hsCRP, Homocystein und NT-proBNP im Serum sowie diabetesrelevante Charakteristika (Diabetestyp, Diabetesdauer, HbA_{1c}, Urinalbumin, alpha1-Mikroglobulin im Urin, Kreatinin und Kreatinin-Clearance) bestimmt.

Die Patienten wurden nach Kreatinin-Clearance (CCL) in drei Gruppen eingeteilt.

2/3 der untersuchten Patienten zeigten erhöhte Werte für hsCRP als Ausdruck eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung (CCL < 60 ml/min) stieg die Prävalenz pathologischer Werte für hsCRP von 59 % auf 66 %. Die Homocysteinwerte zeigten keine Änderung in Abhängigkeit der Nierenfunktion, lagen jedoch bei fast allen Patienten über der Norm und reflektieren das erhöhte arteriosklerotische Risiko des untersuchten Patientenkollektivs. Bei einer CCL < 60 ml/min besteht eine negative Korrelation mit Homocystein. NT-proBNP zeigte mit zunehmender Niereninsuffizienz einen Anstieg im Median. Bei 3 % der Patienten mit normaler Nierenfunktion zeigten sich erhöhte Werte für NT-proBNP als Ausdruck einer Ventrikeldysfunktion. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hatten in 14 % (CCL 60–90 ml/min) bzw. 45 % (CCL < 60 ml/min) pathologische NT-proBNP-Werte. Bei Diabetikern findet man unabhängig von der Nierenfunktion erhöhte Spiegel der kardiovaskulären Marker hsCRP, Homocystein und NT-proBNP. Inwieweit der Anstieg von NT-proBNP Ausdruck einer linksventrikulären Dysfunktion oder Ausdruck einer verminderten Ausscheidung von NT-proBNP ist, müssen weitere Untersuchungen klären.

P-376

Erythropoetin-Spiegel bei Diabetikern mit und ohne Nephropathie

* Hasslacher C.⁽¹⁾, Sanden S.⁽¹⁾, Weise D.⁽¹⁾

⁽¹⁾ St. Josefskrankenhaus, Innere Medizin, Heidelberg

Diabetiker mit Nephropathie weisen oft schon bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion erniedrigte Hämoglobinwerte (Hb) auf. Als Ursachen werden ein Eisenmangel und/oder eine Störung des Erythropoetin (Epo)-Stoffwechsels diskutiert. Über die Epo-Spiegel und ihre Beziehungen zu diabetesrelevanten Parametern ist bisher wenig bekannt.

Bei 68 amb. Patienten (40 Männer, 28 Frauen, Alter 56 Jahre) wurden folgende Parameter bestimmt: Epo-Spiegel, Hb, errechnete Kreatinin-Clearance (KCl), Albuminausscheidung (AU), Alpha 1-Mikroglobulin-Ausscheidung, HbA_{1c}, hochsensitives CRP und Homocystein.

61 Patienten wiesen normale Hb-Spiegel auf (bei Männern Hb > 13 g/dl, bei Frauen > 12 g/dl), bei 7 lag eine Anämie vor. Teilte man die Pat. je nach Epo-Spiegel in „über“ oder „unter“ dem Median (13 U/l) liegende Gruppen, so ließ sich kein Unterschied bzgl. folg. Parameter nachweisen: HbA_{1c} (7,5 versus 8,0 %), Nierenfunktion (KCL 94,6 versus 91,8 ml/min), AU (16 vs. 133 mg/l, Hb (14,7 versus 14,4 g/dl), hs CRP (5,1 versus 4,8 mg/l) und Homocystein (17,3 versus 16,9 µmol/l). Bei den Pat. mit Anämie lag die KCL mit 38 ml/min deutlich niedriger und die AU mit 520 mg/l höher als in der Gr. ohne Anämie. Der Epo-Spiegel lag im Median mit 13 U/l jedoch gleich hoch wie der der Gr. ohne Anämie. Es bestand eine pos. Korrelation zwischen Epo-Spiegel und Hb-Wert, es bestand keine sig. Beziehung zwischen Epo-Spiegel und HbA_{1c}, Homocystein und hs CRP. Die Pat. mit Zeichen tubulärer Schädigung wiesen niedrigere Epo-Spiegel auf.

Die Untersuchung zeigt, dass die Epo-Spiegel bei Diab. mit und ohne Nephropathie keine Beziehung zur aktuellen Stoffwechsellage und anderen Biomarkern wie hs CRP und Homocystein aufweisen. Bei Pat. ohne Anämie besteht keine Beziehung zwischen Epo- und Hb-Spiegel, bei Pat. mit Anämie eine positive Korrelation. Dies bestätigt den fehlenden Anstieg des Epo-Spiegels bei abfallendem Hb bei Diab. mit fortgeschrittener Nephropathie. Als Ursache könnten tubuläre Schädigungen eine wesentliche Rolle spielen.

P-377

Die Nephropathie des Typ-2-Diabetikers – gibt es progressionshemmende Faktoren?

* Klein B.⁽¹⁾, Klofat R.⁽¹⁾, Bach D.⁽¹⁾, Willers R.⁽²⁾

⁽¹⁾Klinikum Krefeld, Medizinische Klinik III, Krefeld, ⁽²⁾Heinrich Heine Universität, Universitätsrechenzentrum, Düsseldorf

Fragestellung: Diabetes mellitus ist mittlerweile die häufigste Ursache der nierenersatzpflichtigen Niereninsuffizienz (NI). Die Zahl der Typ-2-Diabetiker nimmt weiter zu. Zudem haben Typ-2-Diabetiker mit einer Nephropathie ein hohes Risiko für eine Progression in die terminale NI, ebenso ein deutlich gesteigertes kardiovaskuläres Risiko. Kann eine Nierenfunktionsverschlechterung aufgehalten werden, welche therapeutischen Ansatzmöglichkeiten existieren?

Material und Methoden: Von 1999–2003 wurde ein nicht selektiertes Patientengut von 203 Typ-2-Diabetikern mit einer Nephropathie prospektiv untersucht. Ausgewertet wurden die Ergebnisse der nephrologischen Erstvorstellung. Erfasst wurden Parameter, deren Ausprägung abhängig von der bestehenden Nierenfunktionseinschränkung analysiert wurde. Das Ausmaß der NI wurde durch die gemessene endogene Kreatininclearance (ECC) klassifiziert: geringgradige NI: ECC > 75 ml/Min; mittelgradige NI: ECC = 75–25 ml/Min; hochgradige NI: ECC < 25 ml/Min; terminale NI (ESRD) = dialysepflichtiges Nierenversagen. Die Statistik erfolgt mittels univariater Analyse, Signifikanzniveau < 0,05.

Ergebnisse: Der diastolische Blutdruck ist bei mittel- und hochgradiger NI (83 ± 10/82 ± 11 mmHg) signifikant gegenüber den anderen Stadien der NI erhöht (p = 0,005), ebenso die Mikroalbuminurie (308 ± 508/580 ± 960 mg/l) (p = 0,01). Der HbA_{1c} ist bei gering- und mittelgradig ausgeprägter NI am höchsten (9 ± 2 %) (p = 0,0004). Eine Anämie liegt ab dem Stadium der

mittelgradigen NI (12,5 ± 2,2 g/dl) vor, ihr Ausmaß nimmt mit zunehmender NI statistisch signifikant zu (p = 0,0001).

Keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Ausprägung der NI zeigten Patientenalter/-geschlecht, Raucheranamnese, systolischer Blutdruck, Blutfette und die Diabetestherapie.

Schlussfolgerung: Sowohl in den frühen als auch fortgeschrittenen Stadien einer NI bei Typ-2-Diabetikern ist eine Progressionshemmung der Nephropathie durch Absenken des diastolischen Blutdrucks und des HbA_{1c}, durch eine Senkung der Mikroalbuminurie und eine frühzeitige Therapie der renalen Anämie sinnvoll.

P-378

Das diabetische Fußsyndrom bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

* Gumprich M.⁽¹⁾, Bonnermann S.⁽¹⁾, Rottmann M.⁽¹⁾, Risse A.⁽¹⁾, Angelkort B.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum Dortmund gGmbH, Medizinische Klinik Nord, Dortmund

Fragestellung: Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (DFS) weisen grundsätzlich eine erhöhte Co-Morbidität auf und stellen damit eine Hochrisikogruppe dar. Besonders gefährdet sind Patienten mit gleichzeitig bestehender terminaler Niereninsuffizienz.

Wir berichten über unsere Behandlungsergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Material und Methoden: Im Zeitraum 01.01. 2002–31.12. 2003 wurden 491 Patienten mit DFS stationär behandelt. 22 Patienten (4,5 %) waren zum Aufnahmezeitpunkt terminal niereninsuffizient und chronisch dialysepflichtig. Epidemiologisch bestanden folgende Unterschiede:

Patienten mit DFS (n = 469): weiblich: 265, männlich: 204. Durchschnittsalter: 67,1 Jahre. Typ-1-Diabetes: 56, Typ-2-Diabetes: 413. Durchschnittliche Diabetesdauer: 16,6 Jahre.

Patienten mit DFS und terminaler Niereninsuffizienz (n = 22): weiblich: 12, männlich: 10. Durchschnittsalter: 68,2 Jahre. Typ-1-Diabetes: 2, Typ-2-Diabetes: 20. Durchschnittliche Diabetesdauer: 21,1 Jahre. Dialyseform: Hämodialyse: 21, Peritonealdialyse: 1. Durchschnittliche Dialysedauer: 2,6 Jahre.

Ergebnisse: In der Gruppe der terminal niereninsuffizienten Diabetiker wurden nach interventioneller (n = 7) oder operativer Revaskularisation (n = 3) insgesamt 12 Minor- und 2 Majoramputationen durchgeführt. Die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer lag bei 55,0 Tagen (DFS ohne terminale Niereninsuffizienz: 24,4 Tage). Die Wundheilung war zum Entlassungszeitpunkt bei 6 Patienten abgeschlossen, bei 12 Patienten nicht abgeschlossen, 4 Patienten verstarben (Krankenhausmortalität: 18,2 %).

Schlussfolgerung: Trotz konsequenter stadienadaptierter Wundbehandlung und Revaskularisation sind die Behandlungsergebnisse bei gleichzeitig bestehender terminaler Niereninsuffizienz schlechter. Bezeichnend sind die erhöhte Krankenhausmortalität und deutlich verlängerte stationäre Behandlungsdauer. Neben dem medizinischen Implikat ergibt sich hieraus eine erhebliche DRG-Relevanz.