

POSTER

Prävention und Ernährung

P-124

Typ-2-Diabetes-Mellitus – wie umfassend ist die Prävention von Folgekrankheiten in der täglichen Praxis?

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

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

Fragestellung: Im Vorjahr wurde über eine eindeutige Tendenz zur frühzeitigeren hausärztlichen Zuweisung Typ-2-diabetischer Patienten zum Einstieg in eine optimierte Insulinbehandlung berichtet, außerdem über einen zunehmenden Anteil antihypertensiv therapierter Patienten, bei sinkender Mikroalbuminurie. Es sollte jetzt überprüft werden, inwieweit die Leitlinien- und DMP-gestützte Forderung nach umfassendem Risikomanagement der Folgekrankheiten des Typ-2-Diabetes in der täglichen Praxis Umsetzung findet.

Material und Methoden: Bei 105 Typ-2-diabetischen Patienten, die 2004 zu Beginn oder Optimierung einer Insulintherapie von ihren Hausärzten zugewiesen wurden, wurden klinische und Stoffwechseldaten sowie die vorbestehende medikamentöse Therapie evaluiert.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 ± 12 Jahren (Mittelwert + SE). Der HbA_{1c} lag bei Zuweisung der Patienten bei $8,7 \pm 1,7$ %. 82 % der Patienten hatten einen Hypertonus, davon 52 % eine erhöhte Albuminurie (UAE), jedoch 15 % keine antihypertensive Therapie. Behandelte Patienten erhielten $2,4 \pm 1,2$ Antihypertensiva, dennoch lag der durchschnittliche RR bei den Patienten mit erhöhter UAE bei $146 \pm 20/82 \pm 14$ mmHg (gegenüber $133 \pm 15/77 \pm 11$ mmHg bei den übrigen Patienten, $p < 0,01$). 81 % der Patienten mit erhöhter UAE erhielten einen ACE-Hemmer, jedoch nur 20 % einen Lipidsenker und 38 % ASS (gegenüber 58 %, 32 % und 51 % der hypertensiven Patienten mit normaler UAE, $p < 0,01$), trotz weit über den DMP-Zielwerten liegender Lipidwerte.

Schlussfolgerung: Ein Leitlinien- oder DMP-gerechtes globales Risikomanagement ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit in der täglichen Praxis noch nicht zu finden. Die Ergebnisse der antihypertensiven Therapie sind insgesamt und insbesondere bei Patienten mit erhöhter UAE alles andere als befriedigend. Der Einsatz von ACE-Hemmern ist nur dann nephroprotektiv wirksam, wenn er Ergebnis-kontrolliert erfolgt. Die Therapieraten von Lipidsenkern und ASS sind aus der Perspektive der STE-NO-2-Beobachtung noch deutlich verbesserungsbedürftig.

P-125

Effekte verschiedener Hochfettdiäten auf den beta-zellulären Insulingehalt

* Bollheimer C.⁽¹⁾, Parhofer K.⁽²⁾, Wrede C.⁽¹⁾, Schölmerich J.⁽¹⁾, Büttner R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg,

⁽²⁾ Universitätsklinikum Großhadern, Medizinische Klinik II, München

Fragestellung: Eine chronisch erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren im Blut ist ein wesentlicher pathogenetischer Faktor für den Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM). Dabei gilt die übermäßige Zufuhr gesättigter Fettsäuren (GFS) im Vergleich zu einfach-ungesättigten (EUFS) bzw. mehrfach-ungesättigten Fettsäuren (MUFS) als besonders schädlich. Eine unter Fettsäureinfluss auftretende Verarmung der beta-zellulären Insulinspeicher konnte bislang nur in in-vitro-Studien gezeigt werden und wurde als Korrelat eines Sekundärversagens beim T2DM interpretiert. Am Modell der Hochfett-Diät-Ratte suchten wir nach Hinweisen für eine Relevanz dieses Effekts in vivo.

Material und Methoden: 6 Ratten pro Gruppe wurden mit verschiedenen Hochfettdiäten (42 Energie% Fettanteil), basierend entweder auf [a] Kokosfett (GFS), [b] Olivenöl (EUFS) oder [c] Dorschlebertran (MUFS), gefüttert; Kontrolltiere erhielten eine Standarddiät (SD). Nach 12 Wochen wurden die Langerhans-Inseln von jedem individuellen Tier mittels Kollagenaseverdau aus den Pankreata isoliert, ihr Insulingehalt bestimmt und mit dem Insulingehalt von Tieren zum Zeitpunkt T0 verglichen.

Ergebnisse: Nur unter der EUFS-reichen Diät entwickelte sich eine Insulinresistenz mit signifikanter Hyperglykämie. Während die SD-Tiere über die Ernährungsperiode hinweg einen konstanten insulinären Insulingehalt aufwiesen, zeigte sich ein 25- bis 40-prozentiger Abfall in den mit GFS ($p = 0,08$) bzw. MUFS ($p = 0,01$) gefütterten Tieren. Eine fettreiche Ernährung mit EUFS führte dagegen zu keiner signifikanten Abnahme (15 ± 15 % verglichen zu den SD- bzw. T0-Tieren).

Schlussfolgerung: Die Ernährung mit einer fettreichen, jedoch EUFS-armen, Diät führt offensichtlich zu einer Abnahme der beta-zellulären Insulinspeicher. Ob diese Beobachtung eine diabetogene Relevanz (im Sinne einer verminderten Kompensationsfähigkeit der pankreatischen Beta-Zelle) hat, müssen weitere Studien zeigen, bei denen mögliche intervenierende Variablen – wie der Grad der Insulinresistenz oder morphologische Unterschiede der Langerhans-Inseln innerhalb der Diätgruppen – berücksichtigt werden.

P-126

Das Tuebinger Lebensstil-Interventions-Programm (TULIP): Gewichtsreduktion durch Ernährungsumstellung

* Fritsche A.⁽¹⁾, Beck U.⁽¹⁾, Graf M.⁽¹⁾, Hummel N.⁽¹⁾, Schabert R.⁽¹⁾, Renn W.⁽¹⁾, Stefan N.⁽¹⁾, Häring H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Klinik, IV, Tübingen

Fragestellung: Im Tuebinger Lebensstil-Interventions-Programm wird bei Risikopatienten für Typ-2-Diabetes (Menschen mit gestörter Glukosetoleranz oder BMI > 27 kg/m² oder erstgradig verwandt mit einem Typ-2-Diabetiker oder mit früherem Gestationsdiabetes) eine Intervention mit Ernährungsumstellung und Bewegungsintensivierung durchgeführt. Eine Gewichtsreduktion um 5 % wird angestrebt, die Aufnahme von Fett soll unter 30 %, die der gesättigten Fettsäuren unter 10 % der Gesamtkalorienaufnahme liegen, mindestens 15 g Ballaststoffe pro 1000 kcal sollen gegessen werden. Die Fragestellung dieser ersten Zwischenauswertung ist 1.) ob diese Ziele erreicht werden und 2.) welche Ernährungsfaktoren eine Gewichtsabnahme voraussetzen.

Material und Methoden: Von 106 Probanden (68 Frauen, 38 Männer, Alter 45 ± 1 Jahre) wurden bei einem Follow-up-Zeitraum von 282 ± 7 Tagen 6 Ernährungsberatungen (Range 2–10) durchgeführt. Im Mittel konnten Ernährungstagebücher an 15 ± 1 Tagen mit Hilfe des Computerprogramms DGE-PC ausgewertet werden.

Ergebnisse: Von Baseline zum Follow-up verbesserte sich der 2-Stunden Blutzucker im oralen Glukosetoleranztest von 127 ± 3 auf 115 ± 3 mg/dl (p < 0.001), der BMI nahm von 30.3 ± 0.6 auf 29.4 ± 0.5 kg/m² ab (p < 0.001), was einer Gewichtsabnahme um 2.7 ± 0.5 % entspricht. 48 % der Probanden konnten den Gesamtfettanteil der Nahrung, 19 % den Anteil der gesättigten Fettsäuren in den Zielbereich senken. Den Anteil der Ballaststoffe konnten 48 % der Probanden über 15g/1000kcal steigern. Dieser Ballaststoffanteil war mit der Gewichtsabnahme assoziiert (r = -0.22, p = 0.026), hingegen zeigte die Fettaufnahme keinen Zusammenhang mit der Gewichtsentwicklung.

Schlussfolgerung: Zusammengefasst führt die Lebensstilintervention in der gesamten Gruppe im Mittel zu einer Körpergewichtsreduktion und zu einer Verbesserung des postprandialen Blutzuckers, obwohl weniger als die Hälfte der Probanden die jeweiligen Ernährungsziele erreichen. Ein höherer Ballaststoffanteil der Nahrung scheint mit stärkerer Gewichtsabnahme assoziiert zu sein.

P-127

Ärztlich geleitetes ambulantes Adipositas-Therapie-Programm für adipöse Kinder und Jugendliche (T. O. M.)

* Chen-Stute A.⁽¹⁾, Faupel U.⁽¹⁾, Klytta K.⁽¹⁾, Löll I.⁽¹⁾, Hauner H.⁽²⁾

⁽¹⁾ Bethesda Krankenhaus, Adipositas-Zentrum, Duisburg, ⁽²⁾ TU München, Else-Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, München

Fragestellung: Lebensstiländerung durch Langzeittherapie?

Material und Methoden: T. O. M., eine interdisz., ärztl. gel. Behandlung über 3 Jahre, zielt auf eine Ernährungs- und Verhaltensänderung durch Oekotrophologen/Psychologen mit 3 x

Sport/Woche. Es wird eine Senkung des Risikoprofils angestrebt, eine Gewichtsreduzierung, Steigerung des Ausdauervermögens, Verbesserung des Körpergefühls und Eigenverantwortung. Eltern und Kinder haben getrennt 1 x wöchentlich parallele Gruppensitzungen für Ernährungsberatung, Verhaltenstherapie und Kochnachmittage im 1. Jahr. Das 2. Jahr mit monatlichen Treffen dient der Stabilisierung, das 3. Jahr der Langzeitkontrolle.

Ergebnisse: Von 203 seit 1997 therapierten Kindern haben 97 % das 1., 80 % das 2. und 75 % das 3. Jahr vollendet. Die Beteiligung der Kinder und Eltern in der Gruppe liegt bei 80–92 %, das Sportinteresse der Kinder ist mit 80 % hoch. Der BMI-SDS der Mädchen ist von 2,6 ± 0,5 kg/m² auf 2,0 ± 0,6 kg/m², der der Jungen von 2,6 ± 0,4 kg/m² auf 2,2 ± 0,7 kg/m² innerhalb der 3 Jahre gesunken. Mehr als 15 % BMI-SDS-Verbesserung erreichten 49 %, zwischen 5–15 % gelang 34 % und nur 5 % erzielten 17 % aller Kinder. Zu Beginn der Therapie hatten 25 % aller Kinder pathologische Cholesterinwerte, 37 % erhöhte Triglyceride, 11 % niedrige HDL-Werte und 48 % hohes LDL. Nach 3 Jahren fanden wir 1 % erhöhte Cholesterin-, 6 % Triglycerid-, 9 % LDL- und nur noch 5 % niedrige HDL-Werte. Ebenso verhielten sich Transaminasen und Gamma GT. Unter den 203 Kindern hatten bereits 3,8 % eine gestörte Glukosetoleranz und 5,5 % manifesten Diabetes im OGTT und HbA_{1c} > 6 %, 2 Kinder bekamen Metformin. Nach 3 Jahren sank die Zahl auf 0,8 %, d. h. eine Manifestation des Diabetes mellitus konnte verhindert werden, Metformin wurde abgesetzt. Die nach 1 Jahr kontrollierte Spiroergometrie zeigte eine Verbesserung um ca. 20 %.

Schlussfolgerung: Die multimodale Therapie adipöser Kinder bewirkte eine Lebensstiländerung, Senkung der individuellen Risikoparameter, Adipositas assoziierter Erkrankungen, höhere Alltagsbeweglichkeit und Selbstmanagement.

P-128

Einfluss einer Diät mit Balantose™ auf Insulinresistenz, Blutfette und Körpergewicht: Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten cross-over-Studie mit adipösen Personen mit hohem Risiko für Typ-2-Diabetes

* Rave K.⁽¹⁾, Dellweg S.⁽¹⁾, Hövelmann U.⁽¹⁾, Heise T.⁽¹⁾, tom Dieck H.⁽²⁾

⁽¹⁾ Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, ⁽²⁾ Degussa Food Ingredients GmbH, Freising

Personen mit Adipositas und erhöhtem Nüchtern-Blutzucker (NBZ) haben ein hohes Risiko, Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Dieses Risiko kann durch eine ballaststoffreiche Diät gesenkt werden. Balantose™ (B, Degussa Food Ingredients GmbH) ist ein diätetisches Nahrungsmittel auf Basis von stärkerreduziertem Weizenvollkorn mit hohem Ballaststoffgehalt.

Wir verglichen die Wirkung von B mit der eines kommerziellen nährstoffreichen Mahlzeitenersatzproduktes (ME) auf Körpergewicht, NBZ, Insulinresistenz (IR) und Blutfettwerte in einer kontrollierten cross-over-Studie mit 36 Teilnehmern mit erhöhtem Körpergewicht (BMI > 29 < 40 kg/m²) und erhöhtem NBZ (> 110 < 126 mg/dl). In randomisierter Reihenfolge führten die Teilnehmer zweimal eine 4 Wochen dauernde Diät mit B oder ME durch, wobei eine 2-wöchige wash-out-Phase zwischen den Diäten lag. Pro Tag sollten mindestens 2 Mahlzeiten (bevorzugt Frühstück und Abendessen) durch B oder ME ersetzt werden mit einer angestrebten Tagesmenge von ca. 200 g. Eine Gesamtenergiezufuhr von 1700 kcal sollte nicht überschritten werden.

Einunddreißig Teilnehmer (Alter 51 ± 13 Jahre, BMI $33,9 \pm 2,7$ kg/m², N-BZ 116 ± 5 mg/dl; Mittelwert \pm SD) beendeten die Studie. Sowohl nach der Diät mit B als auch nach Diät mit ME kam es zu einem signifikanten (ANOVA) Abfall von Körpergewicht ($-2,5 \pm 2,0$ vs. $-3,2 \pm 1,6$ kg), N-BZ (-8 ± 9 vs. -9 ± 14 mg/dl), Cholesterin (-20 ± 26 vs. -21 ± 25 mg/dl), LDL-Cholesterin (-17 ± 22 vs. -17 ± 19 mg/dl) und Triglyceriden (-29 ± 17 vs. -25 ± 13 mg/dl) mit einhergehender Verbesserung des HOMA-IR Wertes ($-0,7 \pm 1,2$ vs. $-1,1 \pm 2,3$).

Unter Berücksichtigung der Gewichtsabnahme (CO-ANOVA), war der Abfall des NBZ und der Anstieg des HOMA-IR-Wertes lediglich für B, nicht jedoch für ME statistisch signifikant. Dieses Ergebnis belegt eine Wirkung von B auf den N-BZ und die IR, die unabhängig von der erzielten Gewichtsabnahme ist.

Aufgrund dieser Ergebnisse schließen wir, dass eine Diät mit B die metabolischen Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes günstig beeinflusst und dazu beitragen kann, das Risiko einer Manifestation von Diabetes zu verringern.

P-129

Bestimmung des glykämischen Index verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Yoghurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glukose Monitoring System (CGMS™)

* Chlup R.⁽¹⁾, Jelenová D.⁽²⁾, Chlupová K.⁽¹⁾, Šudentová H.⁽¹⁾, Bartek J.⁽³⁾, Sečkař P.⁽⁴⁾, Zapletalová J.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Palacký Universität, Institut für Physiologie, Olomouc, ⁽²⁾ Palacký Universität, Institut für Pathophysiologie, Olomouc, ⁽³⁾ Palacký Universität, Institut für medizinische Biochemie, Olomouc, ⁽⁴⁾ Universitätskrankenhaus, Abteilung für Gesundheitsversicherung, Olomouc, ⁽⁵⁾ Palacký Universität, Abteilung für Biometrie und Statistik, Olomouc

Die hyperglykämisierende Auswirkung von Nahrungsmitteln im Vergleich zu Glukose wurde durch Bestimmung des glykämischen Index (GI) charakterisiert. Der GI wird konventionell aus den Flächen unter der von 7 Werten (nüchtern und 15, 30, 45, 60, 90, 120 min nach dem Essen) der kapillaren P-Glukose dargestellten Kurve und den Ausgangswerten ausgerechnet. Ziel dieser Studie war es, eine zur GI-Bestimmung bisher noch nicht beschriebene Methode auf ihre praktische Anwendbarkeit zu überprüfen.

Fragestellung: Wie groß sind die Werte und die Variabilität des mit dem CGMS™ bestimmten GI für Glukose, Bitterschokolade und Yoghurt?

Methodik: Bei 20 stoffwechselgesunden Probanden (Alter 21–31 Jahre, 6 Männer, 14 Frauen, geschult in der Bedienung des CGMS™ (Medtronic MiniMed), Glukometer Advance™ (Hypoguard) und in der Führung des von der Ethikkommission bestätigten Protokolls) wurde der CGMS™-Sensor subkutan in das Gesäß inseriert. Im Laufe einer Woche wurden jeweils 3mal in zweitägigen Abständen die obigen je 50 g Kohlenhydrate enthaltenden Nahrungsmittel getestet. Für jede Mahlzeit wurde die Fläche unter der Glykämiekurve (IAUC) von 25 der in 5-min.-Intervallen gespeicherten CGMS-Glukosekonzentrationen ausgerechnet und für jede Person ein mittlerer Nahrungsmittelbezogener GI bestimmt. Die Unterschiede zwischen den getesteten Nahrungsmittelgruppen wurden per Multiple Comparisons (LSD Tests) und ANOVA bestimmt.

Ergebnisse: Zur Bestimmung des GI wurden insgesamt 173 Tests ausgewertet: mit Glukose 59 Tests, mit Schokolade 58 Tests

und mit Yoghurt 57 Tests, je in 20 Probanden. S.

Min/Max/Median/Mean/SD

Glukose 100/100/100/100 /,00

Schoko 8,8/80,7/38,7/44,0*/21,7

Yoghurt 12,8/94,5/32,3/38,1*/21,2

* $p < 0,05$ gegenüber Glukose

Schlussfolgerungen: Mit dem CGMS™ kann der GI einfacher als mit konventionellen Methoden bestimmt werden. Weitere Studien sind notwendig.

P-130

Postprandialer Anstieg der Triglyceriden bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie ohne Niereninsuffizienz

* Stylianou A.⁽¹⁾, Tentolouris N.⁽¹⁾, Perrea D.⁽¹⁾, Tselepis A. D.⁽²⁾, Lourida E.⁽²⁾, Kitsou E.⁽¹⁾, Katsilambros N.⁽¹⁾

⁽¹⁾ 1st Department of Propaedeutic Medicine, Athens University Medical School, Internal Medicine, Ag.Thoma 17, Athens, Greece, ⁽²⁾ University of Ioannina, Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry, Ioannina, Greece

Fragestellung: Die Mikroalbuminurie (MA) ist bei Diabetikern ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose. Die postprandiale (pp) Hypertriglyceridämie ist auch mit Atheroskleroseentwicklung sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern assoziiert. Der Effekt jedoch von MA auf pp Triglyceridämie ist bisher nicht so weit studiert. In dieser Studie untersuchen wir die pp Triglyceridämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-Mellitus (T2DM) und MA im Vergleich zu Diabetikern ohne MA.

Material und Methoden: Untersucht wurden insgesamt 64 Patienten (Alter $62,2 \pm 7,2$ Jahre) mit T2DM, 30 mit und 34 ohne MA. Nach 12–14 Stunden Fasten wurde bei den Probanden ein standardisierter oraler Fettbelastungstest entsprechend einer gemischten fettreichen Mahlzeit (783 kcal: 51,6 % Fett, 27,5 % Kohlenhydrate, 20 % Eiweiß) durchgeführt. Es wurden nüchtern und zu den Zeitpunkten 2 h, 4 h und 6 h postprandial Triglyceride (TG), Glukose, Insulin, Fibrinogen, Cholesterin, HDL, LDL und freie Fettsäure (FFS) gemessen. Diese wurden als die Fläche unter den entsprechenden Kurven (area under the curve, AUC) quantifiziert. Die Insulinresistenz (IR) wurde nach dem HOMA-Modell berechnet. Mikroalbuminurie (2 von 3 Messungen über 30 mg Albuminurie/24 h) wurde mit RIA bestimmt. Patienten mit Niereninsuffizienz wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Patienten mit MA zeigten fast 3,5fache höhere pp Steigerung der Triglyceriden verglichen mit Patienten ohne MA (Mittelwert \pm SD): $232,4 \pm 28,3$ vs. $69,3 \pm 12,7$ mgXh/dl, $p < 0,0001$. Weiterhin trat die pp Triglyceridsteigerung früh auf und blieb während der ganzen Studie hoch. Es wurden keine signifikante Unterschiede in den anderen Plasmalipiden und Glukose zwischen den beiden Gruppen bemerkt. Erwartungsgemäß war die IR bei Diabetikern mit MA signifikant höhere (M-Wert: $6,1$ vs $2,5$, $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Patienten mit T2DM und MA weisen eine frühzeitige und prolongierte Steigerung der totalen Triglyceriden auf. Diese Beobachtung wird zum ersten Mal beschrieben und kann zum Teil das hohe kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten erklären.

P-131

Ernährung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 – eine strukturierte Befragung von nicht selektierten Patienten einer Hochschulambulanz (FSU Jena) 2004

* Kloos C.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾, Weimer D.⁽²⁾

⁽¹⁾Klinik für Innere Medizin III der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Endokrinologie und Stoffwechsel, Jena, ⁽²⁾Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Fragestellung: Über die Ernähr. von Pat. mit Diab. mell. und Insulinther. im klin. Alltag ist wenig bekannt. Wir gingen der Frage nach, ob best. Formen der Ernähr. vorherrschen und den HbA_{1c} beeinflussen.

Material und Methoden: 55 unselekt. Pat. mit Diab. mell. Typ 1 (34 männl., 21 weibl., Alter 47,3 ± 14,0 J., Diab.dauer 17,7 ± 12,4 J., BMI 26,9 ± 4,3 kg/m², HbA_{1c} 8,03 ± 1,1 %, erwerbstätig 49,1 %, erwerbslos 50,9 %) einer Hochschulambulanz, die sich planmäßig zur Behandl. vorstellten, wurden konsekutiv mit einem Fragebogen, im Interview, zur Ernähr. befragt. Alle hatten an einem strukt. Progr. für Insulinther. teilgenommen.

Ergebnisse: Die Mahlzeitenanzahl ist in der Wo. (W) 4,5 ± 1,1, am Wo.ende (WE) 4,3 ± 1,0, wobei am WE meist das 2. Frühstück (2F) eingespart wird. Hauptmahlz. (HM) werden fast immer eingehalten (W/WE in %: Frühstück (F) 98,2/96,4, 2F 34,5/18,2, Mittagessen (M) 98,2/96,4, Nachmittagsmahlzeit (N) 74,6/74,5, Abendessen (A) 100/100, 2A 41,8/40). ZM machen 80 % (n = 44), davon 93,2 % N, 52,3 % 2A, 43,2 % (W) und 23,8 % (WE) 2F. Pat. mit ZM sind tendenz. älter, dünner, der HbA_{1c} besser (ZM/keine ZM: 48,2 ± 14,1/43,8 ± 13,5 J., BMI 26,6 ± 3,4/28,0 ± 7,0 kg/m²), 7,94 ± 1,1/8,36 ± 1,2 %). Kein Pat. leidet unter Ein- o. Nichteinn. von ZM (ZM/keine ZM: zufr.: 90,9/72,7 %; leide dar.: 0/0 %; macht nichts aus: 9,1/27,3 %). Die Essenszeiten variieren wenig (W/WE Std./min. F 7.40 ± 56/8.33 ± 62; 2F 9.54 ± 56/9.50 ± 52; M 12.12 ± 44/12.28 ± 41; N 14.59 ± 56/15.18 ± 31; A 18.38 ± 56/18.39 ± 31; 2A 21.01 ± 55/21.10 ± 53). Die Kohlenhydrate (KE) pro Tag sind 13,7 ± 4,2 und verteilen sich fast gleich über den Tag (F 3,1 ± 1,23; 2F 1,9 ± 1,45; M 4,0 ± 1,03; N 2,0 ± 0,89; A 3,9 ± 1,45; 2A 1,2 ± 0,63). Män. essen mehr KE als Fr., v. a. zu 2F und M (Män./Fr.: 15,1 ± 4,84/11,8 ± 1,88, p < 0,05; 2F 2,3 ± 1,62/1 ± 0, p < 0,05; M 4,3 ± 1,16/3,6 ± 0,67, p < 0,05).

Schlussfolgerung: Die Ernähr. ist sehr konst., die meisten damit zufried. Auch unter intensiv. Ther. mit der Mögl. hoher Flexib. variieren die Pat. KE-Zusammensetzung und -zeitpunkt kaum. Die Bedeutung der Flexib. für die Therapie wird evtl. überschätzt. Bei Einstellung auf Insulinther. sollte die bisher. Ernähr. stärker einbez. werden.

P-132

Entwicklung und Evaluation eines telemedizinischen Betreuungsmodells für Kinder und Jugendliche mit Übergewicht und Adipositas (TeleAdi)*

* Schiel R.⁽¹⁾, Radón S.⁽¹⁾, Schilling U.⁽¹⁾

⁽¹⁾Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Seeheilbad Heringsdorf

Fragestellung: Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in den Industrieländern nimmt kontinuierlich zu. Derzeit sind

10–20 % der Schulkinder betroffen. Bei bis zu 50 % bestehen Risikofaktoren für Stoffwechsel- und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen. Ziel des Projektes TeleAdi ist die Entwicklung und Evaluation eines Langzeitbetreuungsmodells.

Material und Methoden: In der ersten Phase des Projektes wurde für Kinder und Jugendliche mit Übergewicht und Adipositas ein interdisziplinäres strukturiertes Behandlungs- und Schulungsprogramm (SBSP) entwickelt mit theoretischen, praktischen, psychologischen und erlebnispädagogischen Inhalten. Nach seiner Anwendung erfolgt die telemedizinische Nachbetreuung. Dazu werden via E-Mail, SMS oder telefonisch aktuelle Therapiedaten übertragen. Die Daten werden vom Projektarzt analysiert. Je nach Bedarf wird dann die zielgerichtete erneute medizinische, psychologische oder verhaltenstherapeutische Intervention eingeleitet. Eine Evaluation erfolgt nach SBSP sowie in regelmäßigen, halbjährlichen Abständen.

Ergebnisse: Seit 06/2004 haben 48 Patienten (Alter 13,9 ± 2,2 kg/m², 21 Mädchen [44 %]) am SBSP teilgenommen. Während der Teilnahme über 33,0 ± 6,7 Tage wurde eine Reduktion des BMI von 29,8 ± 4,2 auf 27,3 ± 3,8 kg/m² erreicht (p < 0,001). Bis zur ersten Nachuntersuchung wurden 24/26 Patienten (92 %) nachuntersucht. Das Ernährungsverhalten hatte sich bei 21/24 Patienten (88 %), das Bewegungsverhalten bei 16/24 (67 %) verändert. Die Patienten hatten tendenziell weiter an Gewicht abgenommen (BMI 26,2 ± 3,7 kg/m², p = 0,079). Psychologische Probleme während der Nachuntersuchungsphase und gezielte Intervention waren bei 7/24 Patienten (29 %) erforderlich.

Schlussfolgerung: Das Modellprojekt belegt eine hohe Akzeptanz des SBSP und der telemedizinischen Langzeitbetreuung. Gerade die Langzeitbetreuung und Identifikation von Problemfeldern mit gezielter Intervention sind für den dauerhaften Erfolg der Therapie entscheidend.

*TeleAdi wird gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Innoregio-Projektes DISCO

P-133

Prolongierter Effekt von oralem Fett auf die Ghrelin-Spiegel bei insulinresistenten Nicht-Diabetikern

* Otto C.⁽¹⁾, Otto B.⁽²⁾, Huptas S.⁽¹⁾, Heldwein W.⁽²⁾, Parhofer K. G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik 2 – Großhadern, München,

⁽²⁾Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik – Innenstadt, München

Fragestellung: Ghrelin ist ein vom Magen sezerniertes Hormon, das die Nahrungsaufnahme stimuliert. Kohlenhydrat-reiche Mahlzeiten führen über ein bis zwei Stunden zu einem Abfall der Ghrelin-Konzentration im Plasma. Auch nach einer Fettbelastung kommt es akut (in den ersten 2 Std.) zu einem geringen Abfall der Ghrelinkonzentration, jedoch sind bislang keine prolongierten Untersuchungen durchgeführt worden.

Methodik: Zehn übergewichtige, insulinresistente Nicht-Diabetiker mit einer Insulinresistenz (Alter 40 ± 12 Jahre, BMI 33,6 ± 5,2 kg/m², Glukose 109 ± 12 mg/dl, HOMA 5,7 ± 2,6) unterzogen sich einer oralen Fettbelastung (1305 kcal; 87 % Fett, 7 % Kohlenhydrate, 6 % Eiweiß). Die Ghrelinkonzentrationen wur-

den mittels Radioimmunoassay (Phoenix Pharmaceuticals, USA) präprandial sowie 2-stündlich postprandial über 10 Stunden gemessen.

Ergebnisse: Im Vergleich zur präprandialen Konzentration (298 ± 97 pg/ml) sank die Ghrelinkonzentration postprandial signifikant ab (2 Std. 254 ± 54 pg/ml, $p = 0,008$; 4 Std. 275 ± 79 pg/ml, $p = 0,005$). Nach 6 Std. (274 ± 66 pg/ml, $p = 0,093$) und nach 8 Std. (280 ± 82 pg/ml; $p = 0,074$) bestand zumindest noch ein Trend zu niedrigen Konzentrationen, während nach 10 Stunden (309 ± 98 pg/ml, $p = 0,327$) kein signifikanter Unterschied mehr zur Nüchternkonzentration zu beobachten war.

Schlussfolgerungen: Nach Fettbelastung kommt es zu einem signifikanten Abfall der Ghrelinkonzentration, wobei erst nach 10 Stunden das Ausgangsniveau wieder erreicht wird. Möglicherweise zeigen sich im Gegensatz zu einer Kohlenhydrat-Zufuhr die Ghrelinkonzentrationen nach Fettbelastung deshalb prolongiert supprimiert, weil die postprandialen Stoffwechseleränderungen (Hyperlipidämie) nach Fettbelastung länger anhalten als nach Kohlenhydrat-Zufuhr (Hyperglykämie).

P-134

Patienten mit Insulintherapie leiden nicht unter der Einnahme von Zwischenmahlzeiten. Eine Befragung bei insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus

*Weimer D.⁽¹⁾, Kloos C.⁽²⁾, Müller U. A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Ernährungswissenschaften, Jena, ⁽²⁾ Klinik für Innere Medizin III der Friedrich-Schiller-Universität, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Jena

Fragestellung: Ob Zwischenmahlzeiten (ZM) bei insulinbeh. Pat. notwendig sind und ob diese den Stoffwechsel beeinflussen ist kaum untersucht. Wir befragten Pat. einer Hochschulambulanz, ob sie ZM einnehmen und ob sie darunter leiden oder dies wünschen.

Material und Methoden: Von März bis Mai 2004 wurden Pat. mit Diab. Mell. und Ins.therapie konsekutiv und unselektiert mit einem Fragebogen im Interview über Ernährungsgewohnh. und ihre Zufriedenheit durch dieselbe Mitarb. befragt (Diab. mell. Typ 1 $n = 55$, 34 männl., 21 weibl., Alter $47,3 \pm 14,0$ J., Diab.dauer $17,7 \pm 12,4$ J., BMI $26,9 \pm 4,3$ kg/m², HbA_{1c} $8,03 \pm 1,1$ %, Retinopathie 40 %, Neuropathie 36,4 %, Nephropathie 23,1 %, Erwerbstätige 49,1 %, Erwerbslose 50,9 %; Diab. mell. Typ 2 $n = 108$; CIT = 53/MIT = 55, Alter $68,1 \pm 8,1/59,6 \pm 12,0$ J., $p < 0,001$; Diab.dauer $17,0 \pm 10,1/15,6 \pm 8,3$ J., BMI $31,4 \pm 4,4/33,1 \pm 6,2$ kg/m², HbA_{1c} $7,90 \pm 1,1/7,84 \pm 1,1$ %, Retinopathie 43,4/34,5 %, Neuropathie 39,6/34,5 %, Nephropathie 41,5/36,4 %, orale Antidiabetika (Metformin) 13,2/29,1 %, Erwerbstätige 9,4/16,4 %, Erwerbslose 90,6/83,6 %). Alle Pat. stellten sich regulär zur Behandl. vor und alle hatten an einem strukt. Progr. für Ins.therapie teilgenommen.

Ergebnisse: ZM wurden von 80 % der Patienten mit Diab. mell. Typ 1 verzehrt, davon gaben 90,9 % an, ZM gern einzunehmen, 9,1 % machte der Verzehr von ZM nichts aus. Kein Pat. war unzufrieden und litt unter dem Verzehr von ZM. Pat. mit Diab. mell. Typ 2 und CIT nahmen zu 77 % ZM zu sich, wobei 87,5 % der Pat. angaben, zufrieden zu sein und gern zwischendurch zu essen. 12,5 % störte der Verzehr von ZM nicht. Pat. mit Diab.

mell. Typ 2 und MIT nahmen zu 62 % ZM ein. 82,4 % der Pat. waren mit der Einnahme von ZM zufrieden, 14,7 % machte der Verzehr nichts aus, 2,9 % meinten unter der Einnahme von ZM zu leiden.

Schlussfolgerung: Ein Großteil der insulinbeh. Pat. mit Diab. Mell. nimmt regelm. ZM ein und leidet eindeutig nicht unter dem Verzehr zusätzl. Mahlzeiten.

P-135

Ernährung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter konventioneller (CIT) Therapie mit Mischinsulin und intensivierter Therapie (MIT) mit präprandialem Normalinsulin – eine strukturierte Befragung von nicht selektierten Patienten in einer Hochschulambulanz (FSU Jena) 2004

*Kloos C.⁽¹⁾, Weimer D.⁽²⁾, Müller U. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinik für Innere Medizin III der Friedrich-Schiller-Universität, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Jena, ⁽²⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Ernährungswissenschaften, Jena

Fragestellung: Ein wesentl. Grund f. den Erfolg der MIT, die d. CIT weit abgelöst hat, ist der Glaube, daß Pat. wesentl. für eine Mahlz.flexib. und verbess. HbA_{1c} profitieren. Ob dies auch im klin. Alltag zutrifft ist nicht bek.

Material und Methoden: 108 unselekt. Pat. mit Diab. mell. Typ 2 (CIT = 53/MIT = 55, Alter $68,1 \pm 8,1/59,6 \pm 12,0$ J., $p < 0,001$; Diab.dauer $17,0 \pm 10,1/15,6 \pm 8,3$ J., BMI $31,4 \pm 4,4/33,1 \pm 6,2$ kg/m², HbA_{1c} $7,90 \pm 1,1/7,84 \pm 1,1$ %, Erw.stät. 9,4/16,4 %, Erw.lose 90,6/83,6 %) einer Hochschulamb., die sich planmäßig zur Behandl. vorstellt. wurden konsek. nach einem Fragebogen im Interview zu ihrer Ernähr. befragt. Alle Pat. hatten an einem strukt. Progr. für Ins.ther. teilgenom.

Ergebnisse: Die Mahlz.zahl (Zmahl) unt. bd. Therap. ist fast gleich, Hauptmahlz. (HM) werden fast immer eingeh. MIT-Pat. machen signif. wen. 2. Frühst. (2F) u. die Nachm.mahlz. (N) (CIT/MIT in%: Frühst. (F) 100/98,1; 2F 49,1/27,3, $p < 0,05$; Mittagess. (M) 98,1/94,5; N 64,2/49,1, $p < 0,05$; Abendes. (A) 100/100; 2. Abendes. (2A) 34,0/38,2). Zmahl änd. wen. Pat. > 2x/Woche (CIT/MIT: fest 92,5/89,1 %; variab. 7,5/10,9 %), b. Erw.tät. tend. (erw.tät./erw.los: fest: 85,7/91,2 %; variab. 14,3/8,8 %) u. jüng. signif. mehr (< 60/> 60 J.: fest 78,3/96,9 %, $p < 0,05$; variab. 21,7/3,1 %, $p < 0,05$). Pat. mit Zwisch.mahlz. (ZM) sind sign. älter (CIT 69,7/62,6, $p < 0,05$; MIT 62,9/54,2, $p < 0,05$). Unt. CIT leidet kein Pat. wg. ZM, unt. MIT 1 Pat. Ohne ZM leiden 1 Pat. mit CIT u. 3 Pat. mit MIT. Die meist. Pat. sind zufr. (CIT, ZM/keine ZM: zufr. 87,5/75 %; MIT, ZM/keine ZM: zufr.: 82,4/76,2 %). ZM-Pat. aßen tendenz. mehr Kohlenhydr. (KE)/d (CIT ZM/keine ZM: 11,1/8,4 KE; MIT: 13,2/10,2 KE), bei tend. niedr. BMI (CIT ZM/keine ZM: 31,3/31,8 kg/m²; MIT: 32,5/34,1 kg/m² u. schlecht. HbA_{1c} (CIT ZM/keine ZM: 7,92/7,81; MIT 7,90/7,74 %).

Schlussfolgerung: Die Mahlz.einn. ist unt. CIT u. MIT sehr konst. u. änd. sich in versch. Lebenssit. (Alter/Erwerbstät.) nur gering. Auch MIT-Pat. var. die Ern. kaum. Die meisten Pat. sind mit ihrer Ernähr. zufr. Pat. mit ZM hatten kein sign. schlecht. HbA_{1c} oder BMI. Flexib. ist allenf. für erwerbstät., jüng. (< 60 J.) wichtig u. ist üb.schätzt.

P-136**Vorstellung eines Programmkonzepts zur Diabetesprävention – Vorlage für ein Nationales Präventionsprogramm*** Schwarz P.⁽¹⁾, Schwarz J.⁽²⁾, Erfurth M.⁽²⁾, Schulze J.⁽¹⁾⁽¹⁾TU Dresden, Endokrinologie, Dresden, ⁽²⁾TUMAINI Institut, Dresden

Einleitung: Die Prävention des Diabetes ist eine der entscheidenden Herausforderungen in der Diabetologie in der Zukunft und nur mit breit angelegten und einfach strukturierten Programmen zu begegnen. Internationale Studien belegen, dass die Prävention 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 BMGS 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 TUMAINI Präventionsprogramm (TPP). 1176 gesunde Probanden (1 = sehr gut/hilfreich bis 5 = nicht einverstanden/hilfreich) mit einer Diabetes-Familienanamnese wurden zur Einschätzung (A: allgemei-

ne Bewertung, B: Belastung, C: Praktikabilität, D: Auswirkung auf die Motivation, E: Betreuungszufriedenheit) des Programmkonzeptes sowie eines positiven Feedback-Systems befragt.

Ergebnisse: Das TPP basiert auf Gruppenschulungen und gliedert sich in drei Programmschritte: 1. Identifikation der Risikopersonen, 2. Schulung zur Diabetesprävention und 3. kontinuierliche Weiterbetreuung und Evaluation. Integraler Bestandteil des Programmkonzeptes ist eine kontinuierliche Qualitätskontrolle basierend aus Selbstmessung des Blutdrucks, Gewicht und HbA_{1c}. 528 Befragte antworteten. Die Risikoerkennung und das kontinuierliche Risikomonitoring wurden hoch bewertet. Ein Bonussystem zur Diabetesprävention wurde als optimale Motivationsunterstützung gesehen ($p = 0,008$). Insgesamt bewerteten Personen über 60 Jahre ($p = 0,003$) und Personen mit einem BMI > 27 ($p = 0,013$) das Programmkonzept besser.

Schlussfolgerung: Das TPP kann dezentralisiert realisiert werden, basiert auf kleinen Gruppen mit personalisierten Interventionsstrategien, ist einfach zu evaluieren, die Qualität ist kontinuierlich zu kontrollieren. Ein Positives-Feedback-System ist gut geeignet, kontinuierlich unterstützend zu wirken.

Metabolismus und Risikofaktoren des Diabetes

P-137

Untersuchungen zur Praxistauglichkeit des Labormarkers intaktes Proinsulin zur Bestimmung der β -Zellfunktion und Insulinresistenz

* Pfützner A.⁽¹⁾, Schöndorf T.⁽¹⁾, Pfützner A. H.⁽¹⁾, Stute R.⁽²⁾, Schneider M.⁽¹⁾, Löbig M.⁽¹⁾, Yang J. W.⁽³⁾, Mistry J.⁽³⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾IKFE Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾Labor Latza, St. Ingbert, ⁽³⁾Linco Research, St. Charles, MO

Fragestellung: Das Vorliegen einer Insulinresistenz bei gleichzeitiger β -Zell-Dysfunktion ist ein wichtiges Kriterium für die Therapiewahl bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Seit der Entwicklung neuer spezifischer Immunoassays ist der Labormarker „intaktes Proinsulin“ zur Klärung dieser Fragestellung prinzipiell geeignet. Ziel unserer Untersuchungen war die Tauglichkeit des Analyten für die Routinediagnostik in der Hausarztpraxis.

Material und Methoden: Untersucht wurde die Stabilität von intaktem Proinsulin in verschiedenen Blutproben bei Lagerung bei 22 °C ohne Zentrifugation. Heparin-Plasma, EDTA-Plasma und Serum mit und ohne Aprotininzusatz wurde frisch bei 10 Patienten abgenommen. Die Proben wurden nach Lagerung bei 22 °C ohne Zentrifugation zu den Zeitpunkten 0, 4, 8, 24 und 48 h bestimmt. Hierdurch sollten die realen Bedingungen bei Blutabnahmen in der Praxis bis zur Laborbestimmung nachgeahmt werden. Die Messung des intakten Proinsulins wurde mit zwei Immunoassays (Linco intact Proinsulin ELISA sowie MLT Chemilumineszenz Test) durchgeführt.

Ergebnisse: Bei hervorragender Übereinstimmung zwischen den beiden Testverfahren zeigte sich intaktes Proinsulin als stabil bei 22 °C über 2 Tage in der EDTA und Heparinprobe (z. B. EDTA: 0 h: 19 ± 6 pmol/l, 24 h: 21 ± 6 pmol/l, 48 h: 19 ± 7 pmol/l). Im Serum mit und ohne Aprotinin fielen die Werte innerhalb von 8 h bereits um über 20 % ab. Bei sofortiger Zentrifugation und Lagerung von Serumproben bei -18 °C war intaktes Proinsulin jedoch mindestens für 12 Monate stabil.

Schlussfolgerung: Bei Abnahme von Plasmaproben ist intaktes Proinsulin unter Routinebedingungen ausreichend stabil, um mit anderen Routineparametern prozessiert zu werden. Da EDTA-Plasma routinemäßig bei der Bestimmung des HbA_{1c} -Wertes verwendet wird, kann empfohlen werden, die intakt-Proinsulin-Bestimmung im Labor aus der gleichen Probe durchführen zu lassen. Diese Stabilität sowie die Tatsache, dass jetzt ein valider ELISA-Test verfügbar ist, wird bei der weiteren Verbreitung und beim Einsatz des Markers für die Insulinresistenzbestimmung in der Laborroutine hilfreich sein.

P-138

Welche Faktoren führen zur Gewichtszunahme bei jungen Patienten mit Typ-1-Diabetes? Eine longitudinale Analyse an 15 317 Patienten der DPV-Wiss-Datenbank

* Holl R.⁽¹⁾, Dost A.⁽²⁾, Grabert M.⁽¹⁾, Klinkert C.⁽³⁾, Knerr I.⁽⁴⁾, Lepler R.⁽⁵⁾, Oeverink R.⁽⁶⁾, Rami B.⁽⁷⁾, Reinehr T.⁽⁸⁾, Rosenbauer J.⁽⁹⁾, Stachow R.⁽¹⁰⁾, Wabitsch M.⁽¹¹⁾, Wolf J.⁽¹²⁾

⁽¹⁾Universität Ulm, ZIBMT, Ulm, ⁽²⁾Universität Giessen, Pädiatrie, Giessen, ⁽³⁾Herz- und Diabeteszentrum, päd. Diabetologie, Bad Oeynhausen, ⁽⁴⁾Universität Erlangen, Kinderklinik, Erlangen, ⁽⁵⁾Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg, ⁽⁶⁾Kinderklinik, Oldenburg, ⁽⁷⁾Universitätskinderklinik, Wien, ⁽⁸⁾Universität Witten-Herdecke, Kinderklinik, Datteln, ⁽⁹⁾Deutsches Diabetes Zentrum, Epidemiologie, Düsseldorf, ⁽¹⁰⁾Kinder-Rehaklinik, Sylt, Westerland, ⁽¹¹⁾Universität, Kinderklinik, Ulm, ⁽¹²⁾Kinderklinik, Paderborn

Fragestellung: Im Verlauf des Diabetes nehmen Patienten mit Typ-1-Diabetes an Gewicht zu. Die Ursachen hierfür werden kontrovers diskutiert. Anhand einer großen, multizentrischen Datenbank wurden Einflussfaktoren auf die Gewichtszunahme prospektiv untersucht.

Material und Methoden: Aus der DPV-Wiss-Datenbank (Stand September 2004) wurden 15 317 Patienten mit Typ-1-Diabetes ausgewählt, die über mindestens 1 Jahr untersucht und maximal 25 Jahre alt waren (mittleres Manifestationsalter: 8 Jahre, 52 % männlich). Prädiktoren auf die Gewichtszunahme wurden 1–2 Jahre vor der aktuellsten Untersuchung ausgewertet. Die Referenzwerte der AG Adipositas im Kindesalter wurden verwendet.

Ergebnisse: Im Mittel nahm der BMI der Patienten während des Beobachtungszeitraums von 1.4 Jahren um 0.6 SD zu. Signifikante Prädiktoren einer Zunahme des BMI waren höheres Alter ($p < 0.01$), eine kürzere Diabetesdauer ($p < 0.0001$), weibliches Geschlecht, eine höhere Insulindosis pro kg Körpergewicht, Nichtrauchen sowie ein erhöhter HbA_{1c} -Wert (alle $p < 0.0001$). Die Anzahl täglicher Insulininjektionen, die Verwendung von kurzwirkenden oder langwirkenden Analoginsulinen oder der Einsatz einer Insulinpumpe zeigten dagegen keine signifikante Assoziation zur BMI-Zunahme. Bei präpubertären Patienten (Alter < 11 Jahre) waren lediglich Alter, Diabetesdauer, weibliches Geschlecht und Stoffwechseleinstellung signifikante Prädiktoren der BMI-Zunahme. In der Pubertät (Alter 11–16 Jahre) zeigten zusätzlich die Insulindosis pro kg Körpergewicht und der Raucherstatus einen signifikanten Einfluss, während bei Patienten nach der Pubertät (Alter > 16 Jahre) die Diabetesdauer, der Raucherstatus und die Stoffwechseleinstellung signifikant mit der BMI-Zunahme assoziiert waren.

Schlussfolgerung: Demographische Variable wie Alter, Geschlecht und Diabetesdauer bestimmten neben Stoffwechseleinstellung und Insulindosis das Ausmaß der Gewichtszunahme von Patienten mit Typ-1-Diabetes unter Therapie. Die Art des verwendeten Insulins und das Therapieschema haben dagegen keinen signifikanten Einfluss.

P-139

Eine Erhöhung des hsCRP ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit dem Ausmaß der β -Zelldysfunktion, nicht jedoch mit der Diabetesdauer assoziiert

* Pfützer A.⁽¹⁾, Standl E.⁽²⁾, Strotmann H.-J.⁽³⁾, Hohberg C.⁽¹⁾, Pahler S.⁽¹⁾, Lübben G.⁽⁴⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ IKFE Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾ Universitätsklinik, Diabetologie, München-Schwabing, ⁽³⁾ IKFE Rotenburg, Rotenburg, ⁽⁴⁾ Takeda Pharma GmbH, Aachen

Fragestellung: Das hsCRP gilt als kardiovaskulärer Risikomarker und als hinweisgebend für die endotheliale Inflammation. Die vorliegende Analyse wurde durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen hsCRP-Spiegeln, der Insulinresistenz, der β -Zelldysfunktion und der Prävalenz makrovaskulärer Komplikationen (Schlaganfall, Infarkt, KHK oder AVK) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu untersuchen.

Material und Methoden: Die Daten von 4270 nicht insulin-behandelten Patienten der IRIS-II-Studie wurden für die Analyse verwendet (2124 Frauen, 2146 Männer, Alter (MW \pm SD): 64 ± 11 Jahre, BMI: $30,1 \pm 5,5$ kg/m², Diabetesdauer: $5,5 \pm 5,6$ Jahre, HbA_{1c}: $6,8 \pm 1,3$ %). Die Insulinresistenz wurde anhand des HOMA-Score und die β -Zellfunktion anhand der intakten Proinsulinwerte (iPi) beurteilt. Die hsCRP-Werte wurden vor der Analyse BMI-adjustiert.

Ergebnisse: Eine Insulinsensitivität mit normaler β -Zellfunktion (iPi < 10 pmol/l) fand sich bei 1024 Patienten (Gruppe A, 24 %, hsCRP: $3,8 \pm 6,9$ mg/l) während 105 HOMA-sensitive Patienten erhöhte Proinsulinwerte zeigten (Gruppe B, 2,4 %, hsCRP: $3,6 \pm 4,7$ mg/l). Eine Insulinresistenz mit iPi < 10 pmol/l hatten 1658 Patienten (Gruppe C, 38,8 %, hsCRP: $5,8 \pm 12,5$ mg/l ($p < 0001$ vs. A)), und bei 1465 Patienten lag eine Insulinresistenz mit iPi > 10 pmol/l vor (Gruppe D, 34,3 %, hsCRP: $7,5 \pm 15,8$ mg/l ($p < 0,001$ vs. Gruppe A-C)). Die Auswertung der hsCRP-Risikobereiche in den Gruppen ergab eine klare Verschiebung zu höherem Risiko von Gruppe A nach Gruppe D (z. B. niedrigste Risikogruppe (0–1 mg/l) Gr.A: 30 %, Gr.D: 13 %; höchste Risikogruppe (3–10 mg/l) Gr.A: 27 %, Gr.D: 38 %). Die Verschlechterung von Insulinresistenz und β -Zell-Dysfunktion war mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil sowie einer erhöhten Prävalenz makrovaskulärer Komplikationen (z. B. A: 25 % vs. D: 33 %: $p < 0,001$) verbunden. In allen Gruppen befanden sich die mittleren hsCRP-Werte im höchsten Risikobereich (> 3 mg/l).

Schlussfolgerung: Das hsCRP als inflammatorischer Marker korreliert beim Typ-2-Diabetes mit der Insulinresistenz, dem Grad der β -Zelldysfunktion und der Prävalenz makrovaskulärer Komplikationen.

P-140

Interleukin-18 als Risikofaktor für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes – Ergebnisse der MONICA/KORA Augsburg Fall-Kohorten-Studie 1984–2002

* Herder C.⁽¹⁾, Kolb H.⁽¹⁾, Baumert J.⁽²⁾, Koenig W.⁽³⁾, Meisinger C.⁽²⁾, Martin S.⁽¹⁾, Illig T.⁽²⁾, Chambless L.⁽⁴⁾, Thorand B.⁽²⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf, ⁽²⁾ GSF, Institut für Epidemiologie, Neuherberg, ⁽³⁾ Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin II, Ulm, ⁽⁴⁾ University of North Carolina at Chapel Hill, School of Public Health, Chapel Hill (U.S.A.)

Fragestellung: Interleukin-18 (IL-18) ist ein wichtiger Mediator der angeborenen Immunität und potentieller Risikofaktor für die Entstehung koronarer Herzerkrankungen. IL-18 wird zudem von Fettzellen sezerniert, und systemische IL-18-Spiegel sind bei Adipositas erhöht. Diese Studie soll zeigen, ob IL-18-Spiegel im Serum die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (T2D) vorhersagen.

Material und Methoden: Basierend auf den Daten von 7936 erwachsenen Personen, die zwischen 1984 und 1995 an mindestens einer der MONICA/KORA Augsburg Surveys teilgenommen haben, wurde eine Fall-Kohorten-Studie durchgeführt. Es wurden alle inzidenten T2D-Fälle erfaßt, die bis zum 31. 12. 2002 diagnostiziert wurden. Entzündungsmarker wurden in 527 Fällen mit inzidentem T2D sowie in 1698 nicht-diabetischen Personen gemessen. Die Assoziation von Entzündungsmarkern und inzidentem T2D wurde mit Cox-Proportional-Hazards-Modellen geprüft.

Ergebnisse: Männer und Frauen, die zu Beginn der Studie erhöhte IL-18-Konzentrationen im Serum aufwiesen, besaßen nach Adjustierung für Alter, Survey, Body Mass Index, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Maß für körperliche Aktivität, systolischen Blutdruck, Verhältnis Gesamt-/HDL-Cholesterin und Diabetesstatus der Eltern ein signifikant erhöhtes T2D-Risiko. Der Vergleich des dritten mit dem ersten IL-18-Tertil ergab Hazard Ratios und 95 % Konfidenzintervalle von 1,47 (1,05–2,05) für Männer und 1,93 (1,26–3,00) für Frauen.

Schlussfolgerung: Erhöhte IL-18-Konzentrationen in der Zirkulation haben einen prädiktiven Wert für die Entstehung eines T2D, so daß IL-18 möglicherweise als Risikofaktor in der Pathogenese des T2D anzusehen ist.

P-141

Hat der Glukagonspiegel nüchtern und postprandial Einfluss auf die Fibrinolyse in verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz

* Henkel E.⁽¹⁾, Menschikowski M.⁽²⁾, Siegert G.⁽²⁾, Köhler C.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ GWT, Zentrum für Klinische Studien, Dresden, ⁽²⁾ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Zentrallabor, Dresden

Fragestellung: PAI-1 gilt als Indikator der Fibrinolyse und ist mit Komponenten des Metabolischen Syndroms assoziiert. Glukagon spielt eine wichtige Rolle in der Ausprägung der postprandialen (pp) Hyperglykämie. Über die Beziehungen zwischen PAI-1 und Glukagon in verschiedenen Glukosetoleranzstadien ist wenig bekannt.

Das Ziel war, die pp Verläufe von Glukagon und PAI-1 und deren Beziehungen bei Personen mit Typ-2-Diabetes (T2DM), gestörter Glukosetoleranz (IGT) und normaler Glukosetoleranz (NGT) zu untersuchen.

Material und Methoden: Zu dem Lipid-Glukosebelastungstest wurden Männer mit BMI < 35 kg/m² eingeladen. Bei den 27 Patienten mit T2DM, 15 Probanden mit IGT und 22 mit NGT wurden Parameter der Insulin-Glukose-Homöostase (IGH) sowie FFS und Triglyzeride (TG) nüchtern, 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, 30 Min und 4 h pp wurde PAI-1 ermittelt, basal, 30 Min und 4 h pp – Glukagon. Die Insulinresistenz (IR) wurde nach dem HOMA-Modell berechnet.

Ergebnisse: Der basale PAI-1-Wert lag bei Diabetikern höher als in NGT (p = 0,01). Die pp PAI-1-Konzentrationen unterschieden sich in den Studiengruppen nicht signifikant. Die pp Glukagonämie (AUC_{2h}) war signifikant höher in IGT und T2DM vs. NGT (p < 0,05). Signifikante Korrelationen wurden zwischen den entsprechenden PAI-1 und den Glukagon-Werten basal (r = 0,408; p = 0,001), 30 Min (r = 0,317; p = 0,017) und 4 h pp (r = 0,324; p = 0,016) ermittelt, die auch nach der Adjustierung für BMI bestanden. Sowohl PAI-1_{basal} (r = 0,689; p = 0,001) als auch AUC_{2h}-Glukagon (r = 0,354; p = 0,02) waren mit der IR assoziiert. In der Multivariatanalyse mit pp Verläufen von IGH-Parametern, TG und FFS als abhängigen Variablen, erwies sich IR als die wichtigste PAI-1-Determinante.

Schlussfolgerung: Es wurden enge Beziehungen zwischen PAI-1 und Glukagon basal und in der pp Phase gefunden. Es konnte jedoch kein unabhängiger Effekt vom Glukagon basal und pp auf die Fibrinolyse nachgewiesen werden.

P-142

Adiponektin und intaktes Proinsulin – Biochemische Marker zur Beurteilung einer Insulinresistenz und des Arteriosklerosisrisikos bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

* Hohberg C.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾, Weber M.⁽²⁾, Forst T.⁽¹⁾, Konrad T.⁽³⁾, Lübgen G.⁽⁴⁾
⁽¹⁾Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾Johannes Gutenberg Universität, Endokrinologie und Stoffwechsel, Mainz, ⁽³⁾Institut für Stoffwechselforschung, Frankfurt, ⁽⁴⁾TAKEDA Pharma, Aachen

Störungen der Adipozyten- und Betazellfunktion sind eng mit der Entwicklung einer Insulinresistenz verknüpft. Als biochemische Marker konnten hierbei Adiponektin (Ad) und intaktes Proinsulin (iPI) die metabolischen und vaskulären Effekte der Insulinresistenz weiter aufklären.

In einer prospektiven, randomisierten, parallelen Studie über 6 Monate wurde der Effekt einer PPAR γ -Rezeptor-Stimulation (Pioglitazon 45 mg) mit einer β -Zell-Stimulation (Glimepirid 1–6 mg) auf die metabolische Kontrolle (HbA_{1c}), Insulinresistenz (HOMA-Score), Plasmaspiegel von iPI und Ad sowie die Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis untersucht.

173 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wurden entweder der Pioglitazongruppe (55 Männer, 34 Frauen; Alter 62,2 \pm 8,4 Jahre; Diabetesdauer 89,0 \pm 94,8 Monate; HbA_{1c} 7,5 \pm 0,9 %; MW \pm SD) oder der Glimepiridgruppe (52 Männer, 32 Frauen; Alter 63,0 \pm 7,4 Jahre; Diabetesdauer 82,5 \pm 77,5 Monate; HbA_{1c} 7,4 \pm 0,9 %) zugeordnet. In beiden Gruppen konnte im Verlauf der Studie eine signifikante Verbesserung der metabolischen Kontrolle (HbA_{1c}: Pioglitazon $-0,8 \pm 0,9$ % vs. Glimepirid $-0,6 \pm 0,8$ %; n. s.) erreicht werden. Im Gegensatz hierzu konnte bei allen weiteren Untersuchungsparametern

nur durch PPAR γ -Stimulation, nicht aber durch β -Zell-Stimulation eine signifikante Veränderung gemessen werden (HOMA-Score: $-2,21 \pm 3,40$, p < 0,0001; iPI: $-5,92 \pm 10,04$ pmol/L, p < 0,0001; Ad: $+10,9 \pm 6,3$ μ g/ml, p < 0,0001 und IMT: $-0,033 \pm 0,052$ mm; p < 0,0001). Die Reduktion der IMT korreliert mit einer gesteigerten Insulinsensitivität (r = 0,29, p = 0,0003) sowie reduzierten iPI-Plasmaspiegeln (r = 0,22, p = 0,006), während eine inverse Korrelation zwischen IMT und Ad-Plasmaspiegeln (r = 0,37, p < 0,0001) zu beobachten war.

Adiponektin- und intakte Proinsulinplasmaspiegel können zur Charakterisierung der Adipozyten- und β -Zell-Funktion bei Typ-2-Diabetikern Verwendung finden. Als prädiktive Parameter kann ihnen eine Bedeutung zur Beurteilung einer therapeutischen Intervention als auch zur Abschätzung des vaskulären Risikos zugeordnet werden.

P-143

Eine Verschlechterung der β -Zellsekretion im Glukagontest ist mit einer Erhöhung der basalen intakten Proinsulinwerte assoziiert

* Butzer R.⁽¹⁾, Borchert M.⁽¹⁾, Möller M.⁽¹⁾, Hohberg C.⁽¹⁾, Burchert D.⁽²⁾, Lübgen G.⁽³⁾, Forst T.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾
⁽¹⁾IKFE, Mainz, ⁽²⁾Praxis, Mainz, ⁽³⁾Takeda Pharma, Aachen

Der intravenöse Glukagontest erlaubt die Abschätzung der restlichen β -Zellfunktion bei insulin-behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Korrelation der β -Zellfunktion im Glukagontest mit der basalen Sekretion an C-Peptid (CP) und intaktem Proinsulin (iPi) zu untersuchen. Die Glukagontest-Kohorte umfasste 92 Patienten mit Typ-2-Diabetes (25 Frauen, 67 Männer, Alter (MW \pm SD): 59 \pm 10 Jahre, BMI: 33,2 \pm 5,1 kg/m², Diabetesdauer: 5,4 \pm 3,3 Jahre, HbA_{1c}: 6,9 \pm 1,5 %). Davon führten 39 % eine intensivierte Insulintherapie durch (CT: 15 %, präprandiale Insulintherapie: 20 %, BOT: 26 %). Die intravenöse Gabe von Glukagon führte innerhalb von 6 min zu einem signifikanten Anstieg des C-Peptids (von 886 \pm 492 pmol/l auf 1597 \pm 876 pmol/l, p < 0,001) und der intakten Proinsulinwerte (von 21 \pm 23 pmol/l auf 26 \pm 24 pmol/l, p < 0,001). Der prozentuale Anstieg und die Zusammensetzung des Sekretionsprodukts war unabhängig von der Höhe der basalen C-Peptidwerte. Mit ansteigender basaler Sekretion an intaktem Proinsulin fand sich jedoch eine signifikante Verschlechterung der Zusammensetzung des Sekretionsproduktes nach Glukagon-Stimulation, die sich am Abfall des Δ C-Peptid/ Δ Proinsulin-Quotienten (Δ CP/iPi) darstellen ließ (1. Quartil der basalen iPi-Werte: Δ iPi: 2,1 \pm 1,9 pmol/l, Δ CP/iPi: 238 \pm 110; 2. Quartil: Δ iPi: 4,5 \pm 2,8* pmol/l, Δ CP/iPi: 176 \pm 81*; 3. Quartil: Δ iPi: 6,3 \pm 3,6* pmol/l, Δ CP/iPi: 156 \pm 80*; 4. Quartil: Δ iPi: 13,6 \pm 9,7* pmol/l, Δ CP/iPi: 105 \pm 82*; *: p < 0,001 vs. 1. Quartil). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in unserem Patientenkollektiv eine Verschlechterung der Zusammensetzung des β -Zellsekretionsproduktes nach Glukagon-Stimulation nicht mit der Höhe der basalen C-Peptidwerte, sondern mit der Höhe der basalen intakten Proinsulinwerte assoziiert ist. Dieses Ergebnis unterstreicht die mögliche Bedeutung des intakt-Proinsulin-Nüchternwertes bei der Klassifizierung der β -Zellfunktion von Patienten mit Typ-2-Diabetes.

P-144

Kurzfristiger Verlauf von hsCRP, IL-6, BNP und CD62 p bei hypertensiven Krisen

*Thiele S.⁽¹⁾, Britz A.⁽²⁾, Wallaschofski H.⁽³⁾, Landsiedel L.⁽¹⁾, Lohmann T.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Städt. Krankenhaus Dresden-Neustadt, Medizinische Klinik, Dresden, ⁽²⁾ Städt. Krankenhaus Dresden-Neustadt, Zentrallabor, Dresden, ⁽³⁾ Universität Greifswald, Medizinische Klinik, Abteilung für Endokrinologie, Greifswald

Fragestellung: Bei Erkrankungen im Rahmen des Metabolischen Syndroms ist langfristig eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos mit Markern der akuten Entzündung wie dem hochsensitiven CRP (hsCRP) oder Interleukin 6 (IL-6) assoziiert. Weniger gut bekannt ist der kurzfristige Verlauf dieser Parameter im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation z. B. während einer hypertensiven Krise.

Material und Methoden: Bei 50 Patienten mit hypertensiver Entgleisung (RRsyst > 160 mm Hg u/o diast > 100 mm Hg und akuter Klinik z. B. Angina pectoris oder hypertensive Enzephalopathie) wurden bei stationärer Aufnahme, nach 3–4 Tagen und am 7.–10. Tag hsCRP, IL-6, N-terminales „B-Typ-natriuretisches Peptid“ (BNP) als Marker der akuten kardialen Dekompensation und lösliches p-Selektin (CD62 p) als Marker der Thrombozytenaktivierung bestimmt. Patienten mit CRP-Werten > 20 mg/l als Hinweis auf eine akute Infektion wurden retrospektiv aus der Analyse ausgeschlossen. Die Messungen erfolgten mit ELISAs der Firmen Roche Diagnostics und R&D Systems. Die statistische Analyse im Verlauf erfolgte mit dem T-Test für verbundene Stichproben.

Ergebnisse: Die Patienten hatten durchgängig erhöhte Werte für hsCRP in der 3. und 4. Quartile der Physicians Health Study ohne signifikante Veränderung im Verlauf (2.86 ± 3.11 Tag 0, 2.73 ± 3.29 Tag 3–4, 4.14 ± 6.00 mg/l Tag 7–10). Ebenso zeigte sich keine Veränderung für IL-6 im Krankheitsverlauf. Das BNP war initial deutlich erhöht (317.6 ± 505.3, NB < 93 Männer, < 146 Frauen) und fiel im Verlauf signifikant ab (203.4 ± 461.6 Tag 3–4, p < 0.002, 141.1 ± 210.5 Tag 7–10, p < 0.006 zu Tag 0). Weiterhin zeigte sich ein tendenzieller Anstieg für CD62 p (317.2 ± 245.8 Tag 0, 330.2 ± 259.7 Tag 3–4, 326.4 ± 223.3 ng/ml Tag 7–10).

Schlussfolgerung: Im Rahmen einer hypertensiven Krise kommt es zur akuten kardialen Dekompensation gemessen am Verlauf des BNP (auch dokumentiert in der Echokardiographie), ohne dass sich die kardiovaskulären Risikomarker hsCRP oder IL-6 signifikant im Verlauf änderten. Es zeigte sich eine passagere Aktivierung der Thrombozyten in der hypertensiven Krise gemessen am sCD62p.

P-145

Pulse pressure (PP) bei Diabetesvorstadien – Beziehung zum Metabolischen Syndrom (MS) und dessen Komponenten: die RIAD-Studie.

*Schaper F.⁽¹⁾, Köhler C.⁽¹⁾, Henkel E.⁽¹⁾, Temelkova-Kurktschiew T.⁽²⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾
⁽¹⁾ GWI, Zentrum für Klinische Studien, Dresden, ⁽²⁾ Robert-Koch-Institut, Sofia/Bulgarien

Fragestellung: In ALLHAT und anderen Studien wurde die Bedeutung der Gefäßsteifigkeit (pulse pressure) für kardiovaskuläre Ereignisse aufgezeigt. Im Rahmen der „Risk Factors in IGT for

Atherosclerosis and Diabetes“ (RIAD-)Studie analysierten wir den Zusammenhang zwischen PP und Komponenten des MS in verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz.

Material und Methoden: 726 Teilnehmer der RIAD-Studie zeigten nach oralem Glukosetoleranztest folgendes Ergebnis: Normoglykämie (NG, n = 347), gestörte Glukosetoleranz (IGT, n = 250) und neuentdeckter Typ-2-Diabetes (DM, n = 129). Der PP ist die Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruckwert. Das MS wurde anhand der Kriterien der NCEPIII definiert. Die Intima-Media-Dicke (IMD) der linken und rechten A. carotis wurde standardisiert mittels Duplexsonografie der Halsgefäße bestimmt.

Ergebnisse: NG (49,1 ± 12,5) haben einen signifikant niedrigeren PP als IGT (53,0 ± 12,7) und DM (53,7 ± 13,0) (p < 0.001). IGT und DM unterscheiden sich hinsichtlich des PP nicht. Parallel konnte eine univariate Korrelation zwischen PP und mittlerer IMD nachgewiesen werden (p < 0,01). In der Regressionsanalyse zeigt der PP eine signifikante Korrelation zum Alter und zu den Komponenten des MS, nicht aber zur Insulinresistenz.

Schlussfolgerung: Neben dem Alter ist das MS in seiner Gesamtheit eine wichtige Determinante für den PP und damit die Gefäßsteifigkeit im prädiabetischen Stadium.

P-146

Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Glukosestoffwechselstörungen

*Eckert S.⁽¹⁾, Vielhauer C.⁽¹⁾, Horstkotte D.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Kardiologische Klinik, Bad Oeynhausen

Fragestellung: Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus und gestörter Glukosetoleranz versterben häufig an kardiovaskulären Komplikationen. Wir untersuchten die Prävalenz gestörter Glukosestoffwechselstörungen mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (KHK), die zur invasiven Diagnostik eingewiesen wurden, und führten eine Risikofaktorengewichtung durch.

Material und Methoden: Wir untersuchten den Glukosestoffwechsel bei 506 Patienten. Klassifiziert wurde nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in: bekannter Diabetes mellitus (Anamnese, Medikation), neu entdeckter Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz (IGT), gestörte Nüchternglukose (IFG) und normale Nüchternglukose. Bestimmt wurden: Nüchternblutglukose, HbA_{1c}, Fructosamin, Doppelbestimmung Nüchtern- und zwei Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose (oGTT), Lipidstatus, Fibrinogen, hochsensitives CRP.

Ergebnisse: Bei 130 Patienten (25,7%) war ein Diabetes bekannt, bei 62 Patienten (12,3%) wurde ein Diabetes erstmals diagnostiziert. Im oGTT fand sich bei 61% ein gestörter Glukosestoffwechsel. Patienten mit Diabetes mellitus sind im Vergleich zu Patienten mit normaler Nüchternblutglukose signifikant älter und haben einen höheren BMI, wiesen aber signifikant niedrigere Gesamt-Cholesterin-, LDL-C.- und HDL-C.-Werte und höhere Triglyceridwerte auf und nahmen häufiger ein Statin ein (61% vs. 50%). Das Fibrinogen (356 ± 96 vs. 324 ± 97 mg/dl) und das hochsensitive CRP (1,5 ± 4,3 vs. 0,6 ± 1,3 mg/dl) waren signifi-

kant erhöht und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erniedrigt ($62 \pm 20\%$ vs. $69 \pm 17\%$). Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes hatten häufiger eine interventionsbedürftige KHK im Vergleich zu Patienten mit bekanntem Diabetes und wurden häufiger einer Intervention zugeführt (82% vs. 51%).

Schlussfolgerung: Bei allen Patienten mit Hochrisikoprofil und Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung sollte der Glukosestoffwechsel untersucht werden, um einen manifesten Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz nicht zu übersehen.

Metabolismus

P-147

Weißbüschelaffen mit eingeschränkter Glukosetoleranz – ein neues Modell für den Typ-II-Diabetes des Menschen?

* Schlumbohm C.⁽¹⁾, Armstrong V.⁽²⁾, Becker T.⁽¹⁾, Nayudu P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Primatenzentrum, Göttingen, ⁽²⁾ Universitätsklinikum, Georg-August-Universität Göttingen, Abt. Klinische Chemie, Göttingen

Fragestellung: Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) sind kleine nicht-humane Primaten, die nur ca. 1/2 kg wiegen. In Gefangenschaft werden Weißbüschelaffen meist viel kohlenhydrat- und eiweißreicher, sowie rohfasernärmer gefüttert als in ihrer natürlichen Umgebung. Manche adulte Tiere entwickeln unter diesen Bedingungen Übergewicht. Es stellte sich die Frage, ob übergewichtige Tiere stoffwechselfest sind.

Material und Methoden: Um den Glukosestoffwechsel zu testen, wurden bei 43 Tieren OGTTs nach mindestens 14 Std Futterentzug durchgeführt. Je 0,5 ml Heparinblut wurden unmittelbar vor und 20 min nach der Glukoseverabreichung entnommen. In der Nüchternprobe wurden Lipoproteine, freie Fettsäuren (FFA) und Triglyceride gemessen. Glukose wurde in beiden Proben bestimmt. Eine Insulinmessung ist zur Zeit wegen fehlender spezifischer Antikörper nicht möglich.

Statistik: one way ANOVA, Holm-Sidak Test; Ausnahme: Triglyceride: one way ANOVA on ranks und Dunn's Test.

Ergebnisse: Bei vierzehn Tieren stieg die Glukose 20 min nach der Glukosegabe auf Werte ≥ 17 mmol/l an. Sie wurden als diabetisch eingestuft. Elf weitere Tiere waren hyperlipidämisch (TG = 200 mg/dl), entwickelten jedoch nach 20 min einen Glukosespiegel < 17 mmol/l. Achtzehn Tiere waren stoffwechselfest. Im Vergleich zu gesunden Weißbüschelaffen hatten hyperlipidämische und diabetische Tiere ein signifikant höheres Körpergewicht (401 ± 45 ; 460 ± 60 ; 503 ± 57 g), signifikant höhere Nüchtern- und 20-min-Glukosespiegel ($6,76 \pm 2,18$; $7,87 \pm 3,55$; $9,37 \pm 2,45$ und $9,24 \pm 3,48$; $13,21 \pm 2,69$; $20,6 \pm 8,2$ mmol/l) und höhere Triglyceride im Plasma (120 ± 32 ; 284 ± 95 ; 316 ± 209 mg/dl). Die FFA unterschieden sich nicht. HDL, LDL und Cholesterin waren bei Diabetes und Hyperlipidämie erniedrigt. VLDL liegt noch nicht vor.

Schlussfolgerung: Weißbüschelaffen entwickeln bei Übergewicht Stoffwechselstörungen, die an den humanen Typ-II-Diabetes erinnern. Die Ernährungsweise und der Magen-Darm-Trakt sind ebenfalls dem Menschen sehr ähnlich. Weißbüschelaffen könnten als ein wertvolles Modell in der Ernährungs- und Diabetesforschung eingesetzt werden. Gefördert durch EUPEAH.

P-148

Zentralnervöse Verarbeitung von essenrelevanten Reizen. Eine kernspintomographische Studie

* Porubská K.⁽¹⁾, Veit R.⁽¹⁾, Preissl H.⁽¹⁾, Tschirner O.⁽²⁾, Birbaumer N.⁽¹⁾, Häring H.-U.⁽²⁾, Fritsche A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Universität Tübingen, Tübingen, ⁽²⁾ Medizinische Klinik der Universität Tübingen, Abteilung für klinische Chemie, Stoffwechselkrankheiten und Endokrinologie, Tübingen

Fragestellung: Cerebrale Insulinsensitivität, quantifiziert mit elektrophysiologischen Parametern, ist mit dem BMI korreliert, wobei der Insulineffekt bei Übergewichtigen gestört ist. Für die Entstehung der Adipositas erscheint die zentralnervöse Steuerung des Essverhaltens wichtig. Das Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob essenrelevante und nicht essenrelevante visuelle Stimuli beim Menschen zu einer differentiellen messbaren Gehirnaktivität führen.

Material und Methoden: 12 gesunde Freiwillige, BMI = $21,18 \pm 1,96$, ohne Essstörungen oder metabolische Erkrankungen in der Anamnese nahmen an der Studie teil. Die Gehirnaktivität wurde in einem 1.5 T Kernspintomographen (Siemens Vision) während der Präsentation von 128 visuellen Reizen (Interstimulusintervall: 6–12 sec, Darstellungsdauer: 2 sec) gemessen. Je die Hälfte der Stimuli stellten essenrelevante (warme, kalte Speisen, usw.) oder essenneutrale Objekte (Landschaften, Personen, usw.) dar. Die letzte Nahrungsaufnahme lag mindestens 5 Std vor der Messung. Die Stimuli waren bezüglich psychologischer Variablen wie Arousal gematched und lösten ein unterschiedliches Hungergefühl aus.

Ergebnisse: Eine random-effect-Analyse mit SPM2 zeigte, dass essenrelevante Objekte verglichen mit essenneutralen in einem verhaltensbiologisch motivierten Zustand (Hunger) signifikant stärkere Aktivierungen in folgenden Regionen aufweisen ($p < 0.001$): Mittlerer orbitofrontaler Kortex links, Gyrus postcentralis links, Insula und angrenzende subkortikale parietotemporale Gebiete bilat. (Amygdala, superiorer Pol des Temporalappens), mit stärkerer Ausprägung links.

Schlussfolgerung: Die Studie zeigte, dass die zentralnervöse Verarbeitung von essenrelevanten Reizen eine starke Assoziation mit den kortikalen und subkortikalen Arealen hat, die der Geschmacksbahn (Insula, orbitofrontaler Kortex) zugeordnet werden können, aber auch zuständig für die Verarbeitung von Emotionen, Entscheidungs- und Bewertungsprozessen (Amygdala, orbitofrontaler Kortex) sind. In weiteren Studien soll untersucht werden, inwiefern Insulin ein modulierender Faktor dieses Netzwerkes ist.

P-149

Kalorienrestriktion und Langlebigkeit in *C. elegans*

* Morcos M.⁽¹⁾, Hutter H.⁽²⁾, Sayed A.A.⁽¹⁾, Pfisterer F.⁽¹⁾, Sayed R.⁽¹⁾, Miftari N.⁽¹⁾, Becker C. R.⁽¹⁾, Kukudov G.⁽¹⁾, Hamann A.⁽¹⁾, Humpert P.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾, Nawroth P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin 1, Heidelberg, ⁽²⁾ Max Planck Institut für Medizinische Forschung, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

Fragestellung: Der Einfluss einer Kalorienrestriktion auf die Lebenserwartung kann in Säugetieren nur schwer untersucht werden. Hierzu eignet sich der Modellorganismus *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) mit einer Lebensspanne von max. 30 Tagen. Bisherige Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass eine Kalorienrestriktion (KR) zu einer verlängerten Lebenserwartung führt, jedoch sind die Mechanismen nicht klar. Ziel dieser Studie ist es Mechanismen zu untersuchen, welche zu einer verlängerten Lebensdauer bei KR führen können. Hierzu wurden neben dem Effekt einer KR auch der Effekt einer Glyoxalase-1-Überexpression, welche AGE-Metabolite wie Methylglyoxal abbaut, untersucht, sowie mögliche Interaktionen mit der Signaltransduktion des *C. elegans*-Insulinrezeptors (*daf-2* und *daf-16*).

Material und Methoden: Wildtyp und transgene, Glyoxalase 1 überexprimierende *C. elegans* wurden unter Standardbedingungen oder unter reduzierter Nahrungszufuhr (OP 50 Bakterien) gezüchtet. Die Bildung von Nitrotyrosin als Marker für oxidativen Stress untersucht, sowie die Bildung von CML. *daf-2* und *daf-16* wurden mit RNAi funktionell ausgeschaltet.

Ergebnisse: KR verlängerte die mittlere und maximale Lebensspanne von *C. elegans* signifikant ($p < 0.0001$). Dies war mit signifikant reduzierter Bildung freier Sauerstoffradikale ($p < 0.005$) und einer verminderten CML-Bildung assoziiert ($p < 0.001$). Diese Effekte waren additiv zu den lebensverlängernden Effekten einer Glyoxalase-1-Überexpression oder Inhibition des Insulinrezeptors *daf-2*. Der lebensverkürzende Effekt von *daf-16* RNAi wurde teilweise aufgehoben.

Schlussfolgerung: KR verlängert die Lebensdauer im Vergleich zu normaler Ernährung. Es gibt unterschiedliche Mechanismen der Lebensverlängerung (KR, Glyoxalase-1-Überexpression, *daf-2*-Inhibition), wobei eine Reduktion des ox. Stresses und eine genetische Kontrolle des MG-pathways eine Rolle spielt.

P-150

Free fatty acids had no effect on adrenocorticotropin and cortisol secretion in healthy young men

* Mai K.⁽¹⁾, Bobbert T.⁽¹⁾, Kullmann V.⁽¹⁾, Maser-Gluth C.⁽²⁾, Bähr V.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Diederich S.⁽³⁾, Pfeiffer A. F. H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Dept. of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Charité – University Medicine Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany and Dept. of Clinical Nutrition German Institute of Human Nutrition Potsdam, Bergholz-Rehbrücke, Germany, ⁽²⁾ Rupprecht-Karls-University of Heidelberg, Steroid Laboratory, Dept. of Pharmacology, Heidelberg, ⁽³⁾ Endokrinologikum, Endokrinologikum Berlin, Berlin

Introduction: Free fatty acids (FFAs) affect anterior pituitary function. However, the effect of FFAs on ACTH and cortisol in humans is still discussed controversially. Thus the aim of this study was to assess the effect of an acute increase of circulating FFA levels induced by the infusion of a lipid-heparin infusion on ACTH and cortisol secretion in young men.

Material and Methods: Following a 10-hour overnight fast six healthy male volunteers were investigated in random order. A 20 % lipid/heparin or saline/heparin infusion was given at a rate of 1.5 ml/min for 6 hours. 4 hours after start of infusion an euglycemic hyperinsulinemic clamp was performed. ACTH, cortisol, FFAs and urinary steroids, for the assessment of steroid metabolism, were measured.

Results: Lipid infusion increased FFAs (5.41 ± 1.00 vs. 0.48 ± 0.20 mmol/l; $p < 0.005$) and significantly increased insulin resistance ($GIR 4.08 \pm 2.15$ vs. 6.02 ± 2.60 mg/kg/min; $p < 0.005$). During lipid/heparin infusion the rise in FFAs was associated with a significant decrease in serum cortisol and plasma ACTH. However, this decrease was comparable to the decline observed during saline/heparin infusion. In addition, we found no effect of hyperinsulinemia on ACTH and cortisol levels. There were no differences in UFF, UFE, THF, 5 α -THF, THE and 5 β -THF/5 α -THF-, 5 α -THF/UFF-, 5 β -THF/UFF-, 5 β -THE/UFE-, UFF/ UFE and (5 α -THF + THF)/THE – ratio.

Conclusions: In conclusion, FFAs had no effect on basal ACTH and cortisol secretion in normal weight young men. In addition, no alterations in urinary glucocorticoid metabolites were detected, suggesting unchanged cortisol metabolism during lipid infusion.

P-151

Chronische Inflammation und Dialyse reduzieren die Immunkompetenz von peripheren Blutleukozyten bei diabetischen Patienten mit Nierenversagen

* Knerr K.⁽¹⁾, Fütth R.⁽¹⁾, Hensen P.⁽¹⁾, Mohné W.⁽¹⁾, Heinig A.⁽²⁾, Kleophas W.⁽³⁾, Scherbaum W. A.⁽¹⁾, Martin S.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf,

⁽²⁾ Evangelisches Krankenhaus, Kuratorium für Heimdialyse, Düsseldorf,

⁽³⁾ Diabetes-Schwerpunktpraxis, Düsseldorf

Fragestellung: Nephropathie und Nierenversagen sind schwerwiegende Spätkomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus. Ein großes Problem bei dialysepflichtigen Patienten ist das vermehrte Auftreten von chronischen Infektionen. Ziel der Untersuchung war es zu prüfen, ob bei diesen Patienten die Fähigkeit von Leukozyten des peripheren Blutes gestört ist, eine Zytokin-vermittelte Immunantwort auszulösen.

Material und Methoden: Durch Kurzzeit-Stimulation mit Phytohaemagglutinin (PHA) für 2 h wurde die Immunkompetenz der Leukozyten untersucht und mittels quantitativer Echtzeit-PCR die mRNA-Expression des anti-inflammatorischen TGF- β (Transforming growth factor β) und des pro-inflammatorischen TNF- α (Tumor necrosis factor α) in Leukozyten überprüft. Zur statistischen Analyse wurde der Mann-Whitney Test bzw. Wilcoxon matched pairs Test durchgeführt.

Ergebnisse: Während im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Nierenerkrankung ($n = 30$) die basale TGF- β -Expression der Patienten ($n = 20$) etwa 2-fach reduziert war (Median 91,5 versus 185,0 mRNA Moleküle pro 10^3 Molekülen β -Aktin mRNA; $p = 0,0019$), war die TNF- α -Expression 2-fach erhöht (Median 0,4 versus 0,2 mRNA Moleküle; $p = 0,0001$) und wurde während der Dialyse noch einmal verdoppelt (Median 0,9 mRNA Moleküle; $p = 0,0002$). PHA-Stimulation reduzierte die TGF- β -

Expression in den Leukozyten der Kontrollen stärker als bei den Patienten (Median Stimulationsindex 0,4 versus 0,12; $p < 0,0001$), wobei die Dialyse keinen Einfluss auf die Expression hatte. PHA steigerte die TNF- α -Expression, wobei durch die Dialyse die TNF- α -vermittelte Immunantwort zu zwei Dritteln gehemmt wurde.

Schlussfolgerung: Diese Studie weist darauf hin, dass chronische Inflammation und Dialyse eine entscheidende Rolle bei der gestörten Immunkompetenz bei diabetischen Patienten mit Nierenversagen spielen.

P-152

Systemische Reduktion des mitochondrialen Macronutrient-Stoffwechsels verursacht Adipositas in der Maus

* Pomplun D.⁽¹⁾, Schulz T.J.⁽²⁾, Isken F.⁽³⁾, Voigt A.⁽⁴⁾, Möhlig M.⁽³⁾, Spranger J.⁽³⁾, Pfeiffer A.⁽⁵⁾, Ristow M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, ⁽²⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Potsdam-Rehbrücke, ⁽³⁾ Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin, ⁽⁴⁾ Universitätsklinik, Potsdam, ⁽⁵⁾ Charité und Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Berlin

Fragestellung: Der mitochondriale Intermediärstoffwechsel innerhalb des Krebs- bzw. Zitratzyklus ist der zentrale Schrittmacher des zellulären Energieumsatzes. Frataxin ist ein nukleär codiertes, mitochondrial lokalisiertes Protein, welches die Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern (Fe/S-Cluster) katalysiert. Fe/S-Cluster sind essentiell für die Energieübertragung in Krebszyklus und der nachgeschalteten Atmungskette.

Material und Methoden: Unter Verwendung des Verfahrens der homologen Rekombination in embryonalen Stammzellen wurde das murine Frataxin-Gen nichtgewebsspezifisch und inkomplett in der Maus inaktiviert.

Ergebnisse: Ein derartiger partieller knock-down für mitochondriales Frataxin verursacht eine signifikant erhöhte Körpermasse bei Supplementierung mit einer hochkalorischen, sogenannten Western-Diät, im Vergleich zu Kontrolltieren gleichen Alters und

Geschlechts. Mechanistisch wird eine vermehrte zitratabhängige de-novo-Synthese von Fettsäuren und Cholesterin gezeigt.

Schlussfolgerung: Eine Reduktion des mitochondrialen Zitratstoffwechsels erzeugt einen dem metabolischen Syndrom vergleichbaren Phänotyp in der Maus.

P-153

Modulation des mitochondrialen Zitratstoffwechsels verändert Parameter des metabolischen Syndroms

* Isken F.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Pfeiffer A.⁽²⁾, Ristow M.⁽³⁾

⁽¹⁾ Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin, ⁽²⁾ Charité und Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Berlin, ⁽³⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal

Fragestellung: Der mitochondriale Zitratstoffwechsel stellt eine Schnittstelle für oxidative Phosphorylierung sowie Cholesterin- und Fettsäurebiosynthese dar. Wir haben untersucht, ob eine Inhibierung der Zitratmetabolisierung diese Parameter zu beeinflussen vermag.

Material und Methoden: In Mäuse der Inzucht-Linie C57Bl6 wurden Miniatur-Infusionspumpen (Fa. Alzet) mit 2-Fluoroacetat, einem nach Metabolisierung zu Fluorozitrat spezifischen Kompetitor des endogenen Zitrats, implantiert. Diese Modelle wurden bzgl. Körperzusammensetzung, Lipidstoffwechsel und Glukosetoleranz evaluiert. Tiere wurden durch eine Standard-Diät ernährt und unter Bedingungen entsprechend der FELASA gehalten.

Ergebnisse: Chronische Applikation von 2-Fluoroacetat führt zu einer signifikanten Reduktion des Körperfettanteils, zu einer signifikanten Reduktion der Cholesterinbiosynthese, sowie zu einer signifikant verbesserten Glukosetoleranz.

Schlussfolgerung: Eine selektive Modifikation des Zitratstoffwechsels führt zu einer positiven Beeinflussung von Parametern des metabolischen Syndroms.

Diab. Fußsyndrom I

P-154

Dauerhaft erhöhte IL-6-Spiegel bei Typ-2-Diabetikern mit diabetischem Fußsyndrom unabhängig vom klinischen Verlauf

* Rose B.⁽¹⁾, Shin D.-i.⁽¹⁾, Friese G.⁽¹⁾, Othmann T.⁽¹⁾, Poschen U.⁽¹⁾, Herder C.⁽¹⁾, Scherbaum W.A.⁽¹⁾, Martin S.⁽¹⁾

⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf

Fragestellung: Das diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine der häufigsten Folgeerkrankungen beim Diabetes mellitus mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Ein Zusammenhang mit immunologischen Vorgängen wurde bisher noch nicht untersucht. Deshalb sollen im Rahmen dieses Projektes immunologische Parameter im Serum von Typ-2-Diabetes-Patienten mit und ohne DFS analysiert werden.

Material und Methoden: Für die Studie wurden 40 Patienten mit Typ-2-Diabetes (14 Frauen, 26 Männer) und diabetischem Fußsyndrom (Wagner-Stadium 0–4) sowie 111 Patienten (50 Frauen, 61 Männer) ohne ein diabetisches Fußsyndrom rekrutiert. Den Patienten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie nach 7 und 14 Tagen Blut zur Analyse der Immunparameter abgenommen. Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden sich nur unwesentlich hinsichtlich des Alters ($66,0 \pm 9,0$ vs. $62,5 \pm 8,5$ Jahre, $p = 0,03$). Die Spiegel des proinflammatorischen Zytokins IL-6 im Serum wurden mittels hochsensitivem ELISA bestimmt.

Ergebnisse: Die Patienten wiesen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöhte Serumspiegel von IL-6 auf (Median 3,83 vs. 10,2 pg/ml, $p < 0,0001$). Dabei zeigten die IL-6-Spiegel eine deutliche Korrelation mit steigendem Stadium nach Wagner bei Aufnahme ($p = 0,001$), jedoch nicht mit dem Ausmaß der Infektion. Im Verlauf kam es zu keinem Abfall der IL-6 Werte über 14 Tage (Median 20,1 vs. 22,3 pg/ml) trotz Abfall der systemischen CRP-Spiegel sowie klinischer Verbesserung der Fußulzera unter adäquater Therapie. Hohe IL-6 Spiegel nach 14 Tagen korrelierten jedoch signifikant mit einer längeren Liegezeit ($r = 0,42$; $p = 0,007$).

Schlussfolgerung: Patienten mit DFS zeigen eine Erhöhung der systemischen IL-6-Spiegel im Vergleich zu diabetischen Kontrollen, die unabhängig vom klinischen Verlauf unter adäquater Therapie konstant erhöht bleiben. Dabei weisen Patienten mit schweren Fußulzera eine stärkere Immunaktivierung und tendenziell eine längere Liegezeit auf. Diese Befunde legen eine Beteiligung der natürlichen Immunität beim Auftreten eines diabetischen Fußsyndroms nahe.

P-155

Die Monofilament-Diagnostik ist der Vibrationsmessung überlegen bei der Früherkennung eines Hochrisiko-Fußes

* Raabe J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Asklepios-Klinik Birkenwerder, Diabetologie, Birkenwerder

Fragestellung: Zur Früherkennung eines hohen Risikos für ein neuropathisches Fuß-Ulkus (U) beim Diabetiker (D) fehlt eine Validierung der Monofilament-(MF-)diagnostik im Vergleich zur etablierten Messung der Schwelle (SW) des Vibrationsempfindens (V) mit der Riedel-Seiffert-Stimmgabel.

Material und Methoden: Stationär behandelte D mit U und tastbarem Puls an dem betroffenen Fuß ($n = 270$) und D ohne U und ohne U-Anamnese ($n = 1628$) wurden untersucht. Gemessen wurde die SW des V am Mittelfußkopf 1. Mit dem 10 g MF wurde an 9 Stellen die Berührungsempfindung geprüft, und zwar an 3 Punkten des Fußrückens und 6 der Fußsohle. Die SW wurden in /8 bzw. in /9 angegeben. Gewertet wurde bei Seitendifferenz der niedrigere Wert. Für jede SW von V und MF wurde die Sensitivität (SENS), die Spezifität (SPEZ) und die positive Likelihood ratio (LR+) berechnet. Bei den SW von V bzw. MF mit der größten Summe von SENS plus SPEZ (MAX SE + SP) und ebenso bei den SW mit der größten LR+ (MAX LR+) wurde verglichen, ob V oder MF einen größeren Anteil der D korrekt zuordnen konnte. Dies wurde mit dem Chi²-Test bewertet.

Ergebnisse: Für V war MAX SE + SP 139 % bei einer SW von 3/8, MAX LR+ war 3,28 bei einer SW von 0/8. Für MF war MAX SE + SP 148 % bei einer SW von 5/9, MAX LR+ war 4,5 bei einer SW von 1/9. Bei MAX SE + SP wurden durch V 67,2 % und durch MF 75,7 % der D richtig zugeordnet, entsprechend bei MAX LR+ durch V 79,7 % und durch MF 84,2 %. Der Anteil der mit V bzw. MF korrekt zugeordneten D war in beiden SW-Analysen mit $p < 0,001$ hochsignifikant größer bei Benutzung des MF.

Schlussfolgerung: Ein graduierter MF-Test unterscheidet hochsignifikant besser als der klassische V-Test D mit und ohne U. Damit ist davon auszugehen, dass er auch für die Früherkennung des U-Risikos der überlegene Test ist.

P-156

Verlauf und Prognose der diabetischen Neuroosteoarthropathie

* Geiss H.-C.⁽¹⁾, Kellidou S.⁽¹⁾, Küstner E.⁽²⁾, Weber M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universitätsklinik Mainz, Medizinische Klinik 1, Endokrinologie, Mainz,

⁽²⁾diabetologische Schwerpunktpraxis, Nieder-Olm, RLP

Die diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP) ist eine Facette des diab. Fußsyndroms (DFS), die initial oft verkannt wird

und deren Verlauf schwer vorhergesagt werden kann. Daher wurde der Verlauf der DNOAP in Abhängigkeit möglicher Prognosefaktoren untersucht.

Es wurden alle 2000–2003 wegen DNOAP ambulant behandelten Pat. im Hinblick auf DFS (Sanders, Levine), DM-Therapie, Begleiterkrankungen und vermutete Prognosefaktoren (Alter, BMI, Trauma, Alkohol-, Nicotinkonsum, Kreatinin, HbA_{1c}, Entlastung, Osteopenie, Hauttemperatur, pAVK, Mediasklerose) evaluiert (Aktenlage). Nach mindestens 6 Monaten konsequenter Entlastung erfolgte die persönliche Nachuntersuchung.

Von 42 Pat. (56 ± 11 J., m:w 28:14, DM Typ 1 n = 5, Typ 2 n = 37, HbA_{1c} 7.2 ± 1.6 %) mit DNOAP (51 Füße; akut n = 29, subakut n = 10, konsolidiert n = 11; Sanders II + III: 84 %) hatten 29 einen günstigen (36 Füße: akut- > konsolidiert: n = 15, akut- > subakut: n = 5, subakut- > konsolidiert: n = 8, konsolidiert- > konsolidiert: n = 8) und 13 einen ungünstigen Verlauf (weiter aktiv: n = 10, Rezidiv: n = 5). Letzterer ging einher mit längerer Insulintherapie (4 vs. 19 Jahre) sowie größerer Temp.-differenz (1.3 vs. 2.9 °C) (Median, p < 0.05, Mann-Whitney Test). Auch konnte er durch eine Temp.-differenz > 2 °C (rel. Risiko 3.7) und eine am Auge durchgeführte Laserkoagulation (RR 2.4) vorhergesagt werden (p < 0.05, Chi-Quadrat-Test). Werden die Pat. nach dem Fehlen (n = 12) oder Auftreten von Minor-(Minoramputation n = 2, Ulcus n = 6, Deformität n = 26)/Major komplikationen (Tod n = 2, Majoramp. n = 1, Arthrothese n = 3) gruppiert, so stellen sich Osteopenie des Fußes (RR 1.5), pAVK (RR 1.6) und Mediasklerose (RR 1.5) hierfür prognostisch ungünstig heraus. Die Ergebnisse ändern sich nicht, wenn nur Pat. mit bei Einschluß akutem Charcot-Fuß betrachtet werden.

Zusammengefasst hatte fast ein Drittel der Patienten unter konsequenter Druckentlastung eine fehlende Konsolidierung oder ein Rezidiv der DNOAP. Der Temp.-differenz, einer Mediasklerose sowie einer lokalen Osteopenie könnte möglicherweise neben diagnostischer auch prognostische Bedeutung beigemessen werden.

P-157

Vitamin-D-Mangel bei mehr als der Hälfte der Patienten mit diabetischem Fußsyndrom nachweisbar

* Feldkamp J.⁽¹⁾, Jacobs B.⁽²⁾, Engeln K.⁽²⁾, Schwarz E.⁽¹⁾, Vogt S.⁽¹⁾, Ayoub C.⁽¹⁾, Schott M.⁽³⁾, Scherbaum W. A.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Städt. Kliniken Bielefeld-Mitte, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Bielefeld, ⁽²⁾ Marienhospital Osnabrück, Klinik für Allgemeine Innere Medizin/Gastroenterologie-Diabetologie, Osnabrück, ⁽³⁾ Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie und Rheumatologie, Düsseldorf, ⁽⁴⁾ Deutsches Diabetes Forschungsinstitut, Klinische Abteilung, Düsseldorf

Fragestellung: Vitamin D ist für die muskuloskeletäre Funktion elementar. Aktives Vitamin D reguliert Wachstumsfaktoren von Keratinozyten und Fibroblasten im Sinne einer Proliferations- und Differenzierungsstimulation. Es existieren weltweit bisher keine Daten zur Vitamin-D-Versorgung von Patienten mit Diabetischem Fußsyndrom (DFS).

Material und Methoden: Wir untersuchten zwischen Mai und November 2004 86 DFS-Patienten (41 ambulant und 45 stationär). Von 78 Patienten konnten alle Daten ausgewertet werden. Patienten mit stärkerer Nierenfunktionseinschränkung wurden ausgeschlossen. Untersucht wurden: Calcium, Phosphor, 25 (OH)-Vitamin D, Parathormon, Kreatinin und HbA_{1c}. Dauer der Immobilisation und Begleitmedikation wurden erfragt. Die Patienten wurden altersgematcht mit einer Gruppe diabeti-

scher Patienten ohne Fußsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Ergebnisse: 45 DFS-Patienten (54 %) hatten ein deutliches Vitamin-D-Defizit mit Spiegeln unter < 10 ng/ml. Bei 23 Patienten lagen die Werte sogar unterhalb 5 ng/ml. Nur 12 % der über 60jährigen erreichte 25 (OH) Vitamin-D-Werte über 20 ng/ml (Grenzwertempfehlung der Dt. Gesellschaft für Ernährung). Der durchschnittliche Parathormonspiegel lag bei 62 ng/ml (7,4–271) und damit an der Grenze der oberen Norm (12–65). Erhöhte Parathormonspiegel hatten 21 Patienten (27 %). Eine Hypokalzämie war bereits bei 11,5 % der Patienten dokumentierbar. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen ambulanten und stationären Patienten. HbA_{1c} (Durchschnitt 7,6 %) und Wagnerstadium hatten keinen Einfluss auf die Vitamin-D-Versorgung. DFS-Patienten hatten signifikant (p < 0,001) niedrigere Vitamin-D-Werte als das Kontrollkollektiv.

Schlussfolgerung: Die weltweit erste Untersuchung zum Vitamin-D-Status bei DFS-Patienten zeigt ein zum Teil ausgeprägtes Vitamin-D-Defizit bei mehr als der Hälfte der Patienten. Eine verzögerte Wund- und Knochenheilung wird hierdurch begünstigt. Mitursächlich für die Mangelsituation dürfte die mangelnde UV-Bestrahlung durch die Immobilisierung der Patienten sein.

P-158

Autologe Stammzelltransplantation bei angioneuropathischem diabetischem Fußsyndrom: erste Erfahrungen

* Amann B.⁽¹⁾, Lüdemann C.⁽¹⁾, Stumm M.⁽²⁾, Sperling K.⁽³⁾, Schmidt-Lucke J.-A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Franziskuskrankenhaus, Innere Abteilung, Berlin, ⁽²⁾ Praxis f. Genetik, Berlin,

⁽³⁾ Charité, Inst. f. Humangenetik, Berlin

Fragestellung: Nur etwa 60 % aller Patienten mit einem ischämiebedingtem diabetischen Fußsyndrom (DFS) können operativ oder interventionell revaskularisiert zugeführt werden; die Amputationsrate beim ischämischen DFS ist etwa 10x höher als beim neuropathischen DFS. Die Induktion der Angiogenese durch autologe Knochenmarkstammzellen könnte eine neue therapeutische Methode zum Extremitätenerhalt darstellen.

Material und Methoden: bei bisher 3 Patienten mit D. m. 2 und neuroangiopathischem DFS mit kritischer Extremitätenischämie wurde nach Ausschöpfung aller konservativen, interventionell-radiologischen und operativen Maßnahmen bzw. nach mehrfachen Bypassverschlüssen als ultima ratio die Indikation zur aKMT gestellt. Es wurden jeweils 500 ml Knochenmark entnommen, die monozytäre Zellfraktion gewonnen und nach Aufarbeitung tief intramuskulär an 40 Injektionsstellen in die ischämische Unterschenkelmuskulatur und in den Fuß injiziert. Klinische und apparative Perfusionsparameter wurden im Verlauf erfasst.

Ergebnisse: jeweils komplikationsloser Verlauf von KM-Entnahme und Reinjektion. Transkutaner pO₂ vor Therapie (Fuß) 0 mmHg, 1 Mon. p. i. 14 ± 4 mmHg, 2 Mon. p. i. 19 ± 4 mmHg. Knöchel-Arm-Index vor Therapie jeweils 0.28/0.30/0.0, 2 Mon. nach Therapie 0.30/0.30/0.20). Analgetikabedarf nach 1 Mon. 70 %, nach 2 Mon. 30 % der Ausgangsdosis. Etwa 6 Wochen nach Ther. beginnende Granulation, bei einem Pat. Wundverschluss 4 Mon. p. i. Nach 5 Monaten Nachbeobachtung keine

Majoramputation. Auch im weiteren Verlauf keine auf die KMT zurückzuführenden Komplikationen.

Schlussfolgerung: die autologe Knochenmarkstransplantation bei neuroangiopathischem DFS ist eine komplikationsarme und einfache Therapie. Nach unseren vorläufigen Erfahrungen kann die KMT helfen, bei bedrohter Extremität Majoramputationen abzuwenden.

P-159

Aktiviert autologe Thrombozytenkonzentrate (PRP+) in der Behandlung chronischer diabetischer Fußulcera – eine neue Therapieperspektive

* Friese G.⁽¹⁾, Othman T.⁽¹⁾, Shin D.-I.⁽¹⁾, Scherbaum W.A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes Zentrum, Deutsche Diabetes Klinik an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Einleitung: Das diabetische Fußsyndrom ist eine schwerwiegende und kostenintensive Folgeerkrankung des Diabetes mellitus, die oftmals zu Amputationen führt. Die Ätiologie ist multifaktoriell, das Therapiemanagement umfaßt Druckentlastung, Infektionskontrolle, Gefäßdiagnostik und Therapie, Stoffwechsellkontrolle und ein geeignetes Wundmanagement. Trotz optimaler Therapie zeigen viele Wunden einen chronischen Verlauf ohne Heilungstendenz. Hier erscheint der Einsatz von autologen, aktivierten Thrombozytenkonzentraten (PRP+) ein neuer, vielversprechender Therapieansatz zu sein.

Methode: 16 konsekutive Patienten mit nicht heilenden, nicht mehr infizierten Fußläsionen (Stadium Wagner 1–3) wurden nach mindestens 6-wöchiger standardisierter Vorbehandlung gemäß internationalem Konsens über den diabetischen Fuß zusätzlich mit PRP+ behandelt. Zur Herstellung des Konzentrates aus Patientenvollblut kam das SmartPREP-System der Firma Harvest Technologies zum Einsatz. Nach einer entsprechenden Wundbettpräparation und anschließender Applikation von PRP+ wurde ein Polyurethanschaum als Wundaufgabe eingesetzt. PRP+ verblieb über 7 Tage auf der Wunde, gefolgt von einer weiteren Woche mit feuchter Wundbehandlung vor einem Zyklus PRP+.

Ergebnisse: In einer Behandlungszeit von 3–28 Wochen mit 2–14 Behandlungszyklen konnte in 11/16 Fällen (69 %) ein vollständiger Wundschluß beobachtet werden. 15/16 Patienten (94 %) zeigten einen Benefit unter Therapie mit einer Wundgrößenreduktion, die Behandlung einer Fersenfistel verlief ohne Erfolg. Interkurrente Infektionen traten bei 2/16 Patienten auf und konnten erfolgreich saniert werden. Relevante, nicht revascularisierbare Durchblutungsstörungen fanden sich in der Diagnose aller Patienten ohne vollständige Epithelialisierung.

Diskussion: Über die etablierten Therapieprinzipien hinaus scheint der zusätzliche Einsatz von PRP+ die Heilung chronischer Wunden zu induzieren und zu beschleunigen. Die tatsächliche Effizienz sowie Fragen nach besonders geeigneten Patientenkollektiven und Wundverhältnissen bedürfen einer weitergehenden Evaluation.

P-160

Einsatz des 980nm-Lasers Ceralas D15 bei Behandlung chronischer Ulzerationen bei Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom

* Schramm C.⁽¹⁾, Tschetwertak N.⁽¹⁾, Wildner K.⁽¹⁾, Albrecht V.⁽²⁾, Fünfstück R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sophien- und Hufeland-Klinikum, Klinik für Innere Medizin I, Weimar,

⁽²⁾ Biolitec AG, Jena

Fragestellung: Das diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine schwerwiegende Komplikation bei Diabetes mellitus. Es wurde geprüft, ob durch den Einsatz eines 980nm Ceralas D15-Lasers der Heilungsverlauf von Ulzerationen bei einem DFS günstig beeinflusst werden kann.

Material und Methoden: In die Untersuchung wurden 13 Patienten (Pat.) einbezogen. In allen Fällen erfolgten zunächst ein Debridement avitalen Gewebes und anschließend eine lokale Wundbehandlung mit Polymerschäumen, Hydrogelverbänden oder Alginaten. Bei 7 Pat. (Gruppe1) kam zusätzlich der Laser zum Einsatz (Bestrahlungsstärke 3 Watt, Energiedosis 18 Joul/cm², Dauer der Laserapplikation 2 bis 200 sec.). Hinsichtlich Diabetesdauer, Altersstruktur und Häufigkeit weiterer Folgeerkrankungen waren beide Behandlungsgruppen identisch. Die Fußläsionen waren überwiegend durch eine neuropathische Schädigung bedingt.

Ergebnisse: Durch den Laser gelang bei 4 Pat. eine vollständige Abheilung der Läsionen; bei 3 Pat. war eine gute Heilungstendenz mit einer beginnenden Epithelialisierung zu beobachten. Die mittlere Behandlungsdauer bei Lasertherapie betrug 64 ± 43 Tage, die Krankenhausverweildauer lag bei 10,9 ± 11,1 Tagen. Bei keinem Patienten musste die Behandlung wegen Komplikationen oder Unverträglichkeitserscheinungen abgebrochen werden. In der Gruppe 2 war bei 2 Pat. eine vollständige Epithelialisierung nachweisbar; bei 4 Pat. konnte eine deutliche Heilungstendenz verzeichnet werden. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 130 ± 75 Tage, die Krankenhausverweildauer 17,0 ± 6,3 Tage.

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Befunde zeigen, dass eine Laserbehandlung bei Patienten mit einem DFS sinnvoll erscheint. Es ist eine bessere Heilungstendenz der Läsionen sowie eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer erkennbar. Eine Überprüfung eines Lasereffektes an einer größeren Patientengruppe im Rahmen einer Multicenterstudie ist empfehlenswert.

P-161

Therapiestrategie zur effektiven, evidenzbasierten und kostenorientierten stationären antibiotischen Behandlung von Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom

* Öffner A.⁽¹⁾, Boehmer R.⁽²⁾, Zöpf K.⁽¹⁾, Haedicke C.⁽¹⁾, Siegmund T.⁽¹⁾,

Schumm-Draeger P.M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Städtisches Klinikum GmbH, Krankenhaus München Bogenhausen,

3. Medizinische Abteilung, München, ⁽²⁾ Städtisches Klinikum GmbH, Krankenhaus München Bogenhausen, Mikrobiologie, München

Fragestellung: Die Kosten der Primärheilung des diabetischen Fußsyndroms betragen ca. 7000–10 000 Euro. Wir standardisierten unser Vorgehen beim infizierten diabetischen Fußsyndrom mit dem Ziel, die Infektionstherapie wirksam, evidenzbasiert und kosteneffektiv zu gestalten.

Material und Methoden: 2004 behandelten wir 97 stationäre Patienten mit diabetischem Fußsyndrom. Da 21 Diabetiker an beiden Füßen Wunden hatten, lagen 36 Fußsyndrome mit Schweregrad Wagner I, 50 mit Wagner II, 14 mit Wagner III und 18 mit Wagner IV vor. Stets erfolgte ein tiefer Gewebeerabstrich, der in Copan-Transportmedium versandt innerhalb von 3 St. in Kochblut, Blut, Schädler und Thio-Glykolat-Medium-Platten angesetzt wurde.

Ergebnisse: 83 Wundabstriche (23 %) waren steril, die weiteren zeigten folgendes Keimpektrum: 40 % Staphylokokken, 19,2 % Streptokokken, 16,5 % Enterobacteriaceae, 11,8 % Pseudomonaden, 5,8 % koryneforme Bakterien, 3,4 % obligat anaerobe Stäbchen, 2,5 % Candida und 0,8 % obligat aerobe Bakterien. Unter den Staph.-aureus-positiven Abstrichen waren 5,9 % auf Oxacillin resistent. Bei Wagner I und II wurde sofort eine orale Antibiose mit Levofloxacin 500 mg begonnen, weil Chinolone bei oraler Gabe eine hohe Gewebekonzentration erreichen. Da Penicillin-Derivate mit β -Laktam-Inhibitoren bei Weichteilinfektionen und Osteomyelitis wirksam sind, wurde eine initiale i. v. Therapie mit Ampicillin und Sulbactam ab Wagner III oder bei systemischer Infektion begonnen. Sobald das Ergebnis der kulturellen Testung vorlag, wurde eine Antibiose mit angepaßtem Profil eingeleitet und bei Wagner I und II für 2 bis 4, ab Wagner III für > 4 Wochen durchgeführt. Durch diese antibiotische Therapie, durch Entlastung und Verbesserung der Vaskularisation konnten wir die Majoramputationsrate weiter senken. Die mittlere Verweildauer lag 1,9 Tage über dem bundesweiten Durchschnitt.

Schlussfolgerung: Die Entwicklung leitliniengerechter Therapie-strategien ist zur Entlastung des Einzelnen und des Gesundheitssystems notwendig. Zur weiteren Verbesserung werden wir in interdisziplinärer Zusammenarbeit klinische Pfade erarbeiten.

P-162

Fallvorstellung: Förderung der Wundheilung bei einem Typ-2-Diabetiker mit chronischen Wunden durch lokale Applikation autologer, mononukleärer Knochenmarkzellen

* Humpert P. M.⁽¹⁾, Bärtsch U.⁽¹⁾, Comtesse C.⁽¹⁾, Hammes H.-P.⁽²⁾, Kasper M.⁽³⁾, Morcos M.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾, Nawroth P.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik 1, Heidelberg, ⁽²⁾Universitätsklinikum Mannheim, Medizinische Klinik V, Mannheim, ⁽³⁾Universität Dresden, Institut für Anatomie, Dresden

Fragestellung: In diabetischen Mäusen bewirkt eine lokale Applikation von Knochenmarkzellen eine beschleunigte Wundheilung. Im Rahmen eines experimentellen Therapieversuches wurde die Wirkung von lokal injizierten, autologen Knochenmarkzellen bei einem Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischen Wundheilungsstörungen untersucht.

Methodik: Nach Punktion von ca. 75 ml Knochenmark wurden dem Patienten mit ausgeprägter diabetischer Neuropathie, pAVK IV und chronisch venöser Insuffizienz die separierten, mononukleären Knochenmarkzellen in die Wundränder eines seit > 2 Jahren bestehenden Ulcus am rechten medialen Unterschenkel sowie am D1 rechts injiziert. Die Wundversorgung erfolgte nach Standard. Zur feingeweblichen Untersuchung erfolgte vor Behandlung und am Tag 7 eine Hautbiopsie aus dem Wundrand.

Ergebnisse: Makroskopisch zeigte sich in den ersten 14 Tagen eine Verkürzung des maximalen Wunddurchmessers von 8,2 cm auf 7,2 cm in der Längsachse sowie von 5,2 auf 4,8 cm in der Querachse. Nach 14 Tagen stagnierte dieser Therapieeffekt. Mikroskopisch zeigt sich in Biopsaten aus dem Wundrand nach 7 Tagen eine Wiederherstellung der Gewebsarchitektur mit vermehrter zellulärer Infiltration der Dermis sowie einer verstärkten Vaskularisation. Immunohistochemisch lässt sich nach 7 Tagen auf einzelnen mononukleären und epidermalen Basalzellen Podocalyxin (ein Marker hämatopoietischer Stammzellen) nachweisen.

Schlussfolgerung: Die lokale Therapie mit autologen Knochenmarkzellen könnte eine Option zur Behandlung therapierefraktärer Ulzera bei Diabetes mellitus darstellen.

Nephropathie, Retinopathie und Mechanismen der Mikroangiopathie

P-163

RAGE reguliert Glyoxalase-1-Transkription, -Expression und -Aktivität

*Konrade I.⁽¹⁾, Haag G.-M.⁽¹⁾, Humpert P.M.⁽¹⁾, Morcos M.⁽¹⁾, Hammes H.-P.⁽²⁾, Nawroth P.P.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universität Heidelberg, Medizinische Klinik I, Heidelberg, ⁽²⁾Universität Heidelberg/Mannheim, Medizinische Klinik IV, Mannheim

Fragestellung: Die Bindung von Advanced glycation endproducts (AGEs) an den Rezeptor RAGE und nachfolgend perpetuierte Zellaktivierung gelten als eine mögliche Ursache für die Entstehung diabetischer Spätschäden. Untersuchungen an RAGE-defizienten Mäusen (RAGE^{-/-}) zeigen zudem eine vermehrte Expression des AGE-detoxifizierenden Enzyms Glyoxalase-1 (GO-1). Diese Befunde legen nahe, daß Aktivierung von RAGE nicht nur zu einer vermehrten Zellaktivierung führt, sondern möglicherweise auch AGE-abbauende Vorgänge inhibieren kann.

Material und Methoden: Fibroblasten wurden aus Wildtyp- und RAGE^{-/-}-Mäusen isoliert und bzgl. Glyoxalase-Transkription (Real Time PCR), Expression (Western Blot) und Aktivität (Enzym-Assay) untersucht.

Ergebnisse: Die basale GO-1-Transkription, Expression und Aktivität ist in RAGE^{-/-}-Zellen gegenüber Wildtyp-Zellen signifikant erhöht. Inkubation mit AGEs führt in RAGE^{-/-}-Zellen zu einem signifikanten zeit- und konzentrationsabhängigen Anstieg von GO-1-Transkription, Expression und Aktivität und damit zu einer erhöhten detoxifizierenden Kapazität der Zellen. Diese AGE-abhängige Induktion der GO-1 fehlt in Wildtyp-Fibroblasten. Inkubation mit AGEs (und anderen RAGE-Liganden wie S100B) hat zudem eine Suppression der GO-1-Transkription zur Folge.

Schlussfolgerung: RAGE supprimiert die AGE-abhängige GO-1-Induktion.

P-164

RAGE-Liganden induzieren ALCAM (CD 166) vermittelte NF-κB-Aktivierung

*Petrov D.⁽¹⁾, Igwe J.⁽¹⁾, Schleicher E.⁽²⁾, Nawroth P.P.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universität Heidelberg, Medizinische Klinik I, Heidelberg, ⁽²⁾Universität Tübingen, Medizinische Klinik IV, Tübingen

Fragestellung: RAGE ist ein zur Signaltransduktion befähigter Multi-Ligandenrezeptor der Immunglobulin-Superfamilie, der zur Entstehung diabetischer Spätschäden beiträgt. RAGE^{-/-}-Mäuse sind teilweise vor diabetischen Spät komplikationen geschützt, während die Blockade der RAGE/Liganden-Interaktion durch lösliches RAGE in Wildtyp-Mäusen einen fast vollständigen Schutz vor diabetischen Spätschäden bedingt. Dies legt nahe,

dass neben RAGE auch andere Rezeptoren RAGE-Liganden binden und zur Zellschädigung bei Diabetes mellitus beitragen können. ALCAM (CD 166) ist ein Rezeptor der Immunglobulin-Superfamilie, der strukturelle Homologien zur Ligandenbindungsdomäne von RAGE aufweist. Wir untersuchten daher, ob ALCAM RAGE-Liganden erkennen und in Folge Zellaktivierung auslösen kann.

Material und Methoden: CHO-Zellen wurden stabil mit ALCAM transfiziert und mit den RAGE-Liganden Advanced glycation Endproducts (AGEs), Amyloid-β-Peptid (Aβ) und S100B stimuliert. Als Maß für die Zellaktivierung wurde im Anschluß NF-κB-Bindungsaktivität in Electrophoretic Mobility Shift Assays (EMSA) bestimmt.

Ergebnisse: Inkubation der ALCAM-überexprimierenden CHO-Zellen mit AGEs, Aβ oder S100 B induziert eine zeit- (Maximum 1-3 Std.) und konzentrationsabhängige (Maximum 800 nM) Aktivierung von NF-κB. Diese NF-κB-Bindungsaktivität wird durch lösliches RAGE gehemmt.

Schlussfolgerung: ALCAM ist ein Rezeptor, der nach Stimulation mit RAGE-Liganden NF-κB-Aktivierung auslösen und so möglicherweise zur Entstehung diabetischer Spätschäden beitragen kann.

P-165

Postprandiale Dysfunktion der Mikrozirkulation nach einer Advanced-Glycation-Endproducts-(AGE-)reichen Mahlzeit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM)

*Stirban A.⁽¹⁾, Negrean M.⁽¹⁾, Horstmann T.⁽¹⁾, Hohls B.⁽¹⁾, Stratmann B.⁽¹⁾, Gawlowski T.⁽¹⁾, Müller-Rösel M.⁽¹⁾, Koschinsky T.⁽²⁾, Tschöpe D.⁽¹⁾

⁽¹⁾Herz- und Diabeteszentrum NRW, Diabetesklinik, Bad Oeynhausen, ⁽²⁾Deutsches Diabeteszentrum, Diabetesklinik, Düsseldorf

Nahrungs AGE können eine akute Verschlechterung der endothelabhängigen Vasodilatation der A. brachialis verursachen. Es ist jedoch unbekannt, inwieweit eine AGE-reiche Mahlzeit zu einer akuten Dysfunktion der Mikrozirkulation führen kann.

Bei 11 stationären Patienten mit T2DM (Mittelwert ± SEM: Alter: 59,9 ± 2,7 J, BMI: 30,9 ± 4,3 kg/m², HbA_{1c}: 8,8 ± 0,5 %, Retinopathie: 5, Nephropathie: 3, Neuropathie: 8, KHK: 3) unter diabetesgerechter Kost für 6 Tage, wurde hypothenar die reaktive Hyperämie (RH) nach einer 4,5-minütiger Unterarmstauung, mittels Laser-Doppler-Fluxmetrie (LEA Medizintechnik, Gießen) gemessen. RH wurde morgens nüchtern (0 h), sowie 2 und 6 Stunden nach der jeweiligen Studienmahlzeit erfasst und als Quotient (reaktiver Fluss nach Stauung)/(basaler Fluss) ausgedrückt. Am Tag 4 und 6 bekamen die Patienten in einem randomisierten, cross-over Design, je eine AGE-reiche (AGE-r) und eine AGE-arme (AGE-a) Mahlzeit mit einem identischen Inhalt

(580 kcal, 54 g Eiweiß, 17 g Lipide und 48 g Kohlenhydrate) aber unterschiedlichen AGE-Gehalt (15 100 vs. 2750 AGE kU), der ausschließlich aus den Zubereitungsmethoden resultierte (Temperatur und Zeit).

Nach der AGE-r kam es zu einer über 6 Stunden anhaltenden, signifikanten Verminderung der RH maximal von 69 % von $4,8 \pm 1,5$ (0 h) zu $1,5 \pm 0,2^*$, $2,2 \pm 0,6^*$ (2 und 6 h) (* $p < 0,05$ vs. basal). Die AGE-a verursachte keine signifikante Änderung der RH: $4,4 \pm 1,0$ (0 h) und $3,1 \pm 1,0$ (2 h), $3,8 \pm 1,0$ (6 h).

Bereits eine AGE-reiche, alltagsübliche Mahlzeit im Rahmen einer Standarddiät führt zu einer signifikanten, mehrstündigen Verschlechterung der Gefäßfunktion der Mikrozirkulation. Die Zubereitungsmethode einer Mahlzeit kann unterschiedliche Effekte auf die Mikrozirkulation hervorrufen.

P-166

Entwicklung mikrovaskulärer Langzeitkomplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der diabetologischen Schwerpunktpraxis: Ergebnisse einer 10-Jahres-Simulation der TEMPO®-Patientenkohorte mit dem EAGLE-Diabetes-Modell

* Müller E.⁽¹⁾, Stridde E.⁽²⁾, Clemens A.⁽²⁾, Huppertz E.⁽³⁾, Bierwirth R.⁽⁴⁾, Bergemann R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Analytica International GmbH, Outcomes Research, Lörrach, ⁽²⁾ Pfizer Pharma GmbH, Medical Affairs, Karlsruhe, ⁽³⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs, Bad Soden, ⁽⁴⁾ Elisabeth-Krankenhaus, Ambulantes Diabetes Zentrum, Essen

Fragestellung: Es gibt wenig Langzeitdaten von Typ-2-Patienten, die in diabetologischen Schwerpunktpraxen betreut werden. Basierend auf publizierten Daten der TEMPO-Studie® wurde mit dem EAGLE (Economic Assessment of Glycemic Control and Long-term Effects)-Modell eine virtuelle Patientenkohorte generiert und die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen über einen Zeitraum von 10 Jahren simuliert. In Sensitivitätsanalysen wurden die Komplikationsraten in Abhängigkeit des HbA_{1c}-Verlaufs ermittelt.

Material und Methoden: EAGLE ist ein Diabetes-Simulationsmodell, das den Krankheitsverlauf virtueller Patienten über n Jahre in Einjahreszyklen verfolgt. Die Modellalgorithmen basieren auf publizierten Daten der DCCT-, UKPDS- und WESDR-Studien. Anhand demographischer und physiologischer Parameter werden mikro- und makrovaskuläre Komplikationen simuliert. Als Haupteinflussfaktor steht der HbA_{1c} in direktem Zusammenhang mit dem Komplikationsrisiko. Basisparameter und Komplikationsprävalenz bei Simulationsstart entsprechen der Typ-2-Gesamtkohorte der TEMPO-Studie®: Alter 64 ± 11 Jahre, Diabetesdauer 10 ± 8 Jahre, 51 % Frauen. HbA_{1c} bei Simulationsstart $7,7 \pm 1,8$, innerhalb eines Jahres sinkt der HbA_{1c} auf $7,2 \pm 1,4$. Sensitivitätsanalysen zum HbA_{1c}-Verlauf: 1) Nach einem Jahr erfolgt ein jährlicher Anstieg von 0,2 % (UKPDS-Daten), 2) von 0,2 % nach 3 Jahren, 3) von 0,1 % nach 1 Jahr, 4) von 0,1 % nach 3 Jahren. Für die Analysen wird angenommen, dass der Verlauf von Gruppe 4 der Kohorte einer diabetischen Schwerpunktpraxis entspricht.

Ergebnisse: Nach 10 Jahren wiesen die untersuchten Gruppen HbA_{1c}-Werte von 9 % (Gruppe 1) bis 7,9 % (Gruppe 4) auf. Für mikrovaskuläre Komplikationen wurde insgesamt eine Risikoreduktion von 6 % (Gruppe 4 vs. Gruppe 1) bzw 5 % und 3 % ermittelt. Im einzelnen ergaben sich folgende Risikoreduktionen:

proliferative Retinopathie 10 %, Maculaödem 24 %, Mikroalbuminurie 6,4 %, Makroalbuminurie 16 %, Neuropathie 25 %.

Schlussfolgerung: Die Simulationen zeigen, dass sich das Langzeitrisiko für mikrovaskuläre Komplikationen durch stringente HbA_{1c}-Kontrolle deutlich reduzieren lässt.

P-167

Benfotiamin (BT) verhindert die akute Gefäßdysfunktion induziert durch eine Nahrungs-Advanced-Glycation-Endproducts-(AGE)-reiche Mahlzeit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM)

* Stirban A.⁽¹⁾, Negrean M.⁽¹⁾, Horstmann T.⁽¹⁾, Hohls B.⁽¹⁾, Stratmann B.⁽¹⁾, Gawlowski T.⁽¹⁾, Müller-Rösel M.⁽¹⁾, Koschinsky T.⁽²⁾, Vlassara H.⁽³⁾, Tschöpe D.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Herz- und Diabeteszentrum NRW, Diabetesklinik, Bad Oeynhausen, ⁽²⁾ Deutsches Diabeteszentrum, Diabetesklinik, Düsseldorf, ⁽³⁾ Mount Sinai School of Medicine, Experimental Diabetes and Ageing, New York

Benfotiamin (fettlösliches Vitamin B1) blockiert in vitro verschiedene Pathomechanismen einer Hyperglykämie- und AGE-vermittelten Endotheldysfunktion. Da die Einmalgabe einer AGE-reichen Mahlzeit zu einer akuten makrovaskulären Gefäßdysfunktion bei Patienten mit T2DM führen kann, sollte untersucht werden, ob BT diesem potenziell angiopathischen Effekt vorbeugen kann.

Untersucht wurden sechs stationäre Patienten mit T2DM (Alter: $59,6 \pm 12$, HbA_{1c}: $9,1 \pm 1,9$ %, 4 oral-/2 mit Insulin behandelt, ohne akute kardiovaskuläre Ereignisse in den 6 Monaten davor) unter diabetesgerechter Kost während der 7 Studientage.

Am 4. und 7. Tag wurden die Effekte einer AGE-reichen Mahlzeit (AGE-r = 15 100 AGE kU, 580 kcal, 54 g Eiweiß, 17 g Lipide, 48 g Kohlenhydrate) auf die flussabhängige Dilatation (FAD) der rechten A. brachialis Untersucher-geblindet erfasst. BT (Milgamma®, Wörwag, Böblingen) wurde oral verabreicht: am 5. und 6. Tag 3×350 mg/d und am 7. Tag 1050 mg, eine Stunde vor der AGE-r. Die FAD wurde mittels hochauflösendem Ultraschall (ATL HDI 5000, USA) gemessen: morgens nüchtern (0 h), 2, 4 und 6 Stunden nach der Test-Mahlzeit.

Am 4. Tag sank die FAD nach der AGE-r von $4,9 \pm 2,0$ (0 h) auf $3,9 \pm 1,4^*$ (2 h), $3,1 \pm 1,5^*$ (4 h) und $4,3 \pm 1,5^*$ (6 h) (* $p < 0,05$ vs. 0 h). Die Vorbehandlung mit BT konnte den AGE-r Effekt am 7. Tag verhindern: FAD 0, 2, 4 und 6 h postprandial: $4,9 \pm 2,1$, $4,6 \pm 1,9$ §, $4,3 \pm 2,2$ § und $4,9 \pm 1,9$ § (§ $p = NS$ vs. 0 h). Die relative FAD Verminderung nach der AGE-r Mahlzeit war signifikant höher ($-1\%^*$, $-37\%^*$ und $-12\%^*$ nach 2, 4 und 6 h) als nach AGE-r und BT Vorbehandlung ($-$ %, -12 %, $0,6$ % nach 2, 4 und 6 h) (* $p < 0,05$ vs. AGE-r plus BT). Die endothelunabhängige Dilatation (5 Minuten nach sublingualem Glycerotrinitrat) blieb unverändert.

Benfotiamin kann bei Patienten mit T2DM die akute, postprandiale Gefäßdysfunktion verhindern, die von einer alltagsüblichen, AGE-reichen Mahlzeit hervorgerufen wird. Ob diese BT-Wirkung auch auf Dauer, z. B. als Diätergänzung bei einer AGE-reichen Ernährung über längere Zeit erhalten bleibt, soll noch geklärt werden.

P-168

Die Leipziger Langzeitbeobachtungsstudie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern zum Stoffwechselverhalten und zu klinischen Parametern – Analyse der Augenhintergrundsveränderungen

* Martinez S.⁽¹⁾, Müller C.⁽²⁾, Verloren M.⁽³⁾, Möhring H.-J.⁽⁴⁾, Verloren H.-J.⁽⁵⁾
⁽¹⁾ Augenarztpraxis, Leipzig, ⁽²⁾ TU Dresden, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Dresden, ⁽³⁾ TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ⁽⁴⁾ Software-Anwendungen, Leipzig, ⁽⁵⁾ Diabetische Schwerpunktpraxis, Leipzig

Fragestellung: Studien belegen den Zusammenhang zwischen erreichter Stoffwechselqualität und den mikroangiopathischen Augenhintergrundsveränderungen bei Typ-1- (u. a. DCCT) und Typ-2-Diabetikern (u. a. UKPDS). Bereits auf den DDG-Tagungen 2001 und 2004 wurde von uns gezeigt, dass unabhängig von Diabetesdauer, -typ und Alter in einer Schwerpunktpraxis (SPP) eine gleichbleibende Stoffwechselqualität unter Routinebedingungen erzielbar ist. Hier soll nun gezeigt werden, welche Entwicklungen am Augenhintergrund über 8–12 Jahre unter vergleichbarer Stoffwechselqualität nachgewiesen werden können.

Material und Methoden: Analysiert wurden auswahlfrei alle überwiesenen Pat. mit einer Mindestbetreuungsdauer von 8 Jahren in der SPP (n = 529, Typ 1 = 274, Typ 2 = 255), mittlere Diabetesdauer vor Überweisung (ÜW): Typ 1–8,5 J., Typ 2–9,1 J.), mittleres Alter z. Z. der ÜW: Typ 1–48,2 J., Typ 2–61,0 J. Mittlerer HbA_{1c} in SPP: Typ 1 7,1 %, Typ 2 7,1 %. Die Augenbeurteilung erfolgte unmittelbar nach Überweisung und wenigstens 1 × jährlich.

Ergebnisse: Die Retinopathiestadien finden sich mit folgenden Häufigkeiten (jeweils keine Rp, milde, mäßige, schwere nicht prol. Rp, proliferative Rp): Typ 1–186, 32, 31, 9, 16; Typ 2–182, 15, 24, 16, 18. Der mittlere HbA_{1c} der Patienten mit Rp. ist höher als bei Pat. ohne Rp. (Typ 1: 7,4 % vs. 7,0 %, p < 0,01; Typ 2: 7,3 % vs. 7,1 %, n. s.). Höhere HbA_{1c}-Werte sind mit dem höheren Risiko eines höheren Rp.-stadiums gekoppelt (jeweils keine Rp, milde, mäßige, schwere Rp, proliferative Rp): Typ 1, HbA_{1c} < 7 %: 65,7 %, 12,1 %, 18,2 %, 2 %, 2 %; Typ 1, HbA_{1c} ≥ 7,0 %: 46,9 %, 20,4 %, 13,3 %, 7,1 %, 12,2 %; Typ 2, HbA_{1c} < 7 %: 65,9 %, 9,4 %, 12,9 %, 6 %, 4 %; Typ 2, HbA_{1c} ≥ 7,0 %: 45,7 %, 8,6 %, 16,0 %, 12,3 %, 17,3 %
 Höhere Rp.-Stadien nehmen mit längerer Diabetesdauer zu.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse bestätigen, dass bei Typ-1- und bei Typ-2-Diabetikern eine Abhängigkeit der ophthalmologischen Komplikationen von der Stoffwechseleinstellung besteht. Für beide Typen erweisen sich steuerbare Therapieformen als offenbar wesentliches Mittel, um mikroangiopathische Veränderungen zu vermindern.

P-169

Nephropathie bei Typ-2-Diabetes ohne Albuminurie: Prävalenz und klinische Charakteristika

* Größ S.⁽¹⁾, Karakalpakis I.⁽¹⁾, Hasslacher C.⁽¹⁾
⁽¹⁾ St. Josefskrankenhaus, Innere Medizin, Heidelberg

Fragestellung: Die Nephropathie bei Typ-2-Diabetikern ist heterogener Natur, wie histologische Untersuchungen gezeigt haben. Ein klinisches Korrelat dieser Heterogenität ist u. a. das Vorkommen einer Niereninsuffizienz mit oder ohne Proteinurie.

Über die Prävalenz und klinischen Charakteristika der Diabetiker mit Niereninsuffizienz ohne Albuminurie (Alb.) wurde bisher wenig berichtet.

Material und Methoden: Bei 281 amb. behandelten Diabetikern mit Niereninsuffizienz (Definition nach K-DOQI: a) Kreatinin-Clearance (CCL) < 60 ml/min. b) CCL 60–90 ml/min. bei Patienten jünger als 60 Jahre) wurden die Alb.-ausscheidung (mg/l) sowie folgende Parameter bestimmt: HbA_{1c}, BMI, Lipide, Hämoglobin, Prävalenz von Hypertonie, Retinopathie und Anämie (WHO-Kriterien). Die Unterschiede zw. den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. Rangsummentest untersucht.

Ergebnisse: Die Prävalenz einer Niereninsuffizienz ohne Alb. betrug insgesamt 74 %. Bei Pat. mit CCL < 60 ml/min. lag sie bei 65 %, bei CCL 60–90 ml/min. bei 82 %. Diab. ohne Alb. waren im Vergleich zu Patienten mit Alb. etwas jünger (59 vs. 62 Jahre, n. s.), wiesen einen höheren Frauenanteil auf (66 vs. 52 %) bzw. niedrigere Triglyceridspiegel (156 vs. 185 mg/dl) sowie niedrigere Blutdruckwerte in der ABDM (131/75 vs. 137/78 mmHg) auf (p < 0,05). Die CCL betrug 68 vs. 57 ml/min (p < 0,05). Die Prävalenz einer Anämie lag mit 10 vs. 30 % signifikant niedriger, die Retinopathiefrequenz betrug 22 % vs. 45 %. Die übrigen Parameter (Chol., HbA_{1c}, BMI) zeigten keine Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die Prävalenz einer NI ohne Alb. lag in unserem Pat.-gut im Vergleich zur Lit. höher, möglicherweise durch unterschiedl. Einschlusskriterien bedingt. Diab. mit NI ohne Alb. scheinen ein etwas niedrigeres kardiovaskuläres Risikopotential zu besitzen als Pat. mit Alb.

P-170

Differentialdiagnose der Anämie bei Diabetikern mit Nephropathie

* Karakalpakis I.⁽¹⁾, Sanden S.⁽¹⁾, Hasslacher C.⁽¹⁾
⁽¹⁾ St. Josefskrankenhaus, Innere Medizin, Heidelberg

Fragestellung: Diabetiker (Diab.) weisen bereits bei leichter Niereninsuffizienz (NI) eine erhöhte Anämieprävalenz im Vergleich zu Nicht-Diab. auf. Die Ursachen sind unklar, u. a. werden Störungen des Eisen- und Erythropoetinstoffwechsels diskutiert. Wir führten daher eine komplette Anämieabklärung entsprechend der ERA/EDTA Guidelines bei Diab. mit NI u. Anämie durch.

Material und Methoden: Bei 23 Diab. (mittl. Alter 63,4 Jahre, 17 Männer, 6 Frauen, mittl. HbA_{1c} 7,9 %, 82 % mit Insulinther.) mit NI u. Anämie (nach WHO-Def.) wurden untersucht: HbA_{1c}, U-Alb., S-Krea, Creatinin Clearance nach Cockcroft (CCL), Diff.blutbild, Reticulocyten, S-Eisen, Ferritin, Transferrin (Tf), Tf-Sättigung, lösl. Tf-rezeptor, Haptoglobin, Erythropoetin (Epo), hochsensitives (hs) CRP, Elpho, Stuhl auf okk. Blut, TSH und Vit. B12. Weiterhin wurden anamn. Angaben bzgl. Anämie u. Diab.therapie berücksichtigt.

Ergebnisse: Die CCL lag bei 13 % der Pat. zw. 15–29 ml/min, bei 48 % zw. 30–59 ml/min, bei 26 % zw. 60–89 ml/min und bei 13 % größer als 89 ml/min. Bei allen Pat. fand sich eine normochrome und normocytäre Anämie. Der mittl. Hb-Wert war 10,9 g/dl. Es bestanden keine Auffälligkeiten im Diff.blutbild und bei den Thrombocyten. Die Reticulocyten waren in 19 % erhöht.

Das hs CRP lag bei 4 % über 3 mg/dl. Haptoglobinspiegel, Stuhl auf okk. Blut, TSH, Elpho und Vit. B 12 waren immer normal. Der mittl. Eisenspiegel betrug 108,4 mg/dl., erniedrigte Werte wurden in 31,8 % festgestellt. Bei 36,7 % lag die Tf-Sättigung unter 20 %. Der lösl. Tf-Rezeptor war in 18,2 % erhöht. Die Epo-Spiegel (Mittelwert 16,5 U/l) lagen bei 80 % im Normbereich, bei 20 % waren sie erhöht.

Schlussfolgerung: Die Anämieursachen bei Diabetikern mit leicht- bis mittelgradiger NI sind unterschiedlich: Bei rund 1/3 der Pat. war eine Störung des Eisenstoffwechsels nachweisbar, obwohl die Anämie normochrom u. normocytär war. Bei 4 % bestanden Hinw. auf eine chron. Entzündung. Ein erwarteter Anstieg des Epo-Spiegels war nur bei 20 % der Pat. feststellbar. Somit scheint eine Störung des Epo-Stoffwechsels die Hauptursache der frühen Anämieentw. bei Diab. mit NI zu sein.

P-171

Klinische Charakteristika von Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie zum Zeitpunkt der nephrologischen Erstvorstellung – eine prospektive, unizentrische Istanalyse

* Klein B. C.⁽¹⁾, Klofat R.⁽¹⁾, Willers R.⁽²⁾, Bach D.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum Krefeld, Medizinische Klinik III, Krefeld, ⁽²⁾ Rechenzentrum, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Fragestellung: Bei Patienten (Pt) mit Typ-2-Diabetes mellitus und Nephropathie ist wegen des hohen Risikos der Progression zur terminalen Niereninsuffizienz (NI) und des erhöhten kardiovaskulären Risikos eine frühzeitige Diagnose und Therapie erforderlich. Hauptziel ist die Progressionshemmung der bestehenden NI in einem möglichst frühen Stadium. Konsequent stellt sich die Frage, wie ein Patientenkollektiv mit nephropathischen Typ-2-Diabetikern bei nephrologischem Erstkontakt charakterisiert ist.

Material und Methoden: Die Daten von 248 Typ-2-Diabetikern (mittlere Diabetesdauer 15,4 Jahre), die sich von 1999–2004 erstmalig in unserem Zentrum nephrologisch vorstellten, wurden prospektiv erfasst.

Ergebnisse: Die nephrologische Erstvorstellung erfolgte im Stadium der höhergradigen chronischen NI (Kreatinin-clearance = 40,1 ml/Min, Kreatinin = 3,6 mg/dl). Die Patienten waren übergewichtig (BMI = 28,1) und wiesen zu 74 % eine Mikroalbuminurie auf. Die Proteinurie betrug 1,6 g/die. Der Blutdruck betrug 144/80 mm Hg unter einer antihypertensiven Therapie mit Diuretika bei 75 %, Kalzium-Antagonisten bei 50 %, ACE-Hemmern bei 46 %, Betablockern bei 43 % und Angiotensin-Rezeptor-Antag. bei 17 % der Pt. Es fand sich eine Anämie (Hämoglobin = 11,7 g/dl). Die DiabetesEinstellung wies einen HbA_{1c} von 7,9 % unter einer Therapie mit oralen Antidiabetika bei 24 % und einer Insulintherapie bei 64 % der Patienten auf. Das Cholesterin betrug 213 mg/dl, wobei 34 % der Pt. Statine einnahmen, die Triglyzeride 257 mg/dl, bei 0,3 % Fibrateneinnahme.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse belegen eine späte Einbeziehung des Nephrologen in die Behandlung des Typ-2-Diabetikers

im Stadium der fortgeschrittenen chronischen NI. Bei nephrologischem Erstkontakt findet sich eine unzureichende Stoffwechseleinstellung, eine Hyperlipidämie, eine Anämie und die vorliegende arterielle Hypertonie ist unzureichend therapiert. Hieraus lässt sich die Notwendigkeit einer frühzeitigen interdisziplinären Betreuung des nephropathischen Typ-2-Diabetikers zur Progressionshemmung der NI und Vermeidung von Sekundärerkrankungen ableiten.

P-172

Rosiglitazon hemmt die Ausscheidung und Aktivierung tubulärer Epithelzellen bei diabetischer Nephropathie

* Morcos M.⁽¹⁾, Sayed A. R.⁽¹⁾, Pfisterer F.⁽¹⁾, Hamann A.⁽¹⁾, Becker C.⁽¹⁾, Tafel J.⁽¹⁾, Kukuljov G.⁽¹⁾, Rudofsky G.⁽¹⁾, Humpert P.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾, Nawroth P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin 1, Heidelberg

Fragestellung: Angiotensin II (AT II) und „Advanced Glycation End Products“ (AGEs) wie z. B. Carboxymethyllysin (CML) induzieren in humanen proximalen tubulären Epithelzellen (pTEC) in vitro oxidativen Stress und aktivieren den redox-sensitiven Transkriptionsfaktor Nuclear Factor kappa B (NFκB), sowie NFκB kontrollierte Gene (z. B. Interleukin 6, IL-6). Typ-2-Diabetiker mit Makroalbuminurie (MA) scheiden vermehrt pTEC aus. Diese zeigen in der Immunzytologie vermehrt aktiviertes NFκB und IL-6 Antigen. Der „Peroxisome Proliferator Agonist Receptor gamma“ (PPARγ) Rosiglitazone (RG) hemmt in vitro die Aktivierung humaner pTEC durch AT II und CML. Um einen renoprotektiven Effekt von RG bei Typ-2-Diabetikern mit MA zu evaluieren, wurde als Marker einer Nierenschädigung die Exkretion von pTEC und die Expression von aktiviertem NFκB und IL-6 Antigen untersucht.

Material und Methoden: 30 gesunde Kontrollen, 60 Typ-2-Diabetiker mit MA > 200 mg/l ohne RG-Behandlung (30) und mit (30) 8 mg RG-Therapie wurden untersucht. Färbungen wurden in frischen Urinproben mit Antikörpern gegen Cytokeratin 18 (Identifizierung von pTEC), aktiviertes NFκB und IL-6 Antigen durchgeführt. Zusätzlich wurde die Ausscheidung von CML mittels ELISA untersucht. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Begleitmedikation, HbA_{1c}, Serumkreatinin, HDL-C, LDL-C, Diabetesdauer und Blutdruck.

Ergebnisse: Keine der gesunden Kontrollpersonen zeigte eine pTEC-Ausscheidung oder CML-Exkretion. Bei 15 Patienten mit MA ohne RG-Behandlung wurden pTEC im Urin gefunden (0 %), von diesen exprimierten 10 aktiviertes NFκB und IL-6-Antigen. 4 Patienten mit RG-Behandlung zeigten eine pTEC-Exkretion, ohne Nachweis aktiviertem NFκB oder IL-6 Antigen. Die CML-Ausscheidung korrelierte mit der Ausscheidung von pTEC ($r = 0,7$, $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung: In dieser nicht-randomisierten Vorabstudie reduzierte eine RG-Behandlung mit 8 mg die Exkretion aktivierter pTEC als Marker einer renalen Schädigung. Dies unterstützt die in-vitro-Beobachtung, dass RG die Aktivierung von pTEC inhibieren kann.

Makroangiopathie I

P-173

Das kardiovaskuläre Risiko des Typ-1-Diabetikers (T1DM)

* Allwardt C.⁽¹⁾, Zander E.⁽¹⁾, Heinke P.⁽²⁾, Reindel J.⁽¹⁾, Kerner W.⁽¹⁾

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

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

KHK und PAVK sind Atherosklerosemanifestationen in unterschiedlichen Gefäßregionen. Es ist bisher nicht geklärt, ob beim Typ-1-Diabetiker für beide Erkrankungen ein differentes Risikoprofil besteht.

Fragestellung: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren bei T1DM mit KHK, mit PAVK und gemeinsamer Manifestation beider Erkrankungen bei stationär behandelten Patienten einer Diabetesklinik.

Material und Methoden: Querschnittsstudie an 1442 T1DM-Patienten: 1292 ohne KHK und PAVK, 52 mit KHK [I], 57 mit PAVK [II] und 38 mit KHK und PAVK [III]. Die Studiengruppen I und II waren im Alter (59 vs. 59 J.), in der Altersverteilung, der Diabetesdauer (26 vs. 32 J.) und im BMI (26,2 vs. 25,4 kg/m²) nicht signifikant verschieden. In Gruppe II hatten 80 % eine Unterschenkel-PAVK und 48 % eine Mediasklerose.

Biostatistische Verfahren: Mittelwerte \pm SD und Odds-Ratios (OR) für das Vorliegen von KHK und PAVK nach erfolgter Adjustierung zur Diabetesdauer und separatem Einschluß der Risikovariablen. Signifikanz: *P < 0,05; **P < 0,01.

Ergebnisse: Für das Risiko für KHK bzw. PAVK [I vs. II] wurden folgende OR bestimmt: Diabetesdauer > 30 J.: 5,84** vs. 16,7**; Alter > 60 J.: 0,16** vs. 0,16**; HbA_{1c} > 8 %: 2,08* vs. 2,81**; Mikroalbuminurie: 2,68** nur für PAVK; syst. RR > 130 mmHg: 2,89** vs. 2,42**; manifester Hypertonus: 7,95** vs. 3,33**; Cholesterin > 5,2 mmol/l: 1,79* vs. 1,79*; exsudative Retinopathie: 3,73** vs. 37,73**; proliferative Retinopathie 3,32* vs. 48,23**; Neuropathie: 5,83** vs. 8,50**. In der PAVK-Gruppe waren mit 61,7 % mehr männliche Patienten und mehr aktuelle Raucher (19,3 % *) als in der KHK-Gruppe.

Schlussfolgerung: Bei T1DM ist das Risikoprofil für eine KHK und PAVK nahezu identisch. Beide sind stärker zur Diabetesdauer als zum Lebensalter assoziiert. Ein erhöhtes Risiko besteht beim Vorliegen von konventionellen Risikofaktoren und bei mikroangiopathischen Komplikationen (Neuropathie, proliferative Retinopathie).

P-174

24 h-Blutdruckmonitoring bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus

* Nachtwey T.⁽¹⁾, Klinkert C.⁽¹⁾, Vortherms J.⁽¹⁾, Tschöpe D.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Herz und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Diabeteszentrum, Bad Oeynhausen

Fragestellung: Weichen die Ergebnisse der 24-h-Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus vom Erwartungswert für eine gesunde Vergleichsgruppe ab?

Material und Methoden: Wir haben 814 24-h-Blutdruckmessungen an Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 22 Jahren mit Diabetes mellitus durchgeführt. Ausgewertet wurden die vier Parameter durchschnittlicher systolischer Blutdruck im Tagesverlauf (tsmean), durchschnittlicher diastolischer Blutdruck im Tagesverlauf (tdmean), durchschnittlicher systolischer Blutdruck im Nachtverlauf (nsmean) und durchschnittlicher diastolischer Blutdruck im Nachtverlauf (ndmean).

Als Referenz wurden die Angaben von Wühl et. al. (2002) herangezogen.

Ergebnisse: Bei den weiblichen Patienten waren bei 4,8 % der Untersuchungen vier Parameter \geq 95. Perzentile, bei 4,8 % der Untersuchungen drei Parameter \geq 95. Perzentile, bei 8,4 % der Untersuchungen zwei Parameter \geq 95. Perzentile und bei 13,2 % der Untersuchungen ein Parameter \geq 95. Perzentile. Insgesamt war also bei 36,7 % der Untersuchungen an weiblichen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus mindestens einer der Parameter \geq 95. Perzentile. Bei den männlichen Patienten waren bei 2,9 % der Untersuchungen vier Parameter \geq 95. Perzentile, bei 3,5 % der Untersuchungen drei Parameter \geq 95. Perzentile, bei 5,1 % der Untersuchungen zwei Parameter \geq 95. Perzentile und bei 11,5 % der Untersuchungen ein Parameter \geq 95. Perzentile. Insgesamt war also bei 23,1 % der Untersuchungen an männlichen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus mindestens einer der Parameter \geq 95. Perzentile.

Schlussfolgerung: Die arterielle Hypertonie ist unter den von uns untersuchten Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus deutlich häufiger, als der Erwartungswert für eine gesunde Vergleichsgruppe. Um kardiovaskulären Folgekrankheiten vorzubeugen, sollten unseres Erachtens Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus regelmäßig ein 24-h-Blutdruckmonitoring bekommen, damit ggf. eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden kann.

P-175

Diagnostische Genauigkeit der Mehrzeilen-Detektor-Computer-Tomographie zur nicht-invasiven Detektion von Koronarstenosen bei Patienten mit Diabetes mellitus

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

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

Hintergrund: Diabetes mellitus (DM) ist einer der wichtigsten Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung (KHK). Die Mehrzeilen-Detektor-Computer-Tomographie (MDCT) erlaubt die nicht-invasive Darstellung der Koronararterien mit guter Bildqualität (BQ). Bisher existieren keine Untersuchungen, die die BQ bei Diabetikern und nicht Diabetikern vergleicht. Die vorliegende Studie vergleicht die Ergebnisse der nicht-invasiven mit der invasiven Koronarangiographie (IKA) bei Patienten mit und ohne DM in einem Gesamtkollektiv von 116 Patienten im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität, negativen prädiktiven Wert, positiven prädiktiven Wert und BQ.

Methodik: 22 Patienten (Pat) mit Diabetes (64.6 ± 8.5 Jahre, Anzahl der Risikofaktoren (AZR) 3.4 ± 1.1) und 94 Pat ohne DM (64.2 ± 9.2 Jahre, AZR 2.4 ± 1.0) wurden mittels MDCT-Koronarangiographie (Sensation 16[®], Siemens, Deutschland) und IKA untersucht. Die Ergebnisse der nicht-invasiven Koronarangiographie wurden mit denen der IKA im Hinblick auf das Vorhandensein von signifikanten Koronarstenosen ($> 50\%$) anhand eines 13-Segment-Modelles nach AHA evaluiert. Die BQ wurde zwischen 1 (sehr gut) und 5 (nicht diagnostisch) für jedes Segment festgelegt.

Ergebnisse: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV waren bei Pat mit und ohne DM statistisch nicht sig verschieden ($0.72/0.95/0.77/0.94$ vs. $0.76/0.96/0.83/0.93$). 4 Pat (1 Pat mit DM) mussten aus technischen Gründen von der Analyse ausgeschlossen werden. Pat mit DM hatten signifikant mehr Risikofaktoren ($p > 0.05$). Der Calciumscore war in beiden Gruppen gleich (Agatston Score 1090 ± 1278 vs. 798 ± 1033). Auch die Bildqualität beider Gruppen war vergleichbar.

Schlussfolgerungen: Die nicht-invasive Koronarangiographie mittels MDCT erlaubt die nicht-invasive Darstellung des gesamten Koronarsystems bei Diabetikern mit einer guten BQ. Trotz der signifikant höheren Anzahl von Risikofaktoren bei Pat mit DM hatten diese keine schlechtere BQ bei der MDCT-Angiographie. Daraus folgt, dass die MDCT-Koronarangiographie bei Pat mit DM sinnvoll zum Ausschluss oder Nachweis einer KHK eingesetzt werden kann.

P-176

Hochdosierte Cholesterin-senkende Therapie (HCST): Auswirkungen auf kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM2)

* Reuter T.⁽¹⁾, Brockmann M.⁽¹⁾, Schirmer A.⁽¹⁾, Seuß U.⁽¹⁾, Topuz M.⁽¹⁾, Sari K.⁽¹⁾, Knollmann F.⁽²⁾, Wiedenmann B.⁽¹⁾, Plöckinger U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum, Med. Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, ⁽²⁾ Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Kliniken und Institute für Strahlenheilkunde und Radiologie, Berlin

Fragestellung: Welchen Einfluß hat eine HCST mit Simvastatin 80 mg auf kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit DM2 im Vergleich zu einer Standardtherapie.

Material und Methoden: Einschluß: Jan 02 bis Aug 03, Verlaufskontrolle (VK) nach 12 Monaten. Einschlußkriterien: DM2, LDL-Cholesterin (LDL, mg/dl) > 100 , Alter > 35 (J). Ausschlußkriterien: LDL > 160 , Alter > 75 , Therapie mit Metformin oder Glitazonen. Kardiologische Diagnostik bei EV und VK: Ergometrie, Stressechokardiographie und Elektronenstrahltomographie (EBCT). Der EBCT-Score (EBTS) wurde nach der Methode von Agatston errechnet. Die Randomisierung bei Studienbeginn, Interventionsgruppe (80 mg Simvastatin SS80) vs. Kontrollgruppe (20 mg Simvastatin, SS20) erfolgte nicht verblindet. Alle Daten sind Median und 25./75. Perzentile.

Ergebnisse: N = 112 (m = 64), Alter 61 J (45/66). Die Prävalenz der KHK betrug bei EV und VK je 35 % und 37 %, $p = \text{ns}$.

EV: HbA_{1c} 7,6 % (6,9/8,9), Bodymass-Index (BMI) 31,8 (28,1/35,3), LDL 130 (116/147), EBTS 118 (10/494). Beide Gruppen (SS20 und SS80) unterschieden sich in keinem der angegebenen Parameter signifikant.

VK: n = 96, HbA_{1c} 7,1 % (6,6/7,8) und LDL 83 (66/99) waren bei VK signifikant (beide $p < 0001$) niedriger als bei EV, mit einem signifikant stärkeren Abfall des LDL bei SS80 (LDL bei VK: 87 (78/111) vs. 66 (55/76), SS20 vs. SS80, $p = 0,001$). BMI 33,1 (29,7/37,1) und EBTS 152 (19/549) steigen beide im Verlauf signifikant an ($p < 0.05$ und $p < 0,001$), mit einem signifikant geringeren Anstieg bei SS80 [EBTS, Median bei VK: 164 (20/577) vs. 83 (11/413), SS20 vs. SS80, $p < 0,05$]. Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle unterscheiden sich SS80 und SS20 nicht signifikant für HbA_{1c} und BMI.

Schlussfolgerung: Eine HCST führt zu signifikant niedrigeren LDL und EBTS. Trotzdem beide Gruppen die LDL-Zielwerte erreichen, zeigt sich bei HCST im Vergleich zur Standardtherapie eine signifikant niedrigere Koronar-arterielle Verkalkung. Inwieweit dies zu einer Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führt, muß durch langfristige Verlaufsbeobachtung der Stichprobe gezeigt werden.

P-177

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist gute Myokardfunktion mit optimierter postprandialer Blutzuckereinstellung assoziiert.

* von Bibra H.⁽¹⁾, Pischke U.⁽¹⁾, Siegmund T.⁽¹⁾, Schumm-Draeger P.-M.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Städt. Klinikum München-Bogenhausen, 3. Med. Abteilung, München

Hyperglykämie gilt als eine wichtige Ursache der vorwiegend diastolischen myokardialen Dysfunktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Deshalb sollte die Wirkung unterschiedlicher Insulintherapie-Schemata auf die Myokardfunktion in Abhängigkeit von der postprandialen Stoffwechseleinstellung untersucht werden.

Methodik: 56 Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus wurden vor und 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück (4 BE) echodopplerkardiographisch untersucht. Das seit 12 Monaten unveränderte Insulinbehandlungsschema bestand bei 17 Patienten aus konventioneller Therapie (CT, Mischinsulin 2x/d), bei 19 aus ICT (3x kurzwirksames Analog-Insulin/d + 1x NPH-Insulin/d) und bei 20 aus supplementärer Normalinsulintherapie (SIT, 3x Normalinsulin/d). In den 3 Gruppen waren vergleichbar: Alter (64 ± 7 Jahre), nüchtern Glukose und Lipide, prandiale morgendliche Insulindosis (18 ± 14 IE), hämodynamische und kardiovaskuläre Daten, sowie die kardiale Begleitmedikation. Die globale systolische (Vs) und diastolische Myokardfunktion (Vd) wurde mittels Gewebedoppler bestimmt.

Ergebnisse: Hb1Ac war vergleichbar in CT, ICT und SIT ($6,5 \pm 0,6$, $6,2 \pm 0,6$ und $6,4 \pm 0,7$ %). Der postprandiale Blutzuckeranstieg betrug 57 ± 47 mg% in CT, aber 5 ± 44 mg% in ICT ($p < 0,003$) und 12 ± 64 mg% in SIT ($p < 0,04$). Vd war in CT signifikant erniedrigt ($7,0 \pm 0,8$ cm/s) vs. $7,9 \pm 1,4$ cm/s ($p < 0,05$) in ICT und $8,0 \pm 1,3$ cm/s ($p < 0,02$) in SIT mit gleichsinnigen Tendenzen für Vs ($7,0 \pm 0,8$ cm/s in CT vs. $7,6 \pm 1,4$ cm/s, $p < 0,08$ in ICT und $7,4 \pm 0,8$ cm/s, $p < 0,09$ in SIT). Die postprandiale Veränderung von Vd zeigte eine signifikante Korrelation mit der Glukoseveränderung ($p < 0,013$). Postprandial war der Index des LV Füllungsdrucks in CT ($11,8 \pm 3,9$ mmHg) signifikant höher als in ICT ($8,7 \pm 2,3$ mmHg, $p < 0,015$) und SIT ($8,5 \pm 3,2$ mmHg cm/s, $p < 0,02$).

Zusammenfassung: Während die untersuchten Insulintherapie-Schemata weniger den Nüchternblutzucker als die postprandialen Zuckerwerte beeinflussen, sind gerade die Behandlungsgruppen mit guter postprandialer Stoffwechseleinstellung mit einer signifikant besseren Myokardfunktion assoziiert.

P-178

Verbesserung der Endothelfunktion unter einer 8-wöchigen Pioglitazon-Therapie

* Rudofsky G.⁽¹⁾, Grafe I.⁽¹⁾, Konrade I.⁽¹⁾, Reismann P.⁽¹⁾, Miftari N.⁽¹⁾, Tafel J.⁽¹⁾, Hadziselimovic S.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾, Hamann A.⁽²⁾, Nawroth P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Innere Medizin I, Endokrinologie, Heidelberg, ⁽²⁾ Diabetes Klinik, Zentrum für Vaskuläre Medizin, Bad Nauheim

Fragestellung: Neben antidiabetischen Effekten werden Glitazone weitere Effekte zugeschrieben. In dieser Studie wurde der Einfluss einer Pioglitazon-Therapie auf die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht.

Material und Methoden: 20 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden in eine doppel-blind randomisierte, placebokontrollierte Studie eingeschlossen. Sie erhielten 30 mg Pioglitazon oder Placebo einmal pro Tag über eine Dauer von acht Wochen. Zu Beginn und nach Abschluss der Therapie wurde die Endothelfunktion mittels endothelabhängiger Flow-mediated Vasodilatation (FMD) und endothelunabhängiger Nitroglycerin-induzierten Vasodilatation (NID) gemessen.

Ergebnisse: Eine Behandlung mit Pioglitazon über acht Wochen führte bei stabiler DiabetesEinstellung (konstanter HbA_{1c}) zu einer signifikanten Verbesserung der FMD ($p = 0,003$ im Vergleich mit Placebo), während sich in der NID ($p = 0,34$ im Vergleich mit Placebo) kein Unterschied ergab.

Schlussfolgerung: Eine 8-wöchige Pioglitazon-Therapie verbessert bei stabil gehaltener Stoffwechseleinstellung die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Diese Ergebnisse weisen auf einen von der Blutzuckersenkung unabhängigen, gefässprotektiven Effekt von Pioglitazon hin.

P-179

Dexlipotam verbessert die Endothelfunktion und Entzündungsparameter bei Diabetes-mellitus-2-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil

* Vossler S.⁽¹⁾, Füllert S.⁽¹⁾, Schneider F.⁽²⁾, Bär F.⁽¹⁾, Tritschler H.⁽³⁾, Samigullin R.⁽³⁾, Konrad T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Institut für Stoffwechselforschung-Frankfurt, Akadem. Lehrinrichtung des Fachbereichs Medizin der J.W.Goethe-Universität, Frankfurt am Main,

⁽²⁾ Kardiologische Rehabilitationsklinik, Bad Schwalbach a. T., Bad Schwalbach a. T.,

⁽³⁾ Viatrix AG, Frankfurt am Main

Fragestellung: In dieser Untersuchung wurde erstmals der Einfluss des R+ Enantiomers der α -Liponsäure, Dexlipotam (DEX), auf die Endothelfunktion untersucht.

Material und Methoden: Von 131 untersuchten Patienten wurden 114 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 doppelblind randomisiert und in 3 Gruppen zugeteilt: Gruppe 1, Placebo-Gruppe (PLA), Gruppe 2 (DEX960) bekamen 3x 160 mg/Tag Dexlipotam oral (Tagesdosis 960 mg Dexlipotam); Gruppe 3 (DEX1920) 3x 320 mg/ Dexlipotam oral (Tagesdosis 1920 mg). Die Endothelfunktion als die Fluss-induzierte arterielle Dilatation an der A. brachialis (FMD) wurde zu Beginn (Tag 1) und am Ende (Tag 29) gemessen. Um herauszufinden, welche Patientengruppe am meisten von einer Behandlung mit Dexlipotam profitiert, wurden nach einer Risikostratifizierung gemäß den Richtlinien der European Diabetes Policy Group die Patienten in Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen eingeteilt und innerhalb dieser Subgruppen weitere Analysen durchgeführt. Die primäre Variable der Studie war das individuelle Maximum der Fluss-induzierten Dilatation der A. brachialis (FAD, %).

Ergebnisse: In Gruppe 3 nahmen der diastolische ($p = 0,059$) und systolische ($p = 0,078$) Blutdruck ab und die FMD verbesserte sich um $+1,48$ % vgl mit der Gruppe 1 ($-1,8$ %, $p = 0,081$). Nach Einteilung der Patienten in o. g. Risikogruppen zeigte sich für Patienten mit einer schlechteren Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} >

7,5 %) eine signifikante Verbesserung der FMD: prozentual verschlechterte sich die FMD bei PLA um $2,49 \pm 4,88$, bei DEX960 verbesserte sich die FMD signifikant um $2,78 \pm 2,73$ ($p = 0,0069$) und bei DEX1920 um $1,31 \pm 3,35$ ($p = 0,032$). Bei Patienten mit schlechter Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} > 6,5\%$) und langer Diabetesdauer ($> 7,5$ Jahre) prozentual verschlechterte sich die FMD bei PLA um $-2,49 \pm 4,88$, bei DEX960 verbesserte sich die FMD signifikant um $2,78 \pm 2,73$ ($p = 0,0069$) und bei DEX1920 um $1,31 \pm 3,35$ ($p = 0,032$).

Schlussfolgerung: Dexlipotam verbessert die Endothelfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus 2.

P-180

Diabetes mellitus als Risikofaktor für pulmonale Komplikationen im perioperativen Verlauf koronarer Bypassoperationen

* Lauruschkat A. H.⁽¹⁾, Amrich B.⁽²⁾, Albert A.⁽¹⁾, Walter J.⁽²⁾, Amann B.⁽³⁾, Rosendahl U.⁽¹⁾, Alexander T.⁽⁴⁾, Ennker J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Herzzentrum Lahr/Baden, Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Lahr, ⁽²⁾Universität Bielefeld, Neuroinformatik, Bielefeld, ⁽³⁾Franziskus-Krankenhaus, Angiologie/Gefäßmedizin, Berlin, ⁽⁴⁾Herzzentrum Lahr/Baden, Klinik für Anästhesiologie, Lahr

Fragestellung: In vorausgegangenen Studien fanden sich bereits erste Hinweise, dass diabetische Koronarpatienten im perioperativen Verlauf koronarer Bypassoperationen vermehrt pulmonale Komplikationen aufweisen. Ziel dieser Arbeit war es, anhand eines aussagekräftigen Patientenkollektives diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen.

Material und Methoden: Es wurden die Daten von 7225 Patienten ausgewertet, die sich in den Jahren 1996–2003 koronaren Bypassoperationen unterzogen. Sowohl bereits diagnostizierte Diabetiker als auch bislang unerkannte Diabetiker, die mittels Nüchternblutzuckermessungen ermittelt wurden, fanden Berücksichtigung. Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung von Chi-Quadrat- und Student-t-Tests sowie mittels multivariater logistischer Regressionsanalysen.

Ergebnisse: Im Vergleich zur Reintubationsrate nichtdiabetischer Koronarpatienten (2,1 %), lag die der unerkannten Diabetiker (5,0 %) und der bekannten Diabetiker (3,5 %) signifikant höher ($p < 0,01$). Der Anteil jener Patienten, die länger als einen Tag beatmet werden mussten, war ebenfalls unter den diabetischen Patienten mit 10,5 % bzw. 7,3 % größer als bei nichtdiabetischen Patienten (5,6 %; $p < 0,01$). Die Regressionsmodelle zeigen, dass insbesondere unerkannter Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für pulmonale Komplikationen im perioperativen Verlauf ist.

Schlussfolgerung: Diabetische Koronarpatienten sind im perioperativen Verlauf koronarer Bypassoperationen in besonderem

Maße durch pulmonale Komplikationen gefährdet. Diese Ergebnisse lassen sich erklären, wenn man auch die Lunge als Zielorgan diabetischer Mikroangiopathie in Betracht zieht.

P-181

Histomorphologische und histomorphometrische Analyse des rechtsventrikulären Myokards bei Patienten mit Diabetes mellitus

* Hahn J.-U.⁽¹⁾, Drews D.⁽²⁾, Meyer R.⁽²⁾, Hetzer R.⁽²⁾, Motz W.⁽³⁾

⁽¹⁾Klinikum Südstadt, Zentrum für Gefäßmedizin, Rostock, ⁽²⁾Deutsches Herzzentrum, Berlin, ⁽³⁾Klinikum Karlsruhe, Klinik für Kardiologie, Karlsruhe

Fragestellung: Bei der zunehmenden Zahl von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit einer Herzinsuffizienz stellt sich die Frage, ob eine diabetische Kardiomyopathie morphologisch und morphometrisch diagnostiziert werden kann.

Material und Methoden: Untersucht wurde das rechtsventrikuläre Myokard einer Gruppe von 33 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM), die keine signifikante KHK aufwiesen. Zum Vergleich dienten 34 Patienten mit Myokarditis/dilatativer Kardiomyopathie (DCM), 17 Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK), 35 Patienten mit einer Herzinsuffizienz aufgrund diverser myokardialer Erkrankungen (CHI), und zusätzlich eine Kontrollgruppe von 41 Organspendern ohne myokardiale Erkrankung (K).

Nach diagnostischem Standardprogramm wurden morphologisch die Herzmuskelzellgröße, Störungen der Myokardarchitektur, Fibrosen, Narben und Veränderungen der Blutgefäße bestimmt. Morphometrisch wurden erfasst: Herzmuskelzell-durchmesser, Herzmuskelzellflächen und Ausmaß der interstitiellen Veränderungen.

Ergebnisse: Die Zelldurchmesser (μm) betragen im Mittel $17,6 \pm 4,35$ (DM), $18,1 \pm 4,47$ (DCM), $15,25 \pm 3,24$ (CHI), $18,3 \pm 3,83$ (KHK) sowie $10,9 \pm 1,41^*$ (K). Die Bestimmung des Fibroseindex (%) ergab die folgenden Werte: $12 \pm 4,29$ (DM), $12 \pm 4,82$ (DCM), $11 \pm 4,26$ (CHI), $9 \pm 3,53$ (KHK) und $2,68 \pm 2,08^*$ (K).

Die durchschnittliche Herzmuskelzellgröße und die Fibrose der vier Patientengruppen unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe mit dem gesunden Myokard ($p < 0,001$). Die Gruppe der Patienten mit sonstigen Herzmuskelerkrankungen unterschied sich bezüglich der Zellgröße signifikant zu allen anderen Patientengruppen ($p < 0,001$). In Bezug auf die Fibrose gab es zwischen der Gruppe ‚Diabetes mellitus‘ und der Gruppe ‚KHK‘ einen grenzwertig signifikanten Unterschied ($p = 0,058$).

Schlussfolgerung: Im Myokard der diabetischen Patienten werden gegenüber der Vergleichsgruppe und somit einem gesunden Myokard signifikant größere Herzmuskelzellen und eine verstärkte Fibrose beobachtet.

Genetik I

P-182

Familiärer transienter neonataler Diabetes mellitus (TNDM) bei Mutation der $K_{IR}6.2$ Untereinheit des ATP-sensitiven Kaliumkanals (KCNJ11-Gen)

* Kremke B.⁽¹⁾, Hiort O.⁽¹⁾, Holterhus P.-M.⁽¹⁾, Petersen M.⁽¹⁾, Jakisch B.⁽²⁾, Hattersley A. T.⁽³⁾, Wagner V.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, ⁽²⁾Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg, ⁽³⁾Peninsula Medical School, Institute of Biomedical and Clinical Science, Exeter, United Kingdom

Einleitung: Der neonatale Diabetes (1:400 000) verläuft transient oder permanent. 2/3 der Fälle verlaufen zunächst transient. 50 % dieser Patienten manifestieren später endgültig mit einem DM. Der TNDM tritt in den ersten 3 Lebensmonaten auf und erfordert eine Insulinbehandlung für mindestens 2 Wochen. Klinisch liegen häufig intrauterine Wachstumsretardierung, postnatale Gedeihstörung, Dehydratation, aber meist keine Ketoazidose vor. Der TNDM kann sowohl isoliert als auch in Kombination mit Enzymdefekten u./o. Fehlbildungen auftreten. Pathogenetisch wird häufig eine paternale uniparentale Isodisomie des Chromosoms 6 beschrieben. Klinisch können der TNDM und der PNDM nicht differenziert werden.

Fallbericht: Mutter: TNDM bis 7. Lebensmonat (LM).

1. Kind: 38.SSW, männl., GG 2570 g (<10P.), 6. Lebenswoche (LW) Unruhe, Polydipsie, BZ 390 mg/dl, keine Ketoazidose, intensivierete Insulintherapie bis 7.LM.

2. Kind: 38.SSW, weibl., GG 3090 g (50P.), während der Schwangerschaft insulinpflichtiger Gestationsdiabetes (GDM), möglicherweise unbemerkte Hyperglykämien beim Kind.

3. Kind: 36 + 5SSW, weibl., GG 2670 g (25P.), Screening auf GDM negativ, 4. LW Unruhe, Polydipsie, Polyurie für 1 Tag, dann Fieber und Dehydratation, BZ 1152 mg/dl, keine Ketoazidose, Insulinpumpentherapie bis 7.LM.

Diagnostik: Bei der Mutter und allen Kindern (nicht Großeltern mütterl.) wurde eine seltene heterozygote Mutation der $K_{IR}6.2$ -Untereinheit im KCNJ11-Gen (E227K) gefunden. Bei allen Familienmitgliedern normale Karyotypen (46, XX/46, XY), paternale uniparentale Isodisomie des Chromosom 6 ausgeschlossen, diabetesspezifische Antikörper negativ.

Schlussfolgerung: Die Neumutation des $K_{IR}6.2$ -Gens (E227K) der Mutter ist wahrscheinlich pathogenetisch für den TNDM der Mutter und zwei ihrer Kinder. Möglicherweise liegt eine Variabilität der Expression vor, da das 2. Kind trotz Mutation nicht relevant an einem TNDM erkrankte. Kinder mit neonatalem Diabetes sollten molekulargenetisch untersucht werden, um die Pathogenese von TNDM und PNDM besser zu verstehen.

P-183

Therapieoption bei permanentem Diabetes mellitus des frühen Säuglingsalters durch aktivierende Mutation der $K_{IR}6.2$ -Untereinheit des ATP-sensitiven Kaliumkanals (K-ATP)

* Wagner V.⁽¹⁾, Kremke B.⁽¹⁾, Holterhus P.-M.⁽¹⁾, Petersen M.⁽¹⁾, Jakisch B.⁽²⁾, Hattersley A.⁽³⁾, Hiort O.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, ⁽²⁾Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg, ⁽³⁾Peninsula Medical School, Institute of Biomedical and Clinical Science, Exeter, United Kingdom

Einleitung: Der permanente neonatale Diabetes Mellitus (PNDM) ist durch Hyperglykämien und Insulinabhängigkeit mit Beginn in den ersten Lebensmonaten charakterisiert. PNDM kann durch Pankreasaplasie, Mutationen der Transkriptionsfaktoren oder der Schlüsselfaktoren der Insulinsekretion verursacht sein. In den letzten Jahren gelang die Aufklärung zugrunde liegender Defekte (ISPAD-Center for Rare Diabetes). PNDM wird häufig durch eine heterozygote aktivierende Mutation des KCNJ11 Gens, welches die $K_{IR}6.2$ Untereinheit des K-ATP codiert, verursacht. Die Insulinsekretion wird sowohl durch die $K_{IR}6.2$ -Untereinheit als auch durch regulierende Sulfonylharnstoff-Rezeptor-Untereinheiten (SUR1) gesteuert.

Fallbericht: Ein heute 6jähr. Junge manifestierte mit 14 Wo. an einem DM mit Ketoazidose. Reifgeborenes, 39 + 6 SSW, GG: 2790 g (P10), GL: 50cm (P25–50). Ph 7,08; BE -26,2. HbA_{1c}: 13,8 % (Ref. 5,4 + 0,45). ICA, GAD, IAA: negativ, C-Peptid: < 0,05 µg/l (Ref. 0,5–3,0). Eine paternale uniparentale Isodisomie des Chromosoms 6, die mit einem transienten NDM einhergehen kann, wurde ausgeschlossen. Die Behandlung erfolgte zunächst durch intensivierete Insulintherapie und seit 3 Jahren durch Insulinpumpentherapie. Insulinverbrauch 0,6 E/kg KG. Erst kürzlich gelang durch die molekulargenetische Diagnostik der Nachweis der häufigsten Mutation: R201H der $K_{IR}6.2$ Untereinheit, die prädiaktiv zum Austausch von Histidin durch Arginin an Position 201 führt. Nach Aufklärung und Einwilligung der Eltern wurde ein Therapie-Umstellungsversuch auf Sulfonylharnstoffe begonnen. Insulin- und C-Peptid-Werte des iv-GTT prä und post Umstellung sowie Blutzuckerläufe werden berichtet.

Schlussfolgerung: Der permanente Diabetes des Säuglingsalters tritt auch jenseits des 3. Lebensmonates auf. Manifestationszeitpunkte bis zum ersten Lebensjahr sind beschrieben. Aufgrund der Therapieoption mit oralen Sulfonylharnstoffen sollten Kinder mit Diabetes-Manifestation im 1. Lebensjahr ohne Nachweis von Autoantikörpern molekulargenetisch untersucht werden (<http://www.ex.ac.uk/diabetesgenes/rarediabetes/index.htm>)

P-184**Transienter neonataler Diabetes mellitus – ein Fallbericht**

* Fuchs O.⁽¹⁾, Bonfig W.⁽¹⁾, Kusser B.⁽¹⁾, Bechtold S.⁽¹⁾, Holzinger A.⁽²⁾, Münch H.-G.⁽²⁾, Schwarz H.-P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, München, ⁽²⁾ Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität, Neonatologische Intensivmedizin, München

Fragestellung: Der neonatale Diabetes mellitus ist eine seltene Erkrankung mit einer Häufigkeit von ca. 1:400 000–1:500 000 in Deutschland und wird definitionsgemäß innerhalb der ersten sechs Lebenswochen diagnostiziert. Es gibt permanente und transiente Verlaufsformen. Viele Fragen bezüglich Diagnose, Therapie und Verlauf bleiben offen.

Material und Methoden: Wir berichten über den Fall eines Neonaten mit intrauteriner Wachstumsverzögerung und transientem neonatalen Diabetes mellitus (TNDM) bei uniparentaler paternaler Isodisomie des 6. Chromosoms (UPD6).

Ergebnisse: Das weibliche reife Neugeborene (G2P2) wurde nach unkomplizierter Schwangerschaft in der 40. SSW aufgrund eines pathologischen CTG per Sectio [Geburtsgewicht 2750 g (–2.1 SDS), Körperlänge 47 cm (–2.1 SDS)] geboren. Im Verlauf des ersten Lebensstages (LT) entwickelten sich eine Trinkschwäche sowie Lid-, Hand- und Fußrückenödeme. Am 5. LT wog das Kind 2310g, ein Blutzucker von 429 mg/dl wurde gemessen. Eine intravenöse Insulingabe (Actrapid) mit 0.03 I.E./kgKG/h wurde begonnen, bei Bedarf erfolgte eine Korrektur mit einem Bolus. Es traten Hypoglykämien bis 35 mg/dl bei sinkendem Insulintagesbedarf auf. Am 20. LT wurde mit einer subkutanen Glukosemessung mittels Mikrodialyse begonnen. Am 29. LT wurde auf eine Insulinpumpentherapie (CSII) mit Lispro umgestellt. Am 43. LT erfolgte die Entlassung mit CSII nach Hause in gutem Zustand, Körpergewicht 4050 g (+0.41 SDS), Körperlänge 51.1 cm (–1.64 SDS). Bei gutem Verlauf ohne Hypoglykämien wurde die Behandlung bei einem HbA_{1c} von 4.8 % bei weiter gesunkenem Insulintagesbedarf am 86. LT beendet. Molekularbiologisch wurde eine UPD6 gefunden.

Schlussfolgerung: Bei neonatalem Diabetes ist eine CSII praktikabel, zur Steuerung ist eine Blutzuckermessung mit Hilfe der Mikrodialyse zur Verminderung von Schmerzen und Blutverlust vorteilhaft.

P-185**Polymorphismen der ACE- und KCNJ11-Gene und Störungen der Hypoglykämie-Wahrnehmung bei Typ-1-Diabetikern**

* Holstein A.⁽¹⁾, Plaschke A.⁽¹⁾, Sturmvoll ⁽²⁾, Kovacs ⁽²⁾

⁽¹⁾ Klinikum Lippe-GmbH, Medizinische Klinik I, Detmold, ⁽²⁾ Universität Leipzig, Medizinische Klinik III, Leipzig

Hintergrund: Störungen der Hypoglykämie-Wahrnehmung (HW) betreffen ca. 25 % aller Typ-1-Diabetiker und erhöhen das Risiko für schwere Hypoglykämien auf das Vierfache. Die pathophysiologische Bedeutung genetischer Faktoren für die Entwicklung von Störungen der HW ist unbekannt.

Ziel: Bei einem Kollektiv von 217 kaukasischen Typ-1-Diabetikern, deren Status der HW (Fragebogen nach Clarke et al. und Edinburgh Hypoglycaemia Scale) und klinische Charakteristika standardisiert erhoben wurden, erfolgte die Bestimmung des I/D (Insertions/Deletions)-Polymorphismus im ACE-Gen und des E23K-Polymorphismus (Glu23Lys) im KCNJ11-Gen (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11). KCNJ11 kodiert ATP-sensitive K⁺-Kanäle, die nicht nur in der Beta-Zelle, sondern auch im Hypothalamus für das Glukose-Sensing verantwortlich sind.

Ergebnisse: Die Allel-Häufigkeiten von ACE I/D und KCNJ11(E23K) im Gesamtkollektiv entsprachen mit 0,50 bzw. 0,35 dem Hardy-Weinberg Equilibrium (p = 0,74 bzw. 0,57). 25 % (54/217) aller Typ-1-Diabetiker wiesen eine gestörte HW und 14 % (31/217) eine stark gestörte HW mit rez. schweren Hypoglykämien auf. In der logistischen Regressionsanalyse ergaben sich Diabetesdauer, C-Peptid und HbA_{1c} als signifikante Risikofaktoren für Störungen der HW (p jeweils < 0,01). I/D-ACE- und KCNJ11(E23K)-Polymorphismen (adjustiert für Geschlecht, Alter, Diabetesdauer, C-Peptid und HbA_{1c}) hatten keinen Einfluß auf die HW (p = 0,30 bzw. 0,13).

Schlussfolgerungen: Weder der I/D-Polymorphismus im ACE-Gen, noch Varianten im KCNJ11-Gen waren signifikant mit Störungen der HW assoziiert. Hingegen erwiesen sich Diabetesdauer, fehlendes C-Peptid und niedrige HbA_{1c}-Werte als entsprechende Risikofaktoren. Somit kommt der Progredienz des Typ-1-Diabetes sowie der normoglykämienahen Stoffwechselkontrolle eine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung von Störungen der HW zu.

P-186**Ursachen für eine erhaltene Hypoglykämiewahrnehmung bei Typ-1-Diabetikern mit niedriger ACE-Aktivität**

* Fischer B.⁽¹⁾, Plate M.⁽²⁾, Soydan N.⁽¹⁾, Eckhard M.⁽¹⁾, Saar P.⁽¹⁾, Kreuder J.⁽³⁾, Hermanns N.⁽²⁾, Haak T.⁽²⁾, Bretzel R. G.⁽¹⁾, Linn T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum, Med. Klinik und Poliklinik III, Gießen, ⁽²⁾ Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim, Bad Mergentheim, ⁽³⁾ Universitätsklinikum, Kinderklinik, Gießen

Fragestellung: Hohe ACE-Aktivität – genetisch determiniert als Deletions-Genotyp (DD), geht bei Typ-1-Diabetikern mit einer reduzierten Hypoglykämiewahrnehmung einher. Typ-1-Diabetiker mit Insertions-Genotyp (II) und geringerer ACE-Aktivität haben dagegen kein erhöhtes Risiko, schwere Hypoglykämien zu erleiden. Ebenso führt der Verlust der beta-Zellreserve – messbar als C-peptid im Blut – zu einer erhöhten Hypoglykämierate. Ziel dieser Studie war es, bei neudiagnostizierten und langjährigen Typ-1-Diabetikern die ACE-Aktivität mit dem C-Peptid-Status und der adrenergen Reaktivität in induzierter Hypoglykämie zu korrelieren.

Material und Methoden: Bei 17 neudiagnostizierten (Gruppe 1) und 8 langjährigen Typ-1-Diabetikern mit oder ohne rezidivierende schwere Hypoglykämien (4 pro Gruppe) wurde die ACE-Aktivität, der ACE-Genotyp und das C-Peptid bestimmt. In einen hypoglykämischen Clamptest wurde die Katecholaminantwort erfasst.

Ergebnisse: In Gruppe 1 waren 29 % DD-(ACE-Aktivität: 53 ± 17 U/l), 53 % ID- und 18 % II-Typen (ACE-Aktivität: 33 ± 10 U/l). Die Patienten mit der niedrigsten ACE-Aktivität hatten die höchsten C-Peptid-Werte. Ein Unterschied in der adrenergen Sekretion zwischen den Genotypen bestand nicht.

Die langjährigen Typ-1-Diabetiker mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien waren fast alle DD-Typen (3/4) (ACE-Aktivität: 87 ± 6 U/l), 1/4 ID. Alle Patienten mit erhaltener Wahrnehmung waren II-Typen (ACE-Aktivität: 30 ± 5 U/l). C-Peptid war nicht mehr meßbar (< 0.5 U/l). Die DD-Typen hatten ein basales Adrenalin wie Gruppe 1 und stiegen 12-fach in der Hypoglykämie an. Die II-Typen hatten einen dreifach höheren Wert in Euglykämie ($p < 0.01$) und stiegen um das 5-fache an.

Schlussfolgerung: Typ-1-Diabetiker mit der niedrigsten ACE-Aktivität (II-Typen) scheinen anfangs durch einen langsameren Abfall der beta-Zellreserve vor schweren Hypoglykämien geschützt zu sein. Im weiteren Verlauf nimmt die relative Adrenalinantwort am stärksten ab, während die basalen Werte am höchsten sind. Die Ursache für die bessere Wahrnehmung ist daher nicht in einer erhöhten Adrenalinantwort in der Hypoglykämie zu suchen.

P-187

The environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY study)

*Baumgarten A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Diabetesforschung, München

Background: The etiology of type-1-diabetes (T1D) remains unknown, however, recent data point to infectious agents and/or components of early childhood diet as triggers of islet autoimmunity.

Aims: To test these hypotheses, large groups of young children at risk for T1D must be followed prospectively with collection of appropriate samples at frequent intervals. State-of-the-art techniques must be used for sensitive and specific detection of candidate infectious agents and nutritional biomarkers.

Material and Methods: The National Institute of Health has established the TEDDY Study consortium of six Clinical Centers in the U. S. (Colorado, Georgia/Florida and Washington) and Europe (Finland, Germany and Sweden) and a Data Coordinating Center (Tampa, FL) to identify environmental factors predisposing or protective for islet autoimmunity and T1D.

From 2004–2007, Clinical Centers will screen over 220,000 newborns from both the general population and families already affected by T1D to identify an estimated 13,320 children with high risk HLA-DR/DQ genotypes. Of those, 7,092 (1,152 first degree relatives and 5,940 newborns with no family history of T1D) will be enrolled in prospective follow-up beginning before the age of 4 months. The follow-up visits are scheduled every 3 mo up to 48 mo of age with subsequent visits every six mo until age 15 yr. Blood and stool samples will be collected. Dietary exposures and psychosocial factors will be assessed. Primary outcomes include: 1) appearance of one or more islet autoantibodies and 2) development of T1D. By age 15, an estimated 800–1,200 children will develop islet autoimmunity and 400 will progress to T1D. A central repository will preserve biologic samples for future hypothesis-based research.

Genetic screening of newborn infants commenced in September 2004; as at December 2004, a total of 8068 newborn infants were tested for HLA-DR/DQ genotypes.

Conclusions: Identification of environmental determinants of islet autoimmunity/T1D and their interactions with genetic factors requires sustained standardized multi-center effort.

P-188

Prävalenz des MODY bei diabetischen Kindern und Jugendlichen

*Dunstheimer D.⁽¹⁾, Sindichakis M.⁽¹⁾, Höfler R.⁽¹⁾, Reinhardt R.⁽¹⁾, Heidemann P. H.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum Augsburg, 1.Klinik für Kinder und Jugendliche, Augsburg

Fragestellung: Obwohl der Anteil an MODYs bei Patienten (Pat) mit Diabetes mellitus (DM) mit 1–5 % angegeben wird, wird die Diagnose MODY bei Kindern und Jugendlichen selten gestellt: eine kürzlich veröffentlichte Umfrage in England ergab, dass von über 15 000 Kindern und Jugendlichen mit DM bei nur 0,11 % ein MODY diagnostiziert wurde. Es stellt sich die Frage, ob durch die Fortschritte in der molekulargenetischen Diagnostik und gezielte Suche mehr MODYs identifiziert werden können.

Material und Methoden: Derzeit betreuen wir in unserer Ambulanz 228 Kinder und Jugendliche mit DM, davon haben 216 Pat einen Typ 1 DM, 1 Pat einen Typ 2 DM und 11 Pat einen anderen spezifischen DM-Typ (4,8 %): 4 Pat haben mit einem DM assoziierte genetische Syndrome (Prader-Willi-, IPEX-Syndrom, Trisomie 21, Thiamine-responsive megaloblastäre Anämie), 5 Pat einen MODY, bei 2 Fällen besteht der klinische Verdacht auf einen MODY.

Ergebnisse: Bei 2 der 5 MODY-Pat (männlich (m), Alter bei DM-Manifestation (A) 9,3 Jahre (J), BMI $13,8 \text{ kg/m}^2$; weiblich (w), A 2,6 J, BMI $15,3 \text{ kg/m}^2$) konnte eine Mutation (MUT) im Glukokinase-Gen/MODY 2 (Exon 6, Val203Ala und Exon 10, Ter466Cys), bei 2 Pat (m, A 14,9 J, BMI $26,2 \text{ kg/m}^2$; w, A 8,4 J, BMI 21 kg/m^2) eine MUT im HNF1 α -Gen/MODY 3 (Exon 5, Ser335Ter und Exon 1, Codon 23, Del AA) und bei 1 Pat (w, A 11,1 J, BMI $24,2 \text{ kg/m}^2$) eine MUT im HNF4 α -Gen/MODY 1 (Exon 7, Val255Met) nachgewiesen werden. Alle 5 Pat weisen eine positive Familienanamnese bezüglich DM über mindestens drei Generationen auf. 3 Pat (2 MODY 2– und 1 MODY 3–) werden diätetisch behandelt, 2 Pat (1 MODY 3– und der MODY 1–) führen nach initialer Therapie mit oralen Antidiabetika zwischenzeitlich eine ICT durch.

Schlussfolgerung: Durch gezielte Suche und Diagnostik konnte in unserer Ambulanz der Anteil an MODYs auf mindestens 2,2 % angehoben werden. Wir halten eine genetische Diagnostik bei Vorliegen klinischer Kriterien für indiziert, da die Diagnose Konsequenzen für die individuelle Therapie und die genetische Beratung der betroffenen Familien hat.

P-189**Hereditäres Diabetes-Syndrom mit urogenitalem Phänotyp: Ausschluss von HNF1beta und anderen Kandidatengenen**

*Karges B.⁽¹⁾, Scholl K.⁽²⁾, Heinze E.⁽¹⁾, Debatin K. M.⁽¹⁾, Boehm B.⁽²⁾, Karges W.⁽²⁾

⁽¹⁾ Universität Ulm, Universitätskinderklinik, Ulm, ⁽²⁾ Universität Ulm, Innere Medizin 1, Ulm

Zu den genetischen Ursachen des Diabetes mellitus zählen inaktivierende Mutationen der HNF-(hepatocyte nuclear factor-) Genfamilie, die funktionell an der Regulation der Insulingentranskription in der Betazelle beteiligt sind. Patienten mit heterozygoten Mutationen von HNF1beta weisen einen familiären Diabetes (MODY 5) mit Anlageanomalien des Urogenitaltraktes auf. Wir identifizieren eine Familie mit einer solchen klinischen Diabetesform in Deutschland. Bei der Indexpatientin (Alter 15.5 Jahre, BMI 19.2 kg/cm²) wurde im 13. Lebensjahr ein Diabetes mellitus diagnostiziert (BZ 221 mg/dl, HbA_{1c} 6.9 %, pH 7.35) und mit Insulin behandelt (0.3 U/kg/d). In der Sonographie

und Hysterographie zeigte sich eine unilaterale Nierenagenesie und ein Uterus unicornis. Eine Zwillingsschwester, eine weitere Schwester, der Vater und die Großmutter väterlicherseits sind ebenfalls an einem Diabetes erkrankt. ICA-, GAD65- und IA-2-Antikörper waren bei allen Individuen negativ. Im IVGTT zeigte sich eine reduzierte Insulinsekretion, nicht aber im iv Arginin Test. Die Analyse von HNF1beta in genomischer DNA der Indexpatientin ergab eine heterozygote Sequenzvariation in Exon 4 (Codon 336 CAC nach GAC, His nach Asp), diese Nukleotidsubstitution war in der betroffenen Nicht-Zwillingsschwester jedoch nicht nachweisbar. Es erfolgte die Analyse weiterer Kandidatengene mit putativer Störung der Insulintranskription. In HNF3beta, HNF4alpha, HNF6, HNF1alpha wie auch GCK und NEUROD1/beta2 zeigte sich keine Sequenzvariation gegenüber dem Wildtyp. Insgesamt kann in diesen Untersuchungen ein MODY5-ähnliches hereditäres Diabetes-Syndrom ohne HNF1 beta Mutationen identifiziert werden. Weitere Kandidatengen- und Linkage-Analysen sollen die genetischen Grundlagen dieses Phänotyps klären.

Therapie-Insulin I

P-190

Vergleich der Insulinverträglichkeit in der Pumpentherapie (CSII) bei Typ-1-Diabetikern von Insulin Aspart und Insulin Lispro in bezug auf Katheter-Haut- und Subkutankomplikationen durch eine prospektive, doppelblinde, randomisierte, zwei-zeitige Cross-Over-Studie

* Siegmund T.⁽¹⁾, von Amelunxen S.⁽¹⁾, Kaiser M.⁽²⁾, Schumm-Draeger P.-M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum München GmbH, Krankenhaus Bogenhausen, 3. Med. Abteilung, München, ⁽²⁾Novo Nordisk, Deutschland, Mainz

Fragestellung: Kurzwirksame Insulinaloga in der CSII bei Typ-1-Diabetikern, wie Insulin Lispro und Insulin Aspart, zeigen in Studien vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Stoffwechselkontrolle und Sicherheit.

Ziel dieser Studie war der Vergleich beider Insuline hinsichtlich Insulinverträglichkeit in der CSII mit besonderem Augenmerk auf Katheter-Haut- und Subkutankomplikationen.

Material und Methoden: In dieser Single-Center, prospektiv, doppelblind, randomisierten, zwei-zeitigen Cross-over-Studie wurden 20 Typ-1-Diabetiker mit CSII (H-Tron bzw. D-Tron Roche Disetronic-Pumpen) jeweils 4 Wochen mit beiden Insulinen behandelt. Die Auswertung erfolgte durch standardisierte Fragebögen nach jeweils 4 Therapiewochen mit 5 Nebenwirkungskategorien: 1. Schmerzen/Brennen, 2. Entzündungen, 3. Rötung, 4. Verhärtungen, 5. Katheterverschluss. Jede Kategorie wurde in 4 Schweregrade nach Punkten unterteilt, die zur statistischen Auswertung des Nebenwirkungs-Scores herangezogen wurden (0: nicht aufgetreten, 1: geringgradig, 3: moderat, 4: ausgeprägt). Am Ende der Studie vor Entblindung wurden die Patienten nach ihrem bevorzugten Insulin gefragt.

Ergebnisse: Über alle Nebenwirkungskategorien erwies sich Insulin Aspart als signifikant überlegen ($p < 0,005$) mit einem Nebenwirkungs-Score von $1,5 \pm 1,5$ Punkten vs. $7,1 \pm 3,6$ Punkten. Die Untersuchung der einzelnen Kategorien erbrachte signifikante Unterschiede zugunsten Insulin Aspart bei Schmerzen/Brennen ($p < 0,005$), Entzündung ($p < 0,004$) und Rötung ($p < 0,001$). Die Kategorien Verhärtungen ($p = 0,188$) und Katheterverschlüsse ($p = 0,375$) erbrachten jeweils eine Tendenz zugunsten Insulin Aspart.

Aus Patientensicht entschieden sich 68,4 % für Insulin Aspart, 15,8 % für Insulin Lispro, 15,8 % zeigten keine Präferenz.

Schlussfolgerung: Insulin Aspart erbringt aufgrund der Abfrage mit einem standardisiertem Fragebogen einen signifikant geringeren Nebenwirkungs-Score hinsichtlich Katheter-Haut- und Subkutankomplikationen und wurde bei der CSII insgesamt besser vertragen. Patienten mit diesen Komplikationen könnten bei einem Wechsel zu Insulin Aspart profitieren.

P-191

Insulinpumpentherapie im Vergleich zur intensivierten Therapie: Verlauf der metabolischen Einstellung und des Gewichts

* Bechtold S.⁽¹⁾, Kroke S.⁽¹⁾, Kusser B.⁽¹⁾, Fuchs O.⁽¹⁾, Bonfig W.⁽¹⁾, Schwarz H. P.⁽¹⁾

⁽¹⁾Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, München

Fragestellung: Die Insulinpumpentherapie (CSII) stellt eine flexible und anspruchsvolle Therapieform des Diabetes mellitus dar. In unserem Zentrum für pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie verwenden 10 % der Patienten die Insulinpumpe. In einer retrospektiven Analyse stellten wir uns die Frage, welchen Einfluß diese Therapieform auf den HbA_{1c} und die Gewichtsentwicklung im Vergleich zu Patienten mit intensivierter konventionellen Insulintherapie (ICT) hat.

Methodik: 20 Patienten (11 m/ 9 w) mit CSII im Alter von im Mittel $13,1 \pm 1,8$ Jahren wurden 20 Patienten (11 m/9 w) mit ICT im Alter von $13,1 \pm 1,6$ Jahren paarweise gegenübergestellt. Jedem Insulinpumpenpatient wurde ein gleichaltriger, gleichgeschlechtlicher Patient mit ähnlichem Diabeteserstmanifestationsalter zugeordnet. Die Patientendaten wurden zum Zeitpunkt des Beginns der CSII und 24 Monate danach ausgewertet. Zum Zeitpunkt des Beginns der CSII lag die mittlere Diabetesdauer in beiden Gruppen bei $5,1 \pm 2,3$ Jahren, der mittlere BMI bei $20,6 \pm 2,7$ kg/m².

Ergebnis: Die Patientenpaare unterschieden sich zum Zeitpunkt des Beginns der CSII nicht im Bezug auf das Gewicht, die Körpergröße, den BMI, den HbA_{1c} und den Insulinbedarf in Einheiten/Kg Körpergewicht/Tag. Nach 24 Monaten kam es bei allen Patienten zu einem Anstieg des HbA_{1c} und des BMI, lediglich bei weiblichen Patienten mit CSII erreichte dies nicht das Signifikanzniveau. Der Insulinbedarf blieb im Vergleich zum Beginn der Beobachtung bei allen Patienten unverändert, lag aber im Gruppenvergleich bei den Pumpenträgern nach 24 Monaten signifikant niedriger ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Die Insulinpumpe stellt eine Therapieform dar, die eine flexiblere Lebensführung ermöglicht. Es kam bei unseren Patienten mit CSII zu einer geringeren Zunahme des BMI, besonders die Mädchen betreffend, als bei Patienten mit ICT. Dies spiegelt sich auch in einem signifikant niedrigeren Insulinbedarf bei Patienten mit CSII im Vergleich zu Patienten mit ICT 24 Monate nach Pumpentherapiestart wider.

P-192**Vorteile von Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes: Niedrigere und besser reproduzierbare Nüchtern-Plasmaglukose und geringeres nächtliches Hypoglykämierisiko**Robertson K.⁽¹⁾, Schönle E.⁽²⁾, Gucev Z.⁽³⁾, Mordhorst L.⁽⁴⁾, Tamer S. C.⁽⁵⁾, *Gall M.-A.⁽⁴⁾, Ludvigsson J.⁽⁶⁾⁽¹⁾ The Royal Hospital for Sick Children, Yorkhill, Glasgow, Großbritannien,⁽²⁾ Universitäts-Kinderklinik, Endokrinologie und Diabetologie, Zürich, Schweiz,⁽³⁾ Clinic of Children's Diseases, Skopje, Mazedonien, ⁽⁴⁾ Novo Nordisk, Sorgenfri,Dänemark, ⁽⁵⁾ Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dänemark, ⁽⁶⁾ Linköping University Hospital, Linköping, Schweden

Fragestellung: Das Ziel dieser 26-wöchigen, multinationalen, offenen, randomisierten (2:1) Parallelgruppen-Studie war ein Therapievergleich von Insulindetemir (IDet) und NPH-Insulin (NPH) bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes.

Material und Methoden: Die Patienten injizierten IDet oder NPH ein- oder zweimal täglich je nach Vortherapie sowie Insulin Aspart vor den Mahlzeiten. Insgesamt wurden 347 Patienten (IDet 232, NPH 115; 140 präpubertär) mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von 8,8 ± 1,2 %, einem Alter von 11,9 ± 2,8 Jahren, einem BMI von 19,2 ± 2,8 kg/m² und einer mittleren Diabetesdauer von 5 Jahren (Bereich 1–15 Jahre) eingeschlossen.

Ergebnisse: Der mittlere HbA_{1c} sank um 0,8 %-Punkte auf 8,0 % in beiden Behandlungsgruppen. Die mittlere Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) in Selbstmessungen war unter IDet niedriger als mit NPH (8,44 vs. 9,58 mmol/l, p = 0,022), ebenso die intraindividuelle Variabilität der NPG (SD = 3,32 vs. 4,29 mmol/l, p < 0,001). Das 8-Punkte-Profil und die durchschnittliche nächtliche Plasmaglukose waren unter IDet vergleichbar mit NPH (p = 0,302 bzw. p = 0,194). Das Gesamt-Hypoglykämierisiko war in beiden Therapiegruppen vergleichbar (p = 0,351), das Risiko für nächtliche Ereignisse (22:00–7:00) war für IDet um 26 % verringert gegenüber NPH (p = 0,041). Der Baseline-korrigierte BMI war nach 26 Wochen unter IDet niedriger (19,3 vs. 19,8 kg/m², p < 0,001). Das allgemeine Sicherheitsprofil von IDet entsprach dem von NPH.

Schlussfolgerung: Die Basis-Bolus-Therapie mit IDet oder NPH und Insulin Aspart vor den Mahlzeiten führte über 26 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes zu einer vergleichbaren HbA_{1c}-Verbesserung. Die niedrigeren und besser reproduzierbaren Nüchtern-Plasmaglukosewerte, das geringere nächtliche Hypoglykämierisiko und der niedrigere BMI unter IDet stellen klinisch signifikante Vorteile gegenüber einer NPH-Therapie dar.

P-193**Ergebnisse der Therapieumstellung auf Insulin Glargin bei 85 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes***Höffe J.⁽¹⁾, Hartmann R.⁽¹⁾, Deiss D.⁽²⁾, Wiegand S.⁽²⁾, Herr M.⁽¹⁾, Kordonouri O.⁽¹⁾⁽¹⁾ Klinik für Allgemeine Pädiatrie Charité, Berlin, ⁽²⁾ Interdisziplinäres SPZ Charité, Berlin

Fragestellung: Der Einsatz von Insulinanaloga zur Optimierung der Diabetestherapie bei jungen Patienten nimmt stetig zu. Ziel dieser Untersuchung war, den langfristigen Effekt einer Umstellung auf das langwirkende Insulinanalogon Glargin zu analysieren.

Material und Methoden: Im Zeitraum von 08/2000 bis 05/2004 erfolgte überwiegend aufgrund erheblicher Stoffwechselprobleme bei 85 Kindern und Jugendlichen (22 Patienten/Jahr) mit intensiver Insulintherapie eine Therapieumstellung von NPH- bzw. Zink-Insulin auf Glargin, das in der Regel einmal täglich spät abends als Basalinsulin verabreicht wurde. Indikationen für die Umstellung waren schlechte Compliance (Gruppe A, n = 24), ausgeprägte Glukoseschwankungen, Hypoglykämien oder Dawn-Phänomen (Gruppe B, n = 51) und Wunsch nach größerer Flexibilität (Gruppe C, n = 10). Analysiert wurden glykämische Stoffwechsellage (HbA_{1c}), Insulinbedarf, Body-Mass-Index (BMI) und Inzidenz von Ketoazidosen und schweren Hypoglykämien im Jahr vor und nach der Umstellung.

Ergebnisse: In der Gesamtgruppe (45 Knaben/40 Mädchen, Altersmedian 13.2 [2–18] Jahre, Diabetesdauer 4.5 [0.5–12] Jahre) blieb der HbA_{1c} unverändert (vorher 9.4 ± 1.9 %, 6 Monate 9.3 ± 2 %, 12 Monate 9.2 ± 1.9 %). Der HbA_{1c} lag in Gruppe A initial höher als in Gruppe B (11.1 ± 1.8 % vs. 8.9 ± 1.4 %, p < 0.001), änderte sich jedoch in keiner der Gruppen. Im Jahr vor Umstellung traten 16, im Jahr danach 11 Ketoazidosen bei 85 Patienten auf (n. s.). Im selben Zeitraum nahm die Anzahl schwerer Hypoglykämien von 51 auf 18 ab (p < 0.001). In Gruppe A verringerte sich die Inzidenz der Ketoazidosen von 15 auf 6 (p < 0.01) und der schweren Hypoglykämien von 26 auf 1 (p < 0.001). BMI (0.48 ± 0.93 SDS) und Insulindosis (0.96 ± 0.29 E/kg) blieben nach der Umstellung unverändert, der Anteil an Basalinsulin nahm jedoch von 54 ± 15 % auf 45 ± 11 % ab (p < 0.001).

Schlussfolgerung: Die Umstellung auf Glargin führte nicht zu einer Änderung von Gewicht und HbA_{1c}. Die Inzidenz akuter Komplikationen konnte jedoch deutlich gesenkt werden. Davon profitierten insbesondere Patienten mit schlechter Compliance.

P-194**Bei Typ-2-Diabetes mit prandialer Insulinsubstitution ist keine Dosisanpassung nach Broteinheiten erforderlich***Liebl A.⁽¹⁾, Bacher F.⁽¹⁾⁽¹⁾ Fachklinik Bad Heilbrunn, Diabetes- und Stoffwechszentrum, Bad Heilbrunn

Fragestellung: Eine zunehmende Zahl von Patienten mit Typ-2-Diabetes wird mit präprandialer Insulinsubstitution unter Verwendung kurzwirksamer Analoga behandelt. Bei Variation der Kohlenhydratmengen (BE) können in der Regel keine Insulindosisanpassungen durch Multiplikationen mit BE-Faktoren in Analogie zum Typ-1-Diabetes vorgenommen werden: Die Patienten können oft die BEs nicht abschätzen und die theoretischen BE-Faktoren sind sehr groß. Wir sind in einer Pilotstudie der Frage nachgegangen, ob innerhalb üblicher Variation der BE-Mengen auf eine Insulindosisanpassung verzichtet werden kann, weil die sog. ‚Autoregulation‘ (glucose effectiveness) der Blutglukose wirksam ist.

Material und Methoden: 10 Patienten (5 weiblich) mit Typ-2-Diabetes, Alter 66 Jahre (Mittelwert) (min. 38 – max. 78), BMI 35,1 (25–44), Diabetesdauer 14 Jahre (3–36), HbA_{1c} 8,9 % (4,9–12,6) wurden mit prandialer Insulinsubstitution unter Verwendung von Insulin Lispro (5) oder Aspart (5), sowie NPH- oder Semilente-Insulin zur Nacht nahe-normglykämisch therapiert. An 3 verschiedenen Tagen wurden zum Mittagessen je-

weils 3, 4 oder 5 BE (1BE = 10 g Kohlenhydrate) verabreicht, wobei die prandiale Insulinmenge nicht verändert wurde (durchschnittliche Insulindosis 16,5 E (7–30). Statist. Vergleich (t-Test) der abs. Blutzucker-Veränderungen nach je 30, 60, 90, 120 min. postprandial.

Ergebnisse: Die mittleren präprandialen Blutzuckerwerte (mg/dl) waren statistisch nicht verschieden: Tag 1 (3 BE) 98,2 (SD \pm 17,8), Tag 2 (4 BE) 99,3 (\pm 25,2), Tag 3 (5 BE) 94,3 (\pm 20,8). Zu keiner der 4 postprandialen Messzeiten ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den 3 Versuchstagen. So betrug die Blutzuckeränderungen (mg/dl) 90 min. postprandial an Tag 1: -8 (\pm 17,7), Tag 2: $+3,1$ (\pm 15,9), Tag 3: $+14,5$ (\pm 22,1) (p größer 0,05; n. s.). Schwere hypo- oder hyperglykämische Entgleisungen traten auch bei sechsstündiger Nachbeobachtung nicht auf.

Schlussfolgerung: Diese Pilotstudie legt den Schluß nahe, daß innerhalb üblicher Variationen der Kohlenhydratmengen bei prandialer Insulinsubstitution keine Insulindosisanpassung erforderlich ist.

P-195

Basal-Insulin-Substitution mit Insulin Glargine in Kombination mit Insulin Semilente bei Typ-1-Diabetes

* Kleine L.⁽¹⁾, Hecht L.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sana Kliniken Ostholstein Klinik Oldenburg, Innere Med. Therapie – und Schulungszentrum für Diabetologie, Oldenburg/Holstein

Fragestellung: Die ICT mit Gabe eines Bolus-Ins. mehrm. tgl. plus NPH-Ins. morg., mitt. und z. N. gilt neben der CSSI als die Th. der Wahl bei Typ-1-Diab. Neu ist die Basal-Ins.-Subst. mit Glargine mit dem Vorteil der 1 x Inj., aber dem Nachteil einer oft unzureichenden Kontr. des morgendl. Nü.-BZ (Dawn-Phän.). Ziel der Beob. war die Frage, ob die zusätz. Gabe von Semil. z. N. neben Glargine das Dawn-Phän. günstig beeinflussen kann, ohne die Inzidenz von Hypoglyk. zu erhöhen.

Material und Methoden: 48 Pat. mit Typ-1-Diab., Alter 38,35 J. (\pm 15,4), Diab.-Dauer 16,6 J (\pm 11,5) mit untersch. Vorbehandlungsregimen wurden einer Basal-Ins.-Subst. mit Glargine in Komb. mit Semil. z. N. zugeführt, nachdem es zuvor nicht gelang, morgendl. BZ-Werte < 200 mg/dl bei nächtl. BZ-Werten um 100 mg/dl zu erzielen. Evaluiert wurden nach im Mittel 8 Mon. die morgendl. Nü.-BZ-Werte (Mittelw. von 7 Nü.-BZ. einer Woche), der Glargine- und Semil.-Bed., der Verl. des HbA_{1c} und die Zahl hypoglyk. Ereign. im Vergl. zum entspr. Vorbehandl.-zeitr.

Ergebnisse: Bei allen 48 Pat. gelang es, mit der Basal-Ins.-Komb. aus Glargine und Semil. eine bess. Kontrolle der morgendl. BZ-Werte zu erreichen: Vor Umst. mittl. Nü.-BZ 194 mg/dl (\pm 44), nach Umst. 137 mg/dl (\pm 27) ($p < 0,001$). Nach Umst. lag der ges. Basal-Ins. Bed. bei 20,8 I.E. (\pm 8,5), davon entfielen 17,0 I.E. (\pm 5,8) auf Glargine und 3,8 I.E. (\pm 1,1) auf Semil. bei Vorbehandl. mit 28,0 I.E. (\pm 15,5) NPH-Ins. Bei alleiniger Vorbehandl. mit Glargine zur Basal- Ins.-Subst. sank der Glargine-Bed. von 20,1 I.E. (\pm 6,5) auf 17,0 I.E. (\pm 5,8) in der Komb.-behandlung. Gleichzeitig fiel in dem Beob.-zeitr. der HbA_{1c}-Wert von 8,0 % (\pm 1,7) auf 7,3 % (\pm 1,4) ($p < 0,001$) u. d. Zahl hypoglyk. Ereign. mit KV von 8 Ereign. bei 4 Pat. auf 4 Ereign. bei 4 Pat.

Schlussfolgerung: Die Basal-Ins.-Subst. mit Glargine in Komb. mit Semil. z. N. stellt eine attrakt. therap. Alternative dar, mit optim. Kontr. des morgendl. Dawn-Phän. Der geringe Glargine-Bed. in der Komb. mit Semil. erklärt sich durch den Pat.-verzicht auf Dosiserhöhung z. N. bei unzur. Kontr. des morgendl. Dawn-Phän.

P-196

Korrekturregeln für die zusätzliche Insulingabe bei erhöhten Blutzuckerwerten bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

* Schneider S.⁽¹⁾, Nagel-Reuper C.⁽¹⁾, Härtel I.⁽¹⁾, Nauck M. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg im Harz

Fragestellung: Es gibt praktische Erfahrungen zur BZ-Korrektur, aber wenige wissenschaftliche Analysen. Wir wollten klären, welche Korrektur-Schwellen (BZ, oberhalb dessen eine Korrektur beginnt) und Korrektur-Intervalle (BZ-Spanne, um die der BZ durch 1 I.E. Insulin gesenkt wird) für Patienten mit Typ-1-Diabetes anzuwenden sind.

Material und Methoden: Bei 128 konsekutiven PatientInnen mit Typ-1-Diabetes unter intensivierter Insulintherapie (51 Frauen, 77 Männer, Alter 47 ± 15 J. [MW \pm SD], Diabetesdauer 23 ± 14 J., HbA_{1c} 8.0 ± 1.5 %, BMI 24.8 ± 4.4 kg/m², Basalinsulin: NPH n = 51, NPH/Semilente n = 9, Insulin glargin n = 68, Insulindosis 63 ± 22 I.E./d) wurde der Insulindosis- und Anpassungsplan einschließlich des Korrekturalgorithmus während eines stationären Aufenthaltes optimiert. Die Auswirkungen der Korrektur entsprechend diesem Plan wurden durch SK- oder Labor-BZ-Messungen 4–6 h später erfasst.

Ergebnisse: Die ermittelte Korrekturschwelle lag morgens bei 144 ± 12 (Spanne: 121–180) mg/dl, das Korrekturintervall war 43 ± 13 (18–100) mg/dl pro I.E. Hieraus ergibt sich ein rechnerischer BZ-Zielwert (Korrekturschwelle minus $\frac{1}{2}$ Korrektur-Intervall) von 122 ± 10 (96–162) mg/dl. Es gab eine signifikante Korrelation von Korrektur-Schwelle und Korrektur-Intervall ($r^2 = 0,292$, $p < 0,0001$), sowie zwischen Insulin-Gesamtdosis und Korrektur-Intervall ($r^2 = 0,219$, $p < 0,0001$). Das mit der Faustformel $1500/\text{Insulindosis}$ [I.E./d] vorhergesagte Korrekturintervall korrelierte signifikant mit dem klinisch ermittelten Wert ($r^2 = 0,276$, $p < 0,0001$), führte aber zu niedrigeren Schätzwerten. In der Anwendung führte die Korrektur bei durchschnittlichen präprandialen BZ-Werten von 197 ± 33 mg/dl (6:45 Uhr) zu einer Injektion von 1.8 ± 0.8 I.E. und BZ-Werten bei Kontrolle (12:00 Uhr) von 149 ± 50 mg/dl. Hypoglykämien waren selten.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Bestandsaufnahme dient zur Erstellung von Insulindosis- und Anpassungs-Plänen für Patienten mit Typ-1-Diabetes. Weitere Analysen sollen klären, ob geeignete Korrekturregeln vorhergesagt werden können.

P-197**Treatment of diabetes mellitus and hospital related hyperglycemia in the intensive care unit (ICU)**

* Hensen J.⁽¹⁾, Müller-Ziehm J.⁽¹⁾, Behrens E.-M.⁽¹⁾, Kleine E.⁽¹⁾, Ebeling S.⁽¹⁾, Worthmann W.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum Hannover Nordstadt, Medizinische Klinik, Hannover

Introduction: Hyperglycemia is a common problem in the ICU. Optimal control of hyperglycemia in the ICU has been shown to significantly decrease mortality and morbidity of severely ill patients. We developed two protocols and algorithm to reach the targets of near normal capillary blood glucose (CBG) levels in our ICU city hospital.

Material and Methods: A s. c. protocol was used for hyperglycemic patients with stable circulation, like myocardial infarction or apoplexy. A long acting insulin analogue, glargine, was immediately given after an elevated CBG had been measured. In addition, short acting insulin was given pre- and two hours post-prandially to reach the target CBG levels of 80–129 mg/dl. An i. v. insulin protocol was used for severely ill patients with sepsis, cardiogenic shock, etc. with enteral/parenteral nutrition and

catecholamine infusion, etc. The s. c. protocol was also used for transition from the ICU to a peripheral ward in the i. v. patient group, i. e. two hours before insulin infusion was discontinued, glargine was injected. The personal of the ICU was motivated and trained before the beginning of the program, and a questionnaire was given after 6 months. Daily quality control was carried out by the diabetes team.

Results: 137 consecutive patients were included. After 6 months, the percentage of CBG measurements (CBGM) > 140 mg/dl decreased from 49 % to 25 %, whereas the percentage of CBGM < 100 mg/dl increased from 8 % to 30 %, respectively. No severe hypoglycemia occurred. After 9 months, in the i. v. and s.c protocol, 60 % and 53 % of CBGM reached the target range, respectively. Frequency of CBGM per day and patient increased from 4 before to 12. The practicability of the protocols was graded as good by the ICU personnel.

Conclusions: The protocols allow a satisfying control of CBG in ICU patients and can be implemented in the working flow on the ICU after training and motivation of the personnel.

Therapie-Insulin III

P-198

Oral insulin as first-line therapy in type-2-diabetes: A randomized-controlled pilot study

* Heise T.⁽¹⁾, Kapitzka C.⁽¹⁾, Nosek L.⁽¹⁾, Beckett P.⁽²⁾, Gelfand R.⁽²⁾, Goldberg M.⁽²⁾, Arbit E.⁽²⁾

⁽¹⁾ Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, ⁽²⁾ Emisphere Technologies Inc., Tarrytown, NY, USA

Introduction: We investigated the safety and efficacy of treatment with an oral insulin (OI) formulation over two weeks in subjects with type-2-diabetes well-controlled under dietary conditions in a double-blind pilot study.

Methods: Thirteen subjects (59 ± 9 years (mean \pm SD), HbA_{1c} $6.6 \pm 0.7\%$, BMI 29 ± 3 kg/m²) received either 300 IU insulin + 160 mg EMISPHERETM carrier or 200 mg EMISPHERETM carrier alone four times a day over 14 days with assessments of blood glucose (BG) and insulin profiles under standardized meal and oral glucose tolerance test (OGTT) conditions, and insulin resistance measurements (HOMA-IR) before and after treatment.

Results: Glycaemic control improved with OI (changes vs. baseline: OGTT-BG-AUC_{0-2h} -115 ± 81 mg*h/dl, Meal-BG-AUC-total -335 ± 250 mg*h/dl, $p < 0.05$) whereas only small changes occurred with placebo (-8 ± 68 and -185 ± 206 mg*h/dl, NS). In addition, insulin sensitivity trended to improve with OI treatment (HOMA -52 ± 57 vs. -14 ± 42 (control), $p < 0.1$). Treatment with OI was well tolerated with only 2 mild to moderate adverse events (arthralgia, headache). No hypoglycaemic events were observed despite the tight glycaemic control of the patients.

Conclusion: This pilot study in well-controlled subjects with type-2-diabetes shows that treatment with oral insulin is well-tolerated and improves both glycaemic control and insulin sensitivity. Insulin delivered into the portal vein may have distinct advantages over s.c. insulin by reducing the risk of hypoglycaemia and preserving β -cell secretion capacity. In view of these promising results, larger and longer trials are warranted to investigate the safety and efficacy of oral insulin as first-line therapy in early type-2-diabetes.

P-199

Sicherheit und Verträglichkeit von Insulin Glulisin im Vergleich zu Insulin Aspart bei kontinuierlicher subkutaner Insulin-Infusion (CSII)

* Schumicki D.-M.⁽¹⁾, Hanaire-Broutin H.⁽²⁾, Hoogma R. P. L. M.⁽³⁾, Souhami E.⁽⁴⁾, Schweitzer M.-A.⁽⁵⁾, Fuerst-Recktenwald S.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Allg. Krankenhaus Eilbek, Hamburg, ⁽²⁾ CHU Toulouse – Hôpital Rangueil, Toulouse, Frankreich, ⁽³⁾ Groene Hart Krankenhaus, Gouda, Holland, ⁽⁴⁾ Sanofi-Aventis, Klinische Entwicklung, Antony, Frankreich, ⁽⁵⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe, Bad Soden am Taunus

Fragestellung: Ziel der 12-wöchigen, europäischen, multizentrischen, kontrollierten, offenen, randomisierten Parallelgruppen-Studie war der Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit des neuen, schnellwirksamen Insulinanalogons Insulin Glulisin (GLU) mit Insulin Aspart (ASP) bei CSII.

Material und Methoden: 59 Patienten mit Diabetes Typ 1 (davon 26 in 3 deutschen Zentren) und Erfahrungen mit CSII (mittlerer HbA_{1c} [Ghb gemessen als HbA_{1c} -Äquivalent] $7,0\%$; Alter $45,8 \pm 11,1$ Jahre; BMI $26,0 \pm 4,2$ kg/m²) erhielten GLU oder ASP per CSII.

Ergebnisse: 3 Pumpen-Systeme wurden benutzt: Minimed ($n = 18$), Disetronic H-Tron ($n = 39$) und Disetronic D-Tron ($n = 2$). Katheter-Verschlüsse traten insgesamt in beiden Gruppen nur selten auf (GLU $0,08 \pm 0,2$, ASP $0,15 \pm 0,3$ Verschlüsse/Monat; mittlere Differenz $-0,06$; 95 % CI: $-0,19, 0,06$). Katheter-Verschlüsse in Zusammenhang mit ungeklärten Hyperglykämien traten in einem Fall auf (ASP). Ungeklärte Hyperglykämien unabhängig von Pumpen-Verschlüssen traten bei 6 Patienten (20,7 %) der GLU- und bei 12 Patienten (40,0 %) der ASP-Gruppe auf. Die Häufigkeit von Katheterwechseln war in beiden Gruppen ähnlich (GLU $14,1$ vs. ASP $14,8$ Wechsel/Monat) ebenso wie lokale Reaktionen an der Infusionsstelle (GLU 3 Pat. vs. ASP 4 Pat.) und hypoglykämische Episoden. Es gab keine Fälle von diabetischer Ketoazidose. Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Behandlungs-Zusammenhang traten bei 3 Patienten (10,3 %) der GLU- und 4 Patienten (13,3 %) der ASP-Gruppe auf. Es gab keine signifikanten Unterschiede der HbA_{1c} -Werte (Endpunkt GLU $6,98\%$ vs. ASP $7,18\%$). Die mittlere Insulindosis und 7-Punkt-Blutglukose-Profile waren in beiden Gruppen ähnlich.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die sichere und verträgliche Anwendung von GLU bei Patienten mit Diabetes Typ 1 in der CSII-Therapie mittels externer Pumpe.

P-200**Glulisine: Schnellerer Wirkbeginn als Lispro bei schlanken bis stark übergewichtigen Patienten*** Heise T.⁽¹⁾, Nosek L.⁽¹⁾, Spitzer H.⁽¹⁾, Heinemann L.⁽¹⁾⁽¹⁾ Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss

Fragestellung: In dieser randomisierten, doppelblinden, Cross-over-Studie wurden die pharmakodynamischen (PD) und pharmakokinetischen Eigenschaften der schnell-wirksamen Insulin-Analoga Glulisine (GLU) und Lispro (LIS) bei Patienten mit unterschiedlichem Body-Mass-Index (BMI) verglichen.

Material und Methoden: 80 gesunde Probanden wurden in 4 BMI-Gruppen (< 25, 25–30, 30–35 und > 35 kg/m²) stratifiziert und erhielten in randomisierter Reihenfolge unter Glukose-Clamp Bedingungen an 4 Studientagen Einmalgaben von GLU oder LIS in Dosierungen von 0,2 IU/kg und 0,4 IU/kg. Glukose-infusionsraten (GIR) und Insulin-Konzentrationen (INS) wurden über 10 h nach Dosierung gemessen.

Ergebnisse: Die frühe metabolische Wirkung (GIR-AUC_{0–1h}) von GLU war in allen BMI-Gruppen größer als die von LIS (0,4 IU/kg, aufsteigende BMI-Gruppen, Mittelwert ± SD: 269 ± 95*, 158 ± 63*, 127 ± 73*, 78 ± 49 vs. 190 ± 62, 125 ± 42, 73 ± 52, 61 ± 39 mg/kg (GLU vs. LIS, *p < 0,05, *p ≤ 0,0001)). Signifikante Unterschiede fanden sich auch in der Dosis von 0,2 IU/kg (p < 0,05, BMI 25–30 kg/m²) sowie bei weiteren PD- und PK-Parametern (z. B. Zeitpunkt bis zum Erreichen von 10 % der Gesamt-AUC: GIR-t_{10%}, INS-t_{10%}). Bei diesen Parametern zeigte insbesondere auch der Vergleich aller Patienten (über alle BMI-Gruppen) eine signifikant schnellere Absorption bzw. einen signifikant schnelleren Wirkbeginn von GLU im Vergleich zu LIS (jeweils p < 0,0001). Der gesamte metabolische Effekt (GIR-AUC_{0–10h}) von GLU und LIS war nicht signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse bei schlanken bis stark übergewichtigen Patienten bestätigen den in einer vorherigen Studie bei adipösen Patienten gezeigten früheren Wirkbeginn von Glulisine. Damit sollte Glulisine im Vergleich zu Lispro eine verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle ermöglichen.

P-201**Add-on therapy with Kos inhaled insulin dosed using a metered dose inhaler is as efficacious as add-on therapy with Lantus® in poorly controlled type-2-diabetic patients treated with sulfonylureas or metformin*** Hausmann M.⁽¹⁾, Dellweg S.⁽¹⁾, Heinemann L.⁽¹⁾, Buchwald A.⁽²⁾, Heise T.⁽¹⁾⁽¹⁾ Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, ⁽²⁾ Kos Pharmaceuticals, Inc., Miami Lakes, FL, USA

Objective: The safety and efficacy of Kos inhaled insulin administered by oral inhalation from a metered-dose inhaler (MDI) was compared with bedtime SC Lantus® (REF) injections in type-2-diabetic patients (T2D) poorly controlled with oral antidiabetic agents.

Research design and methods: Twenty-four T2D poorly controlled with sulfonylureas and/or metformin (5 females, 56 ± 6 years, BMI 33 ± 4 kg/m², HbA_{1c} 8.4 ± 0.9 %) received either REF at bedtime or MDI up to 15 min before main meals as add-on

therapy over 28 days. Blood glucose (BG) profiles were assessed under standardized conditions before and after 7 and 28 days of treatment.

Results: (MDI vs. REF, Mean ± SD): Both treatments improved metabolic control similarly. Mean BG change pre-treatment vs. post-treatment were -51 ± 34 vs. -43 ± 31 mg/dl, while mean postprandial BG values were -65.6 ± 43.3 vs. -43.5 ± 33.8 mg/dl. BG variability (MAGE) was -12.3 ± 19 vs. 0.4 ± 20 mg/dl with a slight trend in favor of the MDI treatment (p = 0.134). Patients receiving MDI showed slightly better improvements in overall diabetes control (HbA_{1c} -1.23 ± 0.52 vs. -1.05 ± 0.51 %, fructosamine -58 ± 32 vs. 48 ± 39 μmol/l) than patients receiving REF. The mean change in LDL-cholesterol was -9.9 % vs. 1.4 % (p = 0.122); and the change in serum triglycerides showed a statistically significant difference in favor of the MDI treatment (-5.8 % vs. -11.5 %, p = 0.011). Confirmed hypoglycemia (BG < 50 mg/dl) occurred 4 times with REF and 3 times with MDI. No difference in pulmonary adverse events was seen.

Conclusions: Mealtime inhaled insulin is as effective as the basal insulin analog Lantus in type-2-diabetic patients poorly controlled with oral agents. Inhaled insulin dosed using a user-friendly metered-dose inhaler would be an attractive alternative for these patients who refuse to be treated with s. c. insulin, despite poor metabolic control.

P-202**6-Monats-Wirksamkeits- und 2-Jahres-Sicherheitsdaten zu inhalativem Insulin als additive Therapie zu Metformin oder Glibenclamid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Einstellung unter oraler Monotherapie*** Dreyer M.⁽¹⁾, Schatz H.⁽²⁾, Standl E.⁽³⁾, Jaurisch-Hancke C.⁽⁴⁾, Hasslacher C.⁽⁵⁾⁽¹⁾ Bethanien Krankenhaus, Hamburg, ⁽²⁾ Ruhr-Universität Bochum, Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum, ⁽³⁾ Institut für Diabetesforschung, München, ⁽⁴⁾ Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden, ⁽⁵⁾ St. Josefs KH, Medizinische Klinik, Heidelberg

Fragestellung: In 2 Studien wurden 24 Wochen Effektivitäts- und 104 Wochen Sicherheitsdaten einer additiven Therapie mit inhalativem Insulin (INH) im Vergleich zu einem intensivierten oralen Therapieregime bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit schlechter Einstellung unter oraler Monotherapie (HbA_{1c} ≥ 8 % bis ≤ 12 %) untersucht.

Material und Methoden: Nach Stratifizierung gemäß dem Ausgangs-HbA_{1c} (hoch > 9.5 % bis ≤ 12 %; niedrig ≥ 8 % bis ≤ 9.5 %) wurden schlecht eingestellte Patienten unter Metformin (Met; Studie 1) oder unter Sulfonylharnstoff (SH) (Studie 2) jeweils zu einer additiven inhalativen Insulingabe (n = 447) oder zu einer additiven Gabe von oralen Antidiabetika (Met oder SH) (n = 418) randomisiert. Die Fragestellung des 24wöchigen Beobachtungszeitraumes bezog sich auf die Effektivität der Therapie. Zur Beurteilung der pulmonologischen Sicherheit wurde für beide Studien der Beobachtungszeitraum auf 104 Wochen ausgeweitet.

Ergebnisse: Nach 24 Wochen zeigte sich eine signifikant stärkere Senkung der HbA_{1c}-Werte in der Gruppe mit hohem Eintritts-HbA_{1c} von INH gegenüber Met (-0.38, 95 % CI -0.63, -0.14;

$P=0.002$) oder Glibenclamid (Glb; -0.37 , 95 % CI -0.62 , -0.12 ; $P=0.004$). Der Anteil der Patienten, die den Ziel-HbA_{1c} (HbA_{1c} < 7 %) erreichten, war ebenso größer für INH in dieser Gruppe (20 % vs. 15 % [Met] und 34 % vs. 18 % [Glb]). Die Ausweitung beider Studien über 104 Wochen zeigte eine gute Verträglichkeit von INH. Häufigste unerwünschte Wirkung war – wie zu erwarten – die Hypoglykämie. Aus pulmologischer Sicht wurde milder und vorübergehender Husten beschrieben. Die Konfidenzintervalle der Veränderungen der Lungenfunktions-tests (LF) zeigten keine signifikanten Unterschiede unter den verschiedenen Behandlungsgruppen. Die Veränderungen der LF korrelierten nicht mit den Insulindosen, der Inzidenz von Husten oder dem Auftreten von Insulin-Antikörpern.

Schlussfolgerung: Bei schlecht eingestellten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Monotherapie führt die additive Therapie mit INH zu einer signifikant besseren Blutzuckereinstellung gegenüber der Intensivierung einer oralen Therapie.

P-203

Randomisierte Machbarkeitsstudie zum Vergleich eines Szenariums mit inhalativem Insulin gegenüber einem Szenarium ohne inhalativem Insulin: Neuartiger Ansatz zur Untersuchung realer Praxisbedingungen unter Einsatz eines innovativen Studiendesigns

* Stridde E.⁽¹⁾, Huppertz E.⁽²⁾, Heinemann L.⁽³⁾, Freemantle N.⁽⁴⁾
⁽¹⁾ Pfizer Pharma GmbH, Abteilung Medizin, Karlsruhe, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs/HEOR, Bad Soden, ⁽³⁾ Profil GmbH, Neuss, ⁽⁴⁾ University of Birmingham, Department of Primary Care and General Practice, Birmingham/UK

Fragestellung: In klinischen Prüfungen sollten neue Medikamente oder Applikationsformen auch unter Praxisbedingungen geprüft werden. Ziel der multinationalen Studie war es, in einer randomisierten klinischen Studie zu untersuchen, ob die Verfügbarkeit einer neuen Applikationsform von Insulin einen Einfluss auf die Bereitschaft von Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) hat, eine Insulintherapie zu beginnen. Die Studie bezieht dabei reale Bedingungen, wie z. B. die Möglichkeit, aus verfügbaren Therapien zu wählen, ein.

Material und Methoden: T2D-Patienten, die mit OAD nicht ausreichend eingestellt werden konnten, wurden in 2 Gruppen (G-A und G-B) randomisiert. Patienten in G-A konnten zwischen einer neuartigen Therapieform, inhalatives Insulin (INH), und anderen verfügbaren Diabetestherapien inklusive subkutanem Insulin wählen. Patienten der G-B standen dagegen nur die z. Z. verfügbaren Therapien zur Auswahl. Die Patienten in beiden Gruppen erhielten die gleichen Informationsmaterialien zu den verfügbaren Therapieoptionen, allerdings erhielten die Patienten der G-A zusätzlich Informationen zu INH. Die Entscheidung für das weitere therapeutische Vorgehen wurde in einem interaktiven Gespräch zwischen Patient und Arzt getroffen. Die Analyse der jeweiligen (theoretischen) Therapieentscheidungen erfolgte mit dem Fisher-Exact-Test unter Angabe der Odds Ratios und der (theoretisch-exakten) 95 %-Konfidenzintervalle.

Ergebnisse: Es wurden 779 Patienten (Gruppe A = 391, Gruppe B = 388) rekrutiert. 169 Patienten (43,2 %) der Gruppe A entschieden sich für eine Therapie, die auch Insulin einschloss, verglichen mit 60 Patienten (15,5 %) in Gruppe B; Odds Ratio 4,16 (95 % CI 2,93–5,95; $p < 0.0001$).

Schlussfolgerung: Diese Machbarkeitsstudie zeigt, dass die Verfügbarkeit einer schmerzfreien Applikationsform für Insulin zu einer erhöhten Patientenpräferenz für den Beginn einer Insulintherapie in der täglichen Praxis führen kann. Dies ist durch eine klinische Studie mit tatsächlicher Intervention zu belegen.

P-204

Intravenöse Insulinpumpentherapie bei subcutaner Insulinresistenz über das DiaPort® System

* Wiefels K.⁽¹⁾, Seißler J.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Deutsches Diabetes Zentrum, Deutsche Diabetes Klinik, Düsseldorf

Die subcutane Insulinresistenz ist eine sehr seltene Erkrankung unklarer Genese.

Wir berichten über eine 53-jährige Typ-1-Patientin mit einer Diabetesdauer von 31 Jahren und multiplen Spätkomplikationen, die 1985 eine subcutane Insulinresistenz entwickelte.

Sie wurde von 1988 bis 1999 mit einer implantierbaren Insulinpumpe, zunächst intraperitoneal, dann intravenös behandelt (CIVIL). Da seither keine weiteren Pumpen zur intravenösen Insulintherapie zur Verfügung gestellt werden, wurde die Patientin mit verschiedenen Port-Systemen und Zugang über die Vena subclavia und Vena mesenterica behandelt. Letztmalig führte 7/2003 eine Katheterinfektion zur Explantation.

Seit September 2003 wird die Patientin mit einem DiaPort® System (Firma Roche/Disetronic) und Zugang über die Vena femoralis mit einer externen Insulinpumpe (Panomat, Firma Disetronic) behandelt. Der HbA_{1c}-Wert besserte sich von 11,9 auf 9,9 % (12/04), der Insulinbedarf liegt bei 170 E/die.

Dies ist die Beschreibung einer der sehr seltenen Fälle einer i. v. Insulindauertherapie bei Typ-1-Diabetes mit subcutaner Insulinresistenz.

P-205

Verbesserte Blutzuckereinstellung im Praxisalltag durch die Kombinationsbehandlung mit Insulin glargin und oralen Antidiabetika (OAD) nach einer Mischinsulinbehandlung

* Hammer H.⁽¹⁾, Niemoeller E.⁽²⁾, Schneider K.⁽²⁾, Schweitzer M.-A.⁽²⁾
⁽¹⁾ Praxisgemeinschaft Hammer, Bremen, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH – ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe, Medizinische Abteilung, Bad Soden

Fragestellung: Ziel dieser Anwendungsbeobachtung (AWB) war es, die Auswirkung eines langwirksamen Basalinsulins in Kombination mit OAD auf die Blutzuckersituation nach einer unzureichenden Therapie mit Mischinsulin zu dokumentieren.

Material und Methoden: Dokumentiert wurde die Therapie mit einmal täglich Insulin glargin und OAD. Um den praktischen Alltag widerzuspiegeln, wurde die Dosiswahl inklusive der Entscheidung hinsichtlich der Kombination mit OAD (empfohlen wurde Glimperide als OAD) dem Arzt überlassen. Im Kollektiv der mit Insulin glargin in Kombination mit OAD behandelten Patienten wurde nach 3 Monaten die Veränderung von HbA_{1c}, Nüchternblutzucker (NBZ), Hypoglykämien und Gewicht analysiert.

Ergebnisse: Es wurden 1496 unzureichend eingestellte (HbA_{1c} $8,3 \pm 1,2$ %), mit Mischinsulin (partiell in Kombination mit OAD) vorbehandelte T2DM-Patienten (Diabetes-Dauer $8,4 \pm$

5,3 Jahre, Alter $64,1 \pm 10,4$ Jahre) mit der Kombination von Insulin glargin und OAD dokumentiert. Nach 3 Monaten sank im Mittel (\pm Standardabweichung) der HbA_{1c} von $8,3 \pm 1,2\%$ um $1,1 \pm 1,0^*$ auf $7,2 \pm 0,8$ ($n=1468$), der NBZ von $177,7 \pm 47,5$ mg/dl um $54,4 \pm 44,5^*$ auf $123,3 \pm 25,6$ ($n=1421$) und das Körpergewicht von $85,0 \pm 13,6$ um $1,6 \pm 3,1^*$ auf $83,4 \pm 13,2$ kg ($n=1470$; $*p \leq 0,001$, Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). Von 4 unerwarteten Ereignissen waren 3 Hypoglykämien.

Schlussfolgerung: Diese Daten bestätigen die Ergebnisse einer bereits publizierten Pilotstudie zu diesem Thema und zeigen, dass auch nach einer Mischinsulintherapie bei T2DM-Patienten die Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit OAD die Stoffwechselsituation im praktischen Alltag verbessern kann. Die Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit OAD ist demzufolge eine effektive Behandlungsoption bei schlecht eingestellten, mit Mischinsulin vorbehandelten T2DM-Patienten.

P-206

Basis-Bolus-Therapie in der täglichen Praxis: Insulin glargin kann Stoffwechseleinstellung bei Type-1-Diabetikern verbessern

* Donaubauer B.⁽¹⁾, Schneider K.⁽²⁾, Schweitzer M. A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Praxis Dr. Donaubauer, Oschatz, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH – ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe, Medizinische Abteilung, Bad Soden am Taunus

Fragestellung: Eine herkömmliche Basis-Bolus-Therapie erfordert ein anspruchsvolles Selbstmanagement der Patienten zur Erzielung einer guten Stoffwechseleinstellung. Die Verwendung von Insulin glargin bei unzureichend eingestellten Typ-1-Diabetikern mit einer Basis-Bolus-Therapie in der täglichen Praxis wurde in einer Anwendungsbeobachtung (AWB) untersucht.

Material und Methoden: Gemäß den Anforderungen zu AWBs lag die Entscheidung zur Behandlung und Dosierung bei dem jeweiligen behandelnden Arzt. Soweit vorhanden, wurden Blutglukosewerte, Zielwerte, Körpergewicht, Dosierung, HbA_{1c} -Werte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert. Die Zwischenanalyse erfolgte mit 529 Patienten.

Ergebnisse: Als Zielwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach 6 Monaten strebten die behandelnden Ärzte eine Nüchternblutglukose von 114 ± 16 mg/dl und einen HbA_{1c} von $6,6 \pm 0,5\%$ an. Im Durchschnitt waren die Patienten $41,3 \pm 14,0$ Jahre alt und hatten eine Diabetesdauer von $2,6 \pm 3,3$ Jahre. Bei Beginn der Beobachtung lag der durchschnittliche HbA_{1c} bei $8,0 \pm 1,3\%$, der durchschnittliche Nüchternblutzucker (NBZ)

bei 166 ± 43 mg/dL und der Body Mass Index bei $24,9 \pm 3,6$ kg/m². 6 Wochen nach Verwendung von Insulin glargin in der Basis-Bolus-Therapie sank der HbA_{1c} -Wert um $0,7 \pm 3,6\%$ und der NBZ um 51 ± 43 mg/dl. Die Dosierung von Lantus lag bei $21,5 \pm 11,2$ I.E. bei Beginn der Beobachtung und bei $23,1 \pm 8,2$ I.E. nach 6 Wochen Behandlung. Die Dosis des Bolus-Insulins sank im gleichen Zeitraum von $33,2 \pm 16,2$ I.E. auf $24,3 \pm 13,3$ I.E. Es wurden 3 Hypoglykämien und eine Hyperglykämie dokumentiert.

Schlussfolgerung: Auch in der täglichen Praxis verbessert der Einsatz von Insulin glargin in der Basis-Bolus-Therapie bei Type-1-Diabetikern die Stoffwechsel-Einstellung.

P-207

Frühe Hypoglykämie nach akzidenteller intramuskulärer Injektion von Insulin Glargin

* Karges B.⁽¹⁾, Aufschild J.⁽²⁾, Boehm B.⁽²⁾, Karges W.⁽²⁾

⁽¹⁾ Universität Ulm, Universitätskinderklinik, Ulm, ⁽²⁾ Universität Ulm, Innere Medizin 1, Ulm

Insulin Glargin (A21Gly, B31Arg, B32Arg Insulin) ist ein langwirksames Analoginsulin mit vorteilhafter klinischer Wirksamkeit und Sicherheit. Glargin wird als klare monomere Lösung injiziert und präzipitiert bei neutralem pH 7 in der Subkutis, wo es seine Verzögerungskinetik erst erwirbt. Rezeptorbindung und metabolische Wirkung von Glargin und Normalinsulin sind dagegen nahezu identisch. Wir untersuchen eine schlanke 24 Jahre alte Patientin (BMI 20.3 kg/m²) mit gut kontrolliertem Typ-1-Diabetes (HbA_{1c} 6.4 %) ohne Hypoglykämieeignung, bei der nach Umstellung von NPH Insulin (10 IE, 2 x tgl.) auf Glargin (20 IE, abends) bei gleicher Gesamtdosis 2–3 h nach Injektion wiederholt signifikante Hypoglykämien auftraten. Die Patientin injizierte das Insulin gewohnheitsmäßig in den Oberarm, ohne eine Hautfalte zu bilden. In der Ultraschalluntersuchung (12 MHz) des Injektionsareals zeigte sich eine 4.5 bis 6 mm dünne Subkutis, die während der Injektion leicht perforiert wurde mit resultierender Insulininjektion in den Deltamuskel. Nach spezifischer Schulung und Modifikation der Injektionstechnik sistierten die Hypoglykämien, so dass die Patientin jetzt 26 IE Glargin gut verträgt. Frühere Studien zeigten, dass generell bis zu 30 % der Insulininjektionen intramuskulär appliziert werden, ohne dass bei Normalinsulin und NPH Insulin hieraus wesentliche Probleme resultieren. Im Gegensatz dazu ist Glargin auf die Präzipitation in der Subkutis angewiesen, um seine Verzögerungskinetik zu entfalten. Daher sollte bei Wechsel auf Glargin die Injektionstechnik jedes Patienten genau überprüft werden, um akzidentelle Hypoglykämien zu vermeiden, vor allem bei jungen und schlanken Individuen.

Metformin und Kombinationstherapie des Diabetes

P-208

Metformintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Prävalenz von Kontraindikationen und deren Korrelation mit Therapieabbruch

* Beck P.⁽¹⁾, Rakovac I.⁽¹⁾, Jeitler K.⁽¹⁾, Risse A.⁽²⁾, Jecht M.⁽²⁾, Pieber T. R.⁽³⁾

⁽¹⁾ Joanneum Research, Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Graz, Österreich, ⁽²⁾ Forum Qualitätssicherung in der Diabetologie, Deutschland, ⁽³⁾ LKH-Univ.Klinikum Graz, Ambulanz für Diabetes und Stoffwechsel, Graz, Österreich

Fragestellung: Ziel dieser Auswertung ist die Untersuchung, wie verbreitet Kontraindikationen (KI) zu Metformin sind, und inwieweit Metformintherapie bei Vorhandensein von KI abgebrochen wird.

Material und Methoden: In den im Rahmen der Qualitätssicherung nach FQSD erhobenen Daten ist Information zu folgenden KI enthalten: Serum Kreatinin über 1,5 mg/dL für Männer und 1,4 mg/dL für Frauen (ESC), medikamentös behandelte Herzinsuffizienz (HFM) und Alkoholismus, definiert als Alkoholkonsum von mehr als 250 Gramm Alkohol pro Woche. In den Jahren 1998–2003 wurden 50 091 Typ-2-Diabetiker in 196 FQSD-D-Zentren dokumentiert. 9927 (19.82 %) der untersuchten Patienten wurden bisher mit Metformin behandelt (MB Gruppe) und 40 164 (80.18 %) Patienten erhielten kein Metformin (NMB Gruppe). Die Metformintherapie wurde bei 4114 Patienten der MB Gruppe abgesetzt und bei 3824 Patienten der NMB Gruppe initiiert. Insgesamt wurde Metformin als aktuelle Therapie nach dem Jahrescheck bei 9637 (19.24 %) Patienten dokumentiert (MA Gruppe). Die statistische Analyse wurde mittels logistischer Regression und Adjustierung nach Clustern auf Zentrumsebene durchgeführt.

Ergebnisse: In der MA Gruppe waren 1,8 % der Patienten Alkoholiker, 3 % hatten ESC und 10 % HFM. 13,4 % der Patienten in der MA Gruppe hatten zumindest eine KI. Es wurde kein signifikanter linearer Trend in den Jahren 1998–2003 für den Anteil der Patienten mit KI beobachtet ($p=0,8513$). In der MB Gruppe hatten 17,7 % zumindest eine KI. Bei 52 % von diesen Patienten wurde Metformin reduziert, wobei die Reduktionsrate in Spitälern höher als im niedergelassenen Bereich war (65 % vs. 42 %, $p=0,0013$). Nach Adjustierung nach Diabetesdauer, Alter, Geschlecht und HbA_{1c} war HFM, nicht aber Alkoholismus oder ESC, unabhängiger Prediktor für Metforminreduktion.

Schlussfolgerung: Die Rate der KI ist relativ hoch, aber dennoch geringer als in Österreich, Schottland und den USA. In den letzten sechs Jahren hat sich diese Rate nicht signifikant verändert.

P-209

Untersuchung zur Teilbarkeit von 1000 mg Metformin-Tabletten (MFT)

* Patzelt-Bath A.⁽¹⁾, Holsten A.⁽²⁾, Hasche S.⁽¹⁾, Silbermann S.⁽¹⁾, Wittenberg C.⁽³⁾, Beekmann H.⁽⁴⁾

⁽¹⁾Berlin-Chemie, Medizin und Forschung, Berlin, ⁽²⁾Berlin-Chemie, Berlin, ⁽³⁾Berlin-Chemie, Marktforschung, Berlin, ⁽⁴⁾Sensor medical, Heidelberg

Fragestellung: 1) Stellenwert einer Teilbarkeit von 1000 mg MFT für den Patienten

2) Teilbarkeit verschiedener Handelspräparate.

Material und Methoden: Die Stichprobe umfasste 51 oral behandelte Typ-2-Diabetiker (> 65 Jahren), Therapiedauer mind. 3 Jahre. Es wurden 15-minütige persönliche Einzelinterviews anhand eines teilstrukturierten Fragebogens durchgeführt. Die Teilbarkeit von 1000 mg MFT (Präparate: 1) Berlin-Chemie AG, 2) Merck-Dura, 3) Merck KGaA, u. 4) ratiopharm) wurde von den Patienten getestet und mit Hilfe einer 5-Punkt-Skala (1 = „sehr schwierig“, 5 = „sehr einfach“) bewertet. Patientengut: 65 % weiblich, ca. 60 % älter als 71 J., Diabetesdauer Median 6–15 Jahre, 8 % erhielten zusätzlich Insulin. 84 % wurden vom Hausarzt betreut (6 % Diabetologie, 10 % anderer Arzt).

Ergebnisse: Anamnestisch teilen 61 % Tabletten gelegentlich, 40 % stets und empfinden dies generell als schwierig, Frauen häufiger als Männer. Präparat 1 wurde als sehr einfach teilbar beurteilt (Mittelwert 4,7 Punkte (P)). Die Teilung der Präparate 2–4 wurde als „schwierig“ bewertet (2,4/1,7/1,7 P). Präferenz überwiegend Präparat 1 (64,7 %), seltener Präparat 2 (21,6 %) und Präparat 3 bzw. 4 (7,8 bzw. 5,9 %). Wichtigster Präferenzgrund für Präparat 1 war die einfache Teilbarkeit der Snaptab. Patientenwünsche zur Tablettengestaltung: klein, schlank, glatte Oberfläche (Dragee), ggf. leichte Teilbarkeit oder andere Darreichungsform (Brausetablette). Weniger medizinisches Aussehen, zur besseren Unterscheidbarkeit: farbiger und mit Beschriftung. Wichtigster Ablehnungsgrund: die Gesamtgröße der 1000 mg MFT.

Schlussfolgerung: Tablettengröße und Teilbarkeit oraler Antidiabetika (OAD) beeinflussen die Compliance. 1000 mg MFT sind wegen des hohen Wirkstoffgehaltes große OAD (Optimaldosis: 2 x 1000 mg Metformin/die). Die absolute Größe von 1000 mg-MFT wird als Problem erlebt. Die Teilbarkeit hat einen hohen Stellenwert und wird als schwierig empfunden. Die einfache Teilbarkeit der Snaptab-Form von Präparat 1 wird als vorrangige, wesentliche Eigenschaft wahrgenommen und für die persönliche Therapie vorgezogen.

P-210

Die PHAZIT®-Studie: pharmako-ökonomische und klinische Ergebnisse der supplementären Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern* Lundershausen R.⁽¹⁾, Kaiser M.⁽²⁾, Häuser C.⁽³⁾, Münscher C.⁽⁴⁾, Potthoff F.⁽⁴⁾⁽¹⁾Klinikum Bergfried – Fachklinik für Diabetes, Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-erkrankungen, Saalfeld, ⁽²⁾Novo Nordisk Pharma GmbH, Medizin, Mainz, ⁽³⁾Novo Nordisk Pharma GmbH, Health Economy, Mainz, ⁽⁴⁾MNC – Medical Netcare GmbH, Gesundheitsökonomie, Münster

Fragestellung: Die supplementäre Insulintherapie (SIT) mit kurzwirksamem Insulin zu den Mahlzeiten ist eine moderne Therapieform, zu deren (Kosten-)Effektivität es bislang kaum Daten gab. PHAZIT untersuchte die SIT mit Insulin Aspart (ASP) im Vergleich zu Normalinsulin (HI) – jeweils in Kombination mit Metformin (MET) – hinsichtlich Stoffwechselkontrolle, Gewicht und Behandlungskosten.

Material und Methoden: PHAZIT ist eine prospektive, nicht-randomisierte klinisch-ökonomische Beobachtungsstudie, welche in 51 ambulanten Zentren durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 745 unter bestehender Kombinationstherapie mit MET und einem weiteren OAD unzureichend behandelte Typ-2-Diabetiker, welche neu auf eine SIT mit ASP/MET (392) oder HI/MET (353) eingestellt wurden. Primärer Outcome-Parameter war die Änderung des HbA_{1c} (Zentrallabor) nach 24 Wochen Therapie im Vergleich zu Baseline, sekundär wurden Körpergewicht, Insulindosierungen und Behandlungskosten analysiert. Die externe Validität der dokumentierten Diagnosen, Eingangsbefunde und Behandlungskosten wurde mittels t-Test überprüft im Vergleich zu CODE-2 und zur TEMPO-Studie.

Ergebnisse: 615 Patienten (ASP 315; HI 300) konnten in der ITT-Population ausgewertet werden. Ausgehend vom Baseline-HbA_{1c} (ASP/MET 8,8 %, ± 1,09; HI/MET 8,8 %, ± 1,13) wurde nach 24 Wochen Therapie eine signifikante HbA_{1c}-Reduktion erreicht (ASP/MET -1,7 %-Punkte, SD 1,35; HI/MET -1,6 %-Punkte, SD 1,26). Unter ASP/MET wurde das Ergebnis mit einer um 15 % niedrigeren Insulindosis als unter HI erreicht (ASP/MET 30,1 I.E./d + 1563 mg/d; HI/MET 35,7 I.E./d + 1555 mg/d; p < .0001). Die SIT mit ASP/MET führte nach 24 Wochen zu einer moderaten Gewichtsabnahme (ASP/MET -0,3 kg; HI/MET +0,5 kg; p < .05). Die t-Kontraste zwischen PHAZIT und den Vergleichsstudien lagen zwischen 0,217 und 1,611 und waren nicht signifikant (.108 < p < .828).

Schlussfolgerung: Die SIT in Kombination mit MET stellt eine hochwirksame und kosteneffektive Therapieoption des Typ-2-Diabetes dar. Die Analyse der externen Validität bestätigt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in die tägliche Praxis.

P-211

Akute Myopathie während einer Kombinationstherapie von Metformin, Fenofibrat und Rosiglitazon bei einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2* Ledl M.⁽¹⁾, Hohenecker J.⁽¹⁾, Francesconi C.⁽²⁾, Roots I.⁽³⁾, Bauer M.⁽⁴⁾, Roden M.⁽¹⁾⁽¹⁾Hanusch-Krankenhaus Wien, 1. Medizinische Abteilung, Wien, Österreich, ⁽²⁾Gesundheitszentrum Wien-Mitte, Diabetesambulanz, Wien, Österreich, ⁽³⁾Charité-Berlin, Inst. für Klinische Pharmakologie, Berlin, ⁽⁴⁾Klinikum München-Schwabing, Institut für Klinische Chemie, München

Ein 75-jähriger männlicher Patient (BMI 25 kg/m²) wurde aufgrund akut einsetzender Schmerzen in beiden Waden stationär aufgenommen. Laborchemisch zeigte sich eine exzessive Erhöhung der Muskelenzyme, der initiale CK-Level betrug 6897 U/l (CK-MB% 1.0, Myoglobin 902 ng/ml). Anamnestisch besteht seit 11 Jahren ein Diabetes mellitus Typ 2 mit diabetischer Nephropathie, weiters eine KHK mit St. p. ACBP und Aortenklappenersatz, eine arteriellen Hypertonie sowie eine Hypertriglyceridämie. An Folgeschäden findet sich zusätzlich eine polyneuropathisch bedingte, sekundär aufgetretene Myopathie mit anamnestischen CK-Elevationen bis zu 352 U/l. Die Medikation umfasste Diovan, Dancor, Unifyl, Miflonide, Sultanol sowie Marcoumar, bereits einige Monate vor Aufnahme wurde die damalige Statintherapie aufgrund dominierender Hypertriglyceridämie durch Fenofibrat ersetzt. Weiters wurde die Metformintherapie wegen Nichterreichens des Therapieziels (HbA_{1c} > 7 %) auswärtig um Rosiglitazon (4 mg/die) erweitert, drei Wochen danach entwickelte der Patient die genannte muskuläre Symptomatik. Biopsien aus dem linken M.vastus lateralis zeigten lediglich unspezifisch morphologische Veränderungen. Biochemische Analysen ergaben keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen von Deletionen/Insertionen in der mitochondrialen DNA sowie keinen Nachweis der häufigsten tRNA-Mutationen, die mit mitochondrialen Myopathien assoziiert vorkommen (MELAS- bzw. MERRF-Mutationen an den Nukleotidpositionen 3243, 3250, 3271 und 8344 sowie an den Positionen 7472 Cins, 7497 und 7512 in der tRNA Ser(UCN)). Genetische Untersuchungen auf Polymorphismen des Cytochrom-P450 ergaben keinen Hinweis auf funktionelle Limitationen von CYP P450C9, CYP2C19 und CYP2D6.

Nach Absetzen der Glitazon-, Metformin- und Fibrattherapie kam es nach 13 Tagen forciertes Diurese zu einem progredienten Rückgang der klinischen Symptomatik und der CK (CK 323 U/l).

Schlussfolgerung: Aufgrund des zeitlichen Zusammenhanges zwischen Therapiemodifikation und Myopathie erscheint eine Interaktion zwischen Rosiglitazon und bestehender Therapie möglich.

P-212

Die langfristige Stoffwechseleinstellung mit der Kombination von Insulin glargin und oralen Antidiabetika in der täglichen Praxis* Schreiber S. A.⁽¹⁾, Schneider K.⁽²⁾, Schweitzer M. A.⁽²⁾⁽¹⁾Diabeteszentrum, Quickborn, ⁽²⁾Aventis Pharma Deutschland GmbH – ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe, Medizinische Abteilung, Bad Soden am Taunus

Fragestellung: Eine stabile Stoffwechseleinstellung mit einem HbA_{1c} unter 7 % vermeidet oder verzögert die Entwicklung von Spätkomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Zur langfristigen Erhaltung einer solchen Stoffwechseleinstel-

lung in der Behandlung mit Insulin in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) liegen nur wenige Daten vor. Die langfristige Entwicklung der Stoffwechseleinstellung wurde in der täglichen Praxis unter Kombination von OAD und Insulin glargin beobachtet.

Material und Methoden: In einer Anwendungsbeobachtung mit einer Nachverfolgung bis 20 Monate wurden, soweit vorhanden, Blutglukosewerte, Körpergewicht, Dosierung, HbA_{1c}-Werte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dokumentiert. Wenn für die jeweilige Variable Daten zu Beginn der Beobachtung nach 3 Monaten und nach ca. 20 Monaten vorliegen, wurden diese in die vorliegende Analyse einbezogen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2721 Patienten nach 20 Monaten Beobachtungsdauer dokumentiert. Diese Patienten waren 63,8 ± 11,8 Jahre alt (Mittelwert ± Standardabweichung). Bei Beginn der Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit OAD lag der HbA_{1c} (n = 2374) bei 8,7 ± 1,4 %, nach 3 Monaten bei 7,2 ± 1,0 % und nach 20 Monaten bei 7,0 ± 1,0 %. Der Nüchternblutzucker (n = 2527) lag bei Beginn der Behandlung bei 202 ± 56 mg/dl, nach 3 Monaten bei 133 ± 38 mg/dl und nach 20 Monaten bei 131 ± 37 mg/dl. Der BMI (n = 2016) lag bei Beginn der Beobachtung bei 29,0 ± 4,7 kg/m² und verminderte sich geringfügig um 0,3 ± 0,9 kg/m² nach 3 Monaten und 0,4 ± 3,2 kg/m² nach 20 Monaten. Nach der Einstellungsphase nach 3 Monaten stieg die Dosierung von 18,4 ± 8,4 I.E. auf 22,3 ± 9,9 I.E.

Schlussfolgerung: Mit der Kombination von Insulin glargin und OAD kann auch in der täglichen Praxis eine Zielwert konforme stabile Stoffwechseleinstellung ohne eine Gewichtszunahme erreicht werden.

P-213

Insulinstart bei Typ-2-Diabetes: Zusätzliche Gabe von Insulin glargin zur bestehenden oralen Therapie oder Wechsel zur Monotherapie mit Mischinsulin

* Janka H. U.⁽¹⁾, Plewe G.⁽¹⁾, Kliebe-Frisch C.⁽²⁾, Schweitzer M. A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Klinikum Bremen-Nord gGmbH, II. Medizinische Abteilung, Bremen, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe, Medizinische Abteilung, Bad Soden

Fragestellung: Nach dem Versagen oraler Antidiabetika (OAD) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 werden die OADs häufig abgesetzt und durch zweimal täglich Mischinsulin ersetzt. Dennoch werden Stoffwechselziele (HbA_{1c} ≤ 7,0 %) oft nicht erreicht. Eine 24-wöchige, offene, multizentrische, klinische Prüfung mit parallelen Gruppen vergleicht diese konventionelle Therapie mit einem anderen Ansatz zur Insulin-Initiierung: der zusätzlichen Gabe von Insulin glargin zur bestehenden OAD-Therapie.

Material und Methoden: 364 Insulin-naive Patienten mit einem Nüchternblutzucker (NBZ) ≥ 120 mg/dl (6,7 mmol/l) und HbA_{1c} 7,5–10,5 % unter OADs (Glimepirid + Metformin) erhielten randomisiert 1× täglich morgens Insulin glargin plus OADs (G + OAD) oder 30 % Normal/70 % NPH Insulin 2× täglich (30/70). Entsprechend einem definierten Schema wurde G + OAD auf NBZ-Werte ≤ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) und 30/70

auf NBZ-Werte ≤ 100 mg/dl und BZ-Werte vor dem Abendessen ≤ 100 mg/dl titriert.

Ergebnisse: Das mittlere Alter (61 Jahre), Diabetesdauer (9,9 Jahre), BMI (29,5 kg/m²) und HbA_{1c} zu Behandlungsbeginn (8,84 %) waren in beiden Gruppen ähnlich. Am Behandlungsende lag die mittlere Insulindosis bei 28,2 IU/Tag für G + OAD vs. 64,5 IU/Tag für 30/70. In der ITT Population war der HbA_{1c} Abfall signifikant größer für G + OAD vs. 30/70 (-1,64 vs. -1,30 %; p < 0,0005) und mehr Patienten in der G + OAD Gruppe erreichten das Ziel von HbA_{1c} ≤ 7,0 ohne bestätigte nächtliche Hypoglykämien mit BZ < 60 mg/dL (3,3 mmol/l) (45 vs. 29 %; p = 0,0013). Ebenso senkte sich in der G + OAD Gruppe der NBZ stärker (-6 mg/dL [3,1 mmol/l] vs. -39 mg/dL [2,2 mmol/L]; p < 0,0001). G + OAD-Patienten hatten weniger bestätigte hypoglykämische Episoden (1,9 vs. 4,5/Patient; p < 0,0001) und nahmen weniger Gewicht zu (1,4 vs. 2,1 kg; p = 0,08).

Schlussfolgerung: Die Gabe von 1 x täglich Insulin glargin zu den bisherigen OADs führt zu einer besseren Stoffwechselkontrolle mit einem geringeren Hypoglykämierisiko und weniger Insulinverbrauch als die konventionelle Praxis der Umstellung auf 2 x täglich Mischinsulin ohne OADs.

P-214

Eine supplementäre Insulin-Aspart-Therapie (SIT +) hat umfangreiche positive Auswirkung auf die β-Zellfunktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

* Pfützner A.⁽¹⁾, Abdollahnia M. R.⁽¹⁾, Pehnert C.⁽²⁾, Mathieu D.⁽²⁾, Oligschleger C.⁽²⁾, Kann P.⁽³⁾, Kaiser M.⁽⁴⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ IKFE Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾ Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, ⁽³⁾ Universitätsklinik, Endokrinologie und Diabetologie, Marburg, ⁽⁴⁾ NovoNordisk, Mainz

Fragestellung: Eine präprandiale supplementäre Insulintherapie (SIT) mit kurzwirksamen Insulinaloga dient der Unterstützung der β-Zellfunktion während der Mahlzeit. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses einer kurzzeitigen SIT mit Insulin Aspart auf das generelle circadiane Sekretionsverhalten der β-Zelle.

Material und Methoden: An der Studie nahmen 5 Frauen und 11 Männer mit vorheriger Glimepirid-Monotherapie (Gli) teil (Alter(MW ± STD): 62 ± 7 Jahre, HbA_{1c}: 6.5 ± 0.7 %, Diabetesdauer: 7.0 ± 10.5 Jahre, BMI: 30.3 ± 3.6 kg/m²). Zunächst wurde die Gli-Behandlung für 7 Tage fortgesetzt, bevor die Patienten randomisiert entweder einer Therapiefortsetzung oder einer vereinfachten SIT mit einer fixen niedrigen Dosis (8 U/Mahlzeit) von Insulin Aspart (IA) zugeteilt wurden. Vor Randomisierung sowie nach weiteren 7 Tagen wurde ein oraler Glukose-Toleranztest (OGTT) unter Therapie durchgeführt, bei dem Glukose, Insulin, intaktes und totales Proinsulin, C-Peptid und Adiponektin bestimmt wurden.

Ergebnisse: Beim ersten OGTT fand sich für keinen Beobachtungsparameter ein Unterschied zwischen den Gruppen. Schon nach 7 Tagen Therapie sanken die Nüchternwerte für intaktes Proinsulin unter IA-Therapie signifikant ab (von 17,3 ± 10,5 pmol/l auf 9,6 ± 3,5 pmol/l, p < 0,05) und waren niedriger als in der Gli-Gruppe (15,6 ± 7,0 pmol/l, p < 0,05). Gleiches

fand sich für die Nüchternwerte von Insulin, totalem Proinsulin, des Insulin/Proinsulin-Quotienten und für C-Peptid ($p < 0,01$ in allen Fällen). Beim OGTT am Ende der Behandlungswoche waren die intakten und totalen Proinsulinwerte sowie die C-Peptidspiegel zu allen Zeitpunkten in der IA Gruppe niedriger als in der Gli-Gruppe. Kein Unterschied zeigte sich bei Glukose, Insulin und Adiponektin.

Schlussfolgerung: Schon die nicht individuell angepasste Unterstützung der prandialen β -Zellfunktion durch präprandiale Gabe einer festen Dosis von 8 U Insulin Aspart führte zu einer umfangreichen und generellen Schonung der β -Zellfunktion. Somit stellt die SIT eine sinnvolle Alternative zur Gabe von Basalinsulin bei der Initiierung einer Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes dar.

Qualitätskontrolle in der Diabetologie I

P-215

Blutdruck als Marker des vaskulären Risikos – mit welcher Güte wird der Blutdruck gemessen? Eine Evaluation aus den Daten zur Qualitätskontrolle der AKD (Arbeitskreis Klinische Diabetologie).

* Kloos C.⁽¹⁾, Sämann A.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽²⁾

⁽¹⁾Klinik für Innere Medizin III der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Abteilung für Stoffwechselkrankheiten und Endokrinologie, Jena, ⁽²⁾Klinik für Innere Medizin II der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Abteilung für Stoffwechselkrankheiten und Endokrinologie, Jena

Fragestellung: Der Blutdruck (RR) ist wesentl. Risikofaktor für vaskul. Komplikat. bei Pat. mit Diab. mell. Typ2 (UKPDS). In der AKD wird deshalb der RR als Qualitätsindik. erfaßt. Die Messung sollte durch geschultes Pers. mit Federmanometer, Oberarmmanschette und Stethosk. mit einer Ablesegen. von 2 mmHg erfolgen und das Mittel aus 3 Mess., bei RR-Selbstkontr. (Pat-SK), der letzten 10 Werte gebildet werden. Es wird analysiert, ob der RR mit guter Qualität erfaßt wurde.

Material und Methoden: Von Mitgliedseinr. der AKD stammen 78 Evaluat. von 1998 bis 2004 mit 4856 Pat. mit Diab. mell. Typ2 (Alter 61,3 ± 10,6 J.; Diab.dauer 10,6 ± 8,3 J.). Vor und 12–15 Mon. nach einem strukt. Behandlungsprogr. wurden der HbA_{1c} (DCCT adjustiert), Gewicht und RR (medizinisches Personal (RRmed) und RR-Selbstkontrollen (RRSK) erfaßt.

Ergebnisse: Bei Schulung (S)/Nachkontrolle (NK) lagen 3805 (78,4 %)/3756 (77,3 %) RR-Messungen durch RRmed und 665 (13,7 %)/903 (18,6 %) RRSK vor. RRmed änderte sich im Untersuchungszeitraum kaum und war nur für den diastol. RR signifik. (S/NK, systol./diast. 142,3 ± 20, 9/142, 5 ± 19,2 mmHg, p = 0,212; 81,9 ± 10,7/81,3 ± 10,1 mmHg, p = 0,003). RRSK beserte sich deutlich und signifik. (S/NK, systol./diast. 142,3 ± 19,4/137,1 ± 15,7 mmHg; p < 0,0001/81,9 ± 10,7; 79,4 ± 8,8 mmHg; p < 0,0001). Die Zahlen 120, 130, 140, 150 (RRmed: S/NK 47,8/43,4 %; RRSK: S/NK 39,6/46,5 %) und 125, 135, 145, 155 (RRmed: S/NK 9,1/11,7 %; RRSK: S/NK 12,0/16,6 %) repräsent. die Mehrzahl der RR-Werte für den systol., die Zahlen 70, 80, 90 (RRmed: S/NK 58,6/53,6 %; RRSK: S/NK 43,4/48,5 %) und 75, 85, 95 (RRmed: S/NK 10,5/12,5 %; RRSK: S/NK 14,0/16,9 %) für den diastol. RR.

Schlussfolgerung: Die Häufung bei wenigen markant. RR-Ziffern legt nahe, daß Standards zur RR-Messung oft nicht eingehalten werden. In einer internen Qualitätskontr. sollten die Beding. der RR-Messung supervidiert werden. RRmed ist bereits bei Intervention meist normoton und ändert sich zur NK nur diast. signif. RRSK verringert sich gering aber signifik. Die RR-SK des RR ist valide, liegt in der Strategie des „Empowerments“ und sollte ausgebaut und verstärkt zur Qualitätskontr. genutzt werden.

P-216

Einfluss des Enzymsystems auf die Evaluierung von Blutzuckermessgeräten

* Fischer H.⁽¹⁾, Taute E.⁽¹⁾, Hasche S.⁽²⁾, Jahn E.⁽²⁾, Siebert A.⁽²⁾, Nauck M. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg, ⁽²⁾Berlin-Chemie AG, Abt. Medizin und Forschung, Berlin

Fragestellung: Unklar ist, welche Bedeutung die jeweils verwendete Enzymreaktion für die Eignung einer Labor-Referenzmethode für die Überprüfung von Geräten zur Blutzuckerselbstmessung hat.

Material und Methoden: In einer monozentrischen Studie wurden 100 Blutproben mit zwei Handmessgeräten, Glucomen PC (GOD), GlucoMen GlycO (GOD) und zwei Labormethoden, Glukoseoxidase (GOD) („Referenzmethode“) und Hexokinase (Hex) verglichen. Standardproben wurden gemessen, um Qualitätsschwankungen über die Zeit auszuschließen. Die Messwerte wurden nach Pearson, Passing-Bablok und mittels Error-Grid-Analyse nach Clarke bewertet.

Ergebnisse: Beide Labormethoden stimmten überein (Korr.-Koeff. nach Pearson: 0,97; Konfidenzintervalle nach Passing und Bablok: 0,25 (–6,45 bis 5,49) für den Ordinatenabschnitt und 1,02 (0,98 bis 1,07) für die Steigung). Die Evaluierung der verwendeten Blutzuckermessgeräte GlucoMen PC und GlucoMen GlycO ergab Pearson-Koeffizienten von 0,99 (GM-PC) bzw. 0,98 (GM-GI) gegen die Referenzmethode. Bei der Abschätzung der klinischen Signifikanz dieser Differenzen ergab die Error-Grid-Analyse nach Clarke jeweils 99 der 100 Wertepaare in den Bereichen A + B. Eine systematische Abweichung wurde in keinem Fall gefunden. Die mittleren absoluten Abweichungen betragen 1,7, 3,3 und –0,6 mg/dL, entsprechend mittleren relativen Abweichungen < 2 %. Die Streuung der Werte war beim Vergleich von zwei unterschiedlichen Enzymsystemen größer als innerhalb eines Enzymsystems (Standardabweichungen von 9,1 bzw. 9,0 mg/dL für die beiden GlucoMen gegenüber 12,8 mg/dL, p = 0,09 bzw. 0,08 für die zweite Labormethode mittels Hexokinase). Die Übereinstimmung der beiden Handmessgeräte mit der Referenzmethode war somit bei beiden Verfahren größer als die der Laborwerte untereinander.

Schlussfolgerung: Die Befunde geben einen Hinweis, dass externe Einflussfaktoren und die Spezifität der verwendeten Enzymsysteme (GOD oder Hex) einen nennenswerten Einfluss für die Messergebnisse haben können. Bei der qualitativen Beurteilung von Blutzuckermessgeräten sollte daher auch das verwendete Enzymsystem berücksichtigt werden.

P-217

Empirische Überprüfung eines Fragebogens zur Erfassung von Patientenerwartungen an die Insulinpumpentherapie

* Kubiak T.⁽¹⁾, Scholze A.⁽²⁾, Kulzer B.⁽³⁾, Hermanns N.⁽³⁾, Haak T.⁽³⁾

⁽¹⁾Institut für Psychologie, Universität Greifswald, Abt. Differentielle und Persönlichkeitspsychologie/psychologische Diagnostik, Greifswald, ⁽²⁾Otto-Friedrichs-Universität Bamberg, Institut für Psychologie, Bamberg, ⁽³⁾Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie, Mergentheim

Fragestellung: Die CSII stellt mit die physiologischste Form der Insulintherapie dar, mit der oft bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden können. Andererseits werden in Studien hohe Abbruchraten berichtet, die nicht durch medizinische Gründe erklärt werden können. Auch die Tatsache, dass sich selbst bei gegebener Indikation viele Patienten nicht für eine CSII entscheiden, legt die Beteiligung psychologischer Faktoren nahe. Ziel der Studie war die empirische Überprüfung eines standardisierten Fragebogeninstruments zur Erfassung von positiven und negativen Erwartungen an die CSII.

Material und Methoden: Der Fragebogen umfasst zwei Skalen (erwartete Nachteile vs. Vorteile der CSII). N=201 stationär behandelte Typ-1-Diabetespatienten wurden untersucht: (1) N=73 Patienten mit ICT ohne CSII-Interesse (Alter: 44.2 ± 14.0 J.; Geschl. männl.: 39.7%; Diabetesdauer: 13.0 ± 12.0 J.; HbA_{1c}: 8.0 ± 2.1 %); (2) N=41 Patienten mit ICT und CSII-Interesse (Alter: 33.3 ± 12.9; Geschl. männl.: 58.5%; DD: 11.6 ± 8.4; HbA_{1c}: 7.9 ± 2.2 %); (3) N=87 CSII-Patienten (Alter: 35.3 ± 14.5; Geschl. männl.: 52.8%; DD: 16.4 ± 11.7; HbA_{1c}: 7.7 ± 1.8 %).

Ergebnisse: Das Instrument wies gute psychometrische Eigenschaften auf (Cronbachs α : 0.80 bzw. 0.95; Spearman Brown r : 0.83 bzw. 0.87). Wie erwartet, wurden die Nachteile der CSII in der Gruppe ohne CSII-Interesse stärker eingeschätzt als in den anderen Gruppen ($p < .05$). Eine qualitative Analyse zeigt, dass die in den Gruppen mit CSII-Interesse bzw. mit CSII am häufigsten genannten Nachteile eher technischer Natur waren (z. B. Katheterhandling), während in der Gruppe ohne Interesse abstraktere Befürchtungen genannt wurden (z. B. sich „kränker“ fühlen).

Schlussfolgerung: Ein psychometrisch fundierter Fragebogen zur Erfassung der Erwartungen bzgl. der CSII steht zur Verfügung. Einschränkung ist zu erwähnen, dass es sich um ein spezifisches Kollektiv (stationäres Setting) handelt. Prospektive Studien sind nötig, um den Einfluss der Patientenerwartungen auf das Selbstbehandlungsverhalten abschätzen zu können.

P-218

Prädiktiver Wert eines Behandlungskompetenzscores von Patienten mit Diabetes mellitus am Ende eines strukturierten Behandlungsprogrammes mit Insulintherapie

* Müller N.⁽¹⁾, Kloos C.⁽¹⁾, Lindloh C.⁽¹⁾, Völker U.⁽¹⁾, Helbich C.⁽¹⁾, Franke I.⁽¹⁾, Bohn S.⁽¹⁾, Rehm A.⁽¹⁾, Schumann M.⁽²⁾, Müller U. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universitätsklinikum Klinik für Innere Medizin III, Endokrinologie-Stoffwechsellkrankheiten, Jena, ⁽²⁾ITC Software-Entwicklung, Marburg

Fragestellung: Der Erfolg einer strukturierten Patientenschulung kann durch Wissenstests und Beschreibung von Fähigkeiten

u. Fertigkeiten gemessen werden. Untersucht wird, ob Patienten mit einer hohen Behandlungskompetenz (BK) am Schulungsende später bessere Ergebnisse aufweisen.

Material und Methoden: In der elektronischen Patientenakte EMIL[®] wurde ein Kompetenzscore (KS) integriert. In einer Einrichtung wurde 2002–2004 bei 552 Pat. (58.0 J, Diabetesdauer 15,1 J) am Ende eines stat. o. amb. Behandlungsprogramm für CT o. ICT der KS (Selbstkontrolle, Ernährung, Insulininjektion, Hypoglykämie) mit einer 6-Punkte-Likert-Skala (max. 24) durch die Diabetesberaterin erhoben. Von 201 Pat. (58,4 J, Diabetesdauer 13.5 J) lagen Nachuntersuchungsdaten mit einem Follow up ≥ 0.5 J vor.

Ergebnisse: Der KS korreliert negativ zu Alter ($R = -0,414$; $p = 0,000$), HbA_{1c} ($R = -0,204$; $p = 0,00$) sowohl vor u. nach Schulung und zum BMI nach Schulung ($R = -0,085$; $p = 0,047$) und positiv zu Anzahl Insulininjektionen ($R = 0,289$; $p = 0,00$), Anzahl Blutglukoseselbstkontrollen (BGSK) ($R = 0,327$; $p = 0,00$) vor u. nach der Schulung und diast. RR ($R = 0,124$; $p = 0,04$). Patienten mit dem besten Kompetenzquartil am Schulungsende waren jünger (51,7 J vs. 66,2 J; $p = 0,00$), seltener im Krankenhaus (4,9 d vs. 9,9 d; $p = 0,059$), hatten geringere Gewichtszunahme (1,5 kg vs. 4,1 kg; $p = 0,31$), höheren diast. RR vor Schulung (78.4 vs. 71 mmHg; $p = 0,02$), besseren HbA_{1c} vor Schulung (8,69 vs. 9,85 %; $p = 0,08$), geringere HbA_{1c}-Änderung (DCCT-adjustiert $-1,01$ vs. $-1,97$ %; $p = 0,044$), mehr Insulininjektionen vor (3,51 vs. 2,26; $p = 0,00$) u. nach (3,44 vs. 2,7; $p = 0,028$) Schulung und mehr Blutglukose-Selbstkontrollen vor (23,9 vs. 13,8 $p = 0,00$) u. nach (29,9 vs. 19,4; $p = 0,002$) Schulung als Patienten mit dem niedrigsten Kompetenzquartil. Keine sign. Unterschiede zeigten sich nach Schulung hinsichtlich HbA_{1c}, Blutdruck o. Gewicht.

Schlussfolgerung: Auch Patienten mit niedrigem Kompetenzscore am Ende der Schulung haben nach einem mittleren Follow up von 1,18 J keine schlechteren Behandlungsergebnisse gemessen am HbA_{1c}, Blutdruck o. Gewicht

P-219

Diabetes-Karte für Thüringen (2004) – Ein Projekt zur kontinuierlichen Evaluierung und Optimierung der Behandlungsqualität in der primären Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus in Thüringen

* Sämman A.⁽¹⁾, Kaiser J.⁽¹⁾, Seeliger S.⁽¹⁾, Hunger-Dathe W.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin III, 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 2004). Zuordnung der HbA_{1c}-Werte zu den Regionen Thüringens durch die Postleitzahl der zuständigen Arztpraxis. Adjustierung sämtlicher HbA_{1c}-Werte nach dem DCCT-Referenzbereich.

Ergebnisse: 20 Laboratorien nahmen an der Untersuchung teil. 90 327 (2003: 79 086; 2002 59 702) ambulant bestimmte HbA_{1c}-Werte wurden erfasst. Das mittlere adjustierte HbA_{1c} für ganz Thüringen betrug 6,64 %, SD 1,35 (2003: 6,59 %, SD 1,34; 2002: 6,75 %, SD 1,4). 32 % (2003: 31,1 %; 2002: 36,4 %) der HbA_{1c}-Werte Thüringens lagen über dem Therapieziel Nahe-Normoglykämie (HbA_{1c} 7,0 %). 2,3 % (2003: 2,4 %; 2002: 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 6,24 bis 7,3 % (2003: 6,1 bis 6,9 %; 2002: 6,3 bis 7,1 %).

Schlussfolgerung: Die Parameter der Stoffwechselkontrolle sind mit den Ergebnissen der Voruntersuchungen in 2003 und 2002 vergleichbar. Die Evaluation der experimentellen Methode durch eine Basiserhebung muss noch erfolgen.

P-220

Insulinresistenz, β -Zelldysfunktion und Adiponektinspiegel bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetes-Patienten unter oralen Antidiabetika

* Pfützner A.⁽¹⁾, Derwahl M.⁽²⁾, Pfützner A. H.⁽¹⁾, Forst T.⁽¹⁾, Stridde E.⁽³⁾, Clemens A.⁽³⁾, von Törne I.⁽⁴⁾, Huppertz E.⁽⁵⁾, Petrak F.⁽⁶⁾

⁽¹⁾ IKFE, Mainz, ⁽²⁾ IKFE, Berlin, ⁽³⁾ Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, ⁽⁴⁾ TNS Healthcare, München, ⁽⁵⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden, ⁽⁶⁾ Ruhr Universität Bochum/Westfälische Klinik, Dortmund

Fragestellung: Trotz intensiver therapeutischer Anstrengungen sind viele Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus immer noch schlecht eingestellt und haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ziel dieser Untersuchung war die Erfassung von klinischen und labormedizinischen Charakteristiken von schlecht eingestellten Patienten mit oraler Therapie.

Material und Methoden: In die Analyse wurden 195 Patienten aufgenommen (60 Frauen, 135 Männer, Alte (MW \pm STD): 56 \pm 9 Jahre). Beobachtungsparameter waren neben den klinisch-demographischen Daten: Glukose, HbA_{1c}, Lipide, hsCRP, Adiponektin und intaktes Proinsulin. Schlechte Einstellung war definiert als HbA_{1c} > 8,5 % bei diätetischer Einstellung, > 8,0 % bei einem oralen Antidiabetikum (OAD), bzw > 7,5 % bei mind. 2 OAD. Die Datenanalyse erfolgte deskriptiv und explorativ.

Ergebnisse: Der mittlere HbA_{1c} lag bei 8,7 \pm 1,4 %, das LDL-Cholesterin bei 131 \pm 36 mg/dl (HDL: 44 \pm 12 mg/dl, Triglyzeride: 237 \pm 155 mg/dl). Intaktes Proinsulin (22,1 \pm 17,8 pmol/l) war bei 125 (64 %) der Patienten erhöht (> 11 pmol/l) und Adiponektin (6,4 \pm 4,6 μ g/ml) bei 137 Patienten (70 %) deutlich (< 7 μ g/l) supprimiert. Der HOMA_{IR} (4,5 \pm 3,5) zeigte bei 150 Patienten (77 %) eine Insulinresistenz (Werte > 2). Die hsCRP Werte ergaben folgende kardiovaskuläre Risikoverteilung (nach Ritter): niedrig (0–1 mg/l): 27 Patienten (14 %), mittel (1–3 mg/l): 55 Patienten (28 %), hoch (3–10 mg/l): 70 Patienten (36 %), unspezifisch (> 10 mg/l): 43 Patienten (22 %).

Schlussfolgerung: In unserer Kohorte haben schlecht eingestellte Typ-2-Diabetes-Patienten unter OAD in der Mehrzahl der Fälle eine Insulinresistenz mit erniedrigten Adiponektinspiegeln, eine β -Zelldysfunktion mit erhöhten intakten Proinsulinwerten, und ein mittleres bis erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. In der be-

schriebenen Population ist nach den Leitlinien der DDG bei einer nicht unerheblichen Patientenzahl eine therapeutische Intensivierung durch die Einführung einer Insulintherapie indiziert.

P-221

6-Jahres-Bilanz des Mirgorod-Projektes ‚Diabetes und Herz‘ (Ukraine)

Kothe K.⁽¹⁾, Ullmann K.⁽²⁾, Karsten K.⁽¹⁾, Rühmland M.⁽³⁾, Mandreika A.⁽³⁾, Melnik V.⁽³⁾, * Boborew V.⁽⁴⁾, Boborewa G.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Fachklinik Feldberg GmbH, Kardiologie, Feldberger Seenlandschaft, ⁽²⁾ Fachklinik Feldberg GmbH, Sporttherapie, Feldberger Seenlandschaft, ⁽³⁾ Klinikum Mirgorod, Mirgorod/Ukraine, ⁽⁴⁾ Universität Poltawa, Poltawa/Ukraine

Fragestellung: In einem mehrjährigen nationalen Programm, Teil der WHO- Strategie zur Entwicklung regionaler Gesundheitsressourcen ‚Low budget‘, begann 1998 der Aufbau von 100 Schulungszentren (Schulen ‚Diabetes‘ in 25 Gebieten der Ukraine. Die dezentrale Schaffung von Schulen ‚DM‘ in der Ukraine soll Teil eines nationalen Programmes zur Prävention von HKK (kardiovaskulären Risikofaktoren = kvR) werden und in an eine mehrjährige Arbeitsfähigkeit unter den gegebenen sozio-ökonomischen Bedingungen gekoppelt sein mit kontinuierlicher humanitärer Hilfe.

Methodik: Dazu wurden 2mal jährlich in 40 Stunden 50 Ärzte/Schwester im nationalen Trainingszentrum Mirgorod fortgebildet durch eine multiprofessionelle, internationale Fakultät einschließlich HFATW und WHO. Gleichzeitig wurde die Abteilung Diabetes-Rehabilitation mit einem strukturierten Schulungs- und Therapieprogramm (min. 24 Tage) und dem Focus Bewegungstherapie (BT) für 50 Patienten geschaffen. Kontrolle der Schulen und Überprüfung der Ausrüstung sowie Funktion erfolgte über ‚Kreisdiabetes-Ärzte‘. Trainingskurse für Schulungsschwester in Fußzentren waren bis 2004 zu realisieren. Junge Medizin-Absolventen, Schwestern und Freiwillige beteiligten sich für 3 Monate/ Jahr an der Suche neuer Patienten mit kvR über mobile Stützpunkte.

Ergebnisse: In den Gebiete der Ukraine arbeiten nun 100 Diabetes-Schulen nach den internationalen Vorgaben. Die kvR (BMI, Hyp., zunehmend KFA und Fußsyndrom) konnten in 85 % der Schulen systematisch werden. Die mobilen Teams ergaben bei > 5000 Bürgern 10 % unbekannte Fälle an DM2 und 15 % Hypertonie. Die HbA_{1c}-Dynamik in der Reha-Abteilung mit Focus ‚optimale BT‘ ergab eine Abnahme von p < 0.01 zur ‚moderaten BT‘. Gleiches gilt für Typ-1-Kinder (n = 20) mit HbA_{1c}- 12.8 zu 10.7 % in 2 Jahren.

Schlussfolgerungen: Ein Programm der WHO ‚Low budget‘ ist unter den gegenwärtigen sozio-ökonomischen Bedingungen der Ukraine für kvR mit Focus Diabetes 2 umsetzbar. Eine mehrjährige Stabilität von Schulen ‚DM‘ ist nur so regional zu garantieren. Eine QS der Schulen ‚DM‘ ist mit human. Hilfe mögl.

P-222**Behandlungsqualität von Diabetespatienten im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK 2002–2004**

* Müller U. A.⁽¹⁾, Müller N.⁽¹⁾, Lindloh C.⁽¹⁾, Tschauer T.⁽²⁾, Otto R.⁽³⁾, Hartmann P.⁽²⁾
⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾ Deutsche BKK, Wolfsburg, ⁽³⁾ Diabetesschwerpunktpraxis, Wolfsburg

Fragestellung: Wie ist die Behandlungsqualität der im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK untersuchten Patienten gemessen am HbA_{1c}?

Material und Methoden: Im Rahmen des Diabetes-TÜV der Deutschen BKK wurden 2002–2004 in 351 Arztpraxen in den Fußdokumentationsbögen 5579 Patienten (Alter 65,2 J; Frauen 44 %; Zeit seit Diabetesdiagnose 8,8 J; BMI 29,6 kg/qm; Insulintherapie 31,9 %) erfasst. Die HbA_{1c}-Angaben wurden normiert (14 verschiedene Normbereichsangaben) und DCCT-adjustiert.

Ergebnisse: Das mittlere adjustierte HbA_{1c} betrug 6,6 % (SD 1,3; Min. 3,4; Max. 15,8).

70,9 % der Patienten hatten das Therapieziel Nahenormoglykämie (HbA_{1c} ≤ 7 %) erreicht. Bei 26,2 % lag das HbA_{1c} zwischen 7 und 10 %. 2,7 % der Patienten hatten einen HbA_{1c}-Wert von 10 % oder mehr. Der mittlere Blutdruck lag bei 142,0/80,9 mmHg. Patienten ohne Insulintherapie (3756) hatten im Vergleich zu Patienten mit Insulintherapie (1779) ein höheres Alter (66,0 vs. 63,5 J; p < 0,0001), eine geringere Diabetesdauer (6,5 vs. 13,8 J; p < 0,0001), ein niedrigeres HbA_{1c} (6,8 vs. 7,3 %; p < 0,0001), einen höheren diast. Blutdruck (81,6 vs. 79,4 mmHg; p < 0,0001), während syst. Blutdruck (141,9 vs. 142,2 mmHg) und BMI (29,6 vs. 29,5 kg/m²) nicht signifikant unterschiedlich waren. Die HbA_{1c}-Werte (≤ 7 %: 70,9; > 7 < 10 %: 26,2; ≥ 10 %: 2,7 %) im Diabetes-TÜV 2002 bis 2004 sind deutlich besser als eine Voruntersuchung im Raum Wolfsburg 1997–2000 mit 4438 Patienten (41,6/48,5/8,9). Die aktuellen Ergebnisse sind mit anderen aktuellen Bevölkerungsstudien gut vergleichbar oder sogar günstiger: HbA_{1c}-Landkarte Thüringen 2003 (69,2/28,4/2,4; n = 79086), Modellversuch Sachsen 2002 (72,3/26,2/1,5; n = 237271), Modellversuch Nordrhein 2002 (61,1/35,6/3,6; n = 124800) und Diabcare Bavaria 2002 (60,8/35,6/3,6; n = 190590).

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zu älteren Studien an ausgewählten Patienten (siehe Angaben in: Nationaler Diabetesbericht 2004) zeigt der Diabetes-TÜV der Deutschen BKK eine sehr gute

Diabetes-Behandlungsqualität. Bei guter Übereinstimmung mit anderen aktuellen Untersuchungen ist eine Positivauslese ausgeschlossen.

P-223**Eine anhaltende Verbesserung eines komplexen Risikoprofils ist in der alltäglichen Versorgung des Typ-2-Diabetes möglich**

* Raabe J.⁽¹⁾, Raabe N.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Asklepios-Klinik Birkenwerder, Diabetologie, Birkenwerder

Fragestellung: Die Steno-2-Studie zeigt die klaren Vorteile einer komplexen Intervention in einer spezialisierten Ambulanzbetreuung. Die Frage stellt sich, wie weit es möglich ist, diese hocheffektive Therapie im Versorgungsalltag umzusetzen.

Material und Methoden: Eine Gruppe von 393 Diabetes-Patienten, die entweder bereits klinische Manifestationen einer KHK aufwiesen oder für die sich nach Framingham ein KHK-Risiko von über 20 % in den folgenden 10 Jahren errechnete, wurde während eines stationären Aufenthaltes in einer Diabetesfachklinik orientiert an den Zielwerten und medikamentösen Vorgaben der Steno-2-Studie behandelt. Mindestens 6 Monate nach stationärer Entlassung wurden die weiterbetreuenden Hausärzte schriftlich befragt zu aktuellen Messwerten von HbA_{1c}, Ges.Chol. LDL-Chol. HDL-Chol. Triglyceriden, Blutdruck und zur medikamentösen Therapie des Blutdrucks, der Hyperlipidämie und der Gabe von ASS. Für alle Messwerte wurde der Unterschied zur Situation vor der ursprünglichen stationären Behandlung mit einem zweiseitigen, gepaarten t-Test statistisch bewertet.

Ergebnisse: Es konnten von 189 Patienten Daten ausgewertet werden. Der mittlere Abstand vom ursprünglichen stationären Aufnahmetag bis zur Datenabfrage war 528 Tage. Signifikante Verbesserungen der Risikofaktoren fanden sich für HbA_{1c}, Ges.Chol., LDL-Chol., Triglyceride und syst. Blutdruck. Es wurden bei 61 % ASS und bei 51 % ein Statin verordnet. 61 % erhielten mindestens eine antihypertensive Dreifach-Therapie.

Schlussfolgerung: In der Zusammenarbeit zwischen Diabetesfachklinik und regulärer ambulanter Versorgung ist eine langanhaltende umfassende Verbesserung eines komplexen Risikoprofils möglich.

Soziale Aspekte der Diabetologie

P-224

KoDiM-Studie: Direkte Kosten bei Diabetikern 2001 – Kostenverteilung nach Kostenklassen und Merkmalen

* Köster I.⁽¹⁾, von Ferber L.⁽¹⁾, Hauner H.⁽²⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum Köln, PMV Forschungsgruppe, Köln, ⁽²⁾ Klinikum Rechts der Isar der TU München, Else-Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, München

Fragestellung: Aufgrund seiner Häufigkeit und seinen schweren Folgeerkrankungen hat der Diabetes ökonomisch große Relevanz. Daten liegen bisher zu den durchschnittlichen jährlichen Behandlungskosten eines Diabetikers und den Gesamtkosten für alle Diabetiker Deutschlands vor. Ziel dieser Untersuchung ist die Analyse der Verteilung der Pro-Kopf-Kosten nach Kostenklassen und anderen Merkmalen, um Hinweise auf Diabetikergruppen mit hohem Versorgungsaufwand zu erhalten.

Material und Methoden: Daten der Versichertenstichprobe KV Hessen/AOK Hessen; Jahr 2001; n=26.971 Diabetiker; n=26.971 alters-/geschlechtsgleiche Versicherte ohne Diabetes (Kontrollen); Analyse der Kosten für Krankenversorgung und Pflege differenziert nach Folgeerkrankungen, Alter, Geschlecht, Therapiestufen und Versorgungssektoren, standard. nach Alter/Geschlecht deutsche Wohnbevölkerung.

Ergebnisse: Die direkten Kosten eines Diabetikers lagen im Mittel bei 5262 € (Kontrollen: 2755 €). Hochgerechnet auf Deutschland ergaben sich 30,6 Mrd. € Kosten. Die Analyse nach Kostenklassen zeigt, dass 15 % der Diabetiker – mit jährlichen Pro-Kopf-Kosten > 10.000 € – 60 % dieser Kosten veranlassen. Diese Diabetiker hatten zu 85 % mikro- und/oder makrovask. Komplikationen. Pro-Kopf-Kosten > 10.000 € wiesen auf: 30 % der D. mit mikro- + makrovask. K., 19 % der D. mit makrovask. K., 11 % der D. mit mikrovask. K., 6 % der D. ohne diese Kompl.; 96 % der D. mit Dialyse/Nierentransplantation; 60 % der D. mit Amputation; 46 % der D. mit cerebraler Insult; 39 % der D. mit Gangrän/Ulkus; 29 % der D. mit Niereninsuffizienz; 25 % der D. mit Blindheit/Sehschwäche und 24 % der D. mit kardialen Komplikationen.

Schlussfolgerung: Die Verteilung der Diabetiker nach Kostenklassen zeigt, dass ein wesentlicher Teil der Kosten auf eine kleinere Gruppe von Diabetikern entfällt, die zu einem hohen Anteil Folgeerkrankungen aufweisen. Es finden sich Informationen zum Stellenwert der verschiedenen Diabeteskomplikationen in Bezug auf die Kosten eines Diabetikers. Die Kostenklassenanalyse kann wichtige Rahmendaten für die Versorgungsplanung bereitstellen.

P-225

Indikationen zur Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Eine Multizentrische Analyse

* Stachow R.⁽¹⁾, Regling B.⁽²⁾, Koch S.⁽³⁾, Herrmann T.⁽⁴⁾, Fröhlich C.⁽⁵⁾, Schiel R.⁽⁶⁾, Schneider M.⁽¹⁾, Holl R.⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Fachklinik Sylt, Westerland, ⁽²⁾ Diabetiker Jugendhaus Hinrichsseggen, Bruckmühl, ⁽³⁾ Fachklinik Gaißach, Gaißach, ⁽⁴⁾ Klinik Maximilian, Scheidegg, ⁽⁵⁾ Kinder-Reha-Klinik „Am Nicolausholz“, Bad Kösen, ⁽⁶⁾ Inselklinik Heringsdorf, Heringsdorf, ⁽⁷⁾ Universität Ulm, ZIBMT, Ulm

Fragestellung: Stationäre Rehabilitationen bei Kindern und Jugendlichen haben in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. Die Indikation und Durchführung dieser Interventionen sind in Leitlinien geregelt. Es sollte überprüft werden, welche Indikationen tatsächlich zur Rehabilitation führen.

Material und Methoden: In die „Diabetes-Software zur prospektiven Verlaufsdokumentation“ wurden seit der Version 5.1 bis die Haupt- und Nebenindikationen zur Rehabilitation als Datenfeld mit aufgenommen. 6 Kinderrehabklinien steuerten Daten bei.

Ergebnisse: Es lagen 222 Patientendaten vor (April bis September 2004). Es ergaben sich folgende wesentlichen Hauptindikationen:

Hoher HbA_{1c}: 29,3 % der Rehapatienten, mittl. Alter 13,2 J, davon 55 % Mädchen, mittlere Diabetesdauer 5,6 J, HbA_{1c} (DCCT-Standard) 10,2 %, Insulindosis 1,02 E/kg bei 5,3 Injektionen/d.

Häufige Hypoglykämien: 5,8 % der Patienten, mittl. Alter 10,6 J, mittl. Dauer 4,3 J, HbA_{1c} 7,8 %, 0,9 schwere Hypo/Koma/100 Patientenjahre, Insulindosis 1,01 E/kg bei 4,0 Injektionen/d.

Zur Schulung: 49,5 % der Patienten, mittl. Alter 11,7 J, mittl. Dauer 3,7 J, HbA_{1c} 7,6 %, 0,03 schwere Hypo/Koma/100 Patientenjahre, Insulindosis 0,85 E/kg bei 5,8 Injektionen/d.

Akzeptanzverbesserung: 6,7 % der Patienten, mittl. Alter 12,8 J, mittl. Dauer 5,2 J, HbA_{1c} 8,0 %, 0,2 schwere Hypo/Koma/100 Patientenjahre, Insulindosis 0,82 E/kg bei 4,6 Injektionen/d. Akzeptanzverbesserung war die häufigste Nebenindikation und mit den Hauptindikationen „hoher HbA_{1c}“ und „Schulung“ assoziiert.

Psych. Störungen, Übergewicht und Therapieumstellung lagen als Hauptindikationen unter 1 %.

28 % der Patienten wurden durch Eltern begleitet.

Schlussfolgerung: Die Tatsache, dass die Hälfte der Rehapatienten als Hauptindikation die „Schulung“ aufwiesen, deutet darauf hin, dass es diesbezügliche Einschränkungen in der flächendeckenden Versorgung gibt. Die Häufung ungünstiger Stoffwechsellagen und Akzeptanzstörung weisen auf die schwierige Situation im Umgang mit dem Diabetes und unterstreichen die Notwendigkeit von verhaltensbezogenen Interventionen wie z. B. Rehabilitation.

P-226

Intensivierung der Diabetestherapie bei Typ-2-diabetischen Patienten im Rahmen eines Disease-Management-Programmes für Diabetes mellitus (DMP)

*Piehlmeier W.⁽¹⁾, König A.⁽¹⁾, Renner R.⁽²⁾, Fahn J.⁽³⁾, Landgraf R.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Klinik – Innenstadt, Klinikum der Universität München, Diabeteszentrum, München, ⁽²⁾Diabetologische Schwerpunktpraxis, München,

⁽³⁾Gesundheitsexperte, München

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, das Ausmaß einer Intensivierung der Diabetestherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Rahmen eines DMP zu untersuchen.

Material und Methoden: Teilnehmende Ärzte erhalten ein Handbuch mit Leitlinien-basierten Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und interdisziplinärer Betreuung. Quartalsweise Verlaufskontrolle mit strukturierter Dokumentation von Risikoprofil und Intervention. Zentrale Auswertung incl. Reminderfunktionen mit regelbasiertem Programm (SAS Version 8.02) für Arzt und Patient. Bisher bundesweit Einschluß von 999 Ärzten mit 4763 Patienten. Analyse von 1654 Typ-2-diabetischen Patienten mit mindestens 3 Untersuchungen (Alter $65,2 \pm 10,4$ Jahre, 52,2 % männlich, bekannte Diabetesdauer $8,5 \pm 9,2$ Jahre). Therapieintensivierung definiert als Wechsel der Therapieform in eine höhere Kategorie (Kat.): 1 = nur Diät, 2 = nur orale antidiabetische Therapie (OAD), 3 = OAD + Insulin, 4 = nur Insulin. Dosisänderungen der Medikamente werden im Programm nicht erfasst.

Ergebnisse: Bei der Eingangsuntersuchung (Visite 1) lagen 916 Patienten (55,4 %) außerhalb des HbA_{1c} -Zielbereiches von $\leq 7,0$ %: HbA_{1c} $8,7 \pm 1,4$ %, 107 (11,7 %) Kat. 1; 495 (54,0 %) Kat. 2; 144 (15,7 %) Kat. 3; 170 (18,6 %) Kat. 4. Nachfolgend Analyse der Therapieänderungen bei Visite 2 bei Patienten, die weiterhin außerhalb des Zielbereiches lagen (jeweils Anzahl und % der Patienten):

Gruppe 1 (n = 80, initial Kat. 1):

Kat.: 1: 42 (53 %); 2: 25 (31 %); 3: 6 (8 %); 4: 7 (9 %)

Gruppe 2 (n = 336, initial Kat. 2):

Kat.: 1: 10 (3 %); 2: 294 (88 %); 3: 15 (5 %); 4: 17 (5 %)

Gruppe 3 (n = 106, initial Kat. 3):

Kat.: 1: 1 (1 %); 2: 5 (5 %); 3: 78 (74 %); 4: 22 (21 %)

Gruppe 4 (n = 132, initial Kat. 4):

Kat.: 1: 2 (2 %); 2: 2 (2 %); 3: 16 (12 %); 4: 112 (85 %)

Schlussfolgerung: Trotz zeitnahe Datenfeedback im Rahmen eines DMP ist das Ausmaß der Therapieintensivierung bei Patienten mit zweimaligem HbA_{1c} -Wert außerhalb des Zielbereiches unzureichend. Eine intensive Aufarbeitung und Diskussion der Ergebnisse in Qualitätszirkeln könnte eine weitere Therapieoptimierung unterstützen.

P-227

In welcher Altersstufe haben Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes-mellitus (T1DM) in Deutschland von der Intensivierung der Diabetes-Therapie während der letzten Dekade profitiert? Ergebnisse der ersten fünf teilnehmenden DPV-Zentren

*Hecker W.⁽¹⁾, Vogel C.⁽²⁾, Heinze E.⁽³⁾, Herbst A.⁽⁴⁾, Bentfeld M.⁽⁵⁾, Holl R. W.⁽⁶⁾

⁽¹⁾Olgahospital, Kinderklinik, Stuttgart, ⁽²⁾Klinikum Chemnitz, Kinderklinik, Chemnitz,

⁽³⁾Universität Ulm, Kinderklinik, Ulm, ⁽⁴⁾Universität Bonn, Kinderklinik, Bonn, ⁽⁵⁾Krankenhaus Hamburg-Altona, Kinderklinik, Hamburg, ⁽⁶⁾Universität Ulm, ZIBMT, Ulm

Fragestellung: Während der letzten Dekade wurde die Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes-mellitus in Deutschland von der DCCT und der Einführung des Qualitätsmanagements beeinflusst. Seit 1992 wird dazu in der Pädiatrie das DPV-System angewandt. An den ersten 5 damit arbeitenden Kinderkliniken sollten jetzt die Langzeiteffekte untersucht werden.

Material und Methoden: Daten von Patienten mit T1DM und einem Manifestationsalter < 18 Jahren werden lokal mittels DPV erhoben und in Ulm zentral statistisch mittels SAS analysiert. Das HbA_{1c} wird mathematisch auf DCCT-Standard transformiert.

Ergebnisse: In den 5 Zentren werden n = 2329 Patienten von 1992 bis 30. 6. 2004 behandelt, 52 % sind Jungen. Einem typischen pädiatrischen Kollektiv entsprechen: mittleres Alter von 11,5, Diabetesdauer von 4,3 und Manifestationsalter von 7,2 Jahren. Die ICT nahm stark zu, besonders bei 6- bis 11-Jährigen von 12 % auf 55 %, 2 % dieser Kinder haben jetzt eine CSII.-Bei allen Kindern und Jugendlichen machen schnell-wirkende Insulinanaloga derzeit in der Routine-Behandlung einen Anteil von 19 % aus. Das HbA_{1c} bei Patienten über 15 Jahren schwankte zwischen 8,35 % bis 9,15 %, bei 11- bis 15-Jährigen zwischen 8,25 % und 8,63 %. Bei den 6- bis 11-Jährigen konnte dauerhaft ein Anstieg der HbA_{1c} -Werte über 8 % verhindert werden. Nur maximal 13 schwere Hypoglykämien/100 Patienten-Jahre sind bei ihnen dokumentiert.

Schlussfolgerung: Eine kontinuierliche Verbesserung der Stoffwechsellage konnte während des Untersuchungszeitraumes nicht erreicht werden. Die Zunahme der ICT hat aber bei präpubertären Kindern einem Anstieg des HbA_{1c} über den in der DCCT für Jugendliche publizierten Wert von 8,06 % erfolgreich gegensteuern können. Durch die ICT kann gerade in der Entwicklungsphase von 6 bis 11 Jahren die Freude an der beginnenden Selbständigkeit und die Motivation zur Selbstbehandlung erhöht werden. Berücksichtigt ist bei unserer Analyse nur der Einfluß der ICT auf die Stoffwechsellage, aber nicht der Gewinn an Flexibilität im Alltag und somit an Lebensqualität, die einer anderen Studie vorbehalten bleibt.

P-228

Wie groß ist das Einsparpotenzial durch den Einsatz von Generika in der Arzneimitteltherapie des Typ-2-Diabetes? Retrospektive Analyse von 100 Patienten in tagesklinisch/stationärer Versorgung

* Rode S.⁽¹⁾, Schötta K.⁽²⁾, Jaurisch-Hancke C.⁽²⁾, Neises G.⁽¹⁾, Rett K.⁽²⁾

⁽¹⁾ Europa Fachhochschule Fresenius, Fachbereich Wirtschaft & Medien, Idstein,

⁽²⁾ Deutsche Klinik für Diagnostik (DKD), Fachbereich Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechselerkrankungen, Wiesbaden

Fragestellung: Patienten mit Typ-2-Diabetes bedürfen einer multimodalen Behandlung. Im Rahmen integrierter Versorgungsmodelle werden Budgetgemeinschaften entstehen, in denen einer rationellen Arzneimitteltherapie eine besondere Rolle zukommt. Wir haben daher das Einsparpotenzial ermittelt, das durch den gezielten Einsatz von Generika erzielbar ist.

Material und Methoden: Es wurden retrospektiv 100 Akten von Patienten mit Typ-2-Diabetes ausgewertet, die in den Jahren 2003/2004 über jeweils 3 Monate in tagesklinischer Betreuung standen. Erfasst wurden Arznei- und Hilfsmittelverordnungen und die damit verbundenen direkten Kosten vor Aufnahme (A) und bei Entlassung (E). Sofern möglich, wurden Medikamente und Hilfsmittel kalkulatorisch durch die Generika eines Herstellers ersetzt (Preise gemäß Roter Liste 2004) und zusätzlich die Kosten für Blutzucker-Teststreifen, Lanzetten und PEN-Kanülen ermittelt.

Ergebnisse: Die Patienten [57 % Männer, Altersmedian 63 J, Diabetesdauer 10,8 J, mittlerer BMI 31 kg/m², 10-Jahres-Herzinfarkt Risiko (UKPDS risk-engine) 24,4 %] erhielten bei insuffizienter Blutdruck- (150/86 mmHg) und HbA_{1c}-Einstellung (8,1 %) eine multimodale Therapie-Optimierung. So nahm die Zahl der intensiviert mit Insulin behandelten Patienten zu (ICT; 23–44 %), die der mit oralen Antidiabetika behandelten ab (46–28 %). Gleichzeitig wurden häufiger Antihypertensiva (70–84 %), Lipidsenker (31–36 %) sowie ASS (39–63 %) verordnet. Die medikamentöse Therapieoptimierung war mit einem HbA_{1c}-Abfall auf 6,8 % (um 16 %) und mit einem Kostenanstieg um 32 % verbunden. Ein systematischer Einsatz von Generika hätte das Gesamtkostenniveau um 4,7 % (A) bzw. 4,3 % (E) reduziert.

Schlussfolgerung: Eine optimierte und leitliniengerechte Versorgung führt zu einem Anstieg der direkten Arznei- und Hilfsmittelkosten. Durch den systematischen Einsatz von Generika könnte ein Einsparpotential von knapp fünf Prozent erzielt werden. Nachdem sich die Zahl der kostenintensiven ICT-Patienten verdoppelt hat und keine generischen Insulinpräparate zum Einsatz kamen, wird der tatsächliche Spareffekt erheblich unterschätzt.

P-229

Das Beratungs- und Betreuungsprogramm DiaNe® für Menschen mit Diabetes mellitus verhindert die Verschlechterung der Nephropathie und sorgt für verbesserte Patientencompliance

* Merker L.⁽¹⁾, Scholz M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Diabetes- und Nierenzentrum Dormagen, Dormagen

Fragestellung: In Deutschland und in den USA ist die diabetische Nephropathie die häufigste zur Dialysepflicht führende Krankheit. Die Tendenz steigt. Die Belastung für die Sozialsysteme ist erheblich. Es mangelt an breit einsetzbaren gezielten Interventionsmöglichkeiten, um diesem Problem zu begegnen. Das Beratungs- und Betreuungsprogramm DiaNe® ist ein strukturiertes verhaltenstherapeutisch ausgerichtetes Interventionsmodul für Menschen mit diabetischer Nephropathie, um durch gezielte Information der Betroffenen multifaktoriell zu intervenieren.

Material und Methoden: Wir untersuchten 30 Patienten mit diabetischer Nephropathie (10 Typ-1 und 20 Typ-2-Diabetiker), die an dem Programm teilnahmen. Die Untersuchung erfolgte durch strukturierte Fragebögen und die Erhebung von Körpergewicht, HbA_{1c}, Kreatinin-clearance (Errechnung nach Cockcroft und Gault), Blutdruckmessung, Raucherstatus und Mikroalbuminurienachweis. Der Katamnesezeitraum umfasste 12 Monate nach Abschluss der vierwöchigen Intervention.

Ergebnisse: Aufgrund der Fallzahl finden sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die Nierenfunktion verschlechtert sich nicht. Der Blutdruck sinkt bei den vorher hypertensiven Patienten, bei den normotensiv einzustufenden ändert er sich nicht. Die Patienten messen selber häufiger Blutdruck, die Einnahmetreue für die Medikation verbessert sich. Die Patienten achten mehr auf Salz im Essen. Die Zahl der Raucher nahm um 33 Prozent ab, und der Nachweis der Mikroalbuminurie wurde bei 83 Prozent der vorher als positiv befundenen Urinproben negativ.

Schlussfolgerung: Das Beratungs- und Betreuungsprogramm DiaNe® ist eine verhaltenstherapeutisch orientierte strukturierte multifaktorielle Intervention, die überaus geeignet erscheint, den natürlichen Verlauf der diabetischen Nephropathie nachhaltig günstig zu beeinflussen. Damit könnte das individuelle Schicksal der Betroffenen aufgehalten oder hinausgezögert werden. Ein erheblicher Einspareffekt für die Sozialversicherung ist möglich. Eine prospektive Studie zur Evaluation des Programms DiaNe® wurde daher bereits begonnen.

P-230

Die elektronische Patientenakte – Neue Möglichkeiten zur Versorgung von Diabetikern

* Paulini W.⁽¹⁾, Hansper J.⁽²⁾, Holzapfel A.⁽³⁾

⁽¹⁾ St. Josef Krankenhaus, Innere Medizin, Neunkirchen, ⁽²⁾ Medi.As GmbH, Geschäftsführung, Neunkirchen, ⁽³⁾ Medi.As GmbH, Entwicklung, Neunkirchen

Fragestellung: - Entwicklung einer elektronischen Patientenakte, die weltweit verfügbar ist, um u. a. internationale Studien zu ermöglichen.

- Alle berechtigten Therapeuten des gleichen Patienten haben Zugriff auf alle medizinisch relevanten Daten des Patienten und können Einträge einstellen
- Sicherung aller datenschutzrechtlichen Belange des Patienten

- Epidemiologische Auswertbarkeit aller Einträge der Patientenakten
 - Individuelle Erkrankungen können beobachtet und bewertet werden (z. B. Therapieerfolge).
- Gezeigt werden soll die Bedeutung der Neuentwicklung für den Bereich der Diabetologie

Material und Methoden: Alle oben genannten Forderungen wurden im Rahmen einer Internetanwendung realisiert. Das System ist datenschutzrechtlich freigegeben und befindet sich in der erfolgreichen Erprobung.

Bedeutung für die Diabetologie: Alle, die an der diabetologischen Betreuung eines Patienten beteiligt sind, haben die gesamte Akte des Patienten zeitgleich im Zugriff. Die Patienten können über ein integriertes Nachrichtensystem und die weltweite Verfügbarkeit der Akte von ihren Diabetestherapeuten betreut werden, egal wo sie sich aufhalten. Alle notwendigen Formulare im Rahmen eines DMP-Diabetes können der Patientenakte „zugeheftet“ werden, sie stehen institutionsübergreifend allen Berechtigten zur Verfügung. Die im Rahmen von Forschungsvorhaben der Diabetologie notwendigen Dokumente können in die Akte selbst eingestellt werden. Hinter den Dokumenten kann eine Rechenleistung stehen, es ist möglich Scores zu berechnen, die individuell graphisch über die Zeit abgebildet werden und so z. B. den Diabetesverlauf widerspiegeln.

Ergebnisse: Da auf Grund der kompletten Anonymisierung der Patientenakten das System gegenüber Namen völlig blind ist, können alle Akten bzgl. diabetesrelevanten Fragestellungen ausgewertet werden.

P-231

Medizinische und soziale Versorgung und metabolische Kontrolle von stationär behandelten Typ-2- Diabetikern

* Poltorak P.⁽¹⁾, Ziehl S.⁽¹⁾, Grandt D.⁽¹⁾, Grandt D.⁽¹⁾, Häuser W.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum Saarbrücken, Medizinische Klinik I, Saarbrücken

Fragestellung: Für die Diabetologie wurde ein Mangel an Versorgungsforschung kritisiert. Daher wurde die medizinische und

soziale Versorgung und ihr Einfluss auf die metabolische Situation von stationär behandelten Typ-2-Diabetikern untersucht.

Methodik: Bei konsekutiven Patienten der medizinischen Kliniken eines Krankenhauses der Maximalversorgung mit medikamentös behandelten Typ-2-Diabetikern wurde die metabolische Kontrolle durch HbA_{1c} und einen Summenscore der behandelten diabetischen Folgeschäden erfasst. Die medizinische und soziale Versorgung wurde anhand der medizinischen Unterlagen sowie durch Interviews erfasst. Das Diabeteswissen wurde durch drei Fragen überprüft. Mittels einer multiplen schrittweisen Regression mit p in und aus = 0.05 wurde der prädiktive Wert des aktuellen BMI, der Diabetesdauer, der Mitbehandlung durch einen Diabetologen sowie einer stattgehabten Diabetesschulung, der Modalitäten der Essenszubereitung und Blutzuckerkontrollen, der Häufigkeit der täglichen Blutzucker- und jährlichen HbA_{1c}-Kontrollen sowie des Diabeteswissens auf die metabolische Kontrolle erfasst.

Ergebnisse: Bei 153/982 Patienten (15.5 %) der Patienten lag ein medikamentös behandelter Diabetes mellitus Typ 2 vor. Der Median des Alters lag bei 73 und der Diabetesdauer bei 7 Jahren. 65.8 % der Patienten wiesen einen HbA_{1c} > 6.5 % auf, 73.2 % hatten mindestens eine diabetische Folgeerkrankung. 20 % der Patienten wurden von einem Diabetologen mitbetreut. Der aktuelle HbA_{1c} wurde durch das Diabeteswissen (korr. R² = 0.08, β = -0.4, p = 0.002) und den BMI (korr. R² = 0.1, β = 0.14, p = 0.01) und der Diabeteskomplikationsscore durch eine diabetologische Mitbehandlung (korr. R² = 0.03, β = -1.6, p = 0.003) prädiziert.

Schlussfolgerung: Ein substantieller prädiktiver Wert von Art und Umfang der medizinischen und sozialen Versorgung auf die metabolische Situation konnte nicht festgestellt werden.

Diabetes und Endokrinologie

P-232

Sekretion von Inkretinhoronen und insulinotrope Wirkung von Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) bei Frauen mit früherem Gestationsdiabetes

* Meier J.⁽¹⁾, Gallwitz B.⁽²⁾, Askenas M.⁽³⁾, Vollmer K.⁽³⁾, Deacon C.⁽⁴⁾, Holst J.⁽⁴⁾, Schmidt W.⁽³⁾, Nauck M.⁽⁵⁾

⁽¹⁾Larry Hillblom Islet Research Center, UCLA School of Medicine, Los Angeles, USA, ⁽²⁾Medizinische Klinik IV, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, ⁽³⁾Medizinische Klinik I, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität, Bochum, ⁽⁴⁾The Panum Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ⁽⁵⁾Diabeteszentrum, Bad Lauterberg im Harz

Fragestellung: Die insulinotrope Wirkung von GIP ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bei ca. 50 % ihrer erstgradigen Verwandten vermindert. Unklar ist, ob dies auf einem spezifischen Defekt in der GIP-Wirkung oder einer generalisierten B-Zell-Schwäche beruht. Daher wurde die insulinotrope Wirkung von GIP bei Frauen mit früherem Gestationsdiabetes (pGDM) und verminderter Insulinsensitivität untersucht.

Material und Methoden: 20 Frauen mit pGDM und 20 Kontrollen wurden mit oraler Glukose (75 g) sowie mit einem intravenösen Bolus von 20 pmol GIP/kg untersucht. Ferner wurde ein hyperglykämisches Clamp-Experiment (140 mg/dl über 120 min) mit intravenöser Infusion von GIP (2 pmol/kg/min über 60 min) durchgeführt. Kapillare und venöse Blutproben wurden für die Bestimmung von Glukose, Insulin, C-Peptid, GIP und GLP-1 entnommen. Indizes für Insulinsensitivität und B-Zell-Funktion wurden berechnet. Statistik: RM-ANOVA.

Ergebnisse: Nach der oralen Glukose-Belastung kam es bei den pGDM-Frauen zu einem höheren Anstieg von Glukose, Insulin und C-Peptid als bei den Kontrollen ($p < 0.05$). Die pGDM Frauen waren insulinresistenter als die Kontrollen ($p = 0.007$ für den Matsuda-Index), wiesen jedoch keine Defekte in der glukoseabhängigen Insulinsekretion auf ($p = 0.40$ für den insulinogenen Index). Die Sekretion von GLP-1 und GIP war in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0.87$ und $p = 0.57$). Die Antwort der Insulinsekretion auf GIP war in beiden Gruppen sowohl nach der Bolus-Gabe im Nüchtern-Zustand, als auch während des hyperglykämischen Clamp-Experimentes, ähnlich. Es zeigte sich eine hyperbole Beziehung zwischen der Insulinsekretion nach GIP-Bolus-Gabe und dem Matsuda-Index.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse sprechen gegen einen primären GIP-Defekt in der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Die verminderte GIP-Wirkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes scheint eher auf einer generalisierten B-Zell-Schwäche zu beruhen. Störungen der Insulinsensitivität können offenbar durch eine Anpassung der Insulinsekretion, unabhängig vom jeweiligen Stimulus (Glukose, GIP), kompensiert werden.

P-233

Prolaktin ein diabetogenes Hormon?

Blüher M.⁽¹⁾, Tobias M.⁽²⁾, *Wallaschofski H.⁽²⁾

⁽¹⁾Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin, Universität zu Köln, Molekulare Endokrinologie, Köln, ⁽²⁾Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin der Universität Greifswald, Greifswald

Fragestellung: In bisherigen Studien wurde über eine Assoziation von Hyperprolaktinämie und Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels oder Adipositas berichtet.

Material und Methoden: In diesem Zusammenhang detektierten wir in euglykämisch-hyperinsulinämischen Clampuntersuchungen bei 8 von 12 Patienten mit Hyperprolaktinämie eine gestörte Insulinsensitivität. Wir untersuchten deshalb, ob Personen mit Insulinresistenz erhöhte Prolaktin-Serumkonzentrationen aufweisen. Sowohl bei insulinresistenten ($n = 12$) und insulinsensitiven ($n = 14$) Probanden ohne Typ-2-Diabetes als auch bei Patienten mit Insulinresistenz im Rahmen eines manifesten Typ-2-Diabetes ($n = 48$) fanden wir eine Normoprolaktinämie, ohne dass eine signifikante Assoziation zwischen Prolaktinkonzentration und Insulinresistenz nachweisbar war.

Ergebnisse: In weiterführenden Untersuchungen konnte bei isolierten humanen Adipozyten die Expression des humanen Prolaktinrezeptors nachgewiesen werden. Zudem untersuchten wir in vitro den Einfluss von Prolaktin auf die insulinstimulierte Glukoseaufnahme an primären humanen Adipozyten. In physiologischen Konzentrationen (20ng/ml) zeigte Prolaktin keine Auswirkung auf die Glukoseaufnahme, wohingegen durch pathologisch hohe Prolaktinkonzentrationen (100 und 200 ng/ml) die insulinstimulierte Glukoseaufnahme um 50 bzw. 60 % reduziert wurde.

Schlussfolgerung: Unsere Untersuchungsergebnisse belegen, dass eine Hyperprolaktinämie sowohl in vivo als auch in vitro eine Insulinresistenz induzieren kann.

P-234

Targeted local activation of Fas in pancreatic beta-cells for treatment of insulinomas and disorders of pathological autonomic insulin secretion

* Sözüner K.⁽¹⁾, Pöth G.⁽¹⁾, Wajant H.⁽¹⁾, Henkler F.⁽¹⁾, Lehne M.⁽¹⁾, Brendel M. D.⁽²⁾, Bretzel R. G.⁽²⁾, Seufert J.⁽¹⁾

⁽¹⁾University of Würzburg, Medizinische Klinik II und Poliklinik, Würzburg, ⁽²⁾University of Giessen, Medizinische Klinik III und Poliklinik, Giessen

The prognosis of patients with insulinomas is poor when multiple or malignant tumors are present. Also, pancreatectomy is frequently necessary to rescue patients from persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy (PHHI, nesidioblastosis). Therapeutic compounds that selectively destroy autonomically

insulin producing cells may cure both insulinomas and nesidioblastosis. The aim of this study is to target the apoptosis-inducing actions of FasL specifically to autonomic pancreatic beta cells. We demonstrate that artificial immobilisation of the extracellular inactive domain of FasL on the cell surface by fusion to an appropriate immobilisation domain is sufficient to convert these fusion proteins to bioactive apoptosis inducing compounds. To target this principle to pancreatic beta cells, fusion proteins of FasL with a peptide domain of the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analog exendin 4 (FasL-Ex4) were generated. Receptors for the incretin hormone GLP-1 (GLP-1R) are specifically expressed on the surface of insulin producing cells and exendin 4 (Ex4) binds to GLP-1R with high affinity. Expression of GLP-1R was verified by RT-PCR, fluorescence immunocytochemistry and FACS phenotyping in pancreatic beta cell lines INS-1, betaTC3 and BHK cells stably overexpressing rat GLP-1R and in primary human pancreatic beta cells. Surface immobilisation of FasL-Ex4 fusion proteins specifically in GLP-1R positive cells was demonstrated by fluorescence immunocytochemistry and FACS. FasL dependent induction of apoptosis and activation of apoptotic signal transduction pathways are currently examined. These results demonstrate that FasL-Ex4 fusion proteins hold the potential as therapeutic compounds to target FasL apoptotic activity specifically to GLP-1R expressing insulin producing cells for non surgical treatment of insulinomas and nesidioblastosis in vivo.

P-235

Schwierige Lokalisationsdiagnostik bei Insulinom

* Bonfig W.⁽¹⁾, Glöckner-Pagel J.⁽²⁾, Kann P.⁽³⁾, Muntau A. C.⁽²⁾, Schwarz H. P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU-München, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, München, ⁽²⁾ Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU-München, Stoffwechselabteilung, München, ⁽³⁾ Klinik für Innere Medizin, Philipps-Universität Marburg, Endokrinologie, Marburg

Einleitung: Insulinome bei Jugendlichen sind extrem selten. Die Lokalisationsdiagnostik ist schwierig, auch wenn Methoden, wie NMR, CT, Endosonographie, Octreotat- oder Fluoro-L-DOPA-PET und SPECT zur Verfügung stehen.

Fallbericht: Wir berichten über einen 15-jährigen Jungen mit hypoglykämischen Krampfanfällen seit dem Alter von 12,5 Jahren. Die hyperinsulinämische, nicht-ketotische Hypoglykämie wurde in einem Fastentest nachgewiesen. Dem Patient wurde empfohlen, häufige Mahlzeiten zu sich zu nehmen. In den folgenden 2,5 Jahren traten 12 hypoglykämische Krampfanfälle auf.

Bei der Vorstellung im Alter von 15 Jahren hatte der Patient 54 kg an Gewicht zugenommen und machte keinen Sport mehr, wegen wiederholten Hypoglykämien nach dem Sport.

In einem 2-Stunden-Fastentest wurde erneut ein Hyperinsulinismus nachgewiesen (Glukose 35 mg/dl, Insulin 51 µU/ml – Normbereich: 3–17 µU/ml, Insulin/Glukose-Ratio 1,46, C-Peptid 5,4 ng/ml – Normbereich 0,9–4 ng/ml). Ein NMR der Pankreas-Region zeigte keinen Tumor.

Im Octreotat-PET zeigte sich keine Mehranreicherung.

In der Endosonographie konnte schließlich ein 1x1,5 cm großes, solitäres Insulinom im Pankreasschwanz nachgewiesen werden. Hinweise auf ein Hypophysenadenom bestanden nicht (Normwerte für TSH, Prolaktin, Cortisol, LH, FSH und IGF-1), lediglich das Parathormon war leicht erhöht (53,1 pg/ml – Normbereich 1,2–39 pg/ml). Es wurde keine Mutation im MEN 1

Tumor-Suppressor-Gen auf Chromosom 11q13 gefunden. Das benigne Insulinom konnte laparoskopisch entfernt werden. Postoperativ nahm der Patient innerhalb eines Monats 15 kg an Gewicht ab.

Schlussfolgerung: Die diagnostische Lokalisation von Insulinomen ist schwierig und manchmal verzögert, wie in diesem Fall. Die diagnostischen Methoden haben sich in den letzten Jahren verbessert. Die Endosonographie nimmt hier einen besonderen Stellenwert ein, wenn sie von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt wird. Dennoch verbleibt manchmal nur die operative Exploration mit intraoperativer Sonographie. Ein Insulinom bereits im Jugendalter ist verdächtig auf eine MEN Typ 1.

P-236

Späte Manifestation eines Polyautoimmunen Syndroms bei einem Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus

* Meyer G.⁽¹⁾, Racasan R. I.⁽¹⁾, Badenhoop K.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinik Frankfurt am Main, Medizinische Klinik I, Funktionsbereich Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel, Frankfurt am Main

Wir berichten über die ungewöhnlich späte Manifestation eines Polyautoimmunen Syndroms bei einem 67jährigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Im 63. Lebensjahr, 35 Jahre nach Manifestation des Diabetes, wurden ein Morbus Basedow sowie eine Zöliakie diagnostiziert. Weitere 3 Jahre später fand sich eine ausgeprägte Thrombozytopenie um 28/nl mit positivem Nachweis Plättchen-assoziiertes Antikörper.

Unter einer Prednisolontherapie stellte sich zunächst ein rascher Anstieg der Thrombozyten ein, 3 Monate später präsentierte sich der Patient jedoch erneut mit Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese. Trotz Therapie sowohl mit Cyclophosphamid als auch mit Cyclosporin zeigte sich kein signifikanter Anstieg. Fünf Monate nach Erstdiagnose erlitt der Patient – trotz persistierender Thrombozytopenie – eine akute Lungenembolie. Bei mehrfach gescheitertem Versuch der Steroiddosisreduktion initiierten wir schließlich eine Therapie mit dem chimären, monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab, worunter eine Reduktion der Steroiddosis über ca. 2 Monate gelang, bis es zu einem erneuten Thrombozytenabfall mit der Komplikation einer retinalen Einblutung bei diabetischer Retinopathie kam. Ein Jahr nach Erstdiagnose erfolgte schließlich die Splenektomie, in deren Folge sich eine Stabilisierung der Thrombozyten um 30/nl auch nach Ausschleichen der Steroidmedikation einstellte.

Die Manifestation weiterer Autoimmunphänomene über 30 Jahre nach Erstdiagnose eines Typ-1-Diabetes ist ungewöhnlich. Der Fall verdeutlicht das erhöhte Risiko für jeden Patienten mit Typ-1-Diabetes, weitere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln, und betont die Notwendigkeit der lebenslangen Beobachtung unserer Patienten hinsichtlich solcher Komplikationen. Um die Häufigkeit, den klinischen Verlauf und die Genetik Polyautoimmuner Syndrome zu erfassen, planen wir ein nationales Netzwerk, in dem Patienten und ihre Familien aus verschiedenen Zentren erfasst werden sollen. Die frühzeitige Erkennung von Autoimmunmanifestationen und ihrer Risikofaktoren zielt auf eine Primärprävention oder Therapie durch Immunmodulation.

P-237**Krankheitsverlauf bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Rahmen eines Pluriglandulären Syndroms**Racasan R. I.⁽¹⁾, *Meyer G.⁽¹⁾, Ramos-Lopez E.⁽¹⁾, Badenhoop K.⁽²⁾⁽¹⁾Uniklinik Frankfurt, Endokrinologie, Frankfurt am Main, ⁽²⁾Uniklinik Frankfurt, Medizinische Klinik I, Endokrinologie, Frankfurt am Main

Treten bei einem Betroffenen mehrere endokrine Autoimmunerkrankungen gemeinsam auf, so spricht man von einem Pluriglandulären Syndrom, häufig ist insbesondere eine Assoziation mit den Autoimmunthyreoiditiden Hashimoto (HAT) und Morbus Basedow (MB).

Um zu untersuchen, ob Patienten mit Typ-1-Diabetes (D1) im Rahmen eines Pluriglandulären Syndroms sich im Krankheitsverlauf von Patienten mit reinem Typ-1-Diabetes unterscheiden, haben wir insgesamt 249 Patienten untersucht.

Hierunter waren 188 Patienten mit reinem Typ-1-Diabetes (Gruppe I: 116 Männer, 72 Frauen) und 61 Patienten mit Pluriglandulärem Syndrom (19 Männer, 42 Frauen), die in die Untergruppen D1 und HT bei euthyreoter Stoffwechsellaage (IIa), D1 und HT bei hypothyreoter Stoffwechsellaage (IIb) und D1 und MB (IIc) eingeteilt wurden.

Untersucht wurden das Alter bei Manifestation des Typ-1-Diabetes, die Rate an diabetischen Komplikationen und die Höhe der GAD-Antikörper.

Das durchschnittliche Manifestationsalter lag in Gruppe I bei 22,23 Jahren (Männer 23, Frauen 20,95), in Gruppe II bei 20,85 Jahre (Männer 21,58, Frauen 20,55). Die GAD-Antikörpertiter lagen in Gruppe I durchschnittlich bei 382,78 U/ml, in Gruppe IIa bei 822,73 U/ml, in Gruppe IIb bei 776,21 U/ml und in Gruppe IIc bei 163 U/ml.

In allen Gruppen war der Typ-1-Diabetes die erste diagnostizierte Autoimmunopathie. Es dauerte im Durchschnitt 17,66 Jahre bis zur Entwicklung einer latenten HT, eine manifeste HT wurde durchschnittlich nach 15,04, ein MB nach 22,4 Jahren diagnostiziert.

Die Rate an diabetischen Komplikationen lag in Gruppe I mit 48,93 %, deutlich niedriger als in Gruppe II mit 60,65 %.

Die Erstdiagnose des Typ-1-Diabetes wurde bei Patienten mit Pluriglandulärem Syndrom durchschnittlich fast 2 Jahre früher gestellt. Des Weiteren zeigten sich deutlich höher liegende Antikörpertiter für GAD. Die abweichenden Raten der diabetischen Komplikationen lassen sich aufgrund der Unterschiede der Diabetesdauer und des Alters der Patienten nur eingeschränkt vergleichen.

P-238**Prävalenz eines Polyglandulären Autoimmunsyndroms (PAS) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (Dm1)***Hunger-Dathe W.⁽¹⁾, Fath K.⁽²⁾, Sämann A.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾, Wolf G.⁽¹⁾⁽¹⁾Universitätsklinikum, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾Friedrich-Schiller-Universität, Medizinische Fakultät, Jena

Fragestellung: Ziel dieser Studie war die Analyse pathol. AAK-Titer (Hypophysitis, Adrenitis, Thyreopathie, Perniciosa, Sprue) in Abhängigkeit von klinisch relevanten Autoimmunerkrankungen (AIEK) bei Patienten mit Dm1 im Verlauf eines Jahres.

Material und Methoden: 2003 erfolgte bei 137 Patienten mit Dm1 (Alter 44 J. ± 14; Dm-Dauer 18 J. ± 12; BMI 26 ± 3 kg/m²;

HbA_{1c} 7,5 ± 1,1 % (NB 3,8–5,5 %)) ein AAK-Screening und bei pathol. AAK-Titer eine Diagnostik bzgl. einer AIEK sowie Befundkontrolle ein Jahr später (2004).

Ergebnisse: 2003 zeigten 64 % der Patienten mit Dm1 mindestens 1 pathol. AAK-Titer; nur bei 57 % bestätigte sich 2004 der Befund. Bei 36 % waren erhöhte AAK-Titer klinisch nicht relevant. Bei 27,7 % der Patienten lag 2003 neben dem Dm1 mindestens eine weitere therapiepflichtige AIEK vor (2004: +2,2 %): dabei zeigten 19,7 % eine 2. AIEK (2004: +0,7 %) und 8,0 % ≤ 3 AIEK (2004: +1,5 %). Folgende pathol. AAK-Titer/Erkrankungsprävalenzen lagen vor (Vergleich 2004): Schilddrüsen-AAK 45,3 % (-2,2 %)/Autoimmunthyreoiditis 21,9 % (+1,5 %) bzw. Mb. Basedow 4,4 % (+0,7 %); NNR-AAK 2,2 % (± 0)/Mb. Addison 1,5 % (± 0); Endomysium-AAK bzw. Tiss.-IgG positiv 26,3 % (-8,8 %)/Sprue 1,5 % (+0,7 %), PCA 15,2 % (+7,8 %)/Perniciosa 6,6 % (+0,7 %); Hypophysitis 0,7 % (± 0), Hypogonadismus 0,7 % (± 0). Alle Neuerkrankungen 2004 zeigten bereits im Vorjahr einen mindestens 10-fach erhöhten AAK-Titer. Zwischen Patienten mit PAS vs. kein PAS zeigten sich keine Unterschiede bezüglich Alter (47 ± 14 vs. 43 ± 14 J., n. s.), Dm-Dauer (20 ± 13 vs. 18 ± 12 J., n. s.), HbA_{1c} (7,3 ± 0,9 vs. 7,6 ± 1,1 %, n. s.).

Schlussfolgerung: Mehr als die Hälfte der Patienten mit Dm1 zeigte mindestens einen weiteren pathologischen AAK-Titer, der jedoch keinen sicheren Rückschluss für eine klinisch relevante AIEK zuließ. Bei 43 % der Patienten mit positivem AAK lag mindestens eine weitere AIEK vor. Die Thyreopathie besaß die größte klinische Relevanz und zeigte einen Prävalenzanstieg um 2,2 % innerhalb eines Jahres. Eine Kontrolle der Schilddrüsenhormone sollte bei Patienten mit Dm1 erfolgen.

P-239**Infekt-assoziiertes Quincke-Ödem in der Differentialdiagnose der Insulin-Allergie (Kasuistik)***Boehncke S.⁽¹⁾, Winker W.⁽²⁾, Boehncke W.-H.⁽²⁾, Badenhoop K.⁽¹⁾⁽¹⁾Johann Wolfgang Goethe-Universität, Med. Klinik I, Funktionsbereich Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel, Frankfurt/M., ⁽²⁾Johann Wolfgang Goethe-Universität, Zentrum für Dermatologie und Venerologie, Frankfurt/M.

Hintergrund: Anamnestische Hinweise auf ggf. vorliegende Arzneimittel-Allergien müssen in ärztliche Therapieentscheidungen einbezogen werden. Dies gilt insbesondere für potentiell vital bedrohliche Typ-I-Allergien, die sich u. a. in Quincke-Ödemen manifestieren können. Die Eigenanamnese ist diesbezüglich oft jedoch wenig valide, da Patienten (und manche Ärzte) nicht selten mit der Medikamenteneinnahme zufällig korrelierte Symptome als Arzneimittel-Allergie interpretieren. Dies kann zu unteroptimalen Therapieentscheidungen führen.

Fallbericht: Eine 51-jährige Patientin mit entgleistem Diabetes (ED 1995) und Sekundärversagen (HbA_{1c} 8,3 %) wurde uns zur Einleitung einer Insulintherapie vorgestellt. Anamnestisch gab die Patientin das Auftreten eines Exanthems mit rezidivierenden Quincke-Ödemen in zeitlichem Zusammenhang mit der s.c. Applikation von Insulin sowie Acarbose-Einnahme an. Aufgrund der absoluten Indikation für eine Insulintherapie (BZ > 180 mg/dl) erfolgte eine umfangreiche allergologische Diagnostik. Sämtliche Prick-, Intrakutan- und Epikutantestungen mit einem Panel verschiedener Insuline sowie Acarbose verliefen

unauffällig. Eine daraufhin durchgeführte Expositionstestung wurde von der Patientin symptomlos toleriert. Im Rahmen der Labordiagnostik fiel neben einem erhöhten Gesamt-IgE-Wert eine positive *Helicobacter-pylori*-Serologie auf, so dass die Indikation für eine Eradikation gestellt wurde. Die Patientin ist seither symptomfrei.

Schlussfolgerung: Im vorliegenden Fall konnte eine Allergie auf Insuline oder Insulin-Analoga definitiv ausgeschlossen werden. Die Abklärung fraglicher Insulinallergien ist eine wesentliche Voraussetzung für die anzustrebende optimale Diabetes-Therapie, zumal echte Typ-I-Allergien auf Insuline sehr selten sind.

P-240

Lipodystrophie als Ursache für Blutglukosevariabilitäten bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

* Kramer G.⁽¹⁾, Ahrendt E.⁽¹⁾, Schiel R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankheiten, Seehellbad Heringsdorf

Fragestellung: Ein häufiges Problem bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes ist eine schlechte Stoffwechseleinstellung mit schwankenden Werten. Eine Ursache können Variabilitäten der Insulinresorption sein, bedingt durch Lipodystrophie an der Injektionsstelle. Ziel der Untersuchung war die Analyse von Häufigkeit und Auswirkung von Lipodystrophien.

Material und Methoden: Es wurden alle Patienten mit Typ-1-Diabetes (n = 174) untersucht, die 04–12/2004 in unserer Klinik aufgenommen wurden.

Ergebnisse: Zur Stoffwechseleoptimierung wurden 133/174 Patienten (76,4 %) bei schwankenden Werten (77/133, 58 %) eingewiesen. Als Ursache wurde bei 31/174 Patienten (18 %) eine Lipodystrophie diagnostiziert. Patienten mit vs. ohne Lipodystrophie waren vergleichbar hinsichtlich Alter ($12,4 \pm 3,1$ vs. $12,9 \pm 3,5$ J., $p = 0,51$), Diabetesdauer ($5,4 \pm 3,8$ vs. $4,7 \pm 3,4$ J., $p = 0,30$), BMI ($20,8 \pm 4,2$ vs. $20,3 \pm 3,9$ kg/m², $p = 0,50$), Insulindosis ($0,75 \pm 2,2$ vs. $0,83 \pm 2,8$ I. E./kg KG, $p = 0,18$), Anzahl der Blutglukose-Selbstkontrollen ($35,1 \pm 8,2$ vs. $35,8 \pm 9,1$ Ko./Wo., $p = 0,70$) und HbA_{1c} ($8,3 \pm 1,6$ vs. $8,1 \pm 1,4$ %, $p = 0,31$, DCA 2000, NB 4,0–6,4 %). Multivariate Analyse (R-square = 0,26): Die Insulindosis bei Aufnahme ($\beta = 0,13$, $p = 0,27$), der BMI ($\beta = 0,31$, $p < 0,001$) und die Insulindosis bei Entlassung ($\beta = 0,26$, $p = 0,028$) zeigten Assoziationen zum HbA_{1c}. Patienten mit Lipodystrophie hatten tendenziell mehr symptomatische Hypoglykämien ($13,1 \pm 7,1$ vs. $11,0 \pm 6,8$ Hypoglykämien während der vorausgegangenen 4 Wochen, $p = 0,12$). Das mit einem standardisierten, validierten Test erfasste diabetesbezogene Wissen war vergleichbar ($16,7 \pm 4,7$ vs. $16,3 \pm 5,1$ Punkte, $p = 0,73$).

Schlussfolgerung: Hypoglykämien sind bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes ein häufig unterschätztes Problem. Ursache können Lipodystrophien an der Injektionsstelle sein. Durch regelmäßigen Spritzstellenwechsel kann eine Stoffwechseleoptimierung und dadurch die Vermeidung von Komplikationen erreicht werden.

Kontinuierliche Blutzuckermessung I

P-241

Evaluierung des Glukosemonitoring-Systems GlucoDay bei Patienten mit Diabetes: Ergebnisse einer Glukose-Clamp-Studie mit raschen hypoglykämischen und hyperglykämischen Exkursionen

* Gläsner G.⁽¹⁾, Heinemann L.⁽²⁾

⁽¹⁾A. Menarini Diagnostics, Neuss, ⁽²⁾Profil Inst. für Stoffwechselforschung, Neuss

Fragestellung: Es ist bekannt, dass das minimal-invasive GlucoDay-System ein zuverlässiges Glukosemonitoring unter alltäglichen Bedingungen für 48 h ermöglicht. Wir evaluierten wie die Qualität der Messung mit GlucoDay unter klinisch-experimentellen Bedingungen bei raschen Änderungen in der Glykämie in den hypo- und hyperglykämischen Bereich im Vergleich zu einer Referenzmethode ist.

Material und Methoden: 20 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (Alter 27 ± 6 Jahre, BMI $23,1 \pm 2,3$ kg/m², HbA_{1c} $6,9 \pm 0,8$ %) nahmen an Glukose-Clamp-Versuchen teil, jeder dauerte 8 h. Die Blutglukosekonzentration wurde durch einen Biostator bei 3 verschiedenen Zielniveaus für mindestens 30 min konstant gehalten (100, 45, 100, 200, 45 und 100 mg/dl). Parallel zur Glukosemessung in der interstitiellen Flüssigkeit mit GlucoDay wurden die Änderungen in der Glykämie kontinuierlich mit dem Biostator gemessen. Kalibriert wurden die GlucoDay-Messwerte durch venöse Blut-Glukosemessungen.

Ergebnisse: Ausgehend von euglykämischen Werten (Biostator 98 (10) vs. GlucoDay 104 (21) mg/dl (Mittelwert (SD))), wurde der rasche Abfall auf hypoglykämische Werte von GlucoDay gut gemonitort (45 (7) vs. 43 (8) mg/dl). Im Anschluß an den raschen Anstieg auf hyperglykämische Werte waren die Messergebnisse in der interstitiellen Flüssigkeit höher als die im Blut (202 (11) vs. 223 (44) mg/dl). Das wiederholte Absenken der Glykämie auf hypoglykämische Werte wurde wieder präzise gemonitort (53 (15) vs. 49 (13) mg/dl).

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, das GlucoDay anscheinend auch bei raschen Änderungen in der Glykämie eine zuverlässige Messung ermöglicht, insbesondere im klinisch relevanten hypoglykämischen Bereich. In weiteren Studien muss durch parallele Messung mit einer anderen Technik, die ebenfalls kontinuierlich in der interstitiellen Flüssigkeit die Glukosekonzentration misst, abgeklärt werden, ob das beobachtete Überschießen bei einem raschen Anstieg auf hyperglykämische Werte ein physiologisches Phänomen darstellt oder durch die Messtechnik bedingt ist.

P-242

Kontinuierliche Blutzuckermessung mittels CGMS® bei raschem Blutzuckerabfall nach Insulinapplikation

* Hohberg C.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾, Kann P.⁽²⁾, Forst S.⁽¹⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾Phillips Universität, Endokrinologie und Diabetologie, Marburg

Die kontinuierliche Blutzuckermessung hat sich als wertvolles Instrument in der Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit einem Diabetes mellitus erwiesen. Ziel unserer Untersuchung war es, die kontinuierliche Blutzuckermessung mittels CGMS® mit einer Referenzmethode während einer standardisierten Glukoseexkursion mit unterschiedlich schnellen Blutzuckerabfällen zu vergleichen.

12 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (5 Männer, 7 Frauen, Alter: (MW \pm SD) $31,5 \pm 8,7$ Jahre, Diabetesdauer $10,8 \pm 7,8$ Jahre; HbA_{1c} $6,6 \pm 0,4$ %) wurden in die Studie aufgenommen und erhielten randomisiert an zwei verschiedenen Untersuchungstagen eine orale Glukosebelastung (Dextro-OGT; Hoffmann LaRoche, Grenzach-Wyhlen) mit anschließender intravenöser (schneller Bz-Abfall) oder subkutaner (langsamer Bz-Abfall) Insulinapplikation. Nach sechzig Minuten Equilibrierungsphase des CGMS® wurde über einen Zeitraum von 240 Minuten die Glukoseexkursion mittels CGMS® und 15-minütigen kapillären Blutentnahmen (Glukose Oxidase, SGL, Ruhrtal Labor Technik, Möhnesee-Delecke) bestimmt und verglichen. Nach Glukosegabe zeigte sich ein Blutzuckeranstieg von 112 ± 27 mg/dl auf 289 ± 61 mg/dl mit anschließendem Blutzuckerabfall auf 119 ± 49 mg/dl (schneller Abfall: 4,3 mg/dl/min) bzw. auf 118 ± 56 mg/dl (langsamer Abfall: 2,2 mg/dl/min).

Die lineare Regressionsanalyse ergab eine gute Korrelation der kapillären Glukosebestimmung mit der CGMS® Messung (schneller Abfall: $r = 0,937$, Anstieg 0,908, StdE 1,54 mmol/L; langsamer Abfall: $r = 0,915$, Anstieg 0,953, StdE 1,85 mmol/L). In der Error Grid Analyse fanden sich im schnellen Glukoseabfall 79,3 % und 20,7 % der Messwerte in den Zonen A und B und im langsamen Glukoseabfall 81,6 %, 16,9 % und 1,5 % in den Zonen A, B und C.

In unserer Studie konnte eine gute Präzision der CGMS®-Glukosemessung unter einem insulininduziertem Glukoseabfall dargestellt werden.

P-243

The evaluation of FreeStyle Navigator™ and MiniMed CGMS® during different glycemic challenges

Farhy L.⁽¹⁾, Kovatchev B.⁽¹⁾, Gonder-Frederick L.⁽¹⁾, Cox D.⁽¹⁾, Anderson S.⁽¹⁾,

* Clarke W.⁽¹⁾

⁽¹⁾University of Virginia Health System, Endocrinology and Metabolism/ Internal Medicine, Charlottesville, VA, United States

Introduction: Using the Continuous Glucose Error-Grid Analysis (CG-EGA) we evaluate the performance of two continuous

glucose sensors (CGS), the FreeStyle NavigatorTM and Mini-Med CGMS®, placed concurrently on the same subjects.

Material and Methods: Sixteen type-1-diabetic volunteers (11 M, 5 F, age 42 ± 3 years, duration of diabetes 20 ± 3 years, HbA_{1c} 7.3 ± 0.2 %) underwent 2 hyperinsulinemic clamps, each consisting of 70–210 min of maintained euglycemia (goal 110 mg/dL) followed by a 1 mg/dl/min decline into hypoglycemia (goal 40 mg/dL). Arterialized BG was sampled every 5 min (Beckman glucose analyzer). Navigator and CGMS were applied and calibrated according to the manufacturer's guidelines to simultaneously record BG at 1-min (Navigator) and 5-min (CGMS) intervals. Both CGS records were matched to reference BG with a 30 sec precision. Navigator data between CGMS readings were discarded. This resulted in $N=1404$ data points, $N=250$ in the hypoglycemic ($BG \leq 70$ mg/dl) and $N=1104$ in the euglycemic ($70 < BG < 180$ mg/dl) range.

Results: CG-EGA results: During hypoglycemia the Navigator had 82.4 % accurate readings, the accuracy of MiniMed CGMS was 61.6 %, $p < 0.0005$. There was no difference during euglycemia. Overall, the readings of both CGS correlated well with reference BG, $R=0.84$ for Navigator, $R=0.79$ for CGMS, and had similar CG-EGA point accuracy: Navigator: 71.0 A and 97.9 % A + B zones; CGMS: 69.7 % A and 93.7 % A + B zones. During hypoglycemia, regression analysis estimating reference BG from Navigator and CGMS readings showed that in the presence of Navigator data, CGMS data do not contribute to the estimation of reference BG.

Conclusions: While both sensors performed similarly in the euglycemic range, in the critical hypoglycemic range the performance of FreeStyle Navigator was superior to the performance of MiniMed CGMS.

P-244

Glukose-Monitoring über 5 Tage bei Typ-1-Diabetikern mit einem neuartigen Glukose-Sensor

*Heinemann L.⁽¹⁾, Rave K.⁽¹⁾, Kronshage B.⁽¹⁾, Ward K.⁽²⁾, Sassi D.⁽²⁾, Essenpreis M.⁽³⁾, Voelkel D.⁽³⁾, Lodwig V.⁽³⁾
⁽¹⁾ Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, ⁽²⁾ iSense, Portland, OR, USA, ⁽³⁾ Roche Diagnostics, Mannheim

Die Qualität des kontinuierlichen Glukose-Monitorings (CGM) mit dem iSense-Sensor wurde unter Alltagsbedingungen mit dem bereits zugelassenen CGMS verglichen. In einer offenen monozentrischen Studie wurde der Blutglukoseverlauf bei 15 Patienten mit Typ-1-Diabetes (Alter 43 ± 10 Jahre, BMI $24,9 \pm 2,7$ kg/m²; Mittelwert \pm SD) mit einem im abdominalen subkutanen Fettgewebe an gegenüberliegenden Seiten applizierten iSense- und einem CGMS-Sensor (Medtronic MiniMed, Gold Version, Düsseldorf) über 5 Tage hinweg kontinuierlich aufgezeichnet. Beide Glukose-Sensoren bestehen aus einer flexiblen Mikroelektrode mit einer dünnen Beschichtung von Glukose-Oxidase neben mehreren Lagen biokompatibler Membranen. Gemäß Herstellerempfehlung wurde der CGMS-Sensor nach 3 Tagen durch einen frischen Sensor ersetzt, wogegen der iSense-Sensor nicht gewechselt wurde. Die kapillare Blutglukose (BG) wurde zwanzigmal täglich mit dem Accu-Check Active (Roche Diagnostics, Mannheim) bestimmt und als Referenzwert verwendet. Mittels linearer Regression über die Variablen Sensor-

Signal- und Referenz-BG wurden die erwarteten BG-Werte für die beide Glukose-Monitoring-Systeme berechnet und die Abweichungen der Referenz-BG-Werte von den entsprechenden erwarteten BG-Werten ermittelt. Die Error-Grid-Analyse ergab, dass für den iSense-Sensor 95.2 % und den CGMS-Sensor 97.9 % aller Datenpaare innerhalb der Zonen A und B (n. s.) lagen. Der MAD- (median of the absolute values of the percent deviations) ($14,5 \pm 5,0$ vs. $11,7 \pm 4,1$, n. s.) und der %-PRESS-Wert (percent predicted residual sum of squares) ($25,2 \pm 8,7$ vs. $15,6 \pm 4,2$, n. s.) waren vergleichbar. Ebenso unterschieden sich die Drift der Sensor-Signale zwischen iSense- und CGMS-Sensor nicht ($-6,6 \pm 7,2$ vs. $-5,6 \pm 9,2$ %/Tag, n. s.). Diese Studie zeigt, dass der untersuchte iSense-Sensor-Prototyp eine vergleichbare Qualität beim kontinuierlichen Glukose-Monitoring aufweist wie ein auf dem Markt befindlicher Sensor. Vorteile des iSense-Sensors sind die längere Verweildauer (5 Tage) und die nur zweimal täglich erforderliche Kalibration.

P-245

entfallen

P-246

Validierung eines nichtinvasiven Glukosemeßsystems (NIGM) auf der Basis von Mittelinfrarot-(MIR-) Quantenkaskadenlasern (QCL) und photoakustischer Detektion

* von Lilienfeld-Toal H.⁽¹⁾, Weidenmüller M.⁽²⁾, Xhelaj A.⁽³⁾, Mantele W.⁽³⁾
⁽¹⁾ Kreiskrankenhaus Gelnhausen, Medizinische Klinik, Gelnhausen, ⁽²⁾ Elté Sensoric GmbH, Gelnhausen, ⁽³⁾ Univ.Frankfurt, Institut für Biophysik, Frankfurt/Main

Bis jetzt angewandte Techniken für eine NIGM sind unspezifisch (Impedanz, Nahinfrarot (NIR), optische Kohärenz, MIR-Emission) und unempfindlich. Wir entwickelten ein System, das durch MIR-Einstrahlung in die Haut mittels QCL spezifisch und empfindlich ist. Photoakustik (PA) zur Detektion optimiert die Eindringtiefe. Einwände gegen dieses Vorgehen sind: 1) kann das Stratum corneum (StC) überwunden werden, sodaß die G-haltige Schicht der Keratinocyten im St granulosum (StG) erreicht wird? 2) kann G in physiologischen Konzentrationen (phys Konz) gemessen werden? 3) ist die G in dem StG repräsentativ für die BlutG? Diese Fragen klärten wir durch folgende Untersuchung.

Methoden: Ad 1) MIR-Spektrum von Albumin und Keratin, um die Verminderung der MIR-Energie durch das StC zu quantifizieren. Ad 2) G wurde in Wasser im phys Konz „nichtinvasiv“ in vitro mit dem System gemessen. Ad 3) Literaturbefunde über G in der Epidermis wurden mit den in-vivo-Ergebnissen (PA-Signale während eines oralen G-Tests (oGT)) verglichen.

Ergebnisse: Ad 1) Albumin und Keratin erzeugten nur eine geringe Absorption im verwendeten MIR Bereich. Ad 2) phys Konz von G in Wasser können in vitro gemessen werden ($r=0.88$). Ad 3) Keratinocyten verhalten sich wie Erythrocyten in Bezug auf den G-Stoffwechsel (GLUT 2,3,5; anaerobe Glycolyse), das StG also wie Vollblut. Hierzu passte eine Korrelation der PA-Signale zu BlutG in vivo während des oGTs bis über $r=0.6$

Diskussion: Dicke und Zusammensetzung des StC lassen erwarten, dass der größte Teil der MIR-Energie das G enthaltende StG

erreicht. Das Meßsystem ist in der Lage physikalisch die Konzentration der G in wässrigem Medium, wie der Epidermis, zu erfassen. Das Gesamtgewebe StG enthält G theoretisch in einer Konzentration, die für das Blut repräsentativ ist. Dem entspricht die Korrelation

der in der Epidermis erfassten in-vivo-PA-Signale und der BlutG im Verlauf der oG-Tests. Nach diesen Befunden wird mit dem vorgestellten Meßsystem nichtinvasiv G in der Haut gemessen, die repräsentativ für die Blutglukose ist.

Hypoglykämie I

P-247

Die Rolle der Skelettmuskulatur bei der Gegenregulation der Hypoglykämie

* Saar P.⁽¹⁾, Meyer C.⁽²⁾, Soydan N.⁽¹⁾, Eckhard M.⁽¹⁾, Bretzel R. G.⁽¹⁾, Gerich J.⁽³⁾, Linn T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik III, Gießen, ⁽²⁾ Carl T. Hayden VA Medical Center, Phoenix, U. S. A., ⁽³⁾ University of Rochester, Rochester, N. Y., U. S. A.

Wir testeten die Hypothese, dass eine verminderte Glukoseaufnahme der Skelettmuskulatur und eine vermehrte muskuläre Laktatproduktion wesentlich zur Gegenregulation der Hypoglykämie beim Menschen beitragen.

Hierzu untersuchten wir systemisch und am Vorderarm die Glukose- und Laktatkinetik sowie die systemische Glukoneogenese aus Laktat während eines 120 minütigen hyperinsulinämischen euglykämischen Clamps (Blutzucker 4,4 mM) und anschließender Hypoglykämie über 90 Minuten (Blutzucker 2,6 mM) bei 9 gesunden Probanden. Wir benutzten stabile Isotope (²H₂]Glukose und [¹³C]Laktat), um die arteriovenöse Nettobilanz von Glukose und Laktat zu messen.

Während des hypoglykämischen Clamps war die systemische Glukoseaufnahme vermindert (21.0 ± 2.0 vs. 29.6 ± 1.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg BW}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p < 0.001$), während die endogene Glukosefreisetzung (11.2 ± 1.7 vs. 4.9 ± 1.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg BW}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p < 0.003$), die arterielle Laktatkonzentration und die systemische Laktatfreisetzung (23.5 ± 0.9 vs. 17.1 ± 0.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg BW}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p < 0.001$) sowie die Glukoneogenese aus Laktat (4.50 ± 0.60 vs. 2.74 ± 0.30 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg BW}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p < 0.02$) in der Hypoglykämie erhöht waren. Der Laktatanteil, der zur Glukosebildung von Leber und Niere benutzt wurde, blieb unverändert (38 ± 4 vs. 32 ± 3 %, $p = 0.27$).

Die Glukoseaufnahme durch die Vorderarmmuskulatur war bei Hypoglykämie um 50 % vermindert, was 85 % der Verminderung der gesamten systemischen Glukoseaufnahme ausmachte. Die Laktatfreisetzung der Muskulatur erhöhte sich um 120 %. Der Anteil der erhöhten Laktatfreigabe durch die Muskulatur betrug 1.43 ± 0.54 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg BW}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ oder 25 ± 7 % des Anstiegs der endogenen Glukoseausschüttung durch Leber und Niere.

Wir schlussfolgern, dass in der Hypoglykämie sowohl die verminderte Glukoseaufnahme, als auch die vermehrte Laktatfreisetzung der Skelettmuskulatur mindestens die gleiche Rolle in der Gegenregulation spielen wie die Glukosefreisetzung aus Leber und Nieren.

P-248

Functional neuroimaging study using low resolution electromagnetic tomography (LORETA) for assessment of neurophysiological characteristics in type-1-diabetic patients with history of recurrent severe hypoglycaemia

* Howorka K.⁽¹⁾, Pumprla J.⁽¹⁾, Anderer P.⁽²⁾, Saletu B.⁽²⁾

⁽¹⁾ Medizinische Universität Wien, Ztr Biomedizinische Technik und Physik, Wien,

⁽²⁾ Medizinische Universität Wien, Dept of Psychiatry, Wien

Aims: History of recurrent severe hypoglycaemia with unconsciousness was recognized as predictive for further such events in Type I diabetic patients. It is associated with a more rapid decrease in vigilance (slowing of brain function) during hypoglycaemia in comparison to patients without history of such events. Diminished vigilance was found in recurrent severe hypoglycaemia also in non-hypoglycaemic state. Our aims were (1) to use a three-dimensional EEG tomography for spatial description of neurophysiological characteristics in representative groups of Type 1 diabetic patients with and without previous recurrent severe hypoglycaemia and (2) to compare them with non-diabetic controls.

Material and Methods: EEG was performed in non-hypoglycaemic state (blood glucose 4.0–10.0 mmol/l) in a group of 13 Type I diabetic patients with a vigilance-controlled history of recurrent severe hypoglycaemia and compared to that of 14 Type I diabetic patients without such history, matched for HbA_{1c}, age and gender, and to age- and gender-matched non-diabetic controls. Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) was computed from spectrally analyzed EEG data, and differences between groups were displayed as statistical parametric maps as digitized MRI.

Results: When compared to non-diabetic controls, hypoglycaemia patients demonstrated increase of theta in left inferior frontal gyrus, frontal lobe (frontal associative cortex) and of alpha in the left middle and superior frontal gyri, frontal lobe (up to $p < 0.01$). Beta decrease was present temporoparietal. Patients without hypoglycaemia history compared to healthy controls demonstrated only minor theta decrease parietooccipital. Patients with hypoglycaemia history compared with patients without demonstrated a delta increase in left superior temporal gyrus, and theta increase in medial frontal gyrus.

Conclusions: Deceleration in hypoglycaemia patients was most remarkable in associative frontal cortex of the dominant hemisphere. It resembles attention deficit and its spatial distribution links to brain areas necessary for recognition.

P-249

Vergleich hormoneller, subjektiver und neurokognitiver Reaktionen auf eine Hypoglykämie zwischen männlichen und postmenopausalen weiblichen Patienten mit Typ-2-Diabetes

*Bremer P.⁽¹⁾, Baron M.⁽¹⁾, Peters A.⁽¹⁾, Kern W.⁽¹⁾, Born J.⁽²⁾, Schultes B.⁽¹⁾
⁽¹⁾Universität Lübeck, Medizinische Klinik 1, Lübeck, ⁽²⁾Universität Lübeck, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck

Fragestellung: Experimentelle Studien haben Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Hypoglykämie-Gegenregulation sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes eindrücklich belegt. Vergleichbare Untersuchungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sind bislang noch nicht durchgeführt worden.

Material und Methoden: Fünfzehn Männer und 15 postmenopausale Frauen mit Typ-2-Diabetes unterzogen sich einem hypoglykämischen (50 mg/dl) Clamp-Versuch. Beide Gruppen waren in Bezug auf Lebensalter, Körpergewicht, Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}), Diabetes-Dauer und Diabetes-Therapie gut vergleichbar. Während des Versuchs wurden die Gegenregulationshormone und die Wahrnehmung von Symptomen gemessen sowie verschiedene neurokognitive Funktionen (Kurzzeitgedächtnis, Reaktionszeit) getestet.

Ergebnisse: Während der Hypoglykämie kam es zu einem deutlichen Anstieg der Gegenregulationshormone Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Kortisol und Wachstumshormon (alle $p < 0,007$). Im Gegensatz hierzu sanken die Glukagonkonzentrationen während des hypoglykämischen Clamps leichtgradig ab ($p = 0,014$). Die Wahrnehmung hypoglykämietypischer Symptome nahm während des Clamps deutlich zu ($p = 0,001$), während tendenziell eine Abnahme der neurokognitiven Leistungsfähigkeit beobachtet wurde ($p < 0,1$). Die Ausprägung der genannten Veränderungen während der Hypoglykämie unterschied sich jedoch in keinem der erfassten Parameter signifikant zwischen der männlichen und der weiblichen Versuchsgruppe (alle $p > 0,25$).

Schlussfolgerung: Die Daten deuten darauf hin, dass bei älteren Typ-2-Diabetes-Patienten im Gegensatz zu jüngeren gesunden Personen mit oder ohne Typ-1-Diabetes das Geschlecht keinen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der hormonellen, subjektiven und neurokognitiven Reaktionen auf eine Hypoglykämie hat.

P-250

Einfluss von kurzzeitigem Schlafentzug auf die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation

*Schmid S.⁽¹⁾, Bandorf N.⁽¹⁾, Born J.⁽²⁾, Schultes B.⁽¹⁾
⁽¹⁾Universität Lübeck, Medizinische Klinik 1, Lübeck, ⁽²⁾Universität Lübeck, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck

Fragestellung: In letzter Zeit mehren sich Hinweise darauf, dass Schlafmangel starken Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hat. Wir untersuchten die Hypothese, dass bereits ein kurzzeitiger Schlafentzug zu Veränderungen in der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation führt.

Material und Methoden: Zehn gesunde, junge Männer unterzogen sich insgesamt dreimal in balancierter Reihenfolge einem

stufenweisen, hypoglykämischen Clamp-Versuch (BZ 75, 65, 55, 45 mg/dl). In der jeweiligen Nacht vor den Clamp-Versuchen durften die Probanden einmal normal (7 h), einmal gar nicht, und einmal 3,5 Stunden (erste Nachthälfte) schlafen.

Ergebnisse: Sowohl die morgendlichen Basalwerte als auch der Hypoglykämie-induzierte Anstieg von Adrenalin, Noradrenalin und Wachstumshormon unterschied sich nicht zwischen den drei Versuchsbedingungen (alle $p > 0,15$). Im Gegensatz dazu waren die basalen ACTH- und Cortisolkonzentrationen nach partiellem Schlafentzug deutlich niedriger als nach normalem Schlaf ($p < 0,05$), während die Werte nach komplettem Schlafentzug zwischen den beiden anderen Bedingungen lagen. Aufgrund der niedrigeren Basalwerte war nach partiellem Schlafentzug der Anstieg von ACTH und Cortisol während der Hypoglykämie deutlich ausgeprägter als nach normalem Schlaf ($p < 0,001$). Der Cortisolanstieg war nach partiellem Schlafentzug auch gegenüber der totalen Schlafentzugsbedingung signifikant erhöht ($p < 0,001$). Sowohl vor als auch während des hypoglykämischen Clamps waren die Glukagonkonzentrationen nach partiellem und totalem Schlafentzug deutlich niedriger als nach normalem Schlaf ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Nach partiellem Schlafentzug (zweite Nachthälfte) nicht jedoch nach totalem Schlafentzug ist die morgendliche Basalaktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse deutlich reduziert. Die Stimulierbarkeit der Achse durch Hypoglykämie ist jedoch vollständig erhalten bzw. sogar verstärkt. Während kurzzeitiger Schlafmangel insgesamt die zirkulierenden Glukagonkonzentrationen reduziert, wird die Adrenalin-, Noradrenalin- und Wachstumshormon-Sekretion hierdurch nicht akut beeinflusst.

P-251

Hypoglykämie reduziert die Herzfrequenzvariabilität in Typ-1-Diabetes

*Soydan N.⁽¹⁾, Erdogan A.⁽²⁾, Fischer B.⁽¹⁾, Saar P.⁽¹⁾, Eckhard M.⁽¹⁾, Coch M.⁽²⁾, Büttner B.⁽¹⁾, Waldecker B.⁽²⁾, Bretzel R.⁽¹⁾, Linn T.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medizinische Klinik III, Univ.-Klinikum, Giessen, ⁽²⁾Medizinische Klinik I, Univ.-Klinikum, Giessen

Wiederholte schwere hypoglykämische Ereignisse sind die Ursache von neurologischen Schäden, Herzrhythmusstörungen, defekter Hypoglykämie-Wahrnehmung und -Gegenregulation. Wenig ist bekannt über die autonome Funktion des Herzens während Hypoglykämie, die durch die HRV (Heart Rate Variability = Herzfrequenzvariabilität), mittels Langzeit-EKG bestimmt werden kann.

Während eines 1-stufigen Hypoglykämie-clamps wurde die HRV (SDNN = Standardabweichung der RR-Intervalle; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle) mittels LZ-EKG vor und während Hypoglykämie (Blutzucker 45 ± 5 mg/dl) jeweils über 1 Stunde bei 5 Probanden ($36,2 \pm 3,7$ Jahre) und 12 Typ-1-Diabetikern ($36,5 \pm 9,6$ Jahre) gemessen. Der Adrenalin-Spiegel (Norm < 20 pg/ml) wurde im Blut bestimmt. Die Hypoglykämie-Wahrnehmung wurde mit einem standardisierten Score (Skala 0–5) erfasst. Wir verglichen die euglykämische und hypoglykämische Situation; p war signifikant, wenn $< 0,05$ (*).

Probanden (vor und in Hypoglykämie, p -Wert): Sinusrhythmus-Zykluslänge (ms) 1010 ± 153 u. 853 ± 90 , $p 0,02$ *; SDNN (ms)

109 ± 34 u. 82 ± 23, p 0,18; RMSSD 93 ± 68 u. 34 ± 13, p 0,12; Adrenalin (pg/ml) 47 ± 35 u. 1006 ± 127, p 0,007*; Hypo-Wahrnehmung 0 u. 5 (Median 4; 13). Typ-1-Diabetiker (vor und in Hypoglykämie, p-Wert): Sinusrhythmus-Zykluslänge (ms) 928 ± 144 u. 861 ± 126, p 0,003*; SDNN (ms) 69 ± 20 u. 71 ± 25, p 0,59; RMSSD 35 ± 18 u. 25 ± 12, p 0,01*; Adrenalin (pg/ml) 33 ± 13 u. 350 ± 270, p < 0,0001*; Hypo-Wahrnehmung 0 u. 7 (Median 3; 25).

In Hypoglykämie nimmt die Zykluslänge in beiden Gruppen signifikant ab, und es kommt zum Auftreten von Symptomen einer adrenergen Aktivierung. Die HRV-Parameter sind bei Probanden während Hypoglykämie deutlich reduziert; eine signifikante Veränderung zeigt sich bei Typ-1-Diabetikern bzgl. RMSSD. Die HRV, gemessen durch das LZ-EKG, bietet die Möglichkeit zur einfachen und standardisierten Untersuchung der autonomen Funktion des Herzens dar.

P-252

Erfolgreiche Arbeit mit dem Blutglukose-Wahrnehmungstraining (BGAT) in deutschen Praxen und Kliniken

* Fehm-Wolfsdorf G.⁽¹⁾, Peters A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Lübecker Institut für Verhaltensmedizin, Lübeck, ⁽²⁾ Universität Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck

Fragestellung: Das Blutglukose-Wahrnehmungstraining (BGAT), ein strukturiertes verhaltensmedizinisches Programm, bewirkt laut internationalen Studien eine Reduktion und Prävention von Hypo- und Hyperglykämie. Wir führten eine Effectiveness-Studie durch, die die Anwendung des BGAT in Schwerpunktpraxen und Kliniken unter normalen Versorgungsbedingungen evaluierte, mit der Frage, ob dabei dieselben Effekte zu erreichen sind.

Material und Methoden: Die Patienten wurden vor (T1) und nach (T2) dem Training befragt zu ihren Diabetesdaten, psychologischen Faktoren und ihren Wahrnehmungsschwellen. Eine 12-Monats-Katamnese ist im Gange. Von den 417 zu T1 in die Studie eingeschlossenen Pat. nahmen 300 zu T2 teil. Die restlichen Pat. nahmen am Training teil, waren aber nicht mehr bereit, die umfangreichen Fragen wiederholt zu beantworten. Ein Vergleich von 417 zu 300 Pat. zu T1 zeigt jedoch keine Unterschiede in den wichtigen Variablen.

Ergebnisse: Die Teilnehmer waren im Mittel 46,8 Jahre alt, 55,7 % weiblich, bei einer Diabetesdauer von 23,5 Jahren. 35 % litten unter weiteren chronischen Krankheiten, 36 % unter Folgeerkrankungen, 38,6 % benutzten eine Insulinpumpe. 90 % besitzen einen Führerschein, jedoch fuhren 13,5 % nie und 76 % maximal eine Stunde pro Tag. Nach dem Training war die Anzahl der Klinikaufnahmen stark reduziert, ebenso die Zahl mittelschwerer und schwerer Hypoglykämien (mit Fremdhilfe). Zu T2 hatten 65,4/91,5 % der Pat. keine mittelschwere/schwere Hypoglykämie mehr in den letzten 6 Mon. Der mittlere HbA_{1c}-Wert blieb prä-post bei 6,9 % konstant. Depressivität, Hypoglykämieangst, Lebensqualität und Erkennen und Behandeln von zu hoher/zuniedriger Glukose veränderten sich hochsignifikant (alle p < 0001) in die erwünschte Richtung.

Schlussfolgerung: Mit dem BGAT steht für die Versorgung von Pat. mit Hypoglykämieproblemen ein bewährtes Training zur Verfügung, das von Diabetesberaterinnen, Ärzten und Psychologen nach entsprechender Ausbildung angeboten werden kann. Eine weitere Auswertung wird uns differentielle Wirkungsaussagen ermöglichen, d. h. wer mehr, wer weniger von dem Training profitiert.

Pädiatrische Diabetologie I

P-253

Typ 1-Diabetes-mellitus bei Kindern unter 5 Jahren – eine bundesweite Trendanalyse der Neuerkrankungshäufigkeit

* Rosenbauer J.⁽¹⁾, Icks A.⁽¹⁾, Holl R. W.⁽²⁾, Grabert M.⁽³⁾, Giani G.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabeteszentrum an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, ⁽²⁾ Universität Ulm, ZIBMT, Ulm,

⁽³⁾ Universität Ulm, Abteilung für Angewandte Informationsverarbeitung, Ulm

Fragestellung: Regionale Inzidenzregister belegen einen ansteigenden Trend der Neuerkrankungshäufigkeit des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in den 90er Jahren in Deutschland. Aktuelle bundesweite Daten zum Inzidenztrend liegen hingegen nicht vor. Ziel der Studie war die populationsbasierte bundesweite Schätzung von Inzidenz und Inzidenztrend des Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren.

Material und Methoden: Mit Hilfe des aktiven Surveillancesystems ESPED werden seit 1993 bundesweit alle Neuerkrankungen eines Typ-1-Diabetes im Alter unter 5 Jahren erfasst. Die computergestützte bundesweite DPV-Dokumentation sowie Befragungen von niedergelassenen Ärzten in NRW werden als zusätzliche Datenquellen genutzt. Die Erfassungsvollständigkeit wurde mit der Capture-Recapture-Methode geschätzt. Inzidenzen (95 %-KI, pro 100 000 Personenjahre) wurden unter Poissonverteilungsannahme geschätzt. Mit Hilfe von Poisson-Regressionsmodellen wurden die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit, die regionale Verteilung sowie Inzidenztrends analysiert.

Ergebnisse: Bundesweit wurden im 11-Jahres-Zeitraum 1993–2003 4923 neu an Typ-1-Diabetes erkrankte Kinder im Alter von 0–4 Jahren erfasst (2610 männlich, 2313 weiblich). Die Vollständigkeit der Erfassung lag bei 93,4 %. Die Neuerkrankungshäufigkeit wurde auf 11,2 (10,9–11,6) geschätzt. Die Inzidenz war bei Jungen signifikant höher als bei Mädchen (11,6 vs. 10,9, $p = 0,017$). Die höchste Inzidenz fand sich bei 3jährigen (14,7, 13,9–15,5). Ein Unterschied in der Inzidenz zwischen alten und neuen Bundesländern wurde nicht beobachtet (11,2 vs. 11,4, $p = 0,827$). Die Inzidenz stieg im Studienzeitraum jährlich durchschnittlich um 3,3 % (2,4–4,2 %) an. Bei Jungen und Mädchen ($p = 0,910$) bzw. in den alten und neuen Bundesländern ($p = 0,776$) war der Inzidenztrend vergleichbar.

Schlussfolgerung: Diese bundesweite 11-Jahres-Trendanalyse bestätigt den kontinuierlichen Inzidenzanstieg des Typ-1-Diabetes seit den 90er Jahren. Auf der Grundlage der erfassungskorrigierten Inzidenz erkranken in Deutschland jährlich schätzungsweise 450–500 Kinder unter 5 Jahren an Typ-1-Diabetes.

P-254

Kleinkinder mit Diabetes mellitus an einer Berliner Kinderklinik – Therapiestrategie, Behandlungsergebnisse und Komplikationen

* Kintzel K.⁽¹⁾, Haberland H.⁽¹⁾, Zimmermann M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin „Lindenhof“, SPZ/Diabetologie, Berlin

Einleitung: Die Behandlung von Kleinkindern (KK) mit Diabetes mellitus (D. m.) ist durch hohe Blutzuckerschwankungen, Hypoglykämieeigung, aber auch eine erhebliche psychische und physische Belastung der Familien gekennzeichnet. Diese Ausgangssituation steht einer optimalen Stoffwechselkontrolle entgegen und erhöht die Komplikationsrate. Ziel unserer Untersuchung ist es, die Auswirkung dieser Konstellation auf die Stoffwechselqualität, Therapieregime und die Komplikationsrate darzustellen.

Methodik: Retrospektive Auswertung aller bei uns betreuten KK (0–6 Jahre) vom 1.1. – 31.12. 2004.

Erfasst wurden der mediane HbA_{1c}, schwere Hypoglykämien (SH), Therapieformen, stationäre Behandlungstage sowie der Besuch von Kindertagesstätten.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum betreuten wir $n = 23$ KK (9,4 % unserer Pat.) Der mediane HbA_{1c} betrug 8,4 % (alle Pat. 7,65 %). Der mediane HbA_{1c} der KK von 0–3 a (9,2 %) liegt deutlich über dem der 3–6-Jährigen (8,4 %).

21 von 23 Kindern wurden intensiviert (ICT) behandelt, 17 Familien nutzten ein Insulinanalogon, ein KK hatte eine Insulinpumpe, nur ein Patient wurde konventionell behandelt. Im Beobachtungszeitraum trat nur eine SH auf (4,3/100 Patiententage, alle Pat. 9,8/100 Patiententage).

Bei 11 KK (9,5 % von 244 Pat.) kam es zur stationären Aufnahme. Von 350 stationären Betreuungstagen bei Patienten mit D. m. in unserer Klinik entfielen 49 (14 %) auf die Gruppe der KK.

18 KK besuchen regelmäßig eine Kindertagesstätte. Dies wird durch die Verordnung der häuslichen Krankenpflege sichergestellt.

Schlussfolgerung: Bei KK dominiert die ICT mit schnellwirkenden Insulinanaloga, die sich wegen der Möglichkeit der postprandialen Injektion in diesem Altersbereich bewährt hat.

Der mediane HbA_{1c} liegt deutlich über dem allgemeinen Zielbereich sowie über dem Median unserer gesamten Patienten. Die Inzidenz von SH ist im Vergleich zu anderen Studien niedriger. Eine Verbesserung der Stoffwechsellage ist anzustreben. Trotz D. m. bei KK ist ein regelmäßiger Kindertagesstättenbesuch möglich.

P-255

Korrelation der Gewebstransglutaminase IgA und IgG Subklassen-Autoantikörper mit dem klinischen Bild einer Zöliakie bei Typ-1-DiabetikernSchilling J.⁽¹⁾, Wohlrab U.⁽¹⁾, * Seissler J.⁽¹⁾⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Leibniz Institut an der Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Fragestellung: Der Typ-1-Diabetes ist mit dem Auftreten weiterer organspezifischer Autoimmunerkrankungen verbunden. Bei Kindern tritt gehäuft eine klinisch manifeste oder silente Zöliakie auf, die durch den Nachweis von Autoantikörpern (Ak) gegen die Gewebstransglutaminase (tTG) gekennzeichnet ist. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Bedeutung von tTG-Isotyp- und Subklassen-Ak für die Diagnose einer silenten Zöliakie zu analysieren.

Material und Methoden: Untersucht wurden die Anti-tTG IgA1, IgA2, IgG1, IgG4 und IgE Antikörper bei 30 symptomatischen Zöliakiepatienten und bei 22 tTG-Ak positiven asymptomatischen Diabetikern. Die Antikörper wurden detektiert mit humanem rekombinanten Antigen mittels neu entwickelter Isotyp- und Subklassen-spezifischen Radioligandassays.

Ergebnisse: In der Gruppe mit manifester Zöliakie hatten 27 (90,0 %) Patienten IgA1 tTG-Ak und nur 12 (40,0 %) Patienten IgA2-Ak. IgG1, IgG4 und IgE tTG-Ak waren bei 17 (56,6 %), 0 und 3 (10,0 %) Probanden positiv. IgA1 war auch der dominante Anti-tTG Subklassen-Ak bei Typ-1-Diabetikern mit silenter Erkrankung (n=20, 90,1 %), gefolgt von IgA2-Ak (n=7, 31,8 %), IgG1-Ak (n=4, 18,2 %), IgG4-Ak (n=1) und IgE-Ak (n=1). Der Vergleich beider Gruppen zeigte eine signifikant höhere Prävalenz der IgG1 tTG-Ak bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung (p < 0,01). Bei 11 Diabetikern mit silenter Zöliakie konnte eine Dünndarmbiopsie durchgeführt werden, die bei 10 Probanden die Diagnose einer silenten Zöliakie bestätigte. In dieser Gruppe zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Nachweis von IgA2 und IgG1 tTG-Ak und mittel- bis schwergradigen Schleimhautveränderungen (Marsh 2–3).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen erstmals, dass bei der Zöliakie die IgA1 tTG-Ak dominieren. IgG1 tTG-Ak sind assoziiert mit einer symptomatischen Erkrankung und können, bei Patienten mit silenten Erkrankungen, auf ein fortgeschrittenes Stadium mit proinflammatorisch aktiviertem Immunsystem (Th1) hinweisen. Die IgG1 tTG-Ak könnten somit als neuer, zusätzlicher Surrogatmarker für die Abschätzung des Krankheitsstadiums bei silenter Zöliakie dienen.

P-256

Frühkindlicher Stalltierkontakt und Typ-1-Diabetes mellitus* Radon K.⁽¹⁾, Windstetter D.⁽¹⁾, Solfrank S.⁽¹⁾, von Mutius E.⁽²⁾, Nowak D.⁽³⁾, Schwarz H.-P.⁽⁴⁾⁽¹⁾ Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU, Arbeits- und Umwelt-epidemiologie & Net Teaching, München, ⁽²⁾ Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU, Pneumologie und Allergologie, München, ⁽³⁾ Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU, München, ⁽⁴⁾ Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU, Endokrinologie, München

Fragestellung: Im Rahmen der Hygienehypothese wird postuliert, dass mikrobielle Exposition sowohl vor Autoimmun- als

auch vor atopischen Erkrankungen schützt. Frühkindlicher Stallkontakt, einer der stärksten Schutzfaktoren für atopische Erkrankungen, wurde bislang im Zusammenhang mit Typ-1-Diabetes mellitus (Typ-1-DM) nicht untersucht. Zielsetzung war, eine mögliche Assoziation zwischen frühkindlichem Stalltierkontakt und Typ-1-DM zu überprüfen.

Material und Methoden: Die Eltern aller 6–16-jährigen Patienten aus fünf Diabeteszentren Südbayerns wurden mittels standardisiertem Fragebogen angeschrieben. Als Kontrollen dienten Patienten aus den jeweiligen chirurgischen Polikliniken. Insgesamt beantworteten 89 % der Eltern den Fragebogen. Um bis auf den Stalltierkontakt vergleichbare Umweltbedingungen zu gewährleisten, wurden nur Patienten, die in ländlichen Regionen wohnten, in die Auswertung eingeschlossen (266 Kinder mit Typ-1-DM und 244 Kontrollpatienten). Mittels multipler logistischer Regressionsmodelle wurde der Zusammenhang zwischen Leben auf einem Bauernhof sowie regelmäßigen Tierstallbesuchen im 1. Lebensjahr und Typ-1-DM untersucht.

Ergebnisse: Die bekannten Risikofaktoren für Typ-1-DM wurden weitgehend bestätigt. Nach Adjustierung für mögliche Confounder war das Leben auf einem Bauernhof im 1. Lebensjahr nicht mit Typ-1-DM assoziiert (Odds Ratio 1,4; 95 % Konfidenzintervall 0,64–3,3). Auch bezüglich eines regelmäßigen Tierstallkontakts (1,1; 0,5–2,5) im 1. Lebensjahr fand sich kein Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko. Gleichzeitig waren allergische Rhinitiden invers mit Typ-1-DM assoziiert.

Schlussfolgerung: Es ergeben sich aus unserer Studie keine Hinweise darauf, dass Stalltierkontakt, einer der Hauptprädiatoren für atopische Erkrankungen, auch mit Typ-1-DM assoziiert ist. Diese Beobachtung widerspricht der aktuellen Hypothese, dass ähnliche pathophysiologische Mechanismen für atopische Erkrankungen und Typ-1-DM verantwortlich sind.

Gedankt sei den teilnehmenden Eltern und den Mitgliedern der CAT-Studiengruppe.

Mit Unterstützung durch die ‚Stiftung zuckerkrankes Kind‘.

P-257

Association of enterovirus infections and autoantibody defined type-1-diabetes risk in schoolchildren from the general population* Schlosser M.⁽¹⁾, Moya-Suri V.⁽²⁾, Kenk H.⁽¹⁾, Schmidt S.⁽¹⁾, Wassmuth R.⁽³⁾, Gürtler L.⁽²⁾, Mentel R.⁽²⁾⁽¹⁾ Ernst Moritz Arndt University Greifswald, Institute of Pathophysiology, Karlsburg⁽²⁾ Ernst Moritz Arndt University Greifswald, Friedrich Loeffler Institute of Medical Microbiology, Greifswald, ⁽³⁾ Duesseldorf University Medical Center, Institute for Transplantation Diagnostics and Cell Therapeutics, Duesseldorf

Background: Viral infections have been associated with the manifestation of type-1-diabetes (T1D) in several but not all studies performed so far. The aim was to study whether Enterovirus (EV) and Adenovirus (ADV) infections are associated with the risk to develop T1D in schoolchildren identified by general population based AAb screening.

Material and Methods: Healthy schoolchildren (n = 50) without heredity of T1D recruited from the Karlsburg Type 1 Diabetes Risk Study were differentiated according to their AAb status into three risk groups: 29 probands at high risk (HR; more than

1 AAb), 10 at moderate risk (1 AAb at high titer) and 11 at low risk (1 AAb at low titer). Furthermore, 47 newly diagnosed children with T1D as well as 50 AAb negative control children were involved. GADA, IA-2A, IAA were detected by 125I-antigen binding assays, ICA immunohistochemically. HLA-DQB1 alleles were defined by DNA genotyping by PCR. EV-RNA sequences were detected by conventional RT-PCR as well as by two-step TaqMan RT-PCR. ADV-DNA sequences were detected by RT-PCR.

Results: The prevalence of EV-RNA was significantly increased in 20 % of AAb positive children (10/50, $p < 0.05$) and in 36 % of children with T1D (17/47, $p < 0.001$) in comparison to controls (4 %, 2/50). No significant differences of ADV-DNA were found in AAb positive probands (20 %, 10/50) and in children with T1D (6.3 %, 3/47) in comparison to controls (12 %, 6/50). If AAb positive children were stratified according to AAb defined risk, only children at HR, bearing also the diabetes-associated HLA alleles DQB1*0302 and/or *02 but not the protective allele *0602, have significantly increased frequencies of EV-RNA in comparison to controls: 24.1 % (7/29, $p = 0.02$) in RT-PCR and 44.8 % (13/29, $p = 0.006$) in two-step RT-PCR.

Conclusion: Our data demonstrate that EV but not ADV infections are a risk factor for T1D. Especially in genetically susceptible probands at high AAb determined risk, EV infections seem to accelerate and possibly initiate the beta cell destruction.

P-258

Aktuelle Zahlen bestätigen anhaltende Zunahme der Neuerkrankungsrate des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in Deutschland

* Eehalt S.⁽¹⁾, Willasch A.⁽²⁾, Hub R.⁽¹⁾, Ranke M. B.⁽¹⁾, Neu A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, DIARY Group Baden-Wuerttemberg, Tübingen, ⁽²⁾ Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Frankfurt

Fragestellung: Die Neuerkrankungsrate des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter hat in den letzten Jahren weltweit deutlich zugenommen. In der vorliegenden Untersuchung sollte anhand der neuesten Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz überprüft werden, ob sich dieser Trend auch in Deutschland fortsetzt.

Material und Methoden: In Baden-Württemberg (BW) werden seit 1987 fortlaufend Diabetesmanifestationen von Patienten unter 15 Jahren registriert. Die Erhebung schließt alle 31 Kinderkliniken des Landes und eine Diabetesfachklinik ein. Diese Kliniken haben sich zum Verbund der DIARY Group BW (= Diabetes Registry Group BW) zusammengeschlossen. Manifestationen des Diabetes mellitus Typ 1 werden mit Hilfe des Meldesystems der DIARY Group BW prospektiv registriert. 3677 Patienten sind in diesem Register erfasst. Das Ascertainment beträgt 97,2 % (Capture-recapture-Methode).

Ergebnisse: (1) Die aktuelle Inzidenzrate (IR, Zeitraum 2000 bis 2002) liegt bei 16,5/100 000 pro Jahr (95 %-CI 15,4–17,6). Hochgerechnet auf Deutschland bedeutet dies, dass jährlich rund 2000 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren am Diabetes erkranken.

(2) Für den gesamten Erfassungszeitraum, nämlich die Jahre 1987 bis 2002, beträgt die alters- und geschlechtsstandardisierte IR 13,8/100 000 pro Jahr (95 %-Konfidenzintervall (CI) 13,3–14,2).

(3) Die Zunahme der Inzidenzraten im Erhebungszeitraum 1987 bis 2002 ist anhaltend linear. Die absolute Zunahme beträgt 0,46/100 000 pro Jahr (95 %-CI 0,36–0,55), entsprechend einer prozentualen Zunahme von 3,5 % pro Jahr. Vergleicht man die Inzidenzrate aus 2002 mit derjenigen des Anfangsjahres, so hat diese um 67 % zugenommen.

(4) Die Prävalenz betrug am 31. 12. 2002 in BW 0,10 % (95 %-CI 0,095–0,104). Auf Deutschland übertragen hieße dies, dass 12 000–13 000 Kinder und Jugendliche Ende 2002 am Typ-1-Diabetes erkrankt waren.

Schlussfolgerung: Die Häufigkeit des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter nimmt weiter zu. Eine Fortführung der Inzidenzregister ist auf Grund des alarmierenden Anstieges der Erkrankungszahlen dringend erforderlich.

P-259

MODY und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen – Häufigkeit und Versorgung. Erste flächendeckende Erhebung in Baden-Württemberg.

* Neu A.⁽¹⁾, Feldhahn L.⁽²⁾, Eehalt S.⁽¹⁾, Hub R.⁽¹⁾, Ranke M. B.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Tübingen, ⁽²⁾ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Böblingen

Fragestellung: Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter ist nur für wenige europäische Länder bekannt. Gleiches gilt für die MODY-Form. Für Deutschland liegen bislang nur Schätzungen zur Häufigkeit vor.

Material und Methoden: Über eine flächendeckende Querschnittserhebung in Baden-Württemberg wurde die Zahl der diagnostizierten Typ-2-Diabetes- und MODY-Fälle im Alter von 0–20 Jahren erfasst. Alle Kinderkliniken des Landes ($n = 32$), alle niedergelassenen Diabetologen ($n = 122$) und alle internistischen Abteilungen des Landes Baden-Württemberg ($n = 164$) waren in die Untersuchung eingeschlossen. Zusätzlich wurden in einem stichprobenartig ausgewählten Landkreis alle hausärztlich tätigen Praxen ($n = 121$ Internisten und Allgemeinärzte) befragt. Die Abfrage erfolgte in schriftlicher und telefonischer Form.

Ergebnisse: Von 530 Primäranfragen konnten die Ergebnisse von 445 Einrichtungen verwertet werden. In 49/445 (11,0 %) dieser Einrichtungen werden Patienten im Alter von 0–20 Jahren mit Typ-2-Diabetes oder MODY betreut. 55 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes-mellitus (mittleres Alter 15,8 Jahre) und 58 Patienten mit einer MODY-Form (mittleres Alter 14,0 Jahre) wurden erfasst. Die Mehrzahl dieser Patienten (56/112) werden in Kinderkliniken oder bei niedergelassenen Diabetologen (50/112) betreut. In dem stichprobenartig ausgewählten Landkreis fand sich in 121 Praxen kein Patient dieser Altersgruppe mit Typ-2-Diabetes und lediglich ein Patient mit einer MODY-Form. Die Prävalenz für Typ-2-Diabetes errechnet sich mit 2,36/100 000, die Prävalenz für MODY mit 2,45/100 000, jeweils bezogen auf die Altersgruppe 0–20 Jahre.

Schlussfolgerung: Die ermittelten Zahlen können als Untergrenze für die Prävalenz des Typ-2-Diabetes und der MODY-Form

im Kindes- und Jugendalter gelten. Die Häufigkeit ist damit nicht so ausgeprägt wie in Nordamerika, jedoch höher als in anderen europäischen Ländern. Patienten mit MODY und Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter werden schwerpunktmäßig bei Kinderärzten oder niedergelassenen Diabetologen und nur sporadisch beim Hausarzt betreut.

P-260

Prävalenz metabolischer Komorbidität bei je 150 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes oder primärer Adipositas im Raum Erlangen/Nordbayern

Jung R.⁽¹⁾, Ostermann M.⁽²⁾, Topf H.-G.⁽³⁾, Kraus M.⁽¹⁾, Weigel C.⁽¹⁾, Rascher W.⁽³⁾, *Knerl I.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universität Erlangen-Nürnberg, Kinder- und Jugendklinik, Stoffwechsel und Diabetologie, Erlangen, ⁽²⁾ Gemeinschaftspraxis, Nürnberg, ⁽³⁾ Universität Erlangen-Nürnberg, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen

Fragestellung: Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes weisen wie Patienten mit Adipositas ein hohes Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen auf. Wir untersuchten die Prävalenz der Komorbidität bei jungen Patienten mit Typ-1-Diabetes und testeten, ob sie bei Patienten mit primärer Adipositas höher ist als bei Patienten mit gut eingestelltem Typ-1-Diabetes.

Methodik: Wir untersuchten die Komorbidität bei 150 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, bei 150 jungen Patienten mit Adipositas sowie 100 Gesunden. Das mittlere Alter lag bei 10,4 Jahren, der Jungenanteil bei 51 %. Der mittlere HbA_{1c}-Wert

lag im Diabeteskollektiv bei 7,5 % (Norm < 6,4 %). Es wurden Gewichts-, BMI-, Größen-SDS, Blutdruck, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Blutzucker verglichen. Für die Analyse wurden der Kruskal-Wallis-Test sowie der Dunns-Test verwendet und ein $p < 0,05$ als Signifikanzniveau gewählt.

Ergebnis: Das Adipositas-Kollektiv hatte einen BMI-SDS von +2,58, die Diabetespatienten von +0,43, die Kontrollen von -0,08. Die Patienten mit Diabetes zeigten einen geringeren Größen-SDS ($p < 0,01$) sowie einen kleineren Gewichts- und BMI-SDS ($p < 0,001$) verglichen mit den Adipösen. Mädchen mit Diabetes wiesen einen höheren BMI-SDS auf als gesunde Kontrollen ($p < 0,05$). Glukose und Triglyceride lagen bei den Diabetespatienten höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Adipöse Kinder und Jugendliche hatten ein höheres Cholesterin ($p < 0,05$), das LDL lag bei den adipösen Jungen höher als bei den Patienten mit Diabetes ($p < 0,05$). Das HDL-Cholesterin war bei jungen Patienten mit Diabetes und in der Kontrollgruppe höher als bei den Adipösen ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Rate der metabolischen Komorbidität ist bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes bei guter Stoffwechseleinstellung geringer als bei Patienten mit primärer Adipositas. Dies unterstreicht den Krankheitswert der Adipositas und die Güte der Stoffwechseleinstellung bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes in unserem Kollektiv.

(Mit Unterstützung durch die Bayerische Staatsregierung, „Gesundheitsinitiative Bayern aktiv“)

Typ-1-Diabetes und Infektion

P-261

Die Vakzinierung mit tolerogenen dendritischen Zellen verhindert die Diabetesentwicklung bei NOD-Mäusen durch die Induktion regulatorischer T-Zellen

* Seissler J.⁽¹⁾, Wohlrab U.⁽¹⁾, Schmiegeld D.⁽¹⁾, Rütter R.⁽¹⁾, Schott M.⁽²⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Leibniz Institut an der Universität Düsseldorf, Düsseldorf, ⁽²⁾ Universität Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Rheumatologie, Düsseldorf

Fragestellung: Der Typ-1-Diabetes entsteht sich durch eine spezifische Destruktion der Betazellen auf dem Boden eines Autoimmunprozesses. Eine neue Methode der antigenspezifischen Prävention der Diabetesentwicklung ist die Vakzinierung mit tolerogenen dendritischen Zellen (DCs). Ziel der Studie war es, die Mechanismen der Toleranzinduktion nach DC-Immunsierung zu analysieren.

Material und Methoden: Untersucht wurde die DC-Immunsierung nach Synchronisation der Diabetesentwicklung in 8-Wochen alten NOD-Mäusen (Gabe von 200 mg/kg Cyclophosphamid und Verlaufsbeobachtung über 30 Tage). Die Immunsierung erfolgte am Tag 2 durch i. p. Injektion von 4×10^5 mit Insulin-gepulsten myeloischen DCs. Die T-Zellantwort wurde durch Proliferationsassay und Analyse der antigenstimulierten Zytokinsekretion (ELISpot Assay, ELISA) untersucht. Zusätzlich erfolgte ein Transfer von CD4+ T-Zellen (T-Zellen von diabetischen NOD-Mäusen mit und ohne Zugabe von T-Zellen von immunisierten Mäusen) in SCID-NOD-Mäuse.

Ergebnisse: Die Injektion Insulin-gepulster DCs führte zu einer signifikanten Senkung der Diabetesentwicklung (20 %) im Vergleich zu Kontrolltieren (80 %). Die Diabetesprotektion war assoziiert mit einer signifikanten Verminderung der IFN-gamma Spot-forming Units und einer erhöhten IL-10-Sekretion ($p < 0,01$). Durch den Kotransfer von T-Zellen immunisierter Mäuse in SCID-NOD-Mäuse konnte die Diabetesentwicklung gehemmt werden (Reduktion von 100 % auf 17 %).

Schlussfolgerung: Durch eine DC-Vakzinierung kann eine antigenspezifische Toleranz induziert werden. Die vorliegenden Daten zeigen erstmals, dass die DC-Immunsierung T-Zellen mit regulatorischen Eigenschaften aktiviert, die diabetogene Th1-Zellen effektiv supprimieren können. Die DC-Immunsierung könnte zukünftig eine neue immunmodulatorische Interventionsstrategie für die Prävention des Typ-1-Diabetes darstellen.

P-262

Pathogenitätseigenschaften von E.coli bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer asymptomatischen Bakteriurie – Ergebnisse einer Multiplex-PCR-Analyse der Infektionserreger

* Werner T.⁽¹⁾, Fünfstück R.⁽¹⁾, Ölschläger T.⁽²⁾, Pfister W.⁽³⁾

⁽¹⁾ Sophien- und Hufeland-Klinikum, Klinik für Innere Medizin I, Weimar, ⁽²⁾ Universität Würzburg, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Würzburg, ⁽³⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena

Fragestellung: Bei Patienten mit D. m. besteht ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko. Häufigster Erreger einer Harnwegsinfektion sind E. coli-Stämme (UPEC); die Virulenz- und Pathogenitätseigenschaften der Keime prägen den Verlauf und den Schweregrad der Erkrankung.

Material und Methoden: Bei 40 E. coli-Stämmen erfolgte mittels Multiplex-PCR eine Analyse der Virulenzdeterminanten. Bei den bakteriellen Isolaten wurden ein Marker für ‚pathogenicity islands‘ (PAI), der für UPEC charakteristisch ist, und 29 bekannte Genregionen, die für die Expression von Adhäsinen, Siderophoren, Toxinen, Invasinen, Kapselpolysacchariden und Serumresistenz bedeutsam ist, analysiert.

Ergebnisse: Bei 97,5 % aller E. coli-Stämme fanden sich fimH als genetischer Marker für Typ-1-Fimbrien; zusätzlich wurden Determinanten für P-Fimbrien [papG allele III (12,5 %), papG allele II (7,5 %), papGI (10 %), papG II – III (30 %), papAH (30 %), papC (27,5), papEF (27,5 %)], für S-Pili [sfaS (7,5 %)] und für F1C-Fimbrien [focG (27,5 %), afa/draBC (7,5 %), bmaE (92,5 %), gafD (5 %), sfa/focDE (45 %), nfaE (0 %)] gefunden. Diese Gene kodieren das Adhärenzverhalten der Erreger an Uroepithelzellen. Weiter wiesen die Erreger die für Siderophoren typischen Gene auf [fyuA (62,5 %), iutA (45 %), traT (50 %), cvaC (27,5 %)]. Es wurden Gene gefunden, die zur Produktion von Kapselpolysacchariden befähigen [(kpsMT III (22,5 %), kpsMT II (37,5 %), kpsMT K1 (12,5 %), kpsMT K5 (30 %)]. Beide Eigenschaften spielen für die Persistenz pathogener Keime im Urogenitaltrakt eine Rolle. Gene zur Expression von Toxinen und Invasinen sind ebenso nachweisbar [cnf1 (12,5 %), cdtB (5 %), hlyA (17,5 %), ibeA (10 %)]. Bis zu 30 % der E.coli-Stämme besitzen PAI, die für den Transfer genetischer Strukturen für unterschiedliche Virulenzfaktoren bedeutsam sind.

Schlussfolgerung: Uropathogene Mikroorganismen von Diabetikern haben ein hohes genetisches Potential zur Ausbildung unterschiedlichster Virulenzfaktoren. Bei Entscheidungen über Therapiemaßnahmen sind diese Erkenntnisse von grundsätzlicher Bedeutung.

P-263**Virulenz von *Candida albicans* als Erreger von Onychomykosen bei Patienten mit Diabetes mellitus*** Franke K.⁽¹⁾, Fünfstück R.⁽²⁾, Eck R.⁽³⁾, Künkel W.⁽¹⁾⁽¹⁾ Fachhochschule, Jena, ⁽²⁾ Sophien- und Hufeland-Klinikum, Klinik für Innere Medizin I, Weimar, ⁽³⁾ Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Abteilung Infektionsbiologie, Jena

Fragestellung: Patienten mit Diabetes mellitus sind für Infektionen mit *Candida albicans* und anderen human-pathogenen Pilzen prädisponiert. Der Mechanismus der Pathogen-Wirt-Interaktion hinsichtlich der Ausprägung von Mykosen ist bisher nur unzureichend bekannt. Klinische Untersuchungen und Grundlagenforschung sind erforderlich, um Virulenzfaktoren von *C. albicans* während der Pathogenese einer Candidose auf der zellulären und molekularen Ebene zu beurteilen.

Material und Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurde *C. albicans* bei einem Patienten mit Diabetes mellitus isoliert (D-Stamm) und charakterisiert. Die Virulenzfaktoren Hefe-Hyphe-Transition (Dimorphismus), Adhäsion an Epithelzellen und die Generation von Sauerstoffradikalen wurden beim D-Stamm im Vergleich zum pathogenen Wildtyp SC5314 und einer apathogenen Mutante von *C. albicans* untersucht.

Ergebnisse: Im Mausmodell der systemischen Candidosis zeigte der D-Stamm eine signifikante Verringerung seiner Pathogenität gegenüber dem Stamm SC5314. Die Invasivität des D-Stammes von *C. albicans*, also der Besiedlungsgrad der Nieren, war ebenfalls im *Candida*-Mausmodell im Vergleich zu einer apathogenen Mutante erhöht.

Schlussfolgerung: Um zu ergründen, warum bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Prädisposition für *Candida*-Infektionen vorliegt, wurde auch mit molekularbiologischen Untersuchungen zur Ser/Thr-Proteinkinase PTK2, einem glukoseabhängigen Aktivator des Protonentransporters PMA1 von *C. albicans* begonnen. Damit soll nachgewiesen werden, dass durch Deletion von PTK2 die Virulenz einer entsprechenden Nullmutante im *Candida*-Mausinfektionsmodell bei diabetogenen Mäusen gesenkt ist. Dazu wird vorausgesetzt, dass das PTK2-Gen ein bisher noch nicht identifizierter Virulenzfaktor ist, der durch den erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Diabetes aktiviert wird und so die Entwicklung einer Pilzinfektion unterstützt. Für die Persistenz von *C. albicans* ist das PTK2-Gen bedeutsam. Es stellt unter den Bedingungen der Hyperglykämie einen wichtigen Virulenzfaktor des pathogenen Pilzes dar.

P-264**Parodontalerkrankungen und Interaktionen mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus*** Kramer G.⁽¹⁾, Pfeiffer J.⁽²⁾, Schiel R.⁽¹⁾⁽¹⁾ Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Seeheilbad Heringsdorf, ⁽²⁾ Zahnarztpraxis, Wolfen

Fragestellung: Für Patienten mit Diabetes wird eine erhöhte Prävalenz von Parodontalerkrankungen vermutet. Hinsichtlich epidemiologischer Studien existieren aber inkonsistente Befunde bzgl. Inzidenz von Parodontitis, Karies und Veränderungen der Speichelzusammensetzung oder der Mundflora. Mit der vor-

liegenden Querschnittsstudie einer zufällig ausgewählten Kohorte sollten Daten zu Zusammenhängen zw. Parodontalerkrankungen und dem Alter, der Diabetesdauer und der Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu nicht-diabetischen Kontrollpersonen erhoben werden.

Material und Methoden: Alle Patienten, die sich während eines Jahres in einer zufällig ausgewählten Zahnarztpraxis neu vorstellten (n=151), wurden erfasst. 22 Patienten (15 %) hatten einen Typ-2-Diabetes.

Ergebnisse: Eine Parodontitis bestand bei 15/22 Patienten (68 %) mit Typ-2-Diabetes. Patienten mit Typ-2-Diabetes und Parodontitis waren tendenziell älter (60,2 ± 9,4 vs. 58,7 ± 9,9 Jahre, p=0,737) und hatten eine längere Diabetesdauer (7,6 ± 3,7 vs. 4,4 ± 3,3 Jahre, p=0,067) sowie einen signifikant höheren HbA_{1c}-Wert (8,29 ± 1,22 vs. 6,65 ± 0,54 %, p=0,003, HPLC, NB 4,8–6,0 %). In der multivariaten Analyse ergab sich als einziger mit dem Vorhandensein einer Parodontitis assoziierter Parameter (R-square=0,328) der HbA_{1c}-Wert (β=0,600, p=0,003). Alle anderen in das Modell einbezogenen Parameter (Alter, Diabetesdauer) zeigten keine Assoziation. Bei den Kontrollpersonen ergab sich kein Unterschied hinsichtlich des Alters zwischen Patienten mit (n=40) und ohne Parodontitis (n=89) (53,4 ± 11,4 vs. 53,6 ± 12,3 Jahre, p=0,924).

Schlussfolgerung: Durch die Assoziation zwischen Parodontitis und HbA_{1c}-Wert in der multivariaten Analyse wurde belegt, dass eine schlechte Stoffwechsellage ein Risikofaktor für das Auftreten einer Parodontitis bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und älter als 50 Jahren zu sein scheint. Ob dieses auch für jüngere Patienten und Patienten mit Typ-1-Diabetes gilt, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

P-265**Die Häufigkeit von Zöliakie-Syndrom bei Menschen mit Typ-1-Diabetes im Iran*** Rajab A.⁽¹⁾, Shahbaz Khani B.⁽²⁾, Faezi T.⁽²⁾, Akbari M. R.⁽²⁾, Sotoode M.⁽²⁾, Malek Zade R.⁽²⁾, Madani S. F.⁽³⁾⁽¹⁾ Iranian Diabetes Society, Teheran/Iran, ⁽²⁾ Medical University of Teheran, Teheran/Iran, ⁽³⁾ Iranian Diabetes Society, Jena/Deutschland

Fragestellung: Der Zusammenhang zwischen Typ-1-Diabetes und Zöliakie-Syndrom wurde in verschiedenen Studien untersucht. Ist eine Screening bezüglich der Zöliakie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes gerechtfertigt?

Methode: An der Untersuchung nahmen 250 Typ-1-Diabetiker (m=102; w=148; Alter 18,7 ± 9,9 J) teil. Bei allen Patienten wurde das IgA im Serum untersucht. Bei grenzwertem IgA, wurde zusätzlich Anti-Endomyosin-AK (AEA) im Serum bestimmt. Eine Endoskopie und Dünndarmbiopsie sowie histologische Begutachtung nach MARSH wurden bei Patienten mit positivem AEA durchgeführt.

Ergebnisse: 2,4 % hatten einen positiven AEA. In der Dünndarmbiopsie zeigte es sich: grad I (n:2), grad II (n:3) und grad III (n: 1). Die Diabetiker mit Zöliakie-Syndrom hatten signifikant längere Diabetesdauer als bei Patienten ohne Zöliakie-Syndrom. Eine Eisenmangelanämie lag bei 1,2 % der Patienten vor. 3 Pati-

enten mit Typ-1 und auffälligem Dünndarmbefund hatten keine Zöliakie-Symptome.

Schlussfolgerung: Das Zöliakie-Syndrom kommt häufiger bei Menschen mit Typ-1-Diabetes (2.4 %) als bei Menschen ohne Diabetes (0.6 %) vor. Ferner zeigte es sich, dass die Hälfte dieser Patienten keine zöliakiespezifischen Symptome hatten. Da durch rechtzeitige Diagnosestellung des Zöliakie-Syndroms bei Menschen mit Typ-1-Diabetes das Fortschreiten dieser Erkrankung verhindert werden kann, ist ein Screening unabhängig vom Vorhandensein der Symptome gerechtfertigt.

P-266

Anämie bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

* Fischer H.⁽¹⁾, Schröter W.⁽¹⁾, Nauck M. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg

Fragestellung: Eine Anämie ist bei Patienten mit Diabetes relativ häufig, aber über die wirkliche Inzidenz und die Ursachen liegen wenig Informationen vor.

Material und Methoden: Bei 508 konsekutiv in einem spezialisierten Diabeteszentrum aufgenommenen Patienten (Typ-1-Diabetes: n = 160, 69 w/91 m, Alter 41 ± 16 J., Diabetesdauer 17 ± 13 J., HbA_{1c} $8,2 \pm 1,9$ %, BMI $24,6 \pm 4,8$ kg/m²); Typ 2-Diabetes: n = 348, 162 w/186 m, Alter 62 ± 12 J., Diabetesdauer 11 ± 9 J., HbA_{1c} $8,5 \pm 1,7$ %, BMI $31,1 \pm 5,8$ kg/m²) bestimmten wir folgende Parameter (Normalwerte in Klammern): Hämoglobin (Frauen: $\geq 12,0$ g/dl, Männer: $\geq 14,0$ g/dl), Serum-Kreatinin (Frauen: $\leq 0,9$ mg/dl, Männer: $\leq 1,1$ g/dl), Urinalbumin-Ausscheidung (≤ 29 mg/g Kreatinin), Serumeisen (Frauen: 37–145 µg/dl, Männer: 59–158 µg/dl), Ferritin (Frauen: 15–150 ng/ml, Männer: 30–400 ng/ml) und die Transferrinsättigung (16–45 %).

Ergebnisse: Eine Anämie fand sich bei 26,3 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes und 22,4 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes ($p = 0,37$). Vergleicht man Patienten mit Typ-1-Diabetes mit und ohne Nachweis einer Anämie, so war bei ersteren eine Nephropathie (Mikroalbuminurie oder mehr) wesentlich häufiger (47,6 vs. 28,7 %, $p = 0,023$), ebenso ein Eisenmangel (niedriges Eisen, Ferritin oder Transferrinsättigung) (26,2 vs. 12,7 %, $p = 0,052$). Die entsprechenden Verhältnisse betragen 65,4 vs. 51,9 %, $p = 0,039$ (Nephropathie) und 28,2 vs. 10,4 %, $p = 0,0002$ (Eisenmangel) für Typ-2-Diabetes und 59,2 vs. 44,6 %, $p = 0,0065$ (Nephropathie) und 27,5 vs. 11,3 %, $p = 0,0016$ (Eisenmangel) für die gesamte Kohorte. Bei Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin korrelierte dieser Wert mit dem reduzierten Hämoglobinwert ($r = 0,627$, $p = 0,0009$ bei Typ-1-Diabetes und $r = 0,403$, $p < 0,0001$ bei Typ-2-Diabetes).

Schlussfolgerung: Eine Anämie findet sich bei einer großen Anzahl von Patienten mit Diabetes. Sie ist oft mit einer Nephropathie oder einem Eisenmangel assoziiert. Offenbar trägt eine Nephropathie bereits in einem frühen Stadium zum Risiko des Auftretens einer Anämie bei.

P-267

Immunologische Charakterisierung der LEW.1AR1-iddm-Ratte

* Arndt T.⁽¹⁾, Weiss H.⁽¹⁾, Tiedge M.⁽²⁾, Jörns A.⁽³⁾, Lenzen S.⁽¹⁾, Hedrich H. J.⁽⁴⁾, Wedekind D.⁽⁴⁾

⁽¹⁾Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Biochemie, Hannover,

⁽²⁾Universität Rostock, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Hannover, ⁽³⁾Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Anatomie, Hannover,

⁽⁴⁾Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Versuchstierkunde, Hannover

Fragestellung: Die LEW.1AR1-iddm-Ratte ist ein Tiermodell des Typ-1-Diabetes-mellitus (T1DM), das in dem diabetesresistenten Inzuchtstamm LEW.1AR1 durch eine Spontanmutation entstand. Adoptive Transferversuche zeigten, dass (a) der T1DM als auch (b) ein Schutz auf entsprechende Rezipienten übertragen werden kann. Vergleichende, durchflusszytometrische Analysen des peripheren Bluts in der LEW.1AR1-iddm-Ratte weisen auf stark schwankende T-Zellanteile (30 % bis 60 %) hin. Ziel der Studie war es, T-Zellsubpopulationen der LEW.1AR1-iddm-Ratte (a) mittels monoklonaler Antikörper im Durchflußzytometer und (b) durch selektiven Transfer näher zu charakterisieren.

Material und Methoden: Die prozentualen Anteile verschiedener Zellen im Blut wurden mittels durchflußzytometrischer Analysen bestimmt. Concanavalin A (ConA) stimulierte Lymphozyten aus (a) diabetischen LEW.1AR1-iddm- und (b) diabetesresistenten LEW.1AR1-Ratten wurden in nicht diabetische LEW.1AR1-iddm und immundefiziente LEW.1AR1-Whnrru-Tiere transfertiert.

Mittels MACS-Separation isolierte (a) CD4+ und CD8+ Zellen aus diabetischen LEW.1AR1-iddm wurden selektiv transfertiert in LEW.1AR1-Whnrru und (b) CD4+ Zellen aus LEW.1AR1 in prediabetische LEW.1AR1-iddm.

Ergebnisse: Der adoptive Transfer von CD4+ Lymphozyten aus diabetischen LEW.1AR1-iddm in LEW.1AR1-Whnrru induzierte bei 60 % der Empfänger einen T1DM. CD8+ Lymphozyten allein führen nicht zum T1DM. CD4+ Lymphozyten aus T1DM-resistenten LEW.1AR1 können die Entwicklung des T1DM in LEW.1AR1-iddm-Ratten nicht verhindern. Durchflußzytometrische Analysen zeigen einen variabel reduzierten CD4+ T-Zellanteil im Blut der LEW.1AR1-iddm.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass autoaggressive Zellen der LEW.1AR1-iddm-Ratte innerhalb der CD4+ T-Zellpopulation zu finden sind. Transfertierte CD4+ T-Zellen aus LEW.1AR1 vermitteln keinen Schutz vor T1DM in prediabetischen LEW.1AR1-iddm-Ratten. Durch weitere Studien soll mittels selektiv aufgereinigter T-Zellsubpopulationen geklärt werden, wie dieses Muster zustande kommt.

P-268

Unterschiede in der Differenzierung von murinen embryonalen Stammzellen in insulinproduzierende Zellen* Naujok O.⁽¹⁾, Francini F.⁽¹⁾, Jörns A.⁽²⁾, Tiedge M.⁽³⁾, Lenzen S.⁽¹⁾⁽¹⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Institut für klinische Biochemie, Hannover,⁽²⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Anatomie, Hannover, ⁽³⁾ Universität Rostock, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Rostock

Fragestellung: Der Einsatz von embryonalen Stammzellen in der Zellersatztherapie des Typ-I-Diabetes-Mellitus stellt eine vielversprechende Alternative der Insulinsubstitution dar. Um das Differenzierungsprotokoll zu optimieren, wurde der Einfluss von verschiedenen Zellkulturbedingungen auf die Differenzierung von embryonalen Stammzellen in insulinproduzierende Zellen untersucht.

Material und Methoden: Murine embryonale Stammzellen der Linie ES-D3 wurden mit verschiedenen Zellkulturprotokollen zu insulinproduzierenden Zellen differenziert. Die Expression betazell-spezifischer Gene sowie embryonaler Marker wurde mittels quantitativer Real-Time RT-PCR analysiert. Zusätzlich wurden morphologische Änderungen mit Elektronen- (EM) und Lichtmikroskopie dokumentiert.

Ergebnisse: Im Laufe der Differenzierung erwerben die Zellen ein Genexpressionsprofil, das deutliche Charakteristika insulinproduzierender Zellen zeigt. Dies gilt besonders für die Expression endokriner Hormone (Insulin, Glucagon, Somatostatin). Die Expression embryonaler Marker, (ERas, Oct4) wurde im Zuge der Differenzierung deutlich reduziert. Im letzten Differenzierungsstadium konnten jedoch Zellen embryonalen Charakters mittels EM und PCR nachgewiesen werden. Dies traf insbesondere zu, wenn die Differenzierung in Spinner-Zellkulturflaschen durchgeführt wurde. EM-Untersuchungen zeigten auch, daß die Zellviabilität durch Apoptose und Nekrose beeinträchtigt war. Serumzusatz im Differenzierungsmedium führte zu einer Zunahme der Expression betazellspezifischer Marker und zu einer stärkeren Ausprägung morphologischer Differenzierungsmerkmale. Insbesondere bei einer Serumkonzentration von 5 % konnten Granula als Merkmale insulinproduzierender Zellen nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Embryonale Stammzellen können in-vitro zu insulinproduzierenden Zellen differenziert werden. Serumfreie Differenzierungsmedien erhöhen die Apoptoserate dieser Zellen. Eine Optimierung der Zellkulturmedien in Bezug auf Serum- und Nährstoffsupplementierung führt daher zu einer signifikanten Verbesserung des Differenzierungserfolgs.

P-269

Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Hautbeschaffenheit und Durchblutung bei Patienten mit einem Diabetes mellitus* Forst T.⁽¹⁾, Caduff A.⁽²⁾, Talary M.⁽²⁾, Weder M.⁽³⁾, Brändle M.⁽⁴⁾, Kann P.⁽⁵⁾, Acar Y.⁽¹⁾, Flacke F.⁽²⁾, Pfützner A.⁽¹⁾⁽¹⁾ Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾ Pendragon Medical, Zürich, ⁽³⁾ Eidgenössische Materialprüfungsanstalt, St. Gallen, ⁽⁴⁾ Kantonsspital St. Gallen, Endokrinologie und Diabetologie, St. Gallen, ⁽⁵⁾ Phillips Universität Marburg, Endokrinologie und Diabetologie, Marburg

Verschiedene Studien weisen auf eine Beeinflussung der Glukosemessung am Unterarm durch verschiedene exogene Einflussfaktoren hin. In unserer Untersuchung wurde der Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Hautdicke und die kutane Mikrozirkulation am Unterarm bei Patienten mit einem Diabetes mellitus sowie bei Kontrollpersonen untersucht.

Dreizehn Patienten mit einem Diabetes mellitus (DM; 7 Männer, 6 Frauen; 6 Typ 1, 7 Typ 2; Alter $46,3 \pm 16,4$ Jahre; Mittelwert \pm SD) und 7 Kontrollpersonen (K; 5 Männer, 2 Frauen; Alter $38,2 \pm 11,3$ Jahre) wurden in die Studie aufgenommen und in einer Klimakammer (EMPA, St. Gallen; Schweiz) einem standardisierten Temperaturprotokoll unterzogen. Ausgehend von einer Außentemperatur von 25°C wurde hierbei alle 40 Minuten die Temperatur um 4°C bis auf 9°C abgesenkt und anschließend wieder angehoben. Jeder Studienteilnehmer durchlief 3–4 komplette Temperatursequenzen an unterschiedlichen Untersuchungstagen. Hierbei wurde die Hautdicke mittels Ultraschall (10 MHz., Krautkrämer, USD 10, Germany) sowie die kutane Mikrozirkulation mittels Laserdopplerfluxmetrie (Moor Instruments, TTC-45, Devon, GB) gemessen.

In der Gruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus fand sich eine signifikant verminderte Hautdicke ($p < 0,05$) als auch eine reduzierte kutane Perfusion ($p < 0,05$). Während abfallender Raumtemperatur konnte sowohl in der Diabetikergruppe und in der Kontrollgruppe eine Abnahme der Hautdicke (DM: $1,30 \pm 0,16$ auf $1,20 \pm 0,17$ mm, $p < 0,05$; K: $1,38 \pm 0,16$ auf $1,32 \pm 0,14$ mm, $p < 0,05$) als auch der kutanen Mikrozirkulation (DM: 95 ± 55 auf 48 ± 28 AU, $p < 0,05$; K: 119 ± 35 auf 76 ± 49 AU, $p < 0,05$) beobachtet werden. Während der Aufwärmphase zeigte sich in beiden Gruppen ein paralleler Anstieg der Hautdicke und der kutanen Perfusion.

Diabetiker weisen eine signifikante Reduktion der Hautdicke als auch der kutanen Perfusion im Bereich des Unterarms auf. Bei wechselnden Umgebungstemperaturen zeigen sich strukturelle und funktionelle Veränderungen der Haut, welche bei Blutzuckermessungen im Bereich des Unterarms in Betracht zu ziehen sind.

Insulinresistenz

P-270

Patientinnen mit Polyzystischem Ovarial Syndrom haben supprimierte Adiponektinspiegel und eine Insulinresistenz ohne β -Zelldysfunktion

* Janez A.⁽¹⁾, Jensterle M.⁽¹⁾, Weber M.⁽²⁾, Kocijancic A.⁽¹⁾, Löbig M.⁽³⁾, Forst T.⁽³⁾, Pfützner A.⁽³⁾

⁽¹⁾ Universitätsklinik, Endokrinologie und Diabetologie, Ljubljana, ⁽²⁾ Universitätsklinik, Endokrinologie und Diabetologie, Mainz, ⁽³⁾ IKFE, Mainz

Fragestellung: Zu den pathophysiologischen Komponenten des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) gehört die Entwicklung einer Insulinresistenz.

Material und Methoden: Ziel dieser Untersuchung war die Charakterisierung eines PCO-Patientinnenkollektivs (n = 50, Alter (MW \pm SD): 24,7 \pm 4,7 Jahre, BMI: 27,3 \pm 5,9 kg/m², freies Testosteron: 8,4 \pm 4,2 pmol/l, DHEAS: 6,6 \pm 2,3 μ mol/l, Androstendion: 9,5 \pm 2,7 nmol/l) hinsichtlich einiger klinischer und laborchemischer Marker für die Insulinresistenz, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Routine Einsatz finden (OGTT, Glukose, Insulin, Intaktes Proinsulin, Adiponektin, Resistin, Lipide, HOMA_{IR}-Score, IRIS-II-Score).

Ergebnisse: Bei 26 Patientinnen (52 %) fand sich ein resistenzanzeigender HOMA_{IR}-Score (> 2). Alle Patientinnen hatten normale Werte für intaktes Proinsulin (< 11 pmol/l) und Resistin (< 0,07 ng/ml). Die Adiponektinwerte waren im Mittel mit 8,4 \pm 3,3 μ g/ml erniedrigt. In drei Fällen wurde ein bestehendes metabolisches Syndrom diagnostiziert (Diabetes/IGT + Hochdruck + Dyslipidämie). Patientinnen mit einer Insulinresistenz nach HOMA_{IR} hatten im Mittel einen höheren BMI (30,3 \pm 6,0 vs. 24,1 \pm 3,9 kg/m², p < 0.001), methodenbedingt höhere Glukose- und Insulinwerte, einen höheren IRIS-II-Score (26 \pm 20 vs. 12 \pm 10, p < 0.005) und niedrigere Adiponektinwerte (7,2 \pm 2,9 μ g/ml vs. 9,7 \pm 3,3 μ g/ml, p < 0,01).

Schlussfolgerung: Bei den PCO-Patientinnen in unserer Untersuchung fand sich in zahlreichen Fällen eine Insulinresistenz, aber kein Fall mit β -Zelldysfunktion (mit erhöhten intakten Proinsulinspiegeln). Die Bestimmung des Adiponektins liefert ggfs. noch zusätzliche Informationen. Nach unseren Ergebnissen könnte der HOMA_{IR}-Score die geeignetste Routinemethode zur Abschätzung der Insulinresistenz beim PCO-Syndrom darstellen.

P-271

Gestörte Glukosetoleranz ist ein unabhängiger Risikofaktor im Kontext des Metabolischen Syndroms für die Progression der Intima-Media-Dicke in einer Hochrisikogruppe: Die RIAD-Studie

* Köhler C.⁽¹⁾, Schaper F.⁽¹⁾, Henkel E.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ GWT TU Dresden, Zentrum für Klinische Studien, Dresden

Das Metabolische Syndrom (MS) umfasst ein Cluster von Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes (T2DM) und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen. Es soll untersucht werden, welchen Einfluss prädiabetische Stadien in Verbindung mit den Komponenten des MS auf die Progression der Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis communis als Parameter der frühen arteriosklerotischen Veränderungen ausüben.

Methode: Analysiert wurden 351 Probanden (Alter 40–70 Jahre) mit Risikofaktoren zur Diabetesentwicklung, die sich in der „Risk Factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes“ (RIAD) Studie nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,9 Jahren einer Nachfolgeuntersuchung unterzogen. Ausschluss war vor der Studie bekannter T2DM. Basal wurde ein OGTT durchgeführt, anthropometrische und metabolische Parameter bestimmt. Die Messung der IMD erfolgte als standardisierte Methode mittels B-Mode-Sonographie basal und zu Studienende. Die Einteilung in die Stadien der Glukosetoleranz wurde nach WHO (Normoglykämie (NG) n = 163, gestörte Nüchternglukose (IFG) n = 49, gestörte Glukosetoleranz (IGT) n = 94, neu entdeckter T2DM n = 45) und die Komponenten des MS nach NCEP III definiert. Die Determinanten der IMD-Progression wurden mittels ANCOVA sequentiell rückwärts berechnet.

Ergebnisse: Die IMD-Progression in den Glykämienstadien zeigte sich wie folgt: NG basal 0,82 (SEM 0,17) mm – Ende 0,91 (0,15); IFG 0,80 (0,17) – 0,93 (0,17); IGT 0,92 (0,18) – 0,96 (0,18); T2DM 0,93 (0,18) – 0,94 (0,17). Als ANCOVA-Modell zur IMD-Progression wurden die Komponenten des MS Adipositas, HDL-C-Erniedrigung, Hypertriglyzeridämie, Hypertonie und IGT (alternativ IFG), sowie die basale IMD und HOMA-Insulinresistenz ausgewählt. Als Determinanten für die IMD-Progression wurden neben der basalen IMD die Hypertonie und IGT ermittelt (R = 0,74). Alle anderen Komponenten wurden aus dem Modell ausgeschlossen.

Schlussfolgerung: Frühe arteriosklerotische Gefäßveränderungen, wie die Progression der IMD, werden bei Risikopersonen für T2DM bereits vor Diabetesmanifestation durch postchallenge Hyperglykämie und Hypertonie begünstigt.

P-272**Beziehungen zwischen Adiponektin, Energieumsatz und Fettstoffwechsel in verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz: die RIAD-Studie**

* Groß S.⁽¹⁾, Weck M.⁽²⁾, Ott P.⁽¹⁾, Köhler C.⁽¹⁾, Matthies K.⁽²⁾, Bergmann S.⁽³⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ GWT der TU Dresden mbH, Zentrum für Klinische Studien, Dresden, ⁽²⁾ Klinik Bavaria Kreischa, Stoffwechsel/Endokrinologie, Kreischa, ⁽³⁾ Universitätsklinikum Dresden, Institut für Klin. Chemie und Laboratoriumsmedizin, Dresden

Fragestellung: Adiponektin ist ein Marker der Insulinsensitivität und hat eine wesentliche Rolle im Glukose- und Fettstoffwechsel. Ziel der Untersuchung war es, die Beziehungen zwischen Adiponektinspiegel, Energieumsatz und Fettstoffwechsel in verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz zu analysieren.

Material und Methoden: Untersucht wurden 60 Probanden in verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz (NGT: 20, IGT: 20, neu entdeckter D. m.: 20). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter (MW: NGT: 60,1 J; IGT: 58,6 J; D. m.: 56,6 J) und BMI (NGT: 26,9 kg/m²; IGT: 28 kg/m²; D. m.: 28,1 kg/m²). Die Zuordnung erfolgte nach dem oGTT mit 75 g Glukose. Es wurden Adiponektin (Radioimmunoassay), Insulin (immunoenzymetric assay) und Parameter des Lipidstoffwechsels (TG und HDL-Chol) bestimmt. Die Daten zum Energieumsatz wurden mittels DELTATRAK ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit ANOVA/Korrelation nach Pearson.

Ergebnisse: Die Probanden mit IGT und neu entdecktem Typ-2-Diabetes zeigten signifikant niedrigere Adiponektinwerte (NGT: 13,9 µg/ml; IGT 11,1 µg/ml; D. m.: 8,6 µg/ml; p = 0,041). Insulinresistenz (NGT: 2,6; IGT: 3,1; D. m.: 5,1; p < 0,0001) und Energieumsatz (NGT: 1428,9 kcal/24 h; IGT: 1577 kcal/24 h; D. m.: 1649 kcal/24 h; p: 0,031) waren signifikant höher bei den Probanden mit IGT und neu entdecktem Typ-2-Diabetes. Eine negative Korrelation wurde zwischen Adiponektin und Nüchternglukose ($r = -0,481$, $p < 0,0001$), ppGlukose ($r = -0,391$, $p = 0,003$), HbA_{1c} ($r = -0,377$, $p = 0,005$) Insulinresistenz ($r = -0,408$, $p = 0,015$) und TG ($r = -0,328$, $p = 0,019$) gefunden. Eine weitere negative Korrelation bestand zwischen Adiponektin und dem Energieumsatz ($r = -0,337$, $p = 0,011$). HDL-Chol korrelierte positiv zum Adiponektin ($r = 0,540$, $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung: Unsere Untersuchungen bestätigten einerseits die bekannte Beziehung zwischen Adiponektin und Insulinsensitivität, andererseits konnte eine negative Korrelation zum Energieumsatz gezeigt werden. Somit könnten niedrige Adiponektinspiegel zum erhöhten Grundumsatz bei IGT und Typ-2-Diabetes beitragen.

P-273**Die Insulinresistenz ist bei Personen mit gestörter Nüchternglukose und gestörter Glukosetoleranz nicht differenzierbar**

* Fischer S.⁽¹⁾, Julius U.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽²⁾, Metzler W.⁽²⁾, Schwanebeck U.⁽³⁾

⁽¹⁾ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum der TU, Bereich Endokrinologie/Stoffwechsel/Diabetes, Dresden, ⁽²⁾ Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer an der TU, Dresden, ⁽³⁾ Zentrum für Klinische Studien an der Medizinischen Fakultät der TU, Dresden

Fragestellung: Ziel der Untersuchung war es, die Insulinresistenz in den Vorstadien des Diabetes zu bestimmen.

Material und Methoden: In die Untersuchungen wurden 790 Personen aus Familien mit einem gehäuftem Vorkommen des Metabolischen Syndroms einbezogen. Wir führten nach einer 12-stündigen Nüchternperiode einen 75 g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit Bestimmung von Plasmaglukose und Insulin durch. Die Probanden wurden anhand der Ergebnisse des 75 g oGTT nach den ADA/WHO-Kriterien in die folgenden Gruppen eingeteilt: Normale Glukosetoleranz (NGT), gestörte Nüchternglukose (IFG), gestörte Glukosetoleranz (IGT) und Diabetes mellitus Typ 2 (DM2). Zur Beurteilung der Insulinresistenz wurde der HOMA-Wert nach Matthews berechnet. Die statistische Aufarbeitung erfolgte mittels ANOVA und multiplem Mittelwertvergleich.

Ergebnisse: 529 Personen (67,0 %) hatten eine NGT, 47 (5,9 %) eine IFG, 139 (17,6 %) eine IGT und 75 (9,5 %) einen bisher nicht bekannten Diabetes. Der BMI war nicht signifikant different zwischen IFG und IGT, in der NGT-Gruppe aber signifikant niedriger, bei Diabetikern signifikant höher als in den 3 anderen Gruppen (BMI: NGT 24,7, IFG 27,7, IGT 27,4, DM2 29,6 kg/m²). Die 4 Gruppen mit differenter Glukosetoleranz unterschieden sich signifikant in der Nüchternplasmaglukose und in der Plasmaglukose 120 Minuten nach Glukoseaufnahme. Im Nüchterninsulinspiegel fanden wir signifikante Differenzen zwischen der NGT-Gruppe und den 3 Gruppen mit pathologischer Glukosetoleranz (NGT 63,2, IFG 93,7, IGT 94,9, DM2 107,1 pmol/l). Die Insulinresistenz war signifikant different zwischen den Personen mit NGT und IFG, IGT sowie DM2, weiter zwischen IFG und DM2 sowie zwischen IGT und DM2 (HOMA: NGT 14,8, IFG 26,6, IGT 24,6, DM2 35,8 pmol x mmol).

Schlussfolgerung: Bei Personen aus Familien mit gehäuften Vorkommen des Metabolischen Syndroms lag in hohem Maße eine gestörte Glukosetoleranz vor. Wir fanden keine signifikanten Differenzen zwischen den Personen mit gestörter Nüchternglukose und gestörter Glukosetoleranz im BMI, in den Nüchterninsulinspiegeln und in der Insulinsensitivität.

P-274**Inflammation und Fettleber in verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz: die RIAD-Studie**

* Metzler W.⁽¹⁾, Henkel E.⁽¹⁾, Köhler C.⁽¹⁾, Schaper F.⁽¹⁾, Hanefeld M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ GWT, Zentrum für Klinische Studien, Dresden

Fragestellung: Die nicht alkoholische Fettleber (NFL) ist mit Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und Insulinresistenz (IR) verbunden. Die IR und T2DM korrelieren mit Markern einer chronischen Inflammation.

Läßt sich in verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz eine Beziehung zwischen der Leukozytenkonzentration (Leuko), als Entzündungsmarker, und der Alanin-Aminotransferase-Aktivität (ALAT), als Marker für eine Fettleber, nachweisen?

Material und Methoden: Im Rahmen der „Risk Factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes“ (RIAD)-Studie wurden 1001 Personen im Alter zwischen 40 und 70 Jahren untersucht. Ausschlusskriterien waren Alkoholabusus und Hepatitis in der Anamnese. Die Probanden erhielten einen oralen Glukose-Toleranztest (OGTT). Nach den Ergebnissen des 2-Stunden-Wertes für Plasmaglukose (pc-PG) erfolgte die Einteilung der Probanden in Quintilen. Die Leuko wurde mittels automatisierter Kammerzählung erhoben. Die ALAT-Bestimmung erfolgte standardisiert im kinetischen Test nach optimierten Bedingungen. Die IR wurde mittels HOMA-Modell berechnet.

Ergebnisse: Der Anstieg der pc-PG war in allen Gruppen mit der Zunahme des BMI, Taillenumfang und des Alters assoziiert ($p < 0,001$). Die Ergebnisse für Leuko betragen in den Quintilen 1–5 5,71 GPt/l ($\pm 1,50$), 5,80 GPt/l ($\pm 1,47$), 6,06 GPt/l ($\pm 1,55$), 6,04 GPt/l ($\pm 1,53$) und 6,67 GPt/l ($\pm 1,75$); $p < 0,001$. Für die ALAT waren die Werte 5,36 U/l ($\pm 10,98$), 6,03 U/l ($\pm 10,94$), 8,29 U/l ($\pm 11,76$), 10,98 U/l ($\pm 19,92$) und 13,05 U/l ($\pm 16,50$); $p < 0,001$. Auch nach Adjustierung für Alter, BMI und Alkoholkonsum korreliert ALAT mit Leuko ($p < 0,01$) und IR ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Bereits in prädiabetischen Stadien korreliert die ALAT sowohl mit der Leukozytenzahl als auch der IR. Unsere Untersuchungen sprechen für eine enge Assoziation zwischen Glukoseintoleranz, Insulinresistenz, „low grade inflammation“ und NFL.

P-275

Prädiktoren für eine Insulinresistenz bei chronischen Hämodialysepatienten mit und ohne Typ-2-Diabetes

*Bodlay G.⁽¹⁾, Biesenbach G.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Allg. Krankenhaus, 2. Medizinische Abteilung, Linz, Austria

Fragestellung: Ziel der Studie war, Prävalenz und Schweregrad einer Insulinresistenz sowie Prädiktoren für das Auftreten einer Insulinresistenz bei Dialysepatienten mit und ohne Diabetes festzustellen.

Methodik: 40 Hämodialysepatienten, davon 24 Patienten ohne Diabetes (Alter 58 + 14 Jahre, w:m = 7:17, BMI 24 + 1) und 16 Patienten mit Typ-2-Diabetes (60 + 13 Jahre, m:w = 9:7, BMI 24 + 2) wurden in die Studie aufgenommen. Gemessen wurden Nüchtern-Insulin, Nüchtern-Blutglukose (NBG) und C-Peptid, Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck und Kreatinin sowie Prävalenz der vaskulären Erkrankungen. Insulinresistenz wurde bestimmt durch den HOMA-Score (Insulin x NBG in mmol/l / 22,5). Die zwei Patientengruppen wurden unterteilt in Patienten mit (HOMA-IR score > 2,8) und ohne Insulinresistenz.

Ergebnisse: Bei den Nichtdiabetikern zeigten 5 Patienten (21 %) eine Insulinresistenz und bei den Diabetikern 13 Patienten (81 %, $p < 0,05$). Im Mittel betrug der HOMA-Index bei allen Diabetikern 6,4 + 4,1 versus 2,2 + 1,1 ($p < 0,01$) bei den Nichtdiabetikern. Die C-Peptidspiegel waren bei den Nichtdiabetikern

nur tendenziell höher (9,7 + 4,8 versus 8,1 + 4,7 ng/ml, NS). Die Triglyzeride waren bei den Diabetikern höher als bei den Nichtdiabetikern (254 + 150 versus 172 + 97 mg/dl, $p < 0,05$). Bei den Diabetikern mit Insulinresistenz höher (288 + 66 versus 210 + 66, $p < 0,01$) als ohne Resistenz und bei den Nichtdiabetikern mit Insulinresistenz ebenso höher als ohne (222 + 99 versus 155 + 75 mg/dl, $p < 0,05$). Die Cholesterinspiegel waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, ebenso der BMI und die Blutdruckwerte. Vaskuläre Erkrankungen waren bei den Diabetikern mit und ohne Insulinresistenz (38 versus 32 %, NS) häufiger als bei den Nichtdiabetikern (12 versus 8 %, NS).

Schlussfolgerung: Typ-2-Diabetiker zeigen häufiger und ausgeprägter eine Insulinresistenz als urämische Nichtdiabetiker. Die Triglyzeride sind ein Prädiktor für eine Insulinresistenz sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern, das basale C-Peptid nur bei Nichtdiabetikern. Vaskuläre Erkrankungen waren bei Insulinresistenz häufiger (NS).

P-276

Langfristig erhöhte Glukosespiegel aktivieren die natürliche Immunität in Synergie mit hypoxischen Bedingungen

*Kempkes N.⁽¹⁾, Rose B.⁽¹⁾, Herder C.⁽¹⁾, Martin S.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf

Fragestellung: Erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine treten schon vor Manifestation eines Typ-2-Diabetes auf und sind mit einem erhöhten Arterioskleroserisiko verbunden. Ziel dieses Forschungsprojektes war es, den direkten Einfluss von pathologisch erhöhten Glukosekonzentrationen und Hypoxie auf den Aktivierungszustand peripherer Immunzellen unter weitgehend physiologischen Bedingungen zu untersuchen.

Material und Methoden: Für die Aktivierung der Leukozyten wurde Vollblut von 12 gesunden Probanden mit Zellkulturmedium gemischt und mit Glukose (160–500 mg/dl) über einen Zeitraum von 2 bis 72 h stimuliert. Durch den Einsatz des Eisenchelators Desferroxamin (DFX) kann ein Sauerstoffmangel in der Zellkultur simuliert werden. Als Maß für die Immunaktivierung wurde das Zytokin IL-6 mittels hochsensitivem ELISA im Kulturüberstand bestimmt und zusätzlich bei allen Probanden eine Basisdiagnostik klinisch-chemischer Parameter durchgeführt.

Ergebnisse: Drei Probanden reagierten auf einen Glukosereiz (500 mg/dl) mit einer signifikanten Steigerung der IL-6-Freisetzung nach 72 h (Median 619,6 vs. 2,7 pg/ml; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse wurden durch mehrere Messungen bestätigt, wogegen eine Kurzzeitstimulation mit 500 mg/dl Glukose über 2 bzw. 24 Stunden und nachfolgender Inkubation mit 100 mg/dl Glukose bei keinem Probanden zu einer Zytokinfreisetzung führte. Eine Assoziation mit klinisch-chemischen Parametern sowie BMI, Geschlecht und Alter konnte nicht festgestellt werden. Die zusätzliche Simulation einer Hypoxie mittels DFX führte zu einer schnelleren und höheren IL-6 Produktion als bei erhöhten Glukosespiegeln allein.

Schlussfolgerung: Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass längerfristig erhöhte Glukosespiegel zu einer Aktivierung der inneren Immunität führen können. Treten gleichzeitig hypoxische Be-

dingungen auf, könnten erhöhte Glukosekonzentrationen zu einer zusätzlichen Verstärkung der Immunreaktion und zu einer Progression der Arteriosklerose führen.

P-277

Insulinresistenz und Präarteriosklerose in einer Kohorte junger Erwachsener in der Übergangsphase vom Adoleszenten zum Erwachsenen

* Konrad T.⁽¹⁾, Bär F.⁽¹⁾, Füllert S.⁽¹⁾, Volz D.⁽¹⁾, Karg S.⁽¹⁾, Schneider F.⁽²⁾, Marbs S.⁽¹⁾, Böhles H.⁽³⁾, Lübber G.⁽⁴⁾, Zuchhold H.-D.⁽⁵⁾, Vetter G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Stoffwechselforschung-Frankfurt, Akadem. Lehrinrichtung des Fachbereichs Medizin der J.W.Goethe-Universität, Frankfurt am Main, ⁽²⁾Institut für Stoffwechselforschung-Frankfurt, Akadem. Lehrinrichtung der Fachbereichs Medizin der J.W.Goethe-Universität, Datenmanagement/Statistik, Frankfurt am Main, ⁽³⁾Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin I der Universitätsklinik Frankfurt, Frankfurt am Main, ⁽⁴⁾Takeda Pharma, Aachen, ⁽⁵⁾Institut für Stoffwechselforschung-Frankfurt, Akadem. Lehrinrichtung der Fachbereichs Medizin der J.W.Goethe-Universität, Labor, Frankfurt am Main

Fragestellung: Physiologischerweise kommt es während der Pubertät zu Veränderungen der Insulinsensitivität. Die Präsenz der Insulinresistenz und deren Auswirkungen auf die Präarteriosklerose ist bei Personen im Übergang vom Jugendlichen zum Erwachsenen bisher nicht untersucht worden.

Material und Methoden: Unter Verwendung des Lebensstilfragebogens der EU-Risc Study (Diabetologia 2004, 1, 566–570) wurde der Lebensstil einer Kohorte von gesunden jungen Freiwilligen auf (n = 203; 20,4 ± 3,6 Jahre; 23,4 ± 3,53 kg × m²; Männer n = 86; Frauen n = 117) erfasst. Insulin und Glukosedaten des OGTT wurden verwendet, um die Insulinsensitivität (SI; AUC Insulin, Matsuda-Index) zu beurteilen. Die Endothelfunktion wurde durch die flussvermittelte Dilatation der A. brachialis gemessen (FMD). Die Intima-Media-Dicke (IMD) der Aorta (IMDa) und der A. carotis communis (ACC), des Bulbus (ACB) und der A. carotis interna wurden als Marker der Präarteriosklerose erfasst. Die NCEP III- Kriterien für die Definition des metabolischen Syndroms (MetS) bei Erwachsenen und bei Heranwachsenden wurden verwendet (MetSad; Circulation 2004, 110:2494–2497).

Ergebnisse: Der BMI war bei Männern höher (24,43 ± 3,47 vs. 22,36 ± 3,59 kg/m², p < 0.001). MetS und MetSad konnten bei 3 Männern und 3 Frauen nachgewiesen werden. Frauen hatten eine niedrigere SI als Männer (5,34 ± 2,36 vs. 6,02 ± 2,73 mg × dl⁻¹ × min⁻¹; p < 0,01). Die IMDa, IMD der ACC und der ACI waren höher bei Männern als bei Frauen (p < 0.05). Die SI Matsuda der 25. Perzentile war bei 20 männlichen und 27 weiblichen Probanden präsent. Die FMD war beeinträchtigt und die IMD der ACC und ACB war bei beiden Geschlechtern der 25. Perzentile des SI Matsuda höher. Der Lebensstil überwiegend schlanker Probanden mit niedriger SI zeichnete sich durch geringe sportliche Aktivität, erhöhten Konsum von Fast Food und Rauchen aus.

Schlussfolgerung: 23 % dieser jungen Probanden sind insulinresistent und haben bereits präatherosklerotische Veränderungen. Die Kriterien für MetS versagen bei der Identifizierung der Insulinresistenz und des atherogenen Risikoprofils junger Erwachsener.

P-278

Vorhersage eines gestörten Glukosestoffwechsels bei Frauen mit Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS)

* Möhlig M.⁽¹⁾, Flöter A.⁽²⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Ristow M.⁽¹⁾, Schill T.⁽³⁾, Schlösser H. W.⁽³⁾, Brabant G.⁽⁴⁾, Pfeiffer A. F. H.⁽¹⁾, Selbig J.⁽²⁾, Schöfl C.⁽⁵⁾

⁽¹⁾Charité Universitätsmedizin Berlin und DIFE Potsdam-Rehbrücke, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin und Abteilung Klinische Ernährung, Berlin und Nuthetal, ⁽²⁾Max Planck Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Golm, ⁽³⁾Abteilung für Reproduktion und Fertilität, Medizinische Hochschule, Hannover, ⁽⁴⁾Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule, Hannover, ⁽⁵⁾Charité Universitätsmedizin Berlin und Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin und Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Berlin und Hannover

Fragestellung: Das PCOS ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. PCOS-Patientinnen sollten daher auf einen gestörten Glukosemetabolismus hin untersucht werden. Ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) ist der sensitivste und zugleich diagnostische Test, dessen Durchführung jedoch zeitaufwendig ist. Eine Screeningmethode, die den Bedarf an OGTTs auf die PCOS-Frauen beschränkt, die am wahrscheinlichsten einen gestörten Glukosemetabolismus haben, wäre daher von klinischem Nutzen.

Material und Methoden: Bei 101 Frauen mit PCOS wurden Krankheits- und Familienanamnese, anthropometrische, zahlreiche Stoffwechsel- und endokrinologische Parameter erhoben. HOMA% S und HOMA% B wurden mit dem HOMA2-Programm berechnet. Aus HOMA% S und HOMA% B wurde die „HOMA-ratio“ ((100-HOMA-% S)/HOMA% B) kalkuliert, um in einem Parameter Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung abzubilden. Die Auswertung erfolgte mit dem Lernalgorithmus für Entscheidungsbäume „C4.5“. Die Ergebnisse wurden mittels 10-fach Kreuzvalidierung überprüft.

Ergebnisse: Alle 101 Frauen hatten eine normale Nüchternglukose. 22 hatten einen pathologischen OGTT. Auf dem gesamten Datensatz lieferte der Lernalgorithmus mit den Entscheidungsattributen „HOMA-ratio“ und „Alter“ den besten Entscheidungsbaum. „HOMA-ratio“ diskriminierte 31 Frauen mit normaler Glukoseregulation. „Alter“ trennte aus den verbliebenen Frauen nochmals 14 Frauen mit normaler Glukoseregulation. Somit konnten von den 101 Frauen 45 Frauen mit normaler Glukoseregulation identifiziert werden. In den verbliebenen 56 Frauen waren alle 22 Frauen mit gestörter Glukoseregulation. Die Signifikanz dieses Ergebnisses konnte durch Kreuzvalidierung bestätigt werden.

Schlussfolgerung: Mit ‚HOMA-ratio‘ und ‚Alter‘ war eine Diskriminierung der Kohorte in eine Subkohorte mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Glukoseregulationsstörung möglich. Kein anderer anamnestischer-, anthropometrischer- oder Serumparameter konnte besser diskriminieren als die „HOMA-ratio“. Ein solches Screening, das die Zahl der OGTTs auf fast die Hälfte reduziert, könnte daher klinisch einsetzbar sein.

P-279

Evaluierung effizienter und kostengünstiger Verfahren zur Bestimmung der Insulinresistenz und des Metabolischen Risikos bei Patientinnen mit Polyzystischem Ovarialsyndrom* Hahn S.⁽¹⁾, Tan S.⁽¹⁾, Mann K.⁽¹⁾, Janssen O. E.⁽¹⁾⁽¹⁾ Universitätsklinikum Essen, Klinik für Endokrinologie, Essen

Fragestellung: Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrine Erkrankung geschlechtsreifer Frauen. Zu den Veränderungen im klinischen Erscheinungsbild und der Infertilität rückt zunehmend bereits im jungen Alter die beim PCOS häufig vorhandene Insulinresistenz (IR) und das Metabolische Syndrom in den Vordergrund. Die bislang zur Verfügung stehenden Verfahren zur Bestimmung der Insulinresistenz sind in der täglichen Routine sehr aufwendig und kostenintensiv.

Material und Methoden: Wir haben daher den Standl Score, der in der klinischen Praxis einfach anwendbar ist, hinsichtlich seiner Aussagekraft bei 170 PCOS-Patientinnen (29,9 ± 6,3 Jahre) mittels Anamnese mit Erhebung der Konfektionsgröße, oralem Glukosetoleranztest zur Berechnung verschiedener IR-Indices (HOMA-, Matsuda-, Cederholm-, und Bennett-index) und Evaluierung anthropometrischer Parameter zur Definitionsstellung

eines Metabolischen Syndroms nach der Definition des National Cholesterol Education Program ATP III untersucht.

Ergebnisse: In unserem PCOS-Kollektiv lag bei zwei Drittel der Frauen bereits eine Insulinresistenz und bei einem Drittel ein Metabolisches Syndrom vor. Sowohl der Taillenumfang als auch der Standl Score korrelierten gut mit anderen Parametern der Insulinresistenz und des Metabolischen Syndroms. Bei Frauen mit einem Standl Score von 0 lagen die evaluierten IR-Parameter im Mittel im Normbereich und waren signifikant niedriger als bei Frauen mit einem Score zwischen 1 und 8. Die im Rahmen der Studie neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikerinnen hatten mindestens einen Score von 2.

Schlussfolgerung: Die Konfektionsgröße ist ein schnell zu erhebender und verlässlicher Parameter zur Evaluierung des metabolischen Risikos beim PCOS. Der Standl Score stellt eine einfache und valide Alternative zu aufwendigeren Messmethoden der Insulinresistenz auch im prä-diabetischen Stadium dar. Zusätzlich beinhaltet der Standl Score wesentliche Parameter des Metabolischen Syndroms, so dass zu dessen Diagnosestellung lediglich noch die Messung des HDL-Cholesterins und des Taillenumfangs notwendig ist.

Prävalenz des Diabetes, Prädiktion und Sport

P-280

Prävalenz des Metabolischen Syndroms in der älteren Bevölkerung in der Region Augsburg. KORA Survey 2000

* Rathmann W.⁽¹⁾, Haastert B.⁽¹⁾, Icks A.⁽¹⁾, Giani G.⁽¹⁾, Holle R.⁽²⁾, König W.⁽³⁾, Kolb H.⁽⁴⁾, Löwel H.⁽⁵⁾, Meisinger C.⁽⁵⁾

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

Fragestellung: Populationsbasierte Daten zur Prävalenz des Metabolischen Syndroms (MetSyn) (Definition nach WHO, National Cholesterol Education Program, NCEP bzw. European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR) in der älteren nichtdiabetischen Bevölkerung liegen für Deutschland bisher nicht vor.

Material und Methoden: Repräsentative Bevölkerungsstichprobe (KORA Survey 2000) in der Region Augsburg mit 624 Männern und 607 Frauen im Alter von 55 bis 74 Jahre ohne bekannten bzw. neu diagnostizierten Diabetes (OGTT) (1999–2001).

Ergebnisse: Ein MetSyn lag je nach Definition bei 18 % (EGIR), 21 % (NCEP) und 33 % (WHO) in der älteren weiblichen Bevölkerung vor. Bei Männern war die Prävalenzspanne noch größer (EGIR: 22 %, NCEP: 23 %, WHO: 43 %). Ein MetSyn lag übereinstimmend nach allen Definitionen nur bei 10 % der Frauen und 12 % der Männer vor. Die Übereinstimmung zwischen zwei Definitionen war insgesamt gering (Kappa: 0,4–0,5). In altersadjustierten multiplen linearen Regressionsmodellen zeigte die WHO-Definition eine stärkere Assoziation zum 2-Stunden-Blutzucker (OGTT) (z. B. Männer: β -Koeffizient (mmol/l): WHO: 2,01, $p < 0,001$; NCEP: 0,37, $p = 0,007$; EGIR: $-0,39$, $p = 0,079$) als die beiden anderen Kriterien. Obwohl alle MetSyn-Definitionen signifikant mit der Insulinsensitivität (HOMA) assoziiert waren, zeigten die EGIR-Kriterien einen stärkeren Zusammenhang ($p < 0,001$). Für die NCEP-Definition fanden sich höhere β -Koeffizienten für Triglyzeride und HDL-Cholesterin als bei den anderen MetSyn-Kriterien ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Prävalenz des MetSyn in der nichtdiabetischen 55–74jährigen Bevölkerung in Augsburg lag höher als in einer europäischen Metaanalyse (DECODE). Die drei Definitionen zur Diagnose (WHO, NCEP, EGIR) zeigten nur eine geringe Übereinstimmung. Die unterschiedlichen mit den Definitionen assoziierten phänotypischen Charakteristika spiegeln unterschiedliche Schwellenwerte und Gewichtungen der einzelnen metabolischen Teilkomponenten wider. Eine in prospektiven Studien evaluierte Definition des MetSyn ist dringend erforderlich.

P-281

Prävalenz des Metabolischen Syndroms und assoziierter Erkrankungen bei Typ-2-Diabetikern: die Diabetes-in-Germany-(DIG-) Studie

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

⁽¹⁾ GWT, Zentrum für Klinische Studien, Dresden

Fragestellung: Der Typ-2-Diabetes (T2DM) ist eng mit den Krankheiten des Metabolischen Syndroms assoziiert (MS). Nach Studien aus Skandinavien und den USA ist das MS ein schwerwiegender Risikofaktor für kardiovaskuläre Begleitkrankheiten des T2DM. DIG ist eine prospektive Studie zur Epidemiologie des MS als kardiovaskulärer Risikofaktor und der Qualität der Therapie des MS. In diesem Beitrag werden die Prävalenz des MS, von kardiovaskulären Begleitkrankheiten und ihre Assoziationen bei Erstuntersuchung dargestellt.

Material und Methoden: 4020 Typ-2-Diabetiker im Alter von 35 bis < 80 Jahren, unausgewählt, rekrutiert in 238 Praxen deutschlandweit. Erfasst wurden die Komponenten des MS nach den NCEPIII-Kriterien und die kardiovaskulären Begleitkrankheiten. Anstelle des Bauchumfanges wurde der Body mass index (BMI) für die Komponente Adipositas eingesetzt (BMI ≥ 30). Dyslipidämie wurde als 1 Komorbidität gewertet. Bei zwei zusätzlichen Erkrankungen wurde ein MS diagnostiziert. Als ‚harte‘ kardiovaskuläre Erkrankung galten Infarkt und Revaskularisation in der Anamnese.

Ergebnisse: Als Einzelkomponente lag in 49,8 % eine Adipositas, in 9,3 % niedriges HDL-Cholesterin, in 55,4 % Hypertriglyzeridämie und in 81,7 % eine Hypertonie nach NCEPIII Grenzwerten vor. Nach der Anamnese hatten 7,6 % einen Infarkt und 6,7 % eine koronare Revaskularisation. Nur 3,7 % hatten keine weitere Erkrankung, 22,1 % eine zweite, 37,0 % 2 weitere und 26,6 % 3 weitere MS-Krankheiten. Daraus errechnet sich eine Prävalenz des MS von 63,6 % (≥ 3 Komorbiditäten). Von 11 % der Teilnehmer liegen keine vollständigen Angaben vor.

Schlussfolgerung: Die DIG-Daten unter T2DM zeigen, dass Typ-2-Diabetiker in Deutschland vor allem mit Hypertonie, Hypertriglyzeridämie und Adipositas assoziiert sind, woraus eine hohe Prävalenz des MS resultiert. Damit assoziiert ist eine hohe kardiovaskuläre Morbidität.

P-282**Häufigkeit des Metabolischen Syndroms in verschiedenen Altersgruppen einer nicht-diabetischen Population – die Sankt-Georgen-Studie**

* Jacob F.⁽¹⁾, Probst J.⁽²⁾, Keulen L.⁽¹⁾, Balletshofer B.⁽³⁾, Wahl H. G.⁽⁴⁾, Winkler K.⁽⁵⁾, März W.⁽⁶⁾, Jacob S.⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Forum für Vaskuläre Medizin e. V., Königsfeld, ⁽²⁾ Allgemeinmediziner, Ärzteschaft Sankt Georgen, Sankt Georgen, ⁽³⁾ Universität, VI Med.Klinik, Tübingen, ⁽⁴⁾ Universität, Klinische Chemie, Marburg, ⁽⁵⁾ Universität, Klinische Chemie, Freiburg, ⁽⁶⁾ Universität, Klinische Chemie, Graz, ⁽⁷⁾ Albert Schweitzer Klinik, Vaskuläre Medizin, Königsfeld

Das Metabolische Syndrom (MS) ist mit einer erheblich erhöhten kardiovaskulären Gefährdung assoziiert. Präventive Maßnahmen sollten so früh wie möglich eingeleitet werden. Leider wird das Syndrom noch zu wenig im klinischen Alltag diagnostiziert, da häufig Risikofaktoren nur isoliert betrachtet werden.

Fragestellung: Derzeit gibt es wenige Daten zur Häufigkeit des MS in der nicht-diabetischen Allgemeinbevölkerung.

Material und Methoden: Die Sankt-Georgen-Studie ist eine gemeinsame Gesundheitsaktion der Ärzteschaft SG, der Albert Schweitzer Klinik, Königsfeld und der Universitäten Freiburg, Tübingen, Marburg und Graz. In einem Zeitraum von 12 Tagen wurden 671 nicht-diabetische Personen im Altersbereich zwischen 18 und 75 Jahren mit Hilfe eines umfangreichen Check-Ups (nach MMDS) untersucht. Als Grundlage der Auswertung wurden die Kriterien der ATP3 (NCEP) benutzt. Ab drei Punkten liegt demnach ein MS vor. In der vorliegenden Analyse wurden zunächst alle und dann die Population in ca. gleichgroße Alters-Bereiche unterteilt, um Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen zu beobachten.

Ergebnisse: Die Geschlechtsverteilung war in allen drei Gruppen gleich. In der Gesamtgruppe (Mittelwert: Alter: 52,6 Jahre, BMI 26,6 kg/m²) wiesen 26 % das MS auf. Während dieses in der jüngsten Gruppe (MW Alter: 34,8 J., BMI 25,3 kg/m²) bei 14,4 % vorlag, zeigten 28 % in der mittleren (Alter: 52,9 J., BMI 27,4 kg/m²) und 35 % in der ältesten Gruppe (Alter: 66,9 Jahre, BMI 27,2 kg/m²) das Muster des MS.

Schlussfolgerung: In dieser nicht-diabetischen Gruppe finden sich bei fast jedem 5. bereits ein MS; in der jüngeren Altersgruppe findet sich lediglich bei jedem 12., dagegen in der nächsten Gruppe (46–59) bereits bei jedem 4., und in der ältesten Gruppe bei jedem 3. ein MS. Der stärkste Anstieg der Häufigkeit des MS ist besonders bei den im Schnitt 52-Jährigen, verbunden mit einer deutlichen Zunahme des BMI und des Bauchumfangs – einer Gruppe, die nicht regelmäßig zu Präventionsmaßnahmen zum Arzt geht.

Angesichts der kardiovaskulären Gefährdung durch das MS sind umfangreiche Präventionsaktionen erforderlich.

P-283**Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der hausärztlichen Praxis**

* Keulen L.⁽¹⁾, Rücker C.⁽²⁾, Jacob F.⁽¹⁾, Probst J.⁽³⁾, Jacob S.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Forum für Vaskuläre Medizin e. V., Königsfeld, ⁽²⁾ Universität Tübingen, Innere Medizin, Tübingen, ⁽³⁾ Präventionsbeauftragter, Allgemeinmedizin, Sankt Georgen, ⁽⁴⁾ Albert Schweitzer Klinik, Forum für Vaskuläre Medizin e. V., Königsfeld

Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen häufig zusätzliche Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und vor allen Dingen Übergewicht auf. Das gleichzeitige Auftreten dieser Faktoren wird als metabolisches Syndrom (MS) bezeichnet und geht mit einer erheblich erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher. Daher erfordern diese diabetischen Patienten mit MS ein besonderes kardiovaskuläres Risikomanagement.

Fragestellung: Derzeit ist unklar, wie häufig das MS in der ärztlichen Praxis vorhanden ist.

Methodik: Im Zeitraum eines Quartals wurden von 10 hausärztlichen Praxen in der Stadt St. Georgen, Schwarzwald, alle Diabetiker erfasst, die in der Praxis vorsprachen. Abgefragt wurden sämtliche Parameter, die für die Definition des MS benötigt werden. Darüber hinaus wurden Informationen zur Medikation und Vorhandensein von Komplikationen erhoben. Zur Auswertung der Häufigkeit des MS wurden nur die Patienten einbezogen, bei denen eine komplette Dokumentation aller Faktoren vorhanden war.

Ergebnis: Es wurden 356 Patienten erfasst, zur Auswertung gelangten 196, da bei den anderen Fragebogen teilweise ein Parameter, der zur Definition des MS erforderlich ist, fehlte. Am häufigsten fehlten Informationen über Triglyceride (36 %), HDL-Cholesterin (30 %) und Hypertonie (20 %). In der zur Auswertung gelangten Gruppe wies 81 % der Untersuchten ein MS auf mit mindestens 3 Punkten. Lediglich 17,4 % wiesen 2 und 1,5 % wiesen nur 1 Risikopunkt für dieses Syndrom auf.

Diskussion: Bei 80 % der komplett dokumentierten Patienten lässt sich ein MS finden. Aufgrund der erheblich erhöhten Gefährdung ist demzufolge für die überwiegende Zahl der Patienten mit Diabetes ein breit gefächertes multimodales Risikofaktorenmanagement erforderlich. Es zeigt sich auch, dass die Dokumentation aller Risikofaktoren nicht immer vollständig ist, dadurch wird bei dem einen oder anderen Patienten die Konstellation des MS übersehen.

P-284**Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas und assoziierten Risikofaktoren bei Nicht-diabetischen Gesunden – die Sankt-Georgen-Studie**

* Probst J.⁽¹⁾, Keulen L.⁽²⁾, Jacob F.⁽²⁾, Winkler K.⁽³⁾, Wahl H. G.⁽⁴⁾, März W.⁽⁵⁾, Lippa M.⁽⁶⁾, Balletshofer B.⁽⁷⁾, Jacob S.⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Praxis für Allgemeinmedizin, Präventionsbeauftragter, Sankt Georgen, ⁽²⁾ Forum für Vaskuläre Medizin e. V., Königsfeld, ⁽³⁾ Universität, Klinische Chemie, Freiburg, ⁽⁴⁾ Universität, Klinische Chemie, Marburg, ⁽⁵⁾ Universität, Klinische Chemie, Graz, Österreich, ⁽⁶⁾ Universität, Marburg, ⁽⁷⁾ Universitätsklinik, IV. Innere Medizin, Tübingen, ⁽⁸⁾ Albert Schweitzer Klinik, Vaskuläre Medizin, Königsfeld

In der westlichen Welt nimmt die Zahl der Übergewichtigen deutlich zu; aufgrund der mit dem steigenden Körpergewicht assoziierten atherogenen Risikofaktoren – besonders durch das

Metabolische Syndrom (MS) ist zu befürchten, dass somit in Zukunft vermehrt kardiovaskuläre Erkrankungen zu erwarten sind. Derzeit gibt es wenige aktuelle Daten zur Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas in der Bevölkerung.

Methodik: Die Sankt-Georgen-Studie ist eine Gesundheitsaktion der Ärzteschaft SG, der Albert Schweitzer Klinik und der Universitäten Freiburg, Tübingen, Marburg und Graz. Im Rahmen der Gesundheitswochen wurde die nicht-diabetische Bevölkerung zwischen 18 und 75 Jahren zu einem kardiovaskulären Risiko-Check eingeladen. In einem Zeitraum von 12 Tagen wurden 671 nicht-diabetische Personen nach MMDS untersucht. Als Grundlage der Auswertung MS wurden die Kriterien der ATP3 (NCEP) benutzt ($MS \geq 3$). Die Gesamt-Population wurde in 3 Gewichts-Gruppen (nach WHO) unterteilt.

Ergebnisse: Annähernd 2/3 der Teilnehmer hatten einen BMI über 25 kg/m^2 , jeder 5. wies eine Adipositas auf. Bei 174 (26 %) in der Gesamtgruppe fand sich ein MS. In der Gruppe mit $BMI 18\text{--}25 \text{ kg/m}^2$ (ÜG) hatten 19(7 %), bei $BMI 25,1\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ 75 (27 %) und bei $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ 79 (61 %) ein MS.

Diskussion: Fast 2/3 der Untersuchten wiesen ÜG bzw. Adipositas auf. In der Gesamtgruppe findet sich bei fast jedem 5. bereits ein MS. Während die Normalgewichtigen eine sehr geringe Rate an MS hatten, stieg diese in den höheren BMI-Klassen deutlich an: Bei den Adipösen wies fast jeder 2. ein MS auf. Somit zeigt sich auch in dieser Population ein sehr enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten des MS und dem BMI. Angesichts der erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit MS ist ein langfristiges Gewichts-Management anzustreben.

P-285

Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Hypertonikern und Normotonikern

* Eckert S.⁽¹⁾, Vielhauer C.⁽¹⁾, Horstkotte D.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Kardiologische Klinik, Bad Oeynhausen

Fragestellung: Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus (DM) und pathologischer Glukosetoleranz versterben häufig an kardiovaskulären Folgeerkrankungen. Wir untersuchten prospektiv die Prävalenz gestörter Glukosestoffwechselstörungen bei Hypertonikern und Normotonikern mit Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK), die zur invasiven Diagnostik eingewiesen wurden.

Material und Methoden: Wir untersuchten den Glukosestoffwechsel bei 345 Patienten (Hypertoniker $n = 267$, Normotoniker $n = 78$). Klassifiziert wurde nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in: A: Bekannter DM nach Anamnese und Medikation, B: neu entdeckter DM, C: gestörte Glukosetoleranz (IGT), D: gestörte Nüchternglukose, E: normale Nüchternglukose. Bestimmt wurden: Nüchternblutglukose, HbA_{1c} , oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose (oGTT, Doppelbestimmung Nüchtern- und Zwei-Stunden-Wert), Fructosamin, BNP, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Hämoglobin, Leukozyten, Fibrinogen, CRP, Blutfette und Blutdruck (BD syst./diast.).

Ergebnisse: Hypertoniker haben häufiger einen gestörten Glukosestoffwechsel als Normotoniker. 91 Hypertoniker (34 %) und 15 Normotoniker (19 %) haben einen bekannten DM, bei 31 Hypertonikern (12 %) und 2 Normotonikern (3 %) wurde ein DM neu diagnostiziert. 35 % der Hypertoniker und 26 % der Normotoniker haben im oGGT eine IGT. 42 % der Hypertoniker und 62 % der Normotoniker haben einen normalen Glukosestoffwechsel. Signifikante Unterschiede bei Hypertonikern, Werte höher in A zu E: BDdiast., BNP, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Leukozyten, Fibrinogen, CRP, Triglyceride, Werte niedriger A zu E: Hämoglobin, HDL-Cholesterin, Werte niedriger D zu E: HDL-Cholesterin. Bei Normotonikern fanden sich signifikante Unterschiede nur in den Triglyceridwerten (A zu E).

Schlussfolgerung: Bei allen Hypertonikern sollte der Glukosestoffwechsel untersucht werden, um einen manifesten Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz nicht zu übersehen. Diabetiker mit Hypertonie weisen häufiger Risikofaktoren auf als Normotoniker.

P-286

Ein einfaches Instrument zur Berechnung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes Mellitus basierend auf der Acarbose-Meta-Analyse (MERIA)

Tuomilehto J.⁽¹⁾, Peltonen M.⁽¹⁾, Qiao Q.⁽¹⁾, * Hellmich M.⁽²⁾, Lehman W.⁽²⁾, Brückner A.⁽³⁾, Westermeier T.⁽⁴⁾, Evers T.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ National Public Health Institute, Diabetes and Genetic Epidemiology Unit, Department of Epidemiology and Health Promotion, Helsinki, ⁽²⁾ Universität Köln, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Köln, ⁽³⁾ Bayer Healthcare AG, Biometrie, Wuppertal, ⁽⁴⁾ Bayer Vital GmbH, Biometrie, Leverkusen, ⁽⁵⁾ Bayer Vital GmbH, Health Economics & Outcomes Research, Leverkusen

Fragestellung: Es existieren verschiedene Instrumente, um bei Patienten mit Diabetes Mellitus (DM) das individuelle Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung (CVD) zu berechnen. Ziel dieser Untersuchung war es, einen Risikoscore zu entwickeln, mit dem sowohl das CVD-Risiko bei Patienten mit DM berechnet, als auch die Reduktion dieses Risikos infolge einer Acarbose-Behandlung abgeschätzt werden kann.

Material und Methoden: Die MERIA-Studie zeigte, dass die Behandlung mit Acarbose bei Patienten mit DM die Häufigkeit einer CVD signifikant reduziert. Auf Basis der MERIA-Studien-daten wurde ein Cox-Regressionsmodell für die Zeit bis zum Beginn einer CVD entwickelt. Die finale Modellgleichung wurde mit Daten der DECODE-Studie extern validiert.

Ergebnisse: Für den CVD-Risikoscore wurden die Variablen Acarbose-Behandlung, Geschlecht, Alter, BMI, Dauer der Diabeteserkrankung, Nüchternglukose und Verhältnis von Lipoproteinen niedriger und hoher Dichte eingeschlossen. Ein zusammenfassendes Maß für die Diskriminationsleistung (mittlere Sensitivität oder Spezifität) ist die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC). Für den CVD-Risikoscore wurde ein AUC-Wert von 0,73 für die MERIA-Daten und von 0,77 für die DECODE-Daten berechnet.

Schlussfolgerung: Der entwickelte Risikoscore ist ein einfaches und validiertes Instrument, um das individuelle Risiko einer CVD bei Patienten mit DM zu berechnen. Die somit ermittelten Hochrisiko-Patienten eignen sich für entsprechende Präventi-

onsstrategien, wie z. B. eine Acarbose-Behandlung. Zusätzlich kann mittels des Risikoscores ermittelt werden, inwieweit sich das CVD-Risiko infolge der Behandlung mit Acarbose reduzieren lässt.

P-287

Ein einfaches Instrument zur Berechnung des Risikos eines Diabetes Mellitus oder kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz basierend auf der STOP-NIDDM-Studie

Tuomilehto J.⁽¹⁾, Peltonen M.⁽¹⁾, Qiao Q.⁽¹⁾, *Hellmich M.⁽²⁾, Lehmann W.⁽²⁾, Brückner A.⁽³⁾, Westermeier T.⁽⁴⁾, Evers T.⁽⁵⁾

⁽¹⁾National Public Health Institute, Diabetes and Genetic Epidemiology Unit, Department of Epidemiology and Health Promotion, Helsinki, ⁽²⁾Universität Köln, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Köln, ⁽³⁾Bayer Healthcare AG, Biometrie, Wuppertal, ⁽⁴⁾Bayer Vital GmbH, Biometrie, Leverkusen, ⁽⁵⁾Bayer Vital GmbH, Health Economics & Outcomes Research, Leverkusen

Fragestellung: Es existieren verschiedene Instrumente, um das individuelle Diabetesrisiko bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT) zu berechnen. Ziel dieser Untersuchung war es, zwei Risikoscores zur Berechnung des Risikos eines Diabetes Mellitus (DM) bzw. eines kardiovaskulären Ereignisses (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod) zu entwickeln. Zusätzlich sollten diese Scores die Risikoreduktion durch eine Acarbose-Behandlung abschätzen können.

Material und Methoden: Die STOP-NIDDM-Studie zeigte, dass die Behandlung mit Acarbose das Risiko, einen DM oder eine kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) zu entwickeln, bei IGT-Patienten signifikant reduzierte. Auf Basis der STOP-NIDDM-Studien wurden Cox-Regressionsmodelle für die Zeit bis zum Beginn eines DM bzw. einer CVD entwickelt. Die finalen Modellgleichungen wurden mit Daten der DECODE-Studie extern validiert.

Ergebnisse: Der DM-Risikoscore enthält die Variablen Acarbose-Behandlung, Geschlecht, Triglyzeride, Taillenumfang, Nüchtern-glukosewert, Körpergröße, CVD und diagnostizierter Bluthochdruck. Die für den CVD-Risikoscore ermittelten Variablen sind Acarbose-Behandlung, Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck sowie das Verhältnis von Triglyzerid- und HDL-Wert. Ein zusammenfassendes Maß für die Diskriminationsleistung (mittlere Sensitivität oder Spezifität) ist die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC). Für den DM- und CVD-Risikoscore wurden AUC-Werte von 0,64 bzw. 0,85 für die STOP-NIDDM-Population berechnet. Auch für die externe Validierung auf Basis der DECODE-Daten wurden hohe AUC-Werte ermittelt.

Schlussfolgerung: Die entwickelten Risikoscores sind einfache und validierte Instrumente, um das individuelle Risiko eines DM bzw. einer CVD zu berechnen. Die somit ermittelten Hochrisiko-Patienten eignen sich für entsprechende Präventionsstrategien, wie z. B. eine Acarbose-Behandlung. Zusätzlich kann mittels der Risikoscores ermittelt werden, inwieweit sich das DM- bzw. CVD-Risiko infolge der Behandlung mit Acarbose reduzieren lässt.

P-288

Prävention und Früherkennung des Typ-2-Diabetes durch den betriebsärztlichen Dienst: Eine bundesweite Studie an über 5000 Mitarbeitern von DaimlerChrysler

*Mayer D.⁽¹⁾, Pittwohn J.⁽²⁾, Oberstadt S.⁽²⁾, Schultheiß K.-H.⁽¹⁾, Harwerth A.⁽¹⁾, Häring H.-U.⁽³⁾, Matthaei S.⁽²⁾

⁽¹⁾DaimlerChrysler, Betriebsärztlicher Dienst, Sindelfingen, ⁽²⁾Diabetes-Zentrum Quakenbrück, Quakenbrück, ⁽³⁾Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, in Kooperation mit den betriebsärztlichen Diensten der DaimlerChrysler AG (DC) und unter wissenschaftlicher Betreuung, die Mitarbeiter (M) der bundesweiten DC-Standorte (ca. 140 000) systematisch und umfassend über die Risiken des Typ-2-Diabetes (T2D) aufzuklären, sowie die Prävention und Frühdiagnose von T2D und eingeschränkter Nüchtern-glukose (IFG) zu ermöglichen.

Material und Methoden: M an insgesamt 11 Standorten wurden unter dem Motto ‚T2D erkennen und richtig behandeln‘ über die Werkszeitung, das DC-Intranet, die Regelkommunikation und den Betriebsrat systematisch über T2D informiert. Teilnahme an der Studie wurde während der Arbeitszeit angeboten. Folgende Parameter wurden erhoben: Alter, Geschlecht, BMI, Taillenumfang (TU), familiäres Vorkommen von T2D, Bestimmung des Nüchtern-BZ (NBZ)(Ascensia Contour®, Bayer Health Care, Leverkusen).

Ergebnisse: 5032 M an 11 DC-Standorten nahmen an der Studie teil. Mittelwerte \pm SD: Alter: 41,8 \pm 9,8 Jahre; 19 % weiblich; BMI: 25,9 \pm 3,8 kg/m²; TU: 92,9 \pm 12,7 cm; familiäres Vorkommen von T2D: 27 %; NBZ (mg/dl): < 90: 68 % (Gruppe (G)1); \geq 90–99: 19 % (G2); \geq 100–125: 9,6 % (G3); \geq 126: 1,9 % (G4). Keine NBZ-Messung: 1,6 %. Vergleich von G1 mit G4 zeigte, dass NBZ-Anstieg assoziiert war mit Alter, TU und BMI.

Schlussfolgerung: In dem untersuchten, relativ jungen und nur diskret übergewichtigen Kollektiv, konnte bei etwa 30 % ein NBZ von \geq 90 mg/dl festgestellt werden, 10 % wiesen eine eingeschränkte Nüchtern-glukose (IFG, nach ADA-Def.) auf, 97 M (~2 %) hatten einen bisher unbekanntem T2D. Darüber hinaus sind die NBZ-Werte eher als falsch-niedrig zu beurteilen, da die M vor der Messung bereits im Mittel 2–3 h körperlich aktiv waren. Diese Ergebnisse zeigen, dass die problemorientierte betriebsärztliche Versorgung ein großes Potenzial zur Identifikation von Menschen mit grenzgradig erhöhtem NBZ, IFG und ‚frühem‘ T2D hat. Die prospektive Beobachtung der M wird Aussagen hinsichtlich der Effektivität der angebotenen Präventionsmaßnahmen ermöglichen.

P-289

Association of adiponectin receptor gene expression in human skeletal muscle with physical training and glucose metabolism

*Kralisch S.⁽¹⁾, Oberbach A.⁽¹⁾, Faßhauer M.⁽²⁾, Stumvoll M.⁽²⁾, Blüher M.⁽¹⁾

⁽¹⁾IZKF Leipzig, Universität Leipzig, Nachwuchsgruppe 3, Leipzig, ⁽²⁾Universität Leipzig, Medizinische Klinik III, Leipzig

The adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) are likely to mediate the insulin-sensitizing and other effects adiponectin in skeletal muscle. The aim of this study was to determine whether

AdipoR1 and/or AdipoR2 mRNA expression are modulated by exercise and parameters of glucose metabolism and insulin sensitivity. We therefore measured AdipoR1 and AdipoR2 gene expression in skeletal muscle from patients with type-2-diabetes (n=26), and individuals with impaired (n=71) and normal (n=46) glucose tolerance before and after 4 weeks (in 20 subjects per group) of intensive physical training. We demonstrate that AdipoR1 and AdipoR2 mRNA expression is related to parameters of glucose metabolism, including 2 hour OGTT glucose concentration, to insulin sensitivity as determined with euglycaemic-hyperinsulinemic clamp studies and to improved endurance capacity, as measured by maximal oxygen uptake and the workload corresponding to a lactate concentration. In addition, there was a significant up-regulation in gene expression of IL-6, GLUT4, PI3-kinase and others in parallel with improved endurance capacity. In conclusion, our data strongly indicate that adiponectin receptor expression in skeletal muscle is regulated by exercise. Moreover, AdipoR1 and R2 expression is associated with parameters of glucose metabolism and insulin sensitivity and could therefore contribute to the abnormalities in the insulin resistance syndrome.

P-290

Insulinäquivalente körperlicher Aktivitäten (IDE) im Tagesablauf bei Adoleszenten mit Typ-1-Diabetes

* Fischer U.⁽¹⁾, Staufenbiel S.⁽¹⁾, Ramirez C.⁽²⁾, Salzsieder E.⁽¹⁾, Heinke P.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Diabetes Gerhardts Katsch, Klin.Studien, Karlsruhe, ⁽²⁾Kinder-Rehazentrum, Diabetes, Putbus

Fragestellung: Vorausschauende Reduktion der Insulindosierung vor Sport mittels fitnessabhängiger IDE-Werte als patientenspezifische Größe.

Material und Methoden: Grundlage ist ein selbst entwickeltes Nomogramm „IDE vs. Leistung vs. Herzfrequenz (HF)“. 63 ICT-behandelte Typ-1-Diabetes-Pat. im Schulungsprogramm einer stationären Rehamaßnahme (Alter 13,2 ± SEM 0,3 J; DD 4,5 ± 0,4 J; HbA_{1c} 7,2 ± 0,2 %; BMI Percentile 71 ± 4); alters- und geschlechtsspezifische Fitnessidentifikation mit Ergometertest im aeroben Bereich (Laktatkontrollen mit Accusport) nach 3 Klassen (fit 1/gut; fit 2/durchschnittlich; fit 3/unzureichend); 24 h HF-Monitoring (Polar Vantage); nomogrammgestützte Bestimmung der körperlichen Leistung und zugehörigen IDE aus den HF-Kurven in 15-min Intervallen; Zuordnung zu simultan geführten Aktivitätsprotokollen nach 4 Gruppen (A: Wandern, Segeln, Bowling, Spiel im Freien, Körperhygiene und Hausarbeit; B: Sportspiele, Gymnastik, Fitnesstraining, Reiten; C: Radfahren, Joggen, Tanzen; D: Schwimmen im Meer).

Ergebnisse: IDE-Werte für fit 1 (n=10), fit 2 (n=41) und fit 3 (n=12) im Ergometertest: 4,3 ± 0,1, 2,7 ± 0,1 und 0,6 ± 0,1 IE/50 Wh (p < 0,01). IDE-Freisetzung im Tagesablauf bei Aktivitäten gemäß A 1,3 ± 0,3, 0,8 ± 0,1 und 0,2 ± 0,1 IE/h; gemäß B 2,0 ± 0,1, 1,5 ± 0,3 und 0,2 ± 0,1 IE/h; gemäß C 3,4 ± 0,5, 2,1 ± 0,3 und 0,3 ± 0,1 IE/h; gemäß D 3,2 ± 0,7, 2,2 ± 0,5 und 0,1 ± 0,1 IE/h. Die Befunde unterscheiden sich nicht nach Alter und Geschlecht, und sie sind nach 1 Jahr reproduzierbar. Die durchschnittliche IDE-Summe für alle Pat. beträgt 11,4 ± 1,3 IE/d (entspricht 30 ± 4 % der verabfolgten Insulindosen).

Schlussfolgerung: Die nomogrammgestützte IDE-Ermittlung auf Grund von HF-Monitoring gibt bei Berücksichtigung von Glykämie und KH-Aufnahme brauchbare Richtwerte für die Reduktion der Kurzzeitinsulindosierung vor körperlichen Aktivitäten. Anwendungsempfehlungen müssen in Zuordnung zum Fitnesszustand erfolgen. Die Vorgehensweise eignet sich zur Einbeziehung in ein Schulungsmodul.

P-291

Beobachtungsstudie zur komplexen Bewegungstherapie mit Dynamik des Apo-Index bei Diabetes Typ 2 nach Altersgruppen

* Kothe K.⁽¹⁾, Ullmann K.⁽²⁾

⁽¹⁾Fachklinik Feldberg GmbH, Kardiologie, Feldberger Seenlandschaft, ⁽²⁾Fachklinik Feldberg GmbH, Sporttherapie, Feldberger Seenlandschaft

Fragestellung: Trotz erfolgreicher LDL-Senkung ist bei ungünstiger HDL-Konstellation noch von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko auszugehen. Dies gilt insbesondere bei zusätzlich bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, wie dem Diabetes mellitus. Unklar ist in diesem Zusammenhang u. a. die Bedeutung einer komplexen Bewegungstherapie im Rahmen eines strukturierten Schulungs- und Therapieprogrammes auf die Dynamik des Apo-Lipoprotein-Index (Apo A1 und Apo B).

Methodik: 106 männliche Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und stabilem BZ-Tagesprofil nahmen über 3 Wochen an einer komplexen Bewegungstherapie (BT) nach Altersgruppen A (< 55 J.) und B (> 55 J.) teil.

Optimale BT ≥ 2000 Kcal-Verbrauch/Woche durch Addition der absolvierten Elemente/ BT;

Moderate BT ≥ 2000 Kcal-Verbrauch/Woche durch Addition der absolvierten Elemente /BT.

Ergebnisse: Die Patienten mit optimaler BT hatten einen Kcal-Verbrauch/ Woche von SD 3970 ± 255 zu moderater BT mit nur SD 1995 ± 159.

Bei optimaler BT wurde eine signifikante HDL-Zunahme in den Zielbereich auf 1,5 (p < 0.001) beobachtet. Ein nur moderater BT ergab keine signifikanten Veränderungen. Analog kam es zu einem signifikanten Anstieg des Apo-Indexes von 0,73 auf 1,1 (p < 0.001) unter optimaler BT, während bei moderater BT keine Änderung zu beobachtet war.

Dies trifft sowohl auf die Patienten mit pathologischem HbA_{1c}-Ausgangswert (> 8 %), im Therapiebereich (8–6,5 %) sowie auf die Altersgruppen A und B zu.

Schlussfolgerung: Nur eine komplexe Bewegungstherapie von 3 Wochen und individuell optimalem Kcal-Verbrauch/Woche ist demnach mit einer Normalisierung des Apo-Indexes bei Patienten-Diabetes Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko assoziiert, wobei der wöchentliche Kilokalorienverbrauch durch Bewegung bei 4000 kcal lag. Sowohl die männlichen Patienten unter 55 Jahre wie auch über 55 Jahre zeigten eine vergleichbare metabolisch effektive Anpassung. Dies könnte als Hinweis auf die metabolische Effizienz des komplexen Schulungs- und Therapieprogrammes gewertet werden.

Diab. Fußsyndrom II

P-292

Prävalenz des diabetischen Fußsyndroms im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK 2002–2004

* Müller U. A.⁽¹⁾, Lindloh C.⁽¹⁾, Hagen F.⁽¹⁾, Tschauer T.⁽²⁾, Otto R.⁽³⁾, Hartmann P.⁽²⁾
⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾ Deutsche BKK, Wolfsburg, ⁽³⁾ Diabetesschwerpunktpraxis, Wolfsburg

Fragestellung: Wie hoch ist die Prävalenz des diabetischen Fußsyndroms und die Lokalisation der Läsionen bei Versicherten der Deutschen BKK?

Material und Methoden: Im Rahmen des Diabetes-TÜV der Deutschen BKK wurden in 351 Arztpraxen 2002–2004 bei 5579 Patienten (Alter 65,2 J; Frauen 44 %, Zeit seit Diabetesdiagnose 8,8 J; HbA_{1c} 6,6 %; BMI 29,6 kg/qm; Insulintherapie 31,9 %) detaillierte Angaben über den Fußstatus seitengetreunt erfaßt und die Lokalisation graphisch festgehalten.

Ergebnisse: Die Dokumentationsqualität war sehr gut. Nur 1 % der erfaßten Patienten hatten unvollständige Angaben. 161 Patienten (2,9 % der Gesamtgruppe) hatten ein diabetisches Fußsyndrom (mindestens einer der folgenden Befunde an einer unteren Extremität: Ulkus/Gangrän, Z. n. Ulkus/Gangrän, Amputation). Pathologische Befunde (rechts und/oder links): Polyneuropathie 9,3 % (Semmes-Weinstein Monofilament), Fußpulse nicht tastbar (A. dorsalis pedis 12,3 %, A. tibialis posterior 14,7 %), Schwielen 34,8 %, Hautmykosen 7,4 %, Nagelmykose 34,4 %, eingewachsene Nägel 7,3 %. Es bestanden bei 49 Patienten (0,9 %) aktuell ein Ulkus/Gangrän (re. 0,5 %; li. 0,5 %), bei 55 Patienten (1 %) Z. n. Ulkus/Gangrän (re. 0,5 %; li. 0,5 %) und bei 83 Patienten (1,5 %) nichttraumatische Amputationen der unteren Extremitäten (re. 0,8 %; li. 0,7 %) mit folgenden Amputationshöhen (% re/% li): eine Zehe 0,3/0; mehrere Zehen 0,1/0,1; alle Zehen 0,1/0; Vorfuß 0/0,1; unter Knie 0,1/0,1; über Knie 0,2/0,1; sonstige 0,1/0,1.

Schlussfolgerung: Die Vollständigkeit und Dokumentation der Fußuntersuchung im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK war hervorragend. Die Häufigkeit des diabetischen Fußsyndroms (aktuelles Ulkus/Gangrän und/oder Z. n. Ulkus/Gangrän und/oder Amputation) ist geringer als in vergleichbaren Untersuchungen. Die Prävalenz der pathologischen Veränderungen war für rechte und linke Extremität nicht verschieden. Eine seitendifferente Dokumentation scheint deshalb künftig unnötig.

P-293

Risikofaktoren für die Entwicklung von Rezidivulzera bei Patienten mit Diabetischem Fußsyndrom ein halbes Jahr nach Indexulcus

* Lindloh C.⁽¹⁾, Hagen F.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Fragestellung: Der wichtigste Risikofaktor für Fußulzera bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist die periph. diabet. Neuropathie. Bei einem Teil der Patienten einer Fußambulanz kommt es trotz optimaler Schulung und Versorgung zu Ulkusrezidiven. Weisen diese Patienten ein Risikoprofil auf, das sie von Patienten ohne Rezidive unterscheidet?

Material und Methoden: Bei 109 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und periph. diabet. Neuropathie (NSS und NDS nach Young et al.) einer Fußambulanz (59 Patienten mit ≥ 1 Fußulkus (U) und 50 Patienten ohne Fußulkus (K)) wurde untersucht: Stadium der diabetischen Retino- und Nephropathie; Makroangiopathie (pAVK, KHK, Myokardinfarkt, Apoplex); diabet. Neuro-Osteoarthropathie (DNOAP).

Ergebnisse: Die Gruppen (U vs. K) zeigten keine sign. Unterschiede hinsichtlich Alter ($65,1 \pm 8,9$ vs. $65,9 \pm 9,5$ Jahre), Zeit seit Diabetesdiagnose ($16,5 \pm 9,1$ vs. $16,6 \pm 6,8$ Jahre) und BMI ($31,6 \pm 4,9$ vs. $32,3 \pm 5,3$ kg/qm). Das HbA_{1c} von U war sign. niedriger als das von K ($7,4 \pm 1,3$ % vs. $7,8 \pm 1,0$ %, $p = 0,023$). Zwischen den Gruppen bestand ein sign. Unterschied bezüglich des NDS (10 [4–10] vs. 8 [3–10], $p = 0,034$), aber nicht des NSS (5 [0–9] vs. 5 [0–9], $p = 0,282$). Bezüglich der Stadien von Retino- und Nephropathie sowie der Prävalenz der Makroangiopathie insgesamt bestanden keine sign. Unterschiede. Bei der pAVK bestand ein Trend zu einem höheren Anteil in der Gruppe U (53 vs. 34 % mit pAVK, $p = 0,056$). Die Prävalenz der DNOAP (15 vs. 0 %, $p = 0,004$) und der Amputationen (31 vs. 0 %, $p < 0,001$) war in U sign. höher. Bei Nachuntersuchung nach $\frac{1}{2}$ Jahr war bei sign. mehr Patienten der Gruppe U ein neues Ulkus aufgetreten (36 vs. 4 %, $p < 0,001$). Die neu aufgetretenen Ulzera zeigten folgende Stadien: Wagner 1 (91 %), davon Armstrong A (33,5 %), B (19 %), C (33,5 %), D (14 %); Wagner 2 (9 %), davon Armstrong D (100 %).

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit Fußulzera besteht ein höherer Schweregrad der Neuropathie und eine höhere Prävalenz von pAVK, DNOAP und Amputationen in der Anamnese. Diese Patienten haben nach einem halben Jahr häufiger Rezidivulzera.

P-294**Todesursachen bei Patienten mit DFS*** Hochlenert D.⁽¹⁾, Engels G.⁽²⁾, Hinzmann S.⁽³⁾⁽¹⁾ Schwerpunktpraxis, Köln, ⁽²⁾ Chirurgische Praxis, Köln, ⁽³⁾ Marienkrankenhaus, Innere Abteilung, Bergisch Gladbach

Fragestellung: Steht der Tod von Patienten, die während der Behandlung des DFS versterben, in ursächlichem Zusammenhang mit dem Fußsyndrom?

Material und Methoden: Das Netzwerk Diabetischer Fuß Köln und Umgebung (Details unter www.fussnetz-koeln.de) führt eine prospektive Evaluation der Ergebnisqualität durch. Das Behandlungsende ist der belastungsstabile Wundverschluss, im Fall einer Amputation mindestens 6 Wochen danach. An diese Auswertung wurde eine retrospektive Analyse der verstorbenen Fälle angeschlossen.

Ergebnisse: Im Zeitraum zwischen dem 1.4. 2003 und dem 31.3. 2004 wurden 516 Fälle bei 471 Patienten von 9 ambulanten Hauptbehandlern begonnen. Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 30.9. 2004. 479 Behandlungen erfolgten bei chronischen Wunden, 9 bei reiner DNOAP und 22 wegen Koinzidenz beider Situationen. 6 (1,1 %) wurden vor Ablauf von 6 Monaten als ‚lost to follow up‘ eingestuft und aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen, 34 (6,7 %) verstarben. Im Mittel waren die Patienten 68,3 Jahre alt (SD 10,5), 5,6 % dialysierten und in 26 % der Wunden bestand ein Wagnerstadium > 2, 11 (2,16 %) mußten majoramputiert werden.

Die Verstorbenen waren im Mittel 74,6 Jahre alt (SD 9,3), 17 % dialysierten und in 74 % der Wunden bestand ein Wagnerstadium > 2, 9 (26,5 %) wurden majoramputiert.

Bei 28 Fällen lagen kardiovaskuläre Todesursachen vor (16 Herzinsuffizienz/Lungenödem, 6 apoplektischer Insult; 2 Herzinfarkt; 4 plötzlicher Herztod), bei 3 ein Malignom (2 x Pancreas-CA, 1 x Bronchial-CA), bei 3 eine Sepsis. Bei 6 Fällen (17 %) wurde ein ursächlicher Zusammenhang mit dem DFS gesehen.

Schlussfolgerung: Das Diabetische Fußsyndrom ist ein Marker fortgeschrittener Erkrankungen. Ein ursächlicher Zusammenhang mit dem DFS ist mit einem Sechstel selten. Die Mortalität der Majoramputation ist hoch, auch wenn oft kein direkter Zusammenhang zum DFS zu erkennen ist.

P-295**Das bundesweite Schulungsprogramm für Orthopädie-Schuhmacher und -Techniker zur Primär- und Sekundärprävention des diabetischen Fußes*** Bischof F.⁽¹⁾, Meyerhoff C.⁽¹⁾, Kron M.⁽²⁾⁽¹⁾ Health Management Consulting, Langenau, ⁽²⁾ Universität Ulm, Biometrie und Medizinische Dokumentation, Ulm

Eines der Ziele der St.-Vincent-Deklaration war es, die Amputationsraten bei Diabetikern um die Hälfte zu senken. Derzeit sind in Deutschland ca. 120 000 von 4 Mio. Diabetikern von Amputation oder offenem Ulcus betroffen. In Deutschland gibt es ca. 2400 Orthopädie-Schuhmacherbetriebe, die zum großen Teil auch eine Fußpflege angegliedert haben, und ebensoviele Orthopädietechnikerbetriebe und Sanitätshäuser. In unserem zusammen mit der Innung für Orthopädie-Schuhtechnik durch-

geführten bundesweiten Schulungsprogramm soll den Orthopädie-Schuhmachern/-Technikern das notwendige Grundlagenwissen über Ätiologie und Pathophysiologie des diabetischen Fußes vermittelt werden. Ein besonderes Schwergewicht wird hierbei auf die Rolle der Neuropathie und der Angiopathie beim Zusammentreffen mit vorbestehenden Fußdeformitäten, Verletzungen und Infektionen gelegt. Kenntnisse über einfache diagnostische Methoden zum Abschätzen der Gefährdung (spezielle Anamnese, Inspektion, Pulsstatus, Ratschow-Test, Wattebauschtest, Stimmgabeltest), Prinzipien der Therapie und Vorbeugung, Maßnahmen und Risiken bei der Fußpflege, Leitlinien zur Patientenschulung und -motivation sowie praktische Fertigkeiten in Bezug auf Hygiene und Verbandlehre werden in einem Wochenendkurs erworben. Das Bestehen einer schriftlichen Prüfung und die Teilnahme an weiteren Kursen mit praktischen Übungen zur Materialkunde und Schuhherstellung in speziellen Lehrwerkstätten der Innung für Orthopädie-Schuhtechnik sind die Grundlagen für die Abrechenbarkeit mit den Krankenkassen. Seit der Einführung dieses Schulungskurses (1/1995–12/2004) haben bereits 3519 Orthopädie-Schuhmachermeister/-Techniker an 82 Schulungen teilgenommen. Außerdem wurde dieser Fortbildungskurs in die Meisterschulen integriert. Derzeit läuft ein Programm zur Qualitätssicherung und Evaluation dieser Schulungsmaßnahmen. Dabei sollen die Umsetzung der gelernten Kenntnisse und Fertigkeiten in den einzelnen Betrieben, der Vorteil für die Patienten, die Entwicklung der Amputationshäufigkeit und der volkswirtschaftliche Nutzen untersucht werden.

P-296**Veränderung von Hautfettgehalt und Hautfeuchtigkeit unter der Anwendung von Callusan-Extra® Creme-schaum*** Zink K.⁽¹⁾, Helebrant B.⁽¹⁾, Greppmayr A.⁽²⁾, Hermanns N.⁽³⁾, Haak T.⁽¹⁾⁽¹⁾ Diabetes Klinik Mergentheim, Bad Mergentheim, ⁽²⁾ Greppmayr Footcare, Neuried,⁽³⁾ Diabetes Akademie Bad Mergentheim, Bad Mergentheim

Fragestellung: Welche Effekte werden durch die topische Applikation eines harnstoffhaltigen Cremeschaums auf die Haut erzielt. Zielparame-ter: Feuchtigkeitsgehalt, Hautfettgehalt, Rau- higkeit, Juckreiz, Trockenheit, Schuppigkeit, Risse und Hornhautbildung.

Material und Methoden: Einschluß von 40 Pat. mit PNP und trockenen Füßen. Verlaufsbeobachtung über 6 Wochen (Wo) mit randomisierter Auswahl des mit Cremeschaum zu behandelnden Fußes, Vgl. gegen die Nichtbehandlung, Hautfett- und -feuchtigkeitsbestimmung mit dem Sebumeter/Corneometer, übrige Pa-rameter über Patientenfragebogen mit Selbsteinschätzung.

Ergebnisse: Nichtsignifikante Zunahme des Hautfettgehaltes (in µg Sebum/cm²) Haut von 0,84 ± 1,77 auf 1,06 ± 1,46 (p=0,44) n. 3 Wo und 2,56 ± 4,82 (p=0,36) n. 6 Wo. Signifi- kante Zunahme der Hautfeuchte (dimensionslos) von 32,2 ± 8,2 auf 44,89 ± 14,4 (p=0,002) n. 3 Wo und 42,26 ± 14,42 (p=0,023) n. 6 Wo. Der Anteil der Pat., die ihre Haut des be- handelten Fußes als trocken beurteilten, fiel von zu Beginn 75 % auf 18 % nach 3 Wo und auf 8 % nach 6 Wo ab. Der Hautzu- stand Rauigkeit wurde beim Einschluss von 5 % der Pat. als „gar nicht vorhanden“ empfunden, 65 % als „wenig“, 20 % als „moderat“ und 10 % als „viel“. Nach 6 Wo bezeichneten 61 % der Pat. ihren behandelten Fuß als „gar nicht mehr“ rau, 36 %

als „wenig“ und 3 % als „moderat“. Der Hautzustand Schuppigkeit wurde von den Pat. beim Einschluss von 28 % als ‚nicht vorhanden‘ bezeichnet, von 60 % als ‚wenig‘ vorhanden, 8 % als ‚moderat‘ vorhanden und 5 % als ‚stark‘ vorhanden bezeichnet. Nach 3 Wo war der Anteil der Pat. die ihren Fuß als ‚gar nicht‘ mehr schuppig bezeichneten auf 71 % angestiegen, 23 % bezeichneten ihn als ‚wenig‘ schuppig und 6 % als ‚moderat‘, kein Pat. mehr als ‚stark‘. Nach 6 Wo lagen die entsprechenden Angaben bei 73 %, 24 % und 3 %. Die anderen abgefragten Parameter wie Risse und Hornhautbildung verbesserten sich ebenfalls.

Schlussfolgerung: Der Callusan-Extra® Cremeschaum erfüllt die Kriterien eines modernen Pflegeproduktes, indem es die die Hautfeuchtigkeit erhöht ohne zu schmieren.

P-297

Entwicklung und Überprüfung des neu entwickelten Fragebogens ‚Frankfurter Aktivitätenkatalog der Selbstpflege – Prävention Diabetisches Fußsyndrom (Kurzform: FAS-PräDiFuß)‘

* Schmidt S.⁽¹⁾, Karl M.⁽¹⁾, Kömer R.⁽¹⁾, Mayer H.⁽²⁾, Panfil E.-M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Hessisches Institut für Pflegewissenschaft, Frankfurt/Main, ⁽²⁾Institut für Pflegewissenschaft, Universität Witten/Herdecke, Witten

Fragestellung: Eine erfolgreiche Prävention des Diabetischen Fußes kann nur mit Mitarbeit des Patienten erreicht werden. Basis für Interventionen ist das Wissen über die von den Betroffenen durchgeführte Selbstpflege. Derzeit liegen keine ausreichend validen und reliablen Instrumente zur gezielten Erfassung von entsprechenden Selbstpflegedefiziten vor. Ziel des Projektes ist deswegen die Entwicklung eines standardisierten Instrumentes zur Erfassung der Selbstpflegefähigkeiten.

Material und Methoden: Die inhaltliche Entwicklung des Instrumentes erfolgte anhand einer evidenzbasierten Literaturstudie und einer Befragung von 17 Typ-I- und Typ-II-Diabetikern mit mindestens 10jähriger Diabeteserfahrung zu den von ihnen ausgeübten fußbezogenen Tätigkeiten. Anschließend wurde die Validität (n=10), Feasibility (n=9) und Interne Konsistenz (n=230) bestimmt.

Ergebnisse: Auf Basis der insgesamt 367 identifizierten Selbstpflegefähigkeiten wurde das Rohinstrument des ‚Frankfurter Aktivitätenkatalog FAS-PräDiFuß‘ mit 88 Aussagen zu folgenden Kategorien entwickelt: Fußpflege, Nagelpflege, Fußinspektion/-kontrolle, Schuhe, Strümpfe, Umgang mit Hautphänomenen an den Füßen und Verhütung von Verletzungen. Erfragt werden alltägliche ‚Gewohnheiten‘ der betroffenen Diabetiker. Die befragten Experten bestätigten die Gültigkeit des Konzeptes, die Feasibility wurde als gut beurteilt. Derzeit wird die Interne Konsistenz getestet, Ergebnisse werden im Frühjahr 2005 vorliegen.

Schlussfolgerung: Der Fragebogen FAS-PräDiFuß ist auf Basis der derzeitigen Auswertungen ein valides Instrument für die Praxis. Die noch umfangreiche Itemzahl kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse der Internen Konsistenz auf die wesentlichen Items verkürzt werden. Dies ermöglicht die Nutzung eines reliablen und praktikablen standardisierten Instrumentes.

P-298

Prozeß- und Ergebnisqualität der Fußbehandlungseinrichtungen im Rahmen der Folgezertifizierungsverfahren innerhalb der AG Fuß Rheinland-Pfalz/Saarland in der ADE

* Brunk-Loch S.⁽¹⁾, Hinck V.⁽²⁾, Maxeiner S.⁽³⁾, Tönges J.⁽⁴⁾

⁽¹⁾DSPP, für die ADE, Idar-Oberstein, ⁽²⁾DSPP, für die ADE, Landau, ⁽³⁾DSPP, für die ADE, Bosenheim, ⁽⁴⁾Cusanus Krankenhaus, für die ADE, Bernkastel-Kues

Fragestellung: Ziel der Zertifizierung von Fußbehandlungseinrichtungen ist die Verbesserung der Prozeß- und Ergebnisqualität. Welchen Beitrag können diese tatsächlich leisten? Welche Schlüsse läßt die aktuelle Auswertung der Rezertifizierungsdaten der anerkannten Fußbehandlungseinrichtungen in der ADE zu?

Material und Methoden: Gemäß den Qualitätskriterien der AG Fuß/ADE für Fußbehandlungseinrichtungen (Aachen 2001) erfolgte 2004 die Rezertifizierung von 12 ambulanten bzw. stationären Zentren. Neben dem Ergebnisdokumentationsbogen wurde der Untersuchungsbogen der AG Fuß DDG verlangt, zusätzlich die Fallvorstellung vor der Gruppe und die Bildverlaufsdokumentation. 360 Patienten wurden dokumentiert und klassifiziert.

Ergebnisse: Von den 360 Pat. hatten 36 einen Charcot (12 akute, 24 chronische), 11 hatten zusätzlich ein Ulcus.

Von den 335 Ulcuspatienten hatten 134 eine PAVK, davon 91 mit Infektion, in der Nicht-PAVK-Gruppe waren es 118. Wagner 1 war mit 145 Fällen am häufigsten vertreten, gefolgt von Wagner 2 und 3 etwa gleichhäufig (83 bzw. 84), Stadium 4 und 5 (22 bzw. 1) eher selten. Durch die Ergänzung mit Bildverläufen und Fallvorstellungen wurden Probleme bei der Klassifikation offensichtlich. Ungenaue Itemdefinitionen (z. B. Frage Amputationen) führten zu Fehlinterpretationen und Unverwertbarkeit der Daten.

Schlussfolgerung: Durch die Darstellung der Behandlungsverläufe sowohl als Bild, Fallvorstellung und in Ergebnistabellen, konnten wesentliche Einblicke in die Prozeßqualität gewonnen werden. Selbst für erfahrene Fußzentren ist die Klassifikation nach Wagner/Armstrong bzw. Sanders/Levin oft nicht eindeutig. Das Zusammenfügen von klinischem Befund und Röntgenbild würde die Charcotklassifikation optimieren. Der Zwang zur Klassifikation und die Falldiskussion innerhalb der Gruppe kann die Validität der Ergebnisse verbessern. Der relativ geringe Anteil an Armstrong-C-Patienten ist möglicherweise ein Erfassungsproblem, die nichtinvasive Gefäßdiagnostik sollte ausgeweitet werden. Zertifizierungsverfahren mit hoher Transparenz sind wertvoll zur Weiterentwicklung der Fußbehandlungsqualität.

P-299

Fußmykosen bei Diabetes mellitus – Ergebnisse des FussChecks anlässlich eines großen regionalen Diabetikertages

* Eckhard M.⁽¹⁾, Lengler A.⁽¹⁾, Liersch J.⁽¹⁾, Ulbricht H.⁽²⁾, Nietsch K.⁽²⁾, Bretzel R.⁽¹⁾, Mayer P.⁽³⁾

⁽¹⁾Universitätsklinikum, Med. Klinik u. Poliklinik III, Giessen, ⁽²⁾Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH, Dermatologie, Bad Soden, ⁽³⁾Universitätsklinikum, Zentrum f. Dermatologie und Andrologie, Giessen

Fragestellung: Veränderungen im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie können u. a. eine verminderte pedale Sudomotorik

rik beinhalten, die zu einer gestörten Trophik der Haut beitragen und mit einer erhöhten Rate an Fußpilzinfektionen einhergehen kann. Zur Prävalenz von Fuß-Mykosen bei Diabetikern existieren nur wenige Daten, Zusammenhänge mit dem Ausprägungsgrad einer diabetischen Neuropathie sind bisher kaum untersucht.

Material und Methoden: Es nahmen 172 Teilnehmer an dem umfassenden Fußcheck teil, Pat. mit Typ-1-(DM1) und Typ-2-(DM2) Diabetes sowie gesunde Begleitpersonen (GBP). Neben einem Fragebogen zu Lebensgewohnheiten wurden Proben von Nagelsubstanz, Fußsohlenhaut und dem Interdigitalbereich zum mikroskopischen und kulturellen Mykose-Nachweis gewonnen. Zusätzlich erfolgte die Untersuchung der Sudomotorik mittels Neuropad™ und eine HbA_{1c}-Bestimmung. Daten als MW [Range].

Ergebnisse: Untersucht wurden 31 DM1 (Alter 56,3 [27–76]; 111 DM2 (Alter 66,2 [37–89]); und 30 GBP (Alter 58,5 [28–81]). Diabetesdauer (Jahre): DM1 23,2 [0,25–53], DM2 11,6 [0,5–44]; HbA_{1c} (%): DM1 7,56 [6,0–11,7], DM2 6,89 [4,2–10,8], GBP 5,44 [5,0–6,1]. Ausschluss einer GBP mit HbA_{1c} 6,6 %. Positive Pilzbefunde (nativ und/oder Kultur) wurden gefunden für 11/31 (35 %) DM1; 55/111 (50 %) DM2 und 11/29 (38 %) GBP. Die Schweißsekretion mittels Neuropad™ war (jeweils DM1; DM2; GBP): intakt 3/31 (10 %); 13/111 (12 %); 5/29 (17 %); gestört 22/31 (71 %); 67/111 (60 %); 20/29 (69 %); stark gestört bis fehlend: 6/31 (19 %); 31/111 (28 %); 4/29 (14 %). Als häufigster Pilz fand sich der Dermatophyt *Trichophyton rubrum*.

Schlussfolgerung: Die Pat. mit DM1 + DM2 zeigen eine akzeptable bis gute Blutzuckerstoffwechsellage (HbA_{1c}). Die Mykoserate liegt mit 35–50 % niedriger als bei einer früheren Untersuchung an Langzeit-DM-1 (85 %). Die Rate pedaler Mykosen in einem zufälligen Setting dürfte deutlich höher sein. Beachtlich ist die hohe Prävalenz einer anhand von Neuropad™ gestörten Schweißsekretion (DM1 + 2 aber auch GBP). Im Sinne einer Prophylaxe von Fußläsionen muss die Behandlung sowohl des Pilzbefalls als auch der trockenen Fußhaut empfohlen werden.

P-300

Der WCS® Wund- und Heilschuh für Diabetespatienten der Firma Darco im Vergleich zum Globoped-Vorfußentlastungsschuh (VFES) bei der Abheilung von plantaren neuropathischen Fußgeschwüren

* Zink K.⁽¹⁾, Hermanns N.⁽¹⁾, Schmeiser T.⁽¹⁾, Most E.⁽¹⁾, Haak T.⁽¹⁾, Hagenmeyer J.⁽²⁾
⁽¹⁾Diabetes Klinik Mergentheim, Bad Mergentheim, ⁽²⁾Fa. Darco, Raisting

Fragestellung: Zur Abheilung von neuropathischen Fußgeschwüren ist eine Druckentlastung essentiell. Dies kann durch den VFES gut erreicht werden, allerdings mit einer erheblichen Fußfehlbelastung und Gangunsicherheit. Der WCS ist langsohlig und kann dies vermeiden. In dieser Studie soll geklärt werden, ob sich die Abheilraten der Geschwüre unterscheiden.

Material und Methoden: Prospektive, randomisierte multizentrische Untersuchung über 15 Wochen. Einschluss von Patienten mit rein neuropathischen plantaren Fußläsionen im Wagnerstadium 1 und 2. Primärer Zielparameter: Vergleich der Abheilraten des Wundrandes zur Mitte hin zu den Zeitpunkten T0–9. Sekundäre Zielparameter: Analyse des Mobilitätsgrades über Schrittzähler und der Zufriedenheitsgrades.

Ergebnisse: Es wurden bisher 48 Patienten randomisiert. Ein vollständig auswertbarer Datensatz lag bei 39 Patienten vor. Die durchschnittliche Abheilrate der beiden Schuhe unterschied sich nicht signifikant und lag im WCS bei $0,34 \pm 0,41$ mm/Tag, die im VFES bei $0,38 \pm 0,38$ mm/Tag ($p = 0,79$).

Die Summe der Aktivität unterschied sich ebenfalls nicht signifikant und betrug beim VFES 156 ± 200 Schritte, beim WCS 134 ± 160 Schritte. ($p = 0,72$).

Beim VFES traten insgesamt 4 (8 %) unerwünschte Ereignisse (AE) auf, darunter 1 neues Ulkus, 1 Sturz, 2 Patienten kamen mit dem Schuh nicht zurecht, so dass die weitere Teilnahme verweigert wurde. Beim WCS traten 2 AEs auf (4 %), 1 neues Ulkus und 1 x das Einleiten einer Antibiotikatherapie. Die Patienten, die die Gangsicherheit zum Zeitpunkt T0 als „gar nicht“ und als „sehr stark“ einstufen, verteilten sich wie folgt: „gar nicht beeinträchtigt“: WCS 74 %, VFES 16 %, „sehr stark beeinträchtigt“: WCS 0 %, VFES 10 % ($p = 0,012$).

Schlussfolgerung: Die Abheilrate des Wundrandes zum Wundzentrum hin unterschied sich bei den 2 untersuchten Schuhen nicht signifikant. Die gemessene Aktivität war überraschenderweise mit dem VFES größer als mit dem WCS, die Patientenzufriedenheit hinsichtlich Gangsicherheit mit dem WCS besser.

Insulinwirkung/Insulinsekretion

P-301

Somatostatinrezeptoren vom Subtyp 2 und 5 regulieren Glukagon- und Insulinsekretion – in-vitro-Studie an isolierten humanen Pankreasinseln

* Strowski M.⁽¹⁾, Singh V.⁽¹⁾, Mergler S.⁽¹⁾, Zacharias S.⁽¹⁾, Brendel M.⁽²⁾, Brandhorst H.⁽²⁾, Wiedenmann B.⁽¹⁾, Bretzel R.⁽²⁾, Plöckinger U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Klinik m. S. Hepatologie, Gastroenterologie & Interdisziplinäres Stoffwechselforschungszentrum/Endokrinologie und Diabetes mellitus, Berlin, ⁽²⁾ Justus-Liebig-Universität, Medizinische Klinik III und Poliklinik, Giessen

Somatostatinrezeptoren hemmen die Glukagon- und Insulinsekretion. Fünf pharmakologisch differenzierbare Somatostatinrezeptorsubtypen (SSTR1–5) sind bekannt, die sämtlich im humanen endokrinen Pankreas auf mRNA-Ebene exprimiert werden. Auf Proteinebene weist SSTR2 das höchste Expressionsniveau auf, gefolgt von SSTR1 und SSTR5.

Fragestellung: Die Rolle einzelner SSTR für die Regulation der Insulin- und Glukagonsekretion ist nicht hinreichend bekannt. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Charakterisierung der funktionellen Bedeutung individueller SSTR für die Regulation der Insulin- und Glukagonsekretion am Modell der isolierten humanen Pankreasinseln.

Material und Methoden: Humane Pankreasinseln wurden aus gesunden Spendern isoliert und mit hochgradig SSTR-selektiven Agonisten inkubiert. Die basale Sekretionsrate wurde bei 3.3 mM Glukose bestimmt. Zur hormonellen Stimulation wurde D-Glukose (20 mM) oder (L-Arginin 20 mM) verwendet. Aus dem Inkubationsmedium wurde nach zwei Stunden die Konzentration der freigesetzten Pankreashormone bestimmt.

Ergebnisse: 20 mM Glukose verursachte einen 3–4 fachen Anstieg der Insulinsekretion und 20 mM L-Arginin bewirkte einen 2–5-fachen Anstieg der Glukagonsekretion. Natives Somatostatin (SST) hemmte konzentrationsabhängig die Insulin- und Glukagonsekretion mit EC₅₀ von 0.009 nM bzw. 0.11 nM. SSTR1-, SSTR2- und SSTR5-selektive Agonisten hemmten die Insulinsekretion mit folgender Potenz (EC₅₀): SSTR2 (0.08 nM) > SSTR5 (7.3 nM) > SSTR1 (> 100 nM). Die Arginin-induzierte Glukagonsekretion wurde durch folgende SSTR-selektive Agonisten gehemmt (EC₅₀): SSTR2 (0.05 nM) > SSTR5 (35 nM) > SSTR1 (> 100 nM). SSTR3- und 4-selektive Agonisten erzielten keine Wirkung auf die Insulin- oder Glukagonsekretion.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie zeigt erstmalig, dass SSTR2 und SSTR5 eine Bedeutung für die SST-abhängige Hemmung der Insulinsekretion erfüllen, während SSTR2 eine Schlüsselrolle für die SST-abhängige Hemmung der Glukagonsekretion hat. Es ist noch unklar, welche Bedeutung das relativ stark auf den B-Zellen exprimierte SSTR1 hat.

P-302

Gewebespezifische Wirkung von Insulin Detemir in vivo

* Hennige A. M.⁽¹⁾, Metzinger E.⁽¹⁾, Fritsche A.⁽¹⁾, Häring H.-U.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin 4, Tübingen

In den vergangenen Jahren konnte durch die Entwicklung von Insulinaloga die Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus verbessert werden. Neben den bekannten Analoga, die üblicherweise durch Aminosäureaustausch hergestellt wurden, ist bei dem neuen Analog-Insulin Detemir eine C–14-Fettsäure (Myristinsäure) als Seitenkette zum Lysin B29 angehängt. Über diese Fettsäure bindet Insulin Detemir mit sehr hoher Affinität an humanes Albumin. Das Wirkprofil weist im Vergleich zu NPH-Insulin einen deutlich flacheren Verlauf ohne wesentlichen Peak auf. Neben einem verminderten Hypoglykämierisiko zeigten alle Phase–3-Studien ein konstantes Körpergewicht oder eine leichte Gewichtsabnahme unter Insulin Detemir, während die mit NPH-Insulin behandelten Patienten im Studienverlauf jeweils kontinuierlich an Körpergewicht zunahmten.

In unserer Studie haben wir die Insulinrezeptorsignal-Weiterleitung nach Insulin-Detemir-Stimulation in C57Bl/6-Mäusen in vivo untersucht. Dabei wurden Western-Blot-Analysen von Muskel-, Leber- und Hypothalamusgewebe durchgeführt und die Phosphorylierung des Insulinrezeptors sowie des Insulinrezeptor-Substrats 2 und der PI3-Kinase untersucht. Im Vergleich zu Normalinsulin war das Ausmaß der Aktivierung der Insulin-signalkaskade in Leber- und Muskelgewebe nach Insulin-Detemir-Stimulation vergleichbar. Dagegen zeigt sich in Gehirngewebe (Hypothalamus) eine frühere und verstärkte Phosphorylierung und Aktivierung sowohl des Insulinrezeptors, als auch von Irs2 und PI–3-Kinase. Diese beginnt bereits zwei Minuten nach Stimulation. Es wird deshalb vermutet, dass es durch die zusätzliche Fettsäure bei Insulin Detemir zu einem gesteigerten Transport des Insulinmoleküls über die Blut-Hirn-Schranke kommt. Bislang ist die Bedeutung dieser veränderten Kinetik nicht bekannt. Jedoch wird spekuliert, dass die veränderte Aktivierung der Insulinrezeptorsignalkaskade im Gehirn mit der geringeren Gewichtszunahme bei Therapie mit Insulin Detemir assoziiert ist.

P-303

Der Einfluss von Hyperglykämie und Insulin auf Mobilisation und Proliferation von adulten Progenitorzellen

* Humpert P. M.⁽¹⁾, Djuric Z.⁽¹⁾, Konrade I.⁽¹⁾, Nawroth P. P.⁽¹⁾, Bierhaus A.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik 1, Heidelberg

Fragestellung: Zirkulierende, adulte CD34+/CD133+ Progenitorzellen (PZ) nehmen an der Gewebsregeneration in Diabetesmodellen teil und korrelieren beim Menschen invers mit dem kardiovaskulären Risikoprofil. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Insulin und Glukose auf die Anzahl und Proliferation zirkulierender Progenitorzellen untersucht.

Material und Methoden: In vitro wurde der Einfluss von Insulin und verschiedenen Glukosekonzentrationen auf die Proliferation von endothelialen Progenitorzellen (EPC) von gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die Anzahl der zirkulierenden PZ wurde mit Hilfe der FACS-Analyse bei 10 Kontrollpersonen und 23 Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes Typ 2 bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels T-Test und gepaartem T-Test für normal verteilte Daten.

Ergebnisse: In vitro zeigt sich bei einer Glukosekonzentration von 30 mM und nach Addition von 2,5 mU/ml Normalinsulin eine maximale Proliferation der EPC nach 6 Tagen in Kultur (263 % \pm 80,2 im Vergleich zu 5 mM Glukose ohne Insulin, $p < 0,01$). Hohe Glukosekonzentration allein führt ebenfalls noch zu einer Steigerung der Proliferationsrate um 84 % (\pm 29,6). In der FACS-Analyse zeigte sich initial kein signifikanter Unterschied in der Mobilisation von PZ zwischen altersentsprechenden Gesunden und entgleisten Typ-2-Diabetikern mit einem mittleren HbA_{1c} von 10,6 % (\pm 1,6). Nach adäquater Dosierung von Insulin und einem 5–6wöchigen Intervall stieg die Zahl der PZ jedoch signifikant um 65,6 % (\pm 62,7; $p < 0,01$) an. Nüchtern-Glukosespiegel und HbA_{1c}-Abfall nach Insulintherapie korrelierten nicht mit den zirkulierenden PZ.

Schlussfolgerung: Insulin bewirkt eine Proliferation von EPC in vitro und führt zu einer Mobilisation von PZ bei Diabetes Typ 2 in vivo. Die Bedeutung dieses neuen Insulineffektes für den Verlauf diabetischer Komplikationen muss in klinischen Studien und geeigneten Tiermodellen untersucht werden.

P-304

Expression und Signaltransduktion von regulatorischen Untereinheiten der Phosphoinositid 3-Kinase in pankreatischen insulinproduzierenden beta-Zellen

Niebel P.⁽¹⁾, Schrader J.⁽¹⁾, *Hörsch D.⁽¹⁾

⁽¹⁾Zentrum Innere Medizin, Philipps-Universität Marburg, Gastroenterologie, Endokrinologie und Diabetes, Marburg

Die regulatorische Untereinheit der Phosphoinositid 3-Kinase (PI3K) p85 alpha stammt vom Pik3r1 Gen ab ebenso wie die alternativ gespleißten Untereinheiten p50 alpha und p55 alpha. In insulinempfindlichen Geweben inhibiert ein Exzess von monomeren p85 alpha die funktionell aktive p85-p110 Heterodimerbildung der PI3K. Über die Funktion von regulatorischen Untereinheiten des Pik3r1 Gens in insulin-produzierenden beta-Zellen des Pankreas ist wenig bekannt. Wir untersuchten die Expression und Signaltransduktion von p85 alpha in glukose-sensitiven Insulinomazellen (INS-1E) der Ratte.

Zuerst zeigten wir mittels nicht radioaktiver in-situ-Hybridisierung und im Western-Blot, dass alle Untereinheiten des Pik3r1 Gens in Ratteninseln und in INS-1E-Zellen exprimiert werden. Nachfolgend wurde durch serielle Immunodepletion bestimmt, dass auch in INS-1E-Zellen mehr monomeres p85 alpha exprimiert wird als p85-p110 Heterodimere. Um die Signaltransduktion von p85 alpha in INS-1E-Zellen zu untersuchen, wurde daher einmal p85 alpha durch adenovirale Infektion überexprimiert und zum anderen durch si-RNA-Transfektion depletiert. Nachfolgend wurden INS-1E-Zellen mit Forskolin und IGF-1 stimuliert. Eine Überexpression bzw. Depletion von p85 alpha war jeweils um den Faktor 2 möglich. Allerdings zeigte sich, dass die Aktivierung der Proteinkinase B durch cAMP und IGF-1 we-

niger von der Menge an monomeren p85 alpha abhängt als in insulinempfindlichen Geweben. Eine genaue Analyse der Rolle von p85 alpha in insulinproduzierenden beta-Zellen wird daher zur Zeit durch die Untersuchung der Downstream-Targets der PI3K in INS-1E-Zellen durchgeführt.

P-305

Potassium channel opener action: role of enzymatic activity in sulfonylurea receptors

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

⁽¹⁾TU Braunschweig, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Braunschweig

Introduction: Potassium channel openers (e.g. NN414, P1075) have been suggested by clinical studies to be effective in prevention and therapy of type-2-diabetes and obesity. In this study we addressed the role of pancreatic β -cell sulfonylurea receptors (SUR1) in the therapeutic action of these drugs.

Material and Methods: For this purpose we generated a series of sulfonylurea receptor mutants, which were characterized by binding and patch-clamp experiments in recombinant channels transiently expressed in COS-cells.

Results: Sulfonylurea receptors are members of the ATP-binding cassette family of membrane proteins with ATPase activity in both nucleotide binding folds (NBFs). Tyrosine in position 1354 of SUR1 is highly conserved in ABC-proteins stabilizing the orientation of the adenine base of the ATP-molecule within its binding site in NBF2. Substitutions in this position led to a series of SUR constructs with significantly increased EC50 values for the induction of [3H]P1075 binding by MgATP. Results obtained by substitutions of the corresponding residue within NBF1 (phenylalanine in position 675) were qualitatively similar but rightward shifts were more pronounced.

Conclusions: These data support a model in which ATPase activity in both NBFs of SUR1 represents the critical step in mediation of the therapeutic action of potassium channel openers on insulin release.

P-306

Phosphorylation of SREBP (sterol regulatory element binding protein)-1 as a principle mechanism of short-term regulation by insulin

Wallbrecht K.⁽¹⁾, Avci H.⁽¹⁾, Schober A.⁽¹⁾, Jacob S.⁽¹⁾, Herzfeld D.⁽¹⁾, Knebel B.⁽¹⁾, Lehr S.⁽¹⁾, Mueller-Wieland D.⁽¹⁾, Kotzka J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut fuer Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Duesseldorf

Aim: SREBP-1 is a master regulator of intracellular lipid metabolism and insulin sensitivity. Previously we have shown, that SREBP-1 mediates the effects of insulin, growth factors, cytokines, and adipokines. One major question is whether these effects are mediated by transcriptional control or by posttranslational modification.

Methods and Results: To answer this question, we have generated inducible expression vectors containing RNAi construct against SREBP-1. Human liver cells HepG2 were transfected and a time course of doxycycline treatment showed that mRNA

level of SREBP1 was already reduced after 30 min by 30–40 %. However, under this condition the stimulatory effects of insulin, PDGF, leptin, TNF α , IL1 β , on LDL receptor gene expression was completely unaffected. Further investigations using real time-PCR, western blot analyses, and reporter gene assays showed that this stimulation was associated with phosphorylation enhancing transactivation of SREBP1. Conclusion: mRNA levels of SREBP1 do not play a role in short term regulation, which rather is mediated by phosphorylation.

P-307

Leptin moduliert die Insulinwirkung im Muskel durch Phosphorylierung von Serin-318 in Irs1

*Hennige A. M.⁽¹⁾, Lehmann R.⁽¹⁾, Stefan N.⁽¹⁾, Weigert C.⁽¹⁾, Mushack J.⁽¹⁾, Häring H.-U.⁽¹⁾

⁽¹⁾Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin 4, Tübingen

Eine adäquate Insulinwirkung in peripheren Geweben wie Muskel und Leber ist für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase essentiell. Neben genetischen Veränderungen sind Modulatoren, wie z. B. Serin/Threoninkinasen, für eine veränderte Signalweiterleitung verantwortlich. Neuste Daten zeigen, dass eine Protein-kinase-C-(PKC-) abhängige Phosphorylierung an Serin-318 in Insulin-Rezeptor-Substrat 1 (Irs1) die Proteininteraktion von Irs1 mit dem Insulinrezeptor stört und dadurch das Insulinsignal abschwächt. In unserer Studie haben wir den Einfluss von Leptin, einem Schlüsselmolekül der Insulinresistenz, auf Ebene der Serin-318-Phosphorylierung mit Hilfe eines phosphospezifischen Antikörpers untersucht. Dabei zeigt sich durch Inkubation mit Leptin (10ng/ml) in L6 Myoblasten eine 2-fache Stimulation der Serin-318-Phosphorylierung. Da in-vitro-Experimente gezeigt haben, dass Serin-318 durch PKC delta phosphoryliert wird, wurde der PKC-Inhibitor Bisindolylmaleimide eingesetzt. Dadurch konnte das Signal geblockt werden, was einen PKC-abhängigen Mechanismus der Serin-318-Phosphorylierung weiter unterstreicht. Um zu untersuchen, ob die Phosphorylierung von Serin-318 inhibitorische Signale in vivo vermittelt, wurden C57Bl/6 Mäuse mit Leptin stimuliert und Muskelgewebe mittels Western-Blot-Analysen untersucht. Dabei zeigt sich eine zeit-abhängige Phosphorylierung von Serin-318 nach Leptinstimulation. Da die Phosphorylierungsmuster in Muskelgewebe und Lymphozyten der Maus in vivo korrelieren, haben wir bei gesunden Probanden die Serin-318-Phosphorylierung in Lymphozyten während eines hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamps bestimmt. Dabei zeigen Western-Blot-Analysen eine signifikante Assoziation der Leptinspiegel mit der Serin-318-Phosphorylierung in humanen Lymphozyten während des Clamp ($r=0.42$, $p=0.03$).

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass Leptin über eine Phosphorylierung von Serin-318 in Irs1 in vitro und in vivo zu einer Modulation des Insulinsignals führt und einen möglichen Mechanismus für die Leptin-induzierte Insulinresistenz darstellt.

P-308

MCP-1 as a key molecule in the negative crosstalk between adipose tissue and skeletal muscle in humans

*Sell H.⁽¹⁾, Dietze-Schroeder D.⁽¹⁾, Uhlig M.⁽¹⁾, Eckel J.⁽¹⁾

⁽¹⁾DDZ, Inst für Klin Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf

Objective: We recently showed that conditioned medium (CM) from differentiated human adipocytes impairs insulin action in human skeletal muscle cells. Adipocytes were found to secrete various cytokines including IL-6, IL-8, MIP-1 α/β and MCP-1. CM generated in the presence of adiponectin lost its ability to induce insulin resistance in muscle cells and exhibited reduced levels of these cytokines by up to 60 %. MCP-1 is known to negatively influence insulin sensitivity in adipocytes but its effect on skeletal muscle has not been analyzed yet.

Material and Methods: Cytokine levels in CM were analyzed by cytokine protein arrays. Skeletal muscle cells were differentiated and treated with MCP-1 and other cytokines. Insulin-induced Akt phosphorylation and glucose uptake were analyzed. Furthermore, the expression of chemokine receptors was assessed by RT-PCR.

Results: CM was shown to induce insulin resistance in skeletal muscle cells. In CM, MIP-1 α/β were present at physiological doses while IL-8, MCP-1 and IL-6 were secreted at supraphysiological concentrations (50, 200 and 4000-times, respectively). Treatment of skeletal muscle cells revealed that IL-6, IL-8, resistin and TNF- α induced insulin resistance at very high concentrations only. However, impairment of insulin signaling similar to that observed with CM was obtained with MCP-1 at doses starting as low as physiological (150 pg/ml). MCP-1 also significantly impaired insulin-stimulated glucose uptake in the myocytes. Expression analysis of chemokine receptors in skeletal muscle cells revealed the presence of CXCR2 and CCR1/2/4/5/10 of which CCR2 and CCR10 are high affinity receptors for MCP-1.

Conclusions: Our data show that MCP-1 is a strong negative regulator of insulin signaling and glucose uptake in skeletal muscle cells. MCP-1 is effective at physiological doses while other cytokines such as IL-6, IL-8, resistin and TNF- α have to be used in very high concentrations. Therefore, MCP-1 may represent a key molecule in the crosstalk between adipose tissue and skeletal muscle.

Makroangiopathie II

P-309

Häufigkeit der diabetischen Mediasklerose und ihre Assoziation mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beim diabetischen Fußsyndrom

* Hering J.⁽¹⁾, Lütje S.⁽¹⁾, Rottmann M.⁽¹⁾, Angelkort B.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum Dortmund gGmbH, Klinikzentrum Nord, Diabetologie – Angiologie, Dortmund

Fragestellung: Die Mediasklerose (MS) der Beinarterien kann durch nicht komprimierbare Arterien mittels arterieller Verschlussdruckmessung diagnostiziert werden. Es wird ein Knöchelarmindex $> 1,2$ gemessen. Die Häufigkeit der diabetischen Mediasklerose bei Typ-I- und Typ-II-Diabetikern mit makroangiopathischen Folgeerkrankungen wird mit 4,5 % angegeben. Bei ca. 19 % dieser Diabetiker mit Mediasklerose findet sich eine signifikante periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die pAVK bei MS ist meist am Unterschenkel lokalisiert. Es ist bekannt, daß die MS sehr häufig zusammen mit der diabetischen peripheren Polyneuropathie auftritt. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Häufigkeit der MS beim diabetischen Fußsyndrom (DFS) und ihre Assoziation mit einer gleichzeitig vorliegenden pAVK zu ermitteln.

Material und Methoden: Es wurden 48 Patienten mit DFS (Wagnerstadium III–V) untersucht. Die mittlere Laufzeit des Diabetes mellitus betrug 19 Jahre. Bei allen Patienten wurde eine arterielle Verschlussdruckmessung durchgeführt. Falls erniedrigte, erhöhte oder deformierte Signale ableitbar waren, wurde eine duplexsonographische Untersuchung veranlaßt. Bei 26 Patienten wurde eine Angiographie durchgeführt.

Ergebnisse: Bei 16 (33 %) Patienten ließ sich eine Mediasklerose nachweisen. Eine hämodynamisch relevante pAVK konnte bei 10 (63 %) dieser Patienten aufgedeckt werden. Es zeigte sich in 2 Fällen eine Oberschenkel- und in 8 Fällen eine Unterschenkel AVK. Bei 7 Patienten mit MS wurde eine revaskularisierende Therapie – PTA (5) oder Bypassoperation (2) – durchgeführt.

Schlussfolgerung: Die MS ist beim DFS (Wagnerstadium III–V) häufig mit einer pAVK assoziiert. Die einfache Verschlussdruckmessung reicht deshalb zur angiologischen Abklärung nicht aus und es ist immer eine farbduplexsonographische Untersuchung anzuschließen.

P-310

Morbidität und Mortalität bei Schlaganfall: Vergleich von Diabetikern und Nicht-Diabetikern

* Winter M.⁽¹⁾, Livadas A.⁽²⁾, Standl E.⁽¹⁾, Schnell O.⁽²⁾

⁽¹⁾ Krankenhaus München-Schwabing, 3. Med. Abteilung, München, ⁽²⁾ Institut für Diabetesforschung, München

Fragestellung: Diabetiker weisen ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Erkrankungen auf. Über die Prognose von Diabetikern mit akutem Schlaganfall ist bisher wenig bekannt. Ziel der Untersuchung war es daher, Morbidität und Mortalität bei Diabetikern (D) und Nicht-Diabetikern (ND) mit Apoplex, die im Jahr 2003 auf unsere Schlaganfalleinheit aufgenommen wurden, zu vergleichen.

Material und Methoden: 82 D (30 %) und 195 ND (70 %) wurden im Jahr 2003 therapiert (Frauen 31 % vs. 28 %, n. s.; Alter 73 ± 10 J vs. 72 ± 13 J, n. s. (mean + SD); Aufnahmeblutzucker 190 ± 86 mg/dl vs. 115 ± 23 mg/dl, $p < 0,001$; HbA_{1c} $7,4 \pm 1,7$ % vs. $5,7 \pm 0,8$ %, $p < 0,001$). Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet.

Ergebnisse: Patienten, die verstarben ($n = 38$; 14 %), wiesen höhere Blutzuckerwerte auf als Patienten, die überlebten (168 ± 103 mg/dl vs. 132 ± 50 mg/dl, $p < 0,05$). Ebenso lagen bei ihnen höhere HbA_{1c}-Werte vor ($6,6 \pm 1,7$ % vs. $6,1 \pm 1,3$ %, $p < 0,05$).

D wiesen ein ungünstigeres Risikoprofil auf als ND: bei D fand sich häufiger eine Albuminurie als bei ND (46 % vs. 24 %, $p < 0,001$). Ebenso war bei ihnen häufiger eine Niereninsuffizienz nachweisbar (38 % vs. 20 %, $p < 0,01$). Bei D war das CRP gegenüber ND fast zweifach erhöht (32 ± 66 mg/l vs. 16 ± 32 mg/l, $p < 0,001$). Die Herzfrequenz bei Aufnahme war bei D höher als bei ND (86 ± 21 /min. vs. 77 ± 19 /min., $p < 0,001$). Der Barthel-Index bei Aufnahme betrug bei D 25 ± 30 im Vergleich zu ND 31 ± 33 (n. s.). Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Ereignisse waren für D und ND wie folgt verteilt: Nikotin (27 % vs. 29 %, n. s.), Hypertonus (84 % vs. 75 %, n. s.), Vorhofflimmern (34 % vs. 24 %, n. s.), Carotisstenose (31 % vs. 22 %, n. s.). Die Hospitalsterblichkeit betrug bei D 18 % gegenüber 12 % bei ND (n. s.).

Schlussfolgerung: Höhere Herzfrequenz und inflammatorische Parameter sowie häufigere Störungen der Nierenfunktion sind für Diabetiker gegenüber Nicht-Diabetikern mit akutem Schlaganfall kennzeichnend. Die Auswertung zeigt auch, dass die Stoffwechsellaage bei Aufnahme die Hospitalprognose von Schlaganfallpatienten entscheidend beeinflusst.

P-311

Weißkittelhypertonie und Weißkittelleffekt bei Typ-2-Diabetes: Prävalenz und neue kardiovaskuläre Biomarker* Schauer T.⁽¹⁾, Mursa J.⁽¹⁾, Hasslacher C.⁽¹⁾⁽¹⁾ St. Josefskrankenhaus, Innere Medizin, Heidelberg

Fragestellung: Über die Prävalenz der Weißkittelhypertonie (WKH) und des Weißkittelleffektes (WKE) sowie ihre klin. Besonderheiten ist bei Typ-2-Diabetes wenig bekannt. Wir untersuchten bei einem größeren Kollektiv von Typ-2-Diabetikern die Prävalenz dieser Phänomene sowie die Spiegel von neuen kardiovaskulären Biomarkern.

Material und Methoden: Bei 446 amb. beh. Typ-2-Diab. wurden LZ -Blutdruckmessungen (ABDM) durchgeführt und zu den amb. gemessenen Blutdruckwerten (RR-) in Beziehung gesetzt. Definition WKH: amb. RR-werte > 140/90 mmHg und ABDM normal; WKE: amb. RR-werte > 20 mmHg syst. über dem ABDM-Tagwert. Neben biometrischen Daten wurden die Biomarker hochsensitives CRP, Homozystein und NT-pro-BNP im Serum gemessen.

Ergebnisse: Nach den amb. RR-werten hatten 140 Pat. eine Normotonie (NT), 306 eine Hypertonie (H). Von den hypert. Pat. wiesen 9,9 % eine WKH auf, bei 22,6 % wurde ein WKE festgestellt. Zwischen den ABDM-Werten (24-Std Gesamt-, Tages- u. Nachtwert) der Pat. mit NT und WKH bzw. den hypert. Pat. mit und ohne WKE bestand kein Unterschied. Bzgl. der übr. Daten (Geschlecht, Alter, Diab.dauer, BMI, HbA_{1c}) bestand zw. den Gruppen ebenfalls kein sig. Unterschied. Bei 176 konsek. Pat. wurden die Biomarker bestimmt: a) hs. CRP: Mittelwerte (mg/dl) u. Prävalenz (%) > 3 mg/l: bei NT 2,18 bzw. 30 %, bei WKH 2,15 bzw. 23,1 %, bei Hypert. 2,48 bzw. 27,1 %, bei WKE 2,92 bzw. 51,5 %. (p < 0,05 für Trend); b) Homozystein: Mittelw. (µmol/l) u. Präv. > 15 µmol/l: bei NT 12,2 bzw. 19,1 %, bei WKH 12,7 bzw. 20 %, bei Hypert. 14,9 bzw. 36,3 %, bei WKE 16,1 bzw. 63 % (p < 0,05 für Trend). c) NT-pro-BNP: Mittelw. (µmol/l) und Präv. > 125 µmol/l: bei NT 39,1 bzw. 0 %, bei WKH 83,8 bzw. 21,4 %, bei Hypert. 248,2 bzw. 40 %, bei WKE 176,3 bzw. 28,1 % (p < 0,05 für NT vs. WKH).

Schlussfolgerung: Bei jedem 10. Typ-2-Diab. mit H. liegt eine WKH, bei jedem 5. Pat. mit H. zusätz. ein WKE vor. Die biometr. Daten wiesen zw. den Pat.gruppen kaum Unterschiede auf, die Spiegel der kardiovask. Biomarker stiegen mit zunehm. RR-Belastung an. Dies weist auf eine höhere kardiovaskuläre Gefährdung der Pat. mit WKH und WKE hin.

P-312

Die PTA der Unterschenkelarterien ist bei Patienten mit Diabetes mellitus und diabetischem Fußsyndrom eine sichere und erfolgreiche Revaskularisationsmethode – 80 konsekutive Fälle* Rottmann M.⁽¹⁾, Hering J.⁽¹⁾, Angelkort B.⁽¹⁾⁽¹⁾ Medizinische Klinik Nord, Klinikum Dortmund, Angiologie-Diabetologie, Dortmund

Fragestellung: Die arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetikern ist häufig am Unterschenkel lokalisiert. Es soll gezeigt werden, dass eine PTA der US-Arterien sicher durchgeführt und Majoramputationen vermieden werden können.

Material und Methoden: Untersucht werden 80 Patienten mit DFS und kritischer Extremitätenischämie bei AVK der Unterschenkelarterien aus den Jahren 2002 und 2003, bei denen eine PTA geplant war. Analysiert werden Diabetes Typ, Laufzeit des Diabetes, PAVK-Stadium, Zahl der vorhandenen Unterschenkelgefäße, Zahl der Ballondilatationen, Stenoseart, -länge und -lokalisation sowie Kontrastmittelverbrauch. Postinterventionell wird das Outcome bezüglich Überleben und Amputation untersucht.

Ergebnisse: Bei 80 Patienten war eine PTA geplant. 4 Patienten konnten interventionell nicht rekanalisiert werden und wurden gefäßchirurgisch therapiert. 76 Patienten (95 %) konnten mittels PTA primär rekanalisiert werden. 46 Patienten wiesen eine US-Eingefäßversorgung, 27 eine Zweigefäßversorgung und 3 Patienten eine Dreigefäßversorgung auf. Patientenalter: 69,4 Jahre. 18 Frauen, 58 Männer. Anzahl Ballondilatationen 1–6, im Mittel 2,04. In 64 Fällen wurde 1 US-Gefäß behandelt, in 12 Fällen wurden 2 Unterschenkelgefäße therapiert. In 13 Fällen lag ein Verschluss und in 63 Fällen eine hochgradige Stenosierung vor. Die maximale Läsionslänge betrug bei 53 Patienten 1cm, bei 15 Patienten 1–2cm und bei 8 Patienten 2–4 cm. Der durchschnittliche KM-Verbrauch betrug 31 ml.

Kein Patient verstarb. Kein zusätzliches Nierenversagen. Komplikativ entstand ein Leistenhämatom ohne Substitution von EK. In 40 % der Fälle konnte die Läsion zur Abheilung gebracht werden, in 52 % der Fälle erfolgte eine Minoramputation (30,2 % Zehenamp., 22,3 Vorfuß- oder Vorfußsteilamp.) und bei 6,5 % der Fälle war eine plastische Deckung möglich.

Schlussfolgerung: Die PTA der Unterschenkelarterien ist eine sichere Methode zur erfolgreichen Revaskularisation bei Diabetikern und sollte integrativer Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes beim DFS zur Senkung der Majoramputationsrate sein.

P-313

Bedeutung der Dauer des Typ-2-Diabetes für funktionelle und morphologische Arteriosklerosemarker im Vergleich zu assoziierten atherogenen Risikofaktoren* Meyer M. F.⁽¹⁾, Pfohl M.⁽²⁾, Ehren M.⁽¹⁾, Reinsch B.⁽¹⁾, Schatz H.⁽¹⁾, Klein H. H.⁽¹⁾⁽¹⁾ Universitätsklinik Bergmannsheil, Medizinische Klinik I, Bochum, ⁽²⁾ Ev. Krankenhaus Bethesda zu Duisburg, Medizinische Klinik I, Duisburg

Fragestellung: Die erhöhte Inzidenz arteriosklerotischer Veränderungen beim Typ-2-Diabetes beruht einerseits auf der mit dieser Erkrankung assoziierten Häufung atherogener Faktoren wie Hypertonie und Dyslipidämie und andererseits auf den direkten Auswirkungen von Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und Hyperglykämie auf die Gefäße. Der Einfluss der Diabetesdauer auf funktionelle und morphologische Arteriosklerosemarker und ihre Bedeutung im Vergleich zu zusätzlichen atherogenen Faktoren wie Rauchen, Hypercholesterinämie und Hypertonie wurden in der vorliegenden Studie untersucht.

Material und Methoden: Bei 63 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde die flussassoziierte Dilatation (FAD%) der A. brachialis sonographisch nach einer suprasystolischen Stauung relativ zu den Basalwerten bestimmt. Einschränkungen der endothelunabhängigen Vasodilatation wurden durch Messung der Zunahme des Diameters der A. brachialis nach Nitrospray-Applikation

(GTN%) ermittelt. Die Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis communis wurde beidseits gemessen.

Ergebnisse: Von allen gemessenen Arteriosklerosemarkern wies lediglich die FAD% eine inverse Korrelation mit der alterskorrigierten Diabetesdauer auf ($r = -0,27$; $p = 0,016$). Keiner der Marker war mit der Anzahl der Packyears korreliert. Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder Hypercholesterinämie unterschieden sich im Hinblick auf ihre FAD%, GTN% und IMD nicht von Patienten ohne diese zusätzlichen atherogenen Faktoren.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes scheint die Dauer des Diabetes, der durch die Hyperglykämie und die Insulinresistenz die NO-Synthese und -bioverfügbarkeit beeinflusst, für die endotheliale Dysfunktion im Vergleich zu zusätzlichen Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Hypercholesterinämie von entscheidender Bedeutung zu sein. Für die Einschränkung der endothelunabhängigen Vasodilatation durch bereits vorhandene Veränderungen wie Plaques oder eine Mediasklerose und die IMD als frühmorphologischer Arteriosklerosemarker erwies sich weder die Diabetesdauer noch einer der zusätzlichen Risikofaktoren allein als richtungsweisend.

P-314

Einfluß diabetischer Frühformen auf die diastolische Funktion

*Wachter R.⁽¹⁾, Gbiorczyk J.⁽¹⁾, Kleta S.⁽¹⁾, Binder L.⁽²⁾, Lüers C.⁽¹⁾, Pieske B.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Universitätsklinik, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, ⁽²⁾ Universitätsklinik, Klinische Chemie, Göttingen

Fragestellung: Gestörte Glukosetoleranz (IGT) und gestörte Nüchternglukose (IFG) sind mit einer gesteigerten kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Ebenso korreliert der echokardiographisch bestimmte Grad der diastolischen Dysfunktion mit der Mortalität. Wir untersuchten deshalb den Einfluß von IFG und IGT auf die diastolische Funktion.

Material und Methoden: Im Rahmen des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz unterzogen sich 136 Teilnehmer ohne vorbekannten Diabetes mellitus einem oralen Glukosetoleranztest (nach WHO-Richtlinien). Einschlusskriterien waren art. Hypertonie, Schlafapnoesyndrom, Herzinsuffizienz oder manifeste Arteriosklerose (z. B. KHK, pAVK). Die echokardiographische Untersuchung beinhaltete neben Standardtechniken auch Gewebedoppleruntersuchungen.

Ergebnisse: 93 (=67,9 %) der Teilnehmer zeigten eine normale Nüchternglukose und Glukosetoleranz (NGT/NFG), 28 (20,4 %) eine IGT und/oder IFG und 15 (10,9 %) einen Diabetes mellitus (DM).

Eine normale diastolische Funktion zeigte sich bei 47 % der Teilnehmer in der NGT/NFG-Gruppe, 32 % in der IGT/IFG- und 33 % in der DM-Gruppe. Eine geringe diastolische Dysfunktion (ASE I) bzw. höhergradige diastolische Dysfunktion (ASE II oder III) zeigte sich bei 46 %/7 % der Teilnehmer in der NGT/NFG-Gruppe, 57 %/11 % in der IGT/IFG- und 53 %/13 % in der DM-Gruppe.

Schlussfolgerung: Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion war bei Teilnehmern mit Prädiabetes (IFG, IGT) und Diabetes

mellitus höher und im Schweregrad ausgeprägter als bei Teilnehmern mit normaler Glukosetoleranz/Nüchternglukose. Die höhere Mortalität von Patienten mit Prädiabetes könnte, zumindest teilweise, durch eine ausgeprägtere diastolische Dysfunktion erklärt sein.

P-315

Vitamin C und E Plasmaspiegel: Zusammenhang mit der Intima-Media-Dicke?

* Stock J.⁽¹⁾, Schulz C.⁽²⁾, Schäfer S.⁽¹⁾, Rittig K.⁽¹⁾, Biesalski K.⁽³⁾, Balletshofer B.⁽¹⁾, Fritsche A.⁽¹⁾, Häring H.-U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Universitätsklinik Tübingen Abteilung IV, Endokrinologie, Angiologie, Pathobiochemie, Tübingen, ⁽²⁾ BioTeSys GmbH, Esslingen, ⁽³⁾ Universität Stuttgart-Hohenheim, Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaften, Stuttgart-Hohenheim

Hintergrund: Den antioxidativ wirksamen Vitaminen C und E wird eine Schutzwirkung vor Atherosklerose zugesprochen. Es häufen sich derzeit Hinweise, dass hochdosierte Vitamin-E-Gaben mit einem erhöhten Gefäßrisiko einhergehen. Es ist unklar, ob ein Zusammenhang zwischen intrazellulärem Vitaminspiegel, Plasma-Vitaminspiegeln und Frühatherosklerosemarkern besteht.

Methoden: Wir haben deshalb bei 55 nicht diabetischen Teilnehmern (36 Frauen, 19 Männer, 46 ± 2 Jahre alt, BMI 29.5 ± 0.8 kg/m²) eines Diabetespräventionsprogramms (TULIP-Studie) basal im Plasma und intrazellulär (Mundschleimhautepithel) Vitamin-E- und C-Spiegel gemessen sowie einen oralen Glukosetoleranztest mit Bestimmung der Insulinsensitivität nach De Fronzo und eine sonografische Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) durchgeführt. Plasma- und zelluläre Vitaminspiegel wurden mittels HPLC aufgetrennt und mit Hilfe einer elektrochemischen oder Fluoreszenz-Detektion erfasst.

Ergebnisse: Der Plasma-Vitamin-C-Spiegel korrelierte eng negativ mit der IMD ($r = -0.50$, $p < 0.001$, nach Korrektur für Alter und Geschlecht $r = -0.49$ $p < 0.001$), je höher der Vitamin-C-Spiegel, umso kleiner die Intima-Media-Dicke. Der Plasma-Vitamin-E-Spiegel zeigte eine schwache positive Korrelation mit der Intima-Media-Dicke ($r = 0.27$, $p = 0.049$), allerdings verschwindet dieser Zusammenhang nach Korrektur für das Alter der Probanden, da ein höheres Alter auch mit erhöhter IMD und Vitamin-E-Spiegeln einherging. Für Plasma-Vitamin-E- und C-Spiegel zeigte sich keine signifikante Assoziation zur Glukosetoleranz oder Insulinsensitivität. Zelluläre Vitamin-C- und E-Spiegel zeigten keinen Zusammenhang mit Glukosetoleranz, Insulinsensitivität oder IMD. Zwischen zellulären und Plasma-Vitamin-C- und E-Spiegeln ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Fazit: Ein hoher Vitamin-C-Plasmaspiegel ist mit einer geringeren Gefäßwanddicke assoziiert, dagegen nicht mit Glukosetoleranz und Insulinsensitivität. Demgegenüber zeigen hochphysiologische Vitamin-E-Plasmaspiegel in der untersuchten Gruppe keinen Zusammenhang mit frühatherosklerotischen Veränderungen.

P-316

Haptoglobin-Phänotyp und Makroangiopathie bei Typ-2-Diabetes* Ehren M.⁽¹⁾, Löscher S.⁽¹⁾, Meyer M. F.⁽¹⁾, Reinsch B.⁽¹⁾, Klein H. H.⁽¹⁾, Pfohl M.⁽²⁾⁽¹⁾ Universitätskliniken Bergmannsheil, Medizinische Klinik I, Bochum,⁽²⁾ Evangel.Krankenhaus Bethesda, Medizinische Klinik I, Duisburg

Fragestellung: Makroangiopathische Komplikationen bei Typ-2-Diabetespatienten sind häufig und schwerwiegend. Neben den häufig zusätzlich vorhandenen bekannten konventionellen Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, etc. wird das Risiko auch durch genetische Faktoren determiniert.

Analysen des Haptoglobin-Polymorphismus in verschiedenen Populationen belegen ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Vorliegen eines bestimmten Phänotyps. Haptoglobin ist ein Akute-Phase-Protein, welches basierend auf zwei Allelen (Hp 1 und Hp2) in drei Phänotypen vorliegt, Hp 1-1, 2-1 und 2-2. Neben der Hauptfunktion der Hämoglobinbindung besitzt Haptoglobin u. a. antioxidative Eigenschaften.

Wir gingen der Frage nach, ob der Haptoglobin-Phänotyp auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Risikofaktor für makroangiopathische Komplikationen darstellt.

Material und Methoden: Hierzu wurde bei insgesamt 417 Patienten (davon 209 Diabetiker) der Haptoglobin-Phänotyp mittels Polyacrylamid-Gelelektrophorese und anschließender Färbung mit Leucomalachitgrün bestimmt.

Ergebnisse: Bei 14,6 % der Patienten lag Phänotyp 1-1, bei 34,5 % der Phänotyp 2-1 und bei 50,8 % der Phänotyp 2-2 vor. Die Gruppe der Diabetiker und der nichtdiabetischen Kontrollen unterschied sich nicht signifikant bezüglich der Basisdaten und der Phänotyphäufigkeit. Bei Vergleich der Häufigkeit einer KHK und der Anzahl der betroffenen Koronargefäße bei den verschiedenen Haptoglobin-Phänotypen ergaben sich keine Unterschiede. In der Gruppe der Diabetiker lag bei dem Phänotyp 1-1 häufiger ein Zustand nach ACB-OP vor, ebenso war bei den Phänotypen 2-1 und 1-1 die Rate an Myokardinfarkten signifikant erhöht.

Schlussfolgerung: Nach den Ergebnissen unserer Studie stellt das Vorliegen mindestens eines Hp-1-Allels ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. Dass dieses Resultat im Gegensatz zu einigen anderen Untersuchungen steht, wo der Phänotyp 2-2 das größte Risiko darstellt, könnte sowohl auf Populationeffekte als auch auf Gen-Gen-Interaktionen zurückzuführen sein.

P-317

Intima-Media-Dicke und Parameter des metabolischen Syndroms in einer Bevölkerungsquerschnittsuntersuchung – die St.-Georgen-Studie* Rietig R.⁽¹⁾, Jacob S.⁽²⁾, Stock J.⁽¹⁾, Keulen L.⁽³⁾, Jacob F.⁽³⁾, Winkler K.⁽⁴⁾, März W.⁽⁵⁾, Wahl H. G.⁽⁶⁾, Probst J.⁽⁷⁾, Häring H.-U.⁽¹⁾, Balletshofer B.⁽¹⁾⁽¹⁾ Universität Tübingen, Medizinische Universitätsklinik Abt. IV, Tübingen, ⁽²⁾ Albert-Schweizer-Klinik, Königsfeld, ⁽³⁾ Forum für Vaskuläre Medizin e. V., Königsfeld, ⁽⁴⁾ Universität Freiburg, Klinische Chemie, Freiburg, ⁽⁵⁾ Universität Graz, Klinische Chemie, Graz, ⁽⁶⁾ Universität Marburg, Klinische Chemie, Marburg, ⁽⁷⁾ Praxis für Allgemeinmedizin, St. Georgen

Fragestellung: Übergewicht und assoziierte Faktoren des metabolischen Syndroms gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Wir untersuchten, ob in einer Bevölkerungsquerschnittserhebung bei Patienten mit unterschiedlichen Ausprägungen des metabolischen Syndroms graduelle Unterschiede in der Intima-Media-Dicke (IMD) als Frühatherosklerosemarker vorliegen.

Material und Methoden: Im Rahmen der St.-Georgen-Studie wurde bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer (n=491) die IMD der Arteria carotis communis mit hochauflösendem Ultraschall erfasst. Zudem wurden alle Teilnehmer u. a. auf vorliegende Faktoren des metabolischen Syndroms untersucht.

Ergebnisse: Das mittlere Alter des untersuchten Kollektivs lag bei 49 Jahren (Spannweite 18–74 Jahre). Der Anteil männlicher Teilnehmer lag mit 260 vs. 231 geringfügig höher. Die IMD korrelierte (alle Auswertungen wurden für Geschlecht und Alter der Patienten adjustiert – ANOVA) positiv mit dem BMI, dem Bauchumfang, dem prozentualen Körperfettanteil, dem HbA_{1c}, dem systolischen Blutdruck und negativ mit dem HDL-Cholesterin. Kein von Alter und Geschlecht unabhängiger Zusammenhang zeigte sich für Nüchtern-Glukose, Insulinspiegel, diastolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin und Rauchen. Entsprechend den NCEP-Richtlinien teilten wir die Teilnehmer je nach Anzahl der erfüllten Kriterien in 4 Gruppen (kein bis 3 Kriterien und mehr) ein. Nach dieser Definition wiesen 19,6 % das Vollbild eines metabolischen Syndroms auf. Die IMD nahm mit der Zahl der erfüllten Kriterien von 0,52 ± 0,01 mm bis auf 0,64 ± 0,01 mm kontinuierlich zu.

Schlussfolgerung: Nachweisbare Kriterien des metabolischen Syndroms gehen je nach Anzahl mit einer graduell zunehmenden Dicke der Intima-Media-Schicht – als Ausdruck eines fortgeschrittenen Gefäßschadens – einher.

Neuropathie

P-318

Erhöhter Dämpfungsfaktor peripherer Arterien bei diabetischer peripherer Polyneuropathie ohne pAVK – ein Frühzeichen der Mediasklerose

* Hering J.⁽¹⁾, Rottmann M.⁽¹⁾, Angelkort B.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinikum Dortmund gGmbH, Klinikzentrum Nord, Diabetologie – Angiologie, Dortmund

Fragestellung: Der Quotient zwischen Pulsatilitätsindex des proximalen und Pulsatilitätsindex des distalen Anteils einer peripheren Arterie wird als Dämpfungsfaktor bezeichnet. Ein erniedrigter peripherer Widerstand und eine erhöhte Gefäßrigidität führen zu einem Anstieg des Dämpfungsfaktors. Es ist bekannt, daß die diabetische Mediasklerose mit einer fortgeschrittenen diabetischen Polyneuropathie und einem erniedrigten peripheren Pulsatilitätsindex sowie einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhter Gefäßsteifheit bzw. Mediasklerose und peripherer Polyneuropathie wird vermutet.

Es soll überprüft werden, ob bei Diabetes mellitus Typ 1 ohne pAVK oder Zeichen der Mediasklerose die Schwere der peripheren Polyneuropathie mit Veränderungen des Dämpfungsfaktors korreliert.

Material und Methoden: 20 Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden untersucht. Einschlusskriterium waren palpable Fußpulse und ein Knöchelarmindex zwischen 0.9 und 1.2. Das durchschnittliche Alter betrug 46 (23–80) Jahre. Die Laufzeit der Erkrankung betrug im Mittel 17,7 (1–35) Jahre. Der Dämpfungsfaktor wurde aus den Pulsatilitätsindices der A.femoralis communis und A.tibialis posterior errechnet. Der Schweregrad der peripheren Polyneuropathie wurde anhand des „Neuropathie-Defizit-Scores (NDS)“ bestimmt.

Ergebnisse: Der Schweregrad der peripheren Polyneuropathie, bestimmt durch den NDS oder ein vermindertes Vibrationsempfinden, ist mit dem Anstieg des Dämpfungsfaktors der betroffenen Extremität assoziiert ($p < 0.01$). Keine Korrelation fand sich zwischen neuropathischen Beschwerden, Laufzeit des Diabetes mellitus, Alter oder HbA_{1c} und Dämpfungsfaktor.

Schlussfolgerung: Ist eine periphere arterielle Verschlusskrankheit ausgeschlossen stellt ein erhöhter Dämpfungsfaktor bei Diabetes mellitus Typ 1 ein Frühzeichen der Mediasklerose dar und ist ein Indikator der diabetischen peripheren Polyneuropathie. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit erhöhtem Dämpfungsfaktor peripherer Arterien ist anzunehmen.

P-319

Beziehungen von kardialer autonomer Neuropathie, circadianer Blutdruckrhythmik und Urinalbuminexkretion bei Typ-2-Diabetikern

* Weck M.⁽¹⁾, Fiedler T.⁽²⁾

⁽¹⁾ Klinik Bavaria, Diabetes, Stoffwechsel und Endokrinologie, Kreischa, ⁽²⁾ Krankenhaus Glauchau, Glauchau

Ziele: Untersuchung der Wechselbeziehungen von kardialer autonomer Neuropathie (KAN), circadianer Blutdruckrhythmik (CR) und Urinalbuminexkretion (UAE) an konsekutiv aufgenommenen Typ-2-Diabetikern (DM) einer Rehabilitationsklinik.

Methoden: Im Jahr 2002 wurden 423 DM aufgenommen und in die Auswertung einbezogen (298 m, 125 w; mittleres Alter $55,7 \pm 11,2$ J, mittlere Diabetesdauer $10,0 \pm 8,7$ J). Folgende Verfahren wurden eingesetzt: KAN: Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität mittels ProSciCard-System. Der Variationskoeffizient der tiefen Atmung (VktA) wurde als zentraler Parameter der Charakterisierung der KAN genutzt. 24h-Blutdruckmessung: Spacelab-Verfahren. UAE: Nephelometrie. Der Schweregrad der KAN wurde anhand von Quartilen des VktA eingeordnet und in Beziehung zu CR und UAE ausgewertet.

Ergebnisse: (mean \pm SD, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, obere vs. untere Quartile des VktA): In der oberen Quartile des VktA ($7,61 \pm 2,49\%$) fanden wir folgende Werte: RR syst Tag (mmHg) 134 ± 13 , RR syst Nacht (mmHg) 121 ± 17 , RR diast T (mmHg) 81 ± 8 , RR diast N (mmHg) 67 ± 10 , Anteil Non-Dipper (%) $44,8$, UAE (mg/die) 36 ± 55 . Die entsprechenden Daten der unteren Quartile des VktA ($1,39 \pm 0,29\%$) waren: RR syst T 141 ± 19 , RR syst N $140 \pm 22^{**}$, RR diast T 78 ± 9 , RR diast N $73 \pm 13^*$, Anteil Non-Dipper $89,7\%^{**}$, UAE $640 \pm 953^{**}$. Signifikante Korrelationen des VktA bestehen zur Diabetesdauer ($-0,33^{**}$) zum nächtlichen RR (systolisch $-0,32^*$, diastolisch $-0,21^*$) und zur UAE ($-0,43^*$).

Schlussfolgerungen: Gestörte VktA als Parameter der KAN ist eng assoziiert mit gestörter CR und pathologischer UAE. Aufgehobene CR findet sich bei fast 90 % von DM mit niedrigem VktA. Bereits 45 % der DM mit VktA im oberen Quartil der VktA waren als Non-Dipper einzustufen!

P-320**Einfluss der Stoffwechselverbesserung unter Pioglitazon (PIO) auf die Herzratenvariabilität (HRV) bei Typ-2-Diabetikern mit kurzer bekannter Diabetesdauer: Ergebnisse der Praxisbeobachtung ETAPP**

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

⁽¹⁾ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Leipzig, ⁽²⁾ Kardiologische Praxis, Leipzig,

⁽³⁾ Herzzentrum Leipzig, Leipzig, ⁽⁴⁾ Takeda Pharma, Leipzig, ⁽⁵⁾ DIA REAL GmbH, Dresden

Fragestellung: Lässt sich durch frühzeitiges Screening und innovative Behandlung von Typ-2-Diabetikern in Hausarztpraxen das kardiovaskuläre Risiko senken?

Methodik: Im Rahmen von Konsilen wurden 185 Hausärzte in Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen gewonnen, die aus ihrer Klientel Patienten mit kurzer Diabetesanamnese Typ-2, IGT oder metabolischem Syndrom identifizierten. Im Praxisscreening erfolgte die Ermittlung von klinischen Parametern, die Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) und die Spektralanalyse der HRV in einem modifizierten Orthostase-Test mit dem kleinen transportablen Messgerät VariaCardio®TF5.

895 Patienten (Alter: $59,4 \pm 12,5$ Jahre, diagnostizierte Diabetesdauer: $3,0 \pm 0,7$ Jahre, BMI: $31,2 + 2,3$ kg/m²) erhielten PIO zusätzlich zur bestehenden Vortherapie (SHS: n=177, MET: n=401, SHS+MET: n=204, ohne OAD: n=113). Im Basis-screening wurden ermittelt: NBZ: $7,8 + 2,8$ mmol/l, HbA_{1c}: $6,9 + 1,3$ %, Triglyzeride: $2,7 + 1,5$ mmol/l, LDL: $2,8 + 0,9$ mmol/l HDL: $1,2 + 0,4$ mmol/l und Intima-Media-Dicke: $0,8 + 0,3$ mm. Die Analyse der HRV ergab bei 70 % die Diagnose einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie (Ausprägung der Dysfunktion: 27 % leicht, 38 % mittel, 5 % schwer).

Ergebnisse: Nach 6-monatiger Behandlung mit PIO verbesserten sich sowohl die Stoffwechselwerte (NBZ: $5,7 + 2,7$ mmol/l, HbA_{1c}: $6,4 + 1,5$ %, Triglyzeride: $2,2 + 1,6$ mmol/l, LDL: $2,58 + 1,1$ mmol/l, HDL: $1,3 + 0,5$ mmol/l), als auch die Parameter zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos. Die mittlere IMD verringerte sich auf $0,7 + 0,3$ mm. Die Verbesserung der Stoffwechselformparameter korrelierte mit einer signifikanten Erhöhung der HRV, insofern keine schwere Störung vorlag (Störung der HRV: 26 % mittelschwer, 32 % leicht). Der Anteil der Patienten ohne pathologischen Befund erhöhte sich damit von 30 % auf 37 %.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass frühzeitiges Screening und innovative Intervention bei glykämisch befriedigend eingestellten Typ-2-Diabetikern mit kurzer bekannter Diabetesdauer nicht nur die Glykämie, sondern auch wesentliche Faktoren in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko verbessert.

P-321**Kardiale autonome Neuropathie und ihre Korrelation mit der Retinopathie bei Typ-2-Diabetikern**

* Domuschiev I.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinisches Institut-ZKB, Klinik fuer Endokrinologie, Sofia (Bulgarien)

Fragestellung: Das Ziel der Studie war die Forschung der Korrelation der kardialen autonomen Neuropathie mit der Retinopathie bei Typ-2-Diabetikern.

Material und Methode: Die kardiovaskulären Reflexe wurden bei 42 Typ-2-Diabetikern erforscht.

Ergebnis: Autonome Neuropathie wurde bei 25 Typ-2-Diabetikern (59 %), orthostatische Hypotonie bei 8 Patienten (19 %), anormales Valsalva ratio bei 12 Patienten (28 %), anormale Antwort der Herzfrequenz zum tiefen Atmen bei 14 Patienten (33 %) und anormale Antwort der Herzfrequenz zum Aufstehen (30:15 ratio) bei 13 Patienten (31 %) bewiesen. Eine Anwesenheit einer parasympathischen Neuropathie wurde bei 81 % der Typ-2-Diabetiker beobachtet. Eine Anwesenheit einer sympathischen Neuropathie wurde bei 31 % der Patienten entdeckt. Ein anormaler kardialer Reflex wurde bei 4 (9 %) Patienten beobachtet. Zwei anormale kardiale Reflexe wurden bei 15 (38 %) Typ-2-Diabetikern und 3 oder mehr solche Reflexe wurden bei 6 (14 %) Patienten festgestellt. Eine Retinopathie wurde bei 28 Typ-2-Diabetikern mit einer autonomen Neuropathie und bei 0 Diabetikern ohne autonome Dysfunktion beobachtet.

Schlussfolgerung: Eine positive Korrelation der kardialen autonomen Neuropathie mit der Retinopathie bei Typ-2-Diabetikern wurde festgestellt.

P-322**Frühzeitige Diagnose der kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie (KADN) durch Messung der Herzratenvariabilität (HRV) unter Praxisbedingungen**

* Daikeler R.⁽¹⁾, Fach E.-M.⁽²⁾, Schuler S.⁽²⁾, Thomas A.⁽³⁾

⁽¹⁾ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Sinsheim, ⁽²⁾ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Rosenheim, ⁽³⁾ DIA REAL GmbH, Dresden

Fragestellung: Ein nicht unerheblicher Teil von Diabetikern entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine KADN, welche ein Prädiktor für Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität ist. Diese lässt sich frühzeitig über die Analyse der HRV ermitteln, was bisher leider nur in gut ausgestatteten klinischen Einrichtungen vorgenommen wird. Somit erfolgt bei Diabetikern ohne wesentliche Komplikationen meist keine frühzeitige Diagnose der KADN. Zu untersuchen war, ob sich Hochrisikopatienten durch Anwendung der HRV-Messung unter den Bedingungen der diabetologischen Schwerpunktpraxis (DSP) rechtzeitig identifizieren lassen.

Material und Methoden: In zwei DSP wurden als Stichprobe jeweils 30 Patienten (Alter: $64,3 + 11,6$ Jahre, Diabetesdauer: $19,15 + 13,63$ Jahre) ohne bekannte, aber mit Verdacht auf eine KADN ausgewählt. Neben der Bestimmung routinemäßiger Stoffwechselformparameter erfolgte die Messung der HRV mit dem kleinen transportablen Monitor VariaCardioTF5. In einem modifizierten Orthostasetest wurde on-line die Spektralanalyse der HRV vorgenommen, wodurch sich unmittelbar Aussagen zur sympatho-vagalen Balance des Organismus ableiten lassen. Vorteilhaft gegenüber kardiovaskulären Reflextests ist die Unabhängigkeit der Messung von der Compliance der Patienten.

Ergebnisse: Die Werte der Glukose- und Lipidstoffwechselformparameter ergaben: HbA_{1c}: $7,31 + 2,51$ %, Triglyzeride: $132,5 + 54,0$ mg/dl, Gesamtcholesterin $193,6 + 46,5$ mg/dl, LDL: $111,5 + 40,2$ mg/dl, HDL $56,7 + 15,1$ mg/dl. Die Blutdruckwerte betragen: systolisch 127 ± 15 mm Hg, diastolisch 77 ± 15 mm Hg. Die Auswertung der HRV ergab bei 29 % der Patienten keine kar-

diale autonome Dysfunktion. Bei 9 % fand sich hingegen eine leichte, bei weiteren 43 % eine mittlere und bei 19 % eine schwere Störung der autonomen Balance.

Schlussfolgerung: Durch den routinemäßigen Einsatz der HRV-Spektralanalyse fand sich bei 71 % der bzgl. Stoffwechsel und Blutdruck gut eingestellten Patienten eine bis dahin nicht diagnostizierte KADN, welche bekanntermaßen mit einer Übersterblichkeit assoziiert ist. Das zeigt die Notwendigkeit des Einsatzes dieser Methode auch in der täglichen Praxis.

P-323

Verwenden der Methode ‚joint density analysis‘ bei Typ 1-Diabetikern

*Domuschiev I.⁽¹⁾, Kosarev I.⁽²⁾, Alexandrov A.⁽²⁾, Christova L.⁽²⁾

⁽¹⁾Medizinisches Institut-ZKB, Klinik für Endokrinologie, Sofia, Bulgarien, ⁽²⁾Institut für Biophysik, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia, Bulgarien

Ziel: Das Ziel dieser Studie war das Verwenden der Methode „joint density analysis“ zur Untersuchung der Herzfrequenz bei Typ 1-Diabetikern.

Material und Methode: 30 Typ-1-Diabetiker mit einem langjaehrigen Diabetes und 30 vergleichbare Nichtdiabetiker (Kontrollpersonen) wurden untersucht. Das Alter der Diabetiker war von 20 bis 42 Jahre (durchschnittlich 31 Jahre). Die Dauer des Typ-1-Diabetes war von 10 bis 18 Jahre (durchschnittlich 13 Jahre). Diese Methode gibt die Abhängigkeit zwischen den consequenten R-R Intervallen in der EKG.

Resultate: Wir bewiesen signifikante Unterschiede zwischen den Typ-1-Diabetikern und den Kontrollpersonen. Die Entgleisungen der Parameter bei der Methode „joint density analysis“ sind mit einer kardialen autonomen Neuropathie verbunden.

Schlussfolgerung: „joint density analysis“ koennt als eine alternative Methode der „Spektralanalyse“ zur Untersuchung der Herzfrequenz und zum Beweisen der kardialen autonomen Neuropathie bei Typ-1-Diabetikern verwendet werden.

P-324

Validierung eines neuen Gerätes zum Screening und quantitativen Nachweis von frühen Funktionsstörungen dünnkalibriger Nervenfasern bei diabetischer Polyneuropathie

*Ziegler D.⁽¹⁾, Siekierka-Kleiser E.⁽¹⁾, Meyer B.⁽²⁾, Schweers M.⁽²⁾

⁽¹⁾Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Institut an der Heinrich-Heine-Universität, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf, ⁽²⁾Schweers Informationstechnologie GmbH, Meerbusch

Fragestellung: Funktionsstörungen der dünnkalibrigen Nervenfasern werden bei diabetischer Polyneuropathie (DPN) nur unter einem kosten- und zeitintensiven apparativen Aufwand nachgewiesen. Wir haben ein Bedside-fähiges Instrument (NeuroQuick) zur quantitativen Messung der Kaltschwelle entwickelt und validiert.

Material und Methoden: Das Messprinzip basiert auf dem sog. Wind-Chill-Faktor, d. h. den durch Wind erzeugten Effekt auf die Wahrnehmung von Kälte auf der Haut. Die DPN wurde

durch die neurologische Untersuchung, Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), Vibrationsschwelle (VPT: Vibrometer) sowie durch Messung der Warm- und Kaltschwelle (Medoc-System: M-WS, M-KS) an unterer und oberer Extremität diagnostiziert. Darüber hinaus wurden die Stimmgabel und der TipTherm als Bedside-test eingesetzt.

Ergebnisse: Die Messung der Kaltschwelle mittels NeuroQuick (NQ-KS) erfolgte am Fußrücken bei 160 Kontrollpersonen sowie bei 60 Diabetikern ohne DPN und bei 128 Diabetikern mit DPN. In der Diabetikerkohorte korrelierte NQ-KS signifikant mit allen eingesetzten Nervenfunktionstests, wobei sich die höchsten Korrelationen am Fuß mit M-WS ($r = 0,618$; $p < 0,001$) und M-KS ($r = 0,529$; $p < 0,001$) ergaben. Patienten mit DPN wiesen in 34 % eine abnorm erhöhte NQ-KS und gleichzeitig eine normale M-WS ($p < 0,05$), wohingegen nur 5 % die umgekehrte Konstellation zeigten. Die entsprechenden Prozentzahlen im Vergleich mit M-KS lagen bei 32 % and 11 % ($p < 0,05$), mit TipTherm bei 47 % and 2 % ($p < 0,05$) und mit der Stimmgabel bei 29 % and 10 % ($p < 0,05$), während keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der NQ-KS mit der NLG des N. peroneus (12 % vs. 19 %) und N. suralis (11 % vs. 19 %) sowie mit VPT (16 % vs. 13 %) nachweisbar waren. Die Tag-zu-Tag-Reproduzierbarkeit bei 41 Kontrollen und 41 Diabetikern lag bei 20,4 % und 8.5 %.

Schlussfolgerung: Der NeuroQuick ist ein valides und reproduzierbares Instrument zum raschen quantitativen Nachweis von Funktionsstörungen kleiner Nervenfasern, dessen Sensitivität hinsichtlich der Erkennung einer frühen DNP im Vergleich zur aufwendigen Thermotestung sowie gegenüber Bedside-Tests wie der Stimmgabel höher ist.

P-325

Diabetische Polyneuropathie bei geriatrischen Patienten

*Loeff P.⁽¹⁾, Ardjomand P.⁽¹⁾, Scholz D.⁽¹⁾, Mies R.⁽¹⁾

⁽¹⁾St. Antonius Krankenhaus, Innere Medizin, Köln

Fragestellung: Ist die Untersuchung der sensorischen Polyneuropathie mittels Kombination von Vibrationstest (Stimmgabel), Monofilament und Kalt-Warm-Test (Tipterm) bei Diabetikern im hohen Alter noch sinnvoll?

Material und Methoden: Polyneuropathie-Diagnostik (Vibrationstest mit der Stimmgabel, 10g Monofilament, Kalt-Warm-Test) bei 34 Patienten über 70 Jahre mit nachgewiesenem Diabetes mellitus Typ 2 und Nicht-Diabetikern.

Ergebnisse: Es wurden 17 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Alter $80,24 \pm 1,50$ (MEAN \pm SEM), und 17 Nicht-Diabetiker, Alter $79,94 \pm 1,52$ (MEAN \pm SEM), untersucht. Statistisch bestand hier kein signifikanter Altersunterschied im Wilcoxon Signed Rank Test ($p = 0,986$). Die Diabetes-Dauer betrug im Mittel 17,13 Jahre (MEAN). Der HbA_{1c} der Diabetes-Gruppe war mit $9,21 \% \pm 0,35$ (MEAN \pm SEM) signifikant verschieden zur Nicht-Diabetes-Gruppe $5,82 \% \pm 0,17$ (MEAN \pm SEM) im Wilcoxon Signed Rank Test, $p \geq 0,001$). Die Vibrationsuntersuchung mit der Stimmgabel zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen an allen Untersuchungsstellen (DI $p = 0,005$, OSG $p = 0,002$ und Tuberositas tibiae $p = 0,001$). Die ermittelten Werte (MEAN) betragen für die Diabetiker-Gruppe an DI $2,53/8$,

OSG 2,82/8 und Tuberositas tibiae 3,35/8. Bei den Nicht-Diabetikern wurden hier an DI 5,0/8, OSG 5,41/8 und Tuberositas tibiae 5,94/8 gemessen. In den Ergebnissen, die mittels 10 g Monofilament an MFK I ($p=0,547$), MFK V ($p=1$) plantar und Ferse ($p=1$), sowie in den Ergebnissen, die mittels TipTerm-Untersuchung (Kalt-Warm-Test) ($p=0,547$) gemessen wurden, unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

Schlussfolgerung:

1. Nur im Vibrationstest, nicht aber in der Monofilament und TipTerm-Untersuchung unterschieden sich die geriatrischen Diabetiker von den Nicht-Diabetikern.
2. Unsere Beobachtungen legen nahe, dass bei Diabetikern mit eindeutig positivem (= 5/8) oder eindeutig negativem (= 3/8) Vibrationsempfinden durch Monofilament und/oder TipTerm keine weiteren Informationen gewonnen werden.

P-326

Krankheitsbelastung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus

Tölle T.⁽¹⁾, Clemens A.⁽²⁾, *Stridde E.⁽²⁾

⁽¹⁾Klinikum rechts der Isar, Neurologische Klinik, München, ⁽²⁾Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe

Fragestellung: Mehr als ein Drittel aller Patienten mit Diabetes mellitus leiden zusätzlich an einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (SDN). Ziel dieser Untersuchung war es, den Schmerzstatus und die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie zu dokumentieren. Zusammenhänge zu reduzierter Produktivität bzw. Alltagsaktivitäten sollten aufgezeigt werden.

Material und Methoden: Es wurden Angaben zu folgenden Punkten gemacht: Befinden bei Alltagsaktivitäten und Gesundheitsstatus, Produktivität und Beschäftigungsstatus sowie Schmerzstatus. Es kamen valide und etablierte Erhebungsinstrumente zum Einsatz. Die Datenanalyse erfolgte deskriptiv und explorativ.

Ergebnisse: 62 Erhebungsbögen konnten ausgewertet werden. Die vom Patienten berichteten stärksten Schmerzen während der letzten 24 h wurden mit mäßig (38 %) bzw. stark (50 %) angegeben. Der so genannte „Pain-Severity-Index“ zeigte insgesamt ähnliche Ergebnisse. Mäßige Schmerzen wurden aber hier zu 63 % angegeben. Die Ergebnisse des EQ-5D-Score waren bzgl. „stärkster Schmerzen“ während der letzten 24 h und „Pain-Severity-Index“ vergleichbar. Insgesamt war er bei Patienten mit ausgeprägter Schmerzerfahrung niedrig (0,33/0,28). 10 % der Patienten waren frühberentet, 4 % arbeitsunfähig, 18 % mussten die Arbeitszeit reduzieren, 30 % hatten eine deutlich reduzierte Produktivität. Analgetika wurden bei 41 %, Antiepileptika bei 34 %, Antidepressiva bei 18 %, Hypnotika bei 18 % der Patienten eingesetzt. Kombinationen waren sehr gebräuchlich. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Medikation war hoch (15 % sehr zufrieden, 46 % zufrieden).

Schlussfolgerung: Es ist erstaunlich, dass die Patientenzufriedenheit mit der gegenwärtigen Therapie so hoch war, obwohl die

deutliche Mehrzahl der Patienten über mäßige bis starke Schmerzen berichteten. Ein Grund für dieses offensichtliche Missverhältnis konnte mittels dieser Untersuchung nicht aufgezeigt werden. Möglicherweise spielen psychoemotionale Faktoren eine Rolle, was zukünftig zu untersuchen ist. Generell muss die Therapie der SDN weiter optimiert werden.

P-327

Analgetische Wirksamkeit („outcome“) von Pregabalin versus Gabapentin bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie: Eine Simulation mittels Computermodell

Vera-Llonch M.⁽¹⁾, Dukes E.⁽²⁾, *Stridde E.⁽³⁾, Tölle T.⁽⁴⁾, Oster G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Policy Analysis Incorporated, Brookline (MA), USA, ⁽²⁾Pfizer Pharmaceuticals, New York (NY), USA, ⁽³⁾Pfizer Pharma GmbH, Abteilung Medizin, Karlsruhe, ⁽⁴⁾Klinikum rechts der Isar, Neurologische Klinik, München

Fragestellung: Ist es mittels Computermodell möglich, die analgetische Wirksamkeit („outcome“) von Pregabalin versus Gabapentin bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie (SDN) abzuschätzen.

Material und Methoden: Wir entwickelten ein Computermodell zur Abschätzung der analgetischen Wirksamkeit von Pregabalin (375 mg/d) vs. Gabapentin (900/1800 mg/d) zur Simulation einer hypothetischen Kohorte von 1000 Patienten. Die Berechnungen des Modells erfolgten mit Daten aus randomisierten, doppel-blinden, Placebo kontrollierten klinischen Studien, die mit diesen Substanzen durchgeführt wurden. Dabei wurden die Schmerzen mit einer 0–10-Punkte-Skala bestimmt. Die durchschnittlichen tgl. Schmerzen waren zur Baseline jeweils gleich. Mit Hilfe des Modells wiesen wir jedem Patienten die erwarteten täglichen Schmerzscores über 12 Wochen (maximale Beobachtungszeit in der Pregabalinstudie) zu. Die Schmerzscores der behandelten Patienten wurden über die Zeit projiziert. Die wöchentlichen Veränderungen der Scores stammten aus klin. Studien. Simulationsendpunkte waren Anzahl der Tage mit: I. verbessertem Score; II. $\geq 30\%/\geq 50\%$ Schmerzreduktion; III. $\geq 2/\geq 3$ Punkte absoluter Reduktion.

Ergebnisse: (mean \pm sd) Pregabalin zeigte gegenüber Gabapentin (900 mg/d): I. 11(0.4) mehr Tage ohne bzw. mit leichten; 9(0.5) weniger Tage mit mäßigen und 3(0.3) weniger Tage mit starken Schmerzen. II. 9 (0.5) bzw. 12(0.5) mehr Tage mit einer Schmerzreduktion um 30%/50%. III. 6(0.4) bzw. 10(0.4) mit absoluter Reduktion um 2/3 Punkte. Pregabalin gegenüber Gabapentin (1880 mg/d) zeigte: I. 11(0.4) mehr Tage ohne bzw. mit leichten; 9(0.5) weniger Tage mit mäßigen und 3(0.3) weniger Tage mit starken Schmerzen. II. 9(0.5) bzw. 12(0.5) mehr Tage mit einer Schmerzreduktion um 30%/50%. III. 6(0.4) bzw. 10(0.4) mit absoluter Reduktion um 2/3 Punkte.

Schlussfolgerung: Das Modell erwies sich als brauchbar und robust. Mit der Gabe von Pregabalin bei Patienten mit SDN scheint über einen 12-wöchigen Beobachtungszeitraum eine bessere analgetische Wirksamkeit zu erzielen zu sein als mit Gabapentin.

Therapie-Insulin II

P-328

Altersspezifische Merkmale und Besonderheiten der Insulintherapie nach Umstellung auf Insulinpumpe bei Kindern und Jugendlichen

* Deiss D.⁽¹⁾, Hartmann R.⁽²⁾, Lauterborn R.⁽²⁾, Barnekow C.⁽¹⁾, Hoeffe J.⁽²⁾, Kordonouri O.⁽²⁾

⁽¹⁾ Interdisziplinäres SPZ Charité, Berlin, ⁽²⁾ Klinik für Allgemeine Pädiatrie Charité, Berlin

Fragestellung: Bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes (T1D) kommt bereits auch im Kindes- und Jugendalter zunehmend die Insulinpumpe zur Anwendung. Ziel der Auswertung war die Analyse therapiespezifischer Daten im 1. Jahr der Behandlung mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII) bei Patienten mit unterschiedlichem Alter.

Material und Methoden: Von 2001 bis 2003 wurde eine CSII mit Lispro- oder Aspart-Insulin bei 59 Patienten [(23 Knaben, 36 Mädchen; Medianalter 12.5 Jahre (2.1–16.4); T1D-Dauer 5.0 Jahre (0.5–13.3)] begonnen. 26 Patienten waren jünger und 33 älter als 12 Jahre. Stoffwechsellage (HbA_{1c}), Insulinbedarf und Gewicht wurden vor, 6 und 12 Monate (Mo) nach CSII-Beginn analysiert.

Ergebnisse: Im Gesamtkollektiv und in beiden Altersgruppen kam es zu keiner signifikanten Veränderung des HbA_{1c} 6 und 12 Mo nach CSII-Beginn [vorher: 8.2 % (5.2–10.6), 6 Mo: 7.9 % (5.7–12.2), 12 Mo: 8.2 % (5.9–10.4)]. Die Therapie änderte sich unterschiedlich bei jüngeren und älteren Patienten: Bei Kindern unter 12 Jahre blieb der tägliche Insulinbedarf nahezu unverändert, während der Basalinsulinanteil signifikant ($p < 0.001$) von 52.4 % (30–84) auf 36.8 % (11–73) nach 6 Mo und auf 33.2 % (13–53) nach 12 Mo abnahm. Bei den Jugendlichen hingegen wurde eine Reduktion des täglichen Insulinbedarfs von 0.97 (0.52–1.77) E/kg auf 0.81 (0.44–1.47) E/kg nach 6 Mo ($p < 0.001$) und auf 0.92 (0.54–1.42) nach 12 Mo ($p = 0.045$) beobachtet, jedoch nur eine geringe Änderung des Basalinsulinanteils nach 12 Mo ($p = 0.017$). Der Body-Mass-Index (0.40 ± 0.86 SDS) blieb sowohl in beiden Altersgruppen als auch bei Knaben und Mädchen unter CSII unverändert.

Schlussfolgerung: Während der CSII-Therapie kommt es zur Verschiebung des Insulinbedarfs mit Erhöhung des Prandialanteils insbesondere bei präpubertären Kindern. Grund für die eher physiologisch angepasste Insulintherapie bei jüngeren Kindern ist möglicherweise die bessere Compliance der Eltern und Kinder in dieser Altersgruppe, während die reduzierte Gesamtinsulindosis und der erhöhte Basalinsulinanteil bei Jugendlichen durch das häufigere Auslassen von Bolusgaben erklärt werden könnte.

P-329

Therapeutische Vorteile von Insulin Semilente und Lantus® bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus und Dämmerungsphänomen

* Schiel R.⁽¹⁾, Ahrendt E.⁽¹⁾, Kramer G.⁽¹⁾, Schilling U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankheiten, Seeheilbad Heringsdorf

Fragestellung: Bei vielen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ist ein frühmorgendliches Dämmerungsphänomen mit hohen Nüchternblutglukosewerten ein großes Problem. Ziel der Untersuchung war die Untersuchung von Therapieoptionen durch vergleichenden Einsatz verschiedener Insuline: NPH-Insulin, langwirksames Analogon oder Semilente.

Material und Methoden: Alle Patienten ($n = 122$) mit Typ-1-Diabetes (ohne Pumpe), die 04–12/2004 aufgenommen wurden, wurden untersucht.

Ergebnisse: Bei Aufnahme hatten 44 Pat. NPH-Insulin (36 %), 52 ein langwirksames Analogon (Lantus®) (43 %), 26 Pat. Semilente (21 %). Patienten mit Semilente oder Lantus® waren älter ($p < 0,001$) und hatten einen höheren BMI ($p < 0,001$) bei vergleichbarem HbA_{1c} und Hypoglykämieinzidenzen (NPH: Alter $11,0 \pm 4,2$ J., BMI $18,7 \pm 3,6$ kg/m², HbA_{1c} $7,9 \pm 1,2$ %, Semilente: Alter $13,8 \pm 2,4$ J., BMI $20,9 \pm 8,3$ kg/m², HbA_{1c} $8,2 \pm 1,1$ %, Lantus®: Alter $13,5 \pm 2,5$ J., BMI $21,6 \pm 5,1$ kg/m², HbA_{1c} $8,3 \pm 1,8$ %). Bei Aufnahme wurde in einem standardisierten Fragebogen von 16/122 Pat. (13 %) ein Dämmerungsphänomen (regelmäßiger frühmorgendlicher Anstieg > 2 mmol/l) berichtet. Durch Blutglukoseprofile wurde jedoch bei 36/122 Pat. (30 %) ein Dämmerungsphänomen diagnostiziert. Am häufigsten bestand ein Dämmerungsphänomen bei Pat. unter Semilente (10/26, 39 %), unter Lantus® bei 16/52 (31 %) und bei 10/44 Pat. (23 %) mit NPH. Alle Patienten mit Semilente und 10/16 Pat. (63 %) mit Lantus® waren bereits wegen des Dämmerungsphänomens auf das jeweilige Insulin eingestellt worden. Eine deutliche Verbesserung der Situation konnte bei 28/36 Pat. (78 %) erreicht werden durch Änderung der Insulindosis oder spätere abendliche Insulininjektion ($n = 20$), Umstellung auf ein langwirksames Analogon oder Semilente ($n = 5$) oder Einstellung auf Insulinpumpe ($n = 4$).

Schlussfolgerung: Die Häufigkeit eines Dämmerungsphänomens wird vielfach unterschätzt. Für Patienten mit Dämmerungsphänomen stellen die Therapie mit einem langwirksamen Analogon oder Semilente oder die Einstellung auf eine Insulinpumpe wichtige Therapieoptionen dar.

P-330

Geringeres Risiko von nächtlichen Hypoglykämien mit Insulindetemir versus NPH-Insulin bei Diabetikern: Meta-Analyse von Phase-III-Studien

Natras M.⁽¹⁾, Kim H.⁽²⁾, *Draeger E.⁽³⁾

⁽¹⁾ Selly Oak Hospital, Diabetes Resource Center, Birmingham, Großbritannien, ⁽²⁾ Novo Nordisk, Clinical Statistics, Glaxo, Dänemark, ⁽³⁾ Novo Nordisk, Clinical Development, Zürich, Schweiz

Fragestellung: Die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien zeigen, dass das lang wirksame Insulinanalogon Insulindetemir hinsichtlich der glykämischen Kontrolle mindestens so effektiv ist wie NPH-Insulin. Dies wird erreicht mit einem signifikant geringeren Risiko von nächtlichen Hypoglykämien und geringeren Tag-zu-Tag-Schwankungen des Nüchtern-Blutzuckerwertes. In einer Meta-Analyse von sechs Phase-III-Studien mit Typ-1- und Typ-2-Diabetikern wurde das Risiko von Hypoglykämien unter Insulindetemir versus NPH-Insulin verglichen.

Material und Methoden: Es handelte sich um multinationale, randomisierte, offene Parallelgruppenstudien. Verglichen wurden Insulindetemir (IDet) und NPH-Insulin (NPH) in einem Basis-Bolus-Schema bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (IDet: 1336; NPH: 814) oder Typ-2-Diabetes (IDet: 536; NPH: 363), die Normalinsulin oder schnell wirksames Insulin Aspart präprandial injizierten. Das relative Risiko von nächtlichen Hypoglykämien (23:00–6:00 h) und das Risiko von Hypoglykämien über 24 h unter IDet versus NPH wurde anhand der Häufigkeit aller Hypoglykämien, die während der Behandlungsperiode auftraten, gewertet. Es erfolgte eine HbA_{1c}-Korrektur der Analyse, um individuelle Unterschiede in der glykämischen Kontrolle während der Behandlungsperiode zu berücksichtigen.

Ergebnisse: In beiden Behandlungsgruppen traten nur wenige schwere Hypoglykämien während der Behandlung auf. Das Risiko von leichten Hypoglykämien war nachts wie auch über 24 h unter Insulindetemir signifikant niedriger im Vergleich zu NPH. Signifikant weniger nächtliche, als „symptoms only“ klassifizierte Hypoglykämien wurden unter Insulindetemir im Vergleich mit NPH verzeichnet, über 24 h bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die Meta-Analyse großer klinischer Studien zeigt unter einer Basis-Bolus-Therapie mit Insulindetemir ein gegenüber NPH-Insulin signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten leichter Hypoglykämien sowohl nachts wie auch über 24h.

P-331

Insulin Glargin verbessert die Stoffwechseleinstellung bei gut eingestellten Typ-2-Diabetikern (T2DM) unter intensivierter konventioneller Insulintherapie (ICT) mit NPH-Insulin

* Richter M.⁽¹⁾, Petersen B.⁽²⁾, Schweitzer M.-A.⁽²⁾, Zick R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ St.Bonifatius Hospital – Akademisches Lehrkrankenhaus der MHH, FB Gastroenterologie, Endokrinologie & Diabetologie, Lingen, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Ein Unternehmen der Sanofi-Aventis Gruppe, Medizinische Abteilung, Bad Soden am Taunus

Fragestellung: Durch den Einsatz von kontinuierlichen Blutzucker-(BZ-)Messsystemen wurden bis dato überwiegend Daten

zu BZ-Verläufen und insb. Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern erhoben. In dieser multizentrischen, offenen, einarmigen, 10-wöchigen Studie wurden T2DM von ihrem ursprünglichen ICT mit NPH-Insulin auf Insulin Glargin (GLAR) umgestellt. Es wurde untersucht, ob gut eingestellte T2DM durch einen Wechsel des basalen Insulins auf GLAR weiter profitieren können. Neben HbA_{1c}, Nüchtern-BZ (NBZ) wurden kontin. BZ-Profile mit dem CGMS[®] von Medtronic MiniMed erfasst.

Material und Methoden: Nach Studienaufnahme und 2 Wochen Behandlung ohne Therapieänderung (NPH) wurde bei 367 Patienten (Ptn) (mittleres Alter 59,2 Jahre, Diabetesdauer 12,7 Jahre; BMI 31,7 kg/m²) zu diesem Zeitpunkt eine 72-Std CGMS-Messung durchgeführt und nach der Umstellung, am Ende der ca 8-wöchigen GLAR Phase, wiederholt. Präsentiert wird eine Daten-Analyse bezogen auf die Häufigkeit der NPH Injektionen/Tag am Beginn der Studie.

Ergebnisse: 247 Ptn wurden mit NPH 1x/d behandelt und hatten einen mittleren HbA_{1c} von 6,87 % zu Beginn, der auf 6,66 % (p<0,001) abnahm. 112 Ptn wurden von 2x/d NPH auf 1x GLARG umgestellt. Hier lag ein Ausgangs-HbA_{1c} von 6,95 % vor, der auf 6,69 % (p<0,001) abnahm. Nur 8 Ptn erhielten mehr als 2x/d NPH (Start-HbA_{1c} 7,25 %, End-HbA_{1c} 6,89 %, p<0,001). Die NBZ verbesserten sich signifikant (p<0,001) für alle 3 Gruppen 1x/NPH (138 vs. 123 mg/dl), 2x/NPH (143 vs. 131 mg/dl), > 2/NPH (138 vs. 128 mg/dl).

Die Prozentwerte der mit dem CGMS gemessenen BZ-Werte ≤ 60 mg/dl blieben unverändert, unabhängig von der initialen Häufigkeit der NPH Gabe/Tag: 1xNPH/d 1,8 ± 3,1 % vs. 2,2 ± 4,1 %, p=0,101; 2xNPH/d 2,2 ± 4,3 % vs. 2,3 ± 4,2 % p=0,759; > 2xNPH/d 1,8 ± 3,3 % vs. 1,6 ± 2,6 % p=0,399.

Schlussfolgerung: Gut eingestellte T2DM profitieren von einer Umstellung von NPH auf GLARG im HbA_{1c} und NBZ unabhängig von der Anzahl der Injektionen von NPH Insulin/Tag vor der Umstellung. Es kommt dabei nicht zu einem Anstieg von BZ-Werten ≤ 60 mg/dl gemessen mit dem CGMS[®].

P-332

Gewichts- und HbA_{1c}-Verläufe bei Typ-2-Diabetikern unter einer 5-jährigen Insulintherapie – eine retrospektive Analyse

* Fischer S.⁽¹⁾, Scholze J.⁽¹⁾, Schmidt-Göhrich U.-K.⁽¹⁾, Schulze J.⁽¹⁾, Julius U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum der TU, Bereich Endokrinologie/Stoffwechsel/Diabetes, Dresden

Fragestellung: Ziel der Untersuchung war es, die Gewichtsentwicklung und die Veränderungen der Glykämie Lage bei Typ 2-Diabetikern nach Einleitung einer Insulintherapie zu beurteilen.

Material und Methoden: Wir schlossen 60 Typ 2-Diabetiker (34 Männer, 26 Frauen, mittleres Alter 69,5 Jahre) in die Untersuchung ein. Sie waren nach Ausschöpfung der oralen antidiabetischen Therapiemöglichkeiten auf eine intensivierte Insulintherapie umgestellt worden. Zum Zeitpunkt der Umstellung auf die Insulintherapie und danach erfolgten in regelmäßigen Abständen strukturierte Schulungen. Wir bestimmten vor Einleitung sowie 1, 2 und 5 Jahre nach Beginn der Insulintherapie die HbA_{1c}-Werte und analysierten die Gewichtsentwicklung.

Ergebnisse: Das mittlere Ausgangsgewicht der Patienten lag bei 77,8 kg, nach 1 Jahr stieg das Körpergewicht auf 80,6 kg, nach 2 Jahren auf 83,5 kg und nach 5 Jahren lag das mittlere Körpergewicht bei 85,6 kg. Die HbA_{1c}-Werte sanken von 8,8 % vor Beginn der Insulintherapie auf 7,7 % nach 1 Jahr, veränderten sich auf 7,8 % nach 2 Jahren und auf 7,4 % nach 5 Jahren.

Schlussfolgerung: Die Entwicklung der HbA_{1c}-Werte zeigt, dass es unter einer intensivierten Insulintherapie in Verbindung mit einer strukturierten Schulung zu einer deutlichen Verbesserung der Glykämie über einen Zeitraum von 5 Jahren gekommen ist. Trotz des deutlichen Gewichtsanstieges von im Mittel 7,8 kg in 5 Jahren konnte der HbA_{1c}-Wert um 1,4 % reduziert werden, allerdings wurde der HbA_{1c}-Ziel-Wert nicht bei allen Patienten erreicht.

P-333

Verbesserung des durchschnittlichen HbA_{1c} seit Einführung der Insulinpumpenbehandlung in einem großen pädiatrischen Diabeteszentrum

* Bittner C.⁽¹⁾, von Schütz W.⁽¹⁾, Hackenberg A.⁽¹⁾, Krowicky C.⁽¹⁾, Walte K.⁽¹⁾, Rischer U.⁽¹⁾, Glinda S.⁽¹⁾, Lange K.⁽²⁾, Danne T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, ⁽²⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Med. Psychologie, Hannover

Die kontinuierliche subcutane Insulininfusion (CSII) wird in der Pädiatrie bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes auch in Deutschland in den letzten Jahren zunehmend eingesetzt. Der überwiegende Teil der pädiatrischen Patienten aus der Region wird in unserem Behandlungszentrum betreut (mittlerer Abstand vom Zentrum zum Wohnort: 26,6 km). Wir untersuchten in diesem repräsentativen Kollektiv, das von Anfang an mit intensiver Insulintherapie behandelt wurde, den Effekt der Einführung der CSII auf die Langzeitstoffwechselkontrolle in den letzten 5 Jahren.

Von 1999 (n = 458, 82 % intensiviert konventionelle Therapie mit 4 oder mehr Injektionen (ICT)) bis 2004 (n = 510, 65 % ICT, 29,4 % CSII) waren keine Unterschiede in den demografischen Charakteristika der Patienten zu verzeichnen (1999 vs. 2004: mittleres Alter 13,4 ± 4,9 vs. 13 ± 4,6 Jahre, mittlere Diabetesdauer 6,0 ± 4,2 vs. 5,4 ± 4,2 Jahre). Auch die Teamzusammensetzung und Versorgungsstruktur blieben im wesentlichen unverändert. Die Rate schwerer Hypoglykämien (Koma/Krampfanfall) blieb in diesem Zeitraum unverändert niedrig (1999: 4,6 pro 100 Patientenjahre; 2004: 2,4 pro 100 Patientenjahre). Der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} im deutlich erhöhten Bereich (> 9 %) nahm kontinuierlich ab (von 15,3 % auf 12,4 %), der im guten Bereich zu (< 7,5 % von 40,7 % auf 43,3 %). Dabei hatten Patienten mit CSII (n = 150) gegenüber denen mit ICT (n = 329) bei vergleichbarer mittlerer Diabetesdauer (5,5 ± 3,4 vs. 5,4 ± 4,3 Jahre) einen tendenziell niedrigeren mittleren HbA_{1c} (7,6 ± 1 % vs. 7,8 ± 1,2 %, Methode: DCA 2000, Normbereich 5,0 ± 0,8 %).

Die Einführung einer CSII als Therapieoption bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in einem großen Behandlungszentrum ist in den letzten 5 Jahren mit einer kontinuierlichen Verbesserung der durchschnittlichen Stoffwechseleinstellung und einer niedrigen Rate schwerer Hypoglykämien assoziiert.

P-334

Patienten mit Typ-2-Diabetes können mit biphasischem Insulin Aspart 30 einmal täglich vor dem Abendessen das HbA_{1c}-Ziel erreichen

Jain R.⁽¹⁾, Wahl T.⁽²⁾, Wahlen J.⁽³⁾, Bressler P.⁽⁴⁾, Hu P.⁽⁵⁾, * Ratter F.⁽⁶⁾, Allen E.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Milwaukee Medical Clinic, Endokrin., Milwaukee, WI, ⁽²⁾ IMA Research Center, Allgem. Endokrin., Omaha, NE, ⁽³⁾ McKay-Dee Hospital, Endokrin., Ogden, UT, ⁽⁴⁾ Medical City Hospital Complex, Innere Medizin, Dallas, TX, ⁽⁵⁾ Novo Nordisk PI, Medical Affairs, Princeton, NJ, ⁽⁶⁾ Novo Nordisk, Abt. Medizin, Mainz

Einleitung: Die zurzeit empfohlenen HbA_{1c}-Zielwerte liegen bei ≥ 6,5 % (ACE) und < 7,0 % (ADA). Das primäre Studienziel bestand darin, nachzuweisen, dass mit biphasischem Insulin Aspart 30 (BIAsp 30) HbA_{1c}-Werte gemäß ACE von ≥ 6,5 % erreicht werden können, indem man es bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zusätzlich zu einer oralen antidiabetischen Therapie appliziert.

Methode: In dieser 48-wöchigen, multizentrischen, offenen Beobachtungsstudie wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ihre Blutzucker-Zielwerte mit oralen Antidiabetika (mit oder ohne einmal täglich NPH oder Glargin) nicht erreichten, auf einen Blutzuckerspiegel zwischen 80–110 mg/dl titriert, indem BIAsp 30 einem strikten Titrations-Algorithmus folgend angepasst wurde. Während der Studienphase 1 starteten die Patienten mit 12 Einheiten BIAsp 30 vor dem Abendessen. Die Dosis wurde gemäß der 3 letzten Nüchtern-Plasmaglukosewerte wie folgt angepasst: < 80 mg/dl – 3 IE; 80–110 mg/dl keine Änderung; 111–140 mg/dl + 3 IE; 141–180 mg/dl + 6 IE; > 180 mg/dl + 9 IE.

Ergebnisse: Für jene Patienten, die einen HbA_{1c}-Zielwert von ≥ 6,5 % am Ende der Phase 1 erreichten (nach 16 Wochen), wurde die Studie als beendet angesehen. Alle anderen Patienten wurden auf 2 Injektionen eingestellt (Phase 2). 41 von 100 rekrutierten Patienten durchliefen die Phase 1 (Durchschnittsalter: 58,0 ± 11,8; BMI: 33,6 ± 6,7 kg/m²). Zwei Patienten brachen die Studie ab. Von den 39 Patienten, die die Phase 1 vollendeten, erreichten 9 einen HbA_{1c}-Zielwert von ≥ 6,5 %. Insgesamt 16 Patienten erreichten einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7,0 %. Bei den 9 Patienten mit einem HbA_{1c} ≥ 6,5 % lag der mittlere HbA_{1c} zu Beginn bei 8,2 % ± 0,6 und nach 16 Wochen bei 6,2 % ± 0,2; die durchschnittliche tägliche Insulindosis betrug 72,1 E ± 40,7 (0,67 ± 0,36 E/kg); und das Körpergewicht (107,3 ± 13,7 kg) stieg bis zur 16. Woche (109,2 ± 3,4 kg) leicht an.

Schlussfolgerung: Die gegenwärtig empfohlenen HbA_{1c}-Zielwerte ≥ 6,5 % und < 7,0 % können erreicht werden, indem man mit BIAsp 30 einmal täglich vor dem Abendessen auf Zielbereich Nüchtern-Plasmaglukose titriert.

P-335

Basis-Bolus-Therapie bei Typ-2-Diabetikern: In der täglichen Praxis optimierte Stoffwechseleinstellung mit Insulin glargin

* Ruhnau K.-J.⁽¹⁾, Schneider K.⁽²⁾, Schweitzer M. A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Gemeinschaftspraxis Hort/Ruhnau, Berlin, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH – ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe, Medizinische Abteilung, Bad Soden am Taunus

Fragestellung: Die Prävention von Blutzuckerschwankungen erfordert ein anspruchsvolles Selbstmanagement von Patienten,

insbesondere bei der herkömmlichen Basis-Bolus-Therapie. Bei Patienten, die mit der herkömmlichen Basis-Bolustherapie unzureichend eingestellt waren, wurde die Verwendung von Insulin glargin in der täglichen Praxis beobachtet.

Material und Methoden: In einer Anwendungsbeobachtung wurden, soweit vorhanden, Blutglukosewerte, Zielwerte, Körpergewicht, Dosierung, HbA_{1c}-Werte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dokumentiert, die Insulin glargin als Basalinsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin verwenden. Die Zwischenanalyse erfolgte mit 1442 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Entscheidung zur Behandlung und Dosierung lag bei dem jeweiligen behandelnden Arzt.

Ergebnisse: Die Patienten waren durchschnittlich $61,2 \pm 10,1$ Jahre alt (Mittelwert \pm Standardabweichung). Vor Beginn

der Behandlung mit Insulin glargin lag der HbA_{1c} bei $8,2 \pm 1,0$ %, die Nüchternblutglukose (NBZ) bei 173 ± 38 mg/dl und der Body Mass Index bei $30,0 \pm 4,6$ kg/m². Die behandelnden Ärzte verfolgten für die Behandlung nach 6 Monaten einen durchschnittlichen HbA_{1c}-Zielwert von $6,7 \pm 0,6$ % und einen NBZ-Zielwert von 121 ± 24 mg/dl. Nach 6 Wochen Beobachtungsdauer wurde eine Reduktion des NBZ um 51 ± 37 mg/dl und eine Reduktion des HbA_{1c} um $0,9 \pm 2,9$ % erreicht. Die Dosierung von Insulin glargin wurde von durchschnittlich $22,5 \pm 10,5$ I. E. auf $26,8 \pm 12,0$ I. E. angepasst. Die Dosierung des kurzwirksamen Insulins änderte sich von $41,7 \pm 20,5$ I. E. auf $31,8 \pm 18,4$ I. E. Bei 6 Patienten wurde eine Hypoglykämie beobachtet.

Schlussfolgerung: Der Einsatz von Insulin glargin in der Basis-Bolus-Therapie von Typ-2-Diabetikern verbessert auch in der täglichen Praxis die Stoffwechseleinstellung der Patienten.

Genetik II

P-336

Polymorphismen im Neurotensin-Gen sind mit Parametern des metabolischen Syndroms assoziiert

* Kaiser S.⁽¹⁾, Osterhoff M.⁽¹⁾, Pfeiffer A. F. H.⁽¹⁾, Möhlig M.⁽¹⁾, Spranger J.⁽¹⁾, Weickert M.⁽¹⁾, Isken F.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Abteilung Klinische Ernährung, Nuthetal

Fragestellung: Neurotensin ist ein hypothalamisches anorexigens Neuropeptid. Ziel dieser Studie war, die Assoziation zweier Polymorphismen im Neurotensin-Gen mit Parametern, die auf eine veränderte Energiezufuhr schließen lassen, wie Gewicht, Hautfaldendicke, Bluthochdruck, HbA_{1c} oder Triglyzeride zu untersuchen.

Methodik: Im Rahmen der Studie „MeSyBePo“ wurden bisher ca. 1000 Probanden aus Berlin und Potsdam rekrutiert. Die Anamnese der gängigen Parameter erfolgte entweder am DIFE oder am CBF. Je Proband wurden mehr als 200 Parameter gemessen, die den allgemeinen Gesundheitszustand im Hinblick auf das metabolische Syndrom widerspiegeln wie z. B. der systolische und diastolische Blutdruck, Hautfaldendicke, HbA_{1c}, Cholesterin, Triglyzeride, Insulin, als auch Adiponektin und IL6 sowie viele weitere Parameter. Zur Untersuchung von Polymorphismen in der Region des Neurotensingens wurden 2 SNPs ausgewählt: + 407 [C/T] befindet sich im ersten Intron des Neurotensingens 407 Basenpaare vom Transkriptionsstart entfernt und + 10 450 [C/T] liegt hinter dem letzten Exon 10 450 Basenpaare vom Transkriptionsstart entfernt. Die SNP-Analyse erfolgt mittels Allelspezifischer PCR.

Ergebnisse: Beide Polymorphismen des Neurotensingens befinden sich im linkage disequilibrium zueinander. Die Allelfrequenz (q) für + 407 [C/T] beträgt 0,25 und für + 10 450 [C/T] 0,28. Durch multinominale logistische Regression konnte bei Frauen eine hoch signifikante Assoziation der TT-Varianten beider SNPs mit systolisch erhöhtem Bluthochdruck festgestellt werden (SNP + 407 [C/T]: OR = 4,8 p < 0,01; CI(95 %) = 1,5–15,3; SNP + 10 450 [C/T]: OR = 5,1 p > 0,05; CI(95 %) = 1,0–24,8). Bei Männern konnte keine Assoziation festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Unsere Untersuchungen zeigen, dass die seltene TT-Variante der Polymorphismen + 407 [C/T] und + 10 450 [C/T] assoziiert sind mit erhöhtem Blutdruck. Die SNP-Variante könnte eine Verringerung der vasodilatatorischen Funktion des Neurotensins bewirken und so zu kardiovaskulären Komplikationen führen, die ein Teil des metabolischen Syndroms sind.

P-337

Identifizierung neuer Varianten in MODY-Genen

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

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut fuer Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Duesseldorf

Fragestellung: Veränderungen der MODY-(Maturity-Onset Diabetes of the Young-)Gene sind potentielle Kandidaten für genetische Defekte verschiedener Formen des Diabetes mellitus. Die häufigsten Formen werden durch Mutationen im Glukokinase (GCK)-Gen (MODY2) sowie dem hepatic nuclear factor (HNF)-1a-Gen (MODY3) verursacht. Neben diesen unterscheidet man selteneren Formen des MODY (MODY1 und MODY4 bis 6). Diese sind auf Mutationen in den Transkriptionsfaktoren HNF4 a (MODY1), insulin promoter factor (IPF)-1/ pancreatic duodenal homeobox gene (PDX)-1 (MODY4), HNF1 α (MODY5) und NeuroD1/ β 2 (MODY6) zurückzuführen. Wir haben im Rahmen unserer molekularen Diabetesdiagnostik verschiedene Familien mit hereditären Diabetesformen untersucht mit dem Ziel, neue Mutationen zu identifizieren sowie deren Frequenzen zu ermitteln.

Methode: Mittels direkter Sequenzierung werden bei Patienten mit klinischem Verdacht auf MODY die kodierenden Bereich, über Exon/Intron-Grenzen hinaus und die jeweiligen Promoterbereiche aller sechs Gene untersucht. Werden hierbei Sequenzvariationen identifiziert, werden die Frequenzen bei Typ-2-Diabetikern sowie nicht-diabetischen Probanden ermittelt.

Ergebnis: Bislang wurden bei Patienten mit Verdacht auf MODY neben bekannten Polymorphismen und mit MODY assoziierten heterozygoten Mutationen neue heterozygote Mutationen, z. B. in GCK (Exon 1 b, 2, 4, 10), HNF1 a (Exon 4), HNF4 a (Exon 1 b, 1 c, 4) HNF1 β (Exon 2) sowie diverse heterozygote oder homozygote intronische Variationen identifiziert. Des weiteren wurde eine bislang unbekannte Mutation in HNF1 a Exon 7 identifiziert, die in der betroffenen Familie mit einem diabetischen Phänotyp vererbt wird.

Schlussfolgerung: Ein wesentlicher Aspekt neben der Identifizierung neuer Genvariationen ist die Validierung von Mutationen auf eine Assoziation mit MODY sowie die Bestimmung der Frequenz bereits identifizierter heterozygoten Mutationen in einem größeren Kollektiv.

P-338

Identifizierung und Charakterisierung des Diabetessuszeptibilitäts-Locus (*Nidd2/NZO*) in einem polygenen Mausmodell

*Schmolz K.⁽¹⁾, Kluge R.⁽¹⁾, Scherneck S.⁽¹⁾, Schüler G.⁽¹⁾, Nestler M.⁽¹⁾, Schürmann A.⁽¹⁾, Joost H.-G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Abteilung Pharmakologie, Potsdam-Rehbrücke

New-Zealand-Obese-(NZO-)Mäuse entwickeln einen dem menschlichen Metabolischen Syndrom ähnlichen Phänotyp, bestehend aus Adipositas, Hyperinsulinämie und Hypercholesterolemie. Mit Hilfe eines Rückkreuzungsmodells aus diesem Stamm und dem normgewichtigen Swiss/Jim-Lambert-(SjL-)

Stamm konnten Suszeptibilitätsloci für Adipositas, Insulinresistenz und Hyperglykämie identifiziert werden. Ein Suszeptibilitätslocus (QTL) für Adipositas (*Nob1*) wurde auf Chromosom 5 bei 36 cM lokalisiert. *Nob1* ist verantwortlich für eine signifikante Erhöhung des Körpergewichts, BMI und des Seruminsulins in der 22. Lebenswoche. Um den Einfluss des *Nob1* und weiterer Adipositas und Diabetes-Loci auf einem anderen genetischen Hintergrund zu untersuchen, generierten wir eine Intercross-Population zwischen dem NZO-Stamm und der New-Zealand-Black (NZB-)Maus mit über 600 Tieren. NZB-Mäuse sind die nächsten Verwandten des NZO-Stamms, die keine morbid Adipositas und keinen Diabetes entwickeln. Die gesamte F2-Generation zeigte ein höheres Körpergewicht, einen erhöhten Körperfettgehalt und eine Diabetesprävalenz von 52 % in der 22. Lebenswoche im Vergleich zum NZB-Stamm. In diesem Kreuzungsmodell konnten wir einen von NZO-abgeleiteten Suszeptibilitätslocus (*Nidd2/NZO*) für Hyperglykämie und Diabetes auf Chromosom 5 im proximalen Bereich des *Nob1* bei 20 cM nahe des Mikrosatellitenmarkers D5Mit126 identifizieren und lokalisieren. Träger des NZO-Allels für *Nidd2/NZO* zeigten eine Diabetesprävalenz von 72 % in der 22. Lebenswoche, wohingegen diese bei Trägern des korrespondierenden NZB-Allels auf 42 % reduziert ist. Insgesamt ist *Nidd2/NZO* für 65 % des Diabetes in dieser Intercrosspopulation verantwortlich. Erste morphologische Untersuchungen des Pankreas zeigten, dass der diabetische Phänotyp mit einem Verlust der Insulin-produzierenden β -Zellen korrespondiert. Eine genomweite Hintergrundgenotypisierung schon bekannter Adipositas- und Diabetes-QTL soll nun Auskunft über mögliche interchromosomale Interaktionen geben und zum Verständnis des adipösen und diabetischen Phänotyps beitragen.

P-339

The E23K variant in the $K_{IR}6.2$ subunit of the ATP-sensitive K^+ channel does not augment impaired glucose tolerance in Caribbean subjects with family history of type-2-diabetes

*Schwenk R.⁽¹⁾, Ezenwaka C.⁽²⁾, Kallou R.⁽²⁾, Uhlig M.⁽¹⁾, Eckel J.⁽¹⁾

⁽¹⁾DDZ, Inst für Klin Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, ⁽²⁾The University of the West Indies, Unit of Pathology and Microbiology, St Augustine, Trinidad

Background: The E23K variant of $K_{IR}6.2$ gene has been shown to be associated with type-2-diabetes mellitus in Caucasian subjects. Because offspring of type-2-diabetic patients are at genetically increased risk of developing diabetes, we sought to identify the E23K variant of the $K_{IR}6.2$ gene in offspring of Caribbean patients with type-2-diabetes and assess the contribution of this variant to impaired glucose tolerance in these subjects.

Material and Methods: Forty-six offspring of patients with type-2-diabetes and 39 apparently healthy subjects whose immediate parents were not diabetic (control) were studied after an overnight fast. Anthropometric indices were measured and blood samples were collected. Fasting and 2-hour plasma glucose, insulin, and lipids were subsequently determined. Insulin resistance was calculated using homeostatic model assessment (HOMA) technique.

Results: The offspring and control subjects had similar frequency of the E23K polymorphism (52.6 vs. 45.5 %, $p > 0.05$) and the frequency of the E23K variant did not differ significantly between gender and ethnic distributions irrespective of family history of diabetes ($p > 0.05$). There were no significant differences in biochemical risk factors for developing diabetes in offspring subjects with the E23K variant compared to wild type offspring. Offspring with E23K mutation had even significantly higher 2-hour insulin concentrations when compared to control subjects.

Conclusions: It is concluded that the presence of the $K_{IR}6.2$ E23K genotype in Caribbean subjects with immediate positive family history of diabetes does not confer significantly higher levels of biochemical risk factors for the development of type-2-diabetes. (Supported by VolkswagenFoundation)

P-340

Polymorphismen von CYP2C19 bei Patienten mit Diabetes mellitus

*Reimann I. R.⁽¹⁾, Tschetwertak N.⁽¹⁾, Kuhn U. D.⁽¹⁾, Hippus M.⁽¹⁾, Fünfstück R.⁽²⁾

⁽¹⁾Institut für Klinische Pharmakologie, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, ⁽²⁾Klinik Innere Medizin 1, Sophien- und Hufeland-Klinikum, Weimar

Fragestellung: Träger dysfunktioneller Allele für die Codierung Arzneimittel-metabolisierender Enzyme können ein verändertes Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen haben. Andererseits ist das Auftreten von Erkrankungen teilweise mit einer höheren Prävalenz bestimmter Mutationsallele assoziiert. Für das Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19), ein Enzym, das unter anderem im Metabolismus von Protonenpumpenhemmern, Psychopharmaka, partiell auch Antidiabetika eine Rolle spielt, sollte die Prävalenz der wichtigsten Mutationsvarianten bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) ermittelt werden.

Material und Methoden: 398 Patienten mit DM, Alter $70,5 \pm 13,4$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), Frauen/Männer = 57/43 %, wurden für das bei Kauasiern häufigste Mutationsallel des CYP2C19-Gens *2 mittels PCR und Restriktionsenzymanalyse genotypisiert. Es wurde analysiert, ob das Vorkommen von Mutationen eine Assoziation zu Diabeteskomplikationen oder Polymorphismen von CYP2C9, 2C8 oder 2D6 aufweist.

Ergebnisse: Unter den Patienten mit DM waren 24,4 % heterozygot und 2,0 % homozygot für CYP2C19*2. Das entspricht einer Allelfrequenz für *2 von 14,2 %. Patienten mit mindestens einem Defektallel, die sich in Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA_{1c} -Wert nicht von den Patienten ohne ein solches unterschieden, wiesen anamnestisch in den letzten 12 Monaten häufiger einen akuten Myokardinfarkt auf (13,3 vs. 6,1 %, $p = 0,02$) und hatten signifikant häufiger das Defektallel des CYP2D6 *6 (4,8 vs. 0,7 %, $p = 0,006$).

Schlussfolgerung: Allelfrequenz und Häufigkeiten heterozygoter sowie homozygoter Träger des Defektallels CYP2C19*2 entsprechen bei Patienten mit DM etwa denen unselektierter (kaukasischer) Populationen. Es wurde eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein des Defektallels und dem Infarktrisiko in der Patientengruppe gefunden.

Therapie-Thiazolidinedione

P-341

Dosisabhängiger Einfluß von Rosiglitazon auf die Insulinresistenz, die β -Zelldysfunktion und die Adiponektinspiegel bei Kombinationstherapie mit Glimperid

* Schöndorf T.⁽¹⁾, Seidel D.⁽²⁾, Winkler K.⁽³⁾, Matthaei S.⁽⁴⁾, Hamann A.⁽⁵⁾, Dehmel B.⁽²⁾, Forst T.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾

⁽¹⁾IKFE, Mainz, ⁽²⁾GlaxoSmithKline, München, ⁽³⁾Universitätsklinik, Labormedizin, Freiburg, ⁽⁴⁾Diabeteszentrum, Quakenbrück, ⁽⁵⁾Universitätsklinik, Endokrinologie und Diabetologie, Heidelberg

Fragestellung: Die zusätzliche Gabe von Rosiglitazon (RSG) zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie führt in der Regel zu einer Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Die vorliegende Analyse zur Insulinresistenz, β -Zelldysfunktion und der Adiponektinwerte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde anhand von 204 kompletten Labordatensätzen aus einer randomisierten prospektiven doppelblinden dreiarmligen Vergleichstudie vorgenommen (Glimperide + Placebo, Glimperide + 4 mg RSG oder Glimperide + 8 mg RSG; 102 Patienten, 46 Frauen, 56 Männer, Alter (MW \pm SD) 62,8 \pm 9,1 Jahre, BMI 28,7 \pm 4,5 kg/m², Diabetesdauer: 6,4 \pm 4,8 Jahre, HbA_{1c} 8,1 \pm 1,5 %).

Material und Methoden: Bei Beginn und nach 16 Wochen wurden aus Nüchternproben folgende Parameter untersucht bzw. rechnerisch ermittelt: HbA_{1c}, HOMA_{IR}-Score, Insulin, intaktes Proinsulin, C-Peptid und Adiponektin.

Ergebnisse: Während sich unter Glimperide + Placebo außer einem Anstieg der Adiponektinwerte ($p < 0,05$) keine signifikanten Veränderungen feststellen ließen, führte die zusätzliche Gabe von RSG innerhalb von 16 Wochen bei vergleichbaren Ausgangswerten dosisabhängig zu einer Abnahme des HbA_{1c} (0 mg/4 mg/8 mg: -0,1 \pm 0,7 % / -1,1 \pm 1,1 % / -1,3 \pm 1,2 %, 8 mg Studienende vs. Beginn: $p < 0,001$), C-Peptid (-3 % / -35 % / -47 %, $p < 0,005$), Insulin (24 % / -19 % / -43 %, $p < 0,05$), HOMA_{IR} (23 % / -34 % / -59 %, $p < 0,005$), intaktem Proinsulin (25 % / -30 % / -40 %, $p < 0,005$) und zu einem höheren Anstieg des Adiponektins (42 % / 72 % / 101 %, $p < 0,005$).

Schlussfolgerung: Neben einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung führt die zusätzliche Gabe von Rosiglitazon im Vergleich zur Glimperide-Monotherapie zu einer dosisabhängigen Abnahme der Insulinresistenz, einer Verbesserung der β -Zelldysfunktion mit reduzierten intakten Proinsulinwerten und zu einem Anstieg der Adiponektinkonzentrationen.

P-342

Einfluß von Rosiglitazon auf den Glukosemetabolismus und inflammatorische Marker der koronaren Herzkrankheit bei Kombinationstherapie mit Glimperid

* Winkler K.⁽¹⁾, Dehmel B.⁽²⁾, Köster W.⁽¹⁾, Friedrich I.⁽¹⁾, Hoffmann M. M.⁽¹⁾, Forst T.⁽³⁾, Pfützner A.⁽³⁾, Seidel D.⁽²⁾

⁽¹⁾Universität Freiburg, Klinische Chemie, Freiburg, ⁽²⁾Glaxo-Smith-Kline, München, ⁽³⁾IKFE Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz

Fragestellung: Die zusätzliche Gabe von Rosiglitazon (RSG) zu einer Sulfonylharnstoff-(SU)-Monotherapie führt in der Regel zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle. Die vorliegende Analyse untersuchte den zusätzlichen Effekt von Rosiglitazon auf Parameter des Glukosestoffwechsels (Glukose, HbA_{1c}), sowie auf inflammatorische Risikomarker der koronaren Herzkrankheit (KHK) wie das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) und die Aktivität der ‚platelet activating factor acetyl hydrolase‘ (PAF-AH).

Material und Methoden: 151 Labordatensätze aus einer randomisierten prospektiven doppelblinden Vergleichstudie (Originalstudie: Glimperide + Placebo, 4 mg RSG oder 8 mg RSG; 174 Patienten, 82 Frauen, 92 Männer, Alter (MW \pm SD) 62,8 \pm 9,1 Jahre, BMI 29,2 \pm 4,5 kg/m², Diabetesdauer: 6,7 \pm 4,5 Jahre, HbA_{1c} 8,1 \pm 1,4 %) wurden zu Beginn und nach 16 Wochen untersucht.

Ergebnisse: Während in der SU + Placebo-Gruppe Glukose, HbA_{1c}, hsCRP und die Aktivität der PAF-AH unverändert blieben, nahm in der SU + 4 mg RSG die Glukose um 13 % ($p < 0,01$) und HbA_{1c} um 8,5 % ($p < 0,001$) ab. Dieser Effekt war in der SU + 8 mg RSG-Gruppe noch deutlicher: Glukose -26 % ($p < 0,001$) und HbA_{1c} -15 % ($p < 0,001$). Die Aktivität der PAF-AH zeigte tendenziell einen Anstieg unter zusätzlicher RSG-Behandlung, wobei dieser Anstieg unter SU + 4 mg RSG signifikant war. Das hsCRP wurde durch zusätzliche Gabe von RSG deutlich gesenkt: SU + 4 mg RSG - 46 % ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend führte die Therapie von RSG zusätzlich zu SU zu einer Verbesserung der Glukosekontrolle. Der Entzündungsmarker hsCRP, welcher mit einem erhöhten Risiko für eine KHK assoziiert ist, wurde durch RSG günstig beeinflusst.

P-343**Auswirkungen einer Pioglitazontherapie auf die metabolische Kontrolle, den Blutdruck und das Körpergewicht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Routinebedingungen**

*Pahler S.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾, Lübben G.⁽²⁾, Nguyen M.⁽¹⁾, Grabellus M.⁽¹⁾, Roth W.⁽¹⁾, Gottschall V.⁽²⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾IKFE, Mainz, ⁽²⁾Takeda Pharma, Aachen

Pioglitazon ist als wirksames Medikament zur Senkung der Insulinresistenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Einsatz. Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Auswirkung einer Pioglitazon-Therapie auf Insulinresistenz, den Gukose- und Lipidstoffwechsel, den BMI und die GPT beim Einsatz unter Alltagsbedingungen in der hausärztlichen Praxis. In die Analyse gingen die Daten von 2267 Patienten ein (1220 Frauen, 1047 Männer, Alter (MW ± SD): 63 ± 10 J., BMI: 30,5 ± 5,3 kg/m²), die zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie 30 mg PIO erhielten. Nach 0, 10 und 20 Wochen wurden folgende Parameter gemessen: HbA_{1c} (Zentrallabor), Nüchtern-Glukose, Lipide, GPT, BMI und Blutdruck. Aus den Daten wurde der IRIS-II Score berechnet. Am Beobachtungsende wurden signifikante Verbesserungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels beobachtet (0/10/20 Wochen: Glukose: 167 ± 48/145 ± 43/143 ± 43 mg/dl, p < 0,001 vs. Beobachtungsbeginn; HDL: 49 ± 13/51 ± 13/52 ± 15 mg/dl, p < 0,001; LDL: 134 ± 36/131 ± 33/130 ± 33 mg/dl, p < 0,001; Triglyzeride: 228 ± 159/203 ± 124/196 ± 109 mg/dl, p < 0,001). Der HbA_{1c} sank von 7,87 ± 1,3 % auf 7,0 ± 1,2 % bei Beobachtungsende (p < 0.001). Der IRIS-II-Score (resistent: > 70) sank um 11 Punkte von 71 ± 18 auf 60 ± 21 am Beobachtungsende (p < 0,001). Während der fünfmonatigen Therapie fand sich eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks (von 141 ± 16 mmHg auf 137 ± 14 mmHg, p < 0.001; sowie von 83 ± 8 mmHg auf 81 ± 8 mmHg, p < 0,001), während sich weder der BMI (Endpunkt BMI: 30,4 ± 5,8 kg/m², n. s.) noch die Leberwerte veränderten (GPT: 27,9 ± 17,2/27,8 ± 25,3/26,4 ± 16,2 U/l, n. s.).

Diese Untersuchung bestätigte unter Alltagsbedingungen die, aus kleineren kontrollierten klinischen Vergleichsstudien bekannten, positiven Auswirkungen von Pioglitazon auf Insulinresistenz, Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie auf den Hochdruck, wobei sich kein Anstieg des Körpergewichts oder der Leberwerte zeigte.

P-344**Pioglitazon verringert das kardiovaskuläre Risiko unabhängig von einer Verbesserung der Stoffwechselkontrolle**

*Pfützner A.⁽¹⁾, Marx N.⁽²⁾, Lübben G.⁽³⁾, Schneider M.⁽¹⁾, Walcher D.⁽²⁾, Konrad T.⁽⁴⁾, Kann P. H.⁽⁵⁾, Forst T.⁽¹⁾

⁽¹⁾IKFE Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾Universitätsklinik, Ulm, ⁽³⁾Takeda Pharma GmbH, Aachen, ⁽⁴⁾ISF Institut für Stoffwechselforschung, Frankfurt, ⁽⁵⁾Universitätsklinik, Marburg

Fragestellung: Der Typ-2-Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Mit der folgenden Untersuchung sollte überprüft werden, inwieweit sich die tierexperimentell bekannten anti-inflammatorischen und anti-atherogenen Eigenschaften von Pioglitazon beim Menschen reproduzieren lassen, oder ob die beobachteten Effekte auf eine generelle Verbesserung des Glukosestoffwechsels zurückzuführen sind.

Material und Methoden: In dieser prospektiven randomisierten Vergleichsuntersuchung (Pio: Pioglitazon 45 mg vs. Gli: Glimperide 1–6 mg mit dem Ziel der Optimierung des Glukosestoffwechsels) wurden 173 Patienten mit oral behandeltem Typ-2-Diabetes eingeschlossen und gemäß Protokoll behandelt (68 Frauen, 105 Männer, Alter (MW ± STD): 63 ± 8 Jahre, Diabetesdauer 7,1 ± 7,2 Jahre, HbA_{1c}: 7,5 ± 0,9 %). Beobachtungsparameter waren: HbA_{1c}, Nüchternglukose, Insulin, Lipidprofil, hsCRP, ICAM, VCAM, VEGF, Fibrinogen, vWillebrand factor, MMP9, MCP-1, sCD40L und die Intima-Media-Dicke gemessen an der Karotis.

Ergebnisse: In beiden Gruppen wurde eine vergleichbare und signifikante Reduktion des HbA_{1c} beobachtet (Endpunkt: PIO 6.7 ± 0.9 %, GLIM 6.8 ± 0.9 %, n. s.). Nur in der Pio-Gruppe wurden hingegen folgende signifikante Veränderungen beobachtet: Reduktion von Nüchternglukose (p < 0.001 vs. Gli), Insulin (p < 0.001), LDL/HDL Quotient (p < 0.001), hsCRP (p < 0.05), MMP9 (p < 0.05), MCP-1 (p < 0.05) und der Karotis Intima-Media-Dicke (p < 0.001). HDL stieg im Vergleich zu Gli in der Pio-Gruppe signifikant an (p < 0,001). Bezüglich der anderen Parameter fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Spearman Rang Analyse fand lediglich in einem Fall einen Zusammenhang zwischen der Verbesserung eines kardiovaskulären Risikomarkers und der Verbesserung des Glukosestoffwechsels (MMP-9 und Nüchternglukose, p < 0.05).

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie belegt, dass die anti-inflammatorischen und anti-atherogenen Effekte von Pioglitazon sich beim Menschen unabhängig von der generellen Verbesserung des Glukosestoffwechsels einstellen und wohl am ehesten direkt der PPARγ-Aktivierung zugeordnet werden können.

P-345**IRIS III Studie: Einfluss eines PPARγ-Agonisten (Pioglitazon) auf verschiedene klinische Parameter der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms**

*Forst T.⁽¹⁾, Lübben G.⁽²⁾, Pahler S.⁽¹⁾, Roth W.⁽¹⁾, Gottschall V.⁽²⁾, Karagiannis E.⁽²⁾, Pfützner A.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾TAKEDA Pharma, Aachen

Stimulation von PPARγ-Rezeptoren führt zu einer Reduktion der Insulinresistenz und zu einer Verbesserung verschiedener Komponenten des metabolischen Syndroms. Ziel unserer Untersuchung war es, den Einfluss von Pioglitazon auf unterschiedliche Scores des metabolischen Syndroms zu untersuchen.

2095 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen und/oder Metformin (1106 Männer, 989 Frauen; Alter 63,1 ± 10,4 Jahre, Diabetesdauer 6,2 ± 5,0 Jahre; HbA_{1c} 7,7 ± 1,4 %) wurden im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung auf eine Therapie mit Pioglitazon in Kombination mit Sufonylharnstoff und/oder Metformin umgestellt. Zu Beginn und 20 Wochen nach Therapieumstellung wurde eine Bestimmung von HbA_{1c}, Nüchternglukose, BMI, Bauch-Hüftumfang, Blutdruck, und Lipidstatus durchgeführt. Aus den erhaltenen Daten wurde der WHO-Score, ATP-Score und der IRIS II Score zur Abschätzung und Klassifizierung der metabolischen Störung bestimmt.

Unter PPARγ-Stimulation mit Pioglitazon konnte eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c} Wertes erreicht werden (delta

HbA_{1c} $-0,76 \pm 1,19\%$, $p < 0,0001$). Gemessen anhand aller hier untersuchten klinischen Scores zeigte sich eine signifikante Verminderung der als Insulinresistent eingestuft Patienten (WHO-Score $-7,9\%$, $p < 0,0001$; ATP-Score $-11,2\%$, $p < 0,0001$, IRIS II Score -19% , $p < 0,0001$). Nach Therapieumstellung auf Pioglitazon zeigte sich eine Reduktion des IRIS-II-Scores um $-10,6 \pm 18,9$ Punkte ($p < 0,0001$). Patienten mit einem IRIS-II-Score > 40 zu Beginn der Therapieumstellung wiesen eine stärkere Stoffwechselförderung (HbA_{1c} $-0,77 \pm 1,21\%$ vs. $-0,45\% \pm 0,87\%$; $p < 0,05$) als auch eine stärkere Reduktion des IRIS-2-Scores ($-1,6 \pm 18,3$ vs. $8,9 \pm 21,6$, $p < 0,0001$) im Vergleich zu Patienten mit einem IRIS-II-Score = 40 auf. Während mit dem WHO-Score und dem ATP-III-Score nur eine qualitative Klassifikation der Insulinresistenz möglich ist, erlaubt der IRIS-II-Score eine quantitative Erfassung der Insulinresistenz. Der IRIS-II-Score kann als sinnvolles Entscheidungskriterium für eine Therapie mit PPAR γ -Agonisten herangezogen werden.

P-346

Pioglitazon versus Rosiglitazon: Wirkungen auf Lipide und glykämische Kontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Dyslipidämie

* Buse J. B.⁽¹⁾, Kendall D. M.⁽²⁾, Goldberg R. B.⁽³⁾, Deeg M. A.⁽⁴⁾, Zagar A. J.⁽⁵⁾, Pinaire J. A.⁽⁶⁾, Jacober S. J.⁽⁵⁾, Khan M. A.⁽⁶⁾, Perez A. T.⁽⁷⁾, Tan M. H.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ University of North Carolina School of Medicine, Division of Endocrinology and General Medicine, Chapel Hill, North Carolina, ⁽²⁾ International Diabetes Center, Park Nicollet Institute, Minneapolis, Minnesota, ⁽³⁾ University of Miami School of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Miami, Florida, ⁽⁴⁾ Indiana University School of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Veterans Affairs, Indianapolis, Indiana, ⁽⁵⁾ Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, ⁽⁶⁾ Takeda Pharmaceuticals North America, Lincolnshire, Illinois, ⁽⁷⁾ Takeda Global R&D Center, Lincolnshire, Illinois

Einleitung: Das Vorliegen einer Dyslipidämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) stellt einen Hauptrisikofaktor dar für die Koronare Herzkrankheit (KHK). Die vorliegende prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie verglich die Wirkung von Pioglitazon (PIO) und Rosiglitazon (ROSI) auf das Lipidprofil sowie auf die glykämische Kontrolle bei T2D.

Patienten und Methoden: Patienten mit T2D, Nüchtern-Triglyzeridwerten (TG) ≥ 150 und < 600 mg/dL und LDL-Cholesterin-Werten < 130 mg/dL aus insgesamt 78 Zentren wurden in die Studie aufgenommen. Die Vortherapie bestand entweder in einer Diät (25 %) oder einer oralen Monotherapie. Lipidsenkende Medikamente wurden weder vor noch während der Studie verabreicht. Nach einer 4 wöchigen Placebogabe wurden die Patienten entweder mit PIO (1 x 30 mg über 12 Wochen, danach 1 x 45 mg über weitere 12 Wochen) oder ROSI (1 x 4 mg über 12 Wochen, danach 2 x 4 mg über den gleichen Zeitraum) therapiert.

Ergebnisse: PIO zeigte im Vergleich zu ROSI einen um 29 % größeren Abfall der TG ($-0,5$ vs. $24,7$ mg/dL); einen um 8 % größeren HDL-Anstieg ($5,0$ vs. $1,8$ mg/dL); einen 6 % niedrigeren LDL-Anstieg ($13,1$ vs. $21,4$ mg/dL) (alle $p < 0,002$) sowie eine größere Zunahme der LDL-Partikelgröße ($p < 0,01$) bei vergleichbaren Verbesserungen des HbA_{1c} ($p = 0,13$).

Diskussion: PIO ist verbunden mit signifikanten Verbesserungen im Vergleich zu ROSI in Bezug auf TG, HDL, non-HDL, and LDL-Partikelgröße, trotz vergleichbarer Wirkung auf die glykämische Kontrolle.

Schlussfolgerungen: PIO führt zu günstigeren Wirkungen auf das Lipidprofil als ROSI, diese Unterschiede sind unabhängig von der glykämischen Kontrolle bzw. begleitender lipidsenkender Therapie. Weitere Studien müssen zeigen, ob diese Wirkungen auch zu unterschiedlichen Häufigkeiten von koronaren Ereignissen oder unterschiedlichem Bedarf an zusätzlicher lipidsenkender Therapie führen.

P-347

Der Anstieg des Adiponektinspiegels unter einer Pioglitazontherapie bei Typ-2-Diabetikern ist unabhängig vom Gewichtsverlauf

* Pahl S.⁽¹⁾, Lübgen G.⁽²⁾, Forst T.⁽¹⁾, Roth W.⁽¹⁾, Karagiannis E.⁽²⁾, Pfützner A.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, ⁽²⁾ TAKEDA, Aachen

Neben einer Verbesserung der Insulinsensitivität bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 geht die Stimulation von PPAR γ -Rezeptoren mit verschiedenen Effekten am Adipozyten und einem Anstieg des Adiponektinspiegels einher. Unklar ist in diesem Zusammenhang, inwieweit Änderungen des Adiponektinspiegels mit einem Anstieg des Körpergewichts in Verbindung stehen.

Bei 77 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 (47 Männer; 30 Frauen; Alter $62,0 \pm 8,7$ Jahre; MW \pm SD) wurde zu Beginn und nach 6 Monaten einer Pioglitazontherapie (45 mg) die Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}), Adiponektinspiegel, Gewicht, Body Mass Index (BMI), und die Waist/Hip Ratio (WHR) untersucht. Unter der Therapie mit Pioglitazon konnte eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c} von $7,6 \pm 1,0$ auf $6,7 \pm 0,9\%$ ($p < 0,0001$) beobachtet werden. Der Adiponektinspiegel stieg von $6,7 \pm 3,5$ auf $17,7 \pm 8,8$ μ g/ml, ($p < 0,0001$), das Gewicht von $91,5 \pm 15,7$ auf $94,3 \pm 16,6$ kg ($p < 0,001$) und der BMI von $32,2 \pm 4,9$ auf $33,2 \pm 5,1$, ($p < 0,0001$). Die WHR zeigte eine tendenzielle Reduktion von $0,96 \pm 0,07$ auf $0,95 \pm 0,07$ ($p = 0,09$). Unterteilt man die Patienten anhand ihres Gewichtsverlaufs in Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 1 kg ($n = 57$) und in Patienten mit konstantem oder abnehmendem Gewicht ($n = 20$), so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Adiponektinverlauf zwischen den beiden Gruppen. Während der Anstieg des Adiponektins eine negative Korrelation zum Gewicht ($r = -0,28$; $p < 0,05$) und zur WHR ($r = -0,35$; $p < 0,01$) bei Untersuchungsbeginn aufwies, war keinerlei Assoziation zwischen Adiponektinanstieg und dem Gewichtsverlauf ($r = 0,086$; $p = 0,46$), BMI-Verlauf ($r = 0,079$; $p = 0,50$) oder dem WHR-Verlauf ($r = 0,069$; $p = 0,55$) über den Beobachtungszeitraum zu erkennen.

Unsere Untersuchung bestätigt einen Anstieg des Adiponektinspiegels unter der 6 monatigen PPAR γ -Stimulation. Dieser Anstieg war unabhängig von einer Zunahme, Abnahme oder Konstanz des Körpergewichts unter der Pioglitazontherapie.

P-348

Die blutdrucksenkende Wirkung von Pioglitazon ist unabhängig vom Art und Umfang der antihypertensiven Vorbehandlung

* Pahl S.⁽¹⁾, Forst T.⁽¹⁾, Hohberg C.⁽¹⁾, Köder C.⁽¹⁾, Lübgen G.⁽²⁾, Roth W.⁽¹⁾, Grabellus M.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾
⁽¹⁾ IKFE, Mainz, ⁽²⁾ Takeda Pharma, Aachen

In mehreren kontrollierten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Aktivierung von PPAR γ eine Absenkung

des Blutdrucks erzielt werden kann. Ziel dieser Analyse der IRIS-III-Studie (1220 Frauen, 1047 Männer, Alter (MW \pm SD): 63 ± 10 J., BMI: $30,5 \pm 5,3$ kg/m²) war der Einfluß von Pioglitazon (30 mg, zusätzlich zur bisherigen Therapie) auf den Blutdruck unter Alltagsbedingungen bei unbehandelter und vorbehandelter Hypertonie. Bei 1393 Patienten der Studie war bereits ein Hochdruck bekannt oder wurde durch die Studie diagnostiziert, von denen 72 % bereits antihypertensiv behandelt wurden. Nach 20 Wochen Therapiedauer ließen sich diese Patienten in drei Gruppen einteilen: Gruppe I: Patienten ohne Hochdruck-Medikation (135 Frauen, 157 Männer, Alter: 61 ± 12 J., syst.RR/diast.RR: Beginn: $143 \pm 11/85 \pm 8$ mmHg; Ende: $138 \pm 12/81 \pm 7$ mmHg, $p < 0,001$ für beide RR); Gruppe II: Patienten mit während der Studie unveränderter Hochdruck-Therapie (336 Frauen, 391 Männer, Alter: 64 ± 10 J., Beginn: $148 \pm 14/86 \pm 8$ mmHg, Ende:

$140 \pm 14/83 \pm 7$ mmHg, $p < 0,001$); und Gruppe III: Patienten mit während der Studie veränderter Hochdruck-Therapie (177 Frauen, 197 Männer, Alter: 65 ± 11 J., Beginn: $149 \pm 15/86 \pm 9$ mmHg, Ende: $143 \pm 16/82 \pm 8$ mmHg, $p < 0,001$). In der Mehrzahl der Gruppe-III- Patienten wurde die Hochdruck-Therapie abgesetzt oder vermindert (74 %). Auf die Gesamtzahl der Hochdruckpatienten umgelegt bedeutet dieses Ergebnis, dass der Einsatz von Pioglitazon innerhalb von 20 Wochen zu einer deutlichen Verbesserung des Blutdrucks geführt hat, wobei bei einem Viertel der Patienten zusätzlich die Blutdruckmedikation abgesetzt oder in der Dosis vermindert werden konnte. Der blutdrucksenkende Effekt der PPAR γ -Aktivierung ließ sich in dieser Studie auch unter den Alltagsbedingungen in der hausärztlichen Praxis verifizieren.

Neue Therapieansätze

P-349

Exenatide reduzierte HbA_{1c} und Gewicht über 82 Wochen bei mit Metformin und Sulfonylharnstoff behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes

Kim D.⁽¹⁾, Trautmann M. E.⁽²⁾, * Schönamsgruber E.⁽¹⁾, MacConell L.⁽¹⁾, Nielsen L.⁽¹⁾, Zhuang D.⁽¹⁾, Taylor K.⁽¹⁾, Maggs D. G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA, ⁽²⁾Lilly Forschung GmbH, Hamburg

Fragestellung: Exenatide (Exendin-4) ist ein Inkretin-Mimetikum mit glukoregulatorischen Eigenschaften. Diese post-hoc-Analyse untersuchte den Einfluss von Exenatide über 82 Wochen (WO) auf HbA_{1c} und Gewicht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM), die mit Metformin (MET) und Sulfonylharnstoff (SH) keine adäquate Stoffwechselkontrolle erzielt hatten.

Material und Methoden: Diese Auswertung umfasst eine Patientengruppe (n = 205), die nach einer 30-WO Plazebo-(PBO)-kontrollierten Studie an einer 52-WO Open-Label (OLE) Anschluss-Studie teilnahmen [58 % Männer, Alter 57 ± 10 J, BMI 33,5 ± 5,8 kg/m², HbA_{1c} 8,3 ± 1,0 % (MW ± SD)]. Während der 30-WO PBO-kontrollierten Studie erhielten Patienten randomisiert PBO (n = 69), oder 5 µg (n = 69) oder 10 µg (n = 67) Exenatide subkutan BID, mit einer 4-WO Initiationsphase von 5 µg Exenatide BID für die 10 µg-Gruppe. Die SH- und MET-Behandlung wurde auch in der OLE-Phase fortgesetzt; hier erhielten alle Patienten 5 µg Exenatide BID für 4 Wochen, und danach 10 µg Exenatide BID.

Ergebnisse: Über 30 WO senkte Exenatide den HbA_{1c} (10 µg: -1,1 ± 0,1 %, 5 µg: -0,7 ± 0,1 % vs. PBO: +0,2 ± 0,1 %, MW ± SE). 82 WO mit 10 µg behandelte Patienten zeigten fortdauernde HbA_{1c}-Reduktion vergl. zur Baseline (BL): Exenatide: -1,0 ± 0,2 %, 95 % CI: -1,3 bis -0,6 %; PBO: -1,2 ± 0,1 %, 95 % CI: -1,4 bis -0,9 %. 37 % bzw. 39 % der Patienten in der 10 µg-Gruppe mit HbA_{1c}-Ausgangswerten von > 7 % erzielten HbA_{1c}-Werte von ≥ 7 % in WO 30 bzw. 82. Zwischen BL und WO 30 reduzierte Exenatide das Körpergewicht (10 µg: -2,1 ± 0,4 kg, 5 µg: -1,6 ± 0,4 kg vs. PBO: -0,9 ± 0,4 kg). Patienten, die für 82 WO mit 10 µg Exenatide behandelt wurden, zeigten eine fortschreitende Gewichtsreduktion um -4,4 ± 0,5 kg (95 % CI: -5,5 bis -3,4 kg) vergl. mit Patienten, die bis zur 30. WO PBO erhielten (-3,1 ± 0,5 kg; [95 % CI: -4,0 bis -2,1 kg]). Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren leichte bis moderate Übelkeit und Hypoglykämie.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit T2DM unter MET- und SH-Kombinationstherapie führte Exenatide-Behandlung zu anhaltender Reduktion des HbA_{1c} und Gewichts über 82 Wochen.

P-350

Exenatide bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Pharmakodynamische Eigenschaften bei Dosierung zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach einer Mahlzeit

* Trautmann M. E.⁽¹⁾, Linnebjerg H.⁽²⁾, Kothare P.⁽³⁾, Skrivaneck Z.⁽³⁾, de la Peña A.⁽³⁾, Ernest II C.⁽³⁾, Atkins M.⁽³⁾

⁽¹⁾Lilly Forschung GmbH, Hamburg, ⁽²⁾Eli Lilly and Company, Windlesham, Surrey, UK, ⁽³⁾Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

Fragestellung: Exenatide ist ein Inkretin-Mimetikum, das sich in der klinischen Entwicklung für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM) befindet. Diese Studie untersuchte die Pharmakodynamik und Verträglichkeit von Exenatide, wenn es zu unterschiedlichen Zeitpunkten relativ zu einer Mahlzeit (MZ) verabreicht wurde.

Material und Methoden: In dieser Open-label, Plazebo (PBO)-kontrollierten, randomisierten, 6-fach Crossover-Studie erhielten 18 Studienteilnehmer mit T2DM (16M/2F; 58 ± 6 J; BMI 29,2 ± 3,6 kg/m²; HbA_{1c} 6,8 ± 0,6 % [MW ± SD]) an 6 aufeinanderfolgenden Tagen eine einzelne subkutane Injektion von PBO (-15 Min) oder 10 µg Exenatide zu verschiedenen Zeitpunkten, vor, zu oder nach einer standardisierten Mahlzeit (-60, -15, 0, +30, oder +60 Min). Plasma-Blutzucker (BZ) wurde über 6 Stunden regelmäßig bestimmt.

Ergebnisse: Die Baseline-(BL-)korrigierten postprandialen (pp) Glukose-AUC_{0-6h}-Werte waren bei allen Exenatide-Behandlungen, verglichen mit PBO (5556 mg·min/dL), signifikant geringer (-7607 bis -4912 mg·min/dL). Die BL-korrigierten pp maximalen BZ-Konzentrationen (inkrementelle C_{max}) waren niedriger, wenn Exenatide -60 und -15 Min (25 und 28 mg/dL) oder zur MZ (34 mg/dL) gegeben wurde, vergl. mit Exenatide-Gabe nach der MZ (+30 Min: 82 mg/dL und +60 Min: 93 mg/dL). Diese Werte (außer +60 Min) waren signifikant niedriger als PBO (104 mg/dL). Bei 8 der 18 Studienteilnehmer wurden, hauptsächlich wenn Exenatide nach der Mahlzeit gegeben wurde, vorübergehende niedrige BZ-Werte beobachtet, die sich allerdings ohne Intervention normalisierten. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren leichte bis moderate Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz.

Schlussfolgerung: In dieser Studie führte Exenatide zu einer Verbesserung der BZ-Exkursionen im Vergleich zu PBO. Vor der Mahlzeit gegeben führte Exenatide zu größeren Reduktionen der BZ-Exkursionen. Diese Studie zeigt, dass Exenatide flexibel innerhalb von 60 Minuten vor einer Mahlzeit gegeben werden kann.

P-351

Exenatide reduzierte HbA_{1c} und Gewicht über 82 Wochen bei mit Sulfonylharnstoff behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes

Kim D.⁽¹⁾, Trautmann M. E.⁽²⁾, *Limmer J.⁽¹⁾, Zhang B.⁽¹⁾, Mac S.⁽¹⁾, Poon T.⁽¹⁾, Fineman M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA, ⁽²⁾Lilly Forschung GmbH, Hamburg

Fragestellung: Exenatide (Exendin-4) ist ein Inkretin-Mimetikum mit potentiell glukoregulatorischen Eigenschaften. Diese post-hoc-Analyse untersuchte den Einfluss von Exenatide auf HbA_{1c} und Gewicht bei Typ-2-Diabetikern (T2DM), die mit Sulfonylharnstoff (SH) allein keine adäquate Stoffwechselkontrolle erzielt hatten, und die eine 82-wöchige (WO) Behandlung abgeschlossen hatten.

Material und Methoden: Diese Auswertung umfasst eine Patientengruppe (N=70), die nach einer 30-WO Plazebo-(PBO)-kontrollierten Studie an einer 52-WO Open-Label-(OLE)-Anschlußstudie teilnahmen: 63 % M, Alter 58 ± 12 J, BMI 33,9 ± 5,7 kg/m², HbA_{1c} 8,4 ± 1,1 % (MW ± SD). Während der 30-WO PBO-kontrollierten Phase erhielten Patienten randomisiert PBO (n=20), oder 5 µg (n=26) oder 10 µg (n=24) Exenatide SC BID mit einer 4-WO Initiationsphase von 5 µg Exenatide BID für die 10 µg-Gruppe. Die SH-Therapie wurde auch in der OLE-Phase fortgesetzt, in der alle Patienten 5 µg Exenatide BID für 4 Wochen, und danach 10 µg Exenatide BID erhielten.

Ergebnisse: Über 30 WO senkte Exenatide den HbA_{1c} (PBO: +0,3 ± 0,2 %, 5 µg: -1,2 ± 0,2 %, 10 µg: -1,2 ± 0,3 % [MW ± SE]). 82 WO mit 10 µg Exenatide BID behandelte Patienten zeigten anhaltende HbA_{1c}-Reduktion zu BL von -1,5 ± 0,3 % (95 % CI: -2,1 bis -0,8 %) vergl. mit -1,3 ± 0,2 % (95 % CI: -1,9 bis -0,8 %) für Patienten, die zwischen WO 0–30 PBO, und danach Exenatide erhielten. 61 % bzw. 65 % der Patienten in der 10 µg-Gruppe mit BL HbA_{1c} > 7 % (n=23) erreichten HbA_{1c} = 7 % in der WO 30 bzw. 82. Zwischen BL und WO 30 reduzierte Exenatide das Körpergewicht (PBO: -0,2 ± 0,8 kg, 5 µg: -1,1 ± 0,7 kg, 10 µg: -2,5 ± 0,7 kg). 82 WO mit 10 µg BID Exenatide behandelte Patienten zeigten eine Gewichtsabnahme von -4,1 ± 0,8 kg (95 % CI: -5,8 bis -2,5 kg), verglichen mit Patienten, die bis zur WO 30 PBO erhielten: -3,9 ± 1,1 kg (95 % CI: -6,2 bis -1,5 %). Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren leichte bis moderate Übelkeit und Hypoglykämie.

Schlussfolgerung: SH-behandelte Patienten mit T2DM erzielten mit Exenatide eine kontinuierliche Reduktion im HbA_{1c} und stetigen Gewichtsverlust über 82 Wochen.

P-352

Exenatide-Monotherapie hat bei Patienten mit Typ-2-Diabetes einen ähnlichen Einfluss auf die Stoffwechselkontrolle wie Exenatide in Kombination mit oralen Antidiabetika

Poon T.⁽¹⁾, Schönamsgruber E.⁽¹⁾, Herrmann K.⁽¹⁾, *Limmer J.⁽¹⁾, Taylor K.⁽¹⁾, Zhuang D.⁽¹⁾, Shen L. Z.⁽¹⁾, Kim D.⁽¹⁾, Fineman M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA

Fragestellung: Exenatide (Exendin-4) ist ein Inkretin-Mimetikum mit glukoregulatorischen Eigenschaften bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM). Patienten mit T2DM nahmen an einer von zwei randomisierten, dreifach-blinden Plazebo-(PBO-)kontrollierten Phase-2-Studien teil, die die Dosis-Wirkung (Studie 1) und den Einfluss von Exenatide-Monotherapie (Studie 2) auf die Stoffwechselkontrolle (HbA_{1c}) untersuchten.

Material und Methoden: Beide Studien begannen mit einer 2-wöchigen, einfach-blinden PBO-Phase, gefolgt von 28-tägiger Exenatide Behandlung. Studie 1: 95 Patienten (55 % F, Alter 52 ± 10 J, BMI 34,8 ± 5,5 kg/m², HbA_{1c} 7,5 ± 0,7 %, Diabetesdauer 3,5 ± 3,2 J, MW ± SD) erhielten PBO, 5 µg, oder 10 µg Exenatide SC BID für 28 Tage. Alle Patienten setzten ihre ursprüngliche Behandlung während der Studie fort (75 %: Metformin [MET], 25 %: Diät/Bewegung allein). Studie 2: 48 Patienten (60 % F, Alter 54 ± 9 J, BMI 33,9 ± 5,2 kg/m², HbA_{1c} 7,9 ± 1,0 %, Diabetesdauer 2,4 ± 1,7 J, MW ± SD) erhielten PBO oder 10 µg Exenatide SC BID. Alle Studienteilnehmer, die ursprünglich MET oder Sulfonylharnstoff nahmen (75 %), setzten diese Therapie 4–5 Wochen vor Beginn der verblindeten Studie aus; daher wurde Exenatide hier in Abwesenheit jeglicher antidiabetischer Medikamente untersucht.

Ergebnisse: Studie 1: Die Änderungen im HbA_{1c} zwischen Baseline und Tag 28 waren vergleichbar zwischen der Exenatide-Monotherapie-Gruppe mit Diät/Bewegung (+0,1 ± 0,1 %, -0,5 ± 0,2 %, -0,6 ± 0,1 % für PBO, 5 µg und 10 µg Exentide) und der MET + Exenatide-Gruppe (+0,1 ± 0,1 %, -0,3 ± 0,1 %, -0,4 ± 0,1 % für PBO, 5 µg, und 10 µg, MW ± SE). Studie 2: 28-tägige Exenatide-Behandlung reduzierte den HbA_{1c} (+0,2 ± 0,1 % PBO, -0,4 ± 0,1 % 10 µg Exenatide, MW ± SE). Insgesamt wurde Exenatide gut vertragen; die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren leichte bis moderate Übelkeit.

Schlussfolgerung: 28-tägige Behandlung von T2-Patienten mit Exenatide-Monotherapie führte zu Reduktionen im HbA_{1c}, die denen von Exenatide als Zusatztherapie zu MET glichen. Exenatide, als Zusatz- oder als Monotherapie, könnte eine mögliche Behandlung für Patienten mit T2DM sein.

P-353**Pramlintide senkte in einer klinischen Open-Label Studie HbA_{1c}, Körpergewicht und Insulindosis bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die Stoffwechselziele mit Insulintherapie nicht erreichten***Herrmann K.⁽¹⁾, Karl D. M.⁽²⁾, Wang Y.⁽¹⁾, Lorenzi G.⁽¹⁾, Freeman J. S.⁽³⁾⁽¹⁾ Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA, ⁽²⁾ Oregon Health Sciences University, Portland, OR, USA, ⁽³⁾ Philadelphia College of Osteopathic Medicine, Philadelphia, PA, USA

Fragestellung: In doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien senkte Pramlintide (PRAM), ein Amylin-Analogon, HbA_{1c}, Körpergewicht und postprandiale Glukose-Exkursionen, wenn es als Zusatztherapie zu Insulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM) verabreicht wurde. Diese multizentrische, Open-Label-Studie untersuchte den Einfluss von PRAM auf HbA_{1c}, Körpergewicht, Insulingebrauch, 7-Punkte-Glukoseprofil und Verträglichkeit unter klinischen Praxisbedingungen.

Material und Methoden: Patienten mit T2DM (N=166, Alter 54 ± 11 J, BMI 39 ± 8 kg/m², HbA_{1c} 8,3 ± 1,4 %, Diabetesdauer 13 ± 9 J, MW ± SD) begannen PRAM-Behandlung (120 µg BID/TID), mit einer empfohlenen 30 % bis 50 % Reduktion des prandialen Insulins. Nach PRAM-Behandlungsbeginn passten die Patienten ihre Insulindosis der gewünschten Stoffwechselkontrolle an.

Ergebnisse: Nach 26 Wochen zeigte sich eine signifikante (P < 0,05) Reduktion im mittleren HbA_{1c}, Körpergewicht und Gebrauch von kurzwirksamem Insulin von -0,56 %, -2,8 kg bzw. -10 %. Nach Mahlzeiten war die postprandiale Glukosekonzentration geringer (40 bis 49 mg/dL). Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit (leicht bis moderat 31 %, schwer 2 %) und Erbrechen (leicht bis moderat 7 %, schwer < 1 %). Die Ereignisrate (ER) schwerer Hypoglykämie war 0,04 (0 bis 6 Monate). Die Antworten auf einem nicht-validierten Fragebogen zeigten, dass sich viele Patienten besser fühlten. Sie gaben Verbesserungen in Blutzuckerkontrolle, Gewicht und Fähigkeit zur Diabeteskontrolle an. PRAM-Behandlung als Zusatztherapie zu Insulin senkte HbA_{1c}, Körpergewicht, Insulindosis und die täglichen Glukoseschwankungen im Vergleich mit Insulin allein. Die Inzidenz von Übelkeit war ähnlich wie, und die ER schwerer Hypoglykämien waren niedriger als in vorhergehenden PBO-kontrollierten Langzeit-Studien, in denen die Insulindosis zu Therapiebeginn nicht reduziert wurde.

Schlussfolgerung: Aufgrund seiner HbA_{1c}- und körperrgewichtsenkenden Eigenschaften könnte PRAM eine potentielle Therapieoption für Patienten mit Typ-2-Diabetes darstellen.

P-354**Patienten mit Typ-1-Diabetes: Erfahrungen mit Pramlintide als Zusatztherapie zu Insulin in einer Plazebo-kontrollierten und Open-Label-Studie***Schönamsgruber E.⁽¹⁾, Marrero D. G.⁽²⁾, Wang Y.⁽¹⁾, Crean J.⁽¹⁾, Limmer J.⁽¹⁾⁽¹⁾ Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA, ⁽²⁾ Indiana University School of Medicine, Dept. of Medicine, Indianapolis, IN, USA

Fragestellung: Pramlintide (PRAM), ein Analogon des menschlichen Hormons Amylin, das als Zusatztherapie zu Insulin entwickelt wird, reduzierte in dieser sowie in früheren Studien post-

prandiale Glukose-Exkursionen, HbA_{1c} und Körpergewicht. Um die Akzeptanz der PRAM-Therapie zu definieren, beantworteten Patienten am Ende einer 29-wöchigen verblindeten, Plazebo-(PBO-)kontrollierten Phase (n = 198) und 6 Monate nach Beginn einer anschließenden Open-Label-Phase (OLE; n = 166) einen nicht-validierten Fragebogen.

Material und Methoden: In der PBO-Phase wurden 295 Patienten (ITT, Alter 41 ± 13 J, HbA_{1c} 8,1 ± 0,8 %, BMI 28 ± 5 kg/m², MW ± SD) zu PRAM (30/60 µg TID/QID) oder PBO randomisiert; 205 Patienten nahmen an der OLE Studie teil.

Ergebnisse: Am Ende der PBO-kontrollierten Phase waren HbA_{1c} und Gewicht der PRAM-behandelten Patienten um -0,4 % bzw. -1,5 kg (P < 0,0001) reduziert, ein größerer Prozentsatz behandelter Patienten gab vergl. mit PBO-behandelten Patienten u. a. Verbesserungen in Stoffwechselkontrolle: 52 % vs. 26 %, Gewichtskontrolle: 37 % vs. 8 %, Appetitkontrolle 50 % vs. 13 %, und allgemeinem Wohlbefinden: 51 % vs. 22 % an. Diese empfundenen Verbesserungen nach PRAM-Behandlung setzten sich auch in der OLE-Phase fort: PBO-Patienten, die erst in der OLE-Phase mit der PRAM-Behandlung begannen, empfanden vergl. mit dem Ende der PBO-Phase ebenfalls Verbesserungen bezüglich Stoffwechselkontrolle: 47 % vs. 26 %, Gewichtskontrolle: 51 % vs. 8 %, Appetitkontrolle: 56 % vs. 13 %, und allgemeinem Wohlbefinden: 40 % vs. 22 %. In der PBO kontrollierten- und der OLE-Phase gaben < 8 % der Teilnehmer an, dass die unerwünschten Ereignisse sie von einer PRAM-Langzeittherapie abhalten würden. In der OLE-Studie war die Inzidenz für Übelkeit 44 % vs. 26 % (meist leicht bis moderat) und die Ereignisrate schwerer Hypoglykämie 0,4 vs. 0,3, bei Patienten, die vorher PBO bzw. PRAM erhalten hatten.

Schlussfolgerung: Die Antworten auf den Fragebogen für die PBO-kontrollierte und OLE-Phase zeigen, dass Patienten unter Pramlintide, verglichen mit alleiniger Insulintherapie, eine Verbesserung im Management ihrer Diabeteserkrankung sahen.

P-355**Metabolische Effekte von Topiramate bei Migräne-Patienten***Schütt M.⁽¹⁾, Brinkhoff J.⁽²⁾, Drenckhan M.⁽¹⁾, Sommer C.⁽²⁾⁽¹⁾ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, ⁽²⁾ Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Neurologische Klinik der Universität, Würzburg

Fragestellung: Topiramate ist ein Antikonvulsivum, das durch einen unbekanntenen Mechanismus eine Gewichtsreduktion induziert und in der Migräneprophylaxe wirksam ist. Wir untersuchten den Effekt von Topiramate auf metabolische Parameter bei Migräne-Patienten.

Material und Methoden: 6 Patienten (5w/1 m; 26–61 Jahre; BMI Patient [P]1 = 20.9, P2 = 21.9, P3 = 26.7, P4 = 27.3, P5 = 29.3, P6 = 32.0 kg/m²) mit Migräne wurden über 28 Wochen mit einer mittleren Dosis von 100 mg Topiramate/Tag behandelt. In 4–8-wöchigem Abstand wurden folgende Parameter bestimmt: BMI, Fettanteil Körpergewicht (BIA), Taillen-Umfang, HOMA-Insulinresistenz, Nüchtern-Serum-/Plasmakonzentrationen von Adiponektin, Leptin, Ghrelin (total), VEGF, BDNF, Cortisol, Interleukin-6, TNF-α.

Ergebnisse: Nach 28 Wochen Therapie waren im Vergleich zum Ausgangswert folgende Parameter reduziert: BMI um 7.2 ± 1.4 % ($P = 0.005$; Maximaleffekt [max] $P4 = 23.6$, Minimaleffekt [min] $P2 = 21.2$ kg/m²), Fettgewebsanteil Körpergewicht um 11.6 ± 3.6 % ($P = 0.011$; max $P4 = 28$ auf 20 , min $P5 = 38$ auf 36.5 %), Taillenumfang um 4.2 ± 1.2 % ($P = 0.018$; max $P4 = 105$ auf 96 , min $P5 = 90$ auf 89 cm), Leptin um 39.2 ± 6.5 % ($P = 0.013$; max $P2 = 6.2$ auf 2.5 , min $P5 = 33.3$ auf 26.5 ng/ml), HOMA-Insulinresistenz um 37.3 ± 5 % ($P = 0.005$; max $P6 = 4.8$ auf 1.9 , min $P2 = 0.8$ auf 0.43). Ghrelin war tendenziell um 17.6 ± 10.5 % reduziert ($P = 0.148$). Adiponektin war nach 28 Wochen Therapie um 69.9 ± 17.3 % erhöht (max $P4 = 3.0$ auf 6.8 , min $P2 = 17.1$ auf 21.3 µg/ml). BDNF war tendenziell um 31.2 ± 19.2 % erhöht ($P = 0.138$). Die VEGF-Spiegel stiegen in der 2.–4. Woche um 177.4 ± 39.4 % an ($P = 0.013$; max $P1 = 10.1$ auf 73.6 , min $P2 = 7.1$ auf 8.8 pg/ml) und fielen dann kontinuierlich ab. Werte für Cortisol, Interleukin-6 und TNF- α waren unverändert.

Schlussfolgerung: Topiramate verbesserte bei den Migräne-Patienten die Insulinwirkung einhergehend mit einer Reduktion des Körpergewicht-Fettanteils und einem Anstieg der Adiponektin-Spiegel. Die größten Effekte traten bei Patienten mit einem BMI > 24.9 kg/m² auf. Der VEGF-Anstieg vor Beginn der metabolischen Veränderungen könnte auf einen zentralen Mechanismus der Topiramate-Wirkung hinweisen.

P-356

Modulation der Granulozytenfunktion durch intravenöse Applikation von Ascorbinsäure bei Patienten mit Diabetes vs. Nichtdiabetikern: Normalisierung der Phagozytose sowie der Chemotaxis bei Diabetikern mit diabetischem Fußsyndrom

* Hering S.⁽¹⁾, Köller M.⁽²⁾, Klein H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ BG-Kliniken Bergmannsheil, Ruhr-Universität, Medizinische Klinik 1, Bochum,

⁽²⁾ BG-Kliniken Bergmannsheil, Ruhr-Universität, Chirurgische Klinik, Bochum

Fragestellung: Patienten mit Diabetes haben, nach Ergebnissen früherer Studien, eine eingeschränkte Granulozytenfunktion. So

scheint die Fähigkeit zur Chemotaxis als auch der Sauerstoffradikalenbildung deutlich gestört. Daraus resultiert eine erhöhte Infektanfälligkeit mit der Neigung zu Störungen der Wundheilung. Ausgehend von Tatsache, dass Ascorbinsäure (AA) für eine ungestörte Funktion der Granulozyten notwendig ist, könnte bei Patienten mit Diabetes die Granulozytendysfunktion zumindest teilweise durch einen Mangel von intrazellulärer Ascorbinsäure verursacht werden.

Ziel der Studie ist es nachzuweisen, dass 1. eine Granulozytenfunktionsstörung bei Patienten mit Diabetes mellitus besteht, und 2. dass die intravenöse Gabe von AA eine Verbesserung der Granulozytenfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus gegenüber Nichtdiabetikern bewirkt.

Material und Methoden: Je 10 Diabetikern/Nichtdiabetikern (ND) wurde jeweils eine definierte Menge Ascorbinsäure intravenös appliziert. Zusätzlich wird ein Kollektiv von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom untersucht. Es wurden vor und nach Gabe von AA die Fähigkeit der Granulozyten zur Chemotaxis, zur Phagozytose und zur Bakterizidie („oxidative burst“) mittels FACS-Analyse bestimmt, sowie die Fähigkeit zur Chemotaxin-Bildung mittels reversed-phase HPLC analysiert. Zusätzlich wurden die Ascorbinsäure-Spiegel im Plasma der Patienten als auch intrazellulär in den PMN bestimmt.

Ergebnisse: Chemotaxis, die Fähigkeit zur Phagozytose sowie die „Burst“-Aktivität sind bei Diabetikern gegenüber ND verstärkt. Die Gabe von AA führt zu einer Verstärkung dieser Effekte. Diabetiker mit DFS zeigen dagegen eine signifikante Einschränkung der Granulozytenfunktion. AA führt zu einer Normalisierung der Chemotaxis, der Fähigkeit zur Phagozytose, sowie der „Burst“-Aktivität.

Schlussfolgerung: Diabetikern mit DFS weisen, im Gegensatz zu Diabetikern ohne DFS, eine Einschränkung der Granulozytenfunktion auf. Die Gabe von AA kann die Granulozytenfunktion verbessern und ist damit möglicherweise ein neuer Baustein in der Therapie des diabetischen Fußsyndroms.

Qualitätskontrolle in der Diabetologie II

P-357

Entwicklung und empirische Überprüfung eines standardisierten Tests zur Erfassung der Selbstmanagement- und Selbstbehandlungsfähigkeit bei Senioren mit insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes mellitus

* Braun A.⁽¹⁾, Schiel R.⁽²⁾, Kubiak T.⁽³⁾, Müller U. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾ Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Seeheilbad Heringsdorf, ⁽³⁾ Universität Greifswald, Institut für Psychologie, Abteilung Differentielle/und Persönlichkeitspsychologie/Diagnostik, Greifswald

Fragestellung: Zur Erfassung der Selbstmanagement- und Selbstbehandlungsfähigkeit von älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes nach Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm für Insulintherapie wurde ein standardisierter Fragebogen (Handling-Test, HT) entwickelt und auf psychometrische Eigenschaften geprüft.

Material und Methoden: 69 Patienten mit Typ-2-Diabetes (Alter 67.7 ± 8.9 J.; Diabetesdauer $10.3 [0.04-35.4]$ J., HbA_{1c} -Wert 10.1 ± 1.6 %, Geschlecht: 53.6 % w), die an stationären strukturierten Schulungsprogrammen für Insulintherapie teilnahmen, bearbeiteten nach erfolgter Schulung den HT. Dieser beinhaltet 26 Items zur Behandlungskompetenz (standardisierte Erfassung der korrekten Insulininjektion, Selbstkontrolle, Fußpflege). Zur Auswertung wird der Summenscore gebildet (Wertebereich: 0–26, hohe Werte repräsentieren hohe Behandlungskompetenz). Anschließend erfolgte eine psychometrische Analyse.

Ergebnisse: Das Instrument weist eine gute Reliabilität bzw. interne Konsistenz (Spearman-Brown: $r = 0.75$; Cronbachs $\alpha = 0.90$) und befriedigende bis gute Trennschärfen der Items auf.

Schlussfolgerung: Mit dem vorliegenden Fragebogen steht ein psychometrisch adäquates Messinstrument zur Erfassung der Selbstmanagement- und Selbstbehandlungsfähigkeit von älteren Patienten nach Teilnahme an einem strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm für Insulintherapie zur Verfügung.

P-358

Interaktives Online-Lernen und Bescheinigen: Eine neue Form der ärztlichen Fortbildung im Themengebiet Diabetes mellitus über das Internet

* Dicken H.-D.⁽¹⁾, Babel C.⁽¹⁾, Baehring T.⁽¹⁾, Scherbaum W. A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Deutsches Diabetes-Zentrum, Multimedia-Zentrum, Düsseldorf, ⁽²⁾ Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf

Fragestellung: Neben den klassischen Fortbildungsangeboten werden seit kurzem interaktive Fortbildungen mittels neuer Medien von den Ärztekammern anerkannt und mit Fortbildungspunkten honoriert. Für das Fachgebiet Diabetes mellitus wurde

eine neue internetbasierte Technologie entwickelt und evaluiert. Wie wurde die neue Fortbildungsform genutzt und akzeptiert?

Material und Methoden: Am Deutschen Diabetes-Zentrum wurde die interaktive strukturierte Fortbildung www.diabetes-cme.de für das Themengebiet Diabetes mellitus entwickelt. Sie basiert auf den evidenz-basierten Leitlinien der DDG. Fünfzehn diabetesrelevante Themen wurden zu Fortbildungskursen zusammengestellt. Jeder Kurs untergliedert sich in vier Module, die das gewählte Thema didaktisch unterschiedlich behandeln. Während die Module 1 und 2 das Fachwissen praxisrelevant vermitteln, kann im Modul 3 das erworbene Wissen in einem interaktiven Lernprozess vertieft werden. Im Modul 4 können durch einen erfolgreich absolvierten Wissenstest Fortbildungspunkte erworben werden. Durch eine neu entwickelte Technologie auf der Basis einer Session-ID und Kontroll-Identifikationsnummer sowie einem speziellen Datenmanagement können Bescheinigungen direkt online ausgedruckt und ein Mißbrauch weitgehend ausgeschlossen werden.

Ergebnisse: Im Zeitraum Januar 2003 bis August 2004 haben 1300 Nutzer insgesamt 2929 Wissenstests abgelegt, mit steigender Tendenz. Die Nutzer sind zu 36 % weiblich, 64 % männlich und kommen zu 51 % aus dem niedergelassenen Bereich, 24 % klinischen Bereich, 19 % sind medizinisches Fachpersonal und 4 % Apotheker. In tiefergehenden Evaluationen wird das Nutzerverhalten bei der Bearbeitung der 15 Themen untersucht. Daraus können wichtige Folgerungen bei der Weiterentwicklung des Systems gezogen werden.

Schlussfolgerung: Die Online-Fortbildung www.diabetes-cme.de zeichnet sich dadurch aus, daß sie vollständig und ohne Medienbruch online im Internet verfügbar ist. Die Akzeptanz der neuen Medien in der Fortbildung steigt beachtlich, wobei Aktualität und Zielgruppenorientierung bestimmende Erfolgsfaktoren sind.

P-359

Korrelation von Surrogatparametern der Insulinresistenz mit klinischen Variablen von Typ-2-Diabetikern (T2DM)

* Kacerovsky G.⁽¹⁾, Hagenhofer M.⁽²⁾, Lienhardt S.⁽²⁾, Roth R.⁽²⁾, Roden M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hanusch Krankenhaus, 1. Med. Abteilung, Wien, Österreich, ⁽²⁾ Karl-Franzens Universität, Institut für Psychologie, Graz, Österreich

Fragestellung: Die Insulinresistenz wird in klinischen Studien anhand von validierten Surrogatparametern erhoben. Ziele dieser Studie waren die Untersuchung: (1) der Assoziation von Insulinresistenz mit klinischen Variablen und (2) der möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiede in der metabolischen Kontrolle von T2DM.

Methoden: Es wurden 258 konsekutive Patienten, die mindestens 2-mal eine Diabetesambulanz besucht hatten, eingeschlossen. Neben Anamnese erfolgten anthropometrische Untersuchungen (Bauchumfang, BMI) sowie Labortests. Als Surrogatparameter der basalen Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz wurden der QUICKI ($1/[\log(\text{Nüchtern-Glukose}) + \log(\text{Nüchtern-Insulin})]$) bzw. die TG/HDL-C-Ratio (Serum-Triglyzeride/HDL-Cholesterin) herangezogen.

Ergebnisse: Geschlecht ($p=.026$), BMI ($p=.012$), Bauchumfang ($p=.012$), HbA_{1c} ($p=.007$) und Triglyzeride ($p=.027$) waren geeignete Prädiktoren ($R=.549$; $R^2=.301$) der Insulinsensitivität (QUICKI). Alter ($p=.016$), BMI ($p=.051$), Bauchumfang ($p=.045$) und HbA_{1c} ($p=.019$) waren Prädiktoren ($R=.427$; $R^2=.183$) der Insulinresistenz (TG/HDL-C).

Frauen ($n=130$) wiesen höhere HDL-Cholesterin- (61 ± 1 vs. 56 ± 1 mg/dl; $p=.001$), aber niedrigere diastolische Blutdruckwerte (76 ± 1 vs. 79 ± 1 mmHg; $p=.049$) auf als Männer ($n=128$). Frauen hatten weiters tendenziell höhere HbA_{1c} -Werte ($7,7 \pm 0,1$ vs. $7,4 \pm 0,1$ %; $p=.069$). Bei T2DM ohne Insulintherapie ($n=136$) waren HbA_{1c} ($7,3 \pm 0,1$ vs. $7,8 \pm 0,1$ %; $p=.003$) und Nüchtern-Plasmaglukose ($152 \pm 4,69$ vs. $169 \pm 4,94$ mg/dl; $p=.016$) niedriger als bei insulintherapierten T2DM ($n=122$).

Schlussfolgerung: Anhand von QUICKI und TG/HDL erweisen sich Bauchumfang und HbA_{1c} als die besten klinischen Prädiktoren der Insulinresistenz. Unter ambulanten Bedingungen weisen weibliche T2DM eher schlechtere metabolische Kontrolle auf als männliche T2DM.

P-360

Durch die Behandlung in der Diabetes-Tagesklinik verbessert sich der HbA_{1c} -Wert ohne wesentliche Steigerung des theoretischen Wissens

* Jausch-Hancke C.⁽¹⁾, Schötta K.⁽¹⁾, Ernst J.⁽¹⁾, Konz K.⁽¹⁾, Wilhelm B.⁽¹⁾, Meusel S.⁽¹⁾, Weitz E.⁽¹⁾, Plininger I.⁽¹⁾, Rode S.⁽¹⁾, Rett K.⁽¹⁾

⁽¹⁾Deutsche Klinik für Diagnostik, Endokrinologie/Diabetologie, Wiesbaden

Fragestellung: Es ist bekannt, dass der Therapieerfolg bei Patienten mit Diabetes auch vom Wissen des Patienten über seine Krankheit abhängt. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu klären, in welchem Umfang der Wissensstand bei Diabetikern durch eine strukturierte Individual- und Gruppenschulung in der Diabetes-Tagesklinik tatsächlich verbessert wird und ob der HbA_{1c} -Wert durch die Schulung beeinflusst wird.

Material und Methoden: Am Aufnahmezeitraum (Zeitraum 12 2003 bis 01 2004) in die Diabetes-Tagesklinik und bei Entlassung beantworteten Patienten ($n=71$) einen standardisierten Fragebogen mit 22 Multiple-Choice-Fragen, abgestimmt auf das jeweilige Therapieregime (ICT, CT, OT). Gemessen wurde der HbA_{1c} -Wert, Körpergröße und Gewicht (BMI) bei Aufnahme und bei Entlassung. Erfasst wurden die Gesamtdauer der Behandlung und die durchschnittlichen Anwesenheitstage in der Tagesklinik.

Ergebnisse: Insgesamt wurden bei Aufnahme (A) 38 % der Fragen vollständig richtig beantwortet, bei Entlassung (E) 47 %. Berücksichtigt man nur die Ernährungsfragen, wurden 45 % (A) vs. 55 % (E) richtig beantwortet: ICT (A: 46 %; E: 55 %), CT (A:

41 %; E: 53 %), OT (A: 48 %; E: 55 %). Von den 15 Fragen zur Krankheit Diabetes wurden 39 % (A) vs. 45 % (E) richtig beantwortet: ICT (A: 34 %; E: 50 %), CT (A: 28 %; E: 43 %), OT (A: 54 %; E: 45 %). Der BMI lag insgesamt bei $31,3 \text{ kg/m}^2$ (A) vs. $31,2$ (E): ICT (A: 29,7; E: 29,5), CT (A: 31,6; E: 31,9), OT (A: 32,3; E: 31,8). Der HbA_{1c} -Werte verbesserte sich von 8,22 % (A) auf 6,78 % (E). Die durchschnittliche Anwesenheit in der Diabetes-Tagesklinik lag bei 11 Tagen innerhalb des Behandlungszeitraums von drei Monaten.

Schlussfolgerung: Der HbA_{1c} -Wert hat sich durch die Behandlung in der Diabetestagesklinik um 1,44 % verbessert, obwohl der objektive Wissenszuwachs richtig beantworteter Fragen mit 9 % überraschend gering war. Offenbar sind neben der Wissensvermittlung andere Faktoren von grundlegender Bedeutung für den klinischen Erfolg. Es wird vermutet, dass durch die kontinuierliche und intensive Betreuung über 3 Monate, Motivation und Selbstmanagement gefördert und Verhaltensänderungen eingeübt werden.

P-361

Umsetzung einer Web-basierten Anwendung zur Unterstützung von medizinischer Qualitätszirkelarbeit und Integration der Dokumentation von Patientenfallkonferenzen

* Harrasser A.⁽¹⁾, Beck P.⁽¹⁾, Gfrerer R.⁽²⁾, Mrak P.⁽³⁾, Rakovac I.⁽¹⁾, Truskaller T.⁽¹⁾, Siebolds M.⁽⁴⁾, Pieber T.⁽¹⁾

⁽¹⁾Joanneum Research Forschungsgesellschaft mbH, Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Graz, Österreich, ⁽²⁾human.technology Styria GmbH, Graz, Österreich, ⁽³⁾Landeskrankenhaus Hörgas-Enzenbach, Innere Medizin, Graz, Österreich, ⁽⁴⁾Katholische Fachhochschule Köln, Fachbereich Gesundheitswesen, Graz, Österreich

Fragestellung: Durch die steigenden Anforderungen an Qualitätsstandards in der Patientenbehandlung wurde in den letzten Jahren ein merklicher Anstieg der Zahl eingerichteter Qualitätszirkel in ganz Deutschland verzeichnet. Damit stieg der Aufwand für die Verwaltung und die Menge der von den einzelnen Zirkeln erarbeiteten Informationen und Daten.

Material und Methoden: Um effiziente und fächerübergreifende Zirkelarbeit flächendeckend zu unterstützen, wurde eine Web-Applikation für die Selbstverwaltung von Qualitätszirkeln sowie die Archivierung des erarbeiteten Wissens entwickelt. Durch die Nutzung über einen Web-Browser wird diese Anwendung standortunabhängig verwendbar. Durch den Betrieb auf einem zentralen Server werden Aufwand und Kosten minimiert, da dezentrale Installationen entfallen und Wartungsarbeiten bzw. Backups an einer Stelle durchgeführt werden können. Die Softwarearchitektur ermöglicht gute Skalierbarkeit, das heißt kostengünstiges Wachstum des Systems mit steigender Benutzerzahl.

Ergebnisse: Die Anwendung erlaubt Moderatoren die Verwaltung der eigenen Zirkel. Teilnehmer können mittels elektronischem Remindersystem über bevorstehende Zirkeltreffen informiert sowie Dokumente zu den einzelnen Treffen archiviert und allen Zirkelteilnehmern zugänglich gemacht werden. Zudem bietet das System die Möglichkeit, Patientenfallplanungsprotokolle (nach Siebolds, Köln, 1999) elektronisch zu erfassen. Mithilfe einer Client-Anwendung kann dieses Protokoll direkt während der Patientenfallkonferenz offline erfasst werden. In einem zwei-

ten Schritt erfolgt die Ablage im Online-System, wo es allen Teilnehmern in druckbarem PDF-Format zur Verfügung steht. Im Bundesland Steiermark lief von April bis Dezember 2004 bereits ein Pilotprojekt, an dem 10 Zirkel mit insgesamt knapp 150 Teilnehmer beteiligt waren.

Schlussfolgerung: Da immer mehr Ärzte über einen Internetzugang verfügen, bietet diese Anwendung eine geeignete und kostengünstige Infrastruktur für die flächendeckende Zusammenarbeit einer großen Zahl von Qualitätszirkeln.

P-362

Einschätzung der Dynamik des Blutzuckeranstiegs nach komplexen Mahlzeiten durch Typ-1-Diabetiker mit intensiver Insulintherapie

*Krauß C.⁽¹⁾, Abicht A.⁽¹⁾, Jendrike N.⁽¹⁾, Baumstark A.⁽¹⁾, Haug C.⁽¹⁾, Freckmann G.⁽¹⁾
⁽¹⁾Institut für Diabetes-Technologie, Ulm

Fragestellung: Für die erfolgreiche Durchführung einer intensivierte Insulintherapie 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.

Material und Methoden: Wir haben 30 Mahlzeiten mit 72 g Kohlenhydratgehalt zubereitet, von denen je 1/3 den Blutzucker schnell, mittelschnell bzw. langsam erhöhen sollen. Die Zusammensetzung der Mahlzeiten (Kohlenhydrate, Protein, Fett, Kalorien und Ballaststoffe) wurde nach Packungsangaben und dem Programm DGE-PC Vers.2.9 (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) berechnet. Ein Fragebogen mit Fotos dieser Mahlzeiten und dem Gewicht aller Zutaten wurde 16 Typ-1-Diabetikern (9 w, 7 m, Alter 42,1 ± 14,5 Jahre [Mittelwert ± SD], HbA_{1c} 7,1 ± 1,0 %, Diabetesdauer 18,4 ± 13,1 Jahre, 13 Insulinpumpentherapie, 3 ICT, letzte Schulung vor 3,6 ± 2,4 Jahren) präsentiert. Es wurde danach gefragt, wie schnell die Mahlzeit den Blutzucker erhöht. Es gab 5 Auswahlmöglichkeiten (1 Punkt: schnell, 5 Punkte: langsam). Die geschätzte Blutzucker-erhöhende Wirkung wurde durch lineare Regression mit den Nährstoffen, Gesamtkalorien und Ballaststoffen der Mahlzeiten korreliert.

Ergebnisse: Der Mittelwert der geschätzten Punktzahlen korrelierte signifikant mit dem Gesamtkaloriengehalt der einzelnen Mahlzeiten ($r=0,77$; $p<0,0001$) sowie deren Fettgehalt ($r=0,71$; $p<0,0001$), Proteingehalt ($r=0,84$; $p<0,0001$) und Ballaststoffanteil ($r=0,62$; $p<0,0001$).

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, dass die Einschätzung der Schnelligkeit des Blutzuckeranstiegs durch geschulte Typ-1-Diabetiker mit dem Kaloriengehalt und den Nährstoffen (Fett, Protein und Ballaststoffe) hochsignifikant negativ korreliert. Bisherige Untersuchungen beziehen sich in erster Linie auf den Glykämischen Index von einzelnen Mahlzeitenbestandteilen, daher sind weitere Untersuchungen über die Geschwindigkeit und Dauer der blutzuckererhöhenden Wirkung von komplexen Mahlzeiten besonders im Hinblick auf Therapieoptimierung sinnvoll.

P-363

Leitlinien in der antidiabetischen Therapie in Deutschland: die LEADIT-Studie

*Meißner H. P.⁽¹⁾, Schöffski O.⁽²⁾, Reitberger U.⁽³⁾, Banik N.⁽⁴⁾, Görtz A.⁽⁴⁾, Seidel D.⁽⁴⁾, Dehmel B.⁽⁴⁾, Matthaei S.⁽⁵⁾
⁽¹⁾Diabetologe, Berlin, ⁽²⁾Universität, Erlangen-Nürnberg, ⁽³⁾Kendle International Inc., München, ⁽⁴⁾GlaxoSmithKline, München, ⁽⁵⁾Diabetes-Zentrum, Quakenbrück

Einleitung: Leitlinien zur Behandlung bestimmter Erkrankungen gewinnen zunehmend an Bedeutung. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen spielen evidenzbasierte Therapieempfehlungen eine wachsende Rolle. Von der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) wurden im Mai 2002 Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes verabschiedet.

Ziel: In dieser Beobachtungsstudie Anwendungsbeobachtung wurde untersucht, ob die evidenzbasierten aktuellen Leitlinien (LL) der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DG) in der täglichen Praxis umgesetzt werden, und die nächste Frage war, wie sehr sich eine leitliniengerechte LL-Therapie auf die Effektivität der Blutzuckereinstellung auswirkt und sich bezüglich. Als sekundäre Ziele wurden die Effektivität einzelner Behandlungen untersucht und die Erhebung gesundheitsökonomischer Parameter zur Beurteilung der Kosteneffektivität verhalten durchgeführt.

Methodik: Die Beurteilung der Effektivität erfolgte anhand der Responderate über 12 Monate gemessenen Nüchternblutzucker- und der HbA_{1c}-Werte nach 12 Monaten. Als Response wurde ein HbA_{1c} < 7 % nach Abschluss der Behandlung definiert. Um den Einfluss einer Promotion der LL Leitlinien in der täglichen Praxis zu untersuchen, wurden der Behandlungseffekt zweier Gruppen miteinander verglichen: einer Interventions (LEADIT)- und einer Kontrollgruppe verglichen (ADIT). Die Prüfarzte in der LEADIT-Gruppe wurden in der DDG-Leitlinienimplementierung LL geschult/unterrichtet und im Verlauf der Beobachtung intensiv betreut. Die Prüfarzte in der Kontrollgruppe erhielten kein Training und behandelten die Patienten nach ihrer ärztlichen Routine. In beiden Gruppen erfolgte die Behandlung routinemäßig. Alle Patienten in die Erhebung aufgenommen, die bereits eine orale antidiabetische Monotherapie erhielten und einen HbA_{1c} > 7.01 % hatten. Als Responder wurden Patienten definiert, die nach Abschluss der Behandlung einen HbA_{1c} < 7 % bzw. und einen Nüchternblutzucker (NBZ) ≥ 80 mg/dl (4.4 mmol/l) und 120 mg/dl (6.7 mmol/l) hatten. Die Behandlungskosten wurden als Summe der direkten (ärztliche Behandlung, Medikation, Tests, stationäre Behandlung) und indirekten Kosten (Arbeitsunfähigkeit) aus volkswirtschaftlicher Perspektive ermittelt. basierend auf Kosten pro Responder analysiert.

Ergebnis: Insgesamt Zwischen Oktober 2002 und Juli 2004 wurden 5892 Patienten eingeschlossen. 3031 Patienten (2382 aus LEADIT, 649 aus der Kontrollgruppe ADIT) wurden hinsichtlich Effektivität, Sicherheit und Kosten auswertbar gewertet. Der mittlere HbA_{1c} bei Studienbeginn war 8 %. Insgesamt wurden 16 501 Patienten (53 %) wurden nach Leitlinien LL und 1430 (47 %) nicht nach Leitlinien (nLL) behandelt. Patienten aus LEADIT-Zentren wurden häufiger nach LL Leitlinien behandelt (55 %) als Patienten in der Kontrollgruppe aus ADIT-Zentren (43 %). Der mittlere HbA_{1c} bei Studienbeginn war 8 %, der

mittlere NBZ 166.1 mg/dl (9.2 mmol/l). NBZ- und HbA_{1c}-Responsederraten waren in der LEADIT-Gruppe (45.5 % und 73.4 %) statistisch signifikant ($p < 0.0001$) höher, als in der Kontrollgruppe ADIT-Gruppe (29 % und 57.9 %). mehr leitliniengerecht behandelte Patienten seltener eine Insulintherapie (5.6 % vs. 7.8 % vs. 5.6 %). Die mittleren Kosten einer LLleitlinien- vs. einer nLLnichtleitliniengerechten- Therapie aus volkswirtschaftlicher Sicht waren vergleichbar (€1040 und € 1012 pro Patient und und Jahr). Medikation, gefolgt von Arztbesuchen und Hospitalisierung, waren die entscheidenden Kostenfaktoren. Die Kosteneffektivitätsanalyse war sowohl hinsichtlich des HbA_{1c}, als auch des NBZ, höher in der kosteneffektiver in der nach LL-Leitlinien therapierten Gruppen höher.

Schlussfolgerung: Die Eine leitliniengerechte Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes nach LL zeigte signifikante Vorteile gegenüber einer nLLnichtleitliniengerechten- Therapie bez. hinsichtlich ihrer der Effektivität der Behandlung. Die Schulung der Ärzte vor Behandlungsbeginn führte zu einer positivsubstantziellen Auswirkung auf die Zielwerverreichungen HbA_{1c} – Verlauf und die Zielwerverreichung. Leitliniengerecht behandelte Patienten erhielten größtenteils eine anti-diabetische Kombinationstherapie. Eine Therapie nach LL Leitlinienbehandlung führte nicht zu höheren Kosten und ist war kosteneffektiver als die nLLnichtleitliniengerechte- Behandlung. Das Sicherheitsprofil der Patienten in der LEADIT- und in der ADIT-Gruppe war vergleichbar.

P-364

FQSD databases for cross-sectional investigation of treatment quality. Performance and international benchmarking: Comparison of 14 largest German and Austrian diabetes centers in parameters of outcome and process quality

*Howorka K.⁽¹⁾, Pumprla J.⁽¹⁾, Rakovac I.⁽²⁾, Grillmayr H.⁽³⁾, Gabriel M.⁽³⁾, Perneczky E.⁽³⁾, Pablik A.⁽³⁾

⁽¹⁾ Forschungsgruppe Funktionelle Rehabilitation, Medizinische Universität Wien, Zentrum f Biomed Technik u Physik, Wien, ⁽²⁾ Joanneum Research, Graz,

⁽³⁾ Forschungsgruppe Funktionelle Rehabilitation, Schwerpunktpraxis Kinga Howorka, Wien

Aims: The creation of the databases for quality measurement purposes in Germany and Austria (FQSD, Forum Qualitätssi-

cherung in Diabetes) was a key event in competitive benchmarking in diabetes care. We have been using FQSD system while steadily targeting quality improvement in care with means including ISO 9001 conformity (certification), development of quality management handbook and media based on customer orientation with modular group education. In this joint project German and Austrian FQSD data were used for cross-sectional investigation and center comparison in selected process and outcome quality indicators.

Material and Methods: Selection criteria for voluntarily registered centers included biggest available numbers of individuals per centre assessed with annual basic information sheets acquired between 1. 4. 2002 and 1. 7. 2004, care for mainly adult outpatients with type 1 and type-2-diabetes and the availability of HbA_{1c} assay reference ranges (reference mean = 100 %) in order to assure the comparability.

Results: Seven German and seven Austrian centers with in total 16403 diabetic individuals have been selected: all patients/type 1/type 2: n = 16403/2335/13114, male 47/53/49 %, age 60 + 16/40 + 15/65 + 12yr, diabetes duration 10 + 10/16 + 13/10 + 9yr, relHbA_{1c} 142 + 32/148 + 32/14231 %, BPsys 138 + 20/128 + 17/141 + 20, BPdia 80 + 11/77 + 10/80 + 11 mmHg, total cholesterol 206 + 49/201 + 46/206 + 48, LDLchol 119 + 39/114 + 35/120 + 40 mg/dl, inpatients 16/6/19 %, diabetes education 54/71/52 %, annual eye exam 38/51/38 %, foot exam 75/75/78 %. We achieved the best position for relHbA_{1c} (type-1-diabetes 130 %, type-2-diabetes 120 %), the lowest BPsys (123 + 17 mmHg) in type 1, $p < 0.001$, BPdia (72 + 10 mmHg), total (191 + 33 mg/dl) and LDLchol (99 + 28 mg/dl) in both diabetes types ($p < 0.001$ vs. the rest of the cohort) despite the longest diabetes duration in type 2 (16 + 12yr) and almost the longest in type 1 patients (21 + 12yr). Second best position for foot and eye exam (94 % for both).

Conclusions: In the context of overall good results, the benchmarking benefits of our quality assurance system have been confirmed.

Diabetesschulung

P-365

Kenntnisstand bezüglich Insulin, Bereitschaft zur Insulintherapie und Stoffwechseleinstellung OAD-behandelter Patienten mit Typ-2-Diabetes

* Stridde E.⁽¹⁾, Clemens A.⁽¹⁾, Göke B.⁽²⁾, Huppertz E.⁽³⁾, Crispin A.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Pfizer Pharma GmbH, Abteilung Medizin, Karlsruhe, ⁽²⁾ Ludwig-Maximilians-Universität, Med. Klinik II, München-Großhadern, ⁽³⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs/HEOR, Bad Soden, ⁽⁴⁾ Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München-Großhadern

Fragestellung: Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus (PmT2D) lässt sich eine suffiziente Stoffwechseleinstellung auch in frühen Stadien mit oralen Antidiabetika (OAD) nicht immer erzielen. Vielfach erfordert dies die Gabe von Insulin. Nicht selten erfolgt die Einstellung auf Insulin allerdings zu spät, u. a. bedingt durch die ablehnende Haltung der Patienten. Mangelndes Wissen über Insulin ist möglicherweise ein Grund. Welchen Kenntnisstand haben OAD-therapierte PmT2D über die Insulintherapie? Korreliert das Wissen mit der Akzeptanz der Insulintherapie und mit der Stoffwechseleinstellung?

Material und Methoden: Bundesweite Querschnittsstudie bei Primärversorgern. Erfassung der Akzeptanz einer Insulintherapie, des Wissenstands sowie insulinbezogener Ergebnis- und Kompetenzerwartungen der Patienten (u. a. Wirksamkeit, subjektives Wohlbefinden und der Verhütung von Spätschäden, Ernsthaftigkeit und Schwere der Erkrankung, Komplexität der Therapie, Vereinbarkeit mit dem Tagesablauf) anhand eines standardisierten Fragebogens (10er Skalen). Datenanalyse: deskriptiv und explorativ.

Ergebnisse: 448 der 729 teilnehmenden PmT2D wurden ausschließlich mit OAD behandelt. 222 dieser OAD-Patienten äußerten eine eher geringe (1–5 Punkte/Gruppe1/G1), 217 eine eher hohe Bereitschaft zur Insulintherapie (6–10 Punkte/Gruppe2/G2), keinen Angabe = 9. Die Ernsthaftigkeit des T2D ist bekannt (G1 = 83 % bzw. G2 = 93 % Zustimmung). Die Patienten sehen sich mehrheitlich aber nicht als „schwer erkrankt“ (G1 = 78,8 % bzw. G2 = 72,8 %). Patienten mit eher geringer Bereitschaft zeigen häufiger Wissensdefizite. Die HbA_{1c}-Werte waren in beiden Gruppen gleich (7,3 % ± 1,3 %). Bei Patienten mit hoher Bereitschaft zur Insulintherapie zeigte sich ein um 11,6 % Punkte höherer Anteil an Patienten mit guter Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}-Wert unter 7 %).

Schlussfolgerung: Bezüglich Insulin besteht bei PmT2D Aufklärungsbedarf. Der Schweregrad der eigenen Erkrankung wird individuell u.U. unterschätzt. Höherer Wissensstand geht mit höherer Bereitschaft zur Insulintherapie einher und weist auf eine bessere Stoffwechseleinstellung hin.

P-366

Entwicklung und empirische Überprüfung eines standardisierten Wissenstests für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes-mellitus

* Braun A.⁽¹⁾, Kubiak T.⁽²⁾, Schiel R.⁽³⁾

⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾ Universität Greifswald, Institut für Psychologie, Abteilung Differentielle/und Persönlichkeitspsychologie/Diagnostik, Greifswald, ⁽³⁾ Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Seeheilbad Heringsdorf

Fragestellung: Zur Erfassung des diabetesbezogenen Wissens von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes steht bisher kein zuverlässiges, validiertes Testverfahren zur Verfügung. Es war daher das Ziel des Projektes, einen standardisierten Wissenstest zu entwickeln und empirisch auf seine psychometrischen Eigenschaften hin zu überprüfen.

Material und Methoden: Alle Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (n = 135, Alter 13,4 ± 2,6 J., Diabetesdauer 4.2 [0.05–15.8] J., HbA_{1c} 8.2 ± 1.4 %, Geschlecht: 50.4 % weiblich), die 04–12/2004 stationär aufgenommen wurden und an einem strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm nach Lange et al. teilgenommen hatten, wurden untersucht. Vor und unmittelbar nach der Teilnahme bearbeiteten die Patienten den neu entwickelten Wissenstest. Dieser beinhaltet 30 Items und umfasst Fragen zu Ernährung, Insulininjektion, Hypo-/Hyperglykämie sowie Behandlungskompetenz. Zur Auswertung wird der Summenscore herangezogen (Wertebereich: 0–30, hohe Werte repräsentieren hohes Diabeteswissen).

Ergebnisse: Der neu entwickelte Fragebogen zur Erfassung des diabetesbezogenen Wissens zeigt eine hohe Akzeptanz durch die Patienten (90 % der Fragebögen auswertbar) sowie eine befriedigende Reliabilität und interne Konsistenz (Spearman-Brown: r = 0.69; Cronbachs α = 0.85). Er weist gute Trennschärfen der Items auf. Die Verteilung der Scores weicht nicht signifikant von der Normalverteilung ab (Kolmogorov-Smirnov-Test, p = 0.63), (Quartile 16–19 – 24.0).

Schlussfolgerung: Mit dem vorliegenden Fragebogen wurde ein psychometrisch fundiertes Meßinstrument für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes entwickelt. Der Fragebogen ist in Klinik und Praxis gut einsetzbar und leicht auszuwerten. Die Überprüfung der externen und prognostischen Validität an weiteren klinischen Kohorten (z. B. andere Altersgruppen) bzw. im Längsschnitt wird derzeit durchgeführt.

P-367**Indikationsbezogene Intervallschulungen (Ivall)* nach einem strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm (SBSP) für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus*** Schiel R.⁽¹⁾, Schilling U.⁽¹⁾⁽¹⁾Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankheiten, Seeheilbad Heringsdorf

Fragestellung: Die Leitlinien der DDG fordern SBSPs für Kinder und Jugendliche mit Diabetes orientiert am Aufnahme- und Verarbeitungsvermögen. Es werden Basis- und Folgeschulungen empfohlen. Zur optimalen Bewältigung dieser Anforderungen bei Berücksichtigung der Anliegen der Patienten (z. B. Minimierung des Schulzeitverlustes) wurde die indikationsbezogene Intervallschulung (Ivall) entwickelt. Sie sieht mehrere Kurse eines SBSP nach Lange et al. vor, die in Teilmaßnahmen über 2 Jahre (6-wöchige Gesamtdauer) durchgeführt werden. Ziel der Untersuchung war die Evaluation.

Material und Methoden: Alle Pat. (n = 551, Alter 13,9 ± 2,1 J., Diab.-Dauer 4,7 ± 3,3 J.) mit Typ-1-Diabetes wurden untersucht, die 10/98–04/04 an der Ivall teilnahmen.

Ergebnisse: Durch Ivall verbesserten sich Stoffwechseleinstellung, Wissen, praktische Fähigkeiten und Hypoglykämien wurden reduziert (p < 0,05). 357/551 Pat. (65 %) nahmen an mind. 2 Kursen teil. Auswertung in 3 Gruppen: I. 59 Pat. mit HbA_{1c}-Abfall (DCA 2000, NB 4,0–6,4 %) um ≥ 0,2 %: HbA_{1c} 7,8 ± 1,3 % (–1,6 ± 1,2 %), Hypoglykämien < 3,5 mmol/l/Wo. 5,3 ± 3,4, Desempowerment bei 27 % der Pat.; II. 57 Pat. ohne HbA_{1c}-Veränderung (± 0,2 %): HbA_{1c} 7,7 ± 1,1 % (–0,1 ± 0,1 %), Hypoglykämien < 3,5 mmol/l/Wo. 5,1 ± 3,4, Desempowerment bei 23 %, III. 240 Pat. mit HbA_{1c}-Anstieg > 0,2 %: HbA_{1c} 8,6 ± 1,4 % (1,0 ± 0,7 %), Hypoglykämien < 3,5 mmol/l/Wo. 4,7 ± 3,2, Desempowerment bei 38 %. Bei Pat. mit HbA_{1c}-Anstieg lag der Zeitraum zw. den Kursteilnahmen (Gruppe I: 12 ± 7, II: 11 ± 6, III: 14 ± 8 Mo., p < 0,05) und die Anzahl der Pat. mit Desempowerment höher. Pat., die in Abständen ≤ 9 Mo. eingewiesen wurden, hatten weniger Hypoglykämien (p < 0,05) bei tendenziell niedrigerem HbA_{1c}, höherem Wissen und besserem Diabetes-Selbstmanagement.

Schlussfolgerung: Ivall mit integrierter psychologischer und pädagogischer Betreuung ist äußerst vorteilhaft und wird von Patienten und behandelnden Ärzten sehr gut akzeptiert. Der Mindestabstand zw. den Kursen sollte ≤ 9 Mo. betragen.

*Ivall wurde gefördert durch die LVA Meckl.-Vor.

P-368**Patientenzentrierte strukturierte Schulung verbessert Stoffwechselfparameter bei Menschen mit insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes: erste Ergebnisse einer multizentrischen Evaluation*** Tewes A.⁽¹⁾, Frank M.⁽²⁾, Brinkmeier U.⁽³⁾⁽¹⁾Medizinische Hochschule Hannover, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Hannover, ⁽²⁾Saarland Klinik Kreuznacher Diakonie, Fließner Neunkirchen, Innere Abteilung, Neunkirchen, ⁽³⁾Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover

Fragestellung: Lässt sich die Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Menschen mit insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes durch patientenzentrierte strukturierte Schulung nachhaltig verbessern?

Material und Methoden: Die Effekte eines patientenzentrierten Schulungsprogramms werden in einer Multicenterstudie mit Längsschnittdesign evaluiert. Die Baseline aus dem Quartal vor der Schulung wird mit den Daten vor, nach und 6 Monate nach Abschluss der Intervention verglichen. Bei 50 Patienten aus 9 Schwerpunktpraxen (Alter 58 ± 9 J., Diabetesdauer 9.55 ± 8 J., 50 % weiblich, 72.5 % zuvor mit Insulin) werden BMI, Blutdruck, Blutzucker, HbA_{1c}, Hypoglykämien, Insulindosis, Lebensqualität, diabetesbezogenes Wissen, sowie weitere klinische Daten erhoben. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe eines mehrfaktoriellen varianzanalytischen Designs mit Messwiederholungen auf dem Zeitfaktor.

Ergebnisse: Gegenüber Schulungsbeginn sinkt der HbA_{1c} nach 6 Monaten signifikant von 8,54 % (± 1.66) auf 7,06 % (± 0.99; p < .01). Diese Ergebnisse zeigen sich unabhängig von Vorschulungen oder zuvor erfolgten Insulineinstellungen. Der systolische Blutdruck sinkt signifikant (p < .01) von 143.85 (± 20.51) auf 139.57 mmHG (± 15.30) bei gleichzeitig stabilem diastolischen Blutdruck im Normbereich. Während der Schulungsphase bleibt das Körpergewicht (BMI 32.70 ± 4.99 auf 32.55 ± 4.93) stabil, in der Follow-up-Phase steigt es hypothesenkonform moderat auf 33.37 (± 0.44; p < .01). Die akuten Beschwerden können über 6 Monate signifikant verringert werden (Index 2.02 ± 0.56 auf 1.88 ± 0.44; p < .01). Das diabetesrelevante Wissen kann ebenfalls signifikant verbessert werden (Score 37.35 ± 6.82 auf 41.03 ± 4.57; p < .01). Der Vergleich mit den Trends der Baseline zeigt, dass die Veränderungen auf die Intervention zurückzuführen sind.

Schlussfolgerung: Obwohl 72.5 % der Patienten bereits vor der Intervention mit Insulin therapiert wurden, konnten wesentliche Erfolgsparameter erst durch die Schulung signifikant verbessert werden. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass patientenzentrierte Schulung zu einer deutlich verbesserten Stoffwechseleinstellung führen kann.

P-369**Effektivität von MEDIAS 2 (8-Stunden-Version)*** Maier B.⁽¹⁾, Glückler C.⁽²⁾, Kulzer B.⁽¹⁾, Hermanns N.⁽¹⁾, Reinecker H.⁽²⁾, Haak T.⁽¹⁾⁽¹⁾Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim (FIDAM), Mergentheim, ⁽²⁾Universität Bamberg, Psychologisches Institut, Bamberg

Fragestellung: Die Überprüfung der Effektivität der Kurzversion des Schulungs- und Behandlungsprogrammes für nicht-insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker im mittleren Lebensalter (ME-

DIAS 8-Stunden-Version) bezüglich der zentralen Variablen HbA_{1c} und Gewicht, sowie weiterer behandlungsrelevanter Variablen.

Material und Methoden: 68 nicht-insulinbehandelte Typ-2-Diabetiker (Alter: $53,3 \pm 10,8$ J.; 50,3 % weiblich; HbA_{1c} : $7,3 \pm 1,7$ %; BMI: $32,8 \pm 6,4$ kg/m²; Cholesterin: 218 mg/dl; HDL $42,1 \pm 8,5$ mg/dl; LDL 132 ± 40 mg/dl) wurden ambulant in einer multizentrischen Studie mit der 8-Stunden-Version des ursprünglich 12 Stunden umfassenden MEDIAS-2-Programm geschult. Der Effekt des Programmes wurde 6 Monate nach Ende der Schulung überprüft. Zentrale Zielvariablen waren HbA_{1c} und Gewicht. Bei einer Teilstichprobe wurden das Selbstbehandlungsverhalten (Blutzuckerselbstkontrollen, Fußpflege, körperliche Bewegung), Ausmaß diabetesspezifischer Probleme (PAID) und Depressivität (ADS) erhoben.

Ergebnisse: 6 Monate nach Ende der Schulung zeigte sich ein signifikanter Effekt auf den HbA_{1c} ($\Delta -1,1 \pm 1,5$ %; $p < .05$) und das Gewicht ($\Delta -0,9 \pm 3,2$ kg/m²; $p < .05$). Zusätzlich verbesserte sich der Lipidstatus (Cholesterin $\Delta -14 \pm 35$ mg/dl; $p < .05$ /HDL $\Delta 27,7 \pm 84$ mg/dl; $p = .08$ /LDL ($\Delta -12 \pm 35$ mg/dl; $p < .08$). Eine signifikante Verbesserung des Selbstbehandlungsverhaltens ((Anteil der Patienten mit regelmäßigen Stoffwechselfelbstkontrollen (+ 17 %), mit regelmäßiger Fußpflege (30 %) und -kontrolle (26 %), regelmäßiger körperlicher Bewegung (17 %)) war ebenfalls zu beobachten. Diabetesspezifische emotionale Probleme (PAID: $\Delta -2,6 \pm 12,4$; $p = .39$) reduzierten sich ebenso wie die Depressivität (ADS: $\Delta -1,7 \pm 8,8$; $p < .43$).

Schlussfolgerung: Die 8-Stunden-Version von MEDIAS 2 erzielte mittelfristig eine Reduktion metabolischer Risikofaktoren. Ebenfalls konnte ein signifikant positiver Effekt auf das Selbstbehandlungsverhalten, eine Reduktion diabetesspezifischer Belastungen und Depressivität festgestellt werden.

P-370

Diabetesbezogenes Wissen und Stoffwechselqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes-mellitus vor und nach Teilnahme an strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogrammen (SBSP)

* Schiel R.⁽¹⁾, Kramer G.⁽¹⁾, Schilling U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Seeheilbad Heringsdorf

Fragestellung: Kinder und Jugendliche mit Diabetes nehmen an SBSP teil. Ziel der Untersuchung war die Erfassung diabetesbezogenen Wissens sowie Assoziationen zur Stoffwechseleinstellung.

Material und Methoden: Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes ($n = 136$, Alter $13,5 \pm 2,6$ Jahre, Diabetesdauer $4,8 \pm 3,3$ Jahre, HbA_{1c} $8,2 \pm 1,4$ % [DCA 2000, NB 4,0–6,4 %], Insulindosis $0,82 \pm 0,29$ I. E./kg KG, ICT/CSII $n = 122$, Mädchen $n = 70$), die 04–12/2004 in unserer Klinik an einem SBSP nach Lange et al. teilgenommen hatten, wurde vor und nach SBSP mit standardisierten, validierten Fragebögen diabetesbezogenes Wissen erfasst.

Ergebnisse: Bei Aufnahme erreichten die Patienten $16,4 \pm 5,0$, nach SBSP $19,8 \pm 5,3$ Punkte ($p < 0,001$). Multivariate Analyse: Es

ergab sich keine Assoziation zw. Wissen und Stoffwechselqualität ($p = 0,089$) bzw. Inzidenz von Hypoglykämien ($p = 0,735$). Wissensdefizite vor SBSP wurden v. a. in den Bereichen Ernährung und Hypoglykämien identifiziert. Nur 64 % wussten, was „Kohlenhydrate“ sind oder dass „Zwieback, Cornflakes, Vollkornbrot“ den Blutzucker erhöhen. Richtige Maßnahmen bei Hypoglykämien identifizierten 18 %, vor Sport gaben nur 45 % an, „weniger Insulin zu spritzen“ oder „zusätzliche KE/BE“ zu essen. Nach SBSP wurden die Bereiche Hypoglykämie und Insulindosisanpassung als Problembereiche identifiziert. Die richtige Reaktion bei hohen Blutzuckerwerten vor dem Essen wussten nur 53 %, nur 47 % identifizierten richtige Maßnahmen bei Hypoglykämien. Im Rahmen eines erlebnispädagogischen Konzeptes wurden auf der Grundlage des Wissenstests nach Teilnahme am SBSP Einzelschulungen, praktische Übungen und Besprechungen der Problembereiche durchgeführt.

Schlussfolgerung: Bei Kindern und Jugendlichen besteht kein Zusammenhang zw. Wissen und Stoffwechseleinstellung. Wissen ist ein Faktor im Diabetesmanagement, wichtig sind aber insbesondere auch das Erlernen und Einüben praktischer Fähigkeiten. Dieses wird durch erlebnispädagogische Konzepte gefördert. Wissenstests vor und nach SBSP sind erforderlich, um Problembereiche zu identifizieren und gezielt therapieren zu können.

P-371

Entwicklung eines interaktiven Diabetes-Management-Programms für die Anwendung beim Typ-2-Diabetes

* Heinke P.⁽¹⁾, Fritzsche G.⁽¹⁾, Kohnert K.-D.⁽¹⁾, Augstein P.⁽¹⁾, Salzsieder E.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Institut für Diabetes ‚Gerhardt Katsch‘ Karlsruhe, Karlsruhe/ Germany

Das Diabetes-Management-Programm KADIS[®] ermöglicht die simulative Generierung von Therapieempfehlungen für den Typ-1-Diabetiker auf der Basis einer individuellen Beschreibung des Glukose-Insulin-Stoffwechsels. Die Anwendung bei Typ-2-Diabetikern ist wegen der weitaus höheren Komplexität der Erkrankung (persistierende Eigeninsulinsekretion und Insulinresistenz) bislang nicht möglich.

Fragestellung: Ziel ist die Entwicklung eines KADIS[®]-Programms, welches auch für die Anwendung beim Typ-2 Diabetes geeignet ist.

Material und Methoden: Dazu wurde das bestehende Modell für den Typ-1 mit einem Insulinregler, der neben einer konstanten basalen Insulingabe mit einer glukoseabhängigen Abgabe von Insulin reagiert, erweitert, sowie Insulinresistenz und eine nahrungsabhängige endogene Glukoseproduktion integriert. Durch die Insulinresistenz werden sowohl die endogene Glukoseproduktion als auch die Wirkung des Insulins auf Glukose beeinflusst.

Zur Modellüberprüfung wurden bei Typ-2-Diabetikern (13 diät- 6 insulinbehandelt) über 72 Stunden, in denen ein standardisierter Mixed-Meal-Test erfolgte, die Blutzuckerwerte mit CGMS gemessen.

Ergebnisse: Die Verlaufskurven der Glukosekonzentrationen für die Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Insulinresistenz (nach Belfiore zwischen 1 und 1.5 und BMI zwischen 19.3 und 35.2) waren anhand der Selbstkontrolldaten (Nahrung, Thera-

pie) mit dem Modell über den Tag hinweg sehr gut darstellbar.

Schlussfolgerung: Mit dem entwickelten Modell ist nunmehr die Beschreibung des Glukose-/Insulinstoffwechsels auch beim Typ-2-Diabetes möglich. Damit sind die grundlegenden Voraussetzungen für die Entwicklung eines KADIS®-basierten Diabetes-Management-Programms zur individualspezifischen Generierung von Therapieempfehlungen für den Typ-2-Diabetes geschaffen. In weiteren Arbeiten sind diese Resultate in entsprechenden Verifizierungsstudien zu validieren.

P-372

Teile des geriatrischen Assessments zur Beurteilung eines möglichen Selbstmanagements der Insulininjektion bei älteren Diabetes-Patienten

*Burkhardt H.⁽¹⁾, Karaminejad E.⁽¹⁾, Gladisch R.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinikum Mannheim, IV. Med. Klinik, Schwerpunkt Geriatrie, Mannheim

Fragestellung: Selbstmanagement nimmt in der Behandlung des Diabetes mellitus eine zentrale Stellung ein (insbesondere bei Insulin-Therapie). Bei älteren Patienten ergeben sich aber aufgrund zunehmender funktioneller Defizite im Bereich Visus, manuelles Handling und Kognition Bedenken, ob nicht besser frühzeitig auf ein Fremdmanagement übergegangen werden sollte.

Material und Methoden: Patienten > 60 Jahre, bei welchen neu mit einer Insulininjektion begonnen wurde und ein Selbstmanagement der Insulinapplikation geplant war konnten eingeschlossen werden. Funktionelle Defizite wurden mit dem Demtect-Instrument (Kognition) und dem Timed-Test-of-Money-Counting (TTMC) (Kognition, Handling, Visus) erfasst. Außerdem wurde ein strukturiertes Interview zur Erfassung weiterer funktioneller und Diabetes-bezogener Merkmale eingesetzt. Nach 3 Monaten erfolgte eine telefonische Nacherhebung zum Selbst-Management der Insulininjektion.

Ergebnisse: Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden insgesamt für 19 Patienten (14 stationär, 7 ambulant rekrutiert) komplette Datensätze gewonnen (5 drop-outs): 10 Frauen, 9 Männer, Lebensalter: 72 Jahre, HbA_{1c} 8,75 %, Diabetesdauer 6 Jahre (jeweils Medianwerte). Hinweise für funktionelle Defizite zeigten sich im Interview für Kognition (15,8 %), Mobilität (42,1 %), manuelles Handling (31,6 %), Visus (63,2 %). Hilfsbedarf im Alltag bestand bei 42,1 % der Patienten. Der Demtect-Test war bei 76,5 % der TTMC bei 38,9 % auffällig. Bei 6 Patienten (31,6 %) bestand nach 3 Monaten kein Selbst-Management bez. der Insulininjektion mehr. Auffälliger TTMC ($p=0.047$) und Hinweise für manuelle Defizite im Interview ($p=0.046$) erwiesen sich hierfür als Prädiktoren, Demtect und Hinweise für kognitive Defizite im Interview dahingegen nicht (Fisher's exact test).

Schlussfolgerung: Diese kleine Pilotstudie ergibt bereits, dass der Einsatz des TTMC wertvolle Hinweise auf zu erwartende Probleme im Selbstmanagement der Insulininjektion geben kann.

P-373

Wiederholte Einschätzung des Kohlenhydratgehaltes von Test-Mahlzeiten durch gut eingestellte Typ-1-Diabetiker mit Insulinpumpentherapie

*Abicht A.⁽¹⁾, Krauß C.⁽¹⁾, Jendrike N.⁽¹⁾, Baumstark A.⁽¹⁾, Haug C.⁽¹⁾, Freckmann G.⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut für Diabetes-Technologie, Ulm

Fragestellung: Die korrekte Einschätzung des Kohlenhydratgehaltes von Mahlzeiten ist Voraussetzung für eine erfolgreiche intensiviertere Insulintherapie. Ziel dieser Untersuchung war es herauszufinden, wie genau gut eingestellte Typ-1-Diabetiker unter Insulinpumpentherapie (CSII) den Kohlenhydratgehalt verschiedener Mahlzeiten bestimmen können und ob ein Trainingseffekt zu beobachten ist.

Material und Methoden: Zehn Patienten mit Typ-1-Diabetes (4 w, 6 m, Alter 39.3 ± 6.7 Jahre [Mittelwert \pm SD], HbA_{1c} 6.7 ± 1.0 %, BMI 23.9 ± 3.4 kg/m², Diabetesdauer 21.3 ± 9.3 Jahre, CSII 4.4 ± 1.9 Jahre, letzte Schulung vor 3.3 ± 2.0 Jahren) nahmen an der Untersuchung teil. Es wurden 24 Test-Mahlzeiten (je 8 Frühstücks-, Mittags- und Abendmahlzeiten) nach Rezepten mit variablem Kohlenhydratgehalt (7.1 ± 2.1 BE) zubereitet, in einer Zufallsreihenfolge präsentiert und der Kohlenhydratgehalt wurde in der gewohnten Schätzeinheit BE oder KE bestimmt. Nach drei Studienaufenthalten mit Training wurde das Verfahren nach 9–12 Monaten wiederholt, weitere Schätzungen folgten nach ca. 24 und ca. 30 Monaten.

Ergebnisse: Bei der ersten Schätzung betrug der Mittelwert $68.5 \% \pm 18 \%$, bei der zweiten $82.7 \% \pm 22 \%$, bei der dritten $83.1 \% \pm 20 \%$ und bei der vierten Schätzung $80.2 \% \pm 20 \%$ des errechneten Kohlenhydratgehaltes. Der Kohlenhydratgehalt wurde grundsätzlich im Mittel unterschätzt, es zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen dem Ergebnis der ersten verglichen mit den drei folgenden Schätzungen, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den drei folgenden Schätzungen.

Schlussfolgerung: Die von uns untersuchte Gruppe gut eingestellter Typ-1-Diabetiker hat den Kohlenhydratgehalt der Mahlzeiten im Mittel wiederholt unterschätzt. Schulungsmaßnahmen und Training der Kohlenhydratschätzung führten zu einer verbesserten Schätzgenauigkeit, die in den folgenden Schätzungen erhalten blieb. Bei der Entwicklung von Algorithmus-gesteuerten Systemen zur automatisierten Insulindosierung muss die potentielle Abweichung der Kohlenhydrateinschätzung berücksichtigt und eventuell durch individuelle Adaptation korrigiert werden.

P-374

Evaluation und Akzeptanz erlebnispädagogisch orientierter strukturierter Diabetesschulung bei Kindern und Jugendlichen

*Schiel R.⁽¹⁾, Kramer G.⁽¹⁾, Ahrendt E.⁽¹⁾, Beltschikow W.⁽¹⁾, Kovar F.⁽¹⁾, Perenthaler T.⁽¹⁾, Schilling U.⁽¹⁾

⁽¹⁾Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Seeheilbad Heringsdorf

Fragestellung: Grundlage der Diabetestherapie ist die Teilnahme am strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm (SBSP). Akzeptanz und Erfolg sind abhängig von Gestaltung und Aufbau. Bei Kindern wirft dieses erhebliche Probleme auf. Ziel

der Untersuchung war die Evaluation eines strukturierten erlebnispädagogisch orientierten SBSP (spielerisches Lernen/Einüben therapie-relevanten Verhaltens: z. B. Insulindosisanpassung bei Freiluftaktivitäten wie Segeltörn, Strandspiele, KE-Einschätzung bei Picknick, Grillen, im Obstgarten).

Material und Methoden: Alle Patienten mit Typ-1-Diabetes ($n = 146$, Alter $12,6 \pm 3,5$, Diab.-Dauer $4,6 \pm 3,2$ J., HbA_{1c} $8,1 \pm 1,5$ %, DCA 2000, NB $4,0-6,4$ %, schwere Hypoglykämien: Inzidenz 0,004), die 04-12/2004 an einem erlebnispädagogischen SBSP teilgenommen hatten, wurden untersucht.

Ergebnisse: 139/146 Patienten (95 %) führten das SBSP bis zum Ende durch. Aufnahmeindikationen waren (Ziel erreicht bei %): 47 % Stabilisierung schwankender Blutglukosewerte (Ziel erreicht bei 43 %), 13 % Dämmerungsphänomen (11 %), 6 % Pumpeneinstellung (3 %), 3 % häufige Hypoglykämien (2 %). 50/146 Pat. (34 %) zeigten bei Aufnahme Desempowerment.

Diese Patienten hatten höhere HbA_{1c} -Werte ($8,9 \pm 1,4$ vs. $7,7 \pm 1,3$ %, $p < 0,001$), waren älter ($14,8 \pm 2,1$ vs. $11,5 \pm 3,5$ J., $p < 0,001$) und hatten länger Diabetes ($5,8 \pm 2,9$ vs. $4,0 \pm 3,3$ J., $p < 0,001$). Aber auch sie nahmen zu 92 vs. 97 % ($p = 0,01$) am vollständigen SBSP teil. Weitere Problembereiche (identifiziert während des SBSP) betrafen Insulindosisanpassung (50 %), Blutglukoseselbstkontrollen (41 %). 57/146 Patienten (39 %) führten zu Beginn des SBSP Selbstkontrollen durch, die im Vergleich zur Labormethode (Präzision in Serie) Abweichungen > 15 % zeigten. Akutkomplikationen waren während des SBSP nicht aufgetreten.

Schlussfolgerung: Erlebnispädagogische SBSP treffen bei Kindern, insbesondere bei Patienten mit Desempowerment auf hohe Akzeptanz. Die Kombination aus SBSP und Erlebnispädagogik ist geeignet, das erfolgreiche Diabetes-Selbstmanagement zu steigern, spezielle Problembereiche zu identifizieren und gezielt zu behandeln.

Kontinuierliche Blutzuckermessung II

P-375

Untersuchung zur Genauigkeit der kontinuierlichen interstitiellen Blutzuckermessung während der Ketoseentwicklung bei CSII-Patienten mit Typ-1-Diabetes

* Pfützner J.⁽¹⁾, Butzer R.⁽¹⁾, Weber M.⁽²⁾, Forst S.⁽¹⁾, Forst T.⁽¹⁾, Pfützner A. H.⁽¹⁾, Pfützner A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ IKFE, Mainz, ⁽²⁾ Universitätsklinik, Endokrinologie und Diabetologie, Mainz

Die Ketoazidose bei akutem Insulinmangel stellt eine seltene aber immer noch potentiell letale Gefährdung für Patienten mit Typ-1-Diabetes dar. Mit dieser Studie, an der 12 Typ-1-Diabetes-Patienten mit Insulinpumpentherapie teilnahmen (10 Frauen, 2 Männer, Alter (MW \pm STD): 34 ± 9 Jahre, Diabetesdauer: 17 ± 10 Jahre, HbA_{1c} : $7,1 \pm 1,0$ %), sollte die Genauigkeit der kontinuierlichen interstitiellen Blutzuckermessung während der Ketoseentwicklung verfolgt werden. Getestet wurden (neben zwei Laborstandardverfahren für kapilläres und venöses Blut) ein Selbsttest-Gerät (SBGM) (Precision Xtra, Abbott Medisense) sowie zwei Geräte zur kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGMS, Metronic-MiniMed und Glucoday, Menarini). Nach der Initiierung und Kalibrierung und einem standardisierten Frühstück wurde bei den Patienten um 11:00 Uhr die Insulinpumpe abgestellt und um 19:00 Uhr wieder gestartet. Während des Experimentes wurden keine weiteren Kalibrierungen mehr durchgeführt. Beobachtungsparameter waren neben den Glukosewerten noch β -Hydroxybutyrat (β -OHB), pH, Na^+ , und Lactat. Bei 3 Patienten wurde die Untersuchung wegen Erreichens der β -OHB-Obergrenze von 1,5 mmol/l nach 5,5 h (2 x) bzw. 6,5 h vorzeitig abgebrochen. Während die Glukosewerte innerhalb von zwei Stunden anstiegen (von 111 ± 46 mg/dl auf 301 ± 80 mg/dl, $p < 0,001$) und auf diesem Plateauwert verharrten, stiegen die β -OHB Werte kontinuierlich an (von 0.0 auf $0,8 \pm 0,5$ mmol/l, $p < 0,05$) und die Natrium-, pH- und Laktatwerte fielen ab. Alle drei Testgeräte verfolgten den Glukoseverlauf qualitativ akkurat, wobei aufgrund technischer Probleme beim Glukoday nur 6 Patienten partiell auswertbar waren. Das SBGM und das CGMS-Gerät zeigten zu keinem Zeitpunkt signifikante Abweichungen zur Labormethode. In der Error-Grid-Analyse nach Clarke waren beim SBGM 100 % und beim CGMS 99,5 % der Werte in den klinisch akzeptablen Bereichen A + B. Der Blutzucker wurde durch das CGMS-Gerät während der Ketoseentwicklung, trotz der damit verbundenen massiven Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt, sehr genau und zuverlässig gemessen.

P-376

Das Karlsburger Diabetesmanagement-System (KADIS®) für den Typ-2-Diabetes – Charakterisierung der individuellen Stoffwechselsituation durch kontinuierliche Glukosemessung und mixed-meal-Toleranztest

* Kohnert K.-D.⁽¹⁾, Augstein P.⁽¹⁾, Freyse E.-J.⁽¹⁾, Heinke P.⁽¹⁾, Salzsieder E.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Institut für Diabetes „Gerhard Katsch“ Karlsburg, Karlsburg/ Germany

Für die rechnergestützte Optimierung des Glukose-Insulinstoffwechsels bei T2DM mit KADIS® ist es erforderlich, β -Zelldysfunktion, Grad der Insulinresistenz und den Einfluss antihyperglykämischer Therapeutika zu objektivieren.

Fragestellung: Bestimmung wesentlicher Parameter des Glukose-Insulinstoffwechsels anhand des Glukoseverlaufs, der basalen (baS β) und postprandialen Stimulierbarkeit der β -Zelle (ppS β) sowie der C-Peptid (HCP) Sekretionsdynamik und des Grades der Insulinresistenz in einer kontrollierten Studie an 49 Patienten (Alter 63 ± 9 Jahre, Diabetesdauer 7 ± 6 Jahre) unter ambulanten Bedingungen, die mit Diät (D; N = 14), Sulfonylharnstoffen (SH; N = 9), Metformin (Met; N = 12) einer Kombination von SH + Met (N = 7), oder mit Insulin (Ins; N = 7) behandelt wurden.

Material und Methoden: Glukosetagesprofile wurden durch 72-h kontinuierliche Glukosemessung (CGMSTM) aufgezeichnet. Die Bestimmung der baS β (HCP/Glukose) und ppS β (Δ HCP/ Δ Glukose) erfolgte durch Messung der HCP-Sekretion in einem 150-min mixed-meal-Toleranztest (MMTT). Insulinresistenz (HOMA-IR) und Betazellfunktion (HOMA- β) wurden, die Ins-Gruppe ausgenommen, aus den Nüchternwerten von Blutglukose (BG) und Insulin berechnet.

Ergebnisse: Die Glykämieschwankung im CGMS-Profil war mit HOMA- β und HOMA-IR assoziiert ($r = 0,663$; $P = 0,037$ und $P < 0,001$). Verglichen mit Gruppe D, war in der Ins-Gruppe die bS β um 67 % ($P < 0,001$) vermindert; in der SH-, SH + Met-, Met- und Ins-Gruppe war die ppS β um 43 % ($p = 0,018$), 48 % ($p = 0,003$), 28 % (n. s.) und 55 % ($P = 0,008$) im MMTT reduziert. Eine niedrige baS β war mit einer verminderten ppS β korreliert ($r = 0,595$; $P < 0,001$). Nüchtern- und postprandiale BG wurde durch ppS β und HOMA-IR ($r = 0,754$; $P < 0,001$ und $r = 0,804$; $P < 0,001$) determiniert. HCP Nüchternwerte waren mit HOMA-IR und HbA_{1c} -Werten assoziiert ($r = 0,841$; $P < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die CGMSTM Daten und die Parameter des MMTT- postprandiale und Nüchtern BG, HCP und ppS β – charakterisieren den individuellen Glukose-Insulinstoffwechsel von T2DM Patienten und sind deshalb geeignete Bausteine für das KADIS®-basierte Management Programm für den T2DM.

P-377**Telemedizinisch unterstützte Insulinpumpenprogrammierung bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1***Vortherms J.⁽¹⁾, Klinkert C.⁽¹⁾, Hirscht J.⁽¹⁾, Tschöpe D.⁽¹⁾⁽¹⁾Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen, Diabetesklinik, Bad Oeynhausen

Fragestellung: Häufige Arzt-Patienten-Kontakte sind im Bereich der Kinder/Jugenddiabetologie notwendig, um eine Stoffwechselerverbesserung zu erzielen. In unserer Studie wurden neue Medien eingesetzt, mit der Fragestellung ob sich ein Einfluss auf die Stoffwechselsituation bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 und einer Insulinpumpentherapie darstellen lässt.

Material und Methoden: Bei 10 Kindern/Jugendlichen (4 w; 6 m) mit einer Pumpentherapie (D Tron plus) wurde ein elektronisches Diabetestagebuch verwirklicht (Accucheck compact BZ Gerät und Palm S Zire Handheld). Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 15,6 Jahre (10–17 J), bei einer Diabetesdauer von 6 Jahren (1–12 J) und einer Pumpentragedauer von 2 Jahren (6M–4 J). Der durchschnittliche HbA_{1c} Wert im Jahr vor der Untersuchung betrug 8,6 % ($\pm 1,3$ %). Die Studiendauer betrug ein Jahr.

Zu festgelegten Zeiträumen (in den ersten zwei Monaten zweiwöchentlich, danach abhängig von der Stoffwechselsituation zwei bis vierwöchentlich) wurden selbständig von den Probanden die Daten des elektronischen Diabetestagebuchs sowie die Daten der Insulinpumpe verschlüsselt unserem Team nach einer ausführlichen Einarbeitung per E-Mail zugesandt. Die verschlüsselten Antworten unsererseits enthielten Aussagen/Kommentare zu möglichen Änderungen der Insulinpumpentherapie sowie sozialen /psychologischen Problemen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 204 E-Mails empfangen und 389 E-Mails verschickt. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert in dem Jahr der Untersuchung konnte um 0,5 % auf 8,1 % ($\pm 1,7$ %) ($\alpha = 0,05$) verbessert werden. 2 Probanden brachen nach einem halben Jahr aufgrund von Motivationslosigkeit den Kontakt ab. Bei einer Interimsanalyse nach einem 1/2 Jahr zeigte sich ein deutlicher Rückgang der E-Mails (148 versus 56) zum zweiten Halbjahr.

Schlussfolgerung: Ein regelmäßiger telemedizinischer Kontakt mit Kindern/Jugendlichen ist technisch praktikabel und durchführbar. In dieser Studie zeigte sich eine Stoffwechselerverbesserung von 0,5 % HbA_{1c}.

Trotz der in dieser Altersgruppe immer wieder festzustellenden Abnahme der Motivation zeigte sich eine therapeutische Verbesserung.

P-378**Verteilende Untersuchungen zur Modellierung des Glukoseverlaufes bei Typ-2-Diabetikern mit dem Chaos- und KADIS[®]-Modell***Anthopoulos L.⁽¹⁾, Ooppel U.⁽²⁾, Augstein P.⁽¹⁾, Heinke P.⁽¹⁾, Salzsieder E.⁽¹⁾⁽¹⁾Institut für Diabetes ‚Gerhardt Katsch‘ Karlsburg, Karlsburg/ Germany, ⁽²⁾LMU München, München/ Germany

Fragestellung: Die Modellierung des Glukoseverlaufes unter Nutzung von kybernetischen Modellen und Selbstkontrolldaten

ist eine Voraussetzung für die Vorhersage zukünftiger Blutzuckerläufe. Anliegen dieser Arbeit war die methodenkritische Betrachtung des Chaos- und KADIS[®]-Modells mit dem Ziel, das geeignete Modell für die Beschreibung des Glukoseverlaufes von Typ-2-Diabetikern zu identifizieren.

Material und Methoden: Das KADIS[®]-Modell besteht aus einem linearen Differentialgleichungssystem mit individuellabhängigen Parametern. Das Chaos-Modell wurde mit Methode der Rekonstruktion des Phasenraums (Theorem von Takens) gebildet, wobei die Glukosemessungen als eine Zeitreihe und die Daten als Ergebnis eines nicht-linearen Differentialgleichungssystem mit chaotischem Verhalten betrachtet wurden.

Ergebnisse: Schwerpunkt der Arbeiten mit dem KADIS[®] Typ-2-Diabetes-Modell war die Schätzung der Parameter durch random-search-Verfahren und die Anpassung des Modells an vorgegebene Glukosemessungen. Es konnte eine gute Anpassung der Glukosedaten an KADIS[®] erreicht werden, obwohl die Parameterschätzung nicht immer eindeutig war. Demgegenüber konnten die Daten nicht an das chaotische Modell angepasst werden, da Anweisungen für stochastisches Verhalten auftraten und der größte Lyapunov-Exponent sich als negativ erwies.

Schlussfolgerung: Zur Beschreibung des Glukoseverlaufes bei Typ-2-Diabetikern ist das KADIS[®]-Modell besser als Chaos-Modell geeignet.

P-379**Hohe Ungenauigkeit der Blutglukoseselbstkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes-mellitus, die mit Hilfe von Kleingeräten messen***Schiel R.⁽¹⁾, Kramer G.⁽¹⁾, Schilling U.⁽¹⁾⁽¹⁾Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Seeheilbad Heringsdorf

Fragestellung: Blutglukoseselbstkontrollen sind Voraussetzung für Insulindosisanpassung und gute Stoffwechseleinstellung bei intensivierter Insulintherapie. Bei Auswahl eines Messgerätes muss hohe analytische Zuverlässigkeit gewährleistet sein. Ziel der Untersuchung war die Erfassung der Messgenauigkeit bei Kindern und Jugendlichen, die Selbstkontrollen durchführen.

Material und Methoden: Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes (n = 156, Alter 12,8 \pm 3,5 J., Diab.-Dauer 4,6 \pm 3,3 J., BMI 20,5 \pm 4,4 kg/m², HbA_{1c} 8,1 \pm 1,5 %, Blutglukoseselbstkontrollen 35,0 \pm 9,3/Wo.), die 04–12/2004 eingewiesen wurden und Messgeräte (bei Messungen im Plasma Korrektur um 1,125) verwendeten, wurden Parallelmessungen mit einer qualitätsgesicherten Labormethode (Super GL) durchgeführt.

Ergebnisse: Messungen mittels Kleingeräten (n = 1560) lagen 0,97 \pm 0,68 mmol/l höher als Labormessungen. Systematische Abweichungen von ± 15 % zeigten 46/156 Patienten (29 %); bei 11 (7 %) lag die Abweichung $> \pm 2$, bei 1 Patienten (1 %) > 4 mmol/l. Die Korrelation im Gesamtbereich betrug $r = 0,97$ ($p < 0,001$), im hypoglykämischen (< 5 mmol/l) $r = 0,80$ ($p = 0,029$, n = 70), im hyperglykämischen Bereich (≥ 12 mmol/l) $r = 0,84$ ($p = 0,002$, n = 100). Die lineare Regressionsanalyse ergab $y = 0,97x + 0,15$ für den Gesamtbereich, sie lag schlechter im hypo- und hyperglykämischen Bereich. In der Errorgrid-Analyse

lagen 1338 Werte (85,77 %) im Bereich A, 214 (13,72 %) in B, 0 in C, 7 (0,45 %) in D und 1 Wert (0,06 %) in E.

Schlussfolgerung: Systematische Abweichungen zwischen Klein-geräten und Labormethode bestanden bei fast 1/3 der Patienten. Trotzdem sind klinisch relevante Fehlentscheidungen (Errorgrid-Analyse) in weniger als 1 % der Messungen zu erwarten. Aber

auch systematische Abweichungen und daraus resultierende Unsicherheiten bei der Insulindosisanpassung können Ursachen sein für Blutglukoseschwankungen und schlechte Stoffwechseleinstellung. Patienten sollten nicht nur bei der Ausgabe der Geräte geschult werden, sondern die Messgenauigkeit muss regelmäßig, besonders im hypo- und hyperglykämischen Bereich, überprüft werden.

Psychologische Aspekte in der Diabetologie

P-380

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Glukosespiegel und Stimmung bei Typ-1-Diabetikern?

* Scheff C.⁽¹⁾, Hermanns N.⁽²⁾, Kulzer B.⁽²⁾, Kubiak T.⁽³⁾, Haak T.⁽²⁾

⁽¹⁾ Universität Würzburg, Psychologisches Institut, Würzburg, ⁽²⁾ Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim (FIDAM), Mergentheim, ⁽³⁾ Universität Greifswald, Psychologisches Institut, Greifswald

Fragestellung: Ziel war die Erfassung des Einflusses des Glukosespiegels (GS) auf die Stimmung bei Typ-1-Diabetikern.

Material und Methoden: Bei 39 Typ-1-Diabetikern (Alter $30.9 \pm 9,9$ J.; Geschlecht 75 % männlich; HbA_{1c} $8,5 \pm 1,8$ %) wurde der GS kontinuierlich mit einem Glukosesensor (CGMS®-Medtronic) gemessen. Gleichzeitig bedienten die Probanden einen Pocket-Computer, mit dessen Hilfe sie mehrmals täglich ihre Stimmung auf den Skalen Ärger, Anspannung, Glücksgefühle und Energiegeladenheit einschätzten (U-Wist-Mood-Checkliste), ohne ihren aktuellen GS zu kennen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 678 Stimmungsratings erfasst. Eine varianzanalytische Auswertung nach Glukosebereichen (Hypoglykämie: 40–60 mg/dl; Euglykämie: 61–130 mg/dl; milde Hyperglykämie: 131–200 mg/dl; ausgeprägte Hyperglykämie: > 200 mg/dl) legt einen U-förmigen Zusammenhang zwischen GS und Stimmung nahe. Die negativen Stimmungsratings (Ärger und Anspannung) waren im hypoglykämischen und ausgeprägt hyperglykämischen Bereich am höchsten, während in diesen Bereichen die geringsten Werte in den positiven Stimmungsratings (Energiegeladenheit und Glücksgefühle) erreicht wurden. Die Stimmungsratings waren in allen Skalen während der Euglykämie am besten. Ein signifikanter Effekt des GS auf die Stimmungsratings wurde für die Skalen Anspannung ($p = .009$), Glücksgefühle ($p = .003$) und Energiegeladenheit ($p = .028$) nachgewiesen.

Schlussfolgerung: In dieser Feldstudie konnte ein signifikanter Effekt des GS auf die Stimmungslage nachgewiesen werden: Hypo- und hyperglykämische GS gehen mit einer Stimmungsverschlechterung einher. Dieser Befund könnte einen wichtigen Beitrag zur Klärung der Ursachen für die bei Diabetikern häufiger vorzufindende Depressivität und Ängstlichkeit leisten. Einschränkung ist jedoch festzuhalten, dass der durch den GS aufgeklärte Varianzanteil eher gering war, so dass von weiteren Einflussfaktoren auf die Stimmung auszugehen ist.

P-381

Screening für Depression bei Diabetes

* Hermanns N.⁽¹⁾, Krichbaum M.⁽¹⁾, Kulzer B.⁽¹⁾, Kubiak T.⁽²⁾, Haak T.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim (FIDAM), Mergentheim, ⁽²⁾ Universität Greifswald, Psychologisches Institut, Greifswald

Fragestellung: Der PAID-Fragebogen (Problem Areas in Diabetes) ist ein international anerkanntes Instrument, um diabetes-spezifische Probleme zu erfassen. Diese Studie untersucht, ob der PAID-Fragebogen auch zum Screening von klinischen und subklinischen depressiven Störungen bei Diabetikern geeignet ist.

Material und Methoden: Eine stationäre Stichprobe von 398 Diabetikern (36 % Typ-1-Diabetes; 40,9 % weiblich; HbA_{1c} $8,5 \pm 1,6$ %) bearbeitete die deutsche Version des PAID sowie das Beck Depressionsinventar (BDI) und die Allgemeine Depressionsskala (ADS). Patienten mit erhöhtem Depressionsscore in BDI und/oder ADS wurden mit einem standardisierten diagnostischen Interview (CIDI) weiter untersucht, um eine klinische Depressionsdiagnose, entsprechend den Kriterien des ICD-10, stellen zu können. Die Screeningeigenschaften des PAID wurden mit ROC-Kurven bestimmt.

Ergebnisse: Eine subklinische depressive Störung (erhöhter Score in BDI und/oder ADS) lag bei 33,7 % der Patienten vor. Die Kriterien für eine klinische Depressionsdiagnose (ICD-10) erfüllten 50 Patienten (12,6 %). Der PAID korrelierte hoch mit ADS ($r = .59$) und BDI ($r = .59$). Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug sowohl für eine subklinische als auch klinische depressive Störung .85. Ein Cut-Off-Score von 30 erscheint zur Identifizierung einer subklinischen depressiven Störung angemessen (Sensitivität .81; Spezifität .74), für eine klinische depressive Störung ein Cut-off von 35 (Sensitivität .82; Spezifität .74).

Schlussfolgerung: In der Studie fand sich ein hoher Anteil depressiver Diabetiker. Die Screeningeigenschaften des PAID zur Identifizierung subklinischer wie auch klinischer depressiver Störungen ist sehr zufriedenstellend. Diabetesspezifische Probleme stehen häufig im Zusammenhang mit depressiven Störungen bei Diabetikern. Der PAID bietet sich somit sowohl zur Identifizierung von diabetesspezifischen Problemen als auch zum Einsatz als Screeninginstrument für subklinische und klinische depressive Störungen bei Diabetikern an.

P-382**Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) wird die Blutzuckereinstellung durch die Prävalenz depressiver Störungen negativ beeinflusst*** Stridde E.⁽¹⁾, Clemens A.⁽¹⁾, Huppertz E.⁽²⁾, Weitkunat R.⁽³⁾, Crispin A.⁽³⁾⁽¹⁾ Pfizer Pharma GmbH, Abteilung Medizin, Karlsruhe, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs/HEOR, Bad Soden, ⁽³⁾ Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München-Großhadern

Fragestellung: In der Literatur finden sich heterogene Angaben zur Prävalenz depressiver Störungen (DS) bei T2D. Ein Teilziel unserer Untersuchung zu Barrieren der Insulintherapie war die Bereitstellung diesbezüglicher Daten aus Deutschland.

Material und Methoden: Im Rahmen einer bundesweiten Querschnittsstudie mit postalischer Befragung von Primärversorgern und ihren Patienten wurden T2D u. a. zu ihrer Bereitschaft zur Insulintherapie befragt. Zur Erfassung von DS diente der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9), der eine Bewertung des Schweregrads auf einer Skala von 0 (keine Depression) bis 27 (schwere Depression) gestattet. Der aktuellste HbA_{1c}-Wert wurde vom behandelnden Arzt dokumentiert.

Ergebnisse: 560 der insgesamt 729 Befragten (76,8 %) machten Angaben zur Depressivität. Bei 295 dieser Patienten (49,1 %) fanden sich Hinweise auf eine DS. Bei 43,5 % der 265 Patienten mit eher hoher Bereitschaft zur Insulintherapie lag eine DS vor (milde Depression: 30,4 %; schwere Depression: 2,7 %). Der DS-Anteil an den 236 Patienten mit niedriger Bereitschaft lag bei 57,6 % (milde Depression: 35,6 %; schwere Depression: 7,6 %). Die HbA_{1c}-Werte waren in beiden Gruppen vergleichbar ($m \pm s$: 7,2 % \pm 1,2 % bzw. 7,4 % \pm 1,3 %). Mit steigendem PHQ-9-Score zeigte sich eine Tendenz zu höheren HbA_{1c}-Werten (Spearman-Rho = 0,122; $p = 0,001$).

Schlussfolgerung: Der Anteil der Patienten mit DS war insbesondere in der Gruppe mit geringer Bereitschaft zur Insulintherapie wider Erwarten hoch. DS haben einen negativen Einfluss auf die Blutzuckereinstellung. Es existieren Daten in der Literatur, dass die Therapie der DS einen positiven Einfluss auf die Diabeteseinstellung hat. Angesichts der hohen Prävalenz von DS müssen diese im Rahmen umfassender T2D-Behandlungskonzepte adäquat berücksichtigt werden, da der Patient von jeglicher HbA_{1c}-Absenkung profitiert. Die ggf. notwendige Pharmakotherapie sollte den Diabetes mellitus nicht negativ beeinflussen.

P-383**Wie ausgeprägt sind Befürchtungen vor einer Insulintherapie?*** Kulzer B.⁽¹⁾, Hermanns N.⁽¹⁾, Scholze A.⁽²⁾, Reinecker H.⁽²⁾, Kubiak T.⁽¹⁾, Haak T.⁽¹⁾⁽¹⁾ Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim (FIDAM), Mergentheim, ⁽²⁾ Universität Bamberg, Psychologisches Institut, Bamberg

Fragestellung: In dieser Untersuchung wurde das Ausmaß an Befürchtungen vor einer Insulintherapie (IT) untersucht und Unterschiede zwischen Patienten, die einer IT positiv oder ablehnend gegenüberstehen, analysiert.

Material und Methoden: 202 nichtinsulinbehandelte, ambulant betreute Typ-2-Diabetiker (Alter: 64 \pm 10,2 J.; 52 % weiblich;

Diabetesdauer 7,6 \pm 5 J.; HbA_{1c}: 7,8 \pm 1,2 %; BMI 30,8 \pm 5,5) wurden mit einem Fragebogeninventar zur Einstellung bezüglich der IT (AVI-Typ-2), dem Ausmaß diabetesbezogener Belastungen (PAID), Ängstlichkeit (HADS-A/STAI) und Depression (HADS-D) befragt.

Ergebnisse: 112 Patienten (55 %) hatten eine ablehnende Haltung gegenüber der IT. Diese hatten signifikant mehr Bedenken gegenüber einer IT (1,6 \pm 1,3 vs. 0,6 \pm 1,0), erlebten die IT negativer und stigmatisierender (2,5 \pm 1,2 vs. 1,2 \pm 1,1) hatten mehr Angst vor der Spritze (2,3 \pm 1,3 vs. 0,9 \pm 1,1) und berichteten mehr Befürchtungen bezüglich einer Gewichtszunahme (3,2 \pm 1,2 vs. 1,4 \pm 1,2) als Patienten, die eine IT positiv bewerteten. Ablehner der IT waren häufiger weiblich (56 % vs. 44 %; $p < .01$), übergewichtiger (31,9 \pm 5,6 vs. 28,6 \pm 5,3; $1 p < .05$), hatten eine längere Diabetesdauer (8,8 \pm 5,3 vs. 6,3 \pm 3,7; $p < .01$) und wiesen eine schlechtere BZ-Einstellung auf (HbA_{1c} 8,2 \pm 1,2 % vs. 7,4 \pm 1,0 %; $p < .01$). Eine ablehnende Haltung ging auch mit erhöhten diabetespezifischen Problemen (PAID: 45,5 \pm 18,2 vs. 9,4 \pm 9,3; $p < .01$), erhöhter (Trait-)Angst (STAI: 39,1 \pm 8,2 vs. 29,9 \pm 6,8; $p < .01$), höherer Ängstlichkeit (HADS-A: 5,4 \pm 3,5 vs. 2,7 \pm 2,1; $p < .01$) und Depressivität (HADS-D: 6,9 \pm 3,4 vs. 3,1 \pm 2,3; $p < .01$) einher.

Schlussfolgerung: Das Ausmaß an Befürchtungen vor einer IT ist bei Typ-2-Diabetikern stark ausgeprägt. Befürworter und Ablehner einer IT unterschieden sich deutlich bezüglich ihrer Einstellung hinsichtlich einer IT, medizinischen Parametern und diabetespezifischen Problemen wie auch Ängstlichkeit und Depressivität. Besonders bemerkenswert ist ein signifikant höherer HbA_{1c} bei den Ablehnern einer IT, was als ein Hinweis auf ein tatsächliches Herausögern einer eigentlich notwendigen Umstellung auf Insulin gedeutet werden kann.

P-384**Kognitive Leistungsfähigkeit und das Auftreten von Ulzera bei Patienten mit Diabetischem Fußsyndrom*** Lindloh C.⁽¹⁾, Hagen F.⁽¹⁾, Braun A.⁽¹⁾, Leppert K.⁽²⁾, Müller U. A.⁽¹⁾⁽¹⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ⁽²⁾ Friedrich-Schiller-Universität, Inst. für Medizinische Psychologie, Jena

Fragestellung: Die kognitive Leistungsfähigkeit ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber Nicht-Diabetikern häufiger vermindert. Es soll untersucht werden, ob eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit mit dem Auftreten von Fußulzera assoziiert ist.

Material und Methoden: Bei 109 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und periph. diabet. Polyneuropathie (NSS und NDS nach Young et al.) aus einer Fußambulanz wurde eine neuropsychologische Diagnostik durchgeführt (Prämorbidites kognitives Leistungsniveau; Aktuelle kognitive Leistungsfähigkeit: MWT, Zahlen-Symbol-Test, Mosaik-Test, Trail Making Test A und B): 59 Patienten mit ≥ 1 Fußulkus (U) und 50 Patienten ohne Fußulkus (K).

Ergebnisse: Die Gruppen (U vs. K) zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter (65,1 \pm 8,9 vs. 65,9 \pm 9,5 Jahre), Zeit seit Diabetesdiagnose (16,5 \pm 9,1 vs. 16,6 \pm 6,8 Jahre) und BMI (31,6 \pm 4,9 vs. 32,3 \pm 5,3 kg/qm). Das HbA_{1c} von U war sign. niedriger als das von K (7,4 \pm 1,3 % vs. 7,8 \pm 1,0 %, $p < .01$).

$p=0,023$). Das prämorbidem Leistungsniveau (PMLN) und das aktuelle kognitive Leistungsniveau (ALN) waren nicht sign. verschieden (PMLN $102,0 \pm 8,7$ vs. $100,0 \pm 9,1$ IQ-Punkte, $p=0,199$; ALN $90,7 \pm 11,1$ vs. $93,8 \pm 11,2$ IQ-Punkte, $p=0,152$). Die Differenz zwischen prämorbidem und aktuellem Leistungsniveau war für U signifikant größer als für K ($11,3 \pm 10,7$ vs. $6,2 \pm 10,5$ IQ-Punkte, $p=0,015$). Es fanden sich keine sign. Unterschiede hinsichtlich Stadien der Retino- und Nephropathie sowie Makroangiopathie. Es besteht ein sign. Unterschied bezüglich des NDS (10 [4–10] vs. 8 [3–10], $p=0,034$), aber nicht des NSS. In der multivariaten Analyse war die ALN mit dem PMLN assoziiert (R-square 0,187, $\beta=0,433$, $p<0,001$), Alter, Diabetesdauer, Blutglukose, HbA_{1c}, systolischer Blutdruck und NDS zeigten keine Assoziation.

Schlussfolgerung: Die kognitive Leistungsfähigkeit ist nicht mit dem Auftreten von Fußulzera assoziiert. Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem stärkeren neuropsychologischen Leistungsabfall und dem Vorhandensein von Fußulzera.

P-385

Gibt es eine HbA_{1c}-Schwelle für Symptome einer chronischen Hyperglykämie?

* Völker U.⁽¹⁾, Aurich K.⁽¹⁾, Kloos C.⁽¹⁾, Müller U. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinik für Innere Medizin III, Stoffwechsel/Endokrinologie, Jena

Problem: Die DMP Diabetes nennen 2 Therapieziele „Vermeidung von Folgeerkrankungen“ und für Patienten ohne relevantes Risiko, Folgeerkrankungen zu erleben, „Symptomfreiheit“. Das 1. Ziel ist bei einem HbA_{1c} bis 7 % erreicht. Es ist aber nicht bekannt, bei welchem HbA_{1c} die überwiegende Zahl der Patienten keine Symptome der chronischen Hyperglykämie hat.

Methode: 577 Patienten (47,7 % Frauen, 27,4 % Typ 1, Alter 57,8 J, BMI 30,1, Diabetes-Dauer 14,9 J, mittlerer HbA_{1c} 7,8 %, range 3,9–16,3) wurden mittels eines strukturierten Fragebogens nach 17 Hyperglykämiesymptomen gefragt. Die Angaben zur Häufigkeit der Symptome (nie=0, selten=1, manchmal=2, meist=3, immer=4) in den letzten 4–6 Wochen wurden zum THSS (total hyperglycaemia symptom score, max 68) addiert. Patienten mit Depression wurden durch die ZERSSSEN-Skala gefiltert (16 Fragen, Score 0–3, max 48, Depression > 12). Die HbA_{1c}-Werte wurden DCCT-adjustiert. Die Auswertung der Symptome erfolgte nach HbA_{1c}-Quintilen: 6,2 % (124 Pat.), 7 % (112), 7,6 % (130), 8,3 % (92), 10,2 % (119). Für Dezile war die Patientenzahl zu klein.

Ergebnis: Der mittlere THSS betrug $22,2 \pm 10,4$ Punkte (range 3–60). Patienten mit Depression (17,6 %) hatten einen höheren THSS (32,1 vs. 20,1, $p<0,0001$), waren älter (60,8 vs. 57,2 J, $p=0,008$), aber HbA_{1c} (7,73 vs. 7,83, $p=0,63$) und Diabetesdauer (16,7 vs. 14,5, $p=0,06$) waren nicht unterschiedlich zu Patienten ohne Depression. Bei Patienten ohne Depression zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen THSS und Alter (R = 0,206; $p<0,0001$), BMI (R = 0,101; $p=0,036$) und HbA_{1c} (R = 0,249, $p<0,0001$). Der mittlere THSS in den ersten 4 Quintilen war nicht signifikant unterschiedlich. Der THSS im 5. Quintil ist aber signifikant höher als in jedem der 4 anderen Quintile ([5] 23,5 vs. [1] 18,3, $p=0,001$; vs. [2] 18,3, $p<0,001$; vs. [3] 20,1, $p=0,014$; vs. [4] 20,1, $p=0,022$).

Folgerung: Eine HbA_{1c}-Schwelle für Symptome der chronischen Hyperglykämie liegt bei etwa 10 %. Depressive Patienten haben unabhängig vom HbA_{1c} häufiger Hyperglykämiesymptome. Für eine genaue Bestimmung der Symptomschwelle müssen mehr Patienten untersucht werden.

P-386

Barrieren der Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland

* Crispin A.⁽¹⁾, Göke B.⁽²⁾, Huppertz E.⁽³⁾, Stridde E.⁽⁴⁾, Weitkunat R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München-Großhadern, ⁽²⁾ Ludwig-Maximilians-Universität, Med. Klinik II, München-Großhadern, ⁽³⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH, Medical Affairs/HEOR, Bad Soden, ⁽⁴⁾ Pfizer Pharma GmbH, Abteilung Medizin, Karlsruhe

Fragestellung: Die persönlichen Einstellungen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 spielen eine wichtige Rolle für die rechtzeitige Insulintherapie. Ziel der Studie war ein Überblick über die Prävalenz und die Bedeutung subjektiver Barrieren der Insulintherapie.

Material und Methoden: Befragt wurden deutschlandweit Patienten von Allgemeinärzten und Internisten. Inhalte waren u. a. die Bereitschaft zu einer Insulintherapie, die Therapie-Ergebniserwartung, die Einschätzung der Komplexität der Therapie und die Beurteilung der Vereinbarkeit einer Insulintherapie mit dem Tagesablauf. Neben einer Deskription der Daten erfolgte eine multivariate Exploration sowie eine logistische Regressionsanalyse auf die Bereitschaft zur Insulintherapie.

Ergebnisse: Die Hälfte der 729 befragten Patienten äußerten sich tendenziell positiv zur Insulintherapie. Von diesen wurden 40,5 % mit Insulin behandelt, in der Gruppe mit eher ablehnender Haltung waren es 5,9 %. Aus den Angaben zu 35 Beurteilungsfragen wurden sieben Faktoren extrahiert, die 60 % der Variabilität erklärten. Fünf (Spritzenangst, soziale Barrieren, Aversion gegen Abhängigkeit von Insulin, negative Kompetenzerwartung und Angst vor Nebenwirkungen) hatten einen negativen, zwei (positive Ergebniserwartung und Angst vor Diabetesfolgen) einen positiven Einfluss auf die Bereitschaft. Die Wahrscheinlichkeit, eine Insulintherapie abzulehnen, schwankte in Abhängigkeit von fünf der 35 Beurteilungsmerkmale zwischen 10 % und 90 %. Bei Patienten, die Insulin ablehnten, konnten zwei Subgruppen identifiziert werden, die sich v. a. im Hinblick auf die Spritzenangst unterschieden. Deren Relevanz relativiert sich jedoch unter Berücksichtigung der Prävalenz der Beurteilungsmerkmale. Als besonders bedeutsam erwies sich unter diesem Gesichtspunkt die positive insulinbezogene Ergebniserwartung.

Schlussfolgerung: Die alleinige Konzentration auf die Spritzenangst wird der Komplexität der Bereitschaft zur Insulintherapie nicht gerecht. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass sich deren Dimensionalität bereits mit wenigen Beurteilungsdimensionen kohärent darstellen lässt.

P-387**Kognitive Leistungsfähigkeit, Depressivität und Eßstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) und deren Einfluß bei der Stoffwechseleinstellung**

* Reuter T.⁽¹⁾, Sari K.⁽¹⁾, Rose M.⁽²⁾, Mandel C.⁽¹⁾, Wiedenmann B.⁽¹⁾, Plöckinger U.⁽¹⁾
⁽¹⁾Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Abteilung: Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum, Med. Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, ⁽²⁾Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Abteilung: Med. Klinik mit Schw. Psychosomatik, Berlin

Fragestellung: Prävalenz von Depressivität, kognitiver Störungen und Eßstörungen sowie deren Einfluss auf die Stoffwechseleinstellung.

Material und Methoden: Einschluss 1/03 bis 2/04, Pat. (P) N=290 (128 w, mittleres Alter 56 ± 15 (J). Psychometrische Instrumente: Fragebogen zum Eßverhalten (FEV), Allgemeine Depressionsskala (ADS), Mini Mental State Test (MMST) zur Untersuchung der kognitiven Leistung. HbA_{1c} (%) und BMI bei Erstvorstellung (EV) und nach 6 Monaten (M6).

Ergebnisse: 67 P (23,1 %) wiesen depressive Störungen auf. BMI und HbA_{1c} korrelierten weder bei EV noch bei M6 mit Depressivität. 52 (18 %) und 62 (21 %) der P zeigten bei der Skala kognitive Kontrolle (KK) des FEV erhöhte bzw. erniedrigte Werte. Bei EV zeigten P mit erhöhter KK einen höheren BMI (32,3 vs. 29,9; erhöhte vs. normale KK, $p = 0,02$), P mit erniedrigter KK zeigten höhere HbA_{1c}- und BMI-Werte (HbA_{1c}: 8,7 vs. 8,0, $p = 0,005$; BMI: 30,7 und 30,0, $p = 0,04$, jeweils erniedrigte vs. normale KK), sowie zum Zeitpunkt M6 einen signifikant stärkeren Anstieg des BMI als P mit normaler KK (D-BMI + 1,9 vs. + 0,3, $p = 0,03$). 230 (79 %) wiesen für die Skala Störbarkeit erniedrigte Werte auf, hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für HbA_{1c} und BMI bei EV und im Verlauf. 178 (61 %) der P wiesen für die Skala störendes Hungergefühl (SHG) erniedrigte Werte auf. Diese P hatten bei EV und M6 signifikant niedrigere BMI-Werte als P mit normalem Hungergefühl (EV 29,6 vs. 31,6; M6 29,9 vs. 32,4 erniedrigt vs. normales SHG, $p = 0,01$ für beide). 47 (16 %) der P wiesen einen MMST-Wert < 27 (-1SD) auf. Die Stoffwechselfparameter (StwP) zeigten gegenüber P mit Normalwerten keinen signifikanten Unterschied.

Schlussfolgerung: Die hohe Prävalenz depressiver Störungen blieb ohne Einfluß auf die StwP. Dies steht im Gegensatz zu bisherigen Erkenntnissen und ist möglicherweise auf die integrierte teilstationäre und ambulante Betreuung zurückzuführen. Andererseits beeinflussen eine hohe KK Gewicht und HbA_{1c} negativ. Verminderte Störbarkeit und geringes Hungergefühl sind mit einem günstigen Gewichtsverlauf verbunden.

P-388**Welche Gründe geben Typ-2-Diabetiker für die Ablehnung einer Insulintherapie an?**

* Kulzer B.⁽¹⁾, Scholze A.⁽²⁾, Hermanns N.⁽¹⁾, Reinecker H.⁽²⁾, Haak T.⁽¹⁾
⁽¹⁾Forschungsinstitut der Diabetesakademie Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, ⁽²⁾Universität Bamberg, Klinische Psychologie, Bamberg

Fragestellung: Viele Patienten stehen einer Insulintherapie (IT) ablehnend gegenüber. In dieser Untersuchung soll der Frage nachgegangen werden, welche Gründe hierfür ursächlich sind.

Material und Methoden: Untersucht wurden die Patienten aus zwei Stichproben, die einer Insulintherapie ablehnend gegenüber standen. Insgesamt 112 Patienten (55 %) einer Stichprobe (A) ambulanter, nicht insulinpflichtiger Typ-2-Diabetiker (Alter: $64 \pm 10,2$ J.; 52 % weiblich; Diabetesdauer $7,6 \pm 5$ J.; HbA_{1c}: $7,8 \pm 1,2$ %; BMI $30,8 \pm 5,5$) lehnten eine IT ab, ebenfalls 23 Patienten (59 %) einer stationären Stichprobe (Alter: 58 ± 10 J.; 57 % weiblich; Diabetesdauer $8,0 \pm 7,0$ J.; HbA_{1c}: $8,6 \pm 1,8$ %; BMI $31,9 \pm 6,2$), die sich unmittelbar vor der Umstellung auf eine IT befanden (B). Die Untersuchung fand mit dem Fragebogeninventar zur Einstellung bezüglich der IT (AVI-Typ-2) statt. Mehrfachnennungen waren möglich.

Ergebnisse: Für die Ablehner einer IT aus Stichprobe A stand die Angst vor einer möglichen Gewichtszunahme infolge der IT (50 %) und die Sorge vor einer Verschlechterung der Therapie und der Endgültigkeit der Therapieentscheidung (40,9 %) im Vordergrund. Danach wurden Ängste vor der Spritze (32,7 %), vor möglichen Schmerzen (32,7 %) und Überforderungen durch die IT (29,1 %) genannt. Sorgen bezüglich Unterzuckerungen wurden zu 24,5 % geäußert. Die Patienten aus Stichprobe B, die wegen der Umstellung auf eine IT stationär behandelt wurden, gaben eine ähnliche Reihenfolge der Gründe an. Von ihnen werden allerdings die Angst vor der Insulinspritze und die Nichtvorhersehbarkeit der Insulinwirkung stärker bewertet. Am geringsten sind Befürchtungen ausgeprägt, die eine mögliche Veränderung des Lebensalltags, eine Überforderung oder einen verstärkten finanziellen Aufwand betreffen.

Schlussfolgerung: Das Ausmaß an Befürchtungen vor einer IT ist bei Typ-2-Diabetikern stark ausgeprägt. Eine Analyse der typischen Barrieren einer IT seitens des Patienten kann für die Kommunikation mit dem Patienten bezüglich der Vor- und Nachteile einer IT nutzbringend sein.

P-389**Psychosoziale Belastungen und Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Multizentrische Analyse von Patienten in ambulanter Behandlung und stationärer Rehabilitation**

* Stachow R.⁽¹⁾, Weyhreter H.⁽²⁾, Keins P.⁽¹⁾, Koch S.⁽³⁾, Wagner V.⁽⁴⁾, Schneider M.⁽¹⁾, Holl R.⁽⁵⁾

⁽¹⁾Fachklinik Sylt für Kinder und Jugendliche, Westerland, ⁽²⁾Universität Ulm, Kinderklinik, Ulm, ⁽³⁾Fachklinik Gaißach, Gaißach, ⁽⁴⁾Universität Schleswig Holstein, Kinderklinik Lübeck, Lübeck, ⁽⁵⁾Universität Ulm, ZIBMT, Ulm

Fragestellung: Unterscheiden sich psychosoziale Belastungen und Lebensqualität (LQ) von Kindern (Kd) und Jugendlichen (Jug) mit Diabetes und deren Familien, die eine stationäre Rehabilitation erhielten, von denen, die ausschließlich ambulant betreut wurden?

Material und Methoden: Für eine multizentrische Studie zur LQ von Kd und Jug mit DM wurden von 26 pädiatrisch-diabetologischen Zentren Daten erhoben. Die Pat. beantworteten den um ein Diabetesmodul erweiterten KID-KINDL bzw. KID-DO-KINDL, die Eltern einen Fragebogen zu Lebenszufriedenheit (LF) und Belastungen. Stoffwechsel- und Behandlungsdaten wurden aus der DPV-Datenbank beigesteuert. Statistik mit SAS.

Ergebnisse: Verglichen werden 780 Pat. aus 23 ambulanten Zentren mit 212 Pat. aus 3 Kinderrehabkliniken. In der Altersgr. < 7 J zeigte sich lediglich in der RehaGruppe ein sig. höherer HbA_{1c}. Die LF der Eltern beider Gruppen unterschied sich nicht. Allerdings empfanden die „ambulanten“ Eltern die Pflege der Kd. als belastender. Sig. mehr Rehaeltern waren geschieden. Bei den 7–10 j. Kd. zeigte sich in der RehaGruppe eine sig. kürzere Diabetesdauer, ein höherer HbA_{1c}, und häufigere Insulininjektionen. Die LF der Rehaeltern war für die Skala „Eigene Gesundheit“ und „Diabetes des Kindes“ stärker beeinträchtigt. Die Summe aller elterlichen Belastungen war für die RehaGruppe tendenziell erhöht. Die selbst berichtete LQ der Kd. unterschied sich nicht. In der Gr. der über 10-jährigen waren die Rehapatienten jünger,

hatten höhere HbA_{1c} und öfter schwere Hypos. Die LF der Reha-Eltern war auf allen 3 Skalen stärker beeinträchtigt. Die Belastungen waren bei den ambulanten Eltern etwas niedriger. In der LQ zeigten sich bei den Rehapatienten insgesamt sig. Einschnitte: diese betrafen besonders die Bereiche Körper, Psyche, Selbstwert und die Einschränkungen durch den Diabetes selbst.

Schlussfolgerung: Kd und Jug, in der stationären Reha, weisen öfter ungünstige Stoffwechsellagen auf. Mit zunehmendem Pat.alter nimmt in dieser Gruppe die LQ der Eltern und der Kd. ab. Diese Einschränkungen könnten auch zur Reha geführt haben.

Pädiatrische Diabetologie II

P-390

Hirnfarkt einer 7jährigen Patientin im Rahmen einer diabetischen Ketoazidose (DKA): Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) 4G/4G-Variante als zusätzlicher Risikofaktor zur Entstehung eines thrombotischen Ereignisses im Rahmen der DKA?

* Hahn E.⁽¹⁾, Nadolski K.⁽¹⁾, Bachran R.⁽¹⁾, Opp J.⁽²⁾, Beyer P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Evangelisches Krankenhaus Oberhausen, Pädiatrie, Oberhausen, ⁽²⁾ Evangelisches Krankenhaus Oberhausen, SPZ, Oberhausen

Wir berichten über eine 7jährige Patientin, die im Verlauf einer DKA einen Hirnfarkt erlitt.

Anamnese: Diabetes mellitus Typ 1 seit dem 2. Lebensjahr. Keine kontinuierliche pädiatrisch-diabetologische Betreuung. HbA_{1c} bei Aufnahme: 12,8 %. Aktuell Vorstellung in der Notfallambulanz: seit 2 Tagen anhaltendes Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen, Durchfall. Bisher antiemetische und antipyretische Therapie. Stationäre Aufnahme des Kindes bei DKA. Aufnahmebefund: somnolente Patientin, Kussmaulatemung, dehydriert, pH 7,10, pCO₂ 16,8 mmHg, BE - 24,5 mmol/l, SBC 8,1 mmol/l, BZ 510 mg/dl, Na⁺ 122 mmol/l, Harnstoff 58 mg/dl;

Therapie: Parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sowie kontinuierliche i. v. Insulinsubstitution.

Verlauf: 5,5 Stunden nach Therapiebeginn cerebraler Krampfanfall, Patientin danach tief komatös (Glasgow Coma Scale: 4 Punkte). Notfall-CT: Ausschluß eines Hirnödems. Im MRT venöse Infarzierungen im Cortex rechts occipital sowie bds. temporo-basal im Verlauf des Uncus des Gyrus parahippocampalis, darüberhinaus symmetrisch ausgeprägt im Mittelhirnbereich bds.. Heparinisierung der Patientin. Zur Differentialdiagnostik des Hirnfarktes wurde eine umfassende Gerinnungsdiagnostik durchgeführt. Es zeigte sich nur eine PAI-1 4G/4G-Variante.

Schlußfolgerung: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der Fibrinolyse. Die Protease hemmt die Aktivität von Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA) und hat somit einen antifibrinolytischen Effekt. Bei der vorliegenden 4G/4G-Variante kommt es zu einer vermehrten Produktion des PAI-1. Im Rahmen der schweren diabetischen Ketoazidose mit Hyperglykämie, Exsikkose, metabolischer Azidose, Hypokapnie, Elektrolytverschiebungen könnte die 4G/4G-Variante des PAI-1 ein zusätzlicher Risikofaktor zur Entstehung des Hirnfarktes gewesen sein.

Rechtfertigt die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 eine umfangreiche genetische Gerinnungsdiagnostik?

P-391

Antibody affinity distinguishes high and low risk insulin autoantibody positive children from the general population

* Koczwaro K.⁽¹⁾, Kenk H.⁽²⁾, Strebellow M.⁽³⁾, Rjasanowski I.⁽⁴⁾, Achenbach P.⁽¹⁾, Ziegler A.-G.⁽¹⁾, Bonifacio E.⁽¹⁾, Schloesser M.⁽²⁾

⁽¹⁾ Diabetes Research Institute, Munich, ⁽²⁾ Institute of Pathophysiology, University of Greifswald, Karlsburg, ⁽³⁾ LAD GmbH Hennigsdorf, Branch Karlsburg, Karlsburg, ⁽⁴⁾ Center of Diabetes and Metabolic Disorders, Karlsburg

Autoantibodies precede and predict the development of type-1 diabetes, but not all children who develop autoantibodies proceed to disease. We recently reported that autoantibody affinity was a critical factor in determining disease progression in insulin autoantibody (IAA) positive children from affected families. The aim of this study was to determine whether affinity and proinsulin reactivity could discriminate high and low diabetes risk IAA positive general population children. IAA affinity was determined by competition of binding to ¹²⁵I-insulin with five increasing concentrations of cold insulin (0.02 to 2000 mU/ml), and cold proinsulin. Coded sera from 50 children identified as IAA positive (confirmed in two samples) in the Karlsburg Type 1 Diabetes Risk Study of a Normal Schoolchild Population performed in the northeastern region of Germany were tested in a blinded fashion. IAA was not confirmed in sera from 4 of the 50 children. Of the remaining 46 children, IAA affinity ranged between 5x10⁶ to 1.2x10¹¹ L/mol; 26 had an IAA affinity > 10⁹ L/mol (high affinity IAA) and 20 had an IAA affinity < 10⁹ L/mol (low affinity IAA). Compared to the low affinity IAA positive sera, the high affinity IAA positive sera more frequently reacted with proinsulin (26/26 vs. 9/20; P < 0.0001), and were more often from children who had or developed multiple islet autoantibodies (21/26 vs. 2/20; P < 0.0001), and from children who had the type-1-diabetes susceptible HLA DRB1*04-DQB1*0302 haplotype (P = 0.05). The median IAA affinity in children who developed multiple islet autoantibodies or diabetes was 3.7x10⁹ L/mol (IQR, 2.1x10⁹ to 2.5x10¹⁰) compared to 8.4x10⁷ L/mol (IQR, 3.7x10⁷ to 5.4x10⁸) in children who have not yet developed multiple islet autoantibodies (P < 0.0001). These findings on coded sera from a school child cohort define a simple method for IAA affinity measurement which is shown to provide a robust discrimination of IAA associated with high diabetes risk.

P-392

6-Jahres-Daten aus dem Sächsischen Kinder-Diabetes-Register: Epidemiologie und klinische Charakteristika des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Sachsen in den Jahren 1999 bis 2004

*Galler A.⁽¹⁾, Müller G.⁽²⁾, Rothe U.⁽²⁾, Kunath H.⁽²⁾, Vogel C.⁽³⁾, Näke A.⁽⁴⁾, Kiess W.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, ⁽²⁾ Medizinische Fakultät der TU Dresden, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Dresden, ⁽³⁾ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Chemnitz, ⁽⁴⁾ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, TU Dresden, Dresden

Zielsetzung: Anhand des Sächsischen Kinder-Diabetes-Registers werden Aussagen zur Epidemiologie und zu den klinischen Charakteristika des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter getroffen.

Methodik: Seit 1999 werden mit Hilfe eines Meldebogens mit Erhebung von anamnestischen, klinischen und laborchemischen Parametern prospektiv alle Neuerkrankungen eines Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen von allen Kinderkliniken im Freistaat Sachsen gemeldet. Mit Hilfe einer unabhängigen zweiten Datenquelle wird die Erfassungsvollständigkeit errechnet.

Ergebnisse: In den Jahren 1999 bis 2004 wurden in Sachsen 592 Kinder (53 % männlich, 47 % weiblich) bis zum Alter von 14 Jahren bzw. 695 Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 18 Jahren mit der Neuerkrankung eines Diabetes mellitus erfasst. Die Erfassungsvollständigkeit lag bei 92 %. Ein Diabetes mellitus Typ 1 lag bei 94,8 % der Kinder vor, ein MODY bei 2,7 %, ein Diabetes mellitus Typ 2 bei 0,6 %, ein sekundärer Diabetes mellitus bei anderen Grunderkrankungen bei 1,9 %. Die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 liegt bei 15,3/100 000 Kinder/Jahr. Die Inzidenz der Kinder jünger als 5 Jahre liegt bei 11,2/100 000/Jahr, die der 5- bis unter 10-jährigen bei 17,6/100 000/Jahr und die der 10- bis unter 15-jährigen bei 16,7/100 000/Jahr. Bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1 wurden 26 % der Kinder mit einer Ketoazidose (pH < 7,3) aufgenommen. Der größte Anteil der neu erkrankten Kinder war bewusstseinsklar, 8 % aller Kinder waren bewusstseinsgetrübt, bei 1 % bestand Bewusstlosigkeit.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse bestätigen die Inzidenzdaten aus Deutschland und den weltweit beobachteten Trend der Zunahme der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 unter den jüngeren Kindern.

P-393

Insulinresistenz und Typ-1-Diabetes

*Marienfeld S.⁽¹⁾, Knopff A.⁽¹⁾, Garrido-Franco M.⁽¹⁾, Ziegler A.-G.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Institut für Diabetesforschung, München

Hintergrund: Typ-1-Diabetes und der mit Typ-1-Diabetes assoziierte Insulinmangel entsteht durch eine autoimmune Zerstörung der insulinsezernierenden B-Zellen des Pankreas. Zusätzlich wird zunehmend diskutiert, ob eine gesteigerte Insulinresistenz die Entwicklung des Typ-1-Diabetes begünstigt. Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb zu untersuchen, ob Kinder mit Inselzellautoimmunität und erhöhtem Diabetesrisiko eine verminderte Insulinsensitivität aufweisen.

Methodik: Untersucht wurden 326 nichtdiabetische Kinder mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes (davon 64 Kinder mit einem Inselautoantikörper (Insel-AK), 52 Kinder mit multiplen Insel-AK, und 210 Kinder ohne Insel-AK) und 34 Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes (GDM). Das durchschnittliche Alter der getesteten Kinder lag bei 8 Jahren (Interquartile range IQR 7,9 bis 9,5 Jahre). Die Insulinsensitivität wurde gemäß des Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) aus Nüchternblutzucker und Nüchterninsulinspiegel errechnet. Die quantitative Insulinbestimmung im Nüchternserum erfolgte mittels eines ultrasensitiven ELISA (Mercodia AB, Uppsala, Schweden).

Ergebnis: Wie bereits für Normalkollektive beschrieben, war die Insulinsensitivität bei den getesteten Kindern signifikant mit dem Body Mass Index (BMI) ($p < 0,001$), dem Geschlecht ($p = 0,006$) und dem Alter ($p = 0,01$) korreliert. Ein Zusammenhang zwischen Inselzellautoimmunität und gesteigerter Insulinresistenz konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die mittlere Insulinsensitivität lag bei Kindern mit multiplen Insel-AK bei 0,73 (IQR 0,46–0,98), bei Kindern mit einem Insel-AK bei 0,83 (IQR 0,51–1,24), bei Kindern ohne Insel-AK bei 0,74 (IQR 0,47–1,1) und bei Kindern von Müttern mit GDM bei 1,06 (IQR 0,53–1,3) (p nicht signifikant).

Schlussfolgerung: Eine gesteigerte Insulinresistenz scheint keine entscheidende Rolle in der Entwicklung und Progression des jugendlichen Typ-1-Diabetes in Deutschland zu spielen.

P-394

Untersuchung der Methode der Stressbekämpfung der Eltern der Kinder mit Diabetes

*Rajab A.⁽¹⁾, Saki M.⁽²⁾, Saki M.⁽²⁾, Dast Bozorgi B.⁽³⁾, Madani S. F.⁽⁴⁾
⁽¹⁾ Iranian Diabetes Society, Teheran/Iran, ⁽²⁾ Medical University of Lorestan, Lorestan/Iran, ⁽³⁾ Medical University of Ahwaz, Ahwaz/Iran, ⁽⁴⁾ Iranian Diabetes Society, Jena/Deutschland

Fragestellung: Die Kosten und Folgeerkrankungen in Folge einer unoptimalen Behandlung und Kontrolle des Diabetes verursachen Stress und Spannungssituationen für den Diabetiker und seine Familie. Diese beeinträchtigen die Psyche und soziales Engagement der Eltern, finanzielle Lage der Familie, Arbeitsplanung, gesundheitlichen Zustand des Patienten und seine Leistung in der Schule und vermindern erheblich die Lebensqualität der Familie. Welche Methode der Stressbekämpfung (problem- oder stressorientiert) ist effektiv und ratsam?

Methode: In dieser Cross-Sectional Untersuchung haben 212 Eltern (106 Väter, 106 Mütter) der diabetischen Kinder teilgenommen. Die von Probanden ausgefüllten dreiteiligen Fragebögen, bestehend aus Charakteristika der Eltern, Charakteristika der Kinder und standardisierter Fragebogen nach Jalowis et al. (1983), wurde ausgewertet.

Ergebnisse: Die Väter benutzten im Durchschnitt (2.98) überwiegend stressorientierte und die Mütter im Durchschnitt (4.70) problemorientierte Stressbekämpfungsmethoden. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen der Wahl der verschiedenen Methoden und der Schulausbildung der Eltern; wobei der Zusammenhang zwischen der Wahl der Methoden und dem Geschlecht sowie der Diabetesdauer der Kinder nicht signifikant war ($p > 0,05$).

Schlussfolgerung: Eine Stressbekämpfung durch problemorientierte Methoden durch die Mütter war effektiver als die stressorientierten Methoden durch die Väter, die als „destruktive Anpassung“ zu betrachten sind. Auf Grund des chronischen Verlaufes und der verschiedenen Folgeerkrankungen des Diabetes sind Beratung und Unterstützung aller Familienmitglieder, die dadurch ständig mit Stress konfrontiert sind, bei der richtigen Wahl der Methode der Stressbekämpfung und -neutralisierung notwendig.

P-395

Niedriges Angstniveau bei Kindern und Jugendlichen während des Retinopathiescreenings mit der nicht-mydriatischen Laserpanoramakamera Optomap Panoramic 200®

* Wöckener M.⁽¹⁾, Danne T.⁽²⁾, Ludolph K.⁽³⁾, Brockmann D.⁽⁴⁾, Bittner C.⁽²⁾, Lange K.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Medizinische Psychologie, Hannover,
⁽²⁾ Kinderkrankenhaus auf der Bult, Diabetes-Zentrum, Hannover, ⁽³⁾ Praxis Dr. Ludolph, Hannover, ⁽⁴⁾ Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Augenheilkunde, Hannover

Fragestellung: Das in Leitlinien empfohlene regelmäßige Retinopathiescreening (Ophthalmoskopie in Mydriasis) ist für pädiatrische Patienten belastend. Deren Angstniveau ist entsprechend hoch und die Beteiligung an den Kontrollen unzureichend. Die neue Laser-Panoramakamera (Optomap 200 Scanning Laser Ophthalmoscope®, www.optos.com) erlaubt die Aufnahme des Augenhintergrundes (bis zu 200 Grad der Retina) ohne Mydriasis in weniger als einer Sekunde. Es wird geprüft, ob sich diese Technik bei pädiatrischen Pat. anwenden lässt und wie sie sich auf deren Untersuchungsangst auswirkt.

Material und Methoden: Es wurden 367 Pat. mit Typ-1-Diabetes (45 % weiblich; Alter 14 ± 3 J.; Diabetesdauer 6 ± 4 J.; mittleres HbA_{1c} der letzten maximal 10 Jahre $7,7 \pm 1,1$ % (Bayer DCA 2000)) einbezogen. Augenärztliche Routinekontrollen hatten bisher keine Netzhautveränderungen diagnostiziert. Die 1468 digitalen Fundusfotographien (2 pro Auge) wurden von zwei Augenärztinnen unabhängig voneinander befundet. Die Untersuchungsangst wurde mit dem STAI (State-Trait Angstinventar) erfasst und der Angst vor der kapillären HbA_{1c} -Bestimmung gegenübergestellt.

Ergebnisse: Bei 99,1 % der Pat. konnten die digitalen Aufnahmen befundet werden (2 Kinder blinzelten, 1 Katarakt). Bei 17 Pat. (4,7 %) wurden frühe Stadien einer Retinopathie (Mikroaneurysmen) festgestellt, bei 2 Pat. nicht diabetesbedingte Veränderungen. Die allgemeine Angstbereitschaft (Trait) der Pat. (Score: 35 ± 8) unterschied sich nicht von der allgemeinen Norm ($p > 0,1$). Die Zustandsangst (State) bei der Untersuchung mit dem Optos-System war insgesamt niedrig und entsprach dem Niveau bei der kapillären Blutentnahme (38 ± 9 vs. 37 ± 8) ($p > 0,1$).

Schlussfolgerung: Ein Retinopathiescreening mit dem Optomap-System lässt sich bei pädiatrischen Pat. sehr gut durchführen.

Das Verfahren ist sensitiver als die augenärztlichen Standardmethoden in Mydriasis. Die geringe Untersuchungsangst lässt erwarten, dass damit die regelmäßige Teilnahme von Kindern und Jugendlichen am Retinopathiescreening deutlich verbessert werden kann.

P-396

Bedeutung der Trinkwasserqualität auf die Entstehung von Inselautoimmunität und Typ-1-Diabetes

* Winkler C.⁽¹⁾, Hummel S.⁽¹⁾, Mollenhauer U.⁽¹⁾, Ziegler A.-G.⁽¹⁾
⁽¹⁾ Institut für Diabetesforschung, München

Hintergrund: Verschiedene Studien berichten über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Trinkwasserqualität (pH-Wert, Nitrat) und dem Risiko für das Auftreten von Typ-1-Diabetes (T1D). So wurden u. a. niedrige pH-Werte und hohe Nitratgehalte mit einem erhöhten T1D-Risiko assoziiert. Die BABYDIAB-Studie eröffnet die Möglichkeit, einen Zusammenhang zwischen Trinkwasserqualität und der Entstehung von Inselautoimmunität (IA) – definiert durch das Auftreten von Inselautoantikörpern (Insel-AK) – zu untersuchen. Ziel der vorliegenden Analyse war, ob Parameter des Trinkwassers im 1. Lebensjahr einen Einfluss auf die Entwicklung von IA und T1D bei Kindern von Eltern mit T1D haben.

Methode: In einem Fall-Kontroll-Studienansatz wurden die Daten von 151 Kindern der BABYDIAB-Studie ausgewertet, davon 52 Kinder mit positiven Insel-AK und 99 Kinder ohne Insel-AK (gematcht für HLA-DR und Geburtsdatum). Daten zur Trinkwasserqualität wurden von den Versorgungsunternehmen angefordert, die während des 1. Lebensjahres des Kindes für die Trinkwasserversorgung zuständig waren. Analysiert wurden pH-Wert, pH-Wert nach $CaCO_3$ -sättigung, Färbung, Trübung, Nitrat, Nitrit, Fe, Al, Mn.

Ergebnisse: Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Trinkwasserqualität in Deutschland und dem Auftreten von Insel-AK konnte nicht nachgewiesen werden. Lediglich pH-Werte $< 7,7$ (median) waren mit einem nicht signifikanten tendenziell höheren Risiko für IA assoziiert (odds ratio 1,7; $p = 0,13$), wobei saure pH-Werte < 7 seltener gemessen wurden als in Studien aus Norwegen (4 % vs. 21 %), die von einer positiven Assoziation von T1D und pH-Wert berichten. Die durchschnittlichen Nitratwerte (10 mg/l) lagen dagegen höher als für andere Länder berichtet. Das Risiko für die Entwicklung von Insel-AK lag in der Gruppe der Kinder mit den höchsten Nitratwerten am niedrigsten, so dass ein Zusammenhang zwischen hohen Nitratkonzentrationen und IA nicht bestätigt werden kann.

Schlussfolgerung: Ein gesicherter Zusammenhang zwischen der Trinkwasserqualität im 1. Lebensjahr und der Entstehung von IA kann nicht nachgewiesen werden.

Hypoglykämie II

P-397

Unterschiede in der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation in der frühen und späten Nachthälfte bei schlafenden, gesunden Probanden

* Chara K.⁽¹⁾, Gais S.⁽²⁾, Born J.⁽²⁾, Schultes B.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universität Lübeck, Medizinische Klinik 1, Lübeck, ⁽²⁾ Universität Lübeck, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck

Fragestellung: Nächtliche Hypoglykämien stellen ein wesentliches Problem in der Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes dar. Vorausgehende Studien untersuchten bislang ausschließlich die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation während des frühen nächtlichen Schlafs. Klinisch treten jedoch nächtliche Hypoglykämien vor allem in der zweiten Nachthälfte auf. Vor diesem und dem Hintergrund der charakteristisch unterschiedlichen neuroendokrinen Schlafarchitektur zwischen frühem vs. spätem Schlaf stellten wir die Hypothese auf, dass sich die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation während der 1. und 2. Nachthälfte ebenfalls unterscheidet.

Material und Methoden: In einem einfach-blind, balancierten Experiment testeten wir 16 gesunde Probanden (8 Frauen) während insgesamt 3 Nächten, in denen der Schlaf kontinuierlich mittels Polysomnographie aufgezeichnet wurde. In zwei dieser Nächte senkten wir die Plasmaglukosekonzentration der Probanden mittels Insulin- und Glukoseinfusion über einen Zeitraum von 1 Stunde linear bis zu einem Nadir von 40 mg/dl ab. Dabei wurde diese Hypoglykämie einmal kurz nach dem Einschlafen (1. Nachthälfte) und ein weiteres Mal zwischen 3:00 und 4:00 Uhr (2. Nachthälfte) induziert. In der dritten Nacht erfolgte keine Intervention (Kontrollnacht).

Ergebnisse: Während der frühen nächtlichen Hypoglykämie wachten 10 der insgesamt 16 Probanden auf, während im gleichen Zeitintervall in der Kontrollnacht keiner aufwachte ($P=0,004$). Alle 16 Probanden wachten während der späten nächtlichen Hypoglykämie auf, während in der Kontrollnacht im gleichen Zeitintervall nur 4 Probanden aufwachten ($P<0,001$; frühe vs. späte Hypoglykämie $P=0,031$). Der gegenregulatorische Anstieg von Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, ACTH und Wachstumshormon war im Vergleich zur frühen während der späten nächtlichen Hypoglykämie deutlich reduziert (alle $P<0,05$).

Schlussfolgerung: Obgleich bei gesunden Personen eine späte häufiger als eine frühe nächtliche Hypoglykämie zu einer Aufwachreaktion führt, ist die hormonelle Gegenregulation in der späten Nachthälfte deutlich geringer ausgeprägt.

P-398

Niedrige Hypoglykämiewahrnehmungsschwelle bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes-mellitus

* Schiel R.⁽¹⁾, Horz A.⁽¹⁾, Kramer G.⁽¹⁾, Schilling U.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankheiten, Seeheilbad Heringsdorf

Fragestellung: Eine niedrige Hypoglykämiewahrnehmungsschwelle kann die Diabetestherapie komplizieren. Ziel der Untersuchung war die Erfassung der Prävalenz und der Vergleich von Patienten mit niedriger und normaler Hypo.-Schwelle.

Material und Methoden: Alle Pat. mit Typ-1-Diabetes ($n=173$, Alter $12,8 \pm 3,4$ J., Diab.-Dauer $4,8 \pm 3,4$ J., BMI $20,3 \pm 3,9$ kg/m², HbA_{1c} $8,2 \pm 1,4$ % [DCA 2000; NB 4,0–6,4 %]), die 04–12/2004 aufgenommen wurden, wurden untersucht. Die Hypo.-Schwelle wurde bei Aufnahme erfragt.

Ergebnisse: 116/173 Pat. (67 %) konnten eine Hypo.-Schwelle benennen ($3,2 \pm 0,6$ mmol/l). Bei 22 Pat. lag sie niedrig ($\leq 2,5$ mmol/l). Pat. mit niedriger Schwelle waren älter ($15,1 \pm 1,9$ vs. $13,2 \pm 2,9$ J., $p=0,004$), hatten einen geringeren BMI ($20,4 \pm 4,0$ vs. $22,5 \pm 4,5$ kg/m², $p=0,036$), führten häufiger Blutglukoseselbstkontrollen ($41,4 \pm 8,6$ vs. $35,6 \pm 9,1$ Ko./Wo., $p=0,007$) durch und hatten einen höheren HbA_{1c} ($8,8 \pm 1,4$ vs. $8,0 \pm 1,4$ %, $p=0,040$). Die Anzahl schwerer Hypoglykämien (mit Fremdhilfe) während der vorausgegangenen 4 Wochen (2 vs. 3 , $p=0,307$) sowie das mit einem standardisierten Test erfasste diabetesbezogene Wissen ($20,2 \pm 4,9$ vs. $19,8 \pm 5,4$ Punkte, $p=0,741$) waren vergleichbar. Pat., die keine Schwelle benennen konnten, waren jünger ($11,3 \pm 4,0$ vs. $13,6 \pm 2,8$ J., $p<0,001$), führten seltener Blutglukoseselbstkontrollen durch ($33,7 \pm 7,8$ vs. $36,7 \pm 9,2$ Ko./Wo., $p=0,042$) und hatten häufiger symptomatische Hypoglykämien (ohne Fremdhilfe) ($13,2 \pm 8,0$ vs. $10,5 \pm 5,9$, $p=0,016$).

Schlussfolgerung: Niedrige Hypo.-Schwellen sind häufige Probleme bei älteren Kindern. Patienten mit niedriger Schwelle führen bei einem geringeren BMI häufiger Blutglukoseselbstkontrollen durch und haben einen höheren HbA_{1c}. Dieses könnte auf eine psychologische Problemkonstellation hindeuten. Patienten, die keine Hypo.-Schwelle benennen können, sind jünger, führen seltener Blutglukoseselbstkontrollen durch und haben häufiger symptomatische Hypoglykämien. Ziel der Schulung sollte auch die Erarbeitung einer Hypo.-Schwelle sein.

P-399

Die Leipziger Langzeitbeobachtungsstudie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern zum Stoffwechselverhalten und zu klinischen Parametern – Analyse der Hypoglykämiehäufigkeit

*Verloren M.⁽¹⁾, Verloren H.-J.⁽²⁾, Möhring H.-J.⁽³⁾, Müller G.⁽⁴⁾

⁽¹⁾TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ⁽²⁾Diabetologische Schwerpunktpraxis, Leipzig, ⁽³⁾Software-Anwendungen, Leipzig, ⁽⁴⁾TU Dresden, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Dresden

Fragestellung: Nachdem gezeigt werden konnte, dass es gelingt, bei in eine SPP überwiesenen Diabetikern unabhängig von Typ, Behandlungsdauer und Alter eine gleichbleibende Stoffwechselqualität zu erreichen (2001, Aachen), und dass dadurch die Rate nephrologischer Komplikationen verringert werden kann (2004, Hannover), wird hier die Analyse der Hypoglykämien mit Fremdhilfe (Hypo.), welche seit dem Jahre 1994 erfasst werden, vorgestellt. Es soll die Häufigkeit von schweren Hypo. in einer Routinebetreuungssituation und die Abhängigkeit von HbA_{1c}, Diab.-Typ und vom Alter ermittelt werden.

Material und Methoden: Es wurden ausnahmslos alle seit 1994 in der SPP betreuten Pat. betrachtet. Zur Auswertung wurden nur die Patientenjahre (PJ) herangezogen, in denen der Pat. in allen Quartalen mindestens einmal die Praxis aufsuchte, um sicherzustellen, dass alle aufgetretenen Hypo. erfasst wurden (PJ ges.: 7712; PJ Typ 1: 3216; PJ Typ 2: 4496). Ausgewertet wurden sämtliche berichteten schweren Hypo.

Ergebnisse: Hypoglykämiehäufigkeiten in Abhängigkeit vom Diabetestyp (jeweils PJ ohne Hypo, PJ mit mind. 1 Hypo, Hypo insg., Hypo je 1000 PJ):

Typ 1 (n = 885): 3133, 83, 137, 17,76

Typ 2 (n = 1400): 4459, 37, 40, 8,9

Der HbA_{1c}-Wert bei Auftreten der Hypo. unterscheidet sich nicht signifikant vom HbA_{1c}-Wert in den Hypoglykämie-freien Jahren (Typ 1–7,10 % vs. 6,87 %, Typ 2–6,96 % vs. 6,89 %). Das durchschnittliche Alter bei Eintreten der Hypo. ist bei Typ-1-Diabetikern niedriger als das Alter der Hypoglykämie-freien Patienten (50,3 J. vs. 55,2 J., p < 0,01), bei Typ-2-Diabetikern scheint das Alter bei Eintreten einer Hypo. höher (69,8 J. vs. 66,5 J., p < 0,05). Die Patienten mit Hypo. weisen eine längere Diabetesdauer auf als Patienten ohne Hypo. (Typ 1: 16,9 J. vs. 11,8 J., p < 0,001; Typ 2: 16,2 J. vs. 12,5 J., p < 0,01).

Schlussfolgerung: Hypoglykämien treten bei Typ-1-Diabetikern häufiger auf als bei Typ-2-Diabetikern. Die Hypoglykämiehäufigkeit steigt in der untersuchten Kohorte nicht mit fallendem HbA_{1c}. Eine gute Stoffwechseleinstellung ist unabhängig vom Alter und vom Diabetestyp offenbar gefahrlos machbar.

P-400

Vergleich entdeckter unbemerkter Hypoglykämien mit Hilfe des kontinuierlichen Glukosemessungssystems und des Messgeräts

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

⁽¹⁾Medizinische Universität, Klinik für Diabetologie, Lodz

Fragestellung: Das Hauptziel dieser Studie war Vergleich der Anzahl unbemerkter Hypoglykämien, die mit Hilfe des kontinuierlichen Glukosemessungssystems (CGMS, Continuous Glucose

Monitoring System von MiniMed Medtronic) und des Messgerätes (MG, Glucotrend II von Roche) bei ambulanten Diabetes-Patienten entdeckt wurden.

Material und Methoden: Die mit Insulin behandelten 50 Typ 2-Diabetes Patienten (F/M: 31/19, im Alter von 55–64 Jahren, mit Diabetesdauer 1.5–9 Jahre und mit bemerkten Hypoglykämien in Anamnese) wurden in diese Studie aufgenommen. Bei allen Studienteilnehmern wurden Zuckerwerte sowohl unter 70 mg/dl als auch über 200 mg/dl in täglichem Glukoseprofil vor der Studie festgestellt. Es wurden 72-stündlich interstitielle Glukosemessungen mit Hilfe des CGMSs durchgeführt. Gleichzeitig wurden kapilläre Zuckerwerte an Fingerbeere zehnmal täglich (vor und 90 Minuten nach Frühstück, Mittagessen, Abendbrot, um 22.00, 1.00, 3.00 und 5.00 Uhr) für drei Tage erfasst. Unbemerkte Hypoglykämie wurde als Zuckerwert < 50 mg/dl – ohne klinische hypoglykämische Symptome festgestellt. Es wurde mit Hilfe des t – Student Test benutzt.

Ergebnisse: Zwischen zwei verwendeten Glukosemessungsmethoden (CGMS vs. MG) zeigten sich in der Anzahl entdeckter unbemerkter Hypoglykämien wesentliche Unterschiede (p < 0.0001). Während ganzer Studienzeit wurde bei allen Patienten nur 3 unbemerkte Hypoglykämien (MG) und 45 unbemerkte Hypoglykämien (CGMS) observiert. 75 % unbemerkter Hypoglykämien (CGMS) wurde in der Nachtzeit zwischen 22.00 und 5.00 Uhr festgestellt. Es wurde bei 40 % der Patienten mindestens eine unbemerkte Hypoglykämie und bei 30 % Patienten mindestens zwei unbemerkte Hypoglykämien mit Hilfe des CGMSs in zwischen 3 Tagen bestimmt. Über 25 % aller entdeckter Hypoglykämien (CGMS) war in dieser Studie unbemerkt.

Schlussfolgerung; Kontinuierliches Glukosemessungssystem ist eine präzise Methode der Glukose-Selbstkontrolle, auch behilflich bei der Entdeckung unbemerkter Hypoglykämien.

P-401

Lebensqualität, psychische Befindlichkeit und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen bei Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen

*Hermanns N.⁽¹⁾, Kulzer B.⁽¹⁾, Kubiak T.⁽¹⁾, Haak T.⁽¹⁾

⁽¹⁾Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim (FIDAM), Mergentheim

Fragestellung: Patienten mit Hypoglykämieproblemen stellen eine Risikogruppe für das Auftreten zukünftiger Hypoglykämien dar. Ziel dieser Analyse ist die Charakterisierung von Typ-1-Diabetikern, bei denen Hypoglykämieprobleme in den letzten 12 Monaten aufgetreten waren.

Material und Methoden: 115 Typ-1-Diabetiker (Alter 45,5 ± 12,8 J.; HbA_{1c} 7,4 ± 1,1 %; 47,8 % weiblich; Diabetesdauer 21,2 ± 10,8 J.) wurden untersucht. Die Prävalenz schwerer Hypoglykämien wurde anamnestisch, die Hypoglykämiewahrnehmung mittels Fragebogen erfasst. Zusätzlich bearbeiteten die Patienten einen Depressionsfragebogen (ADS), einen Angstfragebogen (STAI-Trait) und einen Fragebogen zur Lebensqualität (WHO 5). Der Blutzuckerungsverlauf der letzten 4 Wochen wurde durch Auslesen des Datenspeichers der Blutzuckermessgeräte (GlucoMen PC, Menarini Diagnostics) erfasst.

Ergebnisse: Im letzten Jahr traten $5,5 \pm 10,9$ schwere Hypoglykämien, deren Behandlung Fremdhilfe erforderte (DCCT: 0,64) und $0,94 \pm 2,0$ sehr schwere Hypoglykämien auf, die mit Glukose- bzw. Glukagoninjektion behandelt wurden (DCCT: 0,19). Bei 94,7 % lag eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung vor. Im Depressions- und Angstfragebogen erzielten die Probanden signifikant höhere Scores (ADS $18,1 \pm 8,3$, $t = 3,5$, $p < .01$; STAI $39,7 \pm 9,4$, $t = 3,54$, $p < .01$) als eine nicht-diabetische Normstichprobe. Im WHO-5 beschrieben 25,9 % eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur DAWN-Studie, bei der nur 8 % der Typ-1-Diabetiker eine reduzierte Lebensqualität aufwiesen. $14,5 \pm 10,7$ % der gemessenen Blutglukosewerte lag unter 60 mg/dl, was für eine hohe Prävalenz leichter Hypoglykämien spricht.

Schlussfolgerung: Das Auftreten rezidivierender schwerer Hypoglykämien war häufig mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, einer negativeren psychischen Befindlichkeit (Angst und Depression) und einer geringeren Lebensqualität assoziiert. Überraschend hoch war auch die Prävalenz leichter Hypoglykämien, die bei dieser Patientengruppe durchschnittlich einmal pro Tag auftraten. Für diese hoch belastete Problemgruppe bedarf es daher spezieller Schulungs- und Behandlungskonzepte.

P-402

Kontinuierliches Glukosemonitoring zur Charakterisierung und Beurteilung von Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

* Rauch H.⁽¹⁾, Waeger P.⁽¹⁾, Fuchtenbusch M.⁽¹⁾, Humel M.⁽¹⁾, Standl E.⁽¹⁾, Gläsner G.⁽²⁾, Patzelt-Barth A.⁽³⁾, Heinemann L.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ 3. Med. Abt. Ludwig-Maximilians-Universität, Endokrinologie/Diabetologie, München, ⁽²⁾ A. Menarini Diagnostics Deutschland, Neuss, ⁽³⁾ Berlin-Chemie, Berlin, ⁽⁴⁾ Profil Inst. für Stoffwechselforschung, Neuss

Fragestellung: Hypoglykämien treten bei einigen Patienten gehäuft auf, ohne dass es klare Gründe dafür gibt. Ziel war es, durch ein kontinuierliches Glukosemonitoring bei Patienten mit Typ-1-Diabetes Hypoglykämien zu identifizieren und charakterisieren.

Material und Methoden: Bei 20 Patienten mit Typ-1-Diabetes (7 ICT, 13 CSII; Alter 43 (22–62) Jahre (Mittelwert (Bereich), BMI 21,4 (18,2–28,3) kg/m²; Diabetes-Dauer 20 (3–38) Jahre; HbA_{1c} 7,1 (6,1–8,7) %) wurde über 48 h mit dem GlucoDay-System (A. Menarini Diagnostics Deutschland, Neuss) unter alltäglichen Lebensbedingungen der Glukoseverlauf gemonitort, ohne dass die Patienten diese Messwerte sehen konnten. Die Kalibration der Messwerte erfolgte durch den Nüchternblutzuckerwert des ersten Tages.

Ergebnisse: Bei den 20 Patienten wurden insgesamt 103mal Glukosewerte < 75 mg/dl (< 60 mg/dl 57mal) registriert. Pro Patient traten $5,2$ Glukosewerte (1–10) < 75 mg/dl (< 60 mg/dl 3,0 (1–9) Glukosewerte) auf. Der minimale Blutglukosewert betrug 54 (22–73) mg/dl (46 (22–59) mg/dl). Die Dauer der Hypoglykämien betrug 64 (12–300) min (49 (12–237) min). Der prozentuale Anteil von Glukosewerten < 75 mg/dl am gesamten Untersuchungszeitraum betrug $12,3$ (2,4–28,2) % (< 60 mg/dl $5,6$ (0,6–20,0) %). Nach Erreichen der Minimalwerte stiegen die Glukosewerte innerhalb von 161 (18–749) min auf Glukosewerte von 203 (91–416) mg/dl an (< 60 mg/dl von 173 (39–759)

min auf 206 (95–416) mg/dl). Die Änderungsgeschwindigkeit, mit der die Glukosekonzentration absank, betrug $-1,36$ ($-0,16$ – $5,52$) mg/dl/min (< 60 mg/dl $-1,16$ ($-0,16$ – $5,52$) mg/dl/min). Der Wiederanstieg erfolgte mit einer Geschwindigkeit von $1,31$ (0,21– $5,48$) mg/dl/min (< 60 mg/dl $1,26$ (0,21– $3,56$) mg/dl/min).

Schlussfolgerung: Das kontinuierliche Glukosemonitoring mit einer präzisen und zuverlässigen Technologie über 48 h hinweg ermöglicht es unter alltäglichen Bedingungen wichtige zusätzliche Informationen zum Zeitpunkt, Dauer und Ausprägung von hypoglykämischen Episoden zu gewinnen. Die Erkenntnisse liefern Hinweise für die Optimierung der Therapie dieser Patienten und helfen das Auftreten von Hypoglykämien zu vermeiden.

P-403

Hypoglykämien insulin-behandelter Typ-2-Diabetiker (T2DM): Kann die Kombination von 2 ambulant einsetzbaren Meß-Systemen, dem LifeShirt® und dem CGMS®, neue Einsichten in physiologische Anpassungen während hypoglykämischer Episoden vermitteln?

* Richter M.⁽¹⁾, Petersen B.⁽²⁾, Schreiber S. A.⁽³⁾, Schweitzer M.-A.⁽²⁾, Zick R.⁽¹⁾

⁽¹⁾ St. Bonifatius Hospital-Akademisches Lehrkrankenhaus der MHH, FB Gastroenterologie, Endokrinologie & Diabetologie, Lingen, ⁽²⁾ Aventis Pharma Deutschland GmbH – Ein Unternehmen der Sanofi-Aventis Gruppe, Medizinische Abteilung, Bad Soden am Taunus, ⁽³⁾ Diabeteszentrum, Quickborn

Fragestellung: Hypoglykämien sind auch bei insulin-behandelten T2DM mit langer Diabetesdauer von großer Bedeutung. Kontinuierliche Blutzuckermesssysteme (hier CGMS®, Medtronic MiniMed) zur Erfassung von, vor allem asymptomatischen, nächtlichen Hypoglykämien sind bis dato nur selten bei T2DM eingesetzt worden. Wir haben das CGMS® mit einem neuen ambulanten Messsystem, dem LifeShirt®, kombiniert, um unter Alltagsbedingungen mehr über physiologische Reaktionen auf Änderungen des Blutzuckers (BZ) zu erfahren.

Material und Methoden: Aufzeichnungen physiologischer Daten mit dem LifeShirt® (Vivometrics), seit 2002 in den USA verfügbar, waren der Hauptfokus einer Teilstudie im Rahmen einer multizentrischen, offenen, einarmigen, 10-wöchigen Studie von Patienten mit T2DM unter intensivierter konventioneller Insulintherapie (ICT). Die Patienten trugen für 3 Tage parallel das CGMS® und das LifeShirt®, welches eine Datenerfassung für die Hauttemperatur sowie kardiologische und pulmonale Parameter erlaubt. Für die Darstellung der Ergebnisse wurden hier 2 Nächte eines Studienpatienten ausgewählt.

Ergebnisse: Wir präsentieren einen 67-jährigen Mann mit einem T2DM seit 23 Jahren, HbA_{1c} 7,3 %. Die CGMS-Daten zeigen insgesamt 3 Episoden mit Blutzuckerwerten ≤ 60 mg/dl, asymptomatisch während der 1. und eine weitere symptomatische Hypoglykämie in der 2. Nacht. Die sympathisch regulierte Hauttemperatur stieg an, als der BZ sank, und fiel wieder mit steigendem BZ. Die mittlere Herzfrequenz (mHF) änderte sich während niedriger BZ nicht, stieg anschließend allerdings parallel mit dem BZ und kehrte nach ca. 30 min zum Ausgangswert zurück. Ein ähnlicher Trend konnte für das mittlere Atemzugvolumen und die mittlere Atemfrequenz beobachtet werden.

Schlussfolgerung: Die Kombination von LifeShirt® und CGMS® erlaubt neue Erkenntnisse über eine mögliche Korrelation von physiologischen Reaktionen und Änderungen des Blutzuckers unter ambulanten Bedingungen bei Patienten mit T2DM, dies sollte aber an einer größeren Studienpopulation weitergehend untersucht werden.

Gynäkologische Aspekte der Diabetologie

P-404

Vergleich des Schwangerschaftsausganges von Schwangeren mit Typ-I-Diabetes mit kohlenhydratstoffwechselgesunden Schwangeren

* Wildt B.⁽¹⁾, Kemper I.⁽²⁾, Bühling K. J.⁽³⁾

⁽¹⁾ Deutsches Beckenbodenzentrum, St. Hedwigs-Kliniken, Urogynäkologie, Berlin, ⁽²⁾ Ernst von Bergmann Klinikum, Gynäkologie und Geburtshilfe, Potsdam, ⁽³⁾ Charité Campus Virchow, Geburtshilfe, Berlin

Der Anteil von Typ-I-Diabetikerinnen unter allen Schwangeren wird heute mit bis zu 20 Promille angegeben. Die Koinzidenz von Diabetes und Schwangerschaft bedarf aufgrund erhöhten Risikos besonderer Aufmerksamkeit. Bislang hat die perinatale Mortalität und Morbidität der Diabetikerinnen nicht Werte gesunder Schwangerer erreicht, womit das Ziel der St.Vincent-Declarati-on nicht erfüllt ist.

An 87 schwangeren Diabetikerinnen und 261 nicht-diabetischen Schwangeren wurden Schwangerschaftsverlauf, -komplika-tionen, Geburt sowie der postpartale und -natale Verlauf vergli-chen. Weiterhin war von Interesse, ob Insulin Lispro® Verände-rungen im Schwangerschaftsausgang zur Folge hatte.

Material und Methoden: In diese retrospektive Studie wurden 87 Diabetikerinnen eingeschlossen, die im Virchow-Klinikum ent-bunden wurden, und mit 261 Schwangeren ohne bekannte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels gematched.

Ergebnisse: Der bei den Diabetikerinnen erhobene HbA_{1c} betrug präkonzeptionell 8,8 % und sank bis zum 3. Trimenon auf 6,5 %. Der Entbindungstermin lag bei den Diabetikerinnen mit 38,6 Wochen signifikant früher als der der Gesunden (39,9 SSW). Eine Geburtseinleitung erfolgte bei 51,7 % der Dia-betikerinnen sowie bei 16,9 % der Kontrollgruppe. Makrosomie war hierbei der häufigste Grund. Eine Spontanentbindung war bei 68,2 % der Stoffwechselgesunden möglich, hingegen nur zu 37,9 % bei den Diabetikerinnen. Die Säuglinge unterschieden sich nicht signifikant in Geburtsgewicht oder APGAR. 56 (64 %) Kinder diabetischer Mütter mussten in die Neonatologie verlegt werden vs. 41 der gesunden Mütter (p < 0,001). Die häufigste In-dikation war die Hypoglykämie. Bei 27 Kindern (7,8 %) traten Fehlbildungen auf, darunter 8 Kinder diabetischer Schwangerer. Die Fehlbildungsrate unter den Kindern der Lispro®-anwenden-den Patientinnen unterschied sich nicht vom Rest der Frauen.

Schlussfolgerung: Der Schwangerschaftsausgang von Typ-I-Diabetikerinnen ist im Vergleich zu nichtdiabetischen Schwan-geren noch immer durch eine erhöhte Morbidität geprägt. Verbesserungen scheinen nötig, um die Ziele der St.Vincent-Declarati-on zu erreichen.

P-405

Gibt es eine Zentralisierung der Entbindungen von präkonzeptionellen Diabetikerinnen? Ergebnisse der Niedersächsischen Perinatalerhebung aus den Jahren 1987 bis 1999

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

⁽¹⁾ Medizinische Hochschule, Zentrum Frauenheilkunde, Hannover, ⁽²⁾ Ärztekammer Niedersachsen, Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen, Hannover

Fragestellung: Die von den Fachgesellschaften geforderte Zen-tralisierung der Entbindungen präkonzeptioneller Diabetikerin-nen müsste sich in einer Konzentration der Geburten auf wenige und größere Häuser nachweisen lassen.

Methode: Der Untersuchung lagen die Datensätze von 3434 prä-konzeptionellen Diabetikerinnen (aus 104 Entbindungsabteilun-gen) der Perinatalstatistik Niedersachsens aus den Jahren 1987 bis 1999 zugrunde. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wur-den berechnet: 1. Der Anteil unterschiedlich großer und struktu-rierter Krankenhäuser an allen Entbindungen von Diabetikerin-nen. 2. Der Anteil der Entbindungen von Diabetikerinnen in Häusern mit 1–4, 5–9, 10–19, 20–39 bzw. 40–59 Entbindungen von Diabetikerinnen pro Jahr.

Ergebnisse: Von allen Diabetikerinnen wurden durchschnittlich 8,7 % in Belegarzhäusern entbunden. In Chefarzthäusern mit weniger als 500 Gesamtentbindungen pro Jahr brachten 11,6 % der diabetischen Schwangeren ihre Kinder zur Welt, 31,8 % der Geburten wurden in Chefarzthäusern mit jährlich 500 bis 1000 und 48,4 % in Chefarzthäusern mit > 1000 Entbindungen durch-geführt. Von allen Patientinnen brachten 45,0 % ihre Kinder in Krankenhäusern mit nur 1–4 Entbindungen, 26,4 % in Häusern mit 5–9 Entbindungen von Diabetikerinnen pro Jahr zur Welt, 14,1 % der Geburten fanden in Häusern mit 10–19 Entbindun-gen von Diabetikerinnen pro Jahr statt. Lediglich 13,3 % der Kinder wurden in Häusern mit 20–39 Entbindungen von Diabi-tikerinnen pro Jahr geboren und 0,1 % der Kinder kamen in Ab-teilungen mit 40–59 Entbindungen zur Welt.

Schlussfolgerung: 68,1 % der beteiligten Kliniken entbanden pro Jahr weniger als 10 Diabetikerinnen, dem entspricht, dass 71,4 % der Schwangeren in Kliniken mit weniger als 10 Entbin-dungen von Diabetikerinnen pro Jahr ihre Kinder zur Welt brachten. Die beschriebenen Größenordnungen können nicht – auch nicht bei einer zeitlichen Trendanalyse – als signifikante Zentralisierung dieser Risikogeburten auf größere und speziali-sierte Abteilungen interpretiert werden.

P-406

Allgemeine und geburtshilfliche Risikofaktoren für den pränatalen intrauterinen Fruchttod in Schwangerschaften mit präkonzeptionellem Diabetes

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

⁽¹⁾Medizinische Hochschule, Zentrum Frauenheilkunde, Hannover, ⁽²⁾Ärztammer Niedersachsen, Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen, Hannover

Fragestellung: Schwangerschaften von präkonzeptionellen Diabetikerinnen sind weiterhin mit einem höheren Risiko eines intrauterinen Fruchttodes verbunden. Die Korrelation mit der mütterlichen Blutzuckereinstellung ist seit Jahrzehnten bekannt. In der vorliegenden Untersuchung wurden allgemeine und geburtshilfliche Parameter als Risikofaktoren überprüft.

Methode: Die Datensätze von 3434 präkonzeptionellen Diabetikerinnen der Perinatalstatistik Niedersachsen aus den Jahren 1987 bis 1999 wurden bezüglich der Häufigkeit allgemeiner und geburtshilflicher Parameter bei Diabetikerinnen ohne bzw. mit intrauterinem Fruchttod untersucht (prozentuale Häufigkeit, Odds ratio mit 95 % CI-Intervall und Signifikanz).

Ergebnisse: In 3434 Schwangerschaften kam es in 49 Fällen (1,4 %) zu einem intrauterinen Tod des Feten, bei 919 033 nicht-diabetischen Schwangerschaften traten 3028 intrauterine Todesfälle auf (0,33 %, $p < 0,01$). Bezüglich einzelner Parameter ergaben sich folgende Ergebnisse (Häufigkeit des Merkmals bei Diabetikerinnen ohne intrauterinen Fruchttod vs. Häufigkeit bei intrauterinem Tod): Alter > 35 : 13,8 vs. 19,6 % (OR 0,66, n. s.); Adipositas 16,6 vs. 23,9 % (OR 0,63, n. s.); anamnestisch intrauteriner Fruchttod: 6,7 vs. 4,3 % (OR 1,58, n. s.); Hypertonus 9,1 vs. 8,7 % (OR 1,05, n. s.); Proteinurie 3,0 vs. 2,2 % (OR 1,41, n. s.); regelwidrige Schädellage 4,4 vs. 8,7 % (OR 0,489, n. s.); Beckenendlage 6,7 vs. 15,2 % (OR 0,397, $p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Allgemeine Parameter, z. B. höheres Alter und Gewicht, kommen häufiger, geburtshilfliche Parameter, z. B. Hypertonus und Proteinurie, kommen seltener bei Diabetikerinnen mit einem intrauterinen Fruchttod vor. Lageanomalien des Feten sind gewichtiger Risikoindikatoren als Parameter, die aus der klinischen Erfahrung heraus häufiger mit einem letalen Ausgang diabetischer Schwangerschaften assoziiert werden. Es sei darauf hingewiesen, dass die perinatale Datenerhebung die Dokumentation von diabetesspezifischen Größen (z. B. Glukosekonzentration oder HbA_{1c}) nicht ermöglicht.

P-407

Knochenmineraldichte bei adipösen postmenopausalen Frauen mit Typ-2-Diabetes

*Hadjidakis D.⁽¹⁾, Mylonakis A.⁽¹⁾, Raptis A.⁽¹⁾, Papaefstathiou A.⁽¹⁾, Raptis S. A.⁽¹⁾

⁽¹⁾II. Medizinische Universitätsklinik, Forschungsinstitut und Diabeteszentrum, „Atikon“ und „Evgenidion“ Universitätskrankenhäuser, Athen, Griechenland

Es ist bekannt, daß Adipositas zu einer erhöhten Knochenmineraldichte (KD) bei Typ-2-Diabetes führen kann. Ziel dieser Arbeit war es, die Knochenmineraldichte (KD) bei postmenopausalen diabetischen Frauen mit Adipositas von unterschiedlichem Grad zu untersuchen.

Methodik: 184 postmenopausale Frauen mit Typ-2-Diabetes wurden insgesamt untersucht. 58 Frauen davon mit normalem

Körpergewicht-NG (Alter 58.3 ± 4.6), BMI $22.6 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$, Diabetesdauer $7.9 \pm 2.9 \text{ J}$, bA_{1c} $6.5 \pm 0.9 \%$), 71 Frauen mit Übergewicht-UG (58.9 ± 4.9 , $27.6 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$, $8.3 \pm 3.4 \text{ J}$, $7.3 \pm 0.6 \%$) und 55 Frauen mit Adipositas-AD (58.6 ± 5 , $34.1 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$, $7.7 \pm 3 \text{ J}$, $7.9 \pm 0.8 \%$). Als Kontrollgruppe dienten 415 gesunde, postmenopausale Frauen, die in 3 Gruppen ($n = 132, 188, 95$), den Patientinnen entsprechenden Charakteristika unterteilt wurden. Die KD wurde mittels Doppel-Energie X-ray-Absorptiometrie („DXA“) an den L2-L4-Wirbeln und dem Oberschenkel gemessen.

Ergebnisse: Insgesamt wiesen die diabetischen Frauen signifikant höhere Werte und altersentsprechende („Z scores“) KD-Werte als die gesunden Frauen auf ($p < 0.05$). Jedoch wiesen nur die UG diabetischen Frauen signifikant höhere KD-Werte als die gesunden UG Frauen in beiden anatomischen Regionen auf ($p < 0.01$). Die KD-Werte der NG und AD diabetischen Frauen waren nicht signifikant unterschiedlicher als die der entsprechend gesunden Frauen. Die KD-Werte der diabetischen NG Frauen waren signifikant niedriger als die der UG und AD ($p < 0.01$). Keine signifikanten Unterschiede waren zwischen den diabetischen UG und AD Gruppen festzustellen. Die negative Korrelation zwischen dem Alter oder den Jahren nach der Menopause und den KD-Werten beider Regionen war stärker bei gesunden ($r = -0.30$ bis -0.38 , $p < 0.001$) als bei diabetischen Frauen ($r = -0.25$ bis -0.32 , $p < 0.05$). Keine signifikante Korrelation gab es zwischen Diabetesdauer oder HbA_{1c}-Höhe und KD-Werte.

Schlussfolgerung: Typ-2-Diabetes scheint nur die Knochenmasse der übergewichtigen postmenopausalen Frauen positiv zu beeinflussen. Daher kann geschlossen werden, daß die Adipositas bei diesem Effekt maßgeblich beteiligt ist.

P-408

Einfluss des Kohlenhydratanteils der Ernährung auf den Leptinspiegel in der Schwangerschaft

*Elsner E.⁽¹⁾, Harder T.⁽²⁾, Engel B.⁽¹⁾, Wäscher C.⁽¹⁾, Heinze T.⁽¹⁾, Siebert G.⁽³⁾, Wolf C.⁽¹⁾, Bühling K.⁽¹⁾

⁽¹⁾Charité-Universitätsmedizin Berlin; Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin, Berlin, ⁽²⁾Universitätsmedizin Berlin; Campus Mitte, Institut für experimentelle Endokrinologie, Berlin, ⁽³⁾Humboldt Universität, Institut für medizinische Biometrie, Berlin

Fragestellung: Leptinspiegel sind laut bisheriger Erkenntnisse bei Schwangeren signifikant höher als bei nicht schwangeren Frauen, bei Gestationsdiabetikerinnen nochmals höher. Von einigen Autoren wurden positive Korrelationen von Leptin mit den Blutglukosespiegeln gefunden. Bisher gibt es keine Publikationen, die den Zusammenhang von Ernährung und Leptin bei Schwangeren untersuchten. Die vorliegende Studie überprüft dies besonders auch im Hinblick auf Diättempfehlungen für die Schwangerschaft.

Material und Methoden: Prospektive randomisierte Studie (Crossover design) an 34 Schwangeren (24.–35. SSW); Jede nahm jeweils über 6 Tage eine kohlenhydratarme Kost (35 % der kcal/T) bzw. kh-reiche Kost (55 %) zu sich und unterzog sich am 7. Tag nüchtern einem 75 g oGTT (Hexokinase-methode) und einer venösen Blutentnahme. Das Serum wurde von den anderen Blutbestandteilen abgetrennt und tiefgefroren und zu späterem Zeitpunkt Leptin mittels ACTIVE Human Leptin IMRA Test der Firma Diagnostic Systems Laboratories bestimmt. Die

Ernährung wurde grammgenau dokumentiert und mittels einer Ernährungssoftware analysiert. Statistik: Wilcoxon Rangsummentest für verbundene Stichproben, Korrel. nach Spearman, Signif. bei $p < 0,05$.

Ergebnisse: Die kh-arme Kost beinhaltete 1826 kcal/T davon 39 % Kh, 20 % Proteine und 42 % Fett (Mediane). In allen Parametern war sie damit signif. ($p < 0,001$) unterschiedlich im Vergleich zur kh-reichen Kost mit 2096 kcal/d, 50 % Kh, 16 % Proteinen und 36 % Fett. Die Werte der beiden oGTTs unterschieden sich nicht signif. voneinander, die Leptinspiegel (kh-

arm: $19,9 \pm 10,3$ ng/ml/ kh-reich: $24,0 \pm 11,2$ ng/ml) waren signif. höher nach kh-reicher Ernährung ($p < 0,001$). Signif. Korrelationen von oGTT und Leptin bestanden lediglich im kh-reichen Durchgang mit dem 1 Std.-Wert ($p = 0,02$).

Schlussfolgerung: Bei einem signif. Unterschied der 2 Ernährungsvarianten zeigten sich signif. höhere Leptinspiegel in der Schwangerschaft nach kh-reicher Kost. Es wurde keine signif. Beeinflussung der oGTT-Ergebnisse deutlich, jedoch kann ein Zusammenhang von Leptin und Glukosetoleranz nicht ausgeschlossen werden.