

Vorträge

Genetik des Diabetes

1

Strategie zur Identifizierung von diabetogenen Genvarianten im Suszeptibilitätslocus *Nidd2/NZO*

Schmolz K¹, Schüler G¹, Scherneck S¹, Nestler M¹, Kluge R¹, Schürmann A¹, Joost HG¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Pharmakologie, Potsdam-Rehbrücke, Germany

Fragestellung: Durch die Analyse einer [NZOxNZB]F2-Generation konnte der Suszeptibilitätslocus *Nidd2/NZO* für Hyperglykämie/Hypoinsulinämie im proximalen Bereich von Chromosom 5 (D5Mit126, 20 cM) lokalisiert werden. Ziel war es, den diabetischen Phänotyp des *Nidd2/NZO* genauer zu charakterisieren und mittels Haplotypenkartierung den assoziierten chromosomalen Abschnitt einzugrenzen. **Methodik:** Bei 600 mit fettreicher Diät gefütterten Kreuzungstieren wurde die Entwicklung des Körpergewichts und der Blutglucoseverlauf bis zur 22. Lebenswoche dokumentiert. Es erfolgten histologische Untersuchungen des Pankreasgewebes nach Lebenswoche 10 und 22. Zur Eingrenzung relevanter Bereiche des *Nidd2/NZO* wurde mithilfe von 80 SNPs und 155 Mikrosatellitenmarkern eine Haplotypenkarte des Chromosoms 5 generiert und in polymorphen Abschnitten die Exons, Exon-Intron-Übergänge und potentielle Promotorbereiche von 11 Genen sequenziert. **Ergebnisse:** Träger des *Nidd2/NZO*-Allels zeigten in der 22. Lebenswoche eine Diabetesprävalenz von 72 %, Nichtallelträger dagegen nur von 42 %. Der diabetische Phänotyp ist mit dem Verlust von insulinproduzierenden β -Zellen assoziiert. Die Haplotypenkartierung reduzierte die Anzahl möglicher Kandidatengene von 230 auf 27. Von diesen wurden bisher 11 Gene sequenziert und 45 NZO-spezifische Basenaustausche identifiziert. **Schlussfolgerung:** Das *Nidd2/NZO*-Allel ist für 65 % der Gesamt-Diabetesprävalenz der [NZOxNZB]F2-Generation verantwortlich. Der diabetogene Effekt des *Nidd2/NZO* entsteht vermutlich durch eine Degeneration der β -Zellen und einem daraus resultierenden Verlust der Insulinproduktion. Durch Haplotypenkartierung konnte die Anzahl potentieller Kandidatengene auf etwa 10 % reduziert werden, so dass nun durch Sequenzierung die Variante, die zum Inselzelluntergang beiträgt, identifiziert werden kann.

2

Identifizierung von potentiellen Diabetes-Genen

Knebel B¹, Haas J¹, Avci H¹, Jacob S¹, Nitzgen U¹, Vedyashkin J¹, Kotzka J¹, Müller-Wieland D¹

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

Einleitung: Typ-2-Diabetes ist eine polygene Erkrankung, wobei die wesentlichen Diabetes-Gene noch unbekannt sind. **Ziel:** Zur Identifizierung neuer potentieller Diabetes-Gene wurden vergleichende Genexpressionsanalyse polygener Mausmodelle des Diabetes (NZO, NON, NOD, KK) durchgeführt und Gemeinsamkeiten und Unterschiede betrachtet. **Methodik:** Männliche und weibliche Mäuse verschiedener diabetischer Mauslinien (NZO, NON, NOD, KK) sowie Kontroll-Linien (C57Bl6, BKS) wurden unter standardisierten, kontrollierten Bedingungen mit unlimitedem Zugriff auf Wasser und Futter bis zu einem Alter von 18 Wochen gehalten. Nach Leberresektion wurde gesamt RNA gewonnen und für genomweite Expressionsanalyse verwendet (Mouse 430 2.0, (Affymetrix)). Die Daten wurden in auf statistische Relevanz und signifikante Expressionsvariation von Faktor > 2 (p=0.01) über die gesamte experimentelle Serie gefiltert (Genespring, Silicon Genetics). **Ergebnisse:** Insgesamt wurden etwa 24000 Gene identifiziert, die in allen untersuchten Mausstämmen in der Leber signifikant exprimiert wurden. Analysen durch hierarchisches Clustern identifizierte 677 Gene, die in allen untersuchten Diabetesmodellen analog, aber unterschiedlich zu den nichtdiabetischen Kontroll-Linien reguliert werden. Hierzu zählen Gene, deren Proteine in der Insulinwirkung oder bei der Entstehung des diabetischen Phänotyps involviert sind (z.B. Phosphatidylinositol-3-Kinase, und Insig-2). Interessanterweise sind 30 % der in den Diabetesmodellen analog exprimierten Gene bislang noch ohne bekannte Funktion. **Schlussfolgerung:** Vergleichende Untersuchungen der hepatischen Genexpression in genetisch und phänotypisch unterschiedlichen Diabetesmodellen führt zur Identifizierung von neuen Genen und Pathomechanismen des Diabetes mellitus.

3

In vivo identification of type II diabetes-associated gene regulatory response elements

Chichelnitskiy E¹, Herzig S¹

¹DKFZ, Heidelberg, Germany

Aberrant induction of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), the rate limiting enzyme of gluconeogenesis, represents one of the crucial triggers for chronic hyperglycemia in type II dia-

betic patients. To date, the regulation of signal-dependent PEPCK gene expression has been elucidated primarily in cell culture systems, in which PEPCK expression is induced in response to glucagon and glucocorticoid hormones. However, so far very little is known about PEPCK gene regulatory response elements (GRRE), dysregulated in type II diabetes in vivo. Therefore, the aim of this study was to create a convenient system that allows in vivo screening of dysfunctional PEPCK gene regulatory elements contributing to type II diabetes hyperglycemia. We developed an adenoviral shuttle vector containing 1330 bp of the PEPCK 5'-flanking region directing expression of a luciferase reporter enzyme. This promoter shuttle construct was cloned into a serotype V adenoviral backbone. The corresponding virus was amplified in MGH 293 packaging cells and titered by constitutively expressed GFP. The adenoviral reporter system was successfully tested in HEK 293 and H4IIE cell culture lines where we observed up to 160-fold PEPCK promoter induction by dexametason treatment. Subsequent in vivo trials were done in wild-type C57BL/6J mice where we observed up to 40-fold PEPCK promoter induction after 24 hours of fasting as compared to re-fed littermates, thereby, validating the functional integrity of the system. By conducting in vivo promoter deletion analysis, we aim to identify PEPCK gene response elements and associated transcriptional complexes differentially activated in diabetic mouse models compared to healthy animals. Identified dysfunctional GRREs will then be compared to GRREs directing aberrant PEPCK expression during obesity or cancer cachexia. Adenoviral reporter systems for the in vivo identification of dysfunctional gene regulatory response elements, as developed herein, might represent important research instruments for the molecular (meta-) analysis of metabolic disorders.

4 Assoziation des E23K Polymorphismus im Kir6.2-Gen mit Typ 2 Diabetes in der prospektiven EPIC-Potsdam Kohorte

Fischer A¹, Dahm S², Möhlig M¹, Osterhoff M¹, Pfeiffer A¹, Boeing H², Spranger J¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Abteilung Klinische Ernährung, Nuthetal und Charité-Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Berlin, Germany,

²Deutsches Institut für Ernährungsforschung, EPI, Nuthetal, Germany

Fragestellung: Für eine physiologische Insulinsekretion spielt der ATP-sensitive Kaliumkanal der pankreatischen β -Zelle eine bedeutende Rolle. In dieser Arbeit wurde der Einfluss des E23K Polymorphismus im Kir6.2 Gen auf die Diabetesinzidenz in einer prospektiven, deutschen Beobachtungsstudie untersucht. **Methodik:** In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie innerhalb der prospektiven EPIC-Potsdam-Studie wurden aus 27548 Probanden 187 inzidente Diabetiker innerhalb eines 2,5 Jahres Follow-ups identifiziert. Diese wurden mit 376 Kontrollen verglichen. Die Genotypisierung wurde mittels ABI PRISM 7900 HT Sequenzdetektionssystem (Applied Biosystems) durchgeführt. **Ergebnisse:** Im Chi-Quadrat-Test ist der Polymorphismus hochsignifikant mit inzidentem Diabetes assoziiert ($p=0,004$). Das Vorhandensein des Polymorphismus ist nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, WHR, Rauchen, Bildung, Alkoholkonsum und Sport mit einer 73% Risikosteigerung gegenüber den Wildtypträgern verbunden ($p=0,013$; OR 1,73; 95% CI 1,125 – 2,663). **Schlussfolgerung:** Träger des E23K Polymorphismus im Kir6.2-Gen haben in einer deutschen, prospektiven Beobachtungsstudie ein gesteigertes Risiko an Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken.

5 Linkage analysis and relatedness of maternal lines of type 1 diabetes patients: significant linkage to markers on chromosome 6, 11 and 14

Klötting N¹, Müller-Myhsok B², Rjasanowski P³, Kerner W³, Klötting I¹

¹Universität Greifswald, Medizinische Fakultät, Abteilung für Versuchstierkunde, Karlsburg, Germany, ²Institut für Humangenetik, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München, Germany, ³Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Karlsburg, Germany

Aims: Recently, we found that maternal lines of type 1 diabetics in our study area are related by about 90%. Because of this finding the idea was born that families related as closely as that may show stronger effects of non-HLA genes compared to common linkage studies done before. **Methods:** We analysed 36 type 1 diabetic families with 181 members from whom 88 were affected using commercially available linkage mapping sets for three chromosomes: chromosome 6 with strong genetic effect, as internal control, and chromosomes 11 and 14 with weak genetic effects. The data were statistically analysed by the transmissions disequilibrium test (TDT). **Results:** In total, the TDT analysis showed significant linkages between type 1 diabetes and loci D6S1660 ($p=0,011$), HLA-DQB1 ($p<0,000001$) and D6S1671 ($p=0,033$), on chromosome 6 and D14S1051 ($p=0,034$) on chromosome 14. Interestingly, we found that only the transmission of HLA-DQB1 alleles was generally significant whereas the transmission from affected mothers or affected fathers as well as to affected daughters or sons was highly different. Analysing the transmission from mothers or fathers, additional markers on chromosomes 6 (D6S1609), 11 (D11S4094; D11S4116) and 14 (D14S1007) indicated significant linkage. However, most new linkages were observed in the transmission to affected daughters and to affected sons. **Conclusions:** This study indicates for the first time that the transmission from parents to affected children is not homogenous and seems to be dependent on gender. Moreover, the analysis may suggest that clustering type 1 diabetic patients by relatedness is a suitable approach for finding strong diabetes-susceptible non-HLA loci.

6 Der Einfluss des Stillverhaltens auf die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten-Phospholipidfraktionen bei Kindern von erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes (BABYDIÄT-Hochrisikollektiv)

Winkler C¹, Hummel S¹, Knopff A¹, Marienfeld S¹, Schoen S¹, Rahl M², Geppert J², Demmelmair H², Koletzko B², Ziegler AG¹

¹Institut für Diabetesforschung, Immunologie und Prävention, München, Germany, ²Dr. von Haunersches Kinderspital, Stoffwechselkrankheiten und Ernährung, München, Germany

Einleitung: Die Bedeutung der langkettigen n-3 Fettsäuren (FS) Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) zur Prävention des Typ 1 Diabetes (T1D) wird diskutiert. Frühere Studien zur Fettsäurezusammensetzung (FSZ) der Erythrozytenmembran von Säuglingen zeigten, dass diese vom Stillverhalten abhängig ist. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss des Stillens von Müttern mit und ohne T1D Diabetes innerhalb des BABYDIÄT-Hochrisikollektivs auf die FSZ der Erythrozytenmembran zu untersuchen. **Methodik:** Die BABYDIÄT-Studie ist eine prospektive Studie von Geburt an. Kinder < 3 Monaten mit einem erstgradigen Verwandten mit T1D und T1D-assoziiertem HLA-Risikogenotyp werden eingeschlossen. Im Alter von 3, 12, 24 und 36 Monaten werden Blutproben zur Bestimmung der FSZ der Erythrozytenmembran gesammelt und als Phosphatidylcholin- und Phosphatidylethanolaminfraktionen (PC, PE) erfasst. **Ergebnisse:** Von 48 Kindern liegt bisher jeweils eine Blutprobe zur Analyse im Alter von 3 Monaten vor (23 Kinder von Müttern mit T1D, 16 Kinder von Vätern mit T1D, 9 Kinder mit Geschwisterkindern mit T1D). 27 dieser Kinder wurden in den ersten 3 Monaten ausschließlich gestillt und 21 Kinder erhielten nur Formu-

lanahrung oder wurden noch zusätzlich gestillt. Es ergab sich kein Unterschied in der FSZ zwischen Kindern, die von Müttern mit oder ohne T1D gestillt wurden. Die prozentualen Anteile der folgenden langkettigen FS lagen bei den Kindern, die ausschließlich gestillt wurden signifikant höher als in der anderen Gruppe: DHA (PE $p < 0,001$; PC $p = 0,006$), EPA (PE $p = 0,001$; PC $p = 0,004$), Arachidonsäure (PE $p = 0,032$; PC $p = 0,001$). Kinder, die nicht ausschließlich gestillt wurden, besaßen signifikant höhere prozentuale Anteile von Linolsäure (PE $p = 0,001$; PC $p = 0,05$), α -Linolensäure (PE und PC $p < 0,001$) und Ölsäure (PE $p < 0,001$; PC $p = 0,002$). **Schlussfolgerung:** Die dargestellten Ergebnisse bestätigen, dass Muttermilch eine ausgezeichnete Quelle zur Bereitstellung von den eventuellen T1D relevanten DHA und EPA ist. Auch von Müttern mit T1D gestillte Kinder hatten eine ausreichende Versorgung.

Therapie Typ-1-Diabetes

7

Verbesserte Stoffwechsellage bei Patienten mit Typ-1-Diabetes unter kontinuierlichem Real-time Glukosemonitoring: die GuardControl Studie

Deiss D¹, Bolinder J², Riveline JP³, Battelino T⁴, Bosi E⁵, Tubiana-Rufi N⁶, Kerr D⁷, Kordonouri O¹, Höffe J¹, Phillip M⁸, für die GuardControl Study Group

¹Universitäts-Kinderklinik, Charité, Humboldt-Universität, Berlin, Germany, ²Karolinska University Hospital Huddinge, Huddinge, Sweden, ³Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes, France, ⁴University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia, ⁵San Raffaele Vita-Salute University Hospital, Milano, Italy, ⁶Centre Hospitalier Robert Debré AP-HP, Paris, France, ⁷Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth, United Kingdom, ⁸Schneider Children Center, Petah Tikva, Israel

Einleitung und Ziele: Die Anzahl der Blutzuckermessungen korreliert mit der Qualität der Stoffwechsellage bei Patienten mit Typ-1 Diabetes. In dieser Studie wurde erstmals der Einfluss eines kontinuierlichen Glukosemonitoringsystems (Guardian[®]RT, Medtronic Minimed) mit Real-time Glukosewerten und -Alarmen auf die Stoffwechselkontrolle bei Patienten mit Typ-1 Diabetes im Vergleich zu konventionellen kapillären Blutzuckermessungen (BZ) untersucht. **Methodik:** Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie wurde bei 162 Patienten (mittleres Alter 19,0, Bereich 8,0–59,6 Jahre) mit intensiver Insulintherapie (78 CSII, 84 ICT) und unbefriedigender metabolischer Kontrolle (HbA1c³ 8,1%) durchgeführt. Die Patienten benutzten über 3 Monate entweder den Guardian[®]RT kontinuierlich (Gruppe 1), zweiwöchentlich (Gruppe 2) oder führten kapilläre BZ-Messungen durch (Kontrollgruppe). Als primärer Endpunkt wurden HbA1c, desweiteren Fructosamin, mittlere Glukosekonzentration/ 24 Stunden (AV/24h), Anzahl der Glukoseexkursionen, Dauer und area under the curve (AUC) > 180 mg/dl und < 70 mg/dl untersucht. **Ergebnisse:** Der HbA1c verbesserte sich signifikant in Gruppe 1 um $1,0 \pm 1,1\%$ im Vergleich zu $0,4 \pm 1,0\%$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,003$). Fructosamin verbesserte sich ebenfalls signifikant in Gruppe 1 verglichen zur Kontrollgruppe ($p = 0,003$). Es zeigte sich ausserdem eine grenzwertige Abnahme der AV/24h, AUC und Dauer > 180 mg/dl in beiden Guardiangruppen im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Gleichzeitig kam es unter Guardiananwendung zu keinem Anstieg der Hyperglykämie-Parameter (Anzahl, Dauer und AUC < 70 mg/dl). **Schlussfolgerung:** Unter kontinuierlichem Real-time Glukosemonitoring über 3 Monate verbessert sich die Stoffwechsellage bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ohne Zunahme von Hypoglykämien.

8

Dosis-Wirkungs Beziehung von Insulinglulisin bei Patienten mit Typ 1 Diabetes

Becker RH¹, Frick AD¹, Heinemann L², Nosek L², Rave K²
¹Sanofi-Aventis, Frankfurt/Main, Germany, ²Profil Institut für Stoffwechselforschung, Neuss, Germany

Einleitung: Die Dosis-Wirkungs Beziehung schnellwirksamer Insulin-Analoga wurde bei Patienten mit Typ 1 Diabetes bislang nicht systematisch mit der von Normalinsulin verglichen. **Methodik:** In einer randomisierten, cross-over, euglykämischen Glukose-Clamp Studie mit 18 Typ 1 Diabetikern wurde die systemische Insulinexposition und die metabolische Wirkung von 0,075, 0,15 und 0,3 U/kg Körpergewicht subkutan injiziertem Insulinglulisin (GLU) im Vergleich zu Normalinsulin (NI) untersucht. Bioäquivalenz-Kriterien mit 0,15 U/kg als Referenz-Dosis dienten zur Prüfung auf Dosis-Proportionalität. **Ergebnisse:** Die Insulin-Gesamtexposition (INS-AUC_{total}) (5341, 11196, 24891 vs. 5969, 10608, 21226 μ U min/mL; geometrische Mittelwerte für 0,075, 0,15 und 0,3 U/kg GLU vs. NI) und die metabolische Gesamtwirkung (GIR-AUC_{total}) (506, 1040, 1511 vs. 397, 1115, 1605 mg/kg) waren für alle Dosen von GLU und NI vergleichbar. GLU wurde jedoch im Vergleich zu NI doppelt so schnell absorbiert (INS-t_{max}) (47, 57, 72 vs. 82, 104, 119 min; $p < 0,05$) und hatte während der ersten Stunden nach der Injektion eine größere metabolische Wirkung (GIR-AUC_{0-2h}) (306, 486, 496 vs. 112, 221, 288 mg/kg; $p < 0,05$). Ein dosis-abhängiger proportionaler Anstieg von INS-AUC_{total} und der maximalen Insulinkonzentration (C_{max}) bestand im gesamten Dosierungsbereich sowohl für GLU als auch für NI. Die metabolische Gesamtwirkung war nur von 0,075 bis 0,15 U/kg für GLU proportional. Eine individuelle Dosis-Separation bestand für GLU und für NI bezüglich INS-AUC_{total}, C_{max} sowie GIR-AUC_{total}, jedoch nicht in Bezug auf GIR-AUC_{0-2h}. INS-t_{90%} und GIR-t_{90%} war für GLU ~ 120 min kürzer als für NI. **Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes besteht für GLU ebenso wie für NI eine Dosis-Proportionalität bezüglich der Insulinexposition von 0,075 bis 0,3 U/kg, die aber nur für GLU mit einer dosis-proportionalen metabolischen Wirkung von 0,075 bis 0,15 U/kg einhergeht.

9

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Insulinglulisin im Vergleich zu Insulinlispro und Normalinsulin bei Japanern und Kaukasern

Rave K¹, Nosek L¹, Heinemann L¹, Frick AD², Becker RH²
¹Profil Institut für Stoffwechselforschung, Neuss, Germany, ²Sanofi-Aventis, Frankfurt/Main, Germany

Einleitung: Insulinglulisin (GLU) ist ein neues, schnellwirkendes Insulin-Analogon. In einer randomisierten, doppel-blinden, cross-over, euglykämischen Glukose-Clamp Studie verglichen wir die pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Eigenschaften von GLU mit Insulinlispro (IL) und Normalinsulin (NI). **Methodik:** Männliche Japaner (n=12; Alter 30 \pm 4 Jahre; BMI 21,7 \pm 2,1 kg/m²; Gewicht 66 \pm 9 kg; Mittelwert \pm SD) und Kaukasier mit entsprechendem BMI (n=12; Alter 26 \pm 4 Jahre; BMI 21,6 \pm 1,8 kg/m²; Gewicht 71 \pm 8 kg) wurden untersucht. Jeder Proband erhielt eine subkutane Injektion von 0,2 U/kg GLU, IL und NI in Nähe des Nabels in den Oberbauch in vorgegebener Reihenfolge. **Ergebnisse:** Bei Japanern wie auch bei Kaukasern war die Insulinmaximalkonzentration (INS_{max}: 134, 128, 68 vs. 112, 103, 57 μ U/mL; GLU, IL, NI für Japaner vs. Kaukasier) für GLU und IL höher als für NI, wogegen die Zeit zur Insulinmaximalkonzentration (INS-t_{max}: 50, 44, 87 vs. 62, 49, 115 min) und die Zeit bis zur Maximalwirkung (GIR-t_{max}: 120, 100, 204 vs. 138, 111, 197 min) für GLU und IL kürzer war als für NI. In beiden ethnischen Gruppen war die frühe Wirkung (AUC-GIR_{0-2h}) für GLU und IL größer als für NI. Bei japanischen Probanden fand sich ein Trend in Richtung kürzerer Zeiten bis zur Insulinmaximalkonzentration sowie der Maximalwirkung (außer bei NI) und zu höheren Insulinmaximalkonzentrationen, Maximal-

wirkung, früherer Wirkung und Gesamtwirkung als bei Kaukasiern. **Schlussfolgerung:** Bei Japanern bestand für alle drei Insulinprodukte ein Trend zu schnellerem Wirkbeginn und größerer Wirkung im Vergleich zu Kaukasiern mit gleichem BMI aber höherem Körpergewicht. GLU und IL zeigten schnellere PK- und PD-Profile als NI, sowohl bei schlanken Kaukasiern als auch bei schlanken Japanern.

10

Unterschiedliche Effekte von Insulin aspart und Humaninsulin auf Körperzusammensetzung und Gedächtnisfunktion beim Menschen

Kern W¹, Benedict C², Born J², Fehm HL¹, Hallschmid M²

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Med. Klinik I, Lübeck, Germany,

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck, Germany

Einleitung: In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Insulin nach intranasaler (i.n.) Gabe direkt unter Umgehung des Blutweges in den Liquor gelangt. Subchronische i.n. Gabe von Humaninsulin über 8 Wochen führte bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Abnahme der Körperfettmasse und einer Verbesserung der Gedächtnisfunktion. Insulin aspart (IA) zerfällt schneller in Monomere als Humaninsulin (HI) und könnte somit leichter ins Gehirn gelangen. **Ziele:** Der Vergleich der Effekte i.n. Gabe von HI und IA über 8 Wochen auf Körperzusammensetzung und Gedächtnisfunktion gesunder Probanden. **Methodik:** Nach einer Baseline Phase von 2 Wochen erhielten 36 gesunde, normalgewichtige Probanden doppelblind über 8 Wochen entweder Placebo, HI oder IA (jeweils 4 x 40 IE/d) i.n. verabreicht. Am Ende der Baselinephase und der Behandlungsphase wurde die Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanz und das deklarative Gedächtnis mittels Wordlisten untersucht. **Ergebnis:** Die Blutzuckerspiegel unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsbedingungen. Im Vergleich zur Placebobedingung hatten die Probanden nach Gabe von HI 1.4 ± 0.58 kg (p < 0.05) und nach IA 2.7 ± 0.69 kg (p < 0.002) ihrer Körperfettmasse verloren (HI vs. IA, p < 0.08). Die Leptinspiegel fielen im Vergleich zu Placebo nach HI um 0.89 ng/ml (p < 0.05) nach IA um 1.28 ng/ml (p < 0.007) (HI vs. IA, n.s.). Im Vergleich zu Placebo (erinnerte Worte: 1.83 ± 0.75) verbesserte sich das deklarative Gedächtnis nach HI (5.17 ± 1.56, p < 0.05) und IA (8.35 ± 1.09, p < 0.008). Der Effekt von IA war dabei signifikant stärker als der von HI (HI vs. IA, p < 0.03). **Schlussfolgerung:** Diese Ergebnisse zeigen einen direkten Effekt von i.n. Insulin auf die Gehirnfunktion beim Menschen in Form einer Abnahme der Körperfettmasse und einer Verbesserung der Gedächtnisfunktion. Sie geben den ersten Hinweis, dass IA stärkere Effekte auf diese Gehirnfunktionen ausübt als HI. Dieser unterschiedlich starke Effekt von HI und IA könnte zu der geringeren Gewichtszunahme unter IA im Vergleich zu HI beitragen, der in klinischen Studien beobachtet wurde.

11

Der Einfluss des Alters bei CSII-Einstellung auf den Therapieerfolg

Reichel A¹, Rietzsch H¹, Schulze J¹, Bornstein SR¹

¹Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Dresden, Germany

Einleitung: Hinsichtlich der Neueinstellung älterer Typ-1-Diabetiker auf CSII ist eine empirisch begründete Zurückhaltung zu beobachten. **Ziele:** Beeinflusst das Alter von Typ-1-Diabetikern das Therapieergebnis? Existiert für die Umstellung eine Altersobergrenze? Ist der höhere Aufwand bei älteren Patienten gerechtfertigt? Gibt es ein höheres Gefährdungspotential für diese Altersgruppe durch die CSII? **Methodik:** Alle innerhalb von 4 Jahren stationär auf CSII umgestellten und in der Klinikambulanz kontinuierlich betreuten Typ-1-Diabetiker wurden nach 12 Wochen (n = 108) und 1 Jahr (n = 93) nachuntersucht. Das Gesamtkollektiv wurde nach dem Einstellungsalter in Dezennien unterteilt, Glykämie und Hypoglykämien erfasst

und statistisch ausgewertet (t-Test für abh. und unabh. Stichproben, bivariate Korrelation nach Pearson). **Ergebnis:** Der HbA1c (%) der Gesamtkohorte verbesserte sich gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen (8,35 ± 1,40 vs. 7,19 ± 0,85) und 1 Jahr (8,25 ± 1,44 vs. 7,30 ± 1,44; beides p < 0,001) signifikant. In allen einzelnen Altersgruppen gab es ebenfalls Verbesserungen (jeweils 12 Wochen bzw. 1 Jahr): bis 20. Lebensjahr: 8,84 ± 1,48 vs. 7,23 ± 0,76 bzw. 8,51 ± 1,66 vs. 6,87 ± 1,03; 21 – 30. LJ: 8,23 ± 1,58 vs. 7,24 ± 1,15 bzw. 7,99 ± 1,58 vs. 7,17 ± 1,55; 31 – 40. LJ: 8,40 ± 1,62 vs. 7,08 ± 1,02 bzw. 8,40 ± 1,56 vs. 7,48 ± 1,18; 41 – 50. LJ: 8,4 ± 1,25 vs. 7,27 ± 0,39 bzw. 8,59 ± 1,23 vs. 7,51 ± 0,98; 51 – 60. LJ: 7,76 ± 0,54 vs. 7,12 ± 0,66 bzw. 7,68 ± 0,62 vs. 7,28 ± 0,66 und > 60. LJ: 8,98 ± 1,45 vs. 7,12 ± 0,67 (alles p < 0,05) bzw. 8,98 ± 1,45 vs. 7,00 ± 0,90 (n.s.). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Die Hypoglykämiefrequenz pro Pat. in der Gesamtkohorte betrug 2,32 bzw. 1,94 leichte Hypoglykämien/Woche und 0,02 bzw. 0,04 schwere Ereignisse/Quartal (jeweils 12 Wo. und 1 Jahr) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen. **Schlussfolgerungen:** Wir fanden keinen Einfluss des Alters bei CSII-Einstellung auf den Therapieerfolg. Auch älteren Patienten sollte diese Therapieform unter Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen neu angeboten werden.

12

Langzeit-Erfahrungen zur Insulinpumpentherapie bei 249 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes eines pädiatrisch-diabetologischen Zentrums

von Schütz W¹, Datz N¹, Marquardt E¹, Glinda S¹, Nestoris C¹, Lange K², Kordonouri O¹, Danne T¹

¹Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Germany, ²Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Hintergrund: Die Insulinpumpentherapie wurde in den letzten Jahren als mögliche Behandlungsform des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen immer mehr akzeptiert. Ziel der Studie war eine Auswertung der Langzeiterfahrungen über 5 Jahre in einem großen pädiatrischen Zentrum mit einheitlichem Behandlungskonzept. **Methodik:** Zwischen 2001 und 2005 wurde eine Insulinpumpentherapie (CSII) bei 249 Kindern und Jugendlichen (49 % Knaben) mit Typ 1 Diabetes (T1D) begonnen. Bei Beginn der Pumpentherapie betrug das mediane Alter 11 Jahre (Bereich 0 – 20 Jahre) und die T1D-Dauer 3 Jahre (0 – 17). Die Therapieumstellung und -schulung erfolgte unter stationären Bedingungen mit einer mittleren Liegedauer von 4,8 Tagen. HbA1c wurde mittels DCA2000 (Fa. Bayer Diagnostics) bestimmt. **Ergebnisse:** Die mittlere Follow-up-Dauer unserer Untersuchung betrug 1,4 Jahre (0,1 – 4,6 Jahre). Nur 6 von 249 Patienten beendeten in der Zwischenzeit die CSII. Im Gesamtkollektiv war der HbA1c vor CSII Beginn 7,4 % (5,4 – 14,0 %), nach 6 Monaten 7,5 % (5,4 – 14,0 %) und bei der letzten ambulanten Vorstellung 7,5 % (5,1 – 11,8 %). Patienten mit ungünstiger Stoffwechsellage (HbA1c > 7,5 %) vor CSII-Beginn (Median 8,3 % (7,6 – 14,0 %)) verbesserten sich nach 6 Monaten auf 7,9 % (6,5 – 14,0 %) und waren auch bei der letzten Vorstellung immer noch signifikant besser als bei Beginn (8,1 % (5,8 – 11,8 %)) p < 0,001; Friedmann-Test). Die Gewichtsentwicklung im Gesamtkollektiv mit CSII blieb stabil (Body Mass Index-SDS vorher: 0,64 ± 0,80; letzte Vorstellung: 0,69 ± 1,9). **Schlussfolgerung:** Pädiatrische Patienten mit CSII bleiben langfristig bei dieser Therapieform. Ein schlechter HbA1c ist keine Kontraindikation für eine CSII im Kindesalter. Die Insulinpumpentherapie ist eine wichtige Alternative zur intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) und hat kein vermehrtes Übergewichtsrisiko. Die Entscheidung für eine CSII sollte immer individuell nach Abklärung der Therapieziele gemeinsam mit dem Patienten und seinen Eltern getroffen werden.

13

Epidemiology of periodontal disease in type 1 diabetes mellitus

Krohn U¹, Völzke H², Schwahn C², Spilcke-Liss E¹, Lerch M¹, Kerner W³, Kocher T⁴, Wallaschofski H¹

¹University of Greifswald, Department of Gastroenterology, Endocrinology and Nutrition, Greifswald, Germany, ²University of Greifswald, Institute of Epidemiology and Social Medicine, Greifswald, Germany, ³Clinic for diabetes and metabolic diseases, Karlsburg, Germany, ⁴University of Greifswald, Department of Periodontology, Greifswald, Germany

Objective: Current studies regarding the relation between type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease have not shown a consistent association between both conditions. It has been speculated that the presence of periodontal disease is associated with an increased incidence and severity of diabetic complications. The aim of the study was to compare the prevalence of periodontal disease in type 1 diabetes with the general adult population. Research Design and **Methods:** A total number of 2746 individuals of a cross-sectional survey aged 20 to 59 years without diabetes and 190 patients with type 1 diabetes with residency in the northeast of Germany were included in the analysis. Periodontitis was measured by attachment loss and probing depth. Multivariable analyses were performed to test the independent associations between periodontal disease and type 1 diabetes. **Results:** Patients with type 1 diabetes showed significant more plaque than background population (65% vs. 45%; $p < 0.05$). We detected an association between type 1 diabetes and an attachment loss > 4 mm (OR: 2; CI 1.29, 3.15; $p < 0.05$) characterising long-term periodontal disease. However, we detected no association between type 1 diabetes and probing depth or number of teeth. **Conclusion:** Type 1 diabetes is a risk factor for periodontal disease with increased attachment loss, demonstrating a serious health problem in this population.

14

Chemokine und Inzidenz von Typ 2 Diabetes und Herzinfarkten: Ergebnisse der MONICA/KORA Augsburg-Studie, 1984–2002

Herder C¹, Baumert J², Thorand B², Martin S¹, Löwel H², Meisinger C², Illig T², Kolb H¹, Koenig W³

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf, Germany, ²GSF, Institut für Epidemiologie, Neuherberg, Germany, ³Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin II – Kardiologie, Ulm, Germany

Einleitung: Die Chemokine MCP-1/CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1), IL-8/CXCL8 (interleukin-8) und IP-10/CXCL10 (interferon- γ -inducible protein-10) werden von Fettzellen exprimiert und freigesetzt. Es gibt Hinweise aus präklinischen und klinischen Studien, dass diese drei Immunmediatoren an der Leukozyteneinwanderung ins Fettgewebe sowie an der Entstehung von Typ 2 Diabetes (T2D) sowie kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt sein könnten. **Ziele:** Untersuchung der Rolle von MCP-1, IL-8 und IP-10 in der Prädiktion von T2D und Herzinfarkten. **Methodik:** Die Serumspiegel der Chemokine wurden zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung in einer Fall-Kohorten-Studie mit einem Luminex-Assay bestimmt. Die Analyse basiert auf Daten von 526 Personen mit und 1695 Personen ohne inzidentem T2D bzw. 381 Personen mit und 1977 Personen ohne inzidentem Herzinfarkt, die an der prospektiven, populationsbasierten MONICA/KORA Augsburg-Studie (1984–2002) teilgenommen haben. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 11 Jahre. **Ergebnis:** Zu Studienbeginn waren die Serumkonzentrationen von MCP-1, IL-8 und IP-10 bei den Personen mit inzidentem T2D oder inzidentem Herzinfarkt signifikant höher als in den Personen, die im Studienverlauf keine dieser Erkrankungen bekamen ($P \leq 0,001$ für alle Chemokine). Nach multivariabler

Adjustierung hatten Personen mit Serumkonzentrationen aller drei Chemokine über dem jeweiligen Median (im Vergleich zu Personen mit allen Konzentrationen \leq Median) ein signifikant erhöhtes T2D-Risiko mit einer Hazard Ratio (95% CI) von 1,79 (1,18–2,72), während das Herzinfarktrisiko nicht signifikant erhöht war (HR 1,32 (0,88–2,00)). **Schlussfolgerung:** Erhöhte Serumspiegel der Chemokine MCP-1, IL-8 und IP-10 gehen der Manifestation von Typ 2 Diabetes und Herzinfarkt voraus. Diese Assoziationen sind bei T2D stärker als bei Herzinfarkt ausgeprägt.

15

Drastische Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei älteren Diabetikern mit arterieller Verschlusskrankheit: 3-Jahres-Ergebnisse der getABI Studie

Diehm C¹, Darius H², Pittrow D³, Allenberg JR⁴, Haberl R⁵, Mahn M⁶, Tepohl G⁷, Dasch B⁸, Trampisch HJ⁸, getABI Study Group
¹Klinikum, Karlsbad-Langensteinbach, Germany, ²I. Med. Klinik Vivantes Klinikum, Berlin-Neukölln, Germany, ³Inst. für Klinische Pharmakologie, Dresden, Germany, ⁴Abt. für Gefäßchirurgie, Univ., Heidelberg, Germany, ⁵Klinikum Harlaching, Abt. für Neurologie, München, Germany, ⁶Med. Abteilung, Sanofi-Aventis, Berlin, Germany, ⁷Internist/Angiologie, München, Germany, ⁸Med. Inf., Biometrie und Epidem., Univ., Bochum, Germany

Die Mortalität jeglicher Ursache bzw. durch kardialen Tod ist bei älteren Diabetikern mit/ohne periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) im Vergleich zu Nichtdiabetikern nicht bekannt. 344 Allgemeinärzte untersuchten 6880 unselektierte Patienten ≥ 65 Jahre in der prospektiven, nicht-interventionellen "German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index (getABI)". PAVK wurde definiert als Ankle-Brachial Index (ABI) $< 0,9$ bzw. periphere Revaskularisation/Amputation wegen PAVK. Diabetes wurde definiert durch die klinische Diagnose des Hausarztes und/oder HbA1c $> 6,5\%$ und/oder Einnahme von oralen Antidiabetika bzw. Insulin. Überlebenszeitanalysen wurden mithilfe des Cox-Proportional Hazard Modells durchgeführt und multivariat adjustierte Hazard Rate Ratios (HRR, 95% Konfidenzintervall) ermittelt. Die Beobachtungszeit für die Gesamtkohorte betrug > 20.000 Personenjahre (PJ). 1762 Studienpatienten (25,6%) wurden als Diabetiker klassifiziert: mittleres Alter $72,5 \pm 5,5$ Jahre, 51,5% Frauen; mittleres HbA1c $6,7 (\pm 1,2)\%$. Bei Diabetikern war die Mortalitätsrate im Vergleich zu Nicht-Diabetikern verdoppelt (29,7 vs. 15,0 pro 1000 PJ; HRR: 1,8; 1,5–2,2). Diabetiker mit PAVK ($n=455$) hatten gegenüber Diabetikern ohne PAVK ($n=1276$) ein doppeltes Sterberisiko (55,3 vs. 21,2 pro 1000 PJ; HRR: 2,1; 1,5–2,9), bzw. ein verdreifachtes Risiko für kardiovaskulären Tod (25,3 vs. 7,0 pro 1000 PJ; HRR: 3,0; 1,8–5,2). Das gemeinsame Vorkommen von Diabetes und PAVK erhöhte das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Personen ohne beide Erkrankungen ($n=4266$) ebenfalls um das dreifache (55,3 vs. 12,9 pro 1000 PJ; HRR: 3,2; 2,3–4,2), und das Risiko von kardiovaskulärem Tod um das fünffache (25,3 vs. 2,9 pro 1000 PJ; HRR: 4,9; 3,0–8,1). Es fand sich eine klare reziproke Assoziation zwischen abnehmendem ABI und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität. Ältere Diabetiker sind bei Vorliegen einer PAVK einem deutlich erhöhten Risiko für vorzeitiges Versterben, insbesondere durch kardiale Ereignisse, ausgesetzt und bedürfen einer intensiven Behandlung ihrer Risikofaktoren.

16

Insulinresistenz, β -Zelldysfunktion und kardiovaskuläres Risiko oral schlecht eingestellten Patienten mit Typ 2 Diabetes – Ergebnisse der SET2D-StudiePfützner A¹, Reimer T¹, Stridde E², Huppertz E³, von Törne I⁴, Forst T¹, Petrak F⁵¹IKFE Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany,²Pfizer, Karlsruhe, Germany, ³Sanofi-Aventis Deutschland, Berlin, Germany,⁴TNS Healthcare, München, Germany, ⁵Klinik für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Dortmund, Germany

Die vorliegende epidemiologische Querschnittsuntersuchung wurde durchgeführt, um die Prävalenz labormedizinischer Risikomarker bei oral schlecht eingestellten Patienten mit Typ 2 Diabetes zu erfassen. Bei 532 oral eingestellten Patienten (356 Männer, 176 Frauen, Alter (MW STD): 56 \pm 9 Jahre, Krankheitsdauer: 6,7 \pm 6,1 Jahre, BMI: 32,5 \pm 6,6 kg/m², HbA1c: 8,3 \pm 1,5%) wurden Nüchternbestimmungen für folgende Parameter durchgeführt: Insulin, Glukose, HbA1c, intakt Proinsulin, Adiponektin, hsCRP, Lipide und Homozystein. Des Weiteren wurde der Hochdruck gemessen und die Patienten füllten einen standardisierten Fragebogen hinsichtlich ihrer gesundheitlichen Daten aus. Ein Hochdruck fand sich bei 72% der Patienten (davon 81% behandelt). Die Einteilung der Patienten anhand des Schweregrades der β -Zelldysfunktion ergab dass 353 Patienten (66,1%) sich bereits im Stadium III (Insulinresistenz mit Proinsulinausschüttung, Krankheitsdauer: 5,8 \pm 4,9 Jahre) befanden. Sie zeigten eine signifikant schlechtere KHK-Risikomarkerkonstellation als die 179 Patienten in den früheren β -Zelldysfunktionsstadien I+II (keine erhöhte Proinsulinsekretion mit/ohne Insulinresistenz, Krankheitsdauer: 7,7 \pm 7,4 Jahre) mit hsCRP: 3,6 \pm 2,4 mg/l vs. 2,9 \pm 2,2 mg/l, Adiponektin: 8,1 \pm 5,6 mg/l vs. 11,4 \pm 7,5 mg/l, intakt Proinsulin: 28,5 \pm 19,2 pmol/l vs. 7,1 \pm 2,1 pmol/l, HOMA-Score: 6,6 \pm 4,6 vs. 2,6 \pm 1,6; HDL: 43 \pm 10 mg/dl vs. 48 \pm 13 mg/dl, Triglyzeride: 191 \pm 225 mg/dl vs. 274 \pm 207 mg/dl, Hochdruck: 144 \pm 18 mm Hg vs. 136 \pm 18 mm Hg; alle $p < 0,001$; HbA1c: 8,1 \pm 1,6 vs. 8,5 \pm 1,5% $p < 0,05$. Keine Unterschiede fanden sich beim Cholesterin und Homocystein. Alle Patienten, aber insbesondere die Gruppe mit höhergradiger β -Zelldysfunktion, zeigte eindeutige labormedizinische und klinische Zeichen für ein erhöhtes KHK-Risiko, die auf die Notwendigkeit intensiverer Therapiemaßnahmen inklusive der Insulintherapie hindeuten. Wie in anderen Studien waren sich diese Befunde unabhängig von der Diabetesdauer.

17

Wie ist die Behandlungsqualität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 im Akutkrankenhaus, der Rehaklinik und in der Schwerpunktpraxis?Müller N¹, Müller UA¹¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany

Einleitung: Die DDG hat gestufte Anerkennungsrichtlinien für Einrichtungen zur Versorgung von Personen mit Diabetes mellitus (DM) festgelegt. Außer dem Nachweis der Struktur und Prozessqualität wird ein Standarddatensatz patientenbezogener Qualitätsindikatoren erhoben. Die wichtigsten Indikatoren von Patienten mit DM Typ 1 (DM1) und 2 (DM2) werden auf den Versorgungsebenen Schwerpunktpraxis (SPP), Reha/Fachklinik (Reha) und Akutkrankenhaus (KH) dargestellt. **Methoden:** 119 Einrichtungen (26 SPP, 5 Reha, 87 KH) haben 2005 einen Antrag als Behandlungseinrichtung DDG Stufe 1 gestellt mit anonymisierten Daten (50 DM1 und 200 DM2 je Einrichtung) von 35.723 Patienten (5891 DM1; 29.693 DM2, 100 Pankreasdiabetes). Die HbA1c-Werte wurden DCCT adjustiert. **Ergebnisse:** Schwerpunktpraxis: DM1 (n=1664) Alter 43,7J, Diabetesdauer 15,7J, BMI 25,9 kg/m², HbA1c 7,22%; RR 124/74, schwere Hypoglykämie 0,06/Pat/J; schwere Ketoazidosen 0; DM2 (n=7779) Alter 64,3J, Diabetesdauer 9,9J, BMI 31,1, HbA1c 6,82%; RR 135/78; schwere Hypoglykämien 0,01; Komata mit Hospitalisation 0. Reha/Fachklinik DM1 (n=236) Alter 45,2J alt, Diabetesdauer 14,6J, BMI 25,3 kg/m², HbA1c 7,83%; RR 124/74; schwere Hypoglykämien 0,11;

schwere Ketoazidosen 0,4. DM2 (n=1334) Alter 58,4J, Diabetesdauer 9,1J, BMI 31,9 kg/m², HbA1c 7,07%; RR 129/76; schwere Hypoglykämien 0,02 pro Jahr; Komata mit Hospitalisation 0 Akutkrankenhaus: DM1 (n=3391) Alter 43,8J, Diabetesdauer 15,8J, BMI 25; HbA1c 8,23%; RR 126/76; schwere Hypoglykämie 0,31; Ketoazidose 0,12. DM2 Alter 67,5J alt, Diabetesdauer 10J, BMI 29,9 kg/m², HbA1c 7,68%; RR 136/78; schwere Hypoglykämie 0,07; und Komata mit Hospitalisation 0,01. **Schlussfolgerung:** Ein Vergleich der einzelnen Versorgungsebenen untereinander zeigt signifikante Unterschiede in allen erfassten Items. Patienten, welche in KH behandelt werden sind älter, haben eine schlechtere Stoffwechsellage und häufigere Akutkomplikationen, gefolgt von den Patienten der Rehakliniken. Patienten in SPP haben sehr gute HbA1c-Werte und kaum Akutkomplikationen.

18

Prävalenz der Retinopathie und Augenläsionen im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK 2002–2004Kloos C¹, Müller N¹, Tschauer T², Bertram B³, Müller UA⁴¹Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum, Jena, Germany, ²Deutsche BKK, Wolfsburg, Germany, ³Augenarztpraxis, Aachen, Germany, ⁴Klinik für

Innere Medizin III, Universitätsklinikum, Stoffwechselkrankheiten/Endokrinologie, Jena, Germany

Fragestellung: In Populationsstudien haben bei Diabetesmanifestation bereits bis zu 30% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine Retinopathie. Die Häufigkeit der Retinopathie in Deutschland soll bei den Versicherten der Deutschen BKK im Rahmen des Diabetes-TÜV festgestellt werden. **Methoden:** 351 Arztpraxen wurden von 2002–2004 durch den Augenarzt nach dem Bogen der Initiativgruppe zur Früherkennung der diabetischer Augenerkrankungen (Prof. Kroll, Marburg) erfasst. 6500 Erfassungsbögen liegen vor (mittleres Alter 65 \pm 12,3J, 48,5% weiblich, Diabetesdauer 10,2 \pm 9,0J, 10,3% Typ 1 Diabetes, 14,5% Mehrfacherfassung). **Ergebnisse:** 84,5% aller Untersuchten hatten keine Retinopathie. Die mittlere Diabetesdauer dieser Patienten war 9,8 Jahre. Bei 4,4% konnte kein Befund erhoben werden. 11,2% der Patienten hatten eine diabetische Retinopathie, meist Anfangsstadien (Retinopathie/Diabetesdauer: milde RD 8,8%/15,6J.; schwere nichtproliferative RD: 1,8%/18J.; proliferative RD: 0,6%/17,6J.). Eine Rubeosis iridis hatten 0,1%, ein Makulaödem 0,9%, eine Glaskörperblutung 0,3%, eine Traktionsamotio mit oder ohne Makulabeteiligung 0,1%, eine Katarakt oder einen Nachstar 25,7% eine Kunstlinse 8,3%. Indiziert wurde eine Fluoreszenzangiographie bei 0,7%, eine fokale Lasertherapie bei 0,1%, eine panretinale Laserkoagulation bei 1,3%, eine Kryokoagulation bei 0,1% und eine Vitrektomie bei 0,2%. **Schlussfolgerung:** Vollständigkeit und Dokumentation der Augenuntersuchung im Diabetes-TÜV der Deutschen BKK war sehr gut, eine Seitendifferenz der Befunde bestand nicht. Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie, auch nach langer Diabetesdauer, ist mit 11,2% gering und überwiegend leicht und niedriger als in USA (Wisconsin-Studie) oder Großbritannien (UKPDS) und vergleichbar mit populationsbezogenen Untersuchungen in Deutschland (Bertram 1997, Hesse 2001). Die Daten weisen auf eine gute Diabetesversorgung in Deutschland hin.

19

Das Auftreten von Hypoglykämien nach Magen-Bypass Operationen wird nicht durch eine Zunahme der B-Zell Masse verursachtMeier J¹, Butler A¹, Galasso R¹, Butler P¹¹Larry L. Hillblom Islet Research Center, UCLA School of Medicine, Los Angeles, United States of America

Einleitung: Magen-Bypass Operationen (MB-OPs) werden zunehmend zur Behandlung der schweren Adipositas eingesetzt. Kürzlich wurde das Auftreten hyperinsulinämischer Hypoglykämien bei 6 Patienten nach MB-OP beschrieben. Es wurde spekuliert, dass die

Hypoglykämien durch eine GLP-1 induzierte Zunahme der B-Zell Masse bedingt sein könnten. In der vorliegenden Studie wurden die Pankreata derselben 6 Patienten auf Veränderungen in B-Zell Masse, -Replikation und -Apoptose untersucht. **Methodik:** Pankreas-Schnitte der 6 Patienten mit Hypoglykämien nach MB-OP wurden mittels Immunhistochemie für Insulin, Replikation (Ki67), und Apoptose (aktivierte Caspase-3) angefärbt. Die relative B-Zell Fläche, die Frequenz von B-Zell Replikation und Apoptose, sowie der Kerndurchmesser wurden mittels morphometrischer Analysen quantifiziert und mit Pankreas-Proben (Autopsie-Präparate) von Kontrollpersonen verglichen. **Ergebnisse:** Die B-Zell-Fläche der Patienten mit Hypoglykämien nach MB-OP war vergleichbar mit der übergewichtiger Kontrollpersonen ($2.4 \pm 0.3\%$ vs. $2.7 \pm 0.4\%$; $p=0.7$). Weder bei den Patienten nach MB-OP, noch bei den Kontrollpersonen zeigte sich eine messbare Anzahl von B-Zell Replikationen. Es fanden sich keinerlei Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von B-Zellen in exokrinen Gängen zwischen den Gruppen ($p=0.19$). Die Apoptose-Frequenz in B-Zellen war in den Gruppen vergleichbar ($p=0.1$). Bei den Kontrollen zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Kerndurchmesser und BMI ($r^2=0.79$, $p<0.001$). Der Kerndurchmesser der Patienten nach MB-OP war höher als bei den Kontrollen ($p<0.001$), erschien jedoch angemessen für den BMI der Patienten vor der Magen-OP. **Schlussfolgerungen:** Das Auftreten hyperinsulinämischer Hypoglykämien nach Magen-Bypass OP wird nicht durch eine Zunahme der B-Zell Masse verursacht. Die Hypoglykämie dieser Patienten scheint eher durch eine mangelnde Reduktion der Insulinsekretion (inadäquat erhöhter Kerndurchmesser) nach dem rapiden Gewichtsverlust, evtl. in Kombination mit einer beschleunigten Magenentleerung, verursacht zu sein.

20

Autologous bone marrow transplantation for angiogenesis in critical limb ischemia and diabetic foot

Amann B¹, Lüdemann C¹, Schmidt-Lucke JA¹

¹Franziskus Krankenhaus, Angiologie/Diabetologie, Berlin, Germany

Objective: About 1/3 of limbs with critical limb ischemia (CLI) may not be candidates for percutaneous or surgical revascularisation. Amputation rates in these patients (pts) are high, and mortality approaches 25%. Because autologous bone marrow mononuclear cells (BMNC) are a potent source of angiogenic cyto- and chemokines and contain endothelial progenitor cells, BMNC-induced angiogenesis theoretically has advantages over angiogenic gene therapy or single growth factor transfer. We tested if autologous BMNC transplantation (aBMT) is useful for limb salvage in CLI. **Methods:** In 15 pts with CLI (8 with diabetic foot syndrome) who had failed all standard treatments, an aBMT in the ischemic leg was performed. Mean age of pts was 65 ± 13 (SD) yrs (39–85), m/f 10/5, 8/15 with diabetes, 10/15 with ulcers. In 12 patients, 450 ml of bone marrow blood were aspirated from both iliac crests, and the BMNC fraction was isolated via Ficoll®. In 3 pts, 120 ml BM were aspirated and separated with the Harvestech SmartPrep® centrifuge. The resulting BMNC-concentrate was injected deeply intramuscular at 40–50 sites into the ischemic leg and foot. Clinical and apparative parameters of perfusion were assessed longitudinally. **Results:** no serious procedure-related complications. Mean total number of reinjected BMNC was 0.7×10^9 ($0.13 - 2.6 \times 10^9$) cells. Mean follow up time 10 months (range 1–22). Limb salvage in 9/15 (60%) patients, 6/15 (40%) pts underwent major amputation, one death. Transcutaneous oxygen tension is the first perfusion parameter to rise. Pre-t. n = 15, 1 mo pt. n = 12, 2 mo pt. n = 11, 6 mo pt. n = 9. TcPO₂ pre 5 ± 7 mm Hg, 1 mo 17 ± 4 , 2 mo 28 ± 4 , 6 mo 44 ± 23 , $p < 0.03$. ABI pre 0.17 ± 0.1 , 1 mo 0.17 ± 0.1 , 2 mo 0.32 ± 0.16 mo 0.32 ± 0.1 , $p < 0.05$ (paired t-test). Analgesic intake at 1 month pt 70%, at 2 mo pt. to 30% of baseline. Granulation started in 5 patients about 6 weeks pt. Angiography 6 months pt showed increased collaterals in 3/8 pts. **Conclusion:** Angiogenesis induced by aBMT is secure and simple and may help to avoid amputations in CLI.

21

Erhöhte systolische Blutdruckwerte aber nicht ein atherogenes Lipidprofil erhöhen die Intima media Dicke (IMD) bei gut eingestellten Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus

Schwab KO¹, Schober E¹, Krebs A¹, Doerfer J¹, Hallermann K¹, Krause A¹, Zieger B¹, Winkler K², Schmidt-Trucksäss A²

¹Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universitätsklinik, Freiburg, Germany, ²TU München, Abteilung Sportmedizin, München, Germany

Eine DPV-Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren (kvR) bei einer repräsentativen Anzahl Typ 1diabetischer Kinder und Jugendlicher zeigte einerseits eine hohe Prävalenz kvR, jedoch eine erschreckend niedrige Behandlungsrate von erhöhten Blutdruck(RR)werten und der Dyslipidämie. Ziel der vorliegenden Studie war es, die kvR und Laborparameter zu identifizieren, die zu einer frühen Atherosklerosebildung im Sinne einer Intima-Media Verdickung führen können. **Methoden und Ergebnisse:** Wir untersuchten 94 Typ 1 Diabetiker (mittleres Alter 12 ± 4 Jahre, Diabetesdauer $4,9 \pm 3,7$ Jahre, HbA1c $8,28 \pm 2\%$) und 40 alters- und geschlechtsgemachte Kontrollen. Die mittlere carotis communis IMD wurde als Mittelwert der rechts- und linksseitigen Messungen ermittelt. Ein automatisches Konturerkennungsprogramm nahm in 3 Positionen jeweils 100 Messungen 1 cm unterhalb des Bulbus carotis vor, die Reproduzierbarkeit der Messungen ist sehr gut. Die mittlere IMD war bei Diabetikern gegenüber den Kontrollen signifikant ($p < 0,05$) erhöht. Wohingegen der diastolische RR und die Länge ebenso wie Homocystein, PAI-1, Fibrinogen und die E- und P-Selektine zwischen Diabetikern und Kontrollen nicht unterschiedlich waren, lagen hingegen die Werte von hochsensitivem (hs)CRP, L-Selektin, und von Willebrand Faktor bei Diabetikern signifikant höher als bei den Kontrollen, verblieben aber noch im Streubereich der Normalwerte. Im Gegensatz dazu war das Lipidprofil bei Diabetikern weniger atherogen als bei den Kontrollen. Die Diabetesdauer und der systolische Blutdruck korrelierten signifikant positiv mit der IMD und waren in der multiplen Regression die Faktoren, die die IMD am stärksten positiv beeinflussten. **Schlussfolgerungen:** Entzündungsparameter wie hsCRP und L-Selektin sowie Gefäßendothelfaktoren wie von Willebrandfaktor sind zwar bei Diabetikern signifikant erhöht, korrelieren aber mit der IMD nicht signifikant. Um den frühen Beginn einer Atherosklerose bei gut eingestellten Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes mellitus zu verhindern, sollte der Therapeut weniger auf die Lipidwerte als auf die systolischen Blutdruckwerte achten und ggf. eine frühzeitige anti-hypertensive Therapie anstreben.

22

Erhöhte Aortensteifigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

Heitmann A¹, Galler A², Kiess W², Siekmeyer W²

¹Park-Krankenhaus, Leipzig, Germany, ²Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Germany

Fragestellung: Atherosklerose ist eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Die Steifigkeit arterieller Gefäße ist ein Marker für atherosklerotische Veränderungen. Ziel der Studie war es, Gefäßwandbewegungen in der Aorta bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 ohne klinische Manifestationen makrovaskulärer Komplikationen zu untersuchen. **Methodik:** Bei 93 an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten und 85 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren wurden klinische Daten wie Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Diabetesdauer und bei den Patienten mit Diabetes laborchemische Parameter wie HbA1c und Serum-Cholesterin erhoben. Nach sonographischer Darstellung der Aorta abdominalis erfolgte die Bestimmung des systolischen und diastolischen Aortendurchmessers im M-Mode, simultan wurde der Blutdruck gemessen. Es wurden der Distensibility-Koeffizient, die arterielle Compliance

und der Steifigkeitsindex beta berechnet. **Ergebnisse:** Bei den Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus wurde ein signifikant niedriger Distensibility-Koeffizient ($p=0,025$) und ein signifikant höherer Index beta ($p=0,03$) in Abhängigkeit vom Alter festgestellt. Bei den männlichen Patienten mit Diabetes war beta signifikant höher ($p=0,023$) und der Distensibility-Koeffizient signifikant niedriger ($p=0,015$) als bei den weiblichen Patienten. In der Kontrollgruppe zeigte sich kein Geschlechterunterschied. Es stellte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Distensibility-Koeffizienten oder dem Index beta und der Diabetesdauer (Mittel 4,8 Jahre), dem HbA1c (Median 7,28%) oder dem Serum-Cholesterinspiegel (Median 4,5 mmol/l) dar. **Schlussfolgerung:** Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt sich eine erhöhte Aortensteifigkeit. Diese Ergebnisse bestätigen, dass atherosklerotische Veränderungen bereits im jungen Alter, bei kurzer Diabetesdauer und guter Stoffwechseleinstellung nachweisbar sind.

Insulinresistenz, Metabolisches Syndrom, Grundlagen

23

Regulation von Chemokinrezeptoren in Skelettmuskelzellen und deren Rolle bei der Insulinresistenz

Kaiser U¹, Sell H¹, Eckel J¹

¹Deutsches Diabetes Zentrum, Institut für Klin. Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

Einleitung: Adipozyten sezernieren eine Reihe von Chemokinen wie etwa MCP-1, die eine Insulinresistenz am Skelettmuskel auslösen. Allerdings ist die Expression der Chemokinrezeptoren in Skelettmuskelzellen und deren Regulation in Verbindung mit Insulinresistenz noch nicht untersucht worden. **Methoden:** Die Expression von Chemokinrezeptoren wurde mittels RT-PCR und Western-Blot in humanen Skelettmuskelzellen und Adipozyten analysiert. Skelettmuskelzellen wurden für 24h, 48h und 72h mit Glucose-Insulin (GI) bzw. TNF α behandelt um Insulinresistenz zu erzeugen. Zusätzlich wurden Skelettmuskelzellen über 24h und 48h mit TNF α behandelt und über Nacht mit MCP-1 bzw. adipozyten-konditioniertem Medium (KM) costimuliert. **Ergebnisse:** Skelettmuskelzellen exprimieren wie Adipozyten die Chemokinrezeptoren CCR1/2/4/5/10 und CXCR1/2. Die Expression von CCR2 ist in Skelettmuskelzellen signifikant zweifach höher als in Adipozyten. Eine Behandlung der Skelettmuskelzellen mit GI über 24h und mit TNF α über 72h führt zu einer Insulinresistenz auf Ebene der Akt und GSK3. Auch KM und MCP-1 führen zu einer Insulinresistenz, die durch TNF α jedoch nicht verstärkt werden kann. CCR2 wird durch TNF α (24h) und MCP-1 (48h) downreguliert und durch GI (24–72h) und TNF α (72h) verstärkt exprimiert. CCR4 ist bei Behandlung mit MCP-1 (48h) und TNF (72h) vermindert. MCP-1 (24–48h) und TNF α (48h) führen ebenso zu einer Downregulation von CCR10. **Zusammenfassung:** Skelettmuskelzellen exprimieren Chemokinrezeptoren, die für die Auslösung der Insulinresistenz im Skelettmuskel eine Rolle spielen könnten. CCR2 ist in Skelettmuskelzellen höher exprimiert als in Adipozyten und könnte die hohe Empfindlichkeit der Muskulatur gegenüber MCP-1 erklären. GI und TNF α könnten indirekt durch die Upregulation von CCR2 zur Chemokin-induzierten Insulinresistenz beitragen.

24

Rolle des peroxisomalen Stoffwechsels bei dem Metabolischen Syndrom

Lehr S¹, Hartwig S¹, Haak C¹, Müller H¹, Kotzka J¹, Müller-Wieland D¹

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

Einleitung: Die New Zealand obese (NZO) Maus ist ein geeignetes Modellsystem für das metabolische Syndrom des Menschen. Der

NZO Phänotyp besteht aus einer Kombination von Hyperphagie, Dyslipidämie, Bluthochdruck sowie verminderter Glukosetoleranz und Insulin-/Leptinresistenz. **Ziel:** Da die Peroxisomen eine zentrale Rolle für den zellulären Energie- und Fettstoffwechsel spielen, haben wir eine vergleichende Proteinpattern Analyse isolierter Peroxisomen der Leber durchgeführt. **Methodik:** Mithilfe einer Kombination aus differentieller/isopyknischer Zentrifugation wurden Peroxisomen zu >90% angereichert. Gehalt sowie Funktionalität der Peroxisomen wurden mittels Leitenzym Messungen, Western-Blot Analysen sowie mittels Elektronenmikroskopie überprüft. Die Proteine wurden mithilfe der two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE™)-Technik über einen pH-Bereich von 4–9 aufgetrennt. Anschließend wurden Genotyp-spezifische Veränderungen der Proteinspots analysiert und mittels MALDI-Massenspektrometrie identifiziert. **Ergebnisse:** Fast 400 Proteinspots zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Wildtyp- und NZO-Mäusen. 97 unterschiedliche Proteine wurden identifiziert, von denen der überwiegende Teil dem Lipid-Stoffwechsel/Transport sowie dem C1-Stoffwechsel zugeordnet werden konnten. Interessanterweise, zeigen drei verschiedene Lipasen/Carboxylesterasen (TGH, ES-x, PES-N) bei den NZO Mäusen einen dramatischen Anstieg in den Spotintensitäten zwischen Faktor 3 und 17. **Schlussfolgerungen:** Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese einer intrazellulären Lipidakkumulation als zentrales Phänomen des metabolischen Syndroms, bei der die Peroxisomen eine entscheidende Rolle spielen könnten.

25

Überexpression von Protein Kinase C beta im Skelettmuskel führt bei C57Bl/6 Mäusen zu Insulinresistenz

Hennige AM¹, Metzinger E¹, Lammers R¹, Schneider MA¹, Lehmann R¹, Häring HU¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin 4, Tübingen, Germany

Neueste Daten zeigen, dass Protein Kinase C beta (PKC beta) zur Entwicklung einer peripheren Insulinresistenz im Skelettmuskel beiträgt und mit der Insulinsignalkaskade interferiert. Um die Rolle von Protein Kinase C beta für die periphere Insulinresistenz näher zu charakterisieren, haben wir MLC-PKC beta transgene Mäuse generiert, die PKC beta selektiv im Skelettmuskel überexprimieren. Mithilfe von Glucose- und Insulintoleranztests, sowie Glucoseaufnahme-Studien und Western Blot Analysen konnten wir zeigen, dass PKC beta transgene Mäuse eine verschlechterte Insulinwirkung aufweisen. Dieser Unterschied wird im Alter von 12 Wochen signifikant. Die Überexpression von PKC beta führt zu erhöhten Nüchternblutglucosewerten (83 ± 5 vs. 64 ± 6 mg/dl) in Gegenwart von leichtem Übergewicht (28 g vs. 25 g in C57Bl/6 Wild-Typ Geschwistertieren). Darüber hinaus zeigen PKC beta transgene Mäuse im Alter von 6 Monaten eine eingeschränkte Glucosetoleranz gemessen mit einem intraperitonealen Glucosetoleranztest (120 min: 197 ± 10 vs. 112 ± 14 mg/dl, 2 g Glucose pro kg Körpergewicht) und eine verminderte Insulinempfindlichkeit im intraperitonealen Insulintoleranztest. Dies geht mit einer 60%igen Reduktion der 3H Deoxy-Glucoseaufnahme im Skelettmuskel einher und deutet darauf hin, dass PKC beta ein Negativregulator des Insulinsignals darstellt. Um die Rolle von PKC beta auf die Insulinsignalkaskade näher zu untersuchen, haben wir die Insulinrezeptor Tyrosinphosphorylierung und Serine 318 Phosphorylierung in Insulinrezeptorsubstrat 1 (Irs1) bestimmt. Dabei zeigt sich nach intravenöser Insulinstimulation eine 30%ige Reduktion der Insulinrezeptor Tyrosinphosphorylierung. Die Serine 318 Phosphorylierung in Irs1 ist bereits basal hochreguliert, was wiederum daraus hinweist, dass PKC beta mit der Insulinsignalkaskade auf Ebene des Insulinrezeptors und Irs1 interferiert. Zusammenfassend zeigen die Daten, dass Protein Kinase C beta an der Entwicklung einer peripheren Insulinresistenz im Skelettmuskel beteiligt ist, indem sie das Insulinsignal negativ beeinflusst.

Induktion von Angiotensin-like 4 durch nicht-veresterte Fettsäuren und den PPAR δ -Agonisten GW501516 in humanen Skelettmuskelzellen

Staiger H¹, Staiger K¹, Machicao F¹, Häring HU¹

¹Medizinische Klinik, Universität Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen, Germany

Fragestellung: Angiotensin-like 4 (ANGPTL4) ist ein Hormon der Leber und des Fettgewebes, welches für die Glucosehomöostase, den Lipidmetabolismus und die Insulinsensitivität von Bedeutung ist. Im Rahmen einer Genchip-Analyse konnten wir ANGPTL4 als Zielgen nicht-veresteter Fettsäuren in in vitro differenzierten humanen Skelettmuskelzellen (Myotuben) identifizieren. Ziel dieser Studie war es, diesen Befund weiter zu charakterisieren. **Methodik:** Hierzu wurden Myotuben mit ausgewählten Plasma-Fettsäuren und spezifischen Agonisten der PPAR-Kernrezeptoren behandelt. Die Expression von ANGPTL4-, CD36-, PDK4-, PPAR α -, PPAR γ - und PPAR δ -mRNA sowie der 28S-rRNA wurde mittels Real-time RT-PCR quantifiziert. **Ergebnisse:** Humane Myotuben exprimierten basal 20,9 ± 7,2fg ANGPTL4 mRNA/ μ g Total-RNA (Mittelwert ± SD). Humane Skelettmuskel- und Fettgewebsbiopsien wiesen vergleichbare Expressionsniveaus auf. Der ANGPTL4-mRNA-Gehalt der Myotuben nahm nach Behandlung mit Fettsäuren 10–50-fach zu ($p = 0,0008$, ANOVA; $p < 0,05$ für Palmitat, Stearat, Palmitoleat, Oleat und Linoleat, post hoc t-Test). Zudem aktivierten alle getesteten Fettsäuren PPAR δ , nicht aber PPAR α oder PPAR γ , wie anhand von PPAR-spezifischen Zielgenen (PDK4, CD36 und PPAR γ) gezeigt werden konnte. Übereinstimmend mit einer wichtigen Rolle der PPAR δ -Aktivierung bei der Induktion von ANGPTL4 erhöhte der PPAR δ -Agonist GW501516 die ANGPTL4-mRNA-Expression 17-fach ($p < 0,0001$, ANOVA; $p < 0,05$, post hoc t-Test). Durch Analyse der PPAR δ -mRNA-Expression nach Fettsäurebehandlung konnten wir schließlich eine Beteiligung der PPAR δ -Geninduktion bei dieser Fettsäurewirkung ausschließen. **Schlussfolgerungen:** ANGPTL4 wird von humanen Myotuben exprimiert und seine Expression wird durch Plasma-Fettsäuren und PPAR δ -Aktivierung induziert.

27

Hyperglukagonämie trägt zur Hyperglykämie bei nach Induktion der Adipositas und Insulinresistenz in Somatostatinrezeptor-Subtyp 2-defizienten Mäusen

Strowski M¹, Singh V¹, Zacharias S¹, Grötzinger C¹, Wiedenmann B¹, Plöckinger U¹

¹Charite, Campus Virchow, Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Germany

Somatostatin (SST) ist ein potenter Hemmer der Glukagon- und Insulinsekretion. Fünf pharmakologisch differenzierbare Somatostatinrezeptor-Subtypen (sst1–sst5) sind bekannt. Der sst2 wird auf pankreatischen A-Zellen exprimiert. Wir konnten kürzlich zeigen, dass sst2 die Suppression der Glukagonsekretion durch SST in vitro vermittelt. Die Bedeutung des sst2 für die Pathophysiologie der Adipositas und Insulinresistenz ist jedoch nicht bekannt. **Ziele:** Charakterisierung der Wirkung des sst2 auf die Glukosehomöostase in einem Mausmodell mit Diät-induzierter Adipositas und peripherer Insulinresistenz. **Methodik:** Sst2 defiziente Mäuse und entsprechende Kontrolltiere wurden zwecks Induktion einer Adipositas und Insulinresistenz 16 Wochen mit einer hochkalorischen Diät gefüttert. Die Auswirkungen des sst2 auf die Parameter der Glukosehomöostase wurden durch physiologische Tests charakterisiert. Hepatische Enzyme, die den Glykogenstoffwechsel regulieren, wurden mittels einer real-time PCR quantitativ gemessen. **Ergebnisse:** Trotz vergleichbarer Körpergewichte und Nahrungsaufnahme hatten sst2-defiziente Mäuse einen geringeren Anteil am viszeralen und braunen Fettgewebe im Vergleich zu nichtmutierten Tieren. Die Glukosekonzentration der sst2 defizienten Mäusen war höher und die Glukoseutilisation verzögert. Eine Hyperglukagonämie wurde bei sst2 defizienten Tieren beobachtet. Im Gegensatz zu Wildtyp

Tieren führte die exogene Glukose nicht zu einer Verminderung der Hyperglukagonämie in sst2-defizienten Tieren. Nach Applikation von SST zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Glukosekonzentration in den sst2-defizienten Tieren. In der Leber der sst2-defizienten Tiere wurden verminderte mRNA Spiegel von Glukokinase und erhöhte Glykogenphosphorylase gemessen, hinweisend auf eine verminderte Glykogensynthese und gesteigerten Glykogenabbau. **Schlussfolgerung:** Diese Studie zeigt erstmalig einen kausalen Zusammenhang zwischen sst2 und Glukosehomöostase und spricht für den Einsatz von sst2 selektiven Agonisten zur Therapie der Hyperglykämie beim Diabetes mellitus vom Typ 2.

28

Hyperplastische Inseln im Pankreas von Mäusen mit einer Fettleber

Knebel B¹, Haas J¹, Jacob S¹, Jeruschke K¹, Nitzgen U¹, Ramrath S¹, Vedyashkin J¹, Kotzka J¹, Müller-Wieland D¹

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

Einleitung: Eine steatosis hepatis ist sehr häufig mit einer Insulinresistenz und einem Typ-2-Diabetes assoziiert. **Ziel:** Es soll geklärt werden, ob eine primär induzierte Lipidakkumulation in der Leber einen Einfluss auf die Inselzell-Apparate des Pankreas haben kann. **Methodik:** Hierzu haben wir transgene Tiermodelle generiert, die den Lipidinduktor SREBP-1a unter der Kontrolle des Albuminpromoters selektiv in der Leber überexprimieren. Diese transgenen Tiere und C57Bl6 Mäuse wurden unter standardisierten, kontrollierten Bedingungen mit unlimitiertem Zugriff auf Wasser und Futter bis zum Alter von 6 Wochen, 24 Wochen und 48 Wochen gehalten. Nach der Sakrifizierung wurden Leber-, Muskel- sowie Pankreasproben entnommen und histopathologisch untersucht. Aus der Leber wurde zusätzlich RNA gewonnen und für eine komplette genomweite Expressionsanalyse verwendet (Mouse 430 2.0™). **Ergebnisse:** Die auffälligste Veränderung von SREBP-1a transgenen Mäusen gegenüber C57Bl6 Tieren ist eine Repression der hepatischen Expression von Genen des Metabolismus. Beispiele hierfür sind die Glycerophosphat-Dehydrogenase, die Glykogensynthase-Kinase 3 und Apolipoprotein B. Die histopathologischen Untersuchungen zeigen, dass die leberspezifische Expression von SREBP-1a nicht nur zu einer gesteigerten Lipidakkumulation in der Leber führt, sondern auch zu einer Hyperplasie der pankreatischen Inseln. Es ließen sich keine Immunzellen nachweisen und die Tiere hatten keinen manifesten Diabetes. Interessanterweise zeigten die Hormonfärbungen aber ein völliges Fehlen von Glukagon in den transgenen Mäusen. **Schlussfolgerung:** Diese Ergebnisse weisen u. a. auf eine bisher unbekannte hepato-insulinotrope Achse hin. Damit ist dieses von uns generierte Mausmodell hilfreich, neue Mechanismen der Pathogenese des metabolischen Syndroms und Typ-2-Diabetes zu identifizieren.

29

Usf1s1 C>T und usf1s2 G>A Upstream Transcription Factor-1 (USF-1) Gen Polymorphismen: Assoziation mit antilipolytischer Insulinsensitivität und Interaktion mit dem -514 C>T Polymorphismus der hepatischen Lipase auf das Leberfett

Kantartzis K¹, Machicao F¹, Machann J², Schick F², Fritsche A¹, Häring HU¹, Stefan N¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin IV, Endokrinologie, Stoffwechsel und Pathobiochemie, Tübingen, Germany, ²Universitätsklinikum Tübingen, Experimentelle Radiologie, Tübingen, Germany

Einleitung: Der Transkriptionsfaktor USF-1 ist an der Regulation verschiedener für den Stoffwechsel wichtigen Genen beteiligt. Im Fettgewebe reguliert er die Expression von Enzymen der Lipolyse und in der Leber die Expression der hepatischen Lipase (LIPC). Da die usf1s1 (rs3737787) C>T und usf1s2 (rs2073658) G>A Polymor-

phismen des USF-1 Genes mit einer erhöhten in vitro catecholamin-induzierten Lipolyse assoziiert sind, untersuchten wir, ob diese Polymorphismen einen Effekt auf die in vivo antilipolytische Wirkung des Insulins im Menschen haben. Weiterhin untersuchten wir den möglichen Einfluss der Polymorphismen auf die bekannte Assoziation des -514 C>T Polymorphismus des LIPC-Genes mit dem Leberfettgehalt. **Methoden:** Bei 407 nicht-diabetischen Probanden wurden die o.g. Polymorphismen, sowie deren Zusammenhang mit der antilipolytischen Insulinsensitivität, gemessen als Abfall der freien Fettsäurenkonzentration (FFS) während eines zweistündigen oralen Glukosetoleranztestes (OGTT), bestimmt. In 114 Probanden waren Daten über den -514 C>T Polymorphismus des LIPC-Genes und den Leberfettgehalt verfügbar. **Ergebnisse:** Bei den Trägern der seltenen Allele, T in usf1s1 und A in usf1s2, fielen die FFS während des OGTT stärker ab ($p=0,010$) und die 2 Stunden-FFS Konzentrationen waren signifikant niedriger ($p=0,006$) als bei homozygoten Trägern der häufigen Allele. Der Leberfettgehalt war nur bei den homozygoten Trägern für die häufigen Allele von usf1s1 und usf1s2, die gleichzeitig Träger des T Allels des -514C>T Polymorphismus des LIPC-Genes ($p=0,01$) waren, erhöht. **Schlussfolgerung:** Träger des T-Alleles in usf1s1 und A-Alleles in usf1s2 weisen eine erhöhte antilipolytische Insulinsensitivität auf. Weiterhin interagieren beide Polymorphismen mit dem -514C>T Polymorphismus des LIPC-Genes auf den Fettgehalt der Leber.

30

Primäre Fettleber geht einher mit Lipotoxizität in der Skelettmuskulatur

Hartwig S¹, Wallbrecht K¹, Lehr S¹, Haak C¹, Kotzka J¹, Müller-Wieland D¹
¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

Einleitung: Eine nicht-alkoholische Fettleber ist ein zentrales Phänomen des metabolischen Syndroms und des Typ-2-Diabetes. **Ziele:** Charakterisierung der Rolle einer primär entstandenen Fettleber für die ektope Lipidakkumulation und periphere Fettverteilung. **Methodik:** Für diese Untersuchungen wurde eine transgene Mauslinie (Alb-SREBP-1a) generiert, die unter Kontrolle des Albuminpromotors die N-terminale Domäne des Lipidinduktors SREBP-1a leberspezifisch überexprimiert. Diese Tiere und entsprechende Kontrolltiere (C57Bl6) wurden unter kontrollierten isokalorischen Bedingungen über 6 Monate gehalten und nach Tötung die Leber proteinchemisch sowie weitere Organe histopathologisch charakterisiert. **Ergebnisse:** Die Gewichtsentwicklung zeigte folgenden Verlauf: Das Ausgangsgewicht der transgenen Mäuse war im Vergleich zu den Kontrolltieren 10% geringer, hingegen war das Endgewicht nach 24 Wochen mit ca. 36 g 10% höher. Im Gegensatz dazu blieb die Futteraufnahme der transgenen Mäuse über den gesamten Zeitraum stabil und war aber 10% niedriger als die der Kontrollmäuse. Die viszerale Fettmenge war bei den transgenen Mäusen wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei den Kontrolltieren. Dies war verbunden mit einer histologisch nachgewiesenen ektope Lipidakkumulation in der Skelettmuskulatur und der Leber. In der Leber zeigte sich eine zentrilobuläre Lipidakkumulation. Die weitere proteinchemische Analytik der Mitochondrien und Peroxisomen zeigte, dass diese Fettleber wahrscheinlich Folge einer Hemmung kataboler Stoffwechselwege, wie z.B. der β -Oxidation, ist. **Schlussfolgerung:** Die primäre Induktion einer Fettleber durch gewebespezifisch Überexpression des Transkriptionsfaktors SREBP-1a führt zu einer ektope Lipidakkumulation in der Skelettmuskulatur und einer viszeralen Fettverteilung. Dies deutet daraufhin, dass eine Fettleber nicht nur Folge, sondern möglicherweise auch Ursache eines metabolischen Syndroms sein kann.

31

Orale Glukosegabe aktiviert Immungene in peripheren Leukozyten bei Hypertriglyzeridämie oder Insulinresistenz

Kempff K¹, Rose B¹, Herder C¹, Haastert B², Fusbahn-Laufenburg A³, Reifferscheid A³, Kolb H¹, Martin S¹

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf, Germany, ²Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany, ³Henkel KGaA, Werksärztlicher Dienst, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Die Definitionen des Metabolischen Syndroms (MetS) beruhen auf Kriterien wie Adipositas, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Bluthochdruck. Zudem ist das MetS auch mit einer chronischen, subklinischen Entzündung assoziiert. Es wird vermutet, dass persistente Hyperglykämie und Hypertriglyzeridämie (nüchtern wie auch postprandial) diese proinflammatorische Situation verstärken. Unklar ist, ob Glukosegabe bei MetS die Genexpression und systemische Aktivierung von Entzündungsparametern in peripheren Blutleukozyten erhöht und ob einzelne Faktoren des MetS mit einer solchen Reaktion assoziiert sind. **Methodik:** Mittels quantitativer RT-PCR wurde die Expression von Interzellulärem Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1), Tumor Nekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin 6 (IL-6) in peripheren Blutleukozyten normal glukosetoleranter Personen mit ($n=39$) oder ohne MetS ($n=35$) vor und 2 h nach einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) gemessen. **Ergebnisse:** Es zeigte sich, dass Glukose ausschließlich in der MetS Gruppe zu einer signifikant verstärkten Expression der drei proinflammatorischen Gene führte (Wilcoxon-Test). Die ICAM-1 Induktion war dabei mit erhöhten Triglyzeridspiegeln assoziiert, während IL-6 hauptsächlich bei Personen mit erhöhter Insulinresistenz induziert wurde. **Schlussfolgerung:** Es ist davon auszugehen, dass beim MetS Hypertriglyzeridämie und Insulinresistenz die periphere Entzündung fördern, indem sie Leukozyten zu verstärkter Expression proinflammatorischer Marker als Reaktion auf Glukosegabe anregen und damit das Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen.

32

Der pro-diabetische Transkriptionsfaktor Foxo1a reguliert den hepatischen Stoffwechsel durch differenzielle Genexpression

Manolopoulos K¹, Korsten P¹, Orth HM², Pazdzierny G¹, Roggenland D¹, Bornstein SR³, Klein HH¹, Barthel A¹

¹BG Kliniken Bergmannsheil, Medizinische Klinik I, Bochum, Germany, ²Institut für Pharmakologie und Toxikologie, RWTH, Aachen, Germany, ³Medizinische Klinik III, Universität Dresden, Carl Gustav Carus, Bochum, Germany

Nüchternhyperglycämie ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ein häufiges klinisches Symptom. Sie ist auf die vermehrte hepatische Glucoseproduktion infolge der Insulinresistenz zurückzuführen. Der Transkriptionsfaktor Foxo1a (auch genannt FKHR) ist ein zentraler Mediator der Stoffwechseleffekte des Insulins in der Leber und es ist bekannt, dass transgene Mäuse, die Foxo1a überexprimieren einen diabetischen, insulinresistenten Phänotyp zeigen. Foxo1a und die durch diesen Transkriptionsfaktor regulierten Prozesse werden deshalb als potenzielle Angriffspunkte für die Entwicklung neuartiger und spezifischer anti-diabetischer wirksamer Medikamente angesehen. Um Foxo1a-abhängig regulierte Stoffwechselfvorgänge der Leber zu charakterisieren und besser zu verstehen, haben wir ein konditionell aktivierbares Foxo1a-Konstrukt (Foxo-ER) entwickelt und mittels retroviralen Gentransfers in einer hoch differenzierten Insulin-sensitiven Hepatoma-Zelllinie stabil exprimiert. Anhand von Mikroarrays und real-time PCR wurde in diesem Zellsystem das Transkriptom analysiert und Gencluster identifiziert, deren Expression durch Foxo1a reguliert werden. Dabei hat sich gezeigt, dass Foxo1a nicht nur eine wichtige Rolle bei der Regulation von Genen des hepatischen Glucosestoffwechsels spielt, sondern auch bei der Regulation von Genen des Lipidmetabolismus und von Signaltransduk-

tionsprozessen. Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass Foxo1a pleiotrope Funktionen bei der Regulation des hepatischen Stoffwechsels erfüllt. Das von uns entwickelte Zellsystem ist ein valides Instrument zur Identifizierung Foxo1a-abhängiger Prozesse und zur Entwicklung neuartiger anti-diabetischer Wirkstoffe.

Klinik/Epidemiologie, Adipositas

33

Adiponektin / Leptin-Ratio als Marker der Insulinresistenz

Weck M¹, Groß S¹, Hanefeld M²

¹Klinik Bavaria Kreischa, Diabetes, Stoffwechsel und Endokrinologie, Kreischa, Germany, ²Technische Universität Dresden, Gesellschaft für Wissenstransfer, Dresden, Germany

Fragestellung: Adiponektin (A) gilt als Marker der Insulinresistenz (IR). Die Adiponektin/Leptin-Ratio (ALR) könnte einen noch besseren Hinweis auf IR leisten. **Methodik:** Wir untersuchten 85 Probanden mit unterschiedlicher Glukosetoleranz (30 NGT, 29 IGT, 26 T2DM) hinsichtlich A (RIA), Leptin (L, RIA), ALR, IR (HOMA) und Parametern des metabolischen Syndroms (BG, Insulin, TG, HDL-Cholesteroll, Körperfettmasse). **Ergebnisse:** A ist bei T2DM signifikant ($p < 0,01$) niedriger als bei NGT und IGT (NGT $13,1 \pm 5,9 \mu\text{g/ml}$; IGT $9,2 \pm 3,5$; T2DM $8,1 \pm 5,8$). L weist keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die ALR ist bei T2DM signifikant niedriger ($p < 0,01$) als bei NGT und IGT (NGT $1,77 \pm 1,71$; IGT $0,90 \pm 0,77$; T2DM $0,68 \pm 0,42$). In der Korrelationsanalyse weist die ALR eine hochsignifikante inverse Korrelation zu IR auf (ALR vs. HOMA-IR $r = -0,44$, $p < 0,01$; A vs. HOMA-IR $r = -0,28$, $p < 0,05$). Nur die ALR weist eine ebenso hochsignifikante inverse Relation zum Körperfettgehalt auf ($r = -0,50$, $p < 0,01$). Mit zunehmender Anzahl der Komponenten (Ko) des metabolischen Syndroms (MS) sinkt die ALR signifikant ($p < 0,01$ ANOVA): ALR bei 0 Ko des MS $1,83 \pm 0,78$, bei 1 Ko $1,39 \pm 1,84$, bei 2 Ko $0,84 \pm 0,6$, bei 3 Ko $0,39 \pm 0,13$, bei 4 Ko $0,39 \pm 0,18$. **Schlussfolgerung:** Die ALR ist hochsignifikant invers mit der IR assoziiert und scheint somit ein Marker der IR zu sein. Mit zunehmender Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms sinkt die ALR.

34

Adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) ist ein neuer Serum-Marker für Adipositas, Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom

von Eynatten M¹, Schneider J², Allolio B¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Innere Medizin I, Würzburg, Germany, ²Washington University St. Louis, Endocrinology & Metabolism, St. Louis, United States of America

Einleitung: Adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) wird in Adipozyten und Makrophagen exprimiert und besitzt wichtige Funktionen beim intrazellulären Transport und Metabolismus von Fettsäuren. A-FABP beeinflusst Faktoren des Metabolischen Syndroms (MS) in vivo. A-FABP-Defizienz bei Mäusen führte so zu einem signifikanten Schutz vor Insulinresistenz, Dyslipidämie und Atherosklerose. Kürzlich konnte A-FABP erstmals im humanen Plasma nachgewiesen werden. Mögliche Assoziationen zwischen A-FABP und Markern des MS bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung (KHK) sind bisher nicht untersucht. **Methoden:** 253 Patienten wurden im Rahmen einer elektiven Koronarangiographie eingeschlossen. A-FABP wurde mittels ELISA aus Serumproben analysiert. Die Berechnung der Insulinresistenz erfolgte nach dem 'homeostasis model assessment of insulin resistance' (HOMA-IR). Die Quantifizierung der Lipoproteine gelang enzymatisch nach Auftrennung mittels Ultrazentrifugation. Die Definition des MS wurde nach den Kriterien des NCEP-ATPIII gestellt. **Ergebnisse:** A-FABP im Serum war signifikant assoziiert mit Alter ($r = 0,18$; $P < 0,01$), BMI ($r = 0,41$; $P < 0,001$), HDL ($r = -0,21$; $P = 0,001$), VLDL ($r = 0,19$; $P < 0,01$), Plasma-

Triglyzeriden ($r = 0,22$; $P = 0,001$), Insulin ($r = 0,36$; $P < 0,001$) und HOMA-IR ($r = 0,33$; $P < 0,001$). Die Assoziationen zwischen A-FABP und Markern des Lipidmetabolismus und der Insulinresistenz blieben auch nach Adjustierung für Alter und BMI statistisch signifikant. Ferner fand sich bei Patienten mit steigender Zahl von Komponenten des MS ein signifikanter Anstieg der Konzentration von A-FABP (ANOVA; $P < 0,001$). **Zusammenfassung:** A-FABP ist ein neuer, zirkulierender Biomarker des MS bei Patienten mit KHK. Interessanterweise blieb die beobachtete Assoziation zwischen A-FABP, Lipiden und Insulinresistenz auch nach Adjustierung für BMI signifikant. A-FABP verspricht so weit mehr zu sein, als nur ein weiterer Adipositas-Marker. Die Messung von A-FABP im Serum könnte vielmehr ein bedeutsamer Parameter für die klinische Diagnose metabolischer Komplikationen bei Patienten mit KHK sein.

35

Systemische Aktivierung des Endocannabinoidsystems im Fettgewebe bei Übergewicht und Typ 2 Diabetes

Kempf K¹, Rose B¹, Herder C¹, Martin S¹, Algenstaedt P²

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf, Germany, ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin, Hamburg, Germany

Einleitung: Übergewicht ist einer der Hauptrisikofaktoren für Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM). Die Aktivierung des Endocannabinoidsystems (ECS) steigert Appetit und Gewichtszunahme. Dieser Prozess kann jedoch durch Blockierung des Cannabinoidrezeptors 1 (Cb1), der vor allem im Fettgewebe (subcutan/sc wie visceral/visc) exprimiert wird, gehemmt werden. Eine Aktivierung des ECS wurde bei Übergewichtigen durch erhöhte Endocannabinoidspiegel im Serum sowie einer Reduktion des Cb1 und der Fettsäureamidhydrolase (FAAH) im sc Fettgewebe gezeigt. Die FAAH spielt eine entscheidende Rolle beim Abbau der zirkulierenden Endocannabinoide und ist somit ein negativer Regulator des ECS. **Ziele:** Es ist derzeit noch unklar, ob die Reduktion der Expression dieser beiden Gene bei Übergewichtigen nur im sc Fettgewebe oder darüber hinaus auch im visc Fettgewebe auftritt und ob das Vorliegen einer metabolischen Erkrankung wie T2DM die Expression von Cb1 und FAAH beeinflusst. **Methodik:** Mittels quantitativer RT-PCR wurde die Expression von Cb1 und FAAH im visc und sc Fettgewebe von Personen mit normalem (visc: $n = 10$, BMI $24,4 \pm 1,1$; sc: $n = 18$, BMI $23,8 \pm 1,9$) und mit stark erhöhtem BMI (visc und sc je $n = 11$, BMI $37,6 \pm 13,6$) ohne T2DM sowie im sc Fettgewebe von Personen mit T2DM ($n = 5$, BMI $25,0 \pm 2,0$ bzw. $n = 8$, BMI $35,0 \pm 5,2$) analysiert. **Ergebnisse:** Es zeigte sich, dass in Nichtdiabetikern die Expression von Cb1 und FAAH im visc Fettgewebe bei starkem Übergewicht auf ca. 30% bzw. 60% im Vergleich zu Normalgewichtigen reduziert ist. Wir konnten darüber hinaus im Vergleich zu nicht-diabetischen Personen eine deutlich reduzierte Expression von Cb1 (70%) und FAAH (45%) im sc Fettgewebe von Diabetikern nachweisen, wobei die mittlere Cb1-Expression durch Übergewicht sowohl in der nichtdiabetischen (80%) als auch in der diabetischen (50%) Gruppe weiter reduziert wurde. **Schlussfolgerung:** Es ist davon auszugehen, dass sowohl Übergewicht als auch T2DM unabhängig voneinander die Expression von Cb1 und FAAH erniedrigen, was durch eine systemische Aktivierung des ECS im Fettgewebe erklärt werden könnte.

Effects of weight loss combined with physical activity on intramyocellular lipids

Thamer C¹, Machann J², Niess A³, Haap M¹, Claussen C², Schick F², Fritsche A¹, Häring H¹

¹Medizinische Universitätsklinik, Innere Medizin IV, Tübingen, Germany, ²Radiologische Universitätsklinik, Experimentelle Radiologie, Tübingen, Germany, ³Medizinische Universitätsklinik, Innere Medizin V, Tübingen, Germany

High intramyocellular lipids (IMCL) combined with low physical fitness are associated with insulin resistance. Lifestyle intervention with weight loss leads to a reduction of IMCL and to a concomitant increase in insulin sensitivity (IS). On the other hand, it was surprisingly reported that a combination of weight loss and exercise does not lead to a reduction in IMCL. The aim of the present study was to which characterize factors determine the individual response of IMCL during a combined weight loss and exercise program. 80 healthy, non-diabetic, sedentary subjects (34 males and 46 females, age 44 ± 11 years) participated in a 9 month combined weight loss program. At baseline, IMCL (measured by 1H MR-spectroscopy in the tibialis anterior muscle), were negatively associated with IS (estimated from oral glucose tolerance test) ($r = -0.42$, $p < 0.0001$). At follow up BMI was reduced from 29.2 ± 0.5 to 28.2 ± 0.5 kg/m² ($p < 0.0001$), visceral adipose tissue decreased by 14% ($p < 0.0001$) and IS was increased from 13.0 ± 0.8 to 15.7 ± 1.0 arbitrary units ($p < 0.0001$). When the whole group was analyzed mean IMCL did not change (4.1 ± 0.2 vs. 4.1 ± 0.2 arbitrary units, $p = 0.4$). However, high adiponectin at baseline predicted an individual change in IMCL ($p = 0.03$). This effect was dependent on the level of physical fitness. It was only found in subjects with low baseline VO₂max ($p = 0.03$) and not in subjects with high VO₂max ($p = 0.35$, $p = 0.01$ for the interaction between adiponectin and VO₂max). Furthermore, the increased individual sensitivity after lifestyle intervention was associated with the individual change in IMCL ($p = 0.04$) independent of changes in whole body fat. In summary, adiponectin and aerobic capacity are factors in the regulation of IMCL during a weight loss program combined with physical exercise. In subjects with high adiponectin and low aerobic capacity, weight loss and exercise reduces IMCL. The individual variation in IMCL is important for the increase in insulin sensitivity in a combined exercise and weight loss program.

37

Rosiglitazone induced improvement of insulin sensitivity is mediated by tissue-specific changes of 11 β -HSD1 activity

Mai K¹, Bobbert T¹, Andres J¹, Maser-Gluth C², Pfeiffer AF¹, Diederich S³, Spranger J¹

¹Charite-CBF, Dept. of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Berlin, Germany, ²Ruprecht-Karls-University of Heidelberg, Steroid Laboratory, Dept. of Pharmacology, Heidelberg, Germany, ³Endokrinologikum, Berlin, Germany

Introduction: The insulin sensitising effect of the PPAR γ agonist rosiglitazone (R) is comparable to the effect of a reduction in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) activity in animal models. However it is unclear, whether the R-induced insulin sensitivity is associated with a decrease in 11 β -HSD1 activity in different tissues. We therefore aimed to investigate the tissue-specific effects of R on 11 β -HSD1 and its association with insulin resistance. **Study design:** 7 male volunteers with impaired glucose tolerance were studied (59.3 ± 7.9 years, BMI 29.3 ± 4.1 kg/m²) before and after 8 weeks of R treatment (2 × 8 mg/d). An oral glucose tolerance test and an euglycemic hyperinsulinemic clamp were performed. Plasma cortisol levels were measured after oral administration of cortisone acetate and fat biopsies were performed to assess the 11 β -HSD1 activity in liver and in abdominal subcutaneous fat respectively. In addition to measurement of the 11 β -HSD1 activity by the radioactive enzyme activity test in subcutaneous fat, the expression of the 11 β -HSD1 was estimated by RT-PCR. Total body 11 β -HSD ac-

tivities were determined in vivo by calculating the urinary ratios of glucocorticoid metabolites. **Results:** As expected R improved insulin resistance (ISI 0.07 ± 0.01 vs. 0.11 ± 0.01 mg/kg/min / mU/ml; $p < 0.05$) and postprandial hyperglycemia (2 h-glucose R vs. baseline: 139.7 ± 10.0 mg/dl vs. 168.7 ± 7.6 mg/dl; $p < 0.05$). In parallel 11 β -HSD1 activity decreased in abdominal subcutaneous fat (0.18 ± 0.02 vs. 0.13 ± 0.02 pmol/min/mg; $p < 0.05$), while an increase in hepatic 11 β -HSD1 activity was detected. Further on preliminary data suggest a parallel decrease in 11 β -HSD1 expression in adipose tissue. No changes in BMI, WHR and whole-body-11 β -HSD1 activity were found. **Summary:** We conclude that parts of the beneficial effects of R may be mediated by reduction of the 11 β -HSD1-activity in subcutaneous abdominal fat. This appears to be a result of modulated expression levels of the 11 β -HSD1 in adipose tissue.

38

Niedrige Plasmaadiponektinspiegel hängen mit einem atherogenen Lipidprofil, systemischer Inflammation und ektopter Fettakkumulation bei adipösen, nicht aber bei schlanken Menschen zusammen

Kantartzis K¹, Rittig K¹, Balletshofer B¹, Machann J², Schick F², Porubka K¹, Fritsche A¹, Häring HU¹, Stefan N¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin IV, Endokrinologie, Stoffwechsel und Pathobiochemie, Tübingen, Germany, ²Universitätsklinikum Tübingen, Experimentelle Radiologie, Tübingen, Germany

Fragestellung: Mehrere Studien im Tier und im Menschen wiesen darauf hin, dass die Effekte von Adiponektin auf die Insulinsensitivität und andere Parameter des Stoffwechsels mit zunehmendem Körperfettgehalt stärker werden. Demnach, stellten wir die Hypothese auf, dass die Assoziationen von Plasmaadiponektin mit dem Serumlipidprofil, der systemischen Inflammation und der ektopten Fetteinlagerung in der Leber und im Skelettmuskel auch von der Adipositas abhängig sind. **Methoden:** Wir analysierten Daten über Adiponektin, Lipiden, Inflammation- und Endothelfunktionsparameter in 242 nicht-diabetischen Probanden, unterteilt nach dem medialen Körperfettanteil (%FETT) in „schlanke“ (26 ± 0,6%) und „adipöse“ (36 ± 0,6%) Teilnehmer. Viszerales Fett wurde mittels Kernspintomographie, und Leber- und intramyozelluläres Fett mittels Kernspinspektroskopie gemessen. **Ergebnisse:** Bei den „adipösen“ Probanden war der Plasmaadiponektinspiegel, adjustiert für Geschlecht, Alter und %FETT positiv mit HDL-Cholesterin ($p < 0,0001$) und negativ mit LDL-Cholesterin und Triglyzeriden (beide $p < 0,03$) assoziiert. In dieser Gruppe, korrelierte das Plasmaadiponektin auch mit hsCRP, IL-6, Apolipoprotein B100, sE-Selektin, sVCAM-1, PAI-1, mit der Leukozytenzahl und mit dem Leber- und intramyozellulären Fettgehalt (alle $p < 0,03$). Bei „schlanken“ Probanden, mit Ausnahme einer weniger starken Assoziation von Plasmaadiponektin mit HDL-Cholesterin ($p = 0,005$) und Leberfett ($p = 0,03$), gab es keinen Zusammenhang zwischen Adiponektin und den untersuchten Parametern. **Schlussfolgerungen:** Hohe Plasmaadiponektinspiegel scheinen vor allem bei adipösen Menschen vor einer Atherosklerose und einer ektopten Fetteinlagerung zu schützen. Diese Ergebnisse können für Interventionsstrategien zur Vermeidung der Atherosklerose und des Typ 2 Diabetes relevant sein.

39

Adipositas geht beim Menschen mit zentralnervöser Resistenz gegen das Körperfettssignal Insulin einher

Hallschmid M¹, Benedict C¹, Pais I², Schultes B³, Fehm HL², Born J¹, Kern W²

¹Universität Lübeck, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck, Germany, ²Universität Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Germany, ³Spitalregion St. Gallen-Rorschach, Adipositas-Zentrum, St. Gallen, Switzerland

Einleitung: Zentralnervöses Insulin reduziert die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht und gilt als elementares Körperfettssig-

nal. Die intranasale Gabe von Insulin erhöht die Konzentration des Neuropeptids im Liquor, ohne dass der Plasmainsulin-Spiegel steigt. Normalgewichtige Männer reagieren auf die achtwöchige Gabe von intranasalem Insulin mit einer Reduktion von Körpergewicht und Körperfettanteil und einer Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses. **Ziele:** Es wurde untersucht, ob intranasales Insulin auch bei adipösen Patienten katabol wirkt und das deklarative Gedächtnis verbessert. **Methodik:** Zwei Gruppen von jeweils 15 adipösen Probanden (Body Mass Index, Mittelwert \pm SEM: Insulin, 32.24 ± 1.21 ; Placebo, 33.13 ± 1.50 kg/m²) wurden acht Wochen lang viermal täglich mit intranasalem Insulin (Tagesdosis 160 IU) oder Placebo behandelt. **Ergebnis:** Im Gegensatz zu den katabolen Effekten bei normalgewichtigen Männern führte die Insulinbehandlung bei den adipösen Probanden nicht zu einer Senkung von Körperfett und Körpergewicht. Allerdings zeigten sich ebenso wie bei den Normalgewichtigen eine Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses sowie eine Dämpfung der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. **Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass intranasales Insulin bei adipösen Männern funktional aktiv ist, jedoch nicht auf die neuronalen Netzwerke wirkt, die für die Körpergewichtsregulation ausschlaggebend sind. Sie bestätigen erstmals im Humanversuch, dass Adipositas mit zentralnervöser Resistenz gegen das Körperfettsignal Insulin verbunden ist. Diese Störung trägt vermutlich zur Persistenz der Fettleibigkeit trotz erhöhter Insulinspiegel im Blut bei.

40

Der C-174G IL-6 Polymorphismus modifiziert die Assoziation zwischen BMI und Serumtriglyzeridspiegeln

Möhlig M¹, Spranger J¹, Osterhoff M¹, Weickert MO¹, Arafat AM¹, Rudovich NN¹, Pfeiffer AFH¹,

¹Abteilung Klinische Ernährung, DiFe Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal und Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Einleitung: Kürzlich war gezeigt worden, dass der C-174G IL-6 Polymorphismus den Einfluss des BMI auf das Diabetesrisiko modifiziert. Der zugrundeliegende Mechanismus ist allerdings unklar. Wir untersuchen hier, ob eine solche Interaktion auch für Insulinresistenz oder die Parameter des Insulinresistenzsyndroms besteht. **Methoden:** Eingeschlossen wurden 446 Frauen und 216 Männer ohne gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes. DNA wurde aus Vollblut extrahiert. Der Polymorphismus wurde mit der Primerelongationsmethode bestimmt. Insulinresistenz (HOMA₂S), sowie die Parameter des Insulinresistenzsyndroms (Nüchternblutglukose, Taillenumfang, Triglyzeride, HDL, Blutdruck) wurden als abhängige Variablen untersucht. Die Variable BMI > 28 kg/m², der Polymorphismus sowie multiplikative Interaktionsterme wurden mit multipler linearer Regression auf Assoziation zu HOMA₂S oder den Parametern des Insulinresistenzsyndroms untersucht. Nach Bonferroni wurde für die 6 Endpunkte korrigiert (angegeben sind jeweils die korrigierten p-Werte). **Ergebnisse:** Die Probanden waren $47,9 \pm 15,0$ Jahre alt, der BMI war $27,7 \pm 5,8$ kg/m² (MW \pm SD). 41 % der Probanden hatten einen BMI > 28 kg/m². Die Genotypverteilung war: GG 32 %, GC 48 %, CC 20 %. Adjustiert für Geschlecht und Alter waren BMI > 28 kg/m² ($p < 0,001$) sowie der Interaktionsterm aus BMI > 28 und CC-Genotyp ($p = 0,003$) signifikant assoziiert mit den Triglyzeridspiegeln. Auch nach Adjustierung für die Medikamenteneinnahme blieb der Interaktionsterm signifikant assoziiert ($p = 0,003$). Für keine andere untersuchte abhängige Variable ergab sich nach Bonferroni-Korrektur eine signifikante Interaktion. **Schlussfolgerung:** BMI und der C-174G IL-6 Polymorphismus interagieren in Bezug auf die Triglyzeridspiegel, einem Bestandteil des Insulinresistenzsyndroms. Bei Probanden mit einem BMI > 28 kg/m² und CC-Genotyp sind die Triglyzeridspiegel höher als aufgrund des BMI zu erwarten. Bei Probanden mit GG- oder GC-Genotyp besteht dagegen nur der Zusammenhang zwischen BMI und Triglyzeridspiegeln.

41

Assoziation von Polymorphismen im ENPP1/PC-1 Gen mit Adipositas und Insulinresistenz bei Kindern

Körner A¹, Böttcher Y², Enigk B², Kiess W¹, Stumvoll M², Kovacs P²

¹Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Universität Leipzig, Leipzig, Germany, ²Medizinische Klinik III, Universität Leipzig, Leipzig, Germany

Hintergrund: ENPP1 kodiert für das membran-assoziierte Protein PC-1, welches mit dem Insulinsignalweg auf Ebene des Rezeptors interagiert. Varianten in diesem Gen könnten demnach in der Entwicklung von Adipositas und Insulinresistenz eine Rolle spielen. **Methoden:** Wir untersuchten 3 Polymorphismen (K121Q, IVS20delT-1, A/G+1044TGA) des ENPP1-Gens sowie deren Haplotypen auf Assoziation mit dem BMI und metabolischen Parametern in einer repräsentativen Kohorte von 712 Schulkindern (346 Jungen, 366 Mädchen; Alter 12 ± 3 J.; BMI 0.09 ± 0.97) sowie 205 adipösen Kindern (97 Jungen, 108 Mädchen; Alter 11.6 ± 0.2 J.; BMI 2.70 ± 0.04). **Ergebnisse:** Die Häufigkeit des 121Q-Allel war bei adipösen im Vergleich zu schlanken Kindern deutlich höher (33.3 % vs. 21.7 %) und mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Adipositas assoziiert (OR 1.82, CI 1.30–2.56, $P = 0.0005$). Zudem waren bei adipösen Kindern mit detaillierter metabolischer Charakterisierung die Haplotypen [Q-delT-G], [K-delT-G] und [K-insT-A] signifikant mit Veränderungen in Parametern der Insulinsensitivität assoziiert (HOMA-IR, Nüchterninsulin, 120 min Blutzucker; alle $P < 0.05$). **Schlussfolgerung:** Die Assoziationen von Varianten im ENPP1-Gen mit dem BMI deuten auf eine Rolle von ENPP1 mit einem erhöhten Risiko für die frühe Entwicklung der Adipositas bei Kindern sowie einer frühen Manifestation von metabolischen Störungen bei Kindern hin.

Insulinwirkung, Insulinsekretion

42

Wirkung von Angiotensin II und Angiotensin-II-Blockade auf die Insulinsekretion isolierter Langerhanscher Inseln von Ratte und Mensch

Fischer B¹, Linn T¹, Brendel M¹, Bretzel RG¹, Jahr H¹

¹Uniklinikum Gießen und Marburg, Med. Klinik und Poliklinik III, Gießen, Germany

Fragestellung: An isolierten Inseln der Maus führt Angiotensin II (Ang II) zu einer Dosis-abhängigen Hemmung der Glukose-stimulierten Insulinsekretion, was durch Vorinkubation mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-1 (AT1) Antagonisten verhindert werden kann. Es soll untersucht werden, ob das Renin-Angiotensin-System (RAAS) auch an isolierten Inseln von Ratte und Mensch die Insulinsekretion modulieren kann. **Methodik:** Inseln wurden durch Andauung mit Kollagenase aus Pankreata von Lewis-Ratten bzw. von Multiorgan-spendern isoliert. Die Insulinfreisetzung in das Medium wurde mit ELISAs für Ratten- bzw. Humaninsulin bestimmt. Die Abwesenheit von nicht-endokrinen Gewebe wurde immunhistologisch und nach Anfärbung mit Dithizon bestimmt. **Ergebnisse:** Bei reinen Ratteninseln konnte eine konzentrationsabhängige Hemmung der Insulinfreisetzung bei 300 mg/dl Glukose durch zugesetztes Ang II (20–200 nmol/l) festgestellt werden. Der AT1-Antagonist Telmisartan (1 μ mol/l) hatte per se keine Auswirkung auf die Insulinsekretion, konnte aber die signifikante Hemmung durch 100 nmol/l Ang II wieder aufheben ($6,5 \pm 0,3$; $4,5 \pm 0,2$; $6,4 \pm 0,3$ ng Insulin/90 min/Insel für Kontrollinseln bzw. Ang II – oder Ang II + Telmisartan-inkubierte Inseln). Eine signifikante Hemmung der glukoseinduzierten Insulinsekretion durch Ang II war bei humanen Inseln nur nachweisbar, wenn diese frei von nicht-endokrinen Gewebe waren ($2,0 \pm 0,3$ vs. $2,8 \pm 0,4$ ng Insulin/90 min/Insel in der Kontrolle, $n = 10$). Bei unreinen Inseln, die eine massive ACE-Expression im exokrinen Anteil aufwiesen, konnte auch ohne Zugabe von exogenem Ang II sowohl durch den ACE-Hemmer Captopril ($13,7 \pm 1,3$ vs. $6,3 \pm 0,5$ ng Insulin/90 min/Insel, $n = 4$) als auch durch Telmis-

artan ($6,7 \pm 0,2$ vs. $5,7 \pm 0,2$ ng Insulin/90 min/Insel, $n=4$) eine Steigerung der Insulinsekretion erreicht werden. **Zusammenfassung:** Erstmals konnte auch an isolierten Inseln von Ratte und Mensch gezeigt werden, dass Ang II, unabhängig von Effekten auf das Gefäßsystem, eine durch AT1-Blockade aufhebbar Hemmung der glukos-induzierten Insulinsekretion bewirkt.

43

Kruppel-like transcription factor 11 (KLF11) inhibits activity of the human proinsulin promoter in pancreatic beta-cells

Niu X¹, Páth G¹, Limbert C¹, Brendel MD², Bretzel RG², Seufert J¹
¹Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Schwerpunkt Stoffwechsel, Endokrinologie und Molekulare Medizin, Würzburg, Germany, ²Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Gießen, Germany

KLF11 (TIEG2) is a member of the Sp1/KLF transcription factor family which plays an important role in mammalian gene regulation. KLF11 is a pancreas-enriched transcription factor that has elicited significant attention because of its role as negative regulator of exocrine cell growth in vitro and in vivo. However, its functional role in the endocrine pancreas remains to be established. Here we investigated endogenous expression of KLF11 in pancreatic beta-cells and analyzed the effects of KLF11 overexpression on human proinsulin promoter activity. RT-PCR revealed endogenous KLF11 mRNA expression in whole rat pancreas, human pancreatic islets and rat INS-1 beta-cells. Glucose stimulation does not seem to modulate KLF11 expression in INS-1 beta-cells. Transient co-transfection of human proinsulin promoter driven secreted alkaline phosphatase (SEAP) reporter gene vectors with KLF11 expression plasmids in INS-1 and betaTC3 beta-cells demonstrates dose-dependent, but glucose-independent KLF11-mediated repression of insulin promoter activity. 5((prime))-deletion analysis of the human proinsulin promoter sequence and gel-shift assays (EMSA) of protein/DNA binding indicate specific GC and CACCC boxes within the human proinsulin promoter as potential KLF11 binding sites. Further, KLF11 may interfere with SP1 binding sites at these response elements. In summary, we have identified Kruppel-like transcription factor 11 (KLF11) as a novel negative transcriptional regulator of human proinsulin gene expression in pancreatic beta-cells. Further we have characterized specific KLF11 DNA-response elements within the human proinsulin promoter. Impairment of KLF11-dependent transcriptional regulation of proinsulin expression may contribute to beta-cell dysfunction seen in the pathogenesis of diabetes mellitus.

44

Effekte von Dexamethason auf IGF-1 Rezeptor Signaltransduktionswege in insulin-sezernierenden Zellen

Ullrich S¹, Ranta F¹, Avram D¹, Hennige AM², Berchtold S¹, Häring HU², Lang F¹
¹Physiologie, Tübingen, Germany, ²Medizinische Klinik VI, Tübingen, Germany

IGF-1 stimuliert Zellwachstum und hemmt apoptotischen Zelltod von insulin-sezernierenden Zellen. Glucocorticoide, hingegen, hemmen die Insulinsekretion und aktivieren Apoptose. Mit dieser Studie wurden die Effekte von Dexamethason (Dexa) auf IGF-1-stimulierte Signaltransduktionswege in der insulin-sezernierenden INS-1 Zelllinie untersucht. Zellwachstum wurde anhand von BrdU Markierung studiert. Die Rate des apoptotischen Zelltods wurde anhand von DAPI-gefärbten kondensierten Nuklei, durch TUNEL Assay und Caspase-3 Aktivitätsmessungen bestimmt. Die Expression von Proteinen und deren spezifische Phosphorylierung wurden auf Western Blots untersucht. IGF-1 (10 ng/ml) stimulierte den Einbau von BrdU. Der PI-3-Kinase Hemmstoff LY294002 (10 µM) verhinderte dieses IGF-1-stimulierte Zellwachstum vollständig. Dexa (100 nM) hemmte ebenfalls die IGF-1 stimulierte BrdU-Markierung. Die Dexa-induzierte Apoptose wurde jedoch durch IGF-1 um 58% reduziert. In

Anwesenheit von LY294002 schützte IGF-1 vollständig vor Dexa-induzierter Apoptose. Der p42/44MAP-Kinase Hemmstoff, PD98059 (10 µM) und der p38βMAP-Kinase Hemmstoff SB203580 (10 µM) hingegen hoben den protektiven Effekt von IGF-1 auf. IGF-1 erhöhte die Tyrosinphosphorylierung von IRS-2, während Dexa sie hemmte. AKT/PKB wurde durch Dexa dephosphoryliert. In Anwesenheit von LY294002 kam es zur vollständigen Dephosphorylierung von AKT/PKB. Dexa erniedrigte die Expression des anti-apoptotischen Proteins Bcl-2. Dieser Effekt wurde weder von IGF-1 beeinflusst noch durch einen MAP-Kinase oder PI-3-Kinase Hemmstoff. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass IGF-1 über eine Stimulation der PI-3-Kinase die Zellproliferation unterstützt, während IGF-1 die Dexa-vermittelte Apoptose durch einen PI-3-Kinase- und AKT/PKB-unabhängigen Weg über MAP-Kinase Aktivierung hemmt.

45

Beeinflussung der intrazellulären Ca²⁺-Speicherung durch K_{ATP}-Kanäle in B-Zellen des Pankreas

Düfer M¹, Haspel D¹, Krippeit-Drewns P¹, Aguilar-Bryan L², Bryan J², Drewns G¹
¹Universität Tübingen, Pharmazeutisches Institut, Pharmakologie und Toxikologie, Tübingen, Germany, ²Baylor College of Medicine, Houston, United States of America

Ziele: Die Stimulation pankreatischer B-Zellen mit Glucose führt zu vermehrter Aufnahme von Ca²⁺ in intrazelluläre Organellen, wobei in erster Linie das endoplasmatische Retikulum (ER) als Ca²⁺-Speicher dient. Da bei SUR1-KO Mäusen, deren B-Zellen keine K_{ATP}-Kanäle exprimieren, zudem eine ER-unabhängige Ca²⁺-Freisetzung induziert werden kann, wurde untersucht, ob der Funktionszustand der K_{ATP}-Kanäle einen Einfluss auf das Speicherverhalten der B-Zellen hat. **Methodik:** [Ca²⁺]_i wurde fluoreszenzoptisch in isolierten B-Zellen aus C57/Bl6 Wildtyp- (WT) und SUR1-KO Mäusen gemessen. **Ergebnis:** In WT B-Zellen wird [Ca²⁺]_i durch 0,5 µM FCCP im Mittel um 251 ± 36 nM erhöht ($n=6$). Diese Ca²⁺-Freisetzung lässt sich durch die Hemmung der Ca²⁺-ATPasen des ERs mit 10 µM Cyclopiazonsäure (CPA) vollständig verhindern ($n=7$). Im Gegensatz dazu zeigen SUR1-KO B-Zellen eine deutlich gesteigerte Ca²⁺-Freisetzung ($n=5$), die durch CPA nur um ca. 50% reduziert wird ($n=13$). Dies bedeutet, dass in K_{ATP}-Kanal defizienten B-Zellen neben dem ER noch weitere Kompartimente wesentlichen Anteil an der Ca²⁺-Speicherung haben. Ein ähnliches Verhalten beobachtet man in WT B-Zellen, wenn die K_{ATP}-Kanäle durch Tolbutamid (1 mM) oder Nateglinid (50 µM) blockiert werden. In Anwesenheit der Inhibitoren zeigen WT B-Zellen bei Hemmung der ATP-Produktion mit FCCP ebenfalls einen ER-unabhängigen Ca²⁺-Anstieg von 175 ± 20 ($n=5$) bzw. 141 ± 39 nM ($n=5$). Diese Veränderung ist nicht auf erhöhtes [Ca²⁺]_i zurückzuführen, da sie auch unter dem Einfluss von 30 mM K⁺ oder 10 mM Arginin nur bei gleichzeitiger Hemmung der K_{ATP}-Kanäle mit Tolbutamid stattfindet ($n=4$). **Schlussfolgerung:** Das Ausschalten der K_{ATP}-Kanäle durch Gendelektion der SUR1-Untereinheit führt bei Glucosestimulation der B-Zellen zur Zunahme der gespeicherten Ca²⁺-Menge. Dieser Effekt tritt auch unter dem Einfluss insulinotroper oraler Antidiabetika auf und wird nicht über eine vermehrte Ca²⁺-Aufnahme ins ER vermittelt, sondern durch die Rekrutierung zusätzlicher ATP-abhängiger Speicherorganellen.

46

Einfluss von SREBP-1c auf das Proteom der Leber

Wallbrecht K¹, Hartwig S¹, Lehr S¹, Haak C¹, Kotzka J¹, Müller-Wieland D¹
¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

Einleitung: Der Transkriptionsfaktor SREBP-1c spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Lipidstoffwechsels und der Insulinwirkung. **Ziel:** Der Einfluss von SREBP-1c auf katabole Stoffwechselwege der Leber sollte anhand eines Mausmodells untersucht werden.

Methodik: Es wurde eine transgene Mauslinie (Alb-SREBP-1c) generiert, die unter Kontrolle des Albuminpromotors die N-terminale Domäne von SREBP-1c leberspezifisch überexprimiert und mit einer Wildtyp-Mauslinie (C57BL/6) verglichen. Im Alter von 18 Wochen wurde die Leber entnommen und mittels kombinierter differentieller/isopyknischer Zentrifugation Peroxisomen und Mitochondrien isoliert. Das differentielle Proteom (2D-DIGE™) wurde mit MALDI-Massenspektrometrie (MS) analysiert. **Ergebnisse:** Im Proteinpattern der Mitochondrien und Peroxisomen wurden über den pH-Bereich 4–9 insgesamt 4600 Proteinspots, reproduzierbar über je 4 Replikate detektiert. Eine signifikante Veränderung der Abundanz zeigten im mitochondrialen Pattern 11 und im peroxisomalen 112 Proteinspots. Von diesen differentiellen Proteinspots wurden 38 (34%) über die MALDI-Massenspektrometrie identifiziert. Diese verteilten sich interessanterweise überwiegend auf den Energie- und Fettstoffwechsel. **Schlussfolgerung:** SREBP-1c beeinflusst das Proteinmuster der Mitochondrien und Peroxisomen, die wiederum als Organellen ein Bindeglied zwischen Energiestoffwechsel, Lipiden und Insulinsensitivität darstellen könnten.

47

Der Verlust der A6-A11 Disulfidbrücke des Insulins führt zur Entwicklung von Diabetes mellitus bei Munich $Ins2^{C95S}$ Maus-Mutanten

Herbach N¹, Rathkolb B², Kemter E¹, Pichl L¹, Klafien M³, Hrabé de Angelis M³, Hermanns W¹, Wolf E², Aigner B², Wanke R¹
¹Institut für Tierpathologie, LMU, München, Germany, ²Institut für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, LMU, München, Germany, ³Institut für Experimentelle Genetik, GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, Germany

Fragestellung: Im Rahmen des Münchener ENU-Mausmutagenese-Projekts wurden diabetische Mauslinien erstellt, die als Modell für den Diabetes mellitus dienen. Eine dieser Mauslinien wurde in dieser Studie hinsichtlich der zugrundeliegenden Mutation und dem daraus resultierenden Phänotyp untersucht. **Methodik:** Die Phänotypisierung der diabetischen Munich $Ins2^{C95S}$ Maus erfolgte an heterozygoten Mutanten und Wildtypgeschwistertieren auf C3H-Hintergrund. Zur chromosomalen Lokalisation der verantwortlichen Mutation wurde ein Outcross-/Backcross-Panel mit C57BL/6 Mäusen etabliert. **Ergebnisse:** Die SNP-Analyse ergab eine eindeutige Kopplung des diabetischen Phänotyps zu einem polymorphen Marker auf Chromosom 7 im Bereich von 130 Mbp. Die Sequenzierung des in diesem Bereich gelegenen *Ins2* Gens zeigte eine definierte Punktmutation an der Nukleotidposition 1903 von T nach A, die einen Aminosäureaustausch an Position 95 von Cys nach Ser, und damit den Verlust der A6-A11 Disulfidbrückenbindung zur Folge hat. Munich $Ins2^{C95S}$ Maus-Mutanten entwickeln ab dem ersten Lebensmonat einen progressiven Diabetes mellitus. Immunreaktives Insulin im Serum ist bei Mutanten im Vergleich zu Wildtyptieren nicht verändert. Quantitativ stereologische Untersuchungen am endokrinen Pankreas ergaben eine hochgradige Reduktion der Volumendichte der Betazellen in den Inseln und des Gesamtbetazellvolumens der Mutanten im Alter von 6 Monaten. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten einen nahezu vollständigen Verlust der sekretorischen Insulingranula, Schwellung und Strukturverlust von Mitochondrien sowie Dilatation des endoplasmatischen Retikulums. **Schlussfolgerung:** Munich $Ins2^{C95S}$ Maus-Mutanten entwickeln einen Diabetes mellitus, einen hochgradigen Betazellverlust und ausgeprägte ultrastrukturelle Veränderungen der Betazellen. Diese Maus-Mutante ist das erste *in vivo* Modell, um die Auswirkungen des Verlustes der A6-A11 Disulfidbrückenbindung auf die Insulinsekretion, das endokrine Pankreas und die Entwicklung eines Diabetes mellitus zu untersuchen.

48

Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1) reguliert die Energiehomöostase und spezifische Eigenschaften des Fettgewebes *in vivo*

Freude S¹, Blüher M¹, Krone W¹, Brüning JC², Schubert M¹
¹Klinikum der Universität zu Köln, Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin und Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), Köln, Germany,
²Universität zu Köln, Institut für Genetik und Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), Köln, Germany

Einleitung: Die Rezeptoren für Insulin und Insulin-like growth factor-1 (IGF-1R) sind Tyrosinkinase, die die Phosphorylierung der Insulinrezeptorsubstrate(IRS)-1 bis -4 vermitteln. IRS-1 wird in den meisten Organen exprimiert. Phosphorylierte IRS-Proteine aktivieren verschiedene Signalwege wie den Phosphatidylinositol(PI)-3-Kinase- und den Mitogen-activated protein(MAP)-Kinase-Weg, die viele physiologische Prozesse regulieren. *In vivo* ist IRS-1 von kritischer Bedeutung für das Körperwachstum. *In vitro* wurde gezeigt, dass IRS-1 entscheidend zur Adipozytendifferenzierung beiträgt. **Methoden:** Um die physiologische Rolle von IRS-1 in der Regulation der Energiehomöostase zu untersuchen, wurde bei IRS-1 knockout(ko)-Mäusen der Energieumsatz mittels indirekter Kalorimetrie gemessen. Zusätzlich wurden die Auswirkungen der IRS-1-Defizienz auf intrinsische Eigenschaften des Fettgewebes und der Adipozytenbiologie analysiert. **Ergebnisse:** Wir konnten zeigen, dass IRS-1ko-Tiere nach Abschluss des somatischen Wachstums im Vergleich zum Wildtyp (WT) viel weniger an Gewicht zunehmen, obwohl die ko-Mäuse 50% mehr Nahrung aufnehmen. Als mögliche Erklärung für dieses Phänomen zeigte die indirekte Kalorimetrie einen signifikant erhöhten Energieumsatz bei IRS-1ko-Tieren. Demgegenüber ist die Spontanaktivität bei IRS-1ko-Mäusen unverändert. Interessanterweise entwickeln IRS-1ko-Tiere im Alter signifikant weniger Fettgewebe als der WT. Als Ausdruck der Insulinresistenz im Fettgewebe ist der Insulin-stimulierte Glukosetransport in isolierten Adipozyten von IRS-1ko-Mäusen signifikant reduziert, und die basale lipolytische Aktivität *ex vivo* deutlich erhöht. Real Time PCR-Untersuchungen ergaben eine vermehrte fettgewebsspezifische mRNA-Expression von uncoupling protein (UCP)-1, hormone-sensitive lipase (HSL) und Sirtuin-1 (SIRT-1). Die mRNA-Expression von PGC-1 α und PPAR γ war vermindert. **Zusammenfassung:** IRS-1 spielt *in vivo* eine zentrale Rolle in der Regulation der Energiehomöostase und beeinflusst wichtige Funktionen des Fettgewebes und der Adipozytenbiologie.

49

Regulierbare Expression des Glucosesensors Glucokinase zur Analyse des Glucosemetabolismus in insulinproduzierenden Zellen

Schmitt H¹, Langer S¹, Lenzen S¹, Baltrusch S¹
¹Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Einleitung: In insulinproduzierenden Zellen übernimmt die Glucokinase (GK) die Rolle eines Glucosesensors für die glucoseinduzierte Insulinsekretion. Die GK kann millimolare Veränderungen der extrazellulären Glucosekonzentration an signalgebende glykolytische Fluxänderungen koppeln. Ein Anstieg der GK Expression führt somit zu einem gesteigerten Glucosestoffwechsel. Dieser Effekt kann auch durch Expression der PFK-2/FBPase-2, dem physiologischen Aktivator der GK, sowie durch synthetisch hergestellte GK Aktivatoren erreicht werden. Eine exzessive Expression der GK scheint zu einer Störung des Glucosemetabolismus zu führen. **Ziele:** Es sollte geklärt werden, ob die konstitutive Überexpression der GK sowie die Coexpression mit der PFK-2/FBPase-2 zu einer Störung des Glucosestoffwechsels und der Vitalität von insulinproduzierenden Zellen führt. Zudem sollte eine Zelllinie mit regulierbarer GK Expression generiert werden. **Methodik:** Die GK Aktivität in RINm5F-Zellen wurde photometrisch, der ATP-Gehalt luminometrisch und die Vitalität mittels MTT-Assay bestimmt. Positiv regulierte Zellklone wurden

durch Luciferase Reporter-Gen-Assays ermittelt. **Ergebnis:** Der ATP/ADP Quotient war in RINm5F-GK-Zellen nach Kultivierung bei 10 mM Glucose für 24 h im Vergleich zu RINm5F-Zellen signifikant erhöht. In RINm5F-GK-PFK-2/FBPase-2-Zellen lag der Wert noch über dem der RINm5F-GK-Zellen. Wurden die Zellen bei 3 mM Glucose inkubiert, war dieser Effekt nivelliert. Die Vitalität der überexprimierenden Zellen war bei 3 und 10 mM Glucose vergleichbar zu RINm5F-Zellen. Durch stabile Integration des TetOn-Regulators in RINm5F-Zellen konnte die Expression des Reportergens sowie der GK um das 5fache des Basalwerts variiert werden, durch den RheoSwitch-Regulator um das 30fache. **Schlussfolgerung:** Die Expression der GK führt auf dem Niveau der RINm5F-GK-Zellen zu einem gesteigerten glykolytischen Flux ohne zelltoxischen Einfluss. Das regulierbare Expressionssystem wird es nun ermöglichen, den Glucosemetabolismus in insulinproduzierenden Zellen in Abhängigkeit von der GK-Aktivität zu charakterisieren.

50

Hungergefühl in Abhängigkeit vom Insulinspiegel

Hermanns N¹, Plate M², Kulzer B¹, Haak T¹

¹Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim, Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany, ²Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

Ziele: Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass zentralnervös hohe Insulinspiegel mit einer erniedrigten Nahrungsaufnahme einhergehen. Ebenso mehren sich Befunde, die eine Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke für Insulin nahe legen. Während allgemein akzeptiert ist, dass ein niedriger Blutzuckerspiegel mit verstärktem Hunger einhergeht, wird die Beziehung zwischen Insulinspiegeln und Hungergefühlen kontrovers diskutiert. Diese Studie untersucht den Effekt des peripheren Insulin- und Blutzuckerspiegels auf das Hungergefühl mithilfe eines schrittweise hypoglykämischen Glukose Clamp-Untersuchung. **Methodik:** Bei 16 Typ 1 Diabetikern (HbA_{1c} 8,2 ± 2,0%, Alter 36,2 ± 11,7 J, Diabetesdauer 9,0 ± 6,3 J.) wurden schrittweise die Blutzuckerstufen 100 mg/dl, 90 mg/dl, 60 mg/dl und 45 mg/dl angesteuert. Jeweils bei der Hälfte der Teilnehmer wurden entsprechend einer Randomisation 0,8 µU/kg/min (NID) oder 1,6 µU/kg/min (HID) Insulin kontinuierlich infundiert. Während dieser Untersuchung schätzen die Probanden ihr subjektives Hungergefühl ein. Die Auswertung erfolgte mithilfe einer 2x4 ANOVA (Insulindosierung und Blutzuckerstufen). **Ergebnisse:** Der Blutzuckerverlauf war erwartungsgemäß in beiden Gruppen vergleichbar (NID: 92,9 ± 1,8; 87,8 ± 2; 60,3 ± 1,6; 49,0 ± 3,9 mg/dl; HID: 96,6 ± 1,8; 86,2 ± 2,6; 55,1 ± 1,6; 49,2 ± 3,8 mg/dl, (p = .676), die Insulindosierungen differierte signifikant (NID: 63,8 ± 27,8; 69,1 ± 29,7; 67,3 ± 28,9; 62,4 ± 26,9 µU/ml; HID: 147 ± 28; 155 ± 30; 153 ± 29; 141 ± 26,9 µU/ml, p = .05). Während der experimentell induzierten Hypoglykämie nahm das Hungergefühl signifikant zu (p < .001). Probanden mit hoher Insulindosierung zeigten unabhängig vom Blutzucker ein signifikant geringeres Hungergefühl als Probanden mit der niedrigeren Dosierung (NID: 2,5 ± 0,4; 2,7 ± 0,4; 3,25 ± 0,4; 4,0 ± 0,4; HID: 1,1 ± 0,4; 1,25 ± 0,4; 1,6 ± 0,4; 2,75 ± 0,4 p = .009; ε = .37). **Schlussfolgerung:** Ein hoher Insulinspiegel hatte in dieser Untersuchung einen supprimierenden Effekt auf das Hungergefühl. Der periphere Insulinspiegel könnte bei der Hunger-Sättigungsregulation eine bedeutsame Rolle spielen.

Therapie Typ-2-Diabetes

51

Abstract-Thema: Pioglitazone und Simvastatin haben komplementäre Effekte auf die subklinische Entzündung bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko: Die Piostat-Studie

Hanefeld M¹, Koehler C¹, Stier U¹, Marx N², Pfützner A³, Forst T³, Müller J⁴, Lübben G⁵, Karagiannis E⁵

¹GWT-TU Dresden GmbH, Zentrum für Klinische Studien, Dresden, Germany, ²Universitätsklinikum Ulm, Medizinische Abteilung, Ulm, Germany, ³Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany, ⁴Acromion GmbH, Frechen, Germany, ⁵Takeda Pharma GmbH, Aachen, Germany

Ziel: Die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen mit Statinen wird heute in diesbezüglichen Leitlinien allgemein empfohlen. Diese Patienten haben zumeist eine Insulinresistenz und eine gesteigerte Aktivität der subklinischen Inflammation als schwerwiegende Risikofaktoren. Wir gingen deshalb der Frage nach, wieweit im direktem Vergleich und in der Kombination beider Medikamente eine Optimierung der Korrektur eines breiten Spektrums von Risikofaktoren erreicht werden kann. **Methodik:** Die Piostat (Pioglitazon und Statin) Studie ist eine doppelblinde dreiarmlige Parallelstudie, in der die Wirkung von 45 mg Pioglitazon (Pio), 40 mg Simvastatin (Sim) und der Kombination auf inflammatorische Parameter verglichen wurde. In der Studie wurden 125 nicht-diabetische Patienten mit klinischer kardiovaskulärer Erkrankung und/oder Hypertonie eingeschlossen, Alter 30–70 Jahre mit einem hsCRP > 1 mg/l. Follow-up-Zeit 12 Wochen. **Ergebnisse:** Die drei Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Ausgangswerte. Am Ende der Behandlung sank das hsCRP unter Pio um 20,9%, p < 0,01, unter Sim um 9,1%, n. s. und bei Kombination 31,1% (p < 0,001). Pio allein und in Kombination reduzierte signifikant PAI1 und die Matrixproteinase 9 (MMP9) während unter Sim MMP9 anstieg (n. s.) und PAI1 im gleichen Bereich blieb, MCP-1 wurde in allen 3 Therapievarianten nicht beeinflusst. Die Insulinresistenz (HOMA-IR) besserte sich nur signifikant unter Pio, kein Effekt von Sim. Dagegen wurde das LDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol nur unter Sim signifikant verbessert. **Schlussfolgerung:** Die Kombination Pio + Sim hatte einen additiven Effekt auf das hsCRP mit einer Reduktion von 31,1%. Hinsichtlich des breiten Spektrums von Risikofaktoren war die Wirkung beider Medikamente komplementär. Diese klinisch relevante Aussage bedarf der Abklärung durch prospektive Studien mit Endpunkten.

52

Die Kombination mit Insulin führt bei Patienten, die unter der Fixkombination Rosiglitazon/Metformin unzureichend eingestellt sind zu einer besseren Blutzuckereinstellung als die Umstellung auf Insulin allein

Busch K¹, Lehmann P², Chen H³, Stewart M⁴, Seidel D²

¹Diabetes-Zentrum, Dortmund, Germany, ²GlaxoSmithKline, München, Germany, ³GlaxoSmithKline, King of Prussia, United States of America, ⁴GlaxoSmithKline, Harlow, United Kingdom

Einleitung: Trotz hoher Dosen Insulin ist es bei Patienten mit Typ-2-Diabetes oft problematisch, eine gute Blutzuckereinstellung zu erreichen. Es wurde deshalb untersucht, ob die zusätzliche Insulingabe bei unzureichender Einstellung mit der Fixkombination Rosiglitazon/Metformin (RSG/MET) Vorteile gegenüber einer Umstellung auf Insulin allein hat. **Methoden:** In einer 24-wöchigen, kontrollierten Doppelblind-Studie erhielten Patienten mit Typ-2-Diabetes, die auf einer maximalen Dosis RSG/MET unzureichend eingestellt waren (HbA_{1c} 7,1–10%), Insulin (INS) zu ihrer oralen antidiabetischen Therapie. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten nur Insulin; RSG/MET wurde durch Placebo ersetzt (INS+PLB). Die Insulintherapie (Mischinsulin 2 x tgl.) war in beiden Gruppen nach einem festen Titrationsschema vorgegeben. **Ergebnisse:** Es wurden 324 Patienten in die Studie eingeschlossen (mittleres Alter 57 Jahre,

BMI 32 kg/m², Ausgangs-HbA_{1c} 8,8%). Nach 24 Wochen war die Insulindosis unter INS+RSG/MET mit 29 U/d deutlich niedriger als unter INS+PLB (55 U/d, $p < 0,001$). Der HbA_{1c} verbesserte sich unter INS+RSG/MET um 2,0% vs. um 1,3% unter INS+PLB ($p < 0,001$). Insgesamt erreichten 70% der Patienten in der INS+RSG/MET vs. 34% unter INS+PLB das HbA_{1c}-Ziel ($< 7\%$). Die Hypoglykämie-Rate war unter beiden Therapieformen vergleichbar: der Anteil an Patienten, die mehr als ein hypoglykämisches Ereignis während der letzten 12 Behandlungswochen hatten, lag unter INS+RSG/MET bei 25% vs. 27% unter INS+PLB. Die Inzidenz von Ödemen war höher unter INS+RSG/MET (7% vs. 3%); es traten keine Fälle von Herzinsuffizienz auf. Die Behandlungszufriedenheit (DTSQc-Score) war unter INS+RSG/MET besser als unter INS+PLB ($p < 0,005$). **Schlussfolgerung:** Es konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Insulin zu RSG/MET effektiv und gut verträglich ist. Trotz einer geringeren Insulindosis ließ sich durch die Kombination eine bessere glykämische Kontrolle als durch die Umstellung auf Insulin allein erzielen.

53

Effects of ezetimibe on LDL receptor- and HMG-CoA reductase-gene expression, on LDL receptor protein expression and on HMG-CoA reductase activity in mononuclear blood cells of healthy men – A randomized trial

Berthold I¹, Ko Y², Stier S², Giannakidou E¹, Gylling H³, Plat J⁴, Berthold HK⁵, Krone W¹

¹Medizinische Klinik II der Universität zu Köln, Köln, Germany, ²Medizinische Poliklinik der Universität Bonn, Bonn, Germany, ³Department of Clinical Nutrition, University of Kuopio, Kuopio, Finland, ⁴Department of Human Biology, Maastricht University, Maastricht, Netherlands, ⁵Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin, Germany

Purpose of the study: Achieving target LDL-cholesterol (LDL-C) levels is of utmost importance, especially in patients with diabetes mellitus. The combination of simvastatin and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe is widely used to attain this goal. Purpose of the present study was to examine the effects of these agents and their combination on LDL-receptor- (LDLR) and HMG-CoA reductase-gene expression, on the LDLR protein expression and on the HMG-CoA reductase activity in peripheral blood mononuclear cells (PBMC). **Methods:** The study is a prospective, randomized, parallel 3-group trial. Three groups of 24 men each received a 14-day treatment with ezetimibe (10 mg/day), simvastatin (40 mg/day) or their combination. Blood drawing was performed on days 1 and 14. LDL-receptor protein expression was measured by flow cytometry, LDLR and HMG-CoA gene expression using real-time PCR. Plasma markers of cholesterol synthesis (lathosterol, desmosterol, cholesterol) and absorption (cholestanol, sitosterol, campesterol) were determined by GC/MS. **Results:** LDL-C decreased by 22 ± 10%, 41 ± 12%, and 60 ± 10% in the ezetimibe, simvastatin and combination groups, respectively. Cholesterol absorption was decreased in all three treatment groups. Cholesterol synthesis remained unchanged in the combination group, was decreased in the simvastatin group and showed a compensatory increase in the ezetimibe group which, however, did not reach significance. The HMG-CoA reductase and the LDLR gene expression increased significantly in the simvastatin and combination groups and remained unchanged in the ezetimibe group. The LDLR protein expression remained unchanged in all three groups. **Conclusions:** Unlike simvastatin, the lipid-lowering effects of ezetimibe do not involve upregulation of the HMG-CoA reductase or of the LDLR gene expression. Interestingly, the simvastatin-induced upregulation of the LDLR gene expression does not lead to an increase in the LDLR protein, suggesting the presence of post-translational mechanisms that independently regulate LDLR protein abundance.

54

Unterschiedlicher Einfluss von Exenatide und Insulin Glargin auf die postprandialen Blutzuckerspitzen bei Typ 2 Diabetes

Kazda C¹, Trautmann M², Brodows RG³, Glass LC³, Johns D³, Qu Y³, Bugler CF³, Kim D⁴, Holcombe JH³

¹Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany, ²Eli Lilly and Co., Hamburg, Germany, ³Eli Lilly and Co., Indianapolis, United States of America, ⁴Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, United States of America

Einleitung: Bei Typ-2-Diabetikern mit leicht bis moderat erhöhtem HbA_{1c} beeinflussen postprandiale Blutzucker (ppBG)-Spitzen die diabetische Stoffwechsellage stärker als der Nüchternblutzucker (NBZ). Ein kausaler Zusammenhang zwischen ppBG-Spitzen und KHK wird diskutiert. Die Minimierung von ppBG-Spitzen ist daher sinnvoll. **Ziele:** In einer Studie besserten Exenatide (Exen) und Insulin Glargin (IG) als Add-on zu Metformin+Sulfonylharnstoff die diabetische Stoffwechsellage vergleichbar (Heine et al, Ann Intern Med 2005). Diese post-hoc Analyse vergleicht den relativen Anteil der ppBG-Spitzen an der Gesamthyperglykämie (GesHyp) unter Therapie mit Exen bzw. IG. **Methodik:** Ausgewertet wurden 414 Patienten (Alter 58,4 ± 9,3 Jahre, HbA_{1c} 8,3 ± 0,9%; BMI 31,5 ± 4,5 kg/m²; Mittel ± SD) mit BG-Tagesprofilen (Selbstmessung) an Baseline und nach 26 Wochen (Wo). Die Profile wurden vor und 2 h nach Frühstück, Mittag- und Abendessen gemessen. Verglichen wurden die AUC der ppBG-Spitzen und ihr Anteil an der GesHyp. Berechnet wurden (Monnier et al, Diab Care 2003): (a) ppBG-Spitze (AUC1)= AUC über NBZ, (b) GesBG-Spitze (AUC2)= AUC > 6.1 mmol/L, (c) Anteil ppBG-Spitze an GesHyp = AUC1/AUC2*100 (auch für Quartile der HbA_{1c}-Senkung in 26 Wo). **Ergebnisse:** An Baseline waren die ppBG-Spitzen in beiden Gruppen vergleichbar, nach 26 Wo nur unter Exen signifikant (sign.) reduziert. Die Änderungen der AUC1 waren: Exen -8,9 ± 1,1 mmol²/h/L ($p < 0,001$); IG +1,01 ± 1,1 mmol²/h/L ($p = 0,35$). Der ppBG-Anteil an der GesHyp war bei Exen sign. geringer als bei IG (41 vs. 73%, $p < 0,001$). Der mittlere NBZ sank in beiden Gruppen sign. (Exen 1,44 ± 0,20 mmol/L; IG -3,00 ± 0,22 mmol/L; beide $p < 0,0001$), jedoch stärker unter IG ($p < 0,0001$ für Gruppenunterschied). Je größer die HbA_{1c}-Senkung, umso höher war in beiden Gruppen der ppBG-Anteil an der GesHyp. Unabhängig vom HbA_{1c} nach 26 Wo war dieser Anteil unter IG höher als unter Exen. **Schlussfolgerung:** Während Exenatide durch Senkung von NBZ und postprandialen BG-Spitzen antihyperglykämisch wirkt, senkt Glargin primär nur den NBZ und hat keinen signifikanten Effekt auf die pp-Spitzen.

55

Neuronale Aktivierung des zerebralen Kortex unter Insulindetemir im Vergleich zu Humaninsulin beim Menschen

Tschritter O¹, Porubská K², Hennige AM¹, Lutzenberger W², Preissl H², Fritsche A¹, Häring HU¹

¹Medizinische Universitätsklinik IV, Abteilung für Endokrinologie, Stoffwechsel und Klinische Chemie, Tübingen, Germany, ²Universität Tübingen, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Tübingen, Germany

Einleitung: Die Magnetoenzephalographie (MEG) wurde kürzlich als nicht-invasive Methode zur Messung neuronaler Insulineffekte im Kortex des Menschen etabliert. Bei schlanken Menschen erhöht Insulin die Betaaktivität im Kortex, jedoch nicht bei Übergewichtigen. In Phase-3-Studien war die Gewichtszunahme unter dem neuen langwirkenden Insulinanalog Insulindetemir geringer als unter NPH-Insulin. **Ziele:** In dieser Studie verglichen wir den Effekt von Insulindetemir auf die Betaaktivität mit dem Effekt von Humaninsulin. **Methodik:** Die kortikale Aktivität wurde mittels MEG bei 10 übergewichtigen Probanden (BMI 29 ± 1 kg/m²; HbA_{1c} 5,7 ± 0,1%) an drei Tagen unter folgenden Bedingungen gemessen: 1. während eines 2-stufigen hyperinsulinämischen euglykämischen Clamps (pro Stufe 90 min) mit Insulindetemir (D), 2. während eines entsprechenden Clamps mit Humaninsulin (I) und 3. während einer NaCl-0,9%-Infusion (S). MEG-Messungen erfolgten jeweils basal, während

der 1. Stufe und während der 2. Stufe. Als Maß des kortikalen Effektes von D und I diente die jeweilige Änderung der Betaaktivität in Relation zum NaCl-0,9%-Versuch (S). **Ergebnisse:** Unter I änderte sich die relative Betaaktivität nicht (basal $1,01 \pm 0,05$; $1,05 \pm 0,05$; $1,01 \pm 0,03$; $p=0,80$). Dagegen zeigte sich unter D eine Zunahme der Betaaktivität (basal $0,98 \pm 0,09$; 1. Stufe $1,09 \pm 0,06$; 2. Stufe $1,19 \pm 0,09$; $p=0,04$) mit einer signifikanten Zeit/Bedingung-Interaktion zwischen I und D (MANOVA $p=0,008$). Dennoch war die mittlere Glukoseinfusionsrate unter D niedriger als unter I (1. Stufe $p=0,01$; 2. Stufe $p=0,003$). **Schlussfolgerung:** Insulindetemir erhöht die Betaaktivität bei übergewichtigen Probanden. Entsprechend der früheren Ergebnisse hat Humaninsulin bei diesen Probanden keinen Effekt. Der Effekt von Insulindetemir ist vergleichbar mit dem Effekt des Humaninsulins bei schlanken Menschen, den wir in früheren Studien beobachtet haben. Für die günstigere Gewichtsentwicklung unter der Behandlung mit Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin könnte die bei Übergewicht erhaltene kortikale Wirkung von Insulindetemir von Bedeutung sein.

56

Homecare.diabetes – Telemedizinisches Monitoring insulinbehandelter Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Gellner R¹, Wassenaar LH¹, Osada N², Hengst K¹, Domschke W¹

¹Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik B, Münster, Germany, ²Universitätsklinikum Münster, Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik, Münster, Germany

Einleitung: Eine oft komplexe Technik telemedizinischer Verfahren limitiert deren Nutzen bei der Behandlung älterer Menschen. **Ziele:** Entwicklung eines praktikablen telemedizinischen Monitoring-Systems zur zeitnahen Optimierung einer supplementären Insulintherapie (SIT) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. **Methodik:** Mit einem digitalen Kugelschreiber werden Datums-, Blutglukose-, Insulinwerte wie üblich durch den Patienten im Tagebuch erfasst. Eine in den Stift integrierte Kleinkamera übermittelt die Einträge digitalisiert und zeitnah an den behandelnden Arzt für eine eventuelle Intervention. Überprüfung der Praxistauglichkeit des Systems an 10 im Mittel 65jährigen (48 bis 76 Jahre) Typ-2-Diabetikern. Von randomisiert je 5 Patienten (digitaler Stift/Kontrollgruppe) wurden die Vollständigkeit und Lesbarkeit der Originaltagebücher sowie die Richtigkeit der telemedizinisch übermittelten Daten analysiert. Untersucht wurde ein erster Trend der Blutglukoseverläufe nach SIT-Start. **Ergebnis:** Bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 30 Tagen (9 bis 51 Tage) und insgesamt 2559 Tagebucheinträgen machte die Gruppe mit digitalem Stift 1325 der 1325 geforderten Einträge (100%), die Kontrollgruppe 1234 von 1293 (95,4%). Korrekt im Originaltagebuch lesbar waren in der Gruppe mit digitalem Stift 99,5% der Werte versus 98,8%. Die Übertragungsquote der Gruppe mit digitalem Stift lag bei 129 von 135 Tagen (95,5%). Von den 1148 telemedizinisch ermittelten Datenbankwerten (Datum, Glukose, Insulindosen) lag die Lesbarkeit bei 99,2%. Die Richtigkeit der Werte war 99,5%. In 5 Fällen wurde telefonisch interveniert. Tendenziell ergab sich bislang ein Abfall der mittleren Glukosewerte bei den Patienten mit digitalem Stift bei konstantem Verlauf in der Kontrollgruppe (nicht signifikant). **Schlussfolgerung:** Das telemedizinische System „homecare.diabetes“ ermöglicht durch anwenderfreundliche Technik mit vertrauten Hilfsmitteln (Kugelschreiber, Tagebuch) ein problemloses und zuverlässiges Monitoring relevanter Parameter einer Insulintherapie bei älteren Patienten mit Typ-2 Diabetes.

57

Auswirkung von Rosiglitazon auf die Plasmaspiegel von Visfatin und Adiponektin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes

Löbig M¹, Marx N², Seidel D³, Walcher D², Forst T¹, Koenig W², Pfützner A¹

¹IKFE Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany,

²Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin II, Ulm, Germany,

³GlaxoSmithKline, München, Germany

Fragestellung: Visfatin ist ein kürzlich neu beschriebenes Adipokin, dass den Insulinrezeptor besetzt und insulin-ähnliche Wirkungen auslösen soll. Die vorliegende Studie untersuchte die Fragestellung, ob die Plasma-Visfatinspiegel ähnlich wie die Plasma-Adiponektinspiegel bei Patienten mit Typ 2 Diabetes durch PPARgamma-Aktivierung beeinflusst werden können. **Methodik:** Die Proben einer prospektiven, einfach-blinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Interventionstudie wurden retrospektiv untersucht (39 Patienten mit angiographisch gesicherter KHK; Rosiglitazon: 18 Männer, 1 Frau, Alter (MW \pm STD): 65 ± 9 Jahre, Diabetesdauer: $4,8 \pm 4,0$ Jahre, HbA1c: $7,3 \pm 1,3$ %; Placebo: 19 Männer, 1 Frau, Alter: 64 ± 10 Jahre, Diabetesdauer: $5,1 \pm 6,5$ Jahre, HbA1c: $7,51,5$ %). Die Laborbestimmungen wurden mit validierten Testmethoden (Adiponektin, RIA Linco Research; Visfatin: ELISA, Phoenix) durchgeführt. **Ergebnis:** Die Ausgangswerte der Beobachtungsparameter waren in beiden Gruppen vergleichbar. Bei Beobachtungsende zeigte sich für Adiponektin ein signifikanter Anstieg unter Rosiglitazon (Beginn (MW \pm SEM): $6,9 \pm 0,9$ mg/l vs. Ende: $16,5 \pm 1,5$ mg/l, $p < 0,001$), der unter Placebo nicht vorhanden war ($7,8 \pm 6,3$ mg/l vs. $8,0 \pm 0,8$ mg/l, n. s.). Keine Änderung gab es in beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Visfatinwerte (Rosiglitazon: $25,9 \pm 2,3$ μ g/l vs. $25,8 \pm 1,9$ μ g/l; Placbo: $26,9 \pm 5,4$ μ g/l, $27,2 \pm 4,9$ μ g/l, n. s. in beiden Gruppen). **Schlussfolgerung:** Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass die Aktivierung von PPARgamma auf die Plasmaspiegel der Adipokine Adiponektin und Visfatin unterschiedliche Auswirkungen hat. Die Regulation der Sekretion von Visfatin im menschlichen Organismus scheint nicht der Regulation von PPARgamma zu unterliegen.

58

Kohlenhydrattage als einfache und effektive Therapie der Insulinresistenz

Lammert A¹, Kratzsch J², Kusterer K³, Hammes HP¹

¹Klinikum Mannheim, V. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany, ²Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik,

Universität Leipzig, Leipzig, Germany, ³Schwerpunktpraxis für

Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Mannheim, Germany

Fragestellung: Die Insulinresistenz stellt einen wesentlichen pathogenetischen Faktor in der Entstehung des Diabetes mellitus 2 dar. Ziel dieser Studie war die Prüfung der Anwendbarkeit und des klinischen Erfolgs einer Diätintervention mittels Haferschleim auf die Insulinresistenz. **Methoden:** Konsekutiv untersucht wurden insulinpflichtige Typ 2 Diabetiker mit entgleistem Stoffwechsel und Insulinresistenz (> 11 IE/kg Körpergewicht (KG)). Die Intervention bestand aus einer Optimierung des Blutzuckertagesprofils durch Adjustierung der Insulindosierung unter standardisierter, 15-BE diabetes-adaptierter Diät. Anschließend erfolgte die Behandlung mittels 15-BE Haferschleim über 2 Tage. Die Blutentnahmen erfolgten vor und nach den Kohlenhydrattagen sowie 2 und 4 Wochen nach Therapie. **Ergebnisse:** Bei allen Patienten ($n=14$) lag ein Metabolisches Syndrom (NCEP ATP III) vor. Die mediane Diabetesdauer betrug 12 Jahre (Bereich: 0–30 Jahre). Die Prävalenzen für diabetische Spätschäden lagen bei 50,0% Retinopathie, 67,2% Polyneuropathie und 23,1% Nephropathie. Der Insulinbedarf lag vor Intervention bei $1,43$ IE/kg (Bereich $0,95$ – $2,63$ IE/kg). Dieser konnte durch Haferschleim signifikant um 47,6% auf $0,76$ IE/kg KG (Bereich: $0,51$ – $1,15$ IE/kg; $p < 0,0001$) gesenkt werden. Dies war assoziiert mit einer signifikanten Verbesserung des Blutzuckertagesprofils mit einer Reduktion des mittleren Blutzuckers von 181 ± 45 mg/dl auf 128 ± 27 mg/dl (-53 mg/dl \pm 38 mg/dl $p < 0,001$). Nach 2 und 4 Wochen zeigte sich weiterhin ein signifikant verminderter Insulinbedarf unter norma-

ler, häuslicher Diät: 0,86 IE/kg KG (Bereich: 0,54–1,13IE/kg; $p < 0,001$, $n=6$) bzw. 1,01 IE/kg KG (Bereich: 0,54–1,61IE/kg; $p < 0,031$, $n=6$) bei gleichzeitig unveränderter mittlerer Blutzucker-tagesprofilen. Untersuchungen zur Veränderungen des Adipokin-musters und weiterer Stoffwechselfparameter stehen aus. **Schlussfolgerungen:** Die Intervention mittels Kohlenhydrattagen stellt eine sichere und effektive Behandlungsmethode der Insulinresistenz dar. Dieser Effekt ist auch noch nach 4 Wochen nachweisbar.

59

Einfluss des basalen C-Peptids auf den Insulinbedarf und die Stoffwechsellage im ersten Jahr nach Beginn der Insulintherapie bei Typ 2-Diabetikern

Raml A¹, Biesenbach G¹
¹Allg. Krankenhaus, Linz, Austria

Einführung: In dieser Studie wurde der Einfluss der C-Peptidkonzentration auf den Insulinbedarf und die Stoffwechseleinstellung im ersten Jahr nach Beginn einer Insulintherapie untersucht. **Patienten und Methodik:** Wir untersuchten 115 Diabetiker mit Sekundärversagen der oralen Antidiabetika-Therapie; diese Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, in Patienten mit C-Peptid basal < 2 ng/ml ($n=65$) und > 2 ng/ml ($n=50$). In beiden Gruppen wurden Körpergewicht, Insulinbedarf und Güte der Stoffwechsellage zu Beginn und nach 12-monatiger Insulintherapie verglichen. Vor Beginn der Insulintherapie wurde auch der C-Peptid/NBG-Quotient und die Diskriminanzgleichung nach Berger ($D = 0,754 + C\text{-Peptid (ng/ml)}/0,85\text{-NBG (mg/dl)}/67$ (ein neg Wert = Insulinbedürftigkeit) berechnet. **Ergebnisse:** die Gruppe mit hohem C-Peptid zeigte ein höheres Gewicht (81 ± 15 vs. 73 ± 12 kg, $p < 0,05$) und einen höheren Insulinbedarf (32 ± 14 vs. 27 ± 14 IE/Tag, $p < 0,05$). Zugleich war ein C-Peptid/NBG-Quotient von $< 0,01$ in der Gruppe mit hohem C-Peptid extrem selten (4% vs. 81,5%, $p < 0,01$) und die Diskriminanzgleichung nach Berger war zumindest signifikant seltener neg (48% vs. 98%) als in der Gruppe mit C-Peptid $< 2,0$ ng/ml). **Schlussfolgerung:** Bei Typ 2-Diabetikern mit Sekundärversagen der oralen Antidiabetikatherapie sind erhöhte C-Peptidspiegel basal mit erhöhtem Gewicht und erhöhtem Insulinbedarf assoziiert. Patienten mit C-Peptid basal $< 1,0$ ng/ml und zugleich erhöhtem NBG sind immer und bei C-Peptid < 2 ng/ml in den meisten Fällen insulinbedürftig. Ebenso sind Diabetiker mit C-Peptid/NBG-Quotient $< 0,01$ immer insulinpflichtig, bei einem Wert $> 0,01$ ist eine Insulinbedürftigkeit nie ausgeschlossen.

Adipositas, Grundlagenforschung

60

Expressionsmuster von Adiponectin und IL-6: Humanes viszerales und subcutanes Fettgewebe im Vergleich

Göhring J¹, Hector J¹, Kretzer A¹, Schwarzloh B¹, Strate T², Hansen-Algenstaedt N³, Algenstaedt P¹
¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin, III. Medizinische Klinik, Hamburg, Germany, ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Allgemein Chirurgie, Hamburg, Germany, ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Germany

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war, Unterschiede in der Expression der endokrinen und parakrinen aktiven Adipozytokine Adiponectin und Interleukin-6 in subkutanem und viszeralem Fettgewebe nachzuweisen. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob sich normalgewichtige und adipöse Personen hinsichtlich der Adiponectin und Interleukin-6 (IL-6) Expression im subkutanen und viszeralen Fettgewebe unterscheiden. **Methoden:** Für diese Studie wurde mesenteriales und subcutanes Fettgewebe normalgewichtiger ($n=15$, BMI = $24,1 \pm 2,0$) und adipöser nicht-diabetischer Patienten ($n=10$, BMI = $35,0 \pm 12,8$) intraoperativ entnommen. Das Fettgewebe wurde

lysiert und die relative Adiponectin- bzw. IL-6-Proteinexpression wurde mittels Western-Blot analysiert. Zur statistischen Auswertung wurde der Wilcoxon-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test verwendet. **Ergebnisse:** Im subkutanen Fettgewebe aller Patienten ist durchschnittlich 13,6% mehr Adiponectin enthalten als im viszeralen Fettgewebe ($p=0,008$). Im viszeralen Fettgewebe adipöser Probanden konnte 11% weniger relative Adiponectin-Protein-Expression gemessen werden im Vergleich zu den normalgewichtigen Probanden. ($p=0,16$). Body Mass Index und relativer Adiponectin-Gehalt im viszeralen Fettgewebe korrelieren stark negativ ($r=-0,68$). Die Protein-expression von IL-6 ist im viszeralen Fettgewebe normalgewichtiger Probanden um 28,4% gegenüber dem subkutanen Fettgewebe erhöht ($p < 0,047$). Bei der Gruppe der adipösen Patienten hingegen wurde in subkutanem und viszeralem Fettgewebe annähernd gleich viel IL-6 exprimiert ($p=0,386$). Die IL-6-Protein-Expression im viszeralen Fettgewebe von Normalgewichtigen unterscheidet sich nicht von den adipösen Patienten. **Schlussfolgerung:** Diese Studie an humanem Fettgewebe bestätigt die unterschiedliche endokrine Aktivität von viszeralem und subkutanem Fettgewebe bezüglich der Adiponectin und IL-6 Expression. Vor allem konnte gezeigt werden, dass subcutanes Fettgewebe bei adipösen Personen zum erhöhten IL-6-Serumspiegel stärker beiträgt, als bisher angenommen wurde.

61

Verbesserung der Insulinsensitivität durch SHIP2-antisense Oligonukleotide im Modell der Hochfett-diät-Ratte

Büttner R¹, Wrede C¹, Wobser H¹, Schölmerich J¹, Bollheimer C¹
¹Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Germany

Einleitung: Die Lipidphosphatase SHIP2 (SH2-domain-containing inositol 5-phosphatase 2) verringert durch den Abbau von Phosphatidylinositolphosphaten die intrazelluläre Insulinsignaltransduktion. Wir haben daher überprüft, ob Antisense-Oligonukleotide gegen SHIP2 (SHIP2-AS) die Insulinresistenz im Tiermodell der Hochfett-diät-ratte verbessern kann. **Methodik:** Wistar-Ratten wurden für 12 Wochen mit einer Schmalz-basierten Hochfett-diät gefüttert. Die Insulinsensitivität der Tiere wurde mittels Insulintoleranztest und Bestimmung der Insulin-induzierten Akt-Phosphorylierung in Leber und Muskel vor und nach Gabe des SHIP2-AS bzw. eines Kontroll-Oligonukleotides gemessen. Der SHIP2-mRNA-Gehalt in diesen Organen wurde mittels real-time-PCR ermittelt. **Ergebnisse:** Die Hochfett-diät induzierte eine Insulinresistenz mit gestörter Glukoseverwertung in vivo. Nach Behandlung mit SHIP2-AS war diese normalisiert. Im Muskel von SHIP2-AS-Hochfett-tieren induzierte Insulin einen 9 ± 3 -fachen Anstieg der Akt-Phosphorylierung, in Kontroll-Hochfett-tieren lediglich einen $1,3 \pm 0,5$ -fachen Anstieg ($p < 0,05$). Die SHIP2-mRNA-Expression war im Muskel um $65 \pm 12\%$ und in der Leber um $38 \pm 15\%$ reduziert (p jeweils $< 0,05$). **Schlussfolgerung:** Eine Behandlung mit SHIP2-antisense-Oligonukleotiden kann zu einer rasch eintretenden Verbesserung der Insulinresistenz in vivo führen. Dies geht mit einer verstärkten Aktivierung der Insulinsignaltransduktion im Muskel einher. Dieser Ansatz sollte in Langzeitstudien überprüft werden.

62

Selective ablation of hypothalamic POMC-expressing neurons leads to hyperphagia and weight gain

Rother E¹, Buch T², Brüning JC²
¹Medizinische Klinik II, Universität Köln, Köln, Germany, ²Institut für Genetik, Uni Köln, Köln, Germany

The pro-opiomelanocortin (POMC) gene is expressed in a subset of hypothalamic and hindbrain neurons and in pituitary melanotrophs and corticotrophs. POMC neurons in the arcuate nucleus (ARC) of the hypothalamus have been shown to play an important role in the regulation of energy homeostasis by integrating peripheral hormo-

nal signals such as Leptin and Insulin in order to promote negative energy balance. As expected, POMC knockout mice display an obese phenotype, adrenal insufficiency and alterations in pigmentation. Recently, we were able to demonstrate that acute systemic ablation of POMC-expressing cells in adult mice results in hyperphagia and obesity accompanied by severe hypocortisolism. With the methods employed in previous studies it was impossible to separate the effect of hypothalamic POMC cell ablation from the effect caused by systemic ablation also affecting the pituitary gland. Here we demonstrate a procedure to selectively ablate the hypothalamic subset of POMC-expressing neurons without influencing pituitary POMC expression, leading to hyperphagia and weight gain.

63

Molekulare Charakterisierung des Transkriptionsfaktors FBI-1 in der Adipogenese

Laudes M¹, Droste A¹, Udelhoven M¹, Leeser U¹, Krone W¹

¹Universität Köln, Klinik II für Innere Medizin und Zentrum für Molekulare Medizin, Köln, Germany

Fragestellung: Der Faktor FBI-1 wurde kürzlich als ein transkriptioneller Repressor in der Adipogenese identifiziert, der sowohl anti-proliferativ als auch proadipogen wirkt. 3T3-L1-Zellen, die FBI-1 stabil überexprimieren, zeigen niedrigere Expressionen des Zellzyklusregulators Cyclin A, was den antiproliferativen Effekt erklären könnte. Daneben wurde in den überexprimierenden Zellen signifikant weniger E2F-4, einem Mitglied der Retinoblastomgenfamilie, nachgewiesen. Da E2F-4 als Inhibitor von PPAR γ beschrieben wurde, könnte dies die proadipogenen Effekte von FBI-1 erklären. Aus diesem Grunde sollte im Rahmen des vorliegenden Projektes untersucht werden, ob Cyclin A und E2F-4 direkte Zielgene von FBI-1 in der Adipogenese sind. **Methodik:** Jeweils 600 Basenpaare vor dem Startcodon des Cyclin A und E2F-4 Genes wurden aus humaner genomischer DNA amplifiziert und in das Reporterplasmid pGL-2 kloniert. Danach wurden die Plasmide mit pcDNA3.1-FBI-1 in CHO-Zellen co-transfiziert und Promotor-Reporter-Gen Analysen durchgeführt. Um die potentiellen Bindungsstellen einzugrenzen, erfolgten anschließend Promotordeletionsstudien, wobei im Falle von Cyclin A 3 und im Falle von E2F-4 2 verschieden lange Konstrukte hergestellt wurden. **Ergebnisse:** Die Promotor-Reporter-Gen Analysen ergaben eine 67 \pm 2.0%-tige Repression des Cyclin A Promotors durch Cotransfektion von FBI-1 (n=5, p<0.001). Auch im Falle des E2F-4 Promotors zeigte sich eine signifikante Repression, die im Mittel 57 \pm 1.8% (n=5, p<0.001) betrug. Mithilfe der Promotordeletionsstudien konnten die Bindungsstellen im Cyclin A Promotor auf den Locus -374 bis -366 und im E2F-4 Promotor auf -135 bis -130 eingegrenzt werden. **Schlussfolgerungen:** Die erhobenen Daten implizieren, dass es sich bei Cyclin A und E2F-4 um direkte Zielgene von FBI-1 handelt. Dadurch ergibt sich ein möglicher molekularer Mechanismus, wie der Transkriptionsfaktor sowohl anti-proliferativ als auch pro-adipogen wirkt. Aus diesem Grunde kann FBI-1 den sogenannten „dualen Regulatoren“ von Differenzierungsprozessen zugeordnet werden.

64

Insulin und Proinsulin haben eine vergleichbare adipogenetische Potenz bei der Ausdifferenzierung mesenchymaler Stammzellen in vitro

Tobiasch E¹, Pansky A¹, Maiworm A¹, Scherer S², Forst T², Pfützner A¹

¹FH Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Germany, ²IKFE Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany

Einleitung: Bei höhergradiger Dysfunktion sezerniert die β -Zelle neben Insulin auch Proinsulin, das nur einen Bruchteil der blutzuckersenkenden Potenz des Insulins besitzt. Seit langem wird jedoch spekuliert, dass Proinsulin zumindest vergleichbare Auswirkungen wie Insulin auf die Adipogenese haben könnte. **Methodik:** Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde Proinsulin (0,01 μ mol/l)

im Vergleich zu Insulin (0,01 μ mol/l) einem Ausdifferenzierungsmedium zugegeben, mit dem vorher durch Liposuktion gewonnene und aufgereinigte mesenchymale Stammzellen versetzt wurden. Die Überstände dieser Zellkulturen sowie einer Negativkontrolle unbehandelter Zellen wurden nach 0, 1 und 2 Wochen entnommen und bis zur Testung bei -80 °C aufbewahrt. Als Parameter für die Ausdifferenzierung zu reifen Fettzellen wurde die Sekretion des Adipokins Adiponektin gemessen. Die Zellreifung wurde außerdem mikroskopisch bewertet. Die Experimente wurden dreifach durchgeführt. **Ergebnis:** Die Negativkontrolle zeigte keine Veränderung der Adiponektinwerte (3,2 \pm 0,5/3,3 \pm 0,1/4,4 \pm 0,5 ng/ml) oder andere Hinweise auf eine adipogene Differenzierung. Bei Insulin (3,6 \pm 1,9/5,1 \pm 1,4/13,3 \pm 1,5 ng/ml; Woche 0 vs. 2: p<0,05) und Proinsulin (3,3 \pm 1,2/3,5 \pm 0,3/12,2 \pm 1,2 ng/ml; p<0,05) kam es zu signifikanten Anstiegen der Adiponektinwerte in der 2. Woche, die auch mit einer mikroskopisch erkennbaren Ausdifferenzierung der Zellen zu Fettzellen einherging. **Schlussfolgerung:** Nach unseren Ergebnissen besitzt Proinsulin in vitro die gleiche adipogenetische Wirkung wie Insulin. Da von Proinsulin zur Senkung des Blutzuckers in vivo deutliche höhere Konzentrationen benötigt werden als von Insulin, könnte diese Eigenschaft des Proinsulins massgeblich an den Gewichtsproblemen von Patienten mit Typ 2 Diabetes mit höhergradiger β -Zelldysfunktion beteiligt sein.

65

Frühpostnatale Überernährung führt zur Fehlprogrammierung des hypothalamischen melanocortinergen Systems bei Ratten

Schellong K¹, Rodekamp E¹, Ziska T¹, Stupin J¹, Harder T¹,

Dudenhausen JW¹, Plagemann A¹

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, CVK, Klinik für Geburtsmedizin, AG 'Experimentelle Geburtsmedizin', Berlin, Germany

Fragestellung: Perinatale Überernährung prädisponiert zu späterem Übergewicht und Diabetes. Nahrungsaufnahme und Körpergewicht werden v.a. im Nucleus arcuatus hypothalami (ARC) durch Neuropeptide reguliert. Als periphere Sättigungssignale modulieren Leptin und Insulin über den Leptinrezeptor (Ob-R) bzw. Insulinrezeptor (IR) die Expression des orexigenen Neuropeptids Y (NPY) und von Proopiomelanocortin (POMC), welches über sein Spaltprodukt alpha-Melanocytenstimulierendes Hormon (alpha-MSH) anorektisch wirkt. Eigene Vorbefunde zeigten, dass bei frühpostnatal überernährten Ratten erhöhte Leptin- und Insulinkonzentrationen mit einer unphysiologisch erhöhten NPY-Expression assoziiert sind (J Neuroendocrinol 1999;11:541). **Ziel:** Wir untersuchten, ob durch frühpostnatale Überernährung bei Ratten auch das melanocortinerge System beeinflusst wird. **Methodik:** Frühpostnatale Überernährung wurde bei Wistar-Ratten vom 3.-21. Lebenstag (LT) durch Reduktion der primären Würfgröße von 12 (normale Würfe, NW) auf 3 Neugeborene (kleine Würfe, KW) bewirkt. Die Expression der verschiedenen Neuropeptide und Rezeptoren im ARC (micro-punch out) wurde am 21. LT mithilfe der RT-PCR untersucht. **Ergebnisse:** KW-Tiere zeigten am 21. LT Übergewicht, Hyperinsulinämie sowie Hyperleptinämie (alle p<0,001). Im ARC zeigten sich dennoch für IR und Ob-R keine Expressionsunterschiede. Jedoch fand sich für die lange Form des Leptinrezeptors (Ob-Rb) eine signifikante Downregulation bei den KW-Tieren (p<0,05). Bemerkenswerterweise war trotz Hyperleptinämie und Hyperinsulinämie bei KW die POMC-Expression nicht up-reguliert. **Schlussfolgerungen:** Diese Befunde sprechen dafür, dass neben dem NPYergen auch das POMC-MSHerge System infolge frühpostnataler Überernährung fehlprogrammiert werden kann. Diese neuroendokrine Fehlprogrammierung hypothalamischer Regelsysteme von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht könnte an der Entwicklung von Übergewicht und erhöhter Diabetesdisposition infolge perinataler Überernährung beteiligt sein. Gefördert durch die DFG (PL 241/4-1).

Enhanced PIP3 signaling in POMC neurons causes diet-sensitive obesity as the consequence of neuronal silencing via K_{ATP} channel activation

Plum L¹, Ma X², Hampel B³, Münzberg H⁴, Shanabrough M⁵, Rother E³, Koch L³, Janoschek R³, Alber J³, Belgardt BF³, Krone W¹, Horvath TL⁵, Ashcroft FM², Brüning JC³

¹Klinikum der Universität zu Köln, Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin und Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), Köln, Germany, ²University Laboratory of Physiology, Oxford, United Kingdom, ³Institute for Genetics, Department of Mouse Genetics and Metabolism, Köln, Germany, ⁴University of Michigan Medical School, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Ann Arbor, United States of America, ⁵Yale University School of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences and Department of Neurobiology, New Haven, United States of America

Leptin and insulin have been identified as fuel sensors acting in part through their hypothalamic receptors to inhibit food intake and stimulate energy expenditure. Both insulin and leptin receptors efficiently activate insulin receptor substrate-dependent signaling leading to activation of the phosphatidylinositol (PI) 3-kinase and subsequent generation of PI_{3,4,5}-trisphosphate (PIP3). We directly addressed the role of PIP3-mediated signals in hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) neurons by inactivating the gene for the PIP3 phosphatase Pten specifically in this cell type. Here we show that POMC-specific disruption of Pten (PPKO) paradoxically resulted in sexually dimorphic diet-sensitive obesity due to hyperphagia. Leptin potently stimulated Stat3 phosphorylation in POMC neurons of PPKO mice, but failed to inhibit food intake in vivo. Strikingly, POMC neurons of PPKO mice showed a marked hyperpolarization and a reduction in basal firing rate due to increased ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channel activity. Leptin was not able to elicit electrical activity in PPKO POMC neurons, but application of the PI3-kinase inhibitor LY294002 and the K_{ATP} blocker tolbutamide restored electrical activity and leptin-evoked firing of POMC neurons. Moreover, intracerebroventricular administration of tolbutamide abolished hyperphagia in PPKO mice. These data indicate that PIP3-mediated signals are critical regulators of the melanocortin system via modulation of K_{ATP} channels.

67

Regulation of parameters of the metabolic syndrome in ERbeta -/- mice

Foerst-Ludwig A¹, Clemenz M¹, Hartge M¹, Sprang C¹, Gustafsson JA², Unger T¹, Kintscher U¹

¹Center for Cardiovascular Research (CCR), Charite, Berlin, Germany, ²Karolinska Institute, NOVUM, Department of Biosciences and Nutrition, Huddinge, Sweden

Aims: Gender differences in cardiovascular disease are gaining importance in diagnosis and therapy. However, the molecular mechanisms of these differences are widely unknown. Estrogen receptors (ERs) belong to the family of nuclear hormone receptors and have been suggested to play an important role in the molecular mechanisms underlying the gender differences in metabolic disorders. We could recently demonstrate that ERbeta suppresses the activity of Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARGgamma) in vitro. PPARGgamma is known as an important regulator of insulin and glucose metabolism. The aim of this study is to determine the role of ERbeta in the development of metabolic syndrome. **Methods and results:** To determine the role of ERbeta in the development of metabolic syndrome we characterized the metabolic phenotype of female ERbeta -/- mice under a high fat diet (HFD) (59% kcal from fat vs. 10% kcal from fat for 12 weeks) feeding. HFD-fed ERbeta -/- mice showed increased body weight and total body fat content (based on NMR measurements) in comparison to wild-type (WT) HFD-fed control mice (30,91 ± 0,83 g vs. 27,75 ± 0,29 g and 6,66 ± 1,62 vs. 2,6 ± 1 g respectively). Food intake and body tempera-

ture were unaffected in these animals (4,79 ± 0,15 vs. 4,67 ± 0,13 g/week and 30,9 ± 0,4 °C vs. 31,0 ± 0,25 °C respectively). Despite the increase in body weight in HFD-fed ERbeta -/- mice, insulin sensitivity measured in an insulin tolerance test was significantly improved compared to HFD-fed WT mice. Consistently with the in-vitro data and the improvement of insulin sensitivity in ERbeta -/- mice, increased PPARGgamma DNA-binding activity was shown in gonadal fat from ERbeta -/- mice vs. fat from WT mice assessed by ex-vivo electrophoretic mobility shift assay (EMSA) experiments. **Conclusions:** The present study demonstrates that the absence of ERbeta promotes weight gain under a HFD and improves insulin sensitivity. Metabolic actions of ERbeta in-vivo may be explained, at least in part, by its suppressive actions on PPARGgamma

68

Adipozyten-induzierte Aldosteronsekretion aus humanen Nebennierenzellen ist ERK1/2 MAPKinasen vermittelt

Vleugels K¹, Lamounier-Zepter V¹, Bornstein SR¹, Ehrhart-Bornstein M¹, Krug AW¹

¹Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, Germany

Einleitung: Aldosteron ist als Mineralokortikoid entscheidend an der renalen Wasser- und Elektrolytresorption und somit an der Regulation des Blutdruckes beteiligt. Die Entstehung von Bluthochdruck bei adipösen Patienten konnte mit erhöhten Aldosteron Plasmaspiegeln korreliert werden. Wir konnten erst kürzlich zeigen, dass isolierte humane Adipozyten Faktoren sezernieren, die insbesondere die Aldosteronsekretion aus humanen adrenokortikalen Zellen stimulieren. **Ziele:** Ziel dieser Studie war es, die zellulären Mechanismen der Adipozyten-induzierten Aldosteronsekretion zu analysieren. Hierbei wurde insbesondere die Beteiligung von ERK1/2 Mitogen Aktivierten Proteinkinasen (MAPK) untersucht. **Methodik:** Adipozyten-konditioniertes Medium (AKM) wurde durch 24 h-Inkubation frisch isolierter humaner Adipozyten in serumfreiem Medium hergestellt. Humane Nebennierenrindenzellen (NCI-H295R) wurden mit AKM über 15 – 60 min oder 24 h inkubiert und die Aldosteronsekretion wurde mithilfe eines spezifischen RIA gemessen. ERK1/2 Phosphorylierung wurde mittels phospho-spezifischem ELISA und Western-Blot analysiert. **Ergebnisse:** AKM stimulierte deutlich die Aldosteronproduktion aus NCI-H295R Zellen. Dieser Effekt konnte mittels MAPK-Inhibitor UO126 (10 µmol/l) deutlich gehemmt werden (~80%). Die AKM-vermittelte Aldosteronsekretion ist dosisabhängig. Dies weist auf spezifische Aldosteron-stimulierende Adipozytokine hin. ELISA und Western Blot Analysen konnten zeigen, dass AKM die ERK1/2 Aktivierung in NCI-H295R Zellen in einer zeit- und konzentrationsabhängigen Weise stimuliert. **Schlussfolgerungen:** Humane isolierte Adipozyten sezernieren Faktoren, die die Aldosteronsekretion von humanen Nebennierenrindenzellen stimulieren. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass hierbei die Mitogen Aktivierten Proteinkinasen ERK1/2 eine wichtige Rolle spielen.

69

Explosionsartiger Inzidenzanstieg des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen seit der Jahrtausendwende in Deutschland

Ehehalt S¹, Willasch A², Hub R³, Ranke MB³, Neu A¹, für die DIARY Group Baden-Wuerttemberg

¹Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Abteilung III, Tübingen, Germany, ²Johann Wolfgang Goethe Universität, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Frankfurt, Germany, ³Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie, Tübingen, Germany

Hintergrund: Die Inzidenzrate (IR) des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter nimmt anhaltend zu. **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 (1987–2003: n=4.017. Capture-recapture-Methode, Ascertainment=97,2%). **Ergebnisse:** Im gesamten Erfassungszeitraum (1987–2003) betrug die mittlere geschlechts- und altersstandardisierte IR in BW 14,1/100.000/Jahr (95% CI 13,7–14,6). Die aktuelle IR (2000–2003) liegt bei 17,6/100.000/Jahr (95% CI 16,6–18,5). Hochgerechnet auf Deutschland bedeutet dies, dass derzeit jährlich rund 2.000 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren neu erkranken. Für den gesamten Erfassungszeitraum wurde eine Zunahme der Inzidenz von 3,9% (95% CI 3,6–4,3) berechnet. Für die Jahre seit 2000 fällt der durchschnittliche jährliche Anstieg mit 9,0% (95% CI 8,1–9,9) rund doppelt so hoch aus. Jungen und Mädchen erkrankten gleich häufig am Typ-1-Diabetes (IR 1987–2003, p=0,6). Im gesamten Erfassungszeitraum erkrankten 10 bis 14-Jährige am häufigsten, gefolgt von den 5- bis 9- und von den 0- bis 4-Jährigen. Der durchschnittliche jährliche Anstieg war bei den 0- bis 4-Jährigen (6,2%, 95%-CI 5,3–7,1) am ausgeprägtesten, gefolgt von den 5- bis 9- (3,5%; 95%-CI 3,2–3,7) und den 10- bis 14-Jährigen (2,7%; 95%-CI 2,5–2,9). Die Prävalenz betrug am 31.12.2003 in BW 0,11% (95%-CI 0,107–0,117). Hochgerechnet auf Deutschland bedeutet dies, dass rund 13.000–14.000 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren erkrankt waren. **Zusammenfassung:** Seit der Jahrtausendwende ist in Deutschland ein explosionsartiger Inzidenzanstieg des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen zu verzeichnen. Wir vermuten, dass das Risiko, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken, bei genetisch prädisponierten Menschen durch den Einfluss sich verändernder Umweltfaktoren ansteigt.

70

Diabetes-Häufigkeit bei italienischen Kindern und Jugendlichen in Deutschland – eine epidemiologische Annäherung an die Pathogenese des Typ 1 Diabetes

Ehehalt S¹, Popovic P¹, Muntoni S², Muntoni S², Willasch A³, Hub R⁴, Ranke MB⁴, Neu A¹, für die DIARY-Group Baden-Wuerttemberg

¹Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Abteilung III, Tübingen, Germany, ²Centre for Metabolic Diseases and Atherosclerosis, Cagliari, Italy, ³Johann Wolfgang Goethe Universität, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Frankfurt, Germany, ⁴Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie, Tübingen, Germany

Ziel: Migrationsstudien geben wichtige Einblicke in die Pathogenese einer Erkrankung. Vor diesem Hintergrund wurde untersucht, wie sich die Häufigkeit des Typ 1 Diabetes bei Kindern in Deutschland verhält, welche aus Regionen mit sehr hoher (Sardinien) bzw. mit niedriger Inzidenzrate (Festland Italien) stammen. **Methoden:**

Deutsche und italienische Kinder und Jugendliche mit Diabetes-Manifestation wurden mithilfe des Baden-Württemberger (BW) Diabetes-Inzidenzregisters erfasst (Laufzeit 17 Jahre; Gesamtfallzahl n=4.017; Ascertainment 97,2%). Sardische Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes wurden durch eine bundesweite Befragung aller Sardischen Clubs (n=16) sowie der italienischen katholischen Missionen in Deutschland (n=81) identifiziert (rund 400 Telefongespräche, 2.315 Fragebögen wurden verschickt). Doppelmeldungen konnten anhand der persönlichen Daten ausgeschlossen werden. **Ergebnisse:** (1) In Deutschland (BW) lebende deutsche Kinder und Jugendliche erkrankten signifikant häufiger am Typ 1 Diabetes als in Deutschland (BW) lebende italienische Kinder und Jugendliche (IR 14,8/100.000/Jahr, 95%-CI 14,4–15,4 vs. IR 10,8/100.000/Jahr, 95%-CI 8,2–13,6). (2) In Deutschland lebende italienische Kinder und Jugendliche erkrankten gleich häufig am Typ 1 Diabetes wie in Italien lebende italienische Kinder (IR 10,8/100.000/Jahr, 95%-CI 8,2–13,6 vs. 8,4/100.000/Jahr, 95%-CI 7,9–8,9). (3) In Deutschland lebende sardische Kinder leiden häufiger an einem Typ 1 Diabetes als in Deutschland lebende deutsche Kinder (Prävalenz 2,3%, 95%-CI 0,5–6,5 vs. 0,11%, 95%-CI 0,11–0,12). (4) In Deutschland lebende sardische Kinder erkrankten vergleichbar häufig am Typ 1 Diabetes wie auf Sardinien lebende Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren (2,3%, 95%-CI 0,5–6,5 vs. 0,30%, 95%-CI 0,27–0,32). **Schlussfolgerung:** Kinder und Jugendliche aus Gebieten mit hohem bzw. mit niedrigerem Erkrankungsrisiko behalten die Inzidenzrate des jeweiligen Herkunftslandes bei. Dies deutet darauf hin, dass genetische Faktoren die dominierende Rolle bei der Ätiopathogenese des Typ 1 Diabetes spielen.

71

Diabetogene Effekte der Chemotherapie bei onkologischen Erkrankungen im Kindesalter

Seewi O¹, Schwamborn D², Schönau E¹, Berthold F²

¹Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Poliklinik – Endokrinologische Ambulanz, Köln, Germany, ²Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Kinderonkologie, Köln, Germany

Fragestellung: Potenziell diabetogene Bestandteile der Behandlung kindlicher Leukämien sind Prednison, Dexamethason, Asparaginase und Glukose- haltige parenterale Ernährung; bei ca. 1/3 der Patienten kommt es zu -iatrogener- Hyperglykämie (iH). Untersucht werden Begleitumstände, Therapie und Verlauf der iH bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin. **Methoden:** Die Krankenakten aller Patienten zweier Jahrgänge (2003, 2005) wurden ausgewertet (Gruppe A, n=33, 17 Mädchen, Alter 0,4–18 Jahre); zum Vergleich wurden Patienten mit iH aus 1998–2002 herangezogen (Gruppe B, n=7, 1 Mädchen, Alter 10–16 Jahre). In Gruppe A war systematisch der Blutzucker (BZ) bzw. Urinzucker kontrolliert, und ab BZ 200 mg/dl sofort mit Humaninsulin-Dauertropf-Infusion (Actrapid 40IE/ml, NovoNordisk, BZ-Zielwert < 180 mg/dl) behandelt worden. In Gruppe B waren nur sporadisch BZ-Kontrollen durchgeführt worden, und wurde erst bei tagelanger symptomatischer iH (max. BZ 552 mg/dl) mit Insulin behandelt. **Ergebnisse:** Bei 12 Patienten in Gruppe A trat eine iH auf (Gruppe A1), 21 Patienten entwickelten keine iH (Gruppe A2). Patienten mit iH (Gruppe A1) waren signifikant älter als Patienten ohne iH (Gruppe A2; Median 14 versus 6 Jahre, p<0,001), doch nicht unterschieden bezüglich Chemotherapie-Protokoll, und Diabetes-positiver Familienanamnese. Die Patienten der Gruppe A1 und B unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Chemotherapie und Familienanamnese; allerdings war der Verlauf der iH in Gruppe B protrahiert: 6 Patienten (versus 1 Patient der Gruppe A1) mussten noch bis zu 6 Monate nach Beendigung der Intensiv-Chemotherapie zuhause Insulin spritzen (p<0,001). Je 1 Patient verstarb unter der Chemotherapie in Gruppe A1 und A2. **Schlussfolgerung:** Iatrogene Hyperglykämie (iH) ist insbesondere bei pubertären Kindern unter Chemotherapie zu erwarten; rechtzeitige Insulintherapie auch asymptomatischer iH verhindert, dass nach

Ende der Chemotherapie noch weiter Insulin verabreicht werden muss.

72

Das Menarchealter ist abhängig von der relativen Diabetes-Dauer und der Qualität der Diabetes-Einstellung

Rohrer T¹, Grabert M², Holterhus PM³, Kapellen T⁴, Knerr P⁵, Mix M⁶, Holl R², Initiative DPV

¹Universitätskinderklinik, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Homburg/Saar, Germany, ²Universität Ulm, Abteilung Epidemiologie, Ulm, Germany, ³Universitätskinderklinik, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Germany, ⁴Universitätskinderklinik, Pädiatrische Diabetologie, Leipzig, Germany, ⁵Kinder- und Jugendklinik Universität Erlangen-Nürnberg, Pädiatrische Diabetologie, Erlangen, Germany, ⁶Kinder- und Jugendklinik der Universität, Endokrinologische Fachambulanz, Rostock, Germany

Einleitung: Chronische Erkrankungen wie Mukoviszidose oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen führen zu einem verspäteten Wachstumsschub und Pubertätseintrittsalter. Vor diesem Hintergrund untersuchten wir die Pubertätsentwicklung bei Kindern mit Typ 1-Diabetes. **Ziele:** Analyse anhand der DPV-Datenbank, ob sich ein Einfluss der relativen Diabetes-Dauer und der Qualität der Therapie-Einstellung auf das Menarchealter bei Mädchen zeigt? **Methodik:** Die Deutsche pädiatrische Diabetes-Qualitäts-Initiative DPV (Diabetes-Patienten-Verlaufsdaten) erfasst die Daten von 149 deutschen Zentren für Diabetes. Zur Untersuchung unserer Fragestellung lagen uns die Pubertätsangaben von 581 deutschen Mädchen (Alter 7 – 16,9 Jahre) mit Typ 1-Diabetes vor. Wir analysierten die Diabetes-Einstellung anhand des HbA1c-Wertes und die relative Diabetesdauer (Diabetes-Dauer in Jahren/Alter in Jahren) in Relation zum Menarchealter. **Ergebnis:** Das Menarchealter korreliert positiv mit dem HbA1c-Wert ($p=0,029$). Ein um 1% erhöhter HbA1c-Wert führt zu einer Verzögerung der Menarche um 0,07 Jahre. Die relative Diabetes-Dauer zeigt ebenfalls eine starke Korrelation mit dem Menarchealter ($p<0,001$). Trotz einer eingeschränkten Zahl an vollständig angegebenen Daten scheint kein Selektions-Bias vorzuliegen, da die Daten altersentsprechend streuen und im Bereich der alterentsprechenden Normalverteilung liegen. **Schlussfolgerung:** Das Menarchealter bei Mädchen mit Typ 1 Diabetes ist abhängig von der Qualität der Diabetes-Einstellung. Eine nicht optimale DiabetesEinstellung, gemessen am HbA1c, verzögert das Auftreten der Menarche. Zudem beeinflusst die relative Diabetesdauer das Menarchealter. Je länger ein Mädchen an einem Typ 1-Diabetes erkrankt ist, desto später tritt die Menarche auf.

73

Kinder mit präpubertärer Manifestation eines Typ-1 Diabetes haben ein gegenüber der Normalpopulation erhöhtes Gewicht bei Geburt und bei Diabetesbeginn

Kordonouri O¹, Hartmann R¹, Langenheilm J², Staelzel P², Danne T¹
¹Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Germany, ²Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Charité, Berlin, Germany

Hintergrund: Nach einer aktuell diskutierten Theorie können auch bei Typ-1 Diabetes (T1D) insulinresistenzfördernde Faktoren, wie z. B. ein erhöhtes Körpergewicht, zu einer Beschleunigung des Auftretens der Erkrankung beitragen. Um diese „Accelerator-Hypothese“ zu überprüfen, untersuchten wir anhand eines Kollektivs von Kindern und Jugendlichen mit T1D, ob ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Diabetesbeginns und dem Geburtsgewicht, der frühkindlichen Gewichtsentwicklung oder dem Manifestationsgewicht besteht. **Methodik:** Bei 207 Patienten (56% männlich, 2,9% nicht-europäisch) mit T1D Manifestation im medianen Alter von 7,1 Jahren (0,7 – 17,4 J.) wurden die in den Vorsorgeuntersuchungen dokumentierten somatischen Daten bei Geburt (37 – 42 Schwangerschaftswoche) und im Alter von 6, 12 und 24 Monaten

retrospektiv erfasst. Die alters- und geschlechtsadjustierte Standardisierung des Gewichts (Body-Mass-Index Standard-Deviation-Score, BMI-SDS) basierte auf den Daten eines Referenzkollektivs von 34.422 in Deutschland lebenden Kindern [Kromeyer-Hauschild et al, 2001]. **Ergebnisse:** Kinder mit T1D waren sowohl bei Geburt (BMI-SDS $0,32 \pm 0,94$) als auch bei T1D-Manifestation ($0,25 \pm 0,93$) signifikant schwerer als das Normalkollektiv ($p<0,001$). Das Geburtsgewicht und die Gewichtsänderungen in den ersten 2 Lebensjahren korrelierten nicht mit dem Manifestationszeitpunkt. Es bestand jedoch eine negative Korrelation ($r=-0,18$, $p=0,012$) zwischen dem Gewicht und Alter bei Diabetesbeginn: Kinder im Alter unter 5 J. hatten einen höheren BMI-SDS ($0,41 \pm 0,88$) als im Alter von 6 – 9 J. ($0,25 \pm 0,96$) und im Alter ab 10 J. ($0,00 \pm 0,94$). **Schlussfolgerungen:** Kinder mit T1D sind sowohl bei Geburt als auch bei T1D-Manifestation schwerer als das vergleichbare Normalkollektiv. Darüber hinaus ist ein erhöhtes Gewicht zum aktuellen Manifestationszeitpunkt mit einem früheren Diabetesbeginn assoziiert. Erhöhtes Geburtsgewicht sowie beschleunigte Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren sind jedoch keine Faktoren für eine Akzeleration des Typ-1 Diabetes.

74

Die Insulinpumpentherapie bei kleinen Kindern bis zum 6. Lebensjahr: Vergleich der Stoffwechselfparameter vor und 12 Monate nach CSII-Beginn. Auswertung der DPV-Wiss-Daten für die Insulinpumpen-AG und die DPV-Wiss-Initiative

Heidtmann B¹, Hilgard D², Kapellen T³, Schumacher A⁴, Holl RW⁵
¹Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift gGmbH, Hamburg, Germany, ²Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Kinderklinik, Herdecke, Germany, ³Universitätsklinikum Leipzig, Kinderklinik, Leipzig, Germany, ⁴Klinik am Eichert, Kinderklinik, Göppingen, Germany, ⁵Universitätsklinikum Ulm, Abt. Epidemiologie, Ulm, Germany

Die CSII hat in der Therapie pädiatrischer Patienten mit Diabetes mellitus in den letzten Jahren nahezu exponentiell zugenommen. Das prozentual größte Wachstum zeigt mit 11% die Gruppe der Kleinkinder. **Fragestellung:** Vergleich von Stoffwechselfparametern bei Kleinkindern (bis zum 6. Lebensjahr) vor und mit einer Insulinpumpentherapie. **Methodik:** Anhand der DPV-Wiss-Daten (Stand Dez. 2005) wurden das HbA1c, schwere Hypoglykämien und Ketoazidosen 12 Monate vor sowie 6 und 12 Monate nach CSII-Start verglichen. Die HbA1c-Werte wurden auf den DCCT-Normalbereich von 4,05 – 6,05% umgerechnet. Die schweren Hypoglykämien wurden in Schweregrad 2 und 3 eingeteilt (ISPAD-Leitlinien). Von Patienten mit frühem CSII-Beginn wurden die HbA1c-Werte in den ersten 3 Monaten nach Manifestation nicht berücksichtigt. **Ergebnisse:** Insgesamt waren 315 Patienten mit CSII-Beginn vor dem 6. Lebensjahr dokumentiert. Bei Therapieumstellung betrug das Alter im Median 3,6 Jahre [Q1;Q3:2,5;4,9], die mediane Diabetesdauer 1,3 Jahre [0,3;2,2]. Komplette Daten über den Verlauf von 6 bzw. 12 Monaten lagen für 121 bzw. 95 Patienten vor. Verlauf 6 Monate: Das HbA1c fiel von 7,4% auf 7,2% ($p<0,005$), die Rate der schweren Hypoglykämien Grad 2 sank von 35,7 auf 20,8/ 100-Pat.J. ($p=0,14$), Hypoglykämien Grad 3 von 7,2 auf 1,6/ 100-Pat.J. ($p=0,02$). Verlauf 12 Monate: Das HbA1c fiel von 7,4% auf 7,3% ($p=0,37$), die Rate der Hypoglykämien Grad 2 stieg leicht von 33,4 auf 36,3/ 100-Pat.J. ($p=0,09$), wobei die Anzahl der schweren Hypoglykämien Grad 3 von 5,2 auf 2,8/ 100-Pat.J. fiel ($p=0,14$). Ketoazidose-Rate vor CSII ca. 7,0/ 100-Pat.J., im Verlauf wurde keine Ketoazidose dokumentiert. **Schlussfolgerung:** Die CSII stellt im Kleinkindalter eine sichere Therapieform dar. Häufige Gründe für die CSII sind eine aufgrund stark schwankender BZ-Werte und extremer Insulinempfindlichkeit schwierige Stoffwechseleinstellung mit erhöhter Hypoglykämiegefahr sowie der Wunsch nach Flexibilität bei unplanbarem Ess- und Bewegungsverhalten. Die Rate schwerer Hypoglykämien kann bei anhaltend guter Stoffwechsellage gesenkt werden.

Die Insulinpumpe im Kindes- und Jugendalter: Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen hinsichtlich der Therapieziele und deren Verwirklichung

Kapellen T¹, Heidtmann B², Bachmann J³, Ziegler R⁴, Holl R⁵, Auswertung der DPV-Wiss-Daten für die Insulinpumpen-AG und die DPV-Wiss-Initiative
¹Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Germany, ²Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift gGmbH, Hamburg, Germany, ³Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Bremen Nord, Bremen, Germany, ⁴Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Münster, Germany, ⁵Abteilung Epidemiologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Germany

Einleitung: Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus hat die Anwendung einer Insulinpumpentherapie (CSII) exponentiell zugenommen. In einem Statement der AG für pädiatrische Diabetologie zur CSII wurden sechs erprobte Therapieziele/ Indikationen definiert: Dawn-Phänomen, Vermeidung schwerer Hypoglykämien, Reduktion der Hyperglykämie, gesteigerte Flexibilität, Motivation, Schwangerschaft. **Fragestellung:** Die in Frage kommenden DPV-Wiss-Daten (Dez 2005) wurden in 4 Altersgruppen unterteilt (A: 0–4 Jahre, n=138; B: 5–10J, n=232; C: 10–15J, n=789, 15–20J, n=408), um altersabhängige Unterschiede bezüglich der Indikationen zur CSII zu finden sind, und zu überprüfen, ob diese Ziele tatsächlich erreicht werden. **Methodik:** Analyse von 1567 Patienten (Alter 12.2 ± 4.1 J, 54% weibl., Diabetesdauer 5.1 J) die in 128 Zentren betreut werden. **Ergebnisse:** Die Ziele „Vermeidung des Dawnphänomens“ (48,8%), „Vermeidung von Hypoglykämien“ (35,7%) sowie „Reduktion der Hyperglykämie“ (32,1%) wurden insgesamt am häufigsten genannt. Im Kleinkindalter überwiegt das Therapieziel „Vermeidung von Hypoglykämien“ mit 76%. Bei den Jugendlichen (C/D) wird die Indikation Dawn-Phänomen (57% bzw.38%) und Flexibilisierung (39% bzw.45%) favorisiert. Die angegebenen Therapieziele Dawn-Phänomen, Hypoglykämievermeidung und Motivation unterschieden sich zwischen den Altersstufen (p < 0.0001). Nach Umstellung mit dem Ziel der Vermeidung von Hypoglykämien zeigt sich eine signifikante Reduktion der Rate schwerer Hypoglykämien mit Koma (vor CSII: 12.1 Ereignisse pro 100-Pat.J, nach 1 Jahr: 3.1 Ereignisse) bei gleichbleibendem HbA1c. Bei Angabe der Indikation „Reduktion der Hyperglykämie“ zeigte sich eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung (DCCT-korrigierter HbA1c nach 1 Jahr: 8.47%, vs. 8.77%). Die Rate von Ketoazidose nahm nicht zu. **Schlussfolgerungen:** Die CSII stellt im Kindesalter eine sichere Behandlungsmethode dar, mit der sich die Rate von Hypoglykämien reduzieren lässt, ohne Verschlechterung des HbA1c. Bei schlechterem HbA1c lässt sich zumindest im ersten Jahr eine Verbesserung erzielen.

76

Serum Zytokin und Chemokin-Spiegel und Assoziation mit metabolischen Parametern bei Patienten mit frisch manifestiertem Typ 1 Diabetes. Ergebnisse von der Hvidøre Studien Gruppe

Pflegler C¹, Hougaard P², Holl RH³, Hansen LH⁴, Kolb H¹, Mortensen HB⁵, Schloot NC¹, Hvidøre Studien Gruppe
¹Deutsches Diabetes Zentrum, Klinik, Düsseldorf, Germany, ²University of Southern Denmark, Statistical department, Odense, Denmark, ³University of Ulm, Department of Paediatrics, Ulm, Germany, ⁴Novo Nordisk A/S, Preclinical development, Bagsværd, Denmark, ⁵Glostrup University Hospital, Department of Paediatrics, Glostrup, Denmark

Einleitung: Serumzytokine und -chemokine sind mit der Progression des Typ 1 Diabetes (T1D) assoziiert. **Ziel:** Untersuchung der IL-6, MIP1 β und RANTES Spiegel nach Diabetesmanifestation und der Relation mit der verbleibenden β -Zell Kapazität. **Methodik:** Im Rahmen der Hvidøre Studie wurde Serum von 256 Patienten mit frisch manifestierten T1D (122 m/ 134 w, 9,6 Jahre) untersucht. Serumproben standen 1 Monat, 6 und 12 Monate nach Diagnose zur Verfügung. Nach Boost wurde stimuliertes C-Peptid und Pro-

insulin bestimmt. Serumzytokine und -chemokine wurden mittels Doppelsandwich ELISA gemessen. **Ergebnis:** Serumspiegel von IL-6, MIP1 β , and RANTES sanken zwischen dem ersten und sechstem Monat signifikant ab (IL-6 p1–6=0,0012; MIP1 β p1–6=0,0001; RANTES p1–6<0,0001) und blieben konstant bis zum zwölften Monat. Das Prädiktionsmodell für die β -Zell Funktion zeigte eine negative Assoziation von MIP1 β -Spiegeln 1 Monat nach Diagnose mit C-Peptid und Proinsulin nach 6 Monaten (p=0,08), (p=0,0004) und eine negative Assoziation mit Proinsulin nach 12 Monaten (p=0,0006). RANTES war 1 Monat nach Diagnose positiv assoziiert mit Proinsulin nach 6 Monaten (p=0,03) und 12 Monaten (p=0,0085). **Schlussfolgerung:** Serum MIP1 β und RANTES korrelieren mit C-Peptid und Proinsulin und kommen somit als prädiktiver Marker für die Progression der Erkrankung in Betracht.

77

Verwendung von alternativen Behandlungsmethoden bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes – eine Umfrage an 4 kinderdiabetologischen Zentren

Dannemann K¹, Hecker W², Haberland H³, Herbst A⁴, Kiess W⁵, Kapellen T⁵
¹Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Diabetologie, Leipzig, Germany, ²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Olghospital, Stuttgart, Germany, ³Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lindenhof, Berlin, Germany, ⁴Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bonn, Germany, ⁵Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Germany

Einleitung: Aus Untersuchungen bei Erwachsenen ist bekannt, dass Patienten mit Diabetes mellitus auch alternative Behandlungsmethoden neben der schul-medizinischen Therapie verwenden. Daten zu Kindern mit Diabetes mellitus sind bislang rar. Einzelfallberichte beschreiben jedoch lebensbedrohliche Ketoazidosen als Folge von weggelassenem oder reduziertem Insulin. **Fragestellung:** Wie häufig verwenden Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus bzw. deren Eltern alternative Behandlungsmethoden? Gibt es Unterschiede abhängig vom sozialen Status oder zwischen Ost und West in Deutschland?. **Methodik:** Fragebogenbefragung von Familien aus Bonn, Berlin, Stuttgart, und Leipzig. **Ergebnisse:** Von 347 herausgegebenen Fragebögen (Berlin 74, Bonn 52, Stuttgart 100, Leipzig 121) wurden insgesamt 220 auswertbar zurückgesendet. Die Rücklaufquote lag abhängig vom Zentrum zwischen 50 und 70%. Alternative Behandlungsmethoden wurden von 41 Patienten (19%) verwendet. Dabei gab es einen eindeutigen Ost-West-Unterschied. In Berlin und Leipzig verwendeten 11% bzw. 15% alternative Behandlungsmethoden, während in Bonn der Anteil bei 19%, in Stuttgart sogar bei 29% lag (p < 0.05). Neben Vitamin/Mineralsupplementen (n=18) und Ernährungsumstellung (n=16) wurden vor allem die Homöopathie (n=16) und pflanzliche Mittel wie Aloe Vera (n=8) oder Zimt (n=6) angewandt. Daneben wurden auch alternative Heilverfahren, wie anthroposophische Medizin (n=3), Ayur Veda (n=2), südamerikanische Heilverfahren, Reinkarnationstherapie u.ä. angegeben. **Schlussfolgerungen:** Trotz sicherer Ursache des Typ 1 Diabetes und absolutem Insulinmangel werden neben der Insulintherapie weitere, z.T. kostspielige Therapien verwendet, deren Nutzen teilweise mehr als fraglich ist. Es stellt sich die Frage, ob wir diese Familien nicht ausreichend erreicht haben, oder ob chronische Erkrankungen per se zu einer Suche nach alternativen Behandlungsverfahren prädestiniert.

Betazelluntergang, Autoimmunität

78

CD8+ T Zell Immunität gegen ein Insulin-Epitop als Ursache des Experimentellen Autoimmundiabetes (EAD)

Spyrantis A¹, Rief M¹, Rajasalu T², Schirmbeck R¹, Boehm B¹, Karges W¹
¹Universität Ulm, Innere Medizin 1, Ulm, Germany, ²University of Tartu, Tartu, Estonia

Einleitung: Insulin und Preproinsulin (PPI) gelten im humanen Typ 1 Diabetes (T1D, Autoimmundiabetes) als zentrale Autoantigene, die eine potentielle Bedeutung für die antigen-spezifische Immuntherapie besitzen. **Ziele:** Aufbauend auf früheren Arbeiten (Diabetes 51:3237–44) etablieren wir hier ein insulininduziertes Modellsystem des humanen Typ 1 Diabetes, den Experimentellen Autoimmundiabetes (EAD). **Methodik:** Nach DNA Vakzination mit PPI 1 oder PPI 2 Isoformen kommt es bei RIP-B7.1 transgenen Mäusen (die das ko-stimulatorische Molekül B7.1 in pankreatischen Betazellen exprimieren) zu CD4+/CD8+ Insulinitis und Hyperglykämie. Der EAD wird durch CD8+ T Zellen vermittelt und ist abhängig von Interferon gamma, nicht aber von Perforin, wie unsere Untersuchungen an gendefizienten Mäusen zeigen. **Ergebnis:** Nach Immunisierung mit PPI kommt es bei RIP-B7.1 wie auch bei nicht-transgenen C57BL/6 Mäusen zu Priming und Aktivierung von diabetogenen T Zellen, jedoch entwickelt sich ein manifester Diabetes nur in Gegenwart von B7.1 Ko-Stimulation. Mittels PPI Deletionsvektoren identifizieren wir die A-Kette von Insulin als diabetogene Domäne. In dieser Region können wir Insulin A14–21 (YQLENYCN) als immunodominantes, H-2Db-restringiertes Epitop charakterisieren, das von IFNγ-produzierenden CD8+ T Zellen erkannt wird. Durch Immunisierung mit einem minimalen Insulin Peptid, das über kationische Sequenzen an Oligodeoxynucleotide (ODNs) gekoppelt ist, kann durch ein singuläres CD8+ Epitop in RIP-B7.1 Mäusen ein EAD ausgelöst werden. **Schlussfolgerung:** Unsere Daten unterstützen das pathogenetische Konzept, dass (Prepro)Insulin-spezifische T Zell Immunität – in Verbindung mit einer lokalen Sensibilisierung des Zielorgans – eine zentrale Rolle in der Auslösung des Autoimmundiabetes einnimmt.

79

Modulation der Ischämie-Resistenz humaner isolierter Langerhansscher Inseln

Jahr H¹, Fast S¹, Bretzel RG¹, Brendel M¹

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Gießen, Germany

Fragestellung: In den ersten Tagen nach der Inseltransplantation sind die Inselzellen einer massiven Ischämie ausgesetzt, die wesentlich zur frühen Reduktion der transplantierten Beta-Zell-Masse beiträgt. Ziel unserer Untersuchungen war es festzustellen, welchen Einfluss die Zusammensetzung des vor der Transplantation angewendeten Kulturmediums auf das Überleben humaner Inseln in einem Transplantationsmodell hat und ob eine Korrelation zur Hypoxie-Resistenz der Inseln in vitro besteht. **Methodik:** Definierte Aliquots aus Präparationen isolierter humaner Inseln wurden 4 Tage in verschiedenen Medien kultiviert und dann unter die Nierenkapsel von normoglykämischen Nude-Mäusen transplantiert. Für die Hypoxie-Experimente wurden 2 Tage vorkultivierte Inseln für weitere 2 Tage in sauerstoffarmer Atmosphäre (5% CO₂, 2% O₂, 93% N₂) kultiviert; dann wurde die Vitalität der Inselzellen mit Fluoreszenzindikatoren für apoptotische und nekrotische Zellen bestimmt. **Ergebnisse:** In serumfreiem CMRL-Medium kultivierte Inseln wurden durch Hypoxie nahezu vollständig zerstört (Viabilität < 10%, n=5). Wesentlich besser war das Überleben der Inseln bei hypoxischer Kultur in serumfreiem AIM-V-Medium (75 ± 13%, n=5) oder in TCM-199/5% FCS (82 ± 17%, n=5). Bei Kultur unter normalem Sauerstoffdruck betrug die Inselviabilität dagegen einheitlich > 95%, unabhängig vom verwendeten Kulturmedium. In den 8 Tage nach der

Inseltransplantation entnommenen Mäusenieren lagen die Insulingehalte bei 0,30 ± 0,05 (n=4), 1,10 ± 0,31 (n=4) und 1,23 ± 0,17 (n=3) µg Insulin/Niere wenn die gleichen Ausgangsmengen an Inseln (500 IEQ) in CMRL, AIM-V oder TCM-199/5%FCS vorkultiviert worden waren (unter Normalatmosphäre). Die entsprechenden Human-C-Peptid-Werte im Mäuseserum unmittelbar vor Nierenentnahme betragen 0,39 ± 0,14; 0,80 ± 0,27 und 3,25 ± 0,42 ng/ml. **Schlussfolgerungen:** Die hier beschriebenen in vitro- und in vivo-Untersuchungen zeigen, dass die Zusammensetzung des die Inselzellen umgebenden Milieus einen entscheidenden Einfluss auf deren Suszeptibilität gegenüber hypoxischer Zellschädigung haben kann.

80

Das Immunsuppressivum Ciclosporin induziert einen apoptotischen Beta-Zelltod

Oetjen E¹, Plaumann S¹, Steinfelder HJ¹, Knepel W¹

¹Molekulare Pharmakologie, Göttingen, Germany

Einleitung: Ciclosporin ist ein oft verwendetes potentes Immunsuppressivum. Unter der Therapie treten unerwünschte Wirkungen wie Diabetes auf. Neben der peripheren Insulinresistenz tragen die Abnahme der Beta-Zellfunktion und -masse zu der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 bei. Blockade der Phosphatase Calcineurin gefolgt von der Hemmung der stimulierten Insulingentranskription ist ein Mechanismus, der zu der diabetogenen Wirkung von Ciclosporin beitragen könnte. Weitere Mechanismen können vorliegen. **Ziel:** Untersuchung der Wirkung von Ciclosporin auf das Überleben der Beta-Zellen. **Methodik:** MTT-Test, DNA-Fragmentierung, Immunhistochemie mit einem Antikörper gegen aktivierte Caspase 3, transiente Transfektionen in die Insulin-produzierende Beta-Zelllinie HIT. **Ergebnis:** Ciclosporin führte im MTT-Test zu einem zeit- und konzentrationsabhängigen Zelltod. Eine 48-stündige Inkubation mit 10 µM Ciclosporin führte zu 40% toten Zellen. Die DNA-Fragmentierung als Kennzeichen der Apoptose wurde nach 24-stündiger Behandlung beobachtet. Ciclosporin führte zu einem zeitabhängigen Anstieg der aktivierten Caspase 3, der nach 48 Stunden maximal war und 3,8fach betrug. Eigene Untersuchungen hatten gezeigt, dass Ciclosporin die Aktivität der Dual-Leucine-Zipper-Bearing Kinase (DLK) in HIT-Zellen steigert. In Zellen, in denen die DLK überexprimiert wurde, führte Ciclosporin zu einer zeitabhängigen Erhöhung der aktivierten Caspase 3, wobei der Anstieg bereits nach 24 Stunden maximal war. Längere Behandlung der DLK überexprimierenden Zellen verminderte die aktivierte Caspase 3. **Schlussfolgerungen:** Ciclosporin führt zu einem zeit- und konzentrationsabhängigen apoptotischen Beta-Zelltod, wobei in Anwesenheit der DLK der Zelltod nach einem kürzeren Zeitraum beobachtet wurde. Zusammengefasst mit unseren früheren Befunden kann vermutet werden, dass die Hemmung der Calcineurin-abhängigen stimulierten Insulingentranskription und die Erhöhung der Beta-Zellapoptose mit Verminderung der Beta-Zellmasse zu der diabetogenen Wirkung von Ciclosporin beitragen.

81

Einfluss einer chronischen Behandlung mit Leukozyten Dialysat (DLE) auf den glukoseintoleranten Stoffwechsel und die Entwicklung von strukturellen Veränderungen in pankreatischen Inseln von Zucker Ratten (fa/fa)

Berg S¹, Kohnert KD¹, Braun D², Bergmann B², Heinke P¹, Freyse EJ¹, Augstein P¹, Salzsieder E¹

¹Institut für Diabetes ‚Gerhardt Katsch‘ Karlsburg, Karlsburg, Germany,

²Riemser Arzneimittel AG, Riems, Germany

Den Entzündungsprozessen bei der durch Übergewicht induzierten Entwicklung von Fettstoffwechselstörungen und Insulinresistenz gewinnt zunehmend an Bedeutung. Chronische Entzündungen wiederum können zur Entstehung von Fibrosen in zahlreichen Organen führen. Für die obese Zucker Ratte (ZR), einem Modell für Adiposi-

tas, Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom des Menschen ist gezeigt worden, dass die chronischen Fettstoffwechsel- und Glukosetoleranzstörungen mit fibrotischen Strukturveränderungen in pankreatischen Insel einhergehen. Ziel dieser Studie war es daher zu prüfen, inwieweit DLE in der Lage ist, die Ausbildung von funktionellen und strukturellen Veränderungen in pankreatischen Inseln von ZR zu beeinflussen. Acht Wochen alte ZR wurden innerhalb von 25 Wochen 24 x mit subcutanen Injektionen von DLE behandelt (n=10) und mit unbehandelten ZR (n=5) verglichen. Im follow up wurden zweimal wöchentlich Körpermasse und Blutglukose bestimmt. Vor Beginn und am Ende der Behandlung wurden orale Glukosetoleranztests (OGTT) durchgeführt. Im Alter von 32 Wochen wurden die Pankreata zur histologischen Bestimmung des β -Zell-Volumenanteiles und des Anteils fibrotischen Gewebes in den pankreatischen Inseln entnommen. Der Anteil fibrotischen Gewebes in den pankreatischen Inseln war nach der Behandlung mit DLE reduziert (37,8% vs. 42,6%). Die β -Zell-Dichte in den Inseln war erhöht (3,05% vs. 1,88%; $p < 0,05$). Während die Glukosetoleranz im OGTT durch die DLE Behandlung unbeeinflusst blieb, hatten die DLE behandelten Tieren niedrigere nicht-nüchtern Blutglukosewerte. Bei obesen, glukoseintoleranten ZR konnte durch die Behandlung mit DLE die Entwicklung struktureller Veränderungen der pankreatischen Inseln beeinflusst werden. Die Resultate weisen auf die Beteiligung chronischer Entzündungsprozesse an der Pathogenese der Fett- und Kohlenhydratstoffwechselstörung der Zucker Ratte hin. Diese werden von strukturellen Veränderungen in den pankreatischen Inseln begleitet.

82

Die Hitzeschockprotein 60 (HSP60) vermittelte Aktivierung von Signalproteinen, die zur Bildung von betazellschädigenden Entzündungsmediatoren in der NOD Maus führt, ist Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) abhängig

Habich C¹, Brüggemann J², Burkart V²

¹Deutsches Diabetes-Zentrum und Institut für Molekulare Medizin, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany, ²Deutsches Diabetes-Zentrum, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany

Einleitung: In der NOD Maus ist in der prädiabetischen Phase eine aberrante Expression von HSP60 in den Betazellen zu beobachten. In früheren Studien konnten wir eine HSP60-induzierte Bildung betazellschädigender Entzündungsmediatoren aus Makrophagen nachweisen. Da dieser Vorgang von der Expression eines funktionellen TLR4 abhängig ist, ergab sich die Frage nach der Rolle von TLR4 bei der Entwicklung einer HSP60-vermittelten, betazellgerichteten Immunreaktion. **Ziele:** In dem geplanten Vorhaben sollte die Aktivierung spezifischer Signalproteine, welche die inflammatorische Aktivität von HSP60 vermitteln, vergleichend in NOD Mäusen mit unterschiedlichem TLR4-Status analysiert werden. **Methodik:** Die HSP60-vermittelte Aktivierung spezifischer Signalproteine (MAP-Kinasen, NF κ B) in Knochenmarksmakrophagen (KMM) aus Mäusen mit unveränderter (NODTLR4+) und fehlender (NODTLR4-) TLR4-Expression, die durch Rückkreuzung von NOD Mäusen mit TLR4-defekten C57BL/10ScCr Mäusen und Intercrossing von heterozygot TLR4-defekten Tieren generiert wurden, wurde im Westernblot untersucht. **Ergebnis:** In HSP60-stimulierten KMM aus NOD Mäusen ließ sich eine Aktivierung der MAP-Kinasen p42/p44, JNK46/54 und p38 und des Transkriptionsfaktors NF κ B nachweisen. Die maximale Aktivierung von p42/p44, p38 und NF κ B wurde in KMM aus diabetischen NOD Mäusen nachgewiesen (1,9 – 18,9-fache Aktivierung im Vergleich zu 50 Tage alten NOD Mäusen), während JNK46/54 das Aktivierungsmaximum (12,1-fache/10,2-fache Aktivierung im Vergleich zu 50 Tage alten NOD Mäusen) in KMM 70 Tage alter, prädiabetischer NOD Mäuse erreichte. Die vergleichende Analyse der HSP60-vermittelten Aktivierung in KMM aus prädiabetischen NODTLR4+ und NODTLR4- Mäusen zeigte, dass die Aktivierung von p42/p44, JNK46/54, p38 und NF κ B in TLR4-defizienten NOD Mäusen um 60 – 99% reduziert ist. **Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse weisen daraufhin, dass TLR4 an der HSP60-vermittelten

Aktivierung spezifischer Signalproteine, die zur Bildung von betazellschädigenden Entzündungsmediatoren in Makrophagen prädiabetischer NOD Mäuse führt, beteiligt ist.

83

A balanced activation of regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase defines proliferation and survival in pancreatic beta-cells

Hörsch D¹, Niebel P¹, Schrader J¹

¹Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany

Protein kinase B (PKB; also known as Akt) is pivotal for beta-cell growth and survival. The main activator of PKB is the lipid kinase phosphoinositide 3-kinase (PI3K), which is active as a heterodimer of regulatory and catalytic subunits and may be inhibited by an excess of free regulatory subunits. Alternative splicing of the *Pik3r1* gene yields the three PI3K regulatory isoforms p85a, p55a and p50a. Since little is known how PI3K is regulated in pancreatic beta-cells, we examined signalling by p85a, p55a and p50a in insulinoma cells (INS-1E) stimulated by IGF-1. PI3K regulatory isoforms p85a, p55a and p50a were knocked down by siRNA transfection or overexpressed by adenoviral gene delivery in INS-1E cells stimulated with glucose and IGF-1. PI3K assays were performed using phosphoinositide as a substrate. Activation of PKB, GSK-3, p70S6K was determined by immunoblotting with specific antibodies. Cell cycle regulation and rate of apoptosis were determined by FACS. First, we demonstrated expression of PI3K regulatory isoforms p85a, p55a and p50a together with p110 catalytic units in INS-1E cells and rat islets. Serial immunoprecipitations determined an excess of free regulatory isoform p85a compared with catalytic isoform p110. siRNA mediated knockdown of p85a by 50% elevated PKB phosphorylation. Conversely, a two-fold elevation of p85a levels by adenoviral gene transfer inhibited PKB phosphorylation indicating a negative regulatory role of free p85a on PI3K. Overexpression of p55a also reduced PKB phosphorylation demonstrating that free p55a also inhibits PI3K activity. However, this was not the case for p50a since overexpression of p50a first elevated PKB phosphorylation and then decreased it in a dose dependent manner. In addition, excess p50a but not p85a or p55a activated stress kinase p38. These results indicate that free p50a acts as an activator or inhibitor of PI3K in a dose-dependent manner. The selective activation of p38 by free p50a provides a link between proliferation and apoptosis of pancreatic beta-cells

84

Die adipöse New-Zealand-Obese-Maus entwickelt nur unter Kohlenhydrat-haltigen Diäten einen Diabetes: Evidenz der wichtigen Rolle der Glucotoxizität beim Inselzelluntergang

Jürgens HS¹, Schmolz K¹, Blüher M², Klaus S¹, Tschöp M³, Joost HG¹, Schürmann A¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Pharmakologie, Potsdam-Rehbrücke, Germany, ²Universität Leipzig, Medizinische Fakultät III, Leipzig, Germany, ³University of Cincinnati, Depts. of Psychiatry & Medicine, Genome Research Institute, Cincinnati, United States of America

Fragestellung: Die New-Zealand-Obese-(NZO) Maus ist ein polygenes Modell für den Adipositas-assoziierten Typ-2-Diabetes mit β -Zelluntergang (Diabesity). Da der Krankheitsverlauf stark vom Körpergewicht und der Diät abhängt, war es das Ziel, die Effekte verschiedener Diäten auf die Diabetesentwicklung der NZO-Maus zu untersuchen. **Methodik:** Männliche NZO-Mäuse wurden mit einer Standarddiät (SD: 13% der Energie aus Fett, 63% aus Kohlenhydraten, 24% aus Protein), einer fettreichen Diät (HFD: 34%, 48% und 18%) oder einer kohlenhydratfreien Diät (CFD: 88% Fett, 12% Protein) gefüttert und ihre Körpergewicht und ihre Blutglukose- und Insulinlevel bis zur 22. Lebenswoche bestimmt. Pankreata wurden immunhistologisch untersucht. **Ergebnisse:** SD- und HFD-gefütterte NZO-Mäuse entwickelten zwischen der 10. und 12. Lebenswoche

aufgrund des Inselzelluntergangs eine dekompensierte Hyperglykämie (Blutglucose > 16,6 mM). Unter kohlenhydratfreier Diät dagegen bleibt die NZO normoglykämisch, obwohl sie eine massive Adipositas entwickelt (70% Körperfett in 22. Lebenswoche) und Makrophagen im Fettgewebe akkumuliert. CFD-gefütterte Mäuse zeigten eine Hyperplasie der Inseln mit normaler Insulin- und GLUT2-Expression, sowie eine normale Expression des Transkriptionsfaktors MafA. Der Diabetes der SD- und HFD-gefütterten NZO-Mäuse ist mit einer reduzierten Expression von Insulin, GLUT2 und MafA in den Inseln assoziiert. **Schlussfolgerungen:** Für die Diabetesentwicklung spielen Kohlenhydrate eine essentielle Rolle, während inflammatorische Konsequenzen der Adipositas wie Makrophageninfiltration im Fettgewebe nicht ausreichen, einen β -Zelluntergang zu induzieren. Die Daten lassen darauf schließen, dass die Glucotoxizität eine wichtige Rolle im Inselzelluntergang spielt.

85

Sp1 O-glycosylation leads to glucose-dependent NF- κ Bp65 activation

Seregin Y¹, Voron'ko O¹, Djuric Z¹, Humpert PM¹, Rudofsky G¹, Konrade I¹, Morcos M¹, Nawroth PP¹, Bierhaus A¹

¹University of Heidelberg, Department of Medicine I, Heidelberg, Germany

Introduction: The transcription factor NF- κ B plays an important role in diabetes. The molecular mechanisms underlying the observed long-term activation of NF- κ B p65 mRNA transcription in diabetes are yet unknown. Characteristics of the p65 promoter shows three binding sites for the transcription factors Sp1/Sp3, implying that these proteins might act as transactivators of p65 de novo synthesis under hyperglycemic conditions. **Aims:** We studied the influence of glucose-mediated posttranslational modifications of Sp1 on NF- κ B p65 gene transcription to characterize the molecular mechanisms underlying p65 de novo synthesis in diabetes. **Methods:** Binding activity of Sp1/Sp3 was measured in THP-1 and BAEC cells using electrophoretic mobility shift assay (EMSA). Full-length p65 promoter and its deletion mutants were cloned into luciferase reporter vectors and transfected into THP-1 and BAEC cells. Posttranslational modifications of Sp1 (O-glycosylation, phosphorylation and nitrotyrosine residues) were characterised by immunoprecipitation followed by immunoblotting and chromatin precipitation (ChIP)-experiments. NF- κ Bp65 mRNA was determined by RT-PCR. **Results:** High glucose (30 mM) induced a time- and dose-dependent activation of Sp1 binding to p65-specific Sp1 sequences. The binding is functionally active as stimulation with 30mM glucose was followed by induction of p65 transcription. Sp1-antisense blocked p65 mRNA synthesis. Transient transfection of p65 promoter constructs indicated that deletion of every Sp1 binding site significantly impaired p65 expression. Sp1 is constitutively phosphorylated and O-glycosylated, however, O-glycosylation of Sp1 was increased in high glucose. Selective down-regulation of O-glycosylation by blocking the hexosamine pathway or up-regulation by blocking the enzyme O-GlcNAcase resulted in a significant reduction of Sp1 binding activity and p65 mRNA. **Conclusion:** High glucose induces O-glycosylation of Sp1, which results in increased Sp1 binding to the NF- κ B p65 promoter and activation of p65 de novo synthesis.

86

Der Einfluss von Impfungen auf die Entwicklung von Autoimmunität und Typ 1 Diabetes

Zimmermann DJ¹, Huppmann M¹, Knopff A¹, Bonifacio E¹, Ziegler AG¹,

¹Institut für Diabetesforschung, Immunologie und Prävention, München, Germany

Fragestellung: In den letzten Jahrzehnten wurde wiederholt ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) bei Kindern und Impfmaßnahmen in der frühen Kindheit diskutiert. Aufbauend auf dieser Hypothese wurden von den Kindern der BABYDIAB-Studie die Impfungen von Geburt

an dokumentiert, um zu untersuchen, ob einzelne Impfungen mit einem erhöhten Risiko für Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes einhergehen. **Methodik:** Von 1 650 Kindern, die im Rahmen der prospektiven BAYDIAB-Studie von Geburt an bis zum Alter von 14 Jahren regelmäßig auf das Auftreten von Inselautoantikörpern (IAA, GAD, IA2, ICA) untersucht wurden, lagen bei 1 213 Kindern Impfpass mit der exakten Dokumentation aller Impfungen im Kindesalter vor. Alle Kinder hatten entweder eine Mutter oder einen Vater mit T1D. Folgende Impfungen wurden ausgewertet: Tetanus, Diphtherie, Polio, Pertussis, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln, Pneumokokken, FSME, Haemophilus influenza. **Ergebnisse:** Die genannten Impfungen wurden mit folgender Häufigkeit durchgeführt: Tetanus 99,3%, Diphtherie 98,6%, Polio 98,6%, Pertussis 95,6%, Hepatitis B 85,0%, Masern 95,1%, Mumps 94,9%, Röteln 93,2%, Pneumokokken 1,7%, FSME 22,7%, Haemophilus influenza 96,9%. Von den 1 213 Kindern haben bis heute 107 mindestens einen der genannten Inselautoantikörper entwickelt; 34 Kinder entwickelten T1D. Keine der genannten Impfungen zeigte einen nachteiligen Effekt auf die Entstehung von Inselautoantikörpern und T1D (unangepasste Odds Ratios (OR) für die Entwicklung von Inselautoantikörpern Pertussis (OR: 1,1; CI: 0,4–3,0), Masern (OR: 1,5; CI:0,4–4,6), Mumps (OR: 1,1; CI:0,4–3,0), Röteln (OR: 0,9; CI:0,4–1,9), Haemophilus influenza (OR: 1,6; CI: 0,4–6,4), FSME (OR: 1,4; CI:0,9–2,2). Bei der Hepatitis B Impfung zeigte sich sogar tendenziell ein protektiver Effekt (OR: 0,6; KI: 0,4–1,1; p=0,09). **Schlussfolgerungen:** Impfungen haben keinen sichtlich negativen Einfluss auf die Entstehung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes und können deshalb uneingeschränkt auch Kindern mit aus Familien mit Typ 1 Diabetes empfohlen werden.

Psychologie, Schulung

87

Untersuchung zur Lebensqualität von Eltern diabeteskranker Kinder und Jugendlicher – Zusammenhänge zu sozialen und somatischen Faktoren – Ergebnisse einer multizentrischen Studie

Borsch M¹, Holl R², Weyhreter H³

¹Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. Innere Medizin, Ulm, Germany,

²Universität Ulm, Abt. Epidemiologie, Ulm, Germany, ³Universität Ulm, Abt. Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Germany

Zielsetzung: Vergleich der Lebensqualität von Eltern diabetischer Kinder mit einer Referenzgruppe und Untersuchung der Zusammenhänge zu sozialen und somatischen Faktoren. **Methoden:** Multizentrische Querschnittstudie mit 843 Typ 1 Diabetikern (1–19 Jahre) aus 25 Zentren. Datenerfassung mittels KID-KINDLR und KIDDO-KINDLR, FLZM, Teamfragebogen, DPV-Software. Statistische Auswertung mittels Spearman-Rangkorrelation, Mittelwertvergleich und multipler Regression. **Ergebnisse:** Patienteltern erleben eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebenszufriedenheit (LZ) als die Referenzgruppe (p < 0.01), unterscheiden sich von dieser jedoch nicht in der allgemeinen LZ. Mit zunehmender Diabetesdauer sinkt die diabetesbezogene LZ signifikant ab (p < 0.0001), die allgemeine LZ bleibt davon unbeeinflusst. Geringere Belastungen der Eltern und größere Zufriedenheit der Kinder stehen in Zusammenhang zu höherer gesundheitsbezogener LZ der Eltern, steigende Diabetesdauer steht mit geringerer LZ der Eltern in Zusammenhang. Höhere Diabetes- und Gesamtzufriedenheit des Kindes stehen in Zusammenhang mit höherer diabetesbezogener LZ der Eltern, steigende Diabetesdauer und schlechtere Stoffwechseleinstellung mit einer niedrigeren LZ der Eltern. Eltern von Mädchen erleben eine signifikant höhere LZ als die von Knaben. Ältere Kinder, ausländische Kinder, Kinder von Eltern mit schlechterer Schulbildung haben jeweils eine schlechtere Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Wert). Je größer die Anzahl chronischer Belastungen in der Familie, desto niedriger sind die allgemeine (p < 0.001) und gesundheitsbezogene (p < 0.001) LZ der Patienteltern. Es liegt eine hochsignifikante

($p < 0,001$) Übereinstimmung zwischen Selbsteinschätzung der Eltern und Fremdeinschätzung durch das behandelnde Team vor.
Schlussfolgerung: Die Auswirkungen der untersuchten Faktoren auf die LZ der Eltern müssen in der Therapie berücksichtigt werden. Es müssen Therapiekonzepte für Risikogruppen entwickelt und zentrumsübergreifende Arbeitsgruppen zur Analyse/Optimierung der Behandlungsstrukturen eingerichtet werden.

88

Einfluss einer Diabeteserkrankung auf das Sozialverhalten von Eltern

Baumgarten A¹, Hummel S¹, Ziegler AG¹, König S¹

¹Institut für Diabetesforschung, Immunologie und Prävention, München, Germany

Fragestellung: Die Krankheit Diabetes stellt für viele Patienten eine besondere Belastung dar und führt zu verändertem Verhalten und Bewältigen von Alltagssituationen. Wir untersuchten soziale Verhaltensweisen von Müttern und Vätern mit und ohne Typ 1 Diabetes (T1D) während der Schwangerschaft und während der ersten Lebensjahre ihres Kindes im Rahmen einer prospektiven Studie. **Methodik:** Untersucht wurden Rauchverhalten, Berufstätigkeit der Eltern und Art und Dauer der Kinderbetreuung innerhalb der ersten drei Lebensjahre mittels Fragebogen bei Entbindung und im Alter von 9 Monaten, 2 und 5 Jahren. Befragt wurden 2498 Elternpaare, davon 1439 Mütter mit und 1059 ohne Diabetes, die in den Jahren 1989 bis 2005 ein Kind bekommen hatten. **Ergebnisse:** Durchschnittlich rauchten 10,7% der Mütter und 31,5% der Väter während der Schwangerschaft, wobei die Raucher von 1989 bis 2005 abnahmen (Mütter: 13,2 vs. 8,9%, $p=0,07$ / Väter: 32,4 vs. 24,7%, $p < 0,0001$). Schwangere mit T1D rauchten signifikant häufiger als Schwangere ohne Diabetes (12,3% vs. 8,5%, $p < 0,05$). Dagegen unterschieden sich werdende Väter mit oder ohne T1D bezüglich des Rauchverhaltens nicht signifikant voneinander. Während der ersten Lebensjahre des Kindes rauchten 10,6% der Mütter und 12,2% der Väter (gleich bleibende Tendenz 89–05), wobei sich kein Unterschied zwischen Personen mit oder ohne Diabetes fand. Durchschnittlich 34,8% der Mütter waren während der ersten drei Lebensjahre der Kinder berufstätig. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich einer Halbtags- oder Ganztagsstätigkeit zwischen Müttern mit oder ohne T1D. Von allen Kindern besuchten 44,4% eine Kindertagesstätte während der ersten drei Lebensjahre (45,7% von Müttern mit und 43,5% von Müttern ohne Diabetes, $p=0,7$). **Schlussfolgerung:** Das häufigere Rauchen von Schwangeren mit T1D kann als Kompensation für diabetesbezogene Probleme interpretiert werden. Rauchen wirkt außerdem einer ungewollten Gewichtszunahme entgegen. Bezüglich Berufstätigkeit und Kinderbetreuung finden sich bei Müttern mit oder ohne Diabetes keine Verhaltensunterschiede.

89

Struktur und Ergebnisse der Initialschulung der Eltern von Kindern mit Typ 1 Diabetes: eine multizentrische Evaluation

Lange K¹, Kleine T¹, Dunstheimer D², Etspüler J³, Paape D⁴, Lauterborn R⁵, Jorch N⁶, Kapellen T⁷, Petersen M⁸, Ludwig KH⁹, Serra E¹⁰, Danne T¹¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany, ²Klinikum Augsburg, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Augsburg, Germany, ³Klinikum Kassel, Kinderklinik, Kassel, Germany, ⁴Klinikum Bremen Mitte, Prof.-Hess-Kinderklinik, Bremen, Germany, ⁵Kinderklinik, Charité, Berlin, Germany, ⁶Evangelisches Krankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bielefeld, Germany, ⁷Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Germany, ⁸Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Germany, ⁹Mutterhaus der Borromäerinnen, Kinderklinik, Trier, Germany, ¹⁰Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Tübingen, Germany, ¹¹Kinderklinik auf der Bult, Hannover, Germany

Einleitung: Eltern von Kindern mit T1DM tragen im Alltag die Verantwortung für deren Therapie. Für diese Eltern wurde ein strukturiertes Schulungsprogramm inklusive eines Schulungsbuchs zu medizinischen und psychologischen Aspekten entwickelt. Der erforderliche zeitliche und personelle Aufwand sowie die Ergebnisse individuell zugeschnittener Schulungen wurden an 10 deutschen pädiatrischen Diabeteszentren evaluiert. **Methodik:** Die erforderliche zeitliche und personelle Kapazität zur Schulung der Eltern von 81 unausgewählten neu erkrankten Kindern (4–14 Jahre) mit T1DM wurde dokumentiert. Direkt nach der Schulung durch ein multiprofessionelles Team wurden das Diabeteswissen mit dem DWT Typ-1 und die Therapiekompetenz der Eltern überprüft. Außerdem beurteilten die Eltern den Kurs und das Schulungsbuch (Ratingskalen 1–6). **Ergebnis:** Der stationäre Aufenthalt nach Manifestation erstreckte sich im Mittel über $12,4 \pm 2,5$ Tage. Alle 81 Mütter (davon 9 allein erziehend) und 64 Väter nahmen regelmäßig teil. Die individualisierte Elternschulung erstreckte sich über $18,5 \pm 4,9$ theoretische Einheiten (45 min) und $12,1 \pm 6,7$ Praxisseinheiten. Außer einer Mutter beurteilten alle beteiligten Eltern die Schulungen als sehr gut oder gut (Note 1 oder 2). Das Schulungsbuch bewerteten 97% der Elternpaare als hilfreich und verständlich (Note 1 oder 2). Das Diabeteswissen der Mütter im DTW erreichte den Wert von $20,7 \pm 5,4$, das der Väter $19,3 \pm 4,8$. Beide Gruppen übertrafen damit das Niveau der am besten informierten Gruppe der erwachsenen Eichstichprobe des Tests ($18,2 \pm 6,2$). Die konkrete Überprüfung der Therapiekompetenz ergab, dass alle Mütter und 90% der Väter fehlerfrei Insulin injizieren, Blutglukose messen und eine Hypoglykämie behandeln konnten. **Schlussfolgerung:** Das strukturierte individualisierte Schulungsprogramm erwies sich als effektiv, um Mütter und Väter auf die verantwortliche Therapie ihres Kindes vorzubereiten. Der zeitliche Aufwand war insgesamt relativ hoch und variierte abhängig von den Voraussetzungen und Möglichkeiten der Familien erheblich.

90

Subjektive Einstellungen zur Insulintherapie und psychosozialer Status bei oral behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes und unzureichender Stoffwechseleinstellung

Petrak F¹, Stridde E², Clemens A³, Forst T⁴, Huppertz E⁵, vToerne J⁶, Pfützner A⁴

¹Westfälische Klinik Dortmund / Ruhr-Universität Bochum, Abt. für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Dortmund, Germany, ²Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, Germany, ³privat, Wiesbaden, Germany, ⁴IKFE Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany, ⁵Sanofi-Aventis, Berlin, Germany, ⁶TNS Healthcare, München, Germany

Einleitung: Patienten mit Typ 2 Diabetes weisen oft eine geringe Akzeptanz gegenüber einer indizierter Insulintherapie auf. **Ziel:** Oral unzureichend behandelte Patienten ($HbA1c: 8,3 \pm 1,5\%$) mit Typ 2 Diabetes wurden untersucht, um die Einstellungen zu einer Insulintherapie und den psychosozialen Status zu messen. **Methodik:** Bei 532 Patienten (356 Männer, Alter: 56 ± 9 Jahre, Krankheits-

dauer: $6,7 \pm 6,1$ Jahre) wurden anhand psychometrischer Fragebögen die folgenden Aspekte erfasst: Barrieren der Insulintherapie (BIT), diabetesbezogene Belastungen (PAID), generische Lebensqualität (LQ) (SF-36) und psychische Störungen (PHQ) **Ergebnis:** (hohe Werte = hohe Merkmalsausprägung) Im BIT (Spanne 0–10) zeigten sich hohe positive insulinbezogene Ergebniserwartungen ($7,4 \pm 1,9$) und Hypoglykämieängste ($6,2 \pm 2,7$). Befürchtungen vor einer Stigmatisierung durch Insulinspritzen ($4,3 \pm 2,5$) und einer Überforderung durch eine Insulintherapie ($4,2 \pm 2,7$) waren mäßig ausgeprägt. Injektionsängste ($3,2 \pm 2,8$) wurden in einem geringen Ausmaß beobachtet. Die diabetesbezogenen Belastungen (PAID, Spanne: 0–100) waren moderat ($23,5 \pm 17,2$) und die physische ($-0,3 \pm 0,02$) und psychische ($-0,3 \pm 0,00$) LQ war geringfügig vermindert (z-Werte). Im PHQ zeigte sich eine hohe Prävalenz psychischer Störungen (insgesamt 25,2%); 13,2% der Patienten hatten einen schädlichen Gebrauch/Abhängigkeit von Alkohol, 10,0% Depressionen und 6,6% Angststörungen. **Schlussfolgerung:** Diese Risikopopulation weist eine hohe Prävalenz psychischer Störungen auf. Trotz unzureichender Qualität der Stoffwechseleinstellung, wird die Diabeteserkrankung nur als mäßige Belastung erlebt. Es ist eine ambivalente Einstellung zum Insulin zu beobachten: Positiven Erwartungen gegenüber Insulin als wirksames Medikament, stehen Ängste vor Hypoglykämien, Stigmatisierung durch Insulinspritzen und Überforderung durch eine Insulintherapie entgegen. Weitere Subgruppenanalysen sind nötig, um Hindernisse einer optimierten Diabetestherapie differenziert zu erfassen.

91

Effektivität eines neuen Schulungs- und Behandlungsprogramms für insulinpflichtige Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen (HyPOS)

Hermanns N¹, Kulzer B¹, Kubiak T², Krichbaum M¹, Haak T¹

¹Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim, Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany, ²Universität Greifswald, Greifswald, Germany

Ziele: Diese randomisierte, prospektive Multi-Center-Studie prüfte die Effektivität eines Schulungs- und Behandlungsprogramms für insulinpflichtige Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen (HyPOS). **Methoden:** 164 Typ 1 Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen (HbA1c $7,3 \pm 1,0\%$; Diabetessdauer $21,1 \pm 10,9$ J., Alter $46,1 \pm 12,4$ J.) wurden jeweils auf eine Kontrollgruppe (KG: Schulung über Insulintherapie zur Vermeidung von Hypoglykämien) oder HyPOS (5 Kursstunden über Ursachen und Behandlung von Hypoglykämieproblemen sowie zur Verbesserung der -wahrnehmung) randomisiert. Die Hypoglykämiewahrnehmung wurde mittels Fragebogen (HAQ) sowie visueller Analogskala (VAS) erfasst. Der Anteil milder Hypoglykämien wurde durch das Auslesen von Messwerten aus Blutzuckermessgeräten (GlucoMenPC, Menarini Diagnostics) bestimmt. **Ergebnisse:** Zur Baseline bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen HyPOS und der KG (HAQ: $4,8 \pm 1,6$ vs. $5,0 \pm 1,7$; VAS: $4,3 \pm 2,4$ vs. $4,3 \pm 2,3$; Anteil Blutzuckerwerte < 70 mg/dl in %: $17,6 \pm 9,8$ vs. $16,0 \pm 9,2$). Zum 6-monatigen Follow-up verbesserte sich bei den Teilnehmern von HyPOS im Vergleich zur Kontrollgruppe die Hypoglykämiewahrnehmung signifikant (VAS- Δ : $+1,8 \pm 2,1$ vs. $+1,3 \pm 2,1$, $p < .05$; HAQ- Δ : $-2,7 \pm 1,9$ vs. $-2,4 \pm 2,1$, $p < .05$). Ebenso reduzierte sich bei ihnen der Anteil milder Hypoglykämien signifikant (Anteil Blutzuckerwerte < 70 mg/dl in% - Δ : HyPOS $-3,3 \pm 7,4\%$, KG $-0,3 \pm 6,4\%$; $p = .015$). Auch die Anzahl schwerer Unterzuckerungen reduzierte sich bei den Teilnehmern von HyPOS deutlich von $0,93 \pm 2,2$ Ereignissen pro Patientenjahr auf $0,28 \pm 1,0$ (zum Vergleich: KG von $1,1 \pm 2,1$ auf $0,45 \pm 1,3$; $p = .12$). **Schlussfolgerung:** Die Teilnahme an HyPOS führte zu einer verbesserten Hypoglykämiewahrnehmung und signifikant weniger milden Unterzuckerungen, welche für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Hypoglykämieproblemen bedeutsam sind. Angesichts des relative kurzen Follow-up-Zeitraumes ist auch die Reduktion schwerer Unterzuckerungen bemerkenswert. HyPOS ist somit ein effektives Schulungs-

und Behandlungsprogramm zur Behandlung von Hypoglykämieproblemen.

92

Evidenzbasierte Inhalte einer Fußschulung für Diabetiker

Haas W¹, Semlitsch B¹, Pieberl T²,

¹Medizinische Universitätsklinik, Ambulanz für Diabetes und Stoffwechsel und Verband Österreichischer DiabetesberaterInnen, Graz, Austria,

²Medizinische Universitätsklinik, Graz, Austria

Einleitung: Bei Patienten mit langjähriger Diabeteslaufdauer kann es zum Entstehen eines diabetischen Fußsyndroms kommen. Präventionsmaßnahmen wie zB Schulung von Patienten mit erhöhtem Risiko können ein vermindertes Auftreten von Fußulzerationen und in weiterer Folge Amputationen bewirken. Mit der Erstellung dieser Leitlinie wird versucht die Schulung bei Menschen mit Diabetes mellitus österreichweit inhaltlich auf ein gemeinsames Niveau zu bringen. **Methoden:** Es wurde ein strukturell formaler Ansatz zur Entwicklung dieser Leitlinie verwendet. Die Erstellung der Leitlinie erfolgte nach den Richtlinien des German Manuel of Clinical Practice Guidelines auf der Basis einer systematischen Recherche der medizinischen Literatur und einer evidenzbasierten Bewertung. Die systematische Evidenz-Recherche erfolgte in der Cochrane Library, der PubMed und CINAHL mit detaillierter Suchstrategie. Danach wurde jede herangezogene Studie nach ihrer Qualität klassifiziert. Als Grundlage zur Evidenzdarlegung sowie zur Einstufung der Leitlinienempfehlung in Empfehlungsklassen wurde die Evidenzklassifizierung des National Institute for Clinical Excellence verwendet. Die Empfehlungen sind nach der Härte der vorliegenden Evidenz und einer sorgfältigen klinischen Beurteilung eingestuft. In der Regel bestimmt die Evidenzklasse (1–4) die Empfehlungsklasse (A,B,C und Good Practice Point). **Ergebnis:** Elemente einer Fußschulung sind Nagel- und Hautpflege [A], Erkennen und Vermeiden von Risikosituationen bei erhöhtem Risiko [B], Bewusst machen individueller Risikofaktoren [B], Reinigung der Füße [B], Geeignetes Schuhwerk [B], Allgemeine Information über die Entstehung von Fußkomplikationen [GPP], Verhaltensmaßnahmen bei Verletzungen [GPP], Routinemäßige Kontrolluntersuchungen der Füße auf Komplikationen [GPP], Tägliche Selbstuntersuchung der Füße von Risikopatienten [GPP]. **Zusammenfassung:** Die Schulungsinhalte dieser Leitlinie basieren auf der verfügbaren Evidenz unter Zugrundelegung der wissenschaftlichen Literatur und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

93

Arbeitsplatzbezogene Aspekte bei der Rehabilitation von Diabetikern

Rosemeyer D¹, Jolivet B²

¹Klinik Rosenberg, Bad Driburg, Germany, ²Institut für Reha-Forschung, Norderney, Germany

Einleitung: Rehabilitation bezweckt die Kompensation von krankheitsbedingten Fähigkeitsstörung und körperlichen Strukturdefiziten (gemäß ICF). Dazu gehört auch eine Betrachtung von Kontextfaktoren, hier von Einflüssen des Arbeitsplatzes. **Methoden:** 2001 bis 2004 wurden über 2800 Diabetiker der früheren LVA-Westfalen behandelt. Nach Abschluss von Rentnern/Hausfrauen haben 2106 Patienten (76% Männer; 48,5 Jahre) normierte Fragebögen zu sozialmed Daten und Arbeit ausgefüllt. 1673 waren Typ2, 298 Typ1 und 120 pankreoprive Diabetiker. **Ergebnisse:** Es korrelieren der subjektivem Gesundheitszustand und HbA1c bei Reha-Aufnahme ($p < 0,01$) sowie der subj. Gesundheitszustand und die Zufriedenheit mit der Arbeitsstelle. 78% aller Diabetiker arbeiten tagsüber bzw. in Früh- und Spätschicht, 20% mit bzw. nur in Nachtschicht. Nachtschichtarbeiter waren stärker übergewichtig ($p < 0,01$), hatten aber ein besseres HbA1c ($p < 0,05$). Hypoglykämiegefährdete Tätigkeiten wurden von einem Großteil von Patienten angegeben (z.T. Mehrfachangaben): Arbeiten auf Gerüsten/Leitern 29%, Fahr-/Steuertätig-

keiten 46% und Arbeiten an gefährlichen Maschinen 35%. Bei 683 insulinbehandelten Typ 2 Diabetikern war diese Prozentsatz fast unverändert. Schlechtere HbA1c-Werte hatten: Arbeitslosen vs. Berufstätige ($p < 0,05$), Nicht- vs. betriebsärztlich Betreute ($p < 0,05$), Patienten, die meinen nicht- vs. wieder arbeiten zu können ($p < 0,01$). Insulinbehandelte Typ 2 Diabetiker (vs nicht-Insulin): sind zur Aufnahme und am Ende einer Reha häufiger arbeitsunfähig ($p < 0,001$), leisten weniger häufig Schichtarbeit ($p < 0,02$), haben seltener eine betriebsärztliche Betreuung ($p < 0,01$). **Zusammenfassung:** Es findet sich einen Zusammenhang zwischen arbeitsbezogenen Aspekten und der Güte der Diabeseinstellung. Hypoglykämiegefährdete Tätigkeiten sind in der Arbeiter-Rentenversicherung häufig und bedürfen eine verstärkten Beachtung. Nachtschicht-Tätigkeit verschlechtert die Stoffwechsellage nicht. Eine betriebsärztliche Betreuung geht mit besseren HbA1c-Werten einher, ist aber insgesamt viel zu selten.

94

Prädiktoren einer erfolgreichen Gewichtsabnahme bei Typ 2 Diabetikern

Maier B¹, Kulzer B¹, Hermanns N¹, Reinecker H², Haak T¹

¹Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim, Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany, ²Universität Bamberg, Bamberg, Germany

Ziele: Im Rahmen einer Vergleichsstudie verschiedener Schulungs- und Behandlungsprogramme wurde untersucht, welche Prädiktoren mittelfristig mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 5% des initialen BMI einhergehen. **Methodik:** 181 Typ 2 Diabetiker (BMI $32,1 \pm 3,7$ kg/m²; HbA1c $7,8 \pm 1,6$ %; Diabetesdauer $6,5 \pm 6,1$ J.; 48,3% weiblich) wurden zufällig auf ein Schulungs- und Behandlungsprogramm, das primär auf Wissensvermittlung abzielt (konventionelle Schulung) sowie zwei selbstmanagementorientierte Programme (MEDIAS 2 Gruppe und MEDIAS 2 Gruppe/Einzel) randomisiert und 15 Monate nach Baselineerhebung nach untersucht. Mittels eines schrittweisen, multivariaten logistischen Regressionsmodells wurden medizinische, sozio-demographische und psychologische Prädiktoren einer erfolgreichen Gewichtsabnahme getestet. **Ergebnisse:** Nach 15 Monaten erreichten insgesamt 20,3% der Teilnehmer eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ ihres Ausgangsgewichts. Die Teilnahme an einem selbstmanagementorientierten Schulungs- und Behandlungsprogramm erhöhte die Wahrscheinlichkeit dieser erfolgreichen Gewichtsreduktion um das 3,2-fache (CI-95%: 1,05 – 9,7, $p < 0,05$), ebenso wie eine initiale Gewichtsabnahme (pro BMI-Punkt um das 3,2-fache [CI-95%: 1,9 – 5,3] $p < 0,05$) und die Abnahme der Außenreizabhängigkeit (pro Punkt im Score um das 1,3-fache [CI-95%: 1,01 – 1,4], $p < 0,05$). Insgesamt erklärte dieses Modell eine Varianz von $R^2 = 0,28$. Als statistisch nicht bedeutsame Prädiktoren erwiesen sich: HbA1c-Wert, Geschlecht, Alter, Diabetesdauer sowie die Skalen Hungerabhängigkeit und Kontrolle des Essverhaltens. **Schlussfolgerung:** Eine erfolgreiche Gewichtsabnahme von mindestens 5% des initialen BMI wird mit einem selbstmanagement-orientierten Schulungs- und Behandlungsprogramm deutlich besser erreicht als mit einer konventionellen Schulung. Auch scheint die initiale Gewichtsreduktion für die langfristige Gewichtsreduktion bedeutsam zu sein. Psychologische Determinanten wie z.B. eine Verringerung der Außenreizabhängigkeit des Essverhaltens sollten ebenfalls bei der Behandlung adipöser Typ 2 Diabetiker Berücksichtigung finden.

95

Besteht ein Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Blutzuckerselbstmessung (BZSM) und Blutzucker-Langzeiteinstellung? Eine Multicenter Analyse von 24500 Patienten aus 191 Zentren in Deutschland und Österreich

Kern W¹, Schütt M², Krause U³, Busch P⁴, Dapp A⁵, Grziwotz R⁶, Mayer I⁷, Rosenbauer J⁸, Wagner C⁸, Zimmermann A⁹, Kerner W¹⁰, Holl R¹¹, DPV-Wiss Study Group

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Med. Klinik I, Lübeck, Germany, ²Curschmann Klinik, Timmendorfer Strand, Germany, ³Universität Ulm, Department of Epidemiology, Ulm, Germany, ⁴SLK Kliniken Heilbronn GmbH, Heilbronn, Germany, ⁵Diabeteszentrum am Klinikum, Spaichingen, Germany, ⁶Schwerpunktpraxis, Recklinghausen, Germany, ⁷Kreiskrankenhaus Rastatt, Rastatt, Germany, ⁸Diabetes-Schwerpunktpraxis, Saaldorf-Surheim, Germany, ⁹Diabetes-Schwerpunktpraxis, Bad Aibling, Germany, ¹⁰Klinikum Karlsburg, Karlsburg, Germany, ¹¹University of Ulm, Department of Epidemiology, Ulm, Germany

Einleitung: BZSM und Insulin Dosisanpassung gelten als anerkannte Bestandteile eines modernen Diabetes Selbstmanagements. **Ziele:** Die Effektivität einer BZSM für die BZ Einstellung soll unter Alltagsbedingungen ermittelt werden. **Methodik:** Die DPV-Wiss Datenbank ist eine standardisierte, PC-basierte Dokumentation der Diabetesbehandlung und des Therapieerfolgs. Die Daten von 24500 Patienten mit Typ 1 DM (n = 19491, mittl. Diabetesdauer 5,8J., mittl. HbA1c 8,5%) oder Typ 2 DM (n = 5009, Dauer 10,3J., HbA1c 7,9%) wurden bezüglich Therapie (Diät, OAD, Insulin), Häufigkeit der BZSM und des HbA1c Wertes analysiert. Die HbA1c Werte wurden mathematisch an die DCCT Referenz angepasst. **Ergebnis:** Im Mittel führten die Patienten mit Typ 1 DM 4,4 BZSM/d durch. Diese Zahl stieg in den letzten 10Jahren stetig (1995: 3,1 BZSM/d, 2004: 4,9 BZSM/d, $p < 0,0001$). Bei den Patienten mit Typ 1 DM korrelierte nach Korrektur für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Insulintherapie und Zentrum die Zahl der täglichen BZSM mit einer besseren BZ Stoffwechsellage ($p < 0,0001$). Jede zusätzliche BZSM/d war mit einer Abnahme des HbA1c um 0,26% assoziiert. Dieser Zusammenhang war deutlicher bei der ICT oder CSII Therapie (HbA1c $-0,32\%$ /zusätzl. BZSM/d) verglichen mit der CT (HbA1c $-0,16\%$ /zusätzl. BZSM/d, $p < 0,005$). Auch bei den insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 DM (n = 2021) korrelierte die Häufigkeit der BZSM mit der Stoffwechselkontrolle (HbA1c $-0,16\%$ /zusätzl. BZSM/d, $p < 0,0001$), während bei Patienten unter Diät oder OAD allein (n = 2988) häufigere BZSM mit höheren HbA1c Werten assoziiert waren (HbA1c $+0,14\%$ /zusätzl. BZSM/d, $p < 0,0001$). **Schlussfolgerung:** Häufigere BZSM sind sowohl bei Patienten mit Typ 1 DM als auch bei insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 DM mit einer besseren BZ Stoffwechsellage vergesellschaftet. Dies dürfte auf eine Insulin Dosisanpassung als Folge der BZSM zurück zu führen sein. Bei Patienten mit Typ 2 DM, die allein mit Diät oder OAD behandelt sind, dürfte dagegen eine BZSM vor allem bei schlechter Stoffwechseleinstellung zu empfehlen sein.

96

Evaluation der Durchführung von Glucoseselbstkontrollen von Menschen mit Typ-2-Diabetes in Apotheken (EDGAR)

Müller U¹, Hämmerlein A¹, Casper A², Schulz M¹

¹Zentrum für Arzneimittelinformation und Pharmazeutische Praxis (ZAPP), ABDA, Berlin, Germany, ²Bayer Vital GmbH, Diabetes Care, Germany

Ziel: Die ROSSO-Studie hat gezeigt, dass Blutzuckerselbstkontrollen unabhängig von der Art der Therapie Lebenserwartung und Lebensqualität bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verbessern. Damit kann nicht nur die Insulintherapie angepasst, sondern auch Auswirkungen der eigenen Verhaltensweisen auf den Blutzucker überprüft werden. Dies stärkt die Compliance und Eigenverantwortung der Patienten. Voraussetzung ist jedoch die fehlerfreie Durchführung der Messung. Ziel von EDGAR war, die unter Alltagsbedingungen umgesetzte Messqualität der Patienten zu erheben und den Effekt

einer einmaligen Intervention in Apotheken mittels standardisierter Verfahren zu ermitteln. **Methodik:** In 32 diabetesorientierten Apotheken wurde bei 462 zufällig ausgewählten Typ-2-Diabetikern eine Evaluation der Glucoseselbstkontrolle durchgeführt. Zu Studienbeginn wurde ein Patienteninterview geführt und anschließend die Glucoseselbstmessung der Patienten mit ihren eigenen Geräten protokolliert. Bei Bedarf schlossen sich einmalige Einweisungen und Übungen an, die durch schriftliche Anweisungen ergänzt wurden. Eine zweite Selbstmessung der Patienten erfolgte sechs Wochen später in der Apotheke. Prä-Post-Vergleiche wurden zur Effektmessung durchgeführt. **Ergebnisse:** 383 Patienten (83%) machten zu Studienbeginn mindestens einen Fehler bei der Durchführung. Die Zahl sank über den Beobachtungszeitraum auf 189 (41%) (McNemar, $p < 0,0001$). Die durchschnittliche Fehlerzahl sank von 3,1 auf 0,8 pro Studienteilnehmer. Fehler, die potenziell zu einem falschen Messergebnis geführt hätten, wurden anfänglich bei 283 (61%), am Ende bei 110 (24%) der Studienteilnehmer dokumentiert (McNemar, $p < 0,0001$). **Schlussfolgerung:** Um die fehlerfreie Durchführung von Glucoseselbstmessungen von Typ-2-Diabetikern unter Alltagsbedingungen mittelfristig zu sichern, sind Auffrischungen der Inhalte erforderlich. Die Studie konnte zeigen, dass qualifiziertes Personal in diabetesorientierten Apotheken diese Beratungen effektiv durchführen kann. Solche Interventionen sollten zukünftig routinemäßig in Apotheken durchgeführt werden.

97

Der WHO 5: Ein geeignetes Instrument zur Messung des Wohlbefindens und zum Depressionsscreening bei Diabetikern

Kulzer B¹, Hermanns N¹, Kubiak T², Krichbaum M¹, Haak T¹
¹Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim, Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany, ²Universität Greifswald, Greifswald, Germany

Ziele: Der aus 5 Fragen bestehende WHO 5 ist ein international anerkannter, zeitökonomischer und valider Fragebogen zur Erfassung des Wohlbefindens. Diese Studie untersuchte bei einer Stichprobe von Typ 1 Diabetikern die Screeningeigenschaften des WHO 5 für Depressivität. **Methodik:** 164 Typ 1 Diabetiker (HbA1c $7,3 \pm 1,0\%$; Diabetessdauer $21,1 \pm 10,9$ J., Alter $46,1 \pm 12,4$ J.) bearbeiteten im Rahmen einer ambulanten Studie den WHO 5 sowie die deutsche Version der Center of Epidemiological Study-Depression Scale (Allgemeine Depressionsskala, ADS). Entsprechend den internationalen Kriterien liegt bei der ADS der Cut-Off für leichte depressive Symptomatik bei einem Score von 16, für ausgeprägte depressive Symptomatik bei einem Score von 21. Mithilfe von ROC-Kurvenanalysen wurden die entsprechenden Cut-offs des WHO 5 bestimmt. **Ergebnisse:** Insgesamt wiesen in der ADS 18,2% der Typ 1 Diabetiker eine leichte, 32,3% eine schwerere depressive Symptomatik auf. Die Fläche unter der ROC-Kurve zur Erfassung einer leichten Depressivität beträgt $0,76 \pm 0,04$ und unterscheidet sich signifikant von einer Zufallseinteilung ($p < .001$). Ein sinnvoller Cut-Off-Wert zum Screening einer leichten depressiven Symptomatik liegt bei einem Score von 14 (Sensitivität 73%; Spezifität 64%). Die Fläche unter der ROC-Kurve zum Screening einer schwereren depressiven Symptomatik beträgt $0,77 \pm 0,05$ ($p < .001$) – hier ist ein Cut-Off-Wert von 10 (Sensitivität 82,2%, Spezifität 63%) sinnvoll. **Schlussfolgerung:** Der WHO 5 ist angesichts seiner Kürze und positiven Formulierung der Fragen zum standardisierten Monitoring der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens gut geeignet. Gleichzeitig besitzt der Fragebogen gute Screeningeigenschaften für das in den DDG-Leitlinien geforderte routinemäßige Depressionsscreening. Ein WHO 5 Score von ≤ 14 deutet auf das Vorliegen leichter depressiver Symptome hin, bei Werten ≤ 10 empfiehlt sich eine weitergehende Depressionsdiagnostik. Die in dieser Stichprobe ermittelten Cut-Off Werte stimmen gut mit den bisher publizierten Auswertungsempfehlungen überein.

98

Identifikation von Patienten mit Depressionen und diabetesspezifischen Problemen in der klinischen Praxis

Hermanns N¹, Kulzer B¹, Krichbaum M¹, Kubiak T², Haak T¹
¹Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim, Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany, ²Universität Greifswald, Greifswald, Germany

Ziele: Depressive Störungen und diabetesspezifische Probleme haben bei Diabetikern negative Konsequenzen für deren Prognose und Lebensqualität. Diese Studie untersucht die diagnostischen Eigenschaften verschiedener Erhebungsmethoden für die Erfassung depressiver Störungen und diabetesspezifischer Probleme: 1. klinisch-medizinische Anamnese (KMA); 2. Depressionsfragebogen (Allgemeine Depressions-Skala, ADS); 3. Depressionsfragebogen (Beck Depressionsinventar, BDI); 4. Fragebogen zur Erfassung diabetesspezifischer emotionaler Probleme (PAID). **Methodik:** 376 stationär behandelte Diabetiker (37,2% Typ 1; 62,8% Typ 2; HbA1c $8,5 \pm 1,6\%$; Alter $52,2 \pm 14,3$ J.) bearbeiteten den BDI, ADS sowie PAID. Personen mit erhöhten Depressionscores im BDI oder ADS nahmen an einem diagnostischen Interview (CIDI) teil (ICD-10 Kriterien). Ein Fragebogenscore von > 40 im PAID galt als Indikator für erhöhte diabetesspezifische Probleme. Unabhängig hiervon nahmen alle Patienten an einer ausführlichen Aufnahmeuntersuchung (KMA) teil, in der neben medizinischen Aspekten auch psychische Störungen erfasst wurden. **Ergebnisse:** Die Sensitivität der KMA zur Diagnose einer klinischen Depression betrug 56%. Der Einsatz von Depressionsfragebogen erhöhte die Sensitivität auf 79% (ADS) bzw. 87% (BDI). Der PAID hatte eine äquivalente Sensitivität von 81% für die Depressionsdiagnostik. Demgegenüber war die Sensitivität der Depressionsdiagnostik zur Erfassung von diabetesspezifischen Problemen gering (KMA 19%; ADS 49%; BMI 60%; CIDI 34%). **Schlussfolgerung:** In der klinischen Praxis beträgt die Erkennungsrate depressiver Störungen weniger als 60%, was den Einsatz eines zusätzlichen Screeningfragebogens nahelegt. Möchte man zusätzlich auch diabetesspezifische emotionale Probleme erfassen, so zeigt sich, dass bei einer alleinigen Konzentration auf das Vorliegen einer Depression viele Patienten mit solchen Problemen nicht erkannt werden. Als Alternative bietet sich der Einsatz des PAID an, der sowohl diabetesspezifische Probleme erfasst, als auch gute Screeningeigenschaften in Hinblick auf depressive Störungen besitzt.

Klinik, Prädiabetes, Adipositas, Gestationsdiabetes

99

Lebensstilintervention bei Prädiabetes führt zu einer Zunahme der GLP-1 Sekretion im OGTT

Schäfer SA¹, Gallwitz B¹, Tschritter O¹, Müssig K¹, Häring HU¹, Holst J², Fritsche A¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik IV, Tübingen, Germany, ²Panum Institut für Physiologie, Universität Kopenhagen, Kopenhagen, Germany

Einleitung: Die Inkretinhormone Gastric inhibitory polypeptide (GIP) und Glucagon like peptide-1 (GLP-1) führen postprandial zu einer verstärkten Insulinsekretion. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist der Inkretineffekt deutlich vermindert. GLP-1 spielt außerdem eine Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Sättigungsverhaltens. **Ziele:** Untersuchung der Veränderungen von Inkretinkonzentrationen unter Lebensstilmodifikation. **Methodik:** 47 (28 w/19 m) Personen mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes (Alter $47 \pm 1,6$ Jahre, BMI $30,1 \pm 0,9$ kg/m², 35 NGT, 12 IGT) erhielten einen oralen Glucosetoleranztest (OGTT) vor (=T0) und 9 Monate (=T1) nach Beginn einer Lebensstilmodifikation (regelmäßiger Ausdauersport und kalorienreduzierte Ernährung). GLP-1 und GIP Konzentrationen (Minute 0, 30 und 120 im OGTT) wurden analysiert im Hinblick auf Veränderungen und Korrelationen unter Lebensstilintervention. **Ergebnis:** Die GLP-1 Konzentrationen (AUC-GLP1) im

OGTT lagen bei T1 signifikant höher als beim basalen OGTT (T0: AUC-GLP1 3281 ± 256 pmol/l/min, T1: AUC-GLP1 4150 ± 204 pmol/l/min; $p=0.006$). Die Zunahme der Gesamt-AUC-GLP1 korrelierte außerdem signifikant mit der Verbesserung der Glucosetoleranz ($r=0.44$, $p=0.03$). Die Zunahme der AUC-GLP1 korrelierte ebenfalls mit dem Ballaststoffgehalt der Ernährung ($r=0.70$, $p=0.01$). Im Gegensatz zu GLP-1 ergab sich für GIP keine signifikante Änderung der Gesamtsekretion (T0: AUC-GIP 7976 ± 399 pmol/l/min, T1: AUC-GIP 8805 ± 388 pmol/l/min, $p=0.14$). **Schlussfolgerung:** Die Lebensstilintervention führte zu einer Zunahme der GLP-1 Antwort im OGTT einhergehend mit einer Verbesserung der Glucosetoleranz. Ein höherer Ballaststoffgehalt korrelierte außerdem mit einer stärkeren Zunahme der GLP-1 Sekretion. Als Mechanismen dafür können unter anderem eine Beteiligung von intestinalen Dehnungsrezeptoren, vagalen Afferenzen sowie eine Interaktion mit Rezeptoren im zentralen Nervensystem in Frage kommen. Die Gesamt-GIP-Antwort im OGTT wurde durch Lebensstilmodifikation nicht signifikant gesteigert.

100

Einfluss der Perzeption süßen Geschmacks auf das Nahrungsaufnahmeverhalten nach oraler Glukoseaufnahme

Chara K¹, Schmid S¹, Peters A¹, Schultes B², Hallschmid M³

¹Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik 1, Lübeck, Germany,

²Adipositaszentrum Spitalregion St. Gallen-Rorschach, Adipositaszentrum, Rorschach, Switzerland, ³Universität zu Lübeck, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck, Germany

Einleitung: Es wurde untersucht, wie sich die Geschmackswahrnehmung „süß“ während der kephalen Phase oraler Glukoseaufnahme auf die spätere Nahrungsaufnahme auswirkt. **Methodik:** Acht gesunde Probanden wurden an vier verschiedenen Versuchstagen im Abstand von mind. einer Woche untersucht. Die Probanden nahmen jeweils 375 ml Flüssigkeit mit 1) 75 g Glukose, 2) 78 g Maltodextrin, 3) 78 g Maltodextrin mit 12,8 ml Cyclamat bzw. 4) Wasser mit 12,8 ml Cyclamat zu sich. Die Lösungen 1–3 enthielten dieselbe Glukosemenge, und die Süßkraft der 12,8 ml Cyclamat entsprach der Süßkraft der 75 g Glukose. Nachfolgend fanden in regelmäßigen Abständen Plasmaglukosemessungen statt. 120 Minuten später wurde den Probanden ein Frühstücksbuffet angeboten, von welchem sie ad libitum essen durften. **Ergebnisse:** Die beim Frühstücksbuffet aufgenommene Energiemenge war in der Maltodextrin+Cyclamat- und der Glukosebedingung nahezu identisch (12.91 ± 0.65 vs. 13.13 ± 2.01 kcal/kgKG; $P>0.76$). Im Gegensatz hierzu zeigte sich unter der Maltodextrin-Bedingung eine tendenziell erhöhte Energieaufnahme im Vergleich zu Maltodextrin+Cyclamat (15.89 ± 1.66 vs. 12.91 ± 0.65 kcal/kgKG; $P=0.062$) und eine signifikant erhöhte Energieaufnahme im Vergleich zur Glukosebedingung (15.89 ± 1.66 vs. 13.13 ± 2.01 kcal/kgKG; $P=0.043$). Ebenfalls höher als in der Maltodextrin+Cyclamat- und in der Glukosebedingung war die Energieaufnahme unter der Wasser+Cyclamat-Bedingung (12.91 ± 0.65 bzw. 13.13 ± 2.01 kcal/kgKG vs. 17.60 ± 1.12 kcal/kgKG; alle $P<0.006$), während sich hier kein Unterschied zur Maltodextrin-Bedingung zeigte (17.60 ± 1.12 vs. 15.89 ± 1.66 kcal/kgKG; $P>0.20$). **Schlussfolgerung:** Die Perzeption süßen Geschmacks bei oraler Glukoseaufnahme führt zu einem stärkeren Sättigungsgefühl, so dass im Anschluss weniger Nahrung verzehrt wird als nach oraler Glukoseaufnahme ohne entsprechende Geschmackswahrnehmung. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass entgegen bisheriger Annahmen zur Wirkung von z. B. Softdrinks die Perzeption süßen Geschmacks nicht zu verstärkter, sondern zu reduzierter Nahrungsaufnahme führt.

101

Leptinexpression in subkutanem und viszeralem Fettgewebe und Korrelation mit Serumkonzentrationen bei Gastric-Banding-Patienten mit morbidem Adipositas und Typ-2-Diabetes

Herzog D¹, Horbach T², Vogler T¹, Weigel C¹, Jung R¹, Knerr I¹

¹Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen, Germany, ²Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg, Chirurgische Klinik, Erlangen, Germany

Einleitung: Leptin wird vornehmlich im Fettgewebe produziert, es interagiert mit mehreren endokrinen Systemen, reguliert die metabolische Aktivität und wirkt anorexigen. Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas gehen jedoch häufig mit einer Leptinresistenz zusätzlich zur Insulinresistenz einher. Wir untersuchten nun die peripheren Konzentrationen sowie die Expression von Leptin in unterschiedlichen Fettgeweben in einem Studienkollektiv adipöser Patienten mit oder ohne Typ-2-Diabetes zum Zeitpunkt einer Magenbandanlage (Gastric Banding, GB) sowie bei Kontrollen. **Methodik:** Die Gewebeprobe von subkutanem und viszeralem Fettgewebe wurden von 20 Erwachsenen (mittleres Alter 40 Jahre) mit morbidem Adipositas und Typ-2-Diabetes (durchschnittlicher Body-Mass-Index, BMI, 51 kg/m^2) und 20 altersgleichen normoglykämischen adipösen Patienten (BMI 48 kg/m^2) gewonnen, sowie zusätzlich von 10 normalgewichtigen Patienten, die bei Refluxkrankheit eine Fundoplicatio erhielten. Die Leptinkonzentrationen im Nüchternserum wurden mittels Radioimmunoassay gemessen, die Genexpression von Leptin und Referenzgenen im Gewebe mithilfe der Real-Time-PCR. Die Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test, Dunns Post-Test sowie der linearen Regressionsanalyse. **Ergebnisse:** Die Expression von Leptin war im subkutanen Fettgewebe höher als im viszeralen ($p<0,0001$) und mit den Serumleptinkonzentrationen signifikant korreliert. Adipöse mit Typ-2-Diabetes wiesen sowohl im subkutanen als auch im viszeralen Fett die höchste Leptinexpression pro Gewebeeinheit auf, verglichen mit normoglykämischen Adipösen und Kontrollen ($p<0,01$ bis $p<0,001$). **Diskussion:** Die Leptinexpression pro Gewebeeinheit Fett ist bei adipösen Patienten höher als bei Normalgewichtigen und am höchsten bei Adipösen mit diabetischer Stoffwechsellaage. Die steigenden Leptinspiegel bei Adipositas sind demnach sowohl auf die zunehmende Fettmasse als auch auf eine erhöhte Expression pro Gewebeeinheit zurückzuführen. Zudem spielt auch das subkutane Fett eine wesentliche Rolle bei der Glukosehomöostase.

102

Near Normalization of Adhesion Molecule Plasma Concentrations after a 4-Weeks Physical Training Program in Patients with Abnormal Glucose Tolerance

Tönjes A¹, Klötting N¹, Oberbach A¹, Kratzsch J², Rassoul F², Stumvoll M¹, Blüher M¹

¹Medizinische Klinik III, Universität Leipzig, Leipzig, Germany, ²Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Universität Leipzig, Leipzig, Germany

Aims: The beneficial effects of physical activity on a reduced risk of coronary heart disease could at least in part be mediated by improved markers of endothelial dysfunction. The aim of this study was to determine the effect of 4 weeks of physical training on plasma concentrations of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in individuals with normal (NGT) or impaired (IGT) glucose tolerance, or type 2 diabetes (T2D). **Methods:** In 60 subjects with NGT ($n=20$) or IGT ($n=20$) glucose tolerance, or T2D patients ($n=20$) we measured the plasma concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin using commercial available kits at baseline and after 4 weeks of physical training. Correlation analysis and multivariate linear regression analysis was performed to demonstrate relationship between adhesion molecule concentrations with changes of metabolic and anthropometrical parameters. **Results:** In patients with IGT and T2D, significant improvement in body fat, fitness level, glucose metabolism and insulin sensitivity after 4

weeks of physical training was associated with significantly improved plasma concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin. Multivariate linear regression analysis demonstrated a significant relationship between decreased adhesion molecule concentrations with changes in insulin sensitivity, fasting plasma glucose, and % body fat. However, the improvement in adhesion molecule plasma concentrations was disproportionately higher than expected from the improvement in % body fat, VO₂max and insulin sensitivity after training. **Conclusion:** In conclusion, physical training was associated with a near normalization of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin plasma concentrations in subjects with IGT and T2D. In addition, decreased adhesion molecule levels after training were most strongly related to improved insulin sensitivity.

103

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Insulinresistenz bei Erwachsenen mit SGA

Buch M¹, Reschke K¹, Röhl FW², Mohnike K³, Lehnert H¹

¹Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Magdeburg, Germany, ²Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Magdeburg, Germany, ³Klinik für Pädiatrie, Magdeburg, Germany

Fragestellung: Eine vorgeburtliche Wachstumsrestriktion (born small for gestational age, SGA) ist möglicherweise mit der Entwicklung metabolischer Komplikationen im Erwachsenenalter assoziiert. Ziel unserer Untersuchung war es daher, Risikofaktoren für die Entwicklung einer Insulinresistenz bei jungen Erwachsenen mit SGA zu untersuchen. **Methoden:** 12 SGA Geborene (5 Männer, 7 Frauen, mittleres Alter 26,98 ± 2,3 Jahre, BMI 22,7 kg/m²) und 12 alters-, geschlechts-, gewichts-, größen- und BMI-gematchte normalgewichtige Geborene (appropriate for gestational age, AGA, mittleres Alter 25,51 ± 4,7 Jahre, BMI 22,9 kg/m²) wurden untersucht. Die abdominale Fettverteilung (waist-to-hip-ratio) und Serumkonzentrationen von Lipiden, IGF-1, Adiponektin und Leptin wurden gemessen. Glukose und Insulin wurden in einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT, 75 g Glukose) bestimmt und HOMA-IR, QUICKIE und die AUC für Insulin (AUC-I) berechnet. **Ergebnisse:** Adiponektin (1,95 vs. 9,15 µg/ml; p < 0,01) und Leptin (12,41 vs. 23,96 ng/ml; p < 0,05) waren bei SGA-Geborenen signifikant erniedrigt. Diese wiesen eine Tendenz zu erniedrigten HDL-Spiegeln (p = 0,084) und erhöhten Insulinspiegeln im oGTT nach 2 Stunden auf (p = 0,076). HOMA-IR, QUICKIE und die übrigen oGTT Ergebnisse waren ohne signifikante Unterschiede. In der Gruppe der Frauen fanden sich signifikante Unterschiede für Adiponektin (2,19 vs. 11,16 µg/ml; p < 0,05), Leptin (18,0 vs. 34,87 ng/ml; p < 0,05) und die Insulinkonzentration nach 2 h (388,29 vs. 194,86 pmol/l; p < 0,05) zwischen SGA und AGA. Die AUC-I (30810,4 vs. 20370,0; p < 0,01) war bei Männern mit SGA signifikant höher als in der AGA-Gruppe. **Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse weisen auf ein potentiell höheres Arterioskleroserisiko bei jungen normalgewichtigen Erwachsenen mit SGA hin. Verminderte Spiegel für Adiponektin und Leptin bestätigen Befunde bei präpubertären Kindern mit SGA.

104

Die Nicht-Alkoholische Steatohepatitis (NASH) bei adipösen Kindern und Jugendlichen – Prävalenz und Risikofaktoren. Ergebnisse aus der Adipositas Patienten Verlaufsbeobachtung (APV)

Wiegand S¹, Dannemann A¹, L'Allemand D², Reinehr T³, Holl R⁴

¹Charité Kinderklinik, Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Berlin, Germany, ²Osterschweizer Kinderspital, St. Gallen, Switzerland, ³Universität Witten/Herdecke, Vestische Kinder- und Jugendklinik, Datteln, Germany, ⁴Universität Ulm, Abteilung Epidemiologie, Ulm, Germany

Einleitung: Über die Prävalenz und die Risikofaktoren für eine NASH im Kindes- und Jugendalter gibt es nur wenige Daten. Erhöhte Transaminasen bei adipösen Kindern und Jugendlichen weisen auf

ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Fettleber oder einer NASH hin. Da die NASH primär asymptomatisch verläuft ist das Studienziel neben einer Prävalenzabschätzung die Erfassung möglicher Risikofaktoren. **Methodik:** Durch APV werden seit 2002 Daten von adipösen Kindern und Jugendlichen aus ambulanten und stationären Betreuungsprogrammen im Rahmen einer bundesweiten epidemiologischen Forschung erfasst. Von 3083 adipösen Kindern und Jugendlichen lagen Daten über die Transaminasen vor. Die Verdachtsdiagnose NASH wurde bei einem Transaminasenwert > 60 U/l (GOT und/oder GPT) gestellt. Einflussgrößen wurden sowohl in einer bivariaten als auch multivariaten Analyse ermittelt. **Ergebnis:** Der Altersmedian der 3083 Kinder und Jugendlichen betrug 12,6 Jahre (46% Jungen, 54% Mädchen). Bei 208 Patienten wurde aufgrund der erhöhten Transaminasen die Verdachtsdiagnose NASH gestellt. Der Verdacht auf NASH zeigte sich signifikant häufiger sowohl bei älteren Kindern und Jugendlichen und Patienten mit einem höheren BMI-SDS-Wert, als auch gehäuft bei Jungen. War das LDL-Cholesterin erhöht, wurde ebenfalls signifikant häufiger die Verdachtsdiagnose NASH gestellt. In der logistischen Regression war der stärkste Einflussfaktor das Geschlecht. Jungen hatten ein 3,6-fach erhöhtes Risiko für die Verdachtsdiagnose NASH im Gegensatz zu Mädchen. Weiterhin erhöhte eine BMI-SDS-Zunahme (1 SD) das Risiko um das 2,9-fache und das Alter (plus 1 Jahr) das Risiko um das 1,13-fache. Die LDL-Cholesterinerhöhung (10 mg/dl) lies das Risiko um das 1,01-fache steigen. **Schlussfolgerung:** Eine NASH kann bereits bei adipösen Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Stark adipöse, männliche Jugendliche mit einer LDL-Cholesterin-Erhöhung stellen eine besondere Risikogruppe dar. Zur Basisdiagnostik der Adipositas im Kindes- und Jugendalter sollte daher unbedingt eine Transaminasen-Bestimmung gehören.

105

Entwicklung und Langzeitevaluation eines telemedizinischen Betreuungsmodells für Kinder und Jugendliche mit Übergewicht und Adipositas: TeleAdi*

Beltshchikow W¹, Radón S¹, Berndt RD², Schmiedel R², Kramer G¹, Schiel R¹
¹Inselklinik Heringsdorf GmbH, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Seeheilbad Heringsdorf, Germany, ²Infokom, Informations- und Kommunikationsgesellschaft mbH, Neubrandenburg, Germany

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas nimmt zu. Heute sind 10–20% der Schulkinder betroffen. Ziel des Projektes TeleAdi ist die Entwicklung und Evaluation eines Langzeitbetreuungsmodells. **Methoden:** Die erste Phase von TeleAdi beinhaltete die Entwicklung eines interdisziplinären strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramms (SBSP) mit theoretischen, praktischen, psycholog. und erlebnispädagog. Inhalten. Nach seiner Anwendung erfolgt eine telemedizinische Nachbetreuung: Via E-mail, SMS oder telefonisch werden Therapiedaten an einen zentralen Server übertragen und mit einem Auswertalgorithmus analysiert. Probleme werden standardisiert identifiziert, an den Projektarzt übertragen und eine zielgerichtete Intervention eingeleitet. 04/2004 bis 06/2005 wurden 78 Kinder und Jugendliche (Alter 14,1 ± 2,4 Jahre, BMI 30,4 ± 5,0 kg/m², 53% Mädchen) für TeleAdi rekrutiert. **Ergebnisse:** Während des SBSP (35,5 ± 7,7 Tage) hatten die Kinder und Jugendlichen um 7,1 ± 2,8 kg abgenommen (p < 0,001), der BMI sank auf 27,8 ± 4,5 kg/m² (p < 0,001). Während der folgenden 6 Monate schieden 18 (23%) aus TeleAdi aus. Hinsichtl. der Ausgangs-Charakteristika unterschieden sich Patienten die ausschieden nicht von anderen (Alter 14,6 ± 2,4 vs. 13,9 ± 2,3 J., p = 0,30, BMI 31,6 ± 4,4 vs. 30,1 ± 5,1 kg/m², p = 0,26, KG-Abnahme -6,8 ± 2,7 vs. -7,2 ± 2,8 kg, p = 0,57). Bei den 60 Kindern, die an TeleAdi weiter teilnahmen, sank der BMI nach 6 Mo. weiter auf 26,9 ± 4,8 kg/m², (p = 0,038). 49/60 (82%) gaben an mit der telemedizin. Betreuung zufrieden zu sein. Ihre Essgewohnheiten hatten 44 (73%), ihr Bewegungsverhalten 36 (60%) verändert. Eine erneute Intervention auf der Grundlage der telemedizin. Nachbeobachtung war erforderl. bei 17 Kindern (28%) mit rezidiv. „Heißhungerattacken“, 17 (28%) mit „Frustessen“

und 8 (13%) bei denen sich keine Änderung des Bewegungsverhaltens gezeigt hatte. Daten über weitere 6 Monate telemedizin. Nachbetreuung (vorläufig 36/60) belegen die Stabilisierung der KG-Abnahme (BMI $27,0 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$ vs. Projektbeginn, $p = 0,35$ vs. 1. Nachuntersuchung). **Schlussfolgerung:** TeleAdi ist hoch effektiv. *TeleAdi wird mit Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), „Innovationsinitiative Neue Länder, Innoregio“, DISCO-Konzept, durchgeführt.

106

NMDA-Rezeptor-Blockade durch Memantine verstärkt die hormonelle Gegenregulation während einer Hypoglykämie

Pais I¹, Hubold C¹, Hallschmid M², Oltmanns K², Schultes B¹, Born J², Fehm HL¹, Peters A¹

¹Universität Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Germany, ²Universität Lübeck, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck, Germany

Einleitung: Die hormonelle Gegenregulation während einer Hypoglykämie ist bei Patienten mit Diabetes Typ I oder II entscheidend für die Verhinderung von schweren hypoglykämischen Nebenwirkungen. Tierexperimentell konnte ein Beitrag der zentralnervösen NMDA-Rezeptor-Signalübertragung zur hormonellen Gegenregulation während Hypoglykämien gezeigt werden. Allerdings ist nicht bekannt, ob dies auch auf den Menschen zutrifft. **Ziele:** Es wurde untersucht, welchen Einfluss die Blockade von NMDA-Rezeptoren durch Memantine während einer Hypoglykämie auf die hormonelle Gegenregulation hat. **Methodik:** In einer doppelt-blinden und randomisierten Studie wurden zehn gesunde Probanden zwei Clamp-Experimenten unterzogen, wobei sie entweder 20 mg Memantine p.o. (10 mg acht Stunden vor Versuchsbeginn, 10 mg kurz zuvor) oder Placebo erhalten hatten. Dabei wurden der Blutzucker 50 min lang auf 2.3 mmol/l abgesenkt und gegenregulatorische Hormone (Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol, Glucagon, GH) gemessen. Zusätzlich wurden per Fragebogen hypoglykämie-assoziierte Symptome (z. B. Unwohlsein, Übelkeit) erhoben und neurokognitive Tests (Kurzzeitgedächtnis und Aufmerksamkeit) vor dem und während des hypoglykämischen Plateaus durchgeführt. **Ergebnis:** Die gegenregulatorischen Hormonspiegel stiegen in beiden Versuchsbedingungen an. Die Behandlung mit Memantine verstärkte die gegenregulatorische Cortisol-Antwort im Vergleich zur Placebobedingung zusätzlich. Die gegenregulatorische Antwort anderer Hormone unterschied sich nicht signifikant. Auch die erfragten Symptome und die kognitive Funktionen wurden von Memantine nicht beeinflusst. **Schlussfolgerung:** Die Blockade von NMDA-Rezeptoren durch Memantine verstärkt die hormonelle Gegenregulation während einer Hypoglykämie. Es ist deshalb anzunehmen, dass auch endogen freigesetztes Glutamat zur hormonellen Gegenregulation während einer Hypoglykämie beiträgt. Somit könnte die Blockade von NMDA-Rezeptoren bei Patienten mit einem Diabetes zu einer Verbesserung der hormonellen Gegenregulation führen und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen verhindern.

107

Screening auf Insulinresistenz in der Praxis: Vergleich von Nüchtern-Bestimmungen mit dem OGT-Test bei 1555 Frauen in Bezug zum Gewichtsstatus

Moltz L¹, Wiegand S², Holl R³

¹Gynäkologisch-endokrinologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany, ²Charité Kinderklinik, Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Berlin, Germany, ³Universität Ulm, Abteilung Epidemiologie, Ulm, Germany

Einleitung: Die Insulinresistenz ist die zentrale pathogenetische Komponente des Metabolischen Syndroms. Für breitangelegte Screening-Untersuchungen ist in der Praxis eine einfache Diagnostik mit hoher Sensitivität und Spezifität notwendig. **Methodik:** Im Rahmen einer freiwilligen Gesundheits-Vorsorgeuntersuchung wurde bei 1555 Frauen (med. Alter: 41 Jahre, Q1-Q3: 30–51 Jahre) OGT-

Teste mit Bestimmung von BZ und Insulin durchgeführt. Ausgewertet wurden Nüchtern-Insulin, HOMA-Index und Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda im OGT-Test. **Ergebnisse:** 770 Patientinnen hatten normale OGT-Ergebnisse, 348 eine gestörte Nüchtern-glukose, 312 eine gestörte Glukosetoleranz und 125 einen Diabetes (ADA-Klassifikation). Alle 3 Maßzahlen der Insulinresistenz stiegen kontinuierlich mit zunehmender KH-Intoleranz an. Bezogen auf die 75. Percentile Normalgewichtiger (WHO-Empfehlung) hatten 35% der übergewichtigen Frauen erhöhte Nüchterninsulinwerte. Dieser Anteil stieg für den BMI-Bereich 30–35 kg/m² auf 60.1%, für 35–40 kg/m² auf 70.9% und für Patientinnen >40 kg/m² auf 86.9% an. Nüchterninsulin und HOMA-Index korrelieren eng ($r = 0,98$). Wird der aus dem OGT errechnete Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda mit dem Nüchtern-Insulinwert verglichen, so errechnet sich eine Sensitivität von 80.1% und eine Spezifität von 89.9% (HOMA-Index: Sensitivität 83.4%, Spezifität 88.9%). In einer logistischen Regressionsanalyse ist das relative Risiko für Hyperinsulinismus bereits bei übergewichtigen Patientinnen erhöht (OR: 1.7 [1.3–2.4]) und steigt für den BMI-Bereich 30–35 kg/m² auf 4.8 [3.4–6.7], für 30–40 kg/m² auf 7.7 [4.9–11.8] und für extrem adipöse Patientinnen mit einem BMI >40 kg/m² auf 19.7 [10.7–36.2] an. Weitere signifikante Einflussfaktoren waren Alter und familiäre Diabetesbelastung. **Schlussfolgerung:** Nüchterninsulinwerte bzw. HOMA-Index spiegeln die Insulinresistenz zuverlässig wieder, Haupteinflussfaktor ist das Ausmaß des Übergewichts. Da jedoch 33% adipöser Patientinnen keine Insulinresistenz aufweisen, ist eine individuelle Diagnostik notwendig.

108

Screening auf Gestationsdiabetes – prospektive Multicenterstudie in Ostthessen

Engel C¹, Simon J², Schwuchow C², Glaser H³

¹Klinikum Fulda, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fulda, Germany,

²Diabetologische Schwerpunktpraxis, Fulda, Germany, ³Herz-Jesu-Krankenhaus, Fulda, Germany

Fragestellung: Ziel war es zu prüfen, ob ein Screening mittels oGTT mit 110 mg/dl als NÜ-BZ-Grenze und 160 mg/dl als 1 h-Wert die Erkennungsrate von GDM steigern kann und ob es durch eine frühe Diagnose und adäquate diabetologische Therapie das gesundheitliche Risiko für Mutter und Kind senkt und damit das postpartale outcome verbessert. **Methodik:** In 2001–2003 wurden i. R. der prospektiven Multicenterstudie 948 Schwangere auf einen GDM untersucht (Alter 15–46 J, Median 29 J), eingeteilt in eine Risiko- (n=806) und eine Nicht-Risikogruppe (n=142). Als Risikofaktoren galten Alter >25 J, BMI >27 kg/m², pos. Familienanamnese bzgl. DM, frühere SS mit GDM, NG >4500 g, >3 Fehlgeburten, IUFT oder perinatales Todesereignis. Risikopatientinnen erhielten bis zu 3 oGTTs (75 g), einen pro Trimenon, Nicht-Risikopatientinnen einen in der 24.–28. SSW. Die NÜ-BZ-Grenze lag bei 110 mg/dl der 1 h-Wert bei 160 mg/dl. Bei Werten oberhalb davon erfolgte die Überweisung zum Diabetologen zwecks Weiterbetreuung und Therapie mittels Ernährungsumstellung und/oder Insulin. **Ergebnisse:** Bei 190 Frauen (20%) ergab sich ein GDM, davon gehörten 95% der Risikogruppe an. BMI >27 kg/m, pos. FA und früherer GDM erwiesen sich als signifikante Risikofaktoren. Bei 78% genügte eine Ernährungsumstellung, 22% wurden insulinpflichtig. Die Diagnose erfolgte zu 21,6% vor der 18. SSW, zu 40% im 2. und zu 38,4% im 3. Trimenon. 65,3% der GDM-Pat. lagen im BZ-Bereich zwischen 160–180 mg/dl, 9 von Ihnen wurden insulinpflichtig. 113 GDM-Pat. wurden diabetologisch betreut. Bzgl. der Geburtsdaten (je 70% in beiden Gruppen vorhanden) ergab sich keine signifikant erhöhte Rate an kranken NG, NG >4000 g oder primären/sekundären sectiones bei GDM. **Ergebnis:** Aufgrund der o. g. BZ-Grenzen wurden 124 Frauen, davon 9 später insulinpflichtige, als GDM-Pat. erkannt, die mittels höherer Grenzwerte übersehen worden wären. Ein Teil der Risikofaktoren erwies sich als signifikant. Ein Screening für ALLE ist zu empfehlen, da ein geringer Teil der GDM-Pat. der Nicht-Risikogruppe angehörte. Das gute postpartale outcome ist Erfolg der Therapie.

Einfluss von mütterlichem HbA1c und HLA-Typ auf das Geburtsgewicht von Kindern diabetischer Eltern

Marienfeld S¹, Huppmann M¹, Voigt M², Ziegler AG¹, Bonifacio E¹, Hummel M¹

¹Institut für Diabetesforschung, Immunologie und Prävention, München, Germany, ²Universität Rostock, Rostock, Germany

Fragestellung: Erhöhtes Geburtsgewicht (GG) stellt einen Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Typ 1 Diabetes (T1D) dar. Nicht geklärt ist, ob der mütterl. HbA1c und der HLA-Typ des Kindes unabhängig Einfluss auf das GG und die Gewichtsentwicklung sowie das T1D-Risiko des Kindes haben. **Methodik:** 1191 Kinder von Müttern mit T1D und 606 Kinder von Gestationsdiabeticerinnen (GDM) wurden hinsichtlich des mütterl. HbA1c vor Entbindung, HLA-Typ, GG und prospektiv hinsichtlich der Gewichtsentwicklung sowie Insel-AK- und T1D-Entstehung untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten 917 Kinder gesunder Mütter mit einem Vater mit T1D. **Ergebnisse:** Obwohl die Schwangerschaft gesunder Mütter signifikant länger ist, sind Kinder von Müttern mit T1D und GDM schwerer. Der Median des geschlechtsspez. und auf die Gestationsdauer korrigierten GG von Kindern von Müttern mit T1D liegt bei der 69. Perzentile (Per) und von Kindern von GDM bei der 64. Per des GG gesunder deutscher Kinder. Ein erhöhter HbA1c in der Schwangerschaft (>5,5%) ist mit einem erhöhtem GG verbunden (78. Per vs. 52. Per bei einem HbA1c < 5,5%, $p < 0.0001$). T1D-assoziierte HLA-Typen (DR4) erhöhen das GG bei Kindern von Müttern mit T1D, nicht jedoch bei Kindern von GDM. Die multivariate Analyse zeigt, dass mütterl. HbA1c und HLA-Status des Kindes unabhängig voneinander in der Gruppe der Kinder von Müttern mit T1D das GG beeinflussen. Das Risiko für Insel-AK in DR4-positiven Kindern von Müttern mit T1D beträgt im Alter von 8 Jahren bei einem GG über der 50. Per 13,3% (95%CI, 9,0–17,6%), bei einem GG unterhalb der 50. Per 4,1% (95%CI, 0,6–7,6%; $p = 0.015$). **Schlussfolgerung:** Mütterl. HbA1c und HLA-Typ des Kindes sind unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von erhöhtem GG bei Kindern von Müttern mit T1D, während bei Müttern mit GDM nur der HbA1c ein Risikofaktor für erhöhtes kindliches GG darstellt. Das erhöhte GG beeinflusst auch das Risiko für Insel-AK-Positivität im späteren Leben. Lassen sich diese Ergebnisse bestätigen, so stehen bereits vorgeburtlich beeinflussbare Faktoren zur Reduzierung des T1D-Risikos zur Verfügung.

110

Einfluss des Stillens in der späten Neonatalperiode auf die kognitive und psychomotorische Entwicklung von Kindern diabetischer Mütter

Rodekamp E¹, Harder T¹, Kohlhoff R², Dudenhausen JW¹, Plagemann A¹
¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK, Klinik für Geburtsmedizin, AG „Experimentelle Geburtsmedizin“, Berlin, Germany, ²Frauenklinik Berlin-Kaulsdorf, Berlin, Germany

Einleitung: In einer früheren Studie fanden wir, dass die Aufnahme von Milch diabetischer Mütter (diabetic breast milk, DBM) in der ersten Lebenswoche einen negativen Einfluss auf die Körpergewichts- und kognitive Entwicklung bei Kindern diabetischer Mütter (offspring of diabetic mothers, ODM) haben könnte. Eine DBM-Aufnahme während der späten Neonatalperiode (2.-4. Lebenswoche) hatte jedoch keinen unabhängigen Einfluss auf das spätere Übergewichtsrisiko. **Ziel:** Hat Stillen in der 2.-4. Lebenswoche einen unabhängigen Einfluss auf die kognitive und psychomotorische Entwicklung bei ODM? **Methodik:** Bei 242 ODM aus der Kaulsdorfer Kohortenstudie (KCS) analysierten wir den Zusammenhang zwischen der Art der spätneonatalen Ernährung und dem Alter des Erreichens von Meilensteinen (Denver Entwicklungsskala) mittels Kruskal-Wallis Test, Kaplan-Meier Analyse und Cox Modell. **Ergebnisse:** Auf die Entwicklung psychomotorischer Parameter war kein signifikanter Einfluss des Stillens erkennbar. Die DBM-Aufnahme während der späten Neonatalperiode verzögerte den Sprechbeginn

bei ODM (nicht gestillt: Median 44,0 Wochen, Spannweite 31,0–72,0; teilgestillt: 48,0, 24,0–100,0; vollgestillt: 52,0, 28,0–84,0; $p = 0,037$) und halbierte die Wahrscheinlichkeit, diesen Meilenstein zum Bezugszeitpunkt zu erreichen (nicht gestillt: HR (hazard ratio): 1,0 (Referenz); gestillt: HR: 0,53, 95% Konfidenzintervall (95%CI): 0,31–0,91). Nach Adjustierung auf das in der ersten Lebenswoche aufgenommene DBM-Volumen schwächte sich das HR ab und war nicht mehr signifikant. Im volladjustierten Modell war ein Einfluss der spätneonatalen DBM-Aufnahme zwar nicht signifikant, das HR aber weiterhin halbiert (HR: 0,52; 95%CI: (0,23–1,17)). **Schlussfolgerung:** Auch eine spätneonatale DBM-Aufnahme könnte einen negativen Einfluss auf die Sprachentwicklung als einen wesentlichen Indikator der kognitiven Entwicklung haben. Weitere Studien zur Klärung der Frage, welche kurz- und langfristigen Folgen eine neonatale Ernährung mit diabetischer Milch für die Entwicklung von ODM hat, sind dringend erforderlich.

Grundlagen, Folgeerkrankungen

111

Deletion of protein kinase C beta does not protect against the development of albuminuria in streptozotocin-induced experimental murine diabetic nephropathy

Meier M¹, Menne J¹, Park JK¹, Daniel O¹, Lindschau C¹, Leitges M¹, Haller H¹
¹Med. Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, Germany

PKC activation is a key factor in the development of diabetic microangiopathy. Deletion of the classical PKC-isoform-alpha e. g. protects against the development of albuminuria due to a diminished loss of proteoglycans whereas increased TGF-beta1 and renal hypertrophy is not prevented. We now tested the hypothesis that deletion of PKC-beta-expression, another classical PKC isoform which has been involved in diabetic microvascular complications, will lead to protection against the development of murine experimental diabetic nephropathy. We studied PKC-beta knock-out (KO) mice (n=4/5) compared to SV129 wild type (WT) mice (n=9/9) in nondiabetic and diabetic condition. Hyperglycaemia was induced in 8 week old mice by intraperitoneal streptozotocin (STZ) injection (50 mg/kg/body weight on day 1 to 5). Diabetic mice (blood glucose > 15 mmol/l) remained hyperglycaemic for 8 weeks before animals were sacrificed. Light microscopy showed glomerular and tubulointerstitial fibrosis in both diabetic groups with less prominent pathological changes in the diabetic PKC-beta-KO mice. Urinary albumin/creatinine ratio was significantly increased in the diabetic WT compared to control and non-diabetic PKC-beta-KO animals (36.3 ± 15.1 vs. 11.3 ± 2.4 respectively 11.5 ± 3.2 g/mol, $p < 0.05$). Notably, diabetic PKC-beta-KO mice were not protected against the development of diabetic albuminuria (31.7 ± 12.5 g/mol, $p > 0.05$). Immunohistochemistry demonstrated that the expression of the basal membrane proteoglycan perlecan was not prevailed in the PKC-beta KO mice under diabetic conditions which we had previously demonstrated in non-albuminuric diabetic PKC-alpha KO mice. We than further investigated the expression of the profibrotic cytokine TGF-beta1 which was significantly stimulated in the diabetic KO animals indicating a role for PKC-beta in renal fibrosis but not albuminuria in diabetic kidney disease. Our data suggest that both classical PKC-isoforms, alpha and beta, are involved in the development of diabetic nephropathy but mediate distinct physiological effects.

112

Variationen im eNOS III Gen und deren Assoziation mit der endothelialen Dysfunktion in Individuen mit erhöhtem Typ 2 Diabetes-RisikoRittig K¹, Peter A¹, Stock J¹, Stefan N¹, Fritsche A¹, Machicao F¹, Häring HU¹, Balletshofer B¹¹Universität Tübingen, Innere IV, Tübingen, Germany

Die Insulinresistenz ist mit einer endothelialen Dysfunktion, welche ein prädiktiver Marker für die Atherosklerose darstellt, assoziiert. Da die Dilatationsfähigkeit des Gefäßes v.a. durch das Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt wird, könnten genetische Varianten des eNOS-Gens relevant für die endotheliale Dysfunktion sein. Wir untersuchten die Assoziation dreier bekannter eNOS Polymorphismen (Intron 4 a/b, Exon 7, Promotor T-786C) mit der endothelialen Funktion in Individuen mit einem erhöhten Risiko für einen Typ 2 Diabetes. Untersucht wurden 240 Personen (w:m=143:97), mit einem mittleren Alter von 45 ± 12 Jahren. Die Probanden wiesen ein erhöhtes Typ 2 Diabetes Risiko aus einem oder mehreren der folgenden Gründe auf: positive Familienanamnese, body-mass-index (BMI) > 27 kg/m², stattgehabter Gestationsdiabetes oder eine gestörte Glukosetoleranz. Die endotheliale Funktion wurde mittels Ultraschall als flussmedierte Dilatation (FMD) an der A. brachialis gemessen. Der Insulinsensitivitätsindex (ISI) wurde mittels eines oGTT, nach den Kriterien von Matsuda erfasst. Der eNOS Intron 4a/b-Genotyp wurde mittels real time (rt) PCR, der Exon 7 Glu298Asp und der Promoter T-786C-Genotyp mittels rt-PCR und anschließender Sequenzierung ermittelt. Der eNOS intron 4 a/b Polymorphismus war nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck und basalen Gefäßdiameter mit einer gestörten endothelialen Funktion assoziiert (aa[n=5]: 3,2 ± 1,6%; ab[n=56]: 5,4 ± 3,1%; bb[n=143]: 6,5 ± 3,9% Anova p=0,017). Der eNOS Exon 7 Glu298Asp und der Promoter T-786C Polymorphismus zeigten keinen Zusammenhang mit der Gefäßfunktion. Der eNOS intron 4 a/b Polymorphismus könnte einen Marker für eine endotheliale Dysfunktion in Personen mit einem erhöhten Typ 2 Diabetes-Risiko darstellen und somit eine Rolle in der Atherosklerose-Primärprävention in diesem Kollektiv spielen.

113

Änderung des Differenzierungsstatus von WAT und BAT in RAGE^{-/-}-MäusenSchlotterer A¹, Pirkl A¹, Heckmann B¹, Morcos M¹, Bierhaus A¹, Nawroth P¹, Hamann A²¹Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin I, Heidelberg, Germany,²Diabetes-Klinik Bad Nauheim GmbH, Bad Nauheim, Germany

Einleitung: Bindung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) an Receptor for AGEs (RAGE) trägt zur Entstehung diabetischer Komplikationen bei, wohingegen homozygot RAGE-defiziente (RAGE^{-/-}) Mäuse teilweise vor diesen Spätschäden geschützt sind. Im Fettgewebe stellt CD36 neben RAGE den wichtigsten AGE-Rezeptor dar, dessen Signaltransduktion zur Induktion von C/EBP- α , PPAR γ und CD36 führt. Zunahme von ausdifferenziertem weißem Fettgewebe (WAT) gilt als Risikofaktor für diabetische Spätschäden, wohingegen braunes Fettgewebe (BAT) mithilfe von UCP1 überschüssiger Energiespeicherung entgegenwirkt. Pref-1 wird ausschließlich in Präadipozyten exprimiert und hemmt die Differenzierung. **Ziele:** Mittels vergleichender Expressionsanalyse im WAT und BAT von RAGE^(-/-)- und WT-Mäusen soll festgestellt werden, ob RAGE durch Änderung des Differenzierungsstatus zu diabetischen Spätschäden beitragen könnte. **Methodik:** Durch quantitative Real-Time-PCR wurde mRNA-Expression von C/EBP- α , PPAR γ , CD36, pref-1 und UCP1 gemessen, auf HPRT normalisiert und die Spezifität durch Schmelzkurven bestätigt. **Ergebnis:** Im WAT von RAGE^(-/-)-Mäusen war die Expression von C/EBP- α 6,2-fach (p=0,001), von PPAR γ 9,6-fach (p=0,048) von CD36 9,3-fach (p=0,051) und von pref-1 13,9-fach (p=0,018) erhöht. Im BAT lag der mRNA-Spiegel von C/EBP- α 57% (p=0,004), von PPAR γ 36% (p=0,063) und von

pref-1 80% (p=0,0004) unter, von UCP1 84% (p=0,085) über dem von WT-Tieren. **Schlussfolgerung:** Im WAT von RAGE^(-/-)-Mäusen wird der Signaltransduktionsweg des AGE-Rezeptors CD36 aktiviert. Erhöhte pref-1-Spiegel bestätigen eine publizierte AGE-vermittelte, RAGE-unabhängige Hemmung der Adipogenese. Im BAT erfolgt hingegen CD36-unabhängig eine verstärkte Differenzierung, begleitet von gewebsspezifischer pref-1-Repression und UCP1-Induktion. Im Fettgewebe von WT-Tieren interferiert RAGE unter anderem mit dem CD36-abhängigen Signaling, fördert WAT-Adipogenese, hemmt Differenzierung sowie UCP1-Expression des BAT und könnte somit auch auf diesem Weg zur Ausbildung diabetischer Spätschäden beitragen.

114

RAGE modulates neuronal glyoxalase-1 transcription, expression and activityStoyanov SB¹, Haag GM¹, Konrade I¹, Lukic IK¹, Humpert P¹, Thornalley P², Thorpe SR³, Nawroth PP¹, Bierhaus A¹¹University of Heidelberg, Department of Medicine I, Heidelberg, Germany,²University of Essex, Department of Biological Sciences, Essex, United Kingdom,³Medical University of South Carolina, Department of Chemistry and Biochemistry, South Carolina, United States of America

Introduction: Methylglyoxal (MG) is a precursor of a variety of advanced glycation endproducts (AGEs), which are supposed to contribute to the development of late diabetic complications via interaction with their cellular receptor RAGE. MG and other AGE-precursors are detoxified by the glyoxalase-system. **Aim:** We study expression of the AGE-detoxifying enzyme glyoxalase-1 (GO-1) in peripheral nerves and dorsal root ganglia (DRG) of healthy and diabetic wildtype (WT)- and RAGE^{-/-} mice to determine the interaction of RAGE and GO-1. **Methods:** GO1 transcription (Real time PCR), -expression (Western Blot and IHC) and -activity (Enzyme assay) was determined in various cell cultures including dorsal root ganglia (DRG) and sciatic nerves from WT- and RAGE^{-/-}-mice. Neuronal blood flow was measured in sciatic nerves by Laser Doppler blood perfusion method and pain perception was analysed by Hot Plate and Tail flick assays. **Results:** Transcription, expression and activity of GO1 were significantly higher in peripheral nerves of healthy RAGE^{-/-}-mice when compared to WT-mice. Diabetes reduced GO1 transcription in WT-mice, while, the decrease was less prominent in RAGE^{-/-}-mice. Cell culture experiments using DRG isolated from WT and RAGE^{-/-}-mice also demonstrated a higher basal GO1 expression in the absence of RAGE. However, GO1 expression was increased in WT cells treated with the RAGE antagonist sRAGE for 48 h indicating that inhibition or absence of RAGE improves GO1. Incubation with RAGE-ligands reduced GO1 in WT-, but not RAGE^{-/-}-DRG, further implying that engagement of RAGE directly suppresses GO1. The functional significance of GO1 for DN was studied in WT and RAGE^{-/-}-mice, kept in the diabetic state for 4 months in the presence or absence of GO1-inhibitors. GO1-inhibitors impaired neuronal blood flow in WT and RAGE^{-/-}-mice and increased pain perception in early diabetes in both, WT- and RAGE^{-/-}-mice. **Conclusion:** Diabetes dependent reduction in GO1, contributes to functional deficits in DN and strongly indicate that GO1-gene is under control of RAGE-dependent signalling.

115

Das endotheliale Thrombomodulin Protein C System schützt vor diabetischer Mikroangiopathie und diabetischer Nephropathie

Herzog S¹, Vinnikov I¹, Thati M¹, Huntscha S¹, Chavakis T², Weiler H³, Bierhaus A¹, Nawroth PP¹, Isermann B¹

¹Universität Heidelberg, Innere Medizin I, Heidelberg, Germany, ²NIH, Bethesda, Maryland, United States of America, ³Blood Center of SE-Wisconsin, Blood Research Institute, Milwaukee, WI, United States of America

Das Thrombomodulin (TM) Protein C (PC) System ist ein endotheliales Effektorsystem, das Gerinnung, Inflammation und Apoptose reguliert. Erhöhte Plasmaspiegel von löslichem TM deuten auf einen Funktionsverlust des TM-PC Systems bei Diabetes mellitus hin. Bisher war unbekannt, ob dieser Funktionsverlust nur mit der Endotheldysfunktion assoziiert ist oder aber zur Endotheldysfunktion beiträgt. Wir haben zwei komplementäre Mausmodelle mit einem Funktionsverlust (TMLow, genotype TMPro/LacZ) bzw. mit einer Überfunktion (PChigh, eine neue transgene Mauslinie, die eine hyperaktivierbare PC-Mutante exprimiert) verwendet, um die Bedeutung des TM-PC Systems und der endothelialen Dysfunktion für diabetische Spätschäden zu charakterisieren. In diabetischen TMLow Mäusen war die Albuminurie gegenüber diabetischen wildtyp Mäusen signifikant erhöht, wohingegen die Albuminurie in diabetischen PChigh Mäusen so niedrig wie in nicht-diabetischen wildtyp Mäusen war. Dieses Ergebnis korrelierte gut mit morphologischen Daten. Der nephroprotektive Effekt war unabhängig von den gerinnungshemmenden und antiinflammatorischen Eigenschaften des TM-PC Systems, da Heparin nicht gegen die Nephropathie schützte, obwohl es Gerinnungs- und Entzündungsmarker normalisierte. Im Gegensatz hierzu war die glomeruläre Apoptosehäufigkeit und ein proapoptotisches Expressionsmuster, beides deutlich vermehrt in diabetischen TMLow Mäusen, nur in diabetischen PChigh, nicht aber in mit Heparin behandelten diabetischen Mäusen normalisiert. Aktiviertes PC verhinderte in vitro die Glukose induzierte Translokation von Bax in Mitochondrien in Endothelzellen, nicht aber in Mesangialzellen. Der antiapoptotische Effekt von aktiviertem PC wird durch den endothelialen PC Rezeptor (EPCR) und den Protease-aktivierbaren Rezeptors 1 (PAR-1) vermittelt. Diese Ergebnisse belegen, dass die Dysfunktion des endothelialen TM-PC Systems kausal zur Entstehung der diabetischen Nephropathie beiträgt, indem es durch einen Rezeptor vermittelten Mechanismus das intrinsische Apoptose System reguliert.

116

Rab11 reguliert die GLUT4 Endozytose in Kardiomyozyten und wird kurzzeitig durch Insulin aktiviert

Schwenk R¹, Uhlig M¹, Eckel J¹

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Biochemie & Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

Einleitung: Kleine GTPasen der Rab Familie regulieren den vesikulären Transport und die intrazelluläre Lokalisation von Proteinen in zahlreichen Zelltypen. Wir konnten zeigen, dass Rab11 in GLUT4 enthaltenden Vesikeln vorhanden und an der insulinstimulierten Glucoseaufnahme beteiligt ist. In dieser Arbeit untersuchten wir die insulinabhängige Aktivierung von Rab11 und den Einfluss von Überexpression und transienter Genrepression von Rab11 auf die insulinstimulierte GLUT4 Translokation. **Methoden:** Ein biotinyliertes, UV-sensitives GTP-Analog wurde in H9c2-hiR Zellen eingebracht und die GTP-Beladung von Rab11 in den lebenden Zellen mittels Photoaktivierung ermittelt. Die Translokation von transient überexprimiertem GLUT4myc an die Plasmamembran wurde während gleichzeitiger Überexpression von Rab11 bzw. siRNA-vermittelter Genrepression von Rab11 untersucht. **Ergebnisse:** Rab11 wird innerhalb weniger Minuten nach Insulinstimulus mit GTP beladen, wobei ein Maximum nach 4 min erreicht wird (2–3 fache Zunahme, n=5). Dieser Effekt ist kurzzeitig, die GTP-Beladung kehrt innerhalb weiterer 5 min auf den Basalwert zurück. Die Aktivierung von Rab11

kann durch den PI3K-Inhibitor LY294002 komplett verhindert werden, eine siRNA-vermittelte Genrepression der Akt verhindert die insulinstimulierte GTP-Beladung ebenso. Die parallele Überexpression von GLUT4myc und Rab11 verringerte die Translokation von GLUT4myc zur Plasmamembran um ca. 50%, wohingegen die siRNA-vermittelte Genrepression von Rab11 zu einer Steigerung der GLUT4-Translokation zur Plasmamembran um 59 ± 10% (P < 0,001, n=3) führte. Unter diesen Bedingungen war auch der Insulineffekt signifikant um 53 ± 11% verstärkt (P < 0,05, n=3). **Schlussfolgerung:** Wir konnten zeigen, dass Rab11 in den endozytotischen Prozess der GLUT4 Translokation involviert ist, aber keine Funktion in der exozytotischen Translokation von GLUT4 hat. Unsere Daten legen nahe, dass Rab11 als ein Element der PI3K/Akt-Signalkaskade durch Insulin kurzzeitig aktiviert wird und Insulin über Rab11 die GLUT4 Endozytose reguliert.

117

Expression von Peroxisome-Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in Diabetischer und nicht-diabetischer Kardiomyopathie

Luetting M¹, Stratmann B¹, Milting H², Tenderich G², Koerfer R², Tschöpe D¹
¹Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität, Bad Oeynhausen, Germany, ²Herz- und Diabeteszentrum NRW, Erich und Hanna Klessmann Institut für Kardiovaskuläre Forschung und Entwicklung, Bad Oeynhausen, Germany

Kardiomyopathien können bei Diabetes mellitus metabolisch bedingt sein und werden daher als "Diabetische Kardiomyopathie" bezeichnet. Peroxisome-proliferator-activated receptors (PPARs) sind Liganden-gesteuerte Transkriptionsfaktoren, die regulatorisch in den Glucose- und Fettsäurestoffwechsel eingreifen. Daher wurde die mRNA-Expression von PPARalpha, delta und gamma im Myokard terminal herzinsuffizienter Patienten mit und ohne Diabetes sowie nicht-transplantablen Spenderherzen untersucht. PPAR-mRNA wurde im linksventrikulären Myokard mittels real time RT-PCR und GAPDH als Haushaltsgen untersucht (Angaben in relativen Einheiten). Messungen an Herzmuskelgeweben von 23 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM), 24 mit Kardiomyopathie und Diabetes (DMCM) sowie 8 nicht-transplantablen Spenderherzen (NF) wurden durchgeführt. Über real-time-PCR wurden im linksventrikulären Myokard für PPARalpha gefunden (Mittelwerte ± Standardfehler): 0,75 ± 3,8 (DCM), 0,62 ± 2,9 (DMCM) und 0,57 ± 7,1 (NF). PPARalpha ist in DCM signifikant erhöht gegenüber DMCM und NF (p < 0,05). Für PPARdelta ergaben sich folgende Messergebnisse: 1,01 ± 6,4 (DCM), 1,06 ± 6,8 (DMCM) und 1,27 ± 5,8 (NF), die Werte sind in NF gegenüber DCM signifikant erhöht (p < 0,05), jedoch nicht zwischen DCM und DMCM. PPARgamma-Messungen ergaben: 1,13 ± 10,8 (DCM), 1,28 ± 11,6 (DMCM) und 1,45 ± 16,4 (NF). Die Messwerte sind bei NF am höchsten, unterscheiden sich jedoch von DCM und DMCM nicht signifikant. PPARalpha-mRNA ist im Vergleich zwischen diabetischer und nicht-diabetischer Kardiomyopathie unterschiedlich reguliert, hingegen sind PPARdelta und PPARgamma in dilatativer Kardiomyopathie unabhängig vom metabolischen Zustand des Patienten reduziert. Die differentielle Regulation deutet auf einen unterschiedlichen Metabolismus im diabetischen Myokard in der terminalen Herzinsuffizienz hin.

118

PTR-3173, ein Somatostatin-Analog, inhibiert die experimentelle diabetische Retinopathie

Feng Y¹, Schreiter K², vom Hagen F¹, Beimesche S², Meyer C², Wehr R², Steuernagel A², Hammes HP¹

¹V. Med. Klinikum Mannheim, Mannheim, Germany, ²DeveloGen AG, Göttingen, Germany

Fragestellung: Frühe diabetische Retinopathie ist morphologisch charakterisiert durch Perizytenverlust und die nachfolgende Bildung von azellulären Kapillaren. Das GH-IGF-1 System wurde mit der

Pathogenese der diabetischen Retinopathie assoziiert. In dieser Studie untersuchten wir den Effekt von einem neuen Somatostatin-Analog PTR-3173 in der experimentellen diabetischen Retinopathie.

Methodik: Wistar Ratten wurden in der 8. Lebenswoche in drei Gruppen aufgeteilt: 1. nicht diabetische Ratten (NC), 2. diabetische Ratten behandelt mit Vehikel (DC), 3. diabetische Ratten behandelt mit 100 mg/kg/Tag PTR-3173 (DC+PTR100). Diabetes wurde durch Streptozotocin (STZ, 65 mg/kg, i.v.) induziert. In der 30. Woche wurden Körpergewicht, Blutzucker und HbA1c gemessen. Die Analyse der Perizytenzahl (PC) und der Bildung der azellulären Kapillaren (AC) wurde auf retinalen Digestionspräparaten durchgeführt. **Ergebnisse:** Körpergewicht, Blutzucker und HbA1c in den diabetischen Ratten wurden nicht durch PTR-3173 beeinflusst. DC Ratten zeigen eine erhöhte Bildung der azellulären Kapillaren (DC: 97 ± 47 AC/mm² Retinafläche) und einen Perizytenverlust (DC: 1410 ± 243 PC/mm² Kapillarfläche) im Vergleich zu NC Ratten (NC: 37 ± 6 AC/mm² Retinafläche und 1918 ± 220 PC/mm² Kapillarfläche). PTR-3173 reduziert signifikant die hyperglykämisch-induzierte Bildung der azellulären Kapillaren auf nicht diabetisches Niveau mit 100 µg/kg/Tag (41 ± 6 AC/mm² Retinafläche). Der hyperglykämisch-bedingte Perizytenverlust wurde signifikant durch Therapie mit PTR-3173 auf 1650 ± 240 PC/mm² Kapillarfläche reduziert. **Schlussfolgerung:** PTR-3173 schützt vor der hyperglykämisch-bedingten Bildung von azellulären Kapillaren und dem Perizytenverlust in experimenteller diabetischer Retinopathie. Das neue Somatostatin-Analog PTR-3173 stellt somit eine neue und effektive Möglichkeit zur Behandlung der frühen diabetischen Retinopathie dar. ***Y.F. und K.S. haben den gleichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet.

119

Glucose Transporter 1 überexprimierende Mesangien-Zellen als Modell für chronische Hyperglykämie: Bedeutung des AP-1 Komplexes und HIF1alpha für die VEGF und IL-6 Produktion

Pfaefflin A¹, Weigert C¹, Schleicher E¹, Haering HU¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik Abt. IV/Zentrallabor, Tübingen, Germany

Einleitung: Bei chronischer high-glucose Exposition kommt es pathophysiologisch zu einer Hochregulation des Glucose Transporter 1 (GT1) in Mesangienzellen, das Modell der GT1-überexprimierenden Mesangien-Zellen spiegelt daher den erhöhten Glucose-Flux bei Diabetes wider („Hypermetabolismus“). Diese Zellen zeigen vermehrte extrazelluläre Matrixproduktion und stellen somit ein Modell für Diabetische Nephropathie dar. **Ziele:** Zur weiteren Aufklärung der Pathomechanismen untersuchten wir die differentielle Genregulation in den GT1-Zellen gegenüber Kontroll-Zellen. **Methodik:** DNA-Microarray, RT-PCR, ELISA, Western Blot, siRNA, Gelshift-Analysen (EMSA). **Ergebnis:** Wir fanden einen 30fachen Anstieg von IL-6 und einen zweifachen Anstieg von VEGF im Microarray, diese Induktion wurde mittels RT-PCR und auch auf Proteinebene bestätigt. Mittels EMSA wurde eine starke Bindung von AP-1 Proteinen aus den GT1-Zellen an DNA-Sequenzen des IL-6 Promoters nachgewiesen, während NFκB, NF-IL-6 und CREB nicht unterschiedlich gegenüber den Kontrollzellen aktiviert waren. Ferner wurde bei Kernextrakten aus den GT1-Zellen eine verstärkte Bindung an das „Hypoxie response element“ des VEGF-Promotors gefunden. Knock-down-Experimente mit siRNA Oligonukleotiden mit den GT1-Zellen zeigten: Die Suppression von JunD aus dem AP-1 Komplex reduziert die IL-6 Expression auf ca. 75% und die VEGF-Expression auf ca. 50%. Die HIF1alpha-Suppression führt zu einem deutlichen Abfall von VEGF mRNA (ca. 60%) ohne Einfluss auf IL-6. **Schlussfolgerung:** Die Expression der Zytokine VEGF und IL-6, die durch ihre proliferative und inflammatorische Wirkung zur Initiation und Progression der diabetischen Nephropathie beitragen können, wird in einem Modell des erhöhten Glucose-Flux deutlich induziert. Gemeinsam ist die Regulation durch AP-1, das eine wichtige Rolle bei Inflammation und Proliferation inne hat. Die Abhängigkeit der erhöhten VEGF-Produktion von HIF1alpha könnte einen bisher nicht beachte-

ten wichtigen Pathomechanismus bei diabetischer Nephropathie darstellen.

Poster

Retinopathie, Neuropathie

120

Der M55V Polymorphismus im SUMO4-Gen ist mit einem vermindertem Risiko für Retinopathie bei Typ-1-Diabetes assoziiert

Rudofsky G¹, Schlotterer A¹, Tafel J¹, Reismann P¹, Humpert PM¹, Morcos M¹, Bierhaus A¹, Nawroth PP¹, Hamann A²

¹Universität Heidelberg, Innere Medizin I, Heidelberg, Germany, ²Diabetes-Klinik Bad Nauheim GmbH, Bad Nauheim, Germany

Einleitung: Nuclear factor kappa B (NF-κB) ist ein bedeutender Regulator in der Pathogenese des Diabetes und diabetischer Spätschäden. Seine Aktivität wird durch Inhibitor kappa B alpha (IκBα) als negativem „feedback Regulator“ reguliert. Neue Untersuchungen zeigen, dass Small ubiquitin-like modifier 4 Proteine (SUMO4) mit IκBα konjugieren und die IκBα-abhängige Hemmung von NF-κB verstärken können. Ein Polymorphismus im SUMO4-Gen führt zu einer gesteigerten Stabilität von IκBα und bedingt dadurch eine verminderte Expression NF-κB regulierter Gene. **Ziel:** Wir untersuchten daher, ob die Variabilität im SUMO4-Gen mit mikrovaskulären Folgeschäden bei Typ-1-Diabetes assoziiert ist. **Methoden:** 223 Patienten mit Typ-1-Diabetes wurden auf den M55V-Single-Nukleotid-Polymorphismus im SUMO4-Gen mit Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und anschließendem Restriktionsenzymverdau untersucht. **Ergebnisse:** Eine Assoziation des M55V-Polymorphismus im SUMO4-Gen mit diabetischer Nephropathie (p=0.70) oder Neuropathie (p=0.86) wurde nicht beobachtet. Allerdings konnte für Patienten, die hetero- oder homozygot für den Polymorphismus sind, eine signifikant niedrigere Prävalenz diabetischer Retinopathie festgestellt werden (Odds Ratio 0.37, 95%-Konfidenzintervall (CI) [0.32;0.43]; p=0.004). Eine multiple logistische Regressionsanalyse wies einen vom Alter, Diabetesdauer und Diabeteseinstellung unabhängigen Einfluss des Polymorphismus auf die diabetische Retinopathie nach (p=0.03). **Schlussfolgerung:** Unsere Resultate zeigen, dass der M55V-Polymorphismus im SUMO4-Gen mit einem verminderten Risiko für diabetische Retinopathie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes assoziiert ist. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass SUMO4 nicht nur einen Einfluss auf die Pathogenese des Typ-1-Diabetes, sondern auch auf die Entwicklung von diabetischen Folgeschäden haben könnte.

121

Gene expression and neovascularization: analysis of mouse retinae by gene microarray

Lin J¹, Zeller S¹, Huber J², Dietrich N¹, Feng Y¹, Vom Hagen F¹, Ozog M², Ivaschenko Y², Brors B³, Hammes HP¹,

¹University Hospital Mannheim, University of Heidelberg, 5. Medical Department, Mannheim, Germany, ²Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt, Germany, ³German Cancer Research Center, Div. Intell. Bioinformatics Systems, Heidelberg, Germany

Purpose: To study the gene expression pattern during retinal neovascularization in the mouse model of retinopathy of prematurity. **Method:** Retinal neovascularization was induced using the retinopathy of prematurity (ROP) hyperoxia/hypoxia model. Thirty-five experimental C57BL/6 mice were exposed to 75% oxygen from postnatal day 7 to day 12. On day 12 and day 19 (6 hours after finishing high oxygen exposure) the mice were sacrificed and the retinae were removed for RNA isolation. Gene microarray and Taqman system were used for analysis of gene expression. Eyes were