

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-1 - Regionale Variation in der Versorgungsqualität von Typ 2-Diabetikern. Befunde aus dem Disease Management Programm (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 in der Region Nordrhein

B. Hagen¹, L. Altenhofen¹, J. Kretschmann¹, A. Weber¹

¹Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung, DMP-Projektbüro, Köln, Germany

Hintergrund: Regionalvergleiche sind seit langem Forschungsgegenstand auf dem Gebiet des Diabetes mellitus. So sind Unterschiede in der Diabetesprävalenz, der Stoffwechseleinstellung und der medikamentösen Therapie dokumentiert. Allerdings wurden gleichzeitig bestehende Unterschiede hinsichtlich des Alters und der Komorbidität der Patienten meist nicht oder nur ansatzweise berücksichtigt. Hier wurde deshalb untersucht, ob innerhalb der Region Nordrhein bedeutsame Unterschiede in der Versorgungsqualität von Typ 2-Diabetikern im DMP auch dann noch bestehen, wenn relevante Patientenmerkmale in der Analyse berücksichtigt werden.

Population und Methoden: 2010 waren 449.444 Patienten in das DMP eingeschrieben (mittleres Alter: $67,6 \pm 11,8$ Jahre, mittlere Teilnahmedauer: $51,6 \pm 28,6$ Monate, Geschlecht: 50,1 % weiblich), die von 5.030 Ärzten in 3.603 Praxen betreut wurden. Die Patienten wurden anhand des Praxisstandorts einem der 27 regionalen Kreise zugeordnet. Auf Basis eines Qualitätszielindikatorensets wurden vier regionale Cluster mit unterschiedlicher mittlerer Zielerreichung gebildet. In vier separaten logistischen Regressionen wurde der Einfluss dieser Clusterung auf eine Patientenschulung und eine Überweisung demjenigen von Alter, Geschlecht, Teilnahmedauer, Morbidität und fachärztlicher Betreuung der Patienten gegenübergestellt (Odds Ratios OR und 95%-Konfidenzintervalle CI).

Ergebnisse: Die mittlere Zielerreichung variierte zwischen den vier regionalen Clustern nur schwach (73-79,7 %). Regionale Unterschiede waren unter Kontrolle der oben genannten Faktoren für eine Schulungswahrnehmung und eine Überweisung zur diabetologischen Schwerpunkt Einrichtung bedeutsam. Patienten hatten in Gebieten mit höheren Raten der Qualitätszielerreichung eine größere Chance, eine Schulung wahrzunehmen (OR 1,37; CI 1,31-1,44) oder überwiesen zu werden (OR 1,95; CI 1,87-2,04). Gleichzeitig waren bei einer Schulungswahrnehmung und einer Überweisung das Alter (OR 0,85; CI 0,83-0,87 bzw. OR 0,34; CI 0,33-0,35), die Teilnahmedauer (OR 1,58; CI 1,54-1,62 bzw. OR 1,47; CI 1,44-1,51) und die Morbidität (OR 1,11; CI 1,08-1,14 bzw. OR 3,00; CI 2,92-3,09) bedeutsam. Die Empfehlung einer Schulung wurde von regionalen Faktoren nur schwach beeinflusst (OR 1,12, CI 1,09-1,15), bei einer Überweisung hausärztlich betreuter Patienten mit schweren Fußläsionen zu einer Fußambulanz erwiesen sich regionale Faktoren aufgrund geringer Fallzahlen als nicht signifikant (OR 1,39, CI 0,81-2,37).

Schlussfolgerungen: Nordrhein lässt sich im Hinblick auf die, durch das DMP vorgegebenen Qualitätsindikatoren als eine vergleichsweise homogen strukturierte Region mit guter Versorgungsqualität charakterisieren. Multivariate Auswertungen auf Kreisebene weisen jedoch bedeutsame Unterschiede zwischen den Kreisen in Bezug auf eine Schulungswahrnehmung und Überweisung nach. Auf Ebene der ärztlichen Fortbildung und lokaler Qualitätszirkel sollte eine kritische Auseinandersetzung mit diesen Diskrepanzen erfolgen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-2 - Braunes Fettgewebe (BAT) kontrolliert den Triglyzerid-Stoffwechsel über die Lipoproteinlipase (LPL) und den CD36-Transporter

M. Merkel^{1,2}, *A. Bartelt*², *K. Toedter*², *L. Scheja*², *A. Niemeier*³, *J. Heeren*²

¹ Asklepios Klinik St. Georg, 1. Medizinische Abteilung, Hamburg, Germany, ² Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, Hamburg, Germany, ³ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Orthopädie, Hamburg, Germany

Einleitung: Braunes Fettgewebe (BAT) kann den Fett- und Glukosestoffwechsel auch im erwachsenen Menschen wesentlich beeinflussen. Kürzlich konnten wir zeigen, dass eine BAT-Aktivierung im Tiermodell selbst schwerste, genetisch bedingte Hypertriglyzeridämien vollständig normalisieren kann. Diese Arbeit fokussiert auf den molekularen Mechanismus dieses Stoffwechselweges.

Methodik: Aktivierung bzw. Inaktivierung des BATs im Tiermodell wurde durch Exposition für 24h mit 4°C bzw. 22°C Umgebungstemperatur erreicht. Es wurden zwei genetisch manipulierte Mauslinien (jeweils Geschwisterkontrollen) untersucht: homozygot defizient für den Fettsäuretransporter CD36 und fettgewebsspezifisch LPL defizient (LPLflox-System mit fabp4-cre transgenen Tieren). Der Stoffwechsel triglyzeridreicher Lipoproteine wurde in Turnover- und Organaufnahme-Studien mit radioaktiv- und nanokristall-markierten Lipoproteinen untersucht. Die LPL-Aktivität wurde zusätzlich durch Heparin oder Tetrahydrolipstatin manipuliert.

Resultate: Sowohl LPL-Aktivität als auch CD36 sind für die Lipidaufnahme in das BAT notwendig. Dies war insbesondere nach Kälte-Exposition der Fall. Eine Störung der Lipidaufnahme durch LPL- oder CD36-Defizienz verhinderte nicht die Kälte-Induktion von *ucp1*; in dieser Situation waren aber eine *de novo*-Lipogenese und Palmitoleat-Freisetzung im BAT nachweisbar.

Schlussfolgerungen: LPL und CD36 sind Voraussetzungen für die organspezifische Lipidaufnahme in das BAT und für die Korrektur von Dyslipidämien durch BAT-Aktivierung. Bei defizientem Lipideinstrom wird im BAT kompensatorisch die *de novo*-Lipogenese aktiviert.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-3 - Effekte einer Kalorienrestriktion auf einen neuen, wnt-abhängigen Regulationsmechanismus in der Mikroinflammation des Fettgewebes bei Adipositaspatienten

N. Müller¹, D.M. Schulte¹, K. Neumann¹, F. Oberhäuser², M. Faust², H. Güdelhöfer², W. Krone², M. Laudes¹

¹Universität zu Kiel, Klinik I für Innere Medizin, Kiel, Germany, ²Universität Köln, Zentrum für Endokrinologie, Diabetologie und Präventivmedizin, Köln, Germany

Fragestellung: Adipositas ist mit der Infiltration von Makrophagen in das Fettgewebe assoziiert. Diese inflammatorischen Zellen beeinflussen Adipozyten nicht nur durch klassische Zytokine, sondern auch durch das von diesen sezernierte Glykopeptid wnt5a. Gesunde Adipozyten sind wiederum fähig, den spezifischen wnt5a-Inhibitor sFRP5 freizusetzen. Hier wurde allerdings beobachtet, dass dieser protektive Effekt bei Adipösen vermindert ist.

Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob (1) Adipöse erhöhte wnt5a-Serumkonzentrationen zeigen und ob (2) die wnt5a und/oder sFRP5-Serumkonzentrationen bei Adipösen durch eine Kalorienrestriktion beeinflusst werden kann.

Studiendesign und Methodik: 23 adipöse Personen (BMI 44.1 ± 1.1 kg/m²) und 12 schlanke, gesunde Kontrollen (BMI 22.3 ± 0.4 kg/m²) wurden in die Studie eingeschlossen. Den adipösen Patienten wurde eine *Very-Low-Calorie-Diet* (VLCD, ungefähr 800 kcal/Tag) für 12 Wochen verabreicht. Die Körperzusammensetzung wurde ermittelt durch Impedanzanalyse, die Insulinsensitivität mithilfe des HOMA-Indexes und des *leptin-to-adiponectin ratio*. Wnt5a und sFRP5-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Daneben wurden subkutane Fettgewebsbiopsien immunhistologisch auf sFRP5 Expression untersucht.

Ergebnisse: Wnt5a war nur im Serum von Adipositaspatienten, nicht aber bei gesunden Kontrollen nachweisbar. Die VLCD resultierte in einem signifikanten Gewichtsverlust und einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität. Dies war mit einem signifikanten Anstieg der sFRP5-Serumkonzentrationen assoziiert, während wnt5a Level keine Veränderung zeigten.

Schlussfolgerung: Die Resultate suggerieren ein neues regulatorisches System von proinflammatorischem wnt5a und antiinflammatorischen sFRP5 in der Mikroinflammation bei Adipositas, welches durch Ernährungs- sowie metabolische Faktoren beeinflusst werden kann.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-4 - Copeptin and adrenomedullin in a large cohort of patients with coronary heart disease and newly diagnosed glucose intolerance ("Silent diabetes study")

S. Kusche¹, R. Doerr², O. Hartmann³, N. Morgenthaler⁴, O. Schnell⁵, T. Lohmann¹

¹Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt, Medizinische Klinik, Dresden, Germany, ²Praxisklinik Herz und Gefäße, Dresden, Germany, ³Thermo Fisher Scientific, Research Department, Hennigsdorf, Germany, ⁴Charite University, Experimental Endocrinology, Berlin, Germany, ⁵Helmholtz Center München, Diabetes Research Group, München, Germany

Background: Copeptin is used as a diagnostic marker for acute myocardial infarction, adrenomedullin as a prognostic marker for congestive heart failure. Both hormones may be involved in pathophysiology of metabolic syndrome.

Methods: We have used sera of the "Silent diabetes study" (1). Sera of 920 patients were eligible for this analysis, 777 of patients with elective coronary angiography, 143 with a acute coronary syndrome. All patients underwent an orale glucose tolerance test, patients with previous known diabetes were excluded. In coronary angiography, 59 patients had no coronary disease (no CHD), 152 patients had only stenosis < 50% (beginning CHD), 164 had 1-vessel disease (1-VD), 172 had 2-vessel (2-VD) and 230 had 3-vessel disease (3-VD). In oGTT 393 patients had normal glucose tolerance (NGT), 279 had impaired glucose tolerance (IGT) and 105 had diabetes mellitus (DM). Copeptin and midregional-pro-adrenomedullin (MR-proADM) were measured in the BRAHMS-Kryptor assay (Thermo Fisher Scientific). Statistical analysis was performed by ANOVA and Kruskal-Wallis methods.

Results: Patients with no CHD had significantly lower copeptin levels (4.4 ± 2.02 pmol/l) compared to patients with beginning CHD (6.94 ± 6.29 , $p = 0.023$), 1-VD (6.91 ± 6.84 , $p = 0.03$), 2-VD (6.64 ± 5.57 , $p = 0.012$) or 3-VD (8.93 ± 10.2 , $p < 0.0001$). Differences between patient groups were not significant. Patients with 3-VD (0.71 ± 0.27 nmol/l, $p = 0.0002$) and beginning CHD (0.68 ± 0.24 , $p = 0.009$) had higher ADM levels compared to no CHD patients (0.57 ± 0.13). Both patients with DM (9.8 ± 10.15 pmol/l, $p < 0.0001$) and IGT (8.11 ± 9.17 , $p = 0.0003$) had higher copeptin levels compared to patients with NGT (6.1 ± 5.91). There was no significant difference between patients with DM and IGT. Patients with NGT had lower MR-proADM levels (0.63 ± 0.17 nmol/l) compared to patients with IGT (0.71 ± 0.29 , $p < 0.0001$) or patients with DM (0.71 ± 0.22 , $p = 0.005$).

Discussion: Copeptin is elevated in patients with CHD compared to those with no CHD but there is no grading to the severity of CHD. MR-proADM is elevated in patients with advanced CHD (3-VD) and in beginning CHD compared to no CHD patients. Both marker are elevated in patients with IGT and previously unknown DM. The early elevation of both hormones may argue for an early involvement in the development of metabolic-vascular syndrome.

(1) Doerr et al. Diabetologia 2011, 54 : 2923-2930

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-5 - Inzidenz von Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetespatienten mit DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen in primärärztlichen Praxen in Deutschland: Retrospektive Datenbankanalyse

K. Kostev¹, D. Schröder-Bernhardi¹, J.-B. Grünberger², G. Bader², M. Dworak³, W. Rathmann⁴, G. Giani⁴

¹IMS Health, Frankfurt/Main, Germany, ²Novartis Pharma, Basel, Switzerland, ³Novartis Pharma, Nürnberg, Germany, ⁴Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Um langfristige Komplikationen bei Typ-2-Diabetespatienten zu vermeiden, sollte eine normnahe Diabeseinstellung erfolgen, bei der Hypoglykämien möglichst vermieden werden. DPP-4-Inhibitoren (DPP-4) und Sulfonylharnstoffe (SH) unterscheiden sich im Einfluss auf die Insulinsekretion. SU wirken glukoseunabhängig, sodass Hypoglykämien resultieren können, während DPP-4 über das Darmhormon GLP-1 nur bei erhöhten Blutzuckerwerten wirken. Bisher gibt es keine Daten aus der Versorgungspraxis zur Inzidenz von Hypoglykämien bei primärärztlich behandelten Typ-2-Diabetespatienten mit DPP-4 und SH.

Methodik: Die Inzidenz von Hypoglykämien (ICD-10: E16.0-E16.2) wurde retrospektiv bei Typ-2-Diabetespatienten mit Neuverordnung (Indexdatum) von DPP-4- oder SU ohne weitere Antidiabetika außer Metformin in Primärpraxen in Deutschland (n=1.201 Ärzte) (Disease Analyzer Datenbank, 04/2007-08/2011) erfasst. Mittels logistischer Regressionsmodelle wurde die Hypoglykämieinzidenz nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, frühere Hypoglykämien, Krankenversicherung (privat) und Charlson Comorbidity Index verglichen (30, 90, 183, 365, 730 Tage nach Indexdatum).

Ergebnisse: Innerhalb 30 Tage nach Indexdatum wurden bei 65/31.110 (0,21%) mit SH und 10/19184 (0,05%) mit DPP-4 ≥ 1 Hypoglykämie in den deutschen Praxen dokumentiert (DPP-4- vs SH: adjustiertes Odds ratio (OR); 95%KI: 0,22; 0,11-0,44). Signifikante Unterschiede fanden sich in allen Zeiträumen nach Indexdatum. Nach 730 Tagen wurde bei 82/8193 (1,00%) Patienten mit SH und 4/2208 (0,18%) mit DPP-4 mindestens eine Hypoglykämie dokumentiert (OR; 95%KI: 0,21; 0,08-0,57).

Schlussfolgerungen: In primärärztlichen Praxen in Deutschland bestätigt sich ein bis zu 5-fach niedrigeres Hypoglykämierisiko unter DPP-4- im Vergleich zu SH. Aufgrund der insgesamt geringen Hypoglykämieinzidenzen im Vergleich denjenigen aus klinischen Studien ist zu vermuten, dass nur schwere oder häufige Unterzuckerungen von den Primärärzten dokumentiert wurden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-6 - Kardiovaskuläre und metabolische Prädiktoren bei Gestationsdiabetes

W. Hunger-Battefeld¹, T. Groten², C. Kellner¹, U.A. Müller¹, E. Schleußner²

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany, ²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Jena, Germany

Problemstellung: Es galt zu klären, ob sich neben der metabolischen Störung in der Schwangerschaft weitere Risikoprädiktoren (Insulinresistenz (HOMA-Index), Blutfette, Lp(a), hsCRP (Prädiktor der systemischen Inflammation), RR aufzeigen lassen und somit das gesundheitliche Gesamtrisiko bei GDM bereits in einer frühen Phase des Lebens demaskiert werden könnte.

Patienten und Methoden: Es wurden alle Frauen (n=285) untersucht, die sich 2009-2010 im Universitätsklinikum zur Diagnostik eines GDM vorstellten. 2 Patientinnen wurde wegen eines floriden Infektes ausgeschlossen. Bei allen Frauen (Gesunde n=197, GDM=88) erfolgte vor dem 75g oGTT eine Nüchtern-Blutentnahme zur Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Blutfetten, Lp(a), HbA1c, BB und hsCRP (keine Analyse bei Infekt n=16).

Ergebnisse: Frauen mit GDM waren im Vgl. zu Gesunden älter (34±6 vs. 30±5 J, p< 0,001), zeigten einen höheren prägraviden BMI (28±6 vs. 24±4 kg/m², p< 0,001).

Neben einem höheren HbA1c-Wert bei Diagnosestellung (GDM: 5,7±0,5 vs. 5,5±0,3%, p< 0,001) zeigten Frauen mit GDM im Vgl. zu Gesunden eine deutliche höhere metabolische Störung an: HOMA-Index: 3,7[0,5-14,5] vs. 1,6[0,5-7,0] (p< 0,001). Das hsCRP war bei Frauen mit GDM im Vgl. zu Gesunden signifikant höher: 5,2 [0,2-23,0] vs. 4,1 [0,1-22,4], p< 0,001, ebenso höher lagen die Blutdruckwerte: systol. 123±16 vs. 112±11 mmHg; p< 0,001, diastol. 75±12 vs. 69±9, p< 0,001, HRS (224±63 vs. 198±52, p< 0,01) Keinen Gruppenunterschied zeigten Blutfette und Lp(a).

Bei insulinpflichtigem GDM lagen im Vergleich zu GDM mit Ernährungstherapie folgende Parameter signifikant höher: BMI (29±6 vs. 26±7 kg/m², p< 0,05), Nüchtern-Blutglukose (5,3±1,1 vs. 5,7±0,6 mmol/l, p< 0,05), 1-Stundenwert im oGTT (10,4±2,0 vs. 9,6±1,4 mmol/l, p< 0,05), HbA1c bei Diagnose (6,0± 0,6 vs. 5,6± 0,3%, p< 0,01), HOMA-Index (3,5 [1,4-14,5] vs. 2,7 [1,0-4,9], p< 0,05), systol. RR (126± 16 vs. 117±12 mmHg, p< 0,01). Das hsCRP lag bei Insulinpflichtigkeit höher zeigte jedoch keine Signifikanz 5,9 [1,0-23,0] vs. 5,3 [0,2-15,4].

Der BMI zeigt sowohl bei Gesunden als auch bei Frauen mit GDM eine signifikant positive Korrelation zum Blutdruck, HOMA, hsCRP und Parametern des Glukosestoffwechsels.

Zusammenfassung: Patienten mit GDM zeigten neben der Störung des Glukosestoffwechsels höhere kardiovaskuläre Risikomarker (BMI, hsCRP, RR, Insulinresistenz). Der Gestationsdiabetes ist somit nicht nur ein Vorbote einer möglichen isolierten Störung des Glukosestoffwechsels sondern auch kardiovaskulärer Begleiterkrankungen. Frauen mit GDM und erhöhten Risikomarkern bedürfen präventiver Therapieansätze Neben einer Lifestyle-Intervention und einer engmaschigen Blutdrucküberwachung sollten ein frühzeitiger Einsatz von Medikamenten wie Metformin aber auch GLP-1-Analoga oder DPPIV-Inhibitoren diskutiert werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-7 - Eine seltene Diabetesform: das Wolcott-Rallison-Syndrom (Fallbeschreibung)

A. Näke¹, A. Pyper¹, M. Laass¹, A. Hübner¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Germany

Manifestiert ein Säugling im ersten Lebenshalbjahr an einem Diabetes mellitus, so kann dieser persistieren oder transient auftreten. Eine zügige molekulargenetische Abklärung ist zwingend geboten, da sich therapeutische und prognostische Konsequenzen ergeben (s.a. Leitlinien DDG).

Wir berichten über ein 2,6 Jahre altes Mädchen serbischer nichtkonsanguiner Eltern, welches mit schweren therapieresistenten Hypoglykämien bei einem Diabetes mellitus "Typ 1" seit dem 3. Lebensmonat akut vorgestellt wurde. Die Manifestation sei mit einem Nierenversagen einhergegangen. Zum Vorstellungszeitpunkt waren in mehrfachen stationären Aufenthalten im Heimatland eine Zöliakie mit schwerer Malabsorption trotz glutenfreier Ernährung, eine Hypothyreose und eine schwere hämolytische Anämie diagnostiziert worden. Neben dem postnatalen Minderwuchs des Kindes fiel eine schwere Pankreasinsuffizienz mit resultierender ausgeprägter Eisenmangelanämie auf. Es konnte molekulargenetisch eine heterozygote nonsens-Mutation im EIF2AK3 - Gen gefunden werden (Royal Devon and Exeter NHS foundation trust, Exeter) . Das Genprodukt ist ein Schlüsselenzym zur regulativen Kontrolle der Translation ungefalteter Proteine und wird sehr früh im fetalen Pankreas sowie in den β - Zellen und im exokrinen Gewebe des adulten Pankreas, im wachsenden Knochen, der Leber und der Niere exprimiert. Funktionsverlust führt zu Akkumulation ungefalteter Proteine wie z.B. des Präproinsulins im ER und zu Apoptose durch ER- Stress und Chaperondysfunktion.

Das komplexe Bild des Wolcott-Rallison-Syndroms mit variablem Verlauf wird dadurch erklärbar: regelmäßig finden sich ein PNDM mit schweren Hypoglykämien und multiple epiphyseale Dysplasien. In variabler Ausprägung treten exokrine Pankreasinsuffizienz, Schübe schwerer Hepatopathien, Nierenfunktionsstörungen, intellektuelle Defizite, rekurrende Infektionen und Hypothyreose auf. Der Diabetes sollte sofort mit einer Insulinpumpentherapie geführt werden, die zusätzlich hepatisch bedingten Hypoglykämien sind unbedingt zu vermeiden und schwer zu therapieren. Trotz symptomatischer Behandlung der Pankreasinsuffizienz und des Diabetes ist die Prognose ungewiß. Möglicherweise wird das WRS wegen früher Letalität unterdiagnostiziert, bisher sind in der Literatur weniger als 60 Patienten bekannt.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-8 - Psychosoziale Ausgangssituation und initiale Bedürfnisse als Prädiktoren für die Stoffwechseleinstellung ein Jahr nach Manifestation? Eine repräsentative Stichprobe von Kindern/Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

C. Ziegler¹, T. Danne¹, A. Hellberg¹, B. Aschemeier¹, E. Marquardt¹, O. Kordonouri¹, C. Krowicky¹, U. Großer¹, B. Götz¹, K. Schnell¹, K. Lange²

¹Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Germany, ²Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany

Fragestellung: Es wird untersucht, ob sich Kinder mit einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung ein Jahr nach Diabetesmanifestation von Kindern mit einer guten Stoffwechseleinstellung in ihrer psychosozialen Situation und den subjektiven Bedürfnissen der Familien zum Beginn der Erkrankung unterscheiden.

Methodik: Der Einschluss der Patienten erfolgte sukzessive über einen Zeitraum von 12 Monaten (07/2009 - 06/2010). Die Familien wurden zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation mit einem standardisierten Leitfaden-Interview zu ihrer psychosozialen Situation (Herkunft, Lebensumstände des Kindes, berufliche Situation der Eltern, gesundheitliche Beeinträchtigung des Kindes (psychisch/körperlich)) sowie ihren Bedürfnissen nach der Diabetesmanifestation befragt. HbA1c (DCA 2000, Normbereich 4,2-5,8%) und Therapiedaten wurden initial und nach 12 Monaten ausgewertet. Bei 61 von 75 (81,3%) Familien lagen vollständige Datensätze vor. Die Daten wurden sowohl qualitativ mittels Inhaltsanalyse als auch quantitativ mittels Mann-Whitney-U-Test und Chi²-Test ausgewertet.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation waren die Kinder 9,99±4,42 Jahre alt (39,3% Mädchen). 14,8% der Kinder hatten einen Migrationshintergrund, 75,4% lebten mit beiden leiblichen Elternteilen zusammen. 91,1% der Väter und 9,4% der Mütter waren vollzeitbeschäftigt. Eine zusätzliche psychische oder körperliche Beeinträchtigung lag bei 32,8% der Kinder und 21,3% der Eltern vor. 12 Monate nach Diabetesmanifestation lag das mittlere HbA1c bei 7,15±1,06% (72,1% der Kinder HbA1c < 7,5%; 8,2% HbA1c > 9,0%). Alle Patienten wurden mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt, dazu setzten 14,8% (initial) und 18,0% (nach 1 Jahr) eine Insulinpumpe ein. Es traten 2 Ketoazidosen (3,6 pro 100-Pat-Jahre) und 4 schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe (6,6 pro 100-Pat-Jahre) auf. Kinder mit einem HbA1c < 7,5% nach 12 Monaten unterschieden sich nicht signifikant von Kindern mit einem HbA1c ≥ 7,5% in der psychosozialen Situation zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation (p > 0,05). Eltern von Kindern, deren HbA1c am Ende des 1. Diabetesjahres ≥ 7,5% lag, nannten signifikant häufiger Sorgen, die sich auf die Entwicklung des Kindes beziehen (2,29±1,50 vs. 1,27±0,55, p < 0,05). Bei den anderen Bedürfniskategorien (Alltagsleben des Kindes, Familienleben, Verursachung der Erkrankung, kritische Situationen, Berufsleben der Eltern) zeigen sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen (p > 0,05).

Schlussfolgerung: Die initiale psychosoziale Situation der Kinder hängt nicht mit der Güte der Stoffwechsellage nach dem ersten Diabetesjahr zusammen. Jedoch berichten Eltern von Kindern mit einer unzureichenden Stoffwechsellage nach dem ersten Diabetesjahr bereits zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation vermehrt Sorgen bezogen auf die Entwicklung des Kindes. Entsprechend sollte initial eine bedürfnisorientierte Beratung angeboten werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-9 - Läßt sich Empowerment bei Menschen mit Diabetes messen?

N. Bergis¹, D. Ehrmann¹, N. Hermanns¹, B. Kulzer¹, T. Haak¹

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany

Ziele: In vielen Leitlinien, unter anderem auch denen der DDG, wird das Empowerment der Patienten als ein wichtiges Therapieziel beschrieben. Die vorliegende Studie überprüft deshalb die psychometrischen Eigenschaften eines deutschsprachigen Fragebogens zur Erfassung des Empowerment bei Typ-1- und insulinbehandelten Typ-2-Diabetikern. Dieser Fragebogen wurde auf der Grundlage der englischsprachigen „Diabetes Empowerment Scale“ von Anderson et al (2000) entwickelt.

Methodik: 409 Patienten bearbeiteten den Fragebogen (54,5% Typ-1-Diabetiker, 56,5% männlich, Alter 53,7 ±14,2 J., HbA1c 8,1 ±1,3%). 70,3% der Patienten haben bereits an einer strukturierten Schulung teilgenommen. Der Empowerment-Fragebogen besteht aus 11 Items, die mittels 4-stufiger Ratingskala eingestuft werden. Als Indikator der psychometrischen Qualität wurden Itemcharakteristika (Trennschärfen und Schwierigkeitsindizes) und die Reliabilität berechnet. Zur Bestimmung der Validität wurde des Empowerment-Fragebogens wurden Korrelationsanalysen zwischen dem Empowerment-Fragebogen und diabetesbezogener Belastungen (PAID und DDS), der Diabetesdauer sowie dem HbA1c- Wert vorgenommen. Es wurde auch überprüft, ob geschulte Diabetiker ein höheres Empowerment aufweisen als ungeschulte Diabetiker.

Ergebnisse: Der Empowerment- Fragebogen zeigte eine hohe Reliabilität (Cronbach $\alpha=0,89$). Die mittlere Trennschärfe lag bei $r_{tt}=0,61$, der mittlere Schwierigkeitsindex betrug 74%. Im Sinne der Validität sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zu werten: Je höher das Empowerment ausgeprägt war, desto niedriger waren diabetesbezogene Belastungen (PAID $r=-0,38$ und DDS $r=-0,31$) und der HbA1c ($r=-0,13$). Mit längerer Diabetesdauer nahm das Empowerment zu ($r=0,18$). Alle Korrelationen waren statistisch signifikant ($p<.05$). Patienten, die zuvor an einer Schulung teilgenommen haben, zeigten im Durchschnitt ein signifikant höheres Maß an Empowerment ($25,7\pm 5,9$) als Patienten ohne Schulungsteilnahme ($23,1\pm 7,5$, $p<.001$).

Schlussfolgerung: Der Empowerment-Fragebogen zeigt gute psychometrische Eigenschaften im Hinblick auf die Itemcharakteristika und die Reliabilität. Die signifikanten Zusammenhänge zwischen einem hohen Ausmaß an Empowerment und niedrigem HbA1c, niedrigen diabetesbezogenen Belastungen und frühere Teilnahme an einer Diabetikerschulung belegen die Validität dieses Fragebogens. Diese Zusammenhänge belegen auch die Relevanz von Empowerment im Hinblick auf die glykämische Kontrolle und diabetesbezogenen Belastungen. Es kann davon ausgegangen werden, dass Empowerment auf Seiten des Diabetespatienten ein wichtiger Bestandteil einer erfolgreichen Diabetestherapie ist. Mit Hilfe dieses Empowerment Fragebogens kann dieses zuverlässig und valide bestimmt werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 1 - Presidential Postersession

P-10 - Bayernweites Diabetes-Register „DiMelli“: 2-Jahres-Ergebnisse und Bestätigung einer neuen Methode zur Bestimmung von Insulinresistenz

K. Warncke^{1,2,3}, M. Krasmann^{1,2}, C. Milz⁴, L. Thümer², F. Hofmann⁴, M. Keller⁴, E. Donnachie⁴, A.-G. Ziegler^{1,2,5}

¹Helmholtz Zentrum München, Institut für Diabetesforschung, Neuherberg, Germany, ²Forscherguppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Germany, ³Kinderklinik München Schwabing - Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, StKM GmbH und Klinikum rechts der Isar (AöR) der Technischen Universität München, München, Germany, ⁴Kassenärztliche Vereinigung Bayerns, München, Germany, ⁵Forscherguppe Diabetes e.V., Neuherberg, Germany

Fragestellung: Die Anzahl der Diabetes-Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen steigt weltweit an. Neben dem Typ 1 Diabetes (T1D) sind auch der Typ 2 Diabetes (T2D) und Mischformen zunehmend. Ziel der DiMelli-Studie ist die Etablierung eines Diabetes Inzidenz Registers zur genauen Phänotypisierung der Neuerkrankungen anhand immunologischer, metabolischer und genetischer Parameter. Die Anwendbarkeit des im Rahmen der SEARCH Studie entwickelten Insulinsensitivitäts-Scores wurde im Rahmen der DiMelli Studie überprüft.

Methoden: Erfasst werden Patienten aus Bayern unter 20 Jahren mit einer Diabetesdauer unter sechs Monaten. Es wird ein strukturierter Fragebogen ausgefüllt, Körperproportionen werden gemessen, und eine Blutentnahme zur Bestimmung von T1D-assoziierten Autoantikörpern (Ak), Transglutaminase-/ TPO-Antikörpern, nüchtern-c-Peptid/ -Insulin, HbA1c, Fettstoffwechselfparametern, HLA-Typ und T2D-assoziierten Genen durchgeführt. Die Datenanalyse erfolgt mit dem Statistical Package for Social Sciences (SPSS 19.0; SPSS, Chicago, IL).

Ergebnisse: Von 04/2009 bis 12/2011 wurden 496 Patienten (54% männlich) registriert. 81.7% wurden als T1D (mehrere positive Ak), 8% als T2D (kein Ak-Nachweis) und 10.3% als Mischformen (1 Ak) klassifiziert. Im Rahmen der SEARCH-Studie waren Personen mit einem Insulinsensitivitäts-Score < 8.15 als insulin-resistent klassifiziert worden (score = $\exp [4.64725 - 0.02032 \times (\text{Bauchumfang in cm}) - 0.09779 \times (\text{HbA1c, \%}) - 0.00235 \times (\text{Triglyceride in mg/dl})]$; Dabelea et al., Diabetes Care 2011). Der Score wurde für die DiMelli Kohorte berechnet und zeigte ähnliche Resultate: Die Scores lagen zwischen 1.6 und 20.3 (Median 8.6, IQR 6.4-11.7), und es zeigte sich eine inverse Korrelation mit Alter ($r = -0.6$, $p \leq 0.01$) und Body Mass Index ($r = -0.4$, $p \leq 0.01$). Kinder mit ≥ 1 Ak hatten signifikant höhere Scores (Median 8.8, IQR 6.9-11.8) als Kinder ohne Ak (Median 6.2, IQR 3.7-8.3; $p \leq 0.05$). C-Peptidwerte > 2 ng/ml waren mit signifikant niedrigeren Scores assoziiert (Median 4.0, IQR 3.6-8.7) als c-Peptid-Werte ≤ 2 ng/ml (median 8.9, IQR 7.1-11.9; $p \leq 0.05$). Zur Phänotypisierung wurden gemäß SEARCH vier Gruppen gebildet: 1) Patienten mit Autoimmunität und Insulinsensitivität (47.7% der DiMelli Kohorte vs. 54.5% in SEARCH), 2) Patienten mit Autoimmunität und Insulinresistenz (30.3% vs. 19.5%), 3) non-autoimmune Patienten mit Insulin-Sensitivität (8.3% vs. 10.1%), und 4) non-autoimmune Patienten mit Insulinresistenz (13.6% vs. 15.9%). Im Vergleich zu SEARCH sind in der DiMelli Kohorte mehr Patienten mit Autoimmunität und weniger non-autoimmune Patienten mit Insulinresistenz.

Schlussfolgerung: Die meisten Patienten unter 20 Jahren in Bayern erkrankten an T1D. Der Insulin-Sensitivitäts-Score nach Dabelea et al. ist mit DiMelli auf eine zweite große Studienkohorte anwendbar und beschreibt erstmals Insulinsensitivität ohne Bestimmung von Insulin.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 2 - Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Qualitätssicherung

P-11 - Versorgungsrealität und Optimierung stationärer Diabetologie im Akutkrankenhaus der Schwerpunktversorgung

M. Bürstell¹, J. Tafel¹, C. Leippert¹, E. Benack¹, A. Stelling¹, C. Jaeger¹

¹Kliniken des Main-Taunus Kreises, Medizinische Klinik II, Bad Soden, Germany

Hintergrund: Im Akutkrankenhaus ist der Erfassungsgrad von Patienten mit Diabetes mellitus einschließlich der spezifischen Sekundärkomplikationen falsch niedrig mit konsekutiv drohender Unterversorgung der betroffenen Patienten. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Analyse der hierfür relevanten Parameter vor und nach Implementierung eines Diabetes spezifischen Struktur- und Prozeßmanagements (DSPM).

Patienten und Methoden: In einer internistischen Abteilung eines Schwerpunktversorgers (n=2.300 Patienten/Jahr) wurden nach Einführung eines DSPM in einem 6 Monatszeitraum n=276 Patienten mit Diabetes identifiziert. Die anonymisiert erhobenen Daten wurden hinsichtlich Sekundärkomplikationen und Zielwerterreichung der Stoffwechselfparameter analysiert. Zur Qualitätssicherung wurde der HbA1c-Wert in einer Subpopulation (n=145) im Verlauf (Median: 23,5 Monate) reevaluiert. Zusätzlich wurden die Auswirkungen des DSPM auf die DRG-Erlössicherung analysiert.

Ergebnisse: Die Einführung des DSPM führte zu einer signifikanten Steigerung des Erfassungsgrades des Diabetes und der Sekundärkomplikationen von 9 auf 25% bzw. 23% auf 53% ($p < 0.01$). Die Zielwerterreichung lag bei nur 26,6% für das HbA1c, 52,1% bzw. 60,7% für das LDL- und HDL-Cholesterin und bei nur 56,6% für die Blutdruckregulation. In der Subgruppe mit verfügbarem Verlaufs-HbA1c wurde eine signifikante Besserung des HbA1c-Wertes, insbesondere in der Gruppe der Patienten < 70 Jahren von 8,47% auf 7,46% ($p < 0.01$) nach Einführung des DSPM beobachtet. Der Mehraufwand durch das DSPM wurde durch einen Mehrerlös von ca. 260 Euro/Patient im DRG-System abgebildet.

Schlussfolgerung: Durch ein adäquates DSPM kann auch im Akutkrankenhaus kostendeckend die hohe Dunkelziffer nicht erkannter Patienten mit Diabetes einschließlich bereits vorhandener Sekundärkomplikationen signifikant gesenkt werden. Inwieweit das DSPM die festgestellte langfristige Verbesserung des HbA1c-Wertes bewirkt hat, bleibt weiteren prospektiven Untersuchungen vorbehalten.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 2 - Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Qualitätssicherung

P-12 - Nachhaltigkeit des telemedizinischen ABC-Programms zur Gewichtsreduktion bei Typ-2-Diabetikern

A. Blaik¹, C. Luley¹, S. Klose², K. Reschke², B. Isermann¹, S. Westphal¹

¹Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Magdeburg, Germany, ²Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Magdeburg, Germany

Zielstellung: Diabetes mellitus Typ 2 gilt als teuerste chronische Erkrankung in Deutschland. Die hohe Prävalenz ist zunehmend ökonomisch bedeutsam. Ein Großteil der Kosten entsteht durch die Verordnung von Antidiabetika. Eine Gewichtsreduktion kann diese Kosten senken. Mit dem telemedizinischen „Active Body Control (ABC)“ Programm entstand eine neue und wirksame Maßnahme zur Gewichtsreduktion. Ziel der Untersuchung war es, die Nachhaltigkeit bei adipösen Typ-2-Diabetikern zu überprüfen und die Einsparung der antidiabetischen Arzneimittelkosten zu belegen.

Methodik: Die zentralen Elemente des telemedizinischen ABC-Programms sind

(a) das Telemonitoring der körperlichen Aktivität mittels Akzelerationsmessern durch kontinuierliche Überwachung der Patienten und motivierendem Feedback durch die Betreuer per wöchentlichen Briefen und
(b) die Magdeburger duale Diät, die die Kalorienreduktion mit der Bevorzugung von Kohlenhydraten (KH) mit niedrigem glykämischen Index (GI) kombiniert.

In einer 3-stündigen Schulung wurden Diät- und Aktivitätsprinzipien vermittelt. Ziel war es, ein tägliches diätetisches Energiedefizit von 500 kcal bei einer Energieaufnahme über 55 % KH mit niedrigem GI, 30 % Fett und 15 % Eiweiß zu erreichen und mind. 1000 kcal durch Bewegung zu verbrennen.

In der Interventionsstudie wurden initial, nach 6-monatigem ABC-Programm und nach 6-monatigem follow-up Gewicht und Laborparameter gemessen und die antidiabetische Medikation erhoben.

Für die statistischen Analysen mit dem t-Test für verbundene Stichproben wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

Die Kosteneinsparung durch Reduktion der Antidiabetika wurde mit dem in der Roten Liste® 2010 veröffentlichten Abgabepreis für die angegebenen Präparate berechnet.

Ergebnisse: Während des ABC-Programms nahmen n=31 Typ-2-Diabetiker (BMI $35,3 \pm 5,7$ kg/m², 57 ± 9 Jahre, 57% Frauen) im Mittel $12,2 \pm 7,6$ kg (p=0,000) ab. Ihr Ausgangsgewicht reduzierten 88% der Teilnehmer um mehr als 5% und 55% um mehr als 10%. Nüchternblutglukose (initial $7,46 \pm 1,37$ mmol/l) und HbA1c (initial $7,4 \pm 1,0\%$) sanken hochsignifikant um $-1,01 \pm 1,41$ mmol/l resp. $-0,8 \pm 0,7\%$. Die antidiabetische Medikation wurde 12x abgesetzt, 13x reduziert, 5x erhöht und 3x neu verschrieben. Dadurch wurden in 180 Tagen 66€ pro Patient resp. ein Fünftel der Ausgaben eingespart. Zum follow-up erhöhte sich die Einsparung auf 71,56€.

Eine Subgruppenanalyse bei n=8 Insulinpflichtigen (initial $110,7 \pm 21,4$ kg schwer, BMI $36,4 \pm 4,9$ kg/m²) ergab bei allen eine um mehr als 5 %ige Abnahme des Ausgangsgewichts ($-12,8 \pm 6,4$ kg, p=0,001) mit signifikanter HbA1c-Senkung um $0,7 \pm 0,6\%$ (-10% , p=0,010). Der reduzierte Insulinbedarf senkte die Kosten um 156,37€ resp. um 39 %. Zum follow-up musste nur nahezu die Hälfte der initialen Insulinkosten aufgewendet werden.

Schlussfolgerung: Mit geringem Zeitaufwand für Betreuer und Betreute erwies sich das ABC-Programm als effektiv und nachhaltig, insbesondere in der Kosteneinsparung antidiabetischer Medikamente.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 2 - Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Qualitätssicherung

P-13 - Boehringer Ingelheim Mitarbeiter Studie - Eine prospektive epidemiologische Kohortenstudie: Prävalenz und Assoziationen von kardiometabolischen Risikofaktoren und Erkrankungen

K. Kempf¹, S. Martin¹, R.D. Hilgers², K. Dugi³, C. Wolfram von Wolmar³, B. Haastert⁴, M. Schneider^{5,6}

¹Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum, Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Düsseldorf, Germany,

²Universitätsklinikum Aachen, Institut für Medizinische Statistik, Aachen, Germany, ³Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Ingelheim, Germany, ⁴mediStatistica, Neuenrade, Germany, ⁵Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Werksärztlicher Dienst, Ingelheim, Germany, ⁶Medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheimer Institut für Public Health, Mannheim, Germany

Fragestellung: Die Prävalenz von Übergewicht/Adipositas und fehlender körperlicher Fitness nehmen zu und führen zu einem vermehrten Auftreten von Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und Typ 2 Diabetes, den wesentlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein Myokardinfarkt oder ein Apoplex führen bei den Betroffenen nicht nur zur Einschränkung der Lebensqualität und hohen gesundheitsökonomischen Kosten, sondern belasten durch Krankschreibungen und Frühverrentungen die Betriebe. Bisher gibt es aber keine verlässlichen und repräsentativen Daten zur Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren im betrieblichen Umfeld.

Methodik: Mitarbeiter (>40 Jahre; n=4326) der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG haben die Möglichkeit, kostenlos an dem Vorsorgeprogramm 'FIT IM LEBEN - FIT IM JOB' des Werksärztlichen Dienstes teilzunehmen, das alle 3-5 Jahre intensive Vorsorgeuntersuchungen und Lebensstilberatung anbietet. Querschnittsanalysen der Basisuntersuchung beschreiben die Prävalenz kardiometabolischer Risikofaktoren und Erkrankungen. Unterschiede zwischen Subgruppen wurden mittels t-Test und durch Odds Ratios (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen geprüft.

Ergebnisse: 90% der Mitarbeiter (n=3907; 54% Männer, mittleres Alter 47 ± 6 Jahre) nahmen an dem Programm teil. 40% der Teilnehmer waren übergewichtig (Body-Mass-Index (BMI) 25-30 kg/m²) und 16% adipös (BMI >30kg/m²). Unterdurchschnittliche Fitness (= untere Tertile) wurde bei 31% festgestellt. Die Prävalenz von kardiometabolischen Risikofaktoren und Erkrankungen wie Hypercholesterinämie lag bei 61%, Bluthochdruck bei 35%, Metabolisches Syndrom (nach Definition der Internationalen Diabetes Föderation (IDF)) bei 27%, Hypertriglyzeridämie bei 23%, Insulinresistenz bei 23%, Diabetes mellitus bei 15%, Hyperinsulinämie bei 12%, verbreiterte Intima-Media-Schichtdicke bei 11% und kardiovaskuläre Erkrankungen (u.a. Myokardinfarkt, Apoplex) bei 16%. Übergewichtige und adipöse Personen hatten signifikant höheren Taillenumfang, HbA1c, Blutdruck, Triglyzeride, Gesamt- und LDL-Cholesterin, Intima-Media-Schichtdicke und niedrigeres HDL-Cholesterin (alle p < 0,0001). Lag ein Diabetes mellitus vor, war das Risiko für Plaques in der Aorta abdominalis (OR 1.7 [1.2; 2.4]) und für Plaques bzw. Stenosen in der Arteria carotis (OR 3.4 [2.5; 4.6] bzw. OR 8.3 [3.1; 22.5]) signifikant erhöht.

Schlussfolgerungen: Die Boehringer Ingelheim Mitarbeiter Studie zeigt, dass die Prävalenz von kardiometabolischen Risikofaktoren und Erkrankungen ein erhebliches Problem in der Gruppe der Beschäftigten darstellt. Da sich diese Risiken in frühen Phasen durch eine Änderung des Lebensstils sehr gut behandeln lassen, haben Betriebe durch entsprechende Präventionsangebote nicht nur die Möglichkeit die Lebensqualität ihrer Mitarbeiter zu verbessern, sondern auch Lohnnebenkosten zu senken.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 2 - Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Qualitätssicherung

P-14 - Boehringer Ingelheim Mitarbeiter Studie - Eine prospektive epidemiologische Kohortenstudie: Diabetesprävalenz und Assoziationen zwischen gestörtem Glukosemetabolismus und kardiometabolischen Risikofaktoren

M. Schneider^{1,2}, S. Martin³, R.D. Hilgers⁴, K. Dugi⁵, C. Wolfram von Wolmar⁵, B. Haastert⁶, K. Kempf³

¹Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Werksärztlicher Dienst, Ingelheim, Germany, ²Medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheimer Institut für Public Health, Mannheim, Germany, ³Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum, Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ⁴Universitätsklinikum Aachen, Institut für Medizinische Statistik, Aachen, Germany, ⁵Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Ingelheim, Germany, ⁶mediStatistica, Neuenrade, Germany

Fragestellung: Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass in Deutschland die Diabetesprävalenz in der Altersgruppe der 55-74 Jährigen bei rund 16% liegt und der Glukosestoffwechsel bei insgesamt 40% gestört ist. Da neben der gesundheitsökonomischen Bedeutung auch Betriebe durch diesen Erkrankungskomplex belastet werden, wurde im Rahmen der Boehringer Ingelheim Mitarbeiter Studie die Diabetesprävalenz in einer repräsentativen Kohorte der arbeitenden Bevölkerung überprüft und untersucht, welche Assoziationen zwischen gestörtem Glukosemetabolismus und kardiometabolischen Risikofaktoren vorliegen.

Methodik: Für Mitarbeiter (>40 Jahre; n=4326) der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG besteht die Möglichkeit, kostenlos an dem Vorsorgeprogramm 'FIT IM LEBEN - FIT IM JOB' des Werksärztlichen Dienstes teilzunehmen, das alle 3-5 Jahre intensive Vorsorgeuntersuchungen und Lebensstilberatung anbietet. In einer Querschnittsanalyse der Basisuntersuchung wurden die Prävalenzen von Diabetes mellitus (Selbstanagabe und/oder HbA1c >6,5% und/oder Nüchternglukose >126 mg/dl), Hyperinsulinämie (Nüchterninsulin >15 µU/ml), Insulinresistenz (HOMA-Index ≥2,6) und Metabolischen Syndroms (nach Definition der Internationalen Diabetes-Föderation (IDF)) bestimmt. Assoziationen wurden mittels Pearson Korrelation, Unterschiede zwischen Subgruppen mittels t-Test und durch Odds Ratios (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen geprüft.

Ergebnisse: 90% der Mitarbeiter (n=3907; 54% Männer, mittleres Alter 47 ± 6 Jahre) nahmen an dem Programm teil. Bei 15% der Teilnehmer lag ein Diabetes mellitus vor, 12% hatten eine Hyperinsulinämie bzw. 23% eine Insulinresistenz. Nüchterninsulin ($r=0,396$ bzw. $r=0,387$; jeweils $p<0,0001$) und HOMA-Index (jeweils $r=0,417$, $p<0,0001$) waren signifikant mit Body-Mass-Index und Taillenumfang assoziiert. Personen mit Metabolischem Syndrom oder einem HbA1c >6,5% lagen die Nüchterninsulinwerte bzw. der HOMA-Index signifikant höher (jeweils $p<0,0001$) im Vergleich zur restlichen Kohorte. Bei vorliegender Insulinresistenz war auch das Risiko für ein Metabolisches Syndrom (OR 7.8 [6.0; 10.0]), Bluthochdruck (OR 3.0 [2.4; 3.9]), Hypertriglyzeridämie (OR 4.0 [3.2; 5.0]), Hypercholersteinämie (OR 1.3 [1.1; 1.7]), verbreiterte Intima-Media-Schichtdicke (OR 2.6 [1.4; 4.7]) und kardiovaskuläre Erkrankungen (OR 1.3 [1.0; 1.7]) signifikant erhöht.

Schlussfolgerungen: Störungen im Glukose- bzw. Insulinstoffwechsel und deren Assoziation mit kardiometabolischen Risikofaktoren stellen auch im Bereich der arbeitenden Bevölkerung ein prominentes Gesundheitsproblem dar. Aufgrund der fehlenden Präventionsanreize der gesetzlichen Krankenversicherungen sollten Betriebe in die Gesundheit ihre Mitarbeiter investieren, um dadurch Lohnnebenkosten zu reduzieren. Die Boehringer Ingelheim Mitarbeiter Studie bietet durch ihre hohe Teilnehmerzahl und der intensiven Phänotypisierung die Möglichkeit eine Vielzahl an Fragestellungen zu untersuchen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 2 - Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Qualitätssicherung

P-15 - Höhere HbA1c-Werte bei Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes in der Routineversorgung als bei neu diagnostizierten Personen in einem populations-basierten Diabetes-Screening

T. Tamayo¹, W. Rathmann¹, C. Meisinger², B. Thorand², A. Peters², J. Seufert³, A. Zimmermann⁴, K. Molz⁵, R.W. Holl⁵

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany, ²Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie, Neuherberg, Germany, ³Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Innere Medizin II, Freiburg, Germany, ⁴Diabetes-Schwerpunktpraxis, Bad Aibling, Germany, ⁵Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Germany

Hintergrund: Eine frühe Diagnosestellung ist bei Typ-2-Diabetes wichtig, um Folgeerkrankungen zu vermeiden. In der Praxis wird die Diagnose vielfach erst spät gestellt, da die Symptome unspezifisch sind. Der Nutzen von Screeningmaßnahmen zur Früherkennung des Typ-2-Diabetes wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Darüber hinaus gibt es bislang kaum Informationen darüber, wie sich Personen, die in solchen Screeningmaßnahmen diagnostiziert werden (S-DM) hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos von jenen Patienten unterscheiden, die in der Routineversorgung klinisch diagnostiziert werden (C-DM).

Methoden: Im Rahmen des Metadatenbank-Projektes im Kompetenznetz Diabetes mellitus wurden Probanden zweier Kohorten verglichen: (1) Probanden mit C-DM wurden über das computergestützte Diabetes-Dokumentationssystem (DPV), an dem sich deutschlandweit ca. 340 Praxen und Kliniken beteiligt haben, erfasst. Alle zwischen 2006 und 2008 gemeldeten Fälle mit Typ-2-Diabetes aus Bayern und Baden-Württemberg mit Diagnosestellung vor weniger als 6 Monaten wurden für den Vergleich ausgewählt. (2) Probanden mit S-DM wurden im Rahmen des 7-Jahres Follow-up der populationsbasierten KORA Studie (F4) über den Nüchternblutzucker oder die 2h-Glukose identifiziert (WHO-Kriterien). Für 108 Probanden mit S-DM (47 Frauen, 61 Männer) und 1331 Probanden mit C-DM (531 Frauen, 800 Männer) lagen vollständige Informationen zu HbA1c, Blutdruck und Lipiden vor. Das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu erkranken oder zu versterben, wurde über das Instrument des Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) berechnet.

Ergebnisse: Probanden mit S-DM (KORA) waren zum Zeitpunkt des Follow-up im Schnitt 65,3 (SD 10,4) Jahre alt, Probanden mit C-DM im Jahr der Diagnosestellung 60,0 Jahre (SD 12,8) ($p < 0,0001$). 56,5% der Probanden mit S-DM und 60,1% mit C-DM waren männlich ($p=0.5$). Sowohl Frauen (MW 8,1%; SD 2,8) als auch Männer (8,6%; 2,7) mit C-DM hatten signifikant höhere HbA1c-Werte als Frauen (6,2%; 0,6) bzw. Männer (6,2%; 1,1) mit S-DM ($p < 0,0001$). Der diastolische Blutdruck (mmHg) war besonders bei den Frauen mit S-DM (74,0; 9,9) niedriger als bei den weiblichen Probanden mit C-DM (79,7; 10,5) ($p < 0,0001$). Das LDL-Cholesterin (mmol/l) war jedoch bei Männern mit S-DM (3,5; 0,8) signifikant höher als bei den Männern mit C-DM (3,1; 1,0) ($p < 0,0001$). Beide Gruppen mit neu diagnostiziertem Diabetes wiesen ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf: 58,3% der Personen mit S-DM und 46% mit C-DM hatten einen erhöhten Risikoscore von $\geq 5\%$.

Schlussfolgerung: Probanden mit S-DM hatten zwar niedrigere HbA1c-Werte als die auf konventionellem Weg entdeckten Diabetesfälle (C-DM), wiesen aber ebenfalls ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Der hohe Prozentsatz an Personen mit erhöhtem Score (SCORE $\geq 5\%$) in beiden Gruppen unterstreicht die Bedeutung von früher Diagnosestellung und Prävention.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 2 - Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Qualitätssicherung

P-16 - Versorgungsstudie zur Erstinsulinisierung geriatrischer Diabetiker im ambulanten Sektor (VEGAS) belegt Bedeutung geriatrischer Syndrome

A. Zeyfang¹, R. Holl², A.E. Patzelt-Bath³, S. Thoma³, S. Silbermann³

¹AGAPLESION Bethesda Krankenhaus Stuttgart gGmbH, Innere Medizin und Geriatrie, Stuttgart, Germany, ²Universität Ulm, Abt. Epidemiologie, Unterrichtsabteilung, Ulm, Germany, ³Berlin-Chemie AG, Medizin & Forschung, Berlin, Germany

Fragestellung: Bei niedergel. Ärzten wurden deutschlandweit Daten zu geriatrischen Typ-2-Diabetikern erhoben, um das Kollektiv zu charakterisieren und Entscheidungsgründe bei Insulinisierung zu erfassen.

Methodik: 02 bis 06/2011 beantw. 520 Zentren 5061 standardisierte Fragebogen. Auswertbar waren 4858 Bogen, Statistik SAS V 9.2

Ergebnisse: Beschreibung des Kollektivs vor Insulineinstellung (Mittelw.): Alter 78 J (33% >80 J), 52% weibl., Diabetesdauer 11 J, HbA_{1c} 8,6%, NBZ 168 mg/dl, ppBZ 223 mg/dl, KG 84,7 kg, Bauchumfang 104 cm, BMI 30,1 kg/m² (ca. 50% der Patienten(PAT) adipös, 25% untergewichtig), RR 140/82 mmHg, Krea (Median) 1,1 mg/dl. 96% d. PAT waren körperlich beeinträchtigt, 28% stark gehbehindert, ca. 45% mit mind. einem Sturz in den letzten 3 Monaten. Wohnsituation: 58% m. Angehörigen, 6% betreutes Wohnen, 11% Pflegeheim, 25% allein. Ein kognitives Defizit hatten 33%, 55% eine Depression. 38% waren harninkontinent, 33% gebrechlich und 36% erhielten Polypharmakotherapie. Begleiterkrankungen betrafen zu 72% Herz, je ca. 30% cerebrovask. o. neurolog. Erkrank. Fast jeder PAT hatte diab. Folgeerkrank.: 55% Neuropathie, je ca.1/3 Nephropathie, Retinopathie o. makrovask. Folgeerkr., jeder 5. diab. Fuß. Knapp 33% hatten eine Pflegestufe (PFST), 25% benötigten Pflegedienst. Vorbehandlung: 78% Metformin bzw. 53% SH. Medianes Therapieziel: HbA_{1c} 7%. Geplante Therapie: CT 39%, BOT 31%, ICT 20% u. SIT 9%. Ältere, PAT m. höherem HbA_{1c}, kog. Störung oder PFST erhielten häufiger CT als die jew. Vergleichsgruppe.

Die Therapiewahl erfolgte zu 66% wg. besserer HbA_{1c}-Senkung, 56% Einfachheit, 40% selbständige Durchführbarkeit. Ausschließlich Humaninsulin erhielten 53%, Analoga 43%. Mehr als 60% mit Fertigpens. Die Insulininjektion erfolgte zu 62% durch PAT selbst, 29% Pflegedienst, 13% Angehörige. Die Insulinisierung erhöhte Pflegeaufwand bei 23% d. PAT, 11% benötigten dadurch Pflegedienst, ca. 4% benötigten erstmalig nächtl. Pflege. Ein höherer Pflegeaufwand nach Insulinisierung war abhängig von Alter, Diabetesdauer, HbA_{1c} und PFST. Bei 64% der PAT war eine Schulung vorgesehen. Vorgesehene Schulungsprogramme: 25% ZI, je ca. 7% SGS und Medias.

Schlussfolgerungen: Die Daten belegen eindrucksvoll die Vielschichtigkeit geriatrischer Syndrome. Anlass der Insulinisierung war zumeist die HbA_{1c}-Senkung. Die Wahl von Therapieziel und -regime wurde maßgeblich durch die Umsetzbarkeit, insbesondere den Erhalt der Selbstständigkeit bzw. die Notwendigkeit von Pflege, geprägt. Adäquate Schulung auch von kognitiv eingeschränkten PAT mit geeigneten Programmen ist unterrepräsentiert.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 2 - Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Qualitätssicherung

P-17 - Ein einfacher score, zur Früherkennung von Diabetes mellitus Typ2 und Metabolischem Syndrom

H. Becker¹, M. Hanefeld², K. Tielsch², C. Koehler²

¹Verlag Wort & Bild, Baierbrunn, Germany, ²Center of clinical studies GWT Dresden, Dresden, Germany

Fragestellung: Frühe Diagnose und Behandlung von Diabetes mellitus und Metabolischem Syndrom kann Folgeerkrankungen effektiv vorbeugen. Die weltweite Zunahme dieser Erkrankungen verlangt nach einfachen und kostengünstigen Strategien. Apotheken können auf Grund ihrer hohen Verbreitung und des niederschweligen Zugangs einen wichtigen unterstützenden Beitrag bei der Früherkennung von Menschen mit drohender oder manifester Diabetes-Erkrankung leisten. Die vorliegende Arbeit untersucht, inwieweit die Bestimmung eines vereinfachten Scores, der aus den Ergebnissen der Messung von Bauchumfang, Nüchtern glukose und Blutdruck gebildet wird, ein geeignetes Instrument zur Entdeckung von Diabetes mellitus und Metabolischem Syndrom ist.

Methodik: Wir stellen die Ergebnisse eines Screenings von 1041 Angehörigen einer Hoch-Risiko-Gruppe für kardio-vaskuläre Erkrankungen (Alter 35 - 80 Jahre, kein bekannter DM) vor, basierend auf den drei Faktoren Blutzucker, Bauchumfang und Blutdruck. Die Grenzwerte dieser Risikofaktoren orientieren sich an den NCEP-ATP-III-Kriterien (2001). Ein Diabetesrisiko und ein Metabolisches Syndrom wurden unterstellt bei Vorliegen von zwei Risikofaktoren. Der Apotheken-score wurde verglichen mit den NCEP-ATP-III Kriterien (Bauchumfang, Nüchtern glukose, Blutdruck, Serumtriglyceride und HDL-Cholesterin), den Ergebnissen eines OGT und eines FINDRISK-Testes. ROC-Kurven wurden für Apotheken-Score, die einzelnen Risikofaktoren und den FINDRISK-Test erstellt.

Ergebnisse: Bei 33% wurde eine erhöhte Nüchtern glukose festgestellt, 10,2% wiesen einen noch nicht bekannten Diabetes mellitus Typ2 auf, 86,6% erhöhten Blutdruck, 48,3% Adipositas, 31,7% Hypertriglyceridämie und 18,2% erniedrigtes HDL-Cholesterin. Der Apotheken-Score zeigte ein Metabolisches Syndrom mit einer Sensitivität von 95,1% und einer Spezifität von 65,4% an. Die Kombination von erhöhter Nüchtern glukose und weiterem Bauchumfang zeigt einen Diabetes mellitus mit einer Sensitivität von 60,4% und einer Spezifität von 84,8% an, ppW 31,1%.

Schlussfolgerungen: Der Apotheken-Score ist ein einfaches und kostengünstiges Instrument, um Diabetes mellitus Typ2 und Krankheiten des Metabolischen Syndroms zu entdecken. Für ein Diabetes-Screening weist ein erhöhter Bauchumfang eine vergleichbare Anzahl notwendiger Untersuchungen (number needed to screen) auf wie der FINDRISK-Test. Die Kombination von erhöhter Nüchtern glukose und vermehrtem Bauchumfang hat eine hohe prädiktive Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Diabetes mellitus.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-18 - Effects of Insulin Degrading Enzyme (IDE)-activity on the liver cancer cell transcriptome

O. Pivovarova^{1,2}, I. Ilkavets³, S. Zhuk⁴, A. Malashicheva⁴, A. Kostareva⁴, S. Dooley³, A.F.H. Pfeiffer^{1,2}, N. Rudovich^{1,2}

¹German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Department of Clinical Nutrition, Nuthetal, Germany, ²Charité University Medicine, Campus Benjamin Franklin, Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Berlin, Germany, ³Medical Clinic II, Faculty of Medicine Mannheim at Heidelberg University, Molecular Hepatology - Alcohol Associated Diseases, Mannheim, Germany, ⁴Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Institute of Molecular Biology and Genetics, Saint-Petersburg, Russian Federation

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) characterized by hyperinsulinemia is an independent risk factor for development and progression of hepatocellular carcinoma. Insulin degrading enzyme (IDE) is a major enzyme responsible for insulin degradation. We and others demonstrated that metabolic modulation of IDE activity is more important for its overall action than alterations of its protein level. Inhibition of IDE activity results in increased intracellular insulin concentration, which is probably crucial for insulin-dependent regulation of gene expression and cell proliferation. Therefore, modulating IDE activity may represent a key link between T2DM and liver cancer. Here, we characterized variations in the gene expression of HepG2 hepatoma cell line upon modulation of IDE activity.

Methods: We analyzed the HepG2 cell transcriptome under four conditions: in untreated cells or after insulin treatment (10 nM insulin for 24 h) with or without inhibition of IDE activity. To modulate IDE activity in HepG2 cells, known IDE inhibitors (bacitracin, N-ethylmaleimide, 1,10-phenanthroline) or IDE silencing (RNAi) were used. Full human genome Affymetrix microarrays (19,741 transcripts) were used for gene expression profiling.

Results: All used chemicals demonstrated toxicity for HepG2 cells in concentrations, which are effective to inhibit IDE activity according to literature data. Therefore, only IDE RNAi was used in experiments for transcriptome analyses. The IDE modulation regulated a greater part of transcriptome in comparison with insulin effects (0.05% vs 0.71% with $-\log_{10}(p)=-2.6$, respectively). In basal state, IDE silencing led to the regulation of genes related to MAPK and p53 signaling pathways as well as endocytosis and ligand-receptor interactions. Insulin treatment in IDE knockdown cells resulted in expression alterations of cell cycle genes that were not detected in control cells. Moreover, proliferation markers MKI67, MCM2 and PCNA were significantly upregulated upon RNAi for IDE.

Conclusions: Inhibition of IDE activity can lead to insulin mediated upregulation of proliferation pathway genes in liver cells. Thus, IDE becomes a potential target for therapeutic intervention in T2DM and cancer.

The study was supported by a grant of German Diabetic Association (allgemeine Projektförderung der DDG 2011).

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-19 - A microdeletion within a QTL hotspot on distal mouse chromosome 1 disrupts the *Ifi202b* gene and modulates metabolic and neuronal phenotypes

H. Vogel¹, T. Kanzleiter¹, S. Scherneck¹, V. Benz¹, R. Kluge¹, M. Blüher², D. Montag³, H.-G. Joost¹, A. Schürmann¹

¹German Institute of Human Nutrition (DIfE) Potsdam-Rehbruecke, Experimental Diabetology, Nuthetal, Germany, ²University of Leipzig, Department of Medicine, Leipzig, Germany, ³Leibniz Institute for Neurobiology, Research Group Neurogenetics, Magdeburg, Germany

Objectives: The New Zealand Obese (NZO) mouse develops a polygenic disease pattern of obesity, insulin resistance, and dyslipoproteinemia resembling the human metabolic syndrome. By positional cloning we have recently discovered two genes (*Tbc1d1*, *Zfp69*) to participate in the development of the disease. In an outcross population of NZO and lean C57BL/6 (B6) mice we identified a major obesity QTL on distal chromosome 1 responsible for a body weight increment of 13 g in week 22.

Methods: The conventional strategy of positional cloning, including generation of congenic lines with the lean B6 background, was used to reduce the critical fragment size and to characterize the phenotype of the QTL *Nob3* in more detail. Genes within the critical region were finally analyzed by sequencing and expression profiling.

Results: Introgression of a 38 Mbp segment of the QTL from NZO into B6 (B6.NZO-*Nob3.38*) increased body weight, running wheel, and rotarod performance, and decreased anxiety. We generated additional congenic lines, tested them for the trait body weight and defined a genomic interval comprising 43 genes. Expression analysis of genes located in the critical fragment revealed the most striking difference for the gene *Ifi202b*, encoding for a transcriptional regulator. In tissues of homozygous B6-animals *Ifi202b* was undetectable but expressed in NZO mice as well as in seven other mouse strains. In contrast, expression of 10 related genes (*Ifi200* cluster) was significantly higher in B6 than in NZO-allele carriers. Consistent with a regulation of the cluster by *Ifi202b*, overexpression of its mRNA in skeletal muscle of B6 mice suppressed the expression of other genes within the cluster. Sequence analysis identified a microdeletion including the first exon and the 5'-flanking region of the *Ifi202b* gene in B6.

Conclusion: We conclude that a microdeletion on chromosome 1 causes a loss of function of the *Ifi202b* gene in the B6 strain, affects the expression of other family members, and is responsible for the complex behavioural and obesity-suppressing phenotypes of the B6 strain.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-20 - MicroRNA Target sites als genetisches Element zur Optimierung von Promoter-Reporter-Konstrukten zur Aufreinigung pankreatischer Vorläuferzellen aus differenzierten embryonalen Stammzellen

U. Diekmann¹, S. Lenzen¹, O. Naujok¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Biochemie, Hannover, Germany

Fragestellung: Embryonale Stammzellen (ESCs) stellen auf Grund der geringen Verfügbarkeit von Spenderorganen für die Pankreasinseltransplantation eine interessante Quelle für insulinproduzierende Surrogatzellen dar, da sie jeden adulten Zelltyp durch Differenzierung generieren können. Die Aufreinigung spezifischer Zellpopulationen aus differenzierten Stammzellkulturen kann durch Promoter-Reporter-Konstrukte ermöglicht werden. Das Ziel dieser Studie war es, die embryonale Expression von microRNAs (miRNA) zur Steigerung der Spezifität von Promoter-Reporter-Konstrukten während der pankreatischen *in vitro* Differenzierung von ESCs zu nutzen.

Methodik: Die miRNA Expression der murinen ESC-Linien ES-CCE und ES-D3 wurde während der Differenzierung durch qPCR untersucht. Resultierend wurde dem lentiviralen Vektorsystem (pLenti6.3V5), in dem ein Fluoreszenzprotein durch einen konstitutiven CMV-Promoter oder einen gewebe- und entwicklungspezifischen Promotor (der Gene Pdx1 bzw. Ngn3) exprimiert werden kann, eine microRNA Targetsite für die murine miRNA mir-294 (mirT294) hinzugefügt. Die ESC-Linien wurden lentiviral mit den verschiedenen Vektoren stabil transduziert, klonal expandiert und differenziert. Dabei wurden sie mittels qPCR, Western Blot, IF und FACS charakterisiert.

Ergebnisse: Die Expression der murinen miRNAs mir-294, -302a und 302d wurden auf die snoRNA-202 bezogen. Während der Differenzierung nimmt die Expression der mir-294 bei beiden ESC-Linien ab, wohingegen die Expression der mir-302a und -302d in mESCs zunächst nicht nachweisbar ist, am Tag 6 hingegen stark ansteigt und dann fast vollständig verschwindet. Die Klonierung des mirT294 Elements in den lentiviralen Vektor mit einem CMV-Promoter resultierte in einer fast vollständigen Reduzierung der Fluoreszenz in mESCs, welche nach Differenzierung in vielen Zellen wieder nachweisbar wurde, da in den differenzierenden Zellen die Expression der mir-294 abnimmt. FACS-sortierte Zellen, die mit dem Pdx1 Promotor-GFP2 Konstrukt transduziert wurden, zeigten in der GFP2+ Population eine erhöhte Pdx1 aber auch eine erhöhte Oct3/4 Expression. Somit wurde eine gemischte Population aus pankreatischen Vorläuferzellen aber auch undifferenzierten Zellen sortiert. Durch das mirT294 Element wurde die unspezifische Fluoreszenz dieses Konstruktes in mESCs vollständig reduziert und die GFP2+ Zellen zeigten nach FACS Sortierung eine hohe Pdx1- und eine kaum nachweisbare Oct3/4-Expression, welches auf eine reine, pankreatische Vorläuferpopulation hindeutet.

Schlussfolgerungen: Die Verwendung des mirT294 Elements ermöglichte die Reduktion der Hintergrundfluoreszenz in mESCs sowie die Aufreinigung einer pankreatischen Vorläuferpopulation. Zusätzlich scheint der mir-302 Cluster an der mesodermalen Differenzierung beteiligt zu sein. Somit kann die miRNA Expression der Zelle als regulatorisches Element zur Steuerung der Expression, wie hier an Reporterproteinen in ESCs gezeigt, genutzt werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-21 - Ein weitverbreiteter Polymorphismus im PEDF-Gen determiniert sowohl Körperfettmasse als auch Insulinsensitivität und Plasma-Leptin-Spiegel

A. Böhm¹, A.-M. Ordelheide¹, J. Machann², M. Heni¹, C. Ketterer¹, F. Machicao¹, F. Schick², N. Stefan¹, A. Fritsche^{1,3}, H.-U. Häring¹, H. Staiger¹

¹Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Klinik, Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie, Tübingen, Germany, ²Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Abteilung für Experimentelle Radiologie, Tübingen, Germany, ³Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Klinik, Abteilung für Ernährungsmedizin und Prävention, Tübingen, Germany

Fragestellung: PEDF (Pigment epithelium-derived factor) gehört zur Familie der Serpine (= Serin-Peptidase-Inhibitoren; alternativer Name: Serpin F1) und zu den quantitativ bedeutendsten von Fettzellen sezernierten Glykoproteinen (Adipokinen). Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* (Maus) wurde PEDF als Vermittler adipositasbedingter Insulinresistenz charakterisiert. Die hier vorgestellte Studie untersuchte, ob häufige Polymorphismen (SNPs) im *SERPINF1*-Gen zu fettgewebsbedingten prädiabetischen Phänotypen, wie Adipositas und Insulinresistenz, im Menschen beitragen.

Methodik: 1974 Europäer mit erhöhtem Risiko für Typ 2 Diabetes wurden mittels oraler Glukose-Toleranz-Tests mit Glukose- und Insulinmessungen zu allen Zeitpunkten metabolisch charakterisiert. Bei 1409 Probanden wurde außerdem eine Leptinbestimmung durchgeführt. Alle Probanden wurden für fünf sog. tagging SNPs im *SERPINF1*-Gen genotypisiert. Die SNPs decken 100% der häufigen (Minor-Allel-Frequenz $\geq 0,05$) genetischen Variation im Genlokus ab. Zusätzlich wurden in einer Untergruppe von 486 Probanden hyperinsulinämisch-euglykämische Clamps (HEC) durchgeführt. Eine Gruppe von 340 Individuen wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRI) und -spektroskopie charakterisiert.

Ergebnisse: Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht sowie Bonferroni-Korrektur für die Anzahl der tagging SNPs, zeigte SNP rs12603825 signifikante Assoziationen mit der mittels MRI bestimmten Fettmasse ($p=0,0094$) und mit den Nüchtern-Leptin-Spiegeln ($p=0,0035$) sowie nominale Assoziationen mit dem mittels bioelektrischer Impedanz gemessenen Körperfettgehalt ($p=0,0182$) und mit der Insulinsensitivität (gemessen mittels HEC, $p=0,0251$). Der Zusammenhang mit Insulinsensitivität war jedoch nach zusätzlicher Adjustierung für Körperfett komplett aufgehoben ($p=0,8$). Darüber hinaus war das die Fettmasse erhöhende Allel von SNP rs12603825 signifikant mit erhöhten Nüchtern-PEDF-Spiegeln assoziiert ($p=0,0436$), und die PEDF-Spiegel waren ihrerseits mit allen gemessenen Körperfett-Parametern sowie mit den Nüchtern-Leptin-Spiegeln positiv assoziiert ($p < 0,0001$).

Schlussfolgerungen: In Personen mit erhöhtem Risiko für Typ 2 Diabetes konnte ein funktioneller weit verbreiteter Polymorphismus im PEDF-Genlokus identifiziert werden, der die Körperfettmasse sowie körperfettabhängig auch die Insulinsensitivität und die Plasma-Leptin-Spiegel determiniert.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-22 - Neue „nonsense“-Mutation im GCK-Gen als Ursache für Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY 2)

W. Schmidt¹, M. Papanikolaou²

¹Labor Lademannbogen, Humangenetik, Hamburg, Germany, ²Diabeteszentrum Hamburg Nord-Ost (Schwerpunktpraxis), Hamburg, Germany

Eine monogenetisch bedingte Subgruppe des Diabetes mellitus (DM) ist der „maturity-onset diabetes of the young“ (MODY). Typisch ist die frühe Manifestation und der autosomal dominante Erbgang. In der Datenbank OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) sind mittlerweile 11 verschiedene Gene gelistet, die mit MODY assoziiert sind. Nach Analyse dieser Gene sind bei bis zu 90% aller europäischen Patienten mit MODY die für die Erkrankung ursächliche Mutationen nachweisbar. Die zweithäufigste MODY-Form ist der Subtyp 2 (MODY 2), der durch Mutationen im GCK-Gen verursacht wird. Betroffene weisen in der Regel eine persistierende, milde (Nüchtern-) Hyperglykämie auf. Mit der molekulargenetischen Diagnose ergeben sich wichtige differentialdiagnostische und -therapeutische Konsequenzen, da MODY 2-Patienten gut auf diätetische Massnahmen oder temporäre Behandlungen mit Insulin (z.B. beim Gestationsdiabetes) ansprechen.

Wir stellen klinische und molekulargenetische Befunde einer 28jährigen, normgewichtigen (71 kg bei 174 cmKG; BMI: 23,45) Patientin aus Deutschland vor. Im Alter von 27 Jahren wurde, im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung ein Diabetes mellitus mit leicht erhöhten nü-BZ-Werten (120-146), und leicht erhöhtem HbA1c: 6,4 % diagnostiziert. Bei den übrigen Familienmitgliedern ist kein DM bekannt (Schwester+Eltern+Großeltern). Bei der Patientin ist anamnestisch zusätzlich ein PCO-Syndrom bekannt.

Mit der molekulargenetischen Analyse des GCK-Gens wurde bei der Indexpatientin im Exon 7 ein Heterozygotenstatus für die Mutation c.814_820dup (p.Asp274GlyfsX3) nachgewiesen. Diese Mutation führt zu einer Leserasterverschiebung und damit zu einem verkürzten, nicht-funktionsfähigen Protein. Duplikationen im GCK-Gen sind relativ selten. Nur etwa 3% aller beschriebenen Mutationen im GCK-Gen sind Duplikationen/Insertionen. Die Mutation befindet sich in einem evolutionär über viele Speziesgrenzen hinweg hochkonservierten Motiv des GCK Proteins.

Die genetischen Analyseergebnisse zu der Indexpatientin werden im Zusammenhang mit den klinischen Befunden diskutiert.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-23 - Identifizierung und Analyse von Varianten eines Kandidatengens für Typ-2-Diabetes in der Maus

D. Matzke¹, S. Scherneck¹, H. Vogel¹, O. Kluth¹, D. Kaiser¹, H.-G. Joost¹, A. Schürmann¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Experimentelle Diabetologie und Pharmakologie, Potsdam-Rehbrücke, Germany

Hintergrund: Die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes schließt eine progressive Einschränkung und im späteren Verlauf den Untergang von Insulin-produzierenden β -Zellen ein, wenn eine genetische Prädisposition vorliegt. Die NZO (*New Zealand Obese*)-Maus ist ein Modell, das neben Adipositas und Insulinresistenz auch einen Typ-2-Diabetes mit β -Zellverlust entwickelt. Mittels Kopplungsanalysen wurden mehr als 15 *Quantitative Trait Loci* (QTL) für das Metabolische Syndrom und Hyperglykämie auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert. Zur Identifizierung von Diabetesgenen sollten die Transkripte der Langerhans-Inseln der NZO mit denen der diabetesresistenten B6.V-*Lep*^{ob}-(ob/ob) Maus verglichen und die Kandidaten auf die QTL-Karten projiziert werden.

Methoden: Die RNA aus Langerhans-Inseln von je sechs ob/ob- und NZO-Mäusen wurde isoliert und zur Microarray-basierten Expressionsanalyse verwendet. Die Ergebnisse wurden mit den QTL-Analysen abgeglichen. Ein Kandidatengen (Synonym: *Diab1*) sowie sein putativer Promotor wurden vollständig in beiden Mauslinien sequenziert, die SNP-Positionen *in silico* auf Veränderungen der Transkriptionsfaktor (TF)-Bindungsstellen untersucht und die *Diab1*-Expression mittels quantitativer RT-PCR untersucht.

Ergebnisse: *Diab1* ist auf Mauschromosom 1 im QTL *Nob3* lokalisiert, der mit einem erhöhten Körpergewicht und einer Hyperglykämie assoziiert ist. Durch quantitative RT-PCR wurde bestätigt, dass *Diab1* in den Langerhans-Inseln der ob/ob-Maus exprimiert wird, während die NZO-Inseln fast keine Expression aufzeigen. Sequenzanalysen des *Diab1*-Gens identifizierten 10 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) in Exons, von denen 4 zu einem Aminosäureaustausch führen, 30 intronische SNPs und 8 SNPs im UTR sowie 36 SNPs im konservierten putativen Promotor der NZO-Maus. Die *in silico*-Analyse der TF-Bindungsstellen ergab, dass 14 putative TF-Bindungsstellen nur im ob/ob-Genom liegen (z.B. für den *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) und 9 mögliche TF-Bindungsstellen NZO-spezifisch sind (z. B. für *E-Box Binding Factors*).

Schlussfolgerung: Durch den Abgleich von Expressionsprofilen der Langerhans-Inseln mit Ergebnissen aus Kopplungsanalysen (QTL) wurde ein neues Diabetesgen identifiziert, das im Diabetes-sensitiven NZO-Stamm sowohl im Promotor als auch im kodierenden Bereich zahlreiche Polymorphismen aufweist. Weiterführende Untersuchungen zur Rolle von *Diab1* für die Langerhans-Inseln müssen sich anschließen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-24 - Die Rolle von extrazellulärer RNA in der Angiogenese im Mausmodell

J. Lin¹, V. Schwarz¹, F. Sharifpanah², S.W.G. Jayarathne², H.-P. Hammes¹, H. Sauer², K.T. Preissner³

¹Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, V. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany, ²Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität, Physiologisches Institut, Giessen, Germany, ³Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität, Biochemisches Institut, Giessen, Germany

Das früheste Merkmal der diabetischen Retinopathie ist die erhöhte Gefäßpermeabilität, welche durch einen Anstieg von "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) charakterisiert ist. VEGF ist der zentrale Faktor in der Angiogenese, und unsere Daten zeigen, dass extrazelluläre RNA durch die Bindung an VEGF und die damit gesteigerte VEGF/VEGF-Rezeptor Interaktion die Permeabilität von mikrovaskulären Endothelzellen erhöht (Fischer et al., Blood 2007). Diese Wirkung von extrazellulärer RNA konnte durch die Behandlung mit RNase1 inhibiert werden. Ziel dieser Studie war es, die Funktion und Wirkung von extrazellulärer RNA in der Angiogenese (Spheroidmodell mit embryonalen Stammzellen) und die inhibierende Wirkung von RNase1 als mögliche Therapieform der proliferativen Retinopathie im Modell der Hypoxie-induzierten präretinalen Neovaskularisation zu studieren.

In konzentrationsabhängiger Weise stimulierte extrazelluläre RNA (aber nicht DNA) die Vaskulogenese und Angiogenese von embryonalen Stammzellen im Spheroid-modell, während diese angiogene Funktion durch RNase1 inhibiert wurde. Neugeborene C57 Bl/6 Mäuse wurden zusammen mit dem Muttertier von Tag p7 bis p12 in 75% O₂ gehalten. Am Tag p12 wurden sie normaler Raumluft ausgesetzt und mit zwei verschiedenen Konzentrationen an RNase und DNase (50 µg/kg KG und 50 mg/kg KG) durch eine einmalige intraperitoneale Injektion behandelt. Am Tag p17 wurden die Jungtiere mit Isofluran in Narkose versetzt, die Augen entnommen und in 4% Formalin fixiert. Die Quantifizierung der retinalen Neovaskularisation wurde an seriellen 6 µm Paraffinschnitten nach PAS-Färbung durchgeführt. Pro Auge wurden 10 Schnitte, welche zentral um den Eintritt des Nervus Optikus liegen, durch Zählen aller präretinaler Zellkerne bestimmt. Die Behandlung mit der niedrigeren Dosierung an RNase zeigte keinen Effekt auf die proliferative Retinopathie, während die Gabe von 50 mg/kg KG RNase im Gegensatz zu der Kontrollgruppe mit DNase signifikant zu einer Reduzierung der Angiogenese um 30% (p < 0,001). Die *in vivo* und *ex vivo* Befunde zeigen, dass das RNA/RNase System in der Vaskulogenese/Angiogenese eine regulatorische Rolle spielt und die Wirkung von Zytokinen wie VEGF in dieser Hinsicht kontrollieren kann.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-25 - Angiotensin-related growth factor in the self-contained population of Sorbs

T. Ebert¹, S. Kralisch^{1,2}, U. Lößner^{1,2}, B. Jeßnitzner¹, M. Stumvoll¹, M. Faßhauer^{1,2}, A. Tönjes^{1,2}

¹University of Leipzig, Department of Endocrinology and Nephrology, Leipzig, Germany, ²Leipzig University Medical Center, IFB AdiposityDiseases, Leipzig, Germany

Objective: Angiotensin-related growth factor (AGF) was recently introduced as a novel liver-derived protein with insulin-sensitizing and anti-obesity effects in mice. In the current study, we investigated circulating AGF levels in the self-contained population of Sorbs in eastern Saxony.

Patients and Measurements: AGF was determined by ELISA in a cohort of 818 Sorbs. AGF was correlated to clinical and biochemical measures of renal function, glucose and lipid metabolism, as well as markers of inflammation.

Results: Patients with diabetes mellitus type 2 had significantly higher AGF serum levels (49.6 µg/l) as compared to non-diabetic subjects (37.6 µg/l) ($p < 0.001$). In addition, circulating AGF was independently associated with age and albuminuria. In our population, AGF did not depend on gender.

Conclusions: In contrast to previous findings in mice, AGF was paradoxically elevated in diabetic as compared to non-diabetic subjects. In addition, albuminuria as a complication of diabetes mellitus was positively associated with AGF levels. Further studies are needed to better elucidate the physiological significance of circulating AGF in diabetes mellitus and diabetes-related long-term complications in humans.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-26 - De novo-Mutation im *INS*-Gen als Ursache eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus bei mehreren Mitgliedern einer Familie

*K. Schnell*¹, *T. Biester*¹, *C. Tsioli*¹, *N. Datz*¹, *S. Ellard*², *T. Danne*¹, *O. Kordonouri*¹

¹Auf der Bult, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany, ²Peninsula Medical School, Institute of Biomedical and Clinical Science, Exeter, United Kingdom

Einleitung: In einer Familie kam es zu gehäuftem Auftreten eines bereits im Säuglingsalter manifestierten Diabetes mellitus. Über Ursache und Entstehung dieser seltenen Diabetesform ist bisher nur wenig bekannt. Durch systematische genetische Untersuchung konnte ein seltener Gendefekt in der Familie erstmalig nachgewiesen werden.

Fallvorstellung: Der erste Sohn der Familie wurde im Alter von 2 8/12 Jahren erstmals vorgestellt, da er seit seinem 12. Lebensmonat auf Grund eines Diabetes mit intensiverter konventioneller Insulintherapie (0,40 IE/kgKG/Tag) behandelt wurde. Er war normal entwickelt und hatte einen HbA1c von 6,5%. Die Mutter hatte seit ihrem 3. Lebensmonat einen ebenso mit Insulin behandelten Diabetes (Insulinpumpe, Insulin 0,48 IE/kgKG/Tag), der HbA1c lag bei 8,9%. Bei ihr bestanden außerdem eine Hypercholesterinämie und eine Adipositas.

Auf Grund der auffälligen Familienanamnese wurde bei Mutter und Sohn eine molekular-genetische Untersuchung veranlasst, beim Sohn zusätzlich die Bestimmung von C-Peptid und diabetes-spezifischen Antikörpern. Bis auf eine gestörte Glukosetoleranz bei der Großmutter mütterlicherseits war die weitere Familienanamnese unauffällig.

Ergebnisse: C-Peptid und Antikörper waren beim jungen Patienten negativ. Die molekular-genetische Untersuchung schloss eine Mutation im KIR6.2- und SUR1-kodierenden Gen aus. In der Sequenzierung des *INS* Exon 1-3 (Insulin-Gen) fand sich bei beiden Patienten eine Punktmutation c.265C>T, die bis dahin noch nicht als ursächlich für einen Diabetes beschrieben worden war. Die Untersuchung der Großeltern mütterlicherseits war unauffällig. Im weiteren Verlauf bekam die Mutter mit einem neuen Partner einen zweiten Sohn. Auch dieser entwickelte im Alter von 4 Monaten Hyperglykämien, die seit dem 6. Lebensmonat eine Insulintherapie notwendig machten und bei dem ebenso die o.g. Mutation nachgewiesen wurde.

Diskussion: In unserer Familie ist davon auszugehen, dass die Ursache für den Diabetes eine de novo-Mutation im *INS*-Gen bei der Mutter ist. Bei allen betroffenen Familienmitgliedern manifestierte sich der Diabetes innerhalb des ersten Lebensjahres, die metabolische Ausprägung und der Insulinbedarf waren jedoch variabel. Man vermutet, dass es durch die o.g. Mutation zu einer Zerstörung der Sekundärstruktur („folding“) des Proinsulin-Moleküls kommt und daraus eine Fehlfaltung des Proteins oder eine Retention des Proteins im Endoplasmischen Reticulum (ER) resultiert. Dies verursacht ER-Stress und β -Zell-Apoptose und somit einen irreversiblen Insulinmangel, der substituiert werden muss.

Eine rechtzeitige molekular-genetische Abklärung bei familiär gehäuft auftretendem Diabetes, insbesondere während der ersten Lebensmonate, kann zur Entdeckung einer monogenetischen Form der Erkrankung führen und entsprechende Sensibilisierung der Familie bewirken. Dadurch wiederum kann eine Früherkennung von Stoffwechsellagen erreicht werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-27 - Neue „missense“-Mutation im *HNF1α*-Gen als Ursache für *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY 3)

W. Schmidt¹, J. Kröger², H. Lankers²

¹Labor Lademannbogen, Hamburg, Germany, ²Zentrum für Diabetologie Bergedorf, Schwerpunktpraxis, Hamburg, Germany

Eine monogenetisch bedingte Subgruppe des Diabetes mellitus ist der „maturity-onset diabetes of the young“ (MODY). Typisch ist die frühe Manifestation und der autosomal dominante Erbgang. In der Datenbank OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) sind mittlerweile 11 verschiedene Gene gelistet, die mit MODY assoziiert sind. Nach Analyse dieser Gene sind bei nahezu 90% aller europäischen Patienten mit MODY für die Erkrankung ursächliche Mutationen nachweisbar. Die häufigste MODY-Form ist der Subtyp 3 (MODY 3), der durch Mutationen im *HNF1α*-Gen verursacht wird. Betroffene weisen in der Regel eine ausgeprägte und progrediente Hyperglykämie auf, oftmals mit konsekutiven Diabetes-typischen Folgekomplikationen, die eine medikamentöse Therapie erforderlich machen. Mit der molekulargenetischen Diagnose ergeben sich wichtige differentialdiagnostische und -therapeutische Konsequenzen, da MODY 3-Patienten gut auf die Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder kleinste Mengen an Insulin ansprechen.

Bislang sind Berichte über das Vorliegen von MODY 3 bei afrikanischen Patienten selten. Wir stellen Familienanamnese sowie klinische und molekulargenetische Befunde einer 37jährigen afrikanischen Patientin aus Ghana vor. Im Alter von 36 Jahren trat in der 1. Gravidität ein insulinpflichtiger Gestationsdiabetes sowie im Alter von 37 Jahren in der Phase der Frühschwangerschaft der 2. Gravidität ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus auf. Postpartal blieb die Insulinpflichtigkeit bestehen und es erfolgt seit dem eine intensivierete Insulintherapie. In der Familienanamnese ist ein manifester Diabetes mellitus Typ 2 beim Vater bekannt.

Mit der molekulargenetischen Analyse des *HNF1α*-Gens wurde bei der Indexpatientin im Exon 10 der Nukleotidaustausch c.1862T>C heterozygot nachgewiesen. Diese Mutation führt zu der Aminosäuresubstitution p.Phe621Ser. Die Aminosäureposition 621 befindet sich in einem evolutionär über viele Speziesgrenzen hinweg hochkonservierten Motiv des *HNF1α* Proteins.

Die genetischen Analyseergebnisse zu der Indexpatientin und den untersuchten Familienmitgliedern werden im Zusammenhang mit den klinischen Befunden diskutiert.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 3 - Genetik

P-28 - Intragenische Duplikationen im *GCK*-Gen als molekulare Ursache des *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY2)

G. Wildhardt¹, F. Langguth², M. Freff³, B. Wellek¹, A. Driesel^{1,4}, D. Steinberger^{1,5}

¹bio.logis, Zentrum für Humangenetik, Frankfurt am Main, Germany, ²Diabetologische Schwerpunktpraxis, Halle, Germany, ³Darmstädter Kinderklinik, Diabetologie, Darmstadt, Germany, ⁴Goethe-Universität, Institut für Molekulare Biowissenschaften, Frankfurt am Main, Germany, ⁵Justus-Liebig-Universität, Institut für Humangenetik, Gießen, Germany

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) ist eine Gruppe erblicher Formen des Diabetes mellitus (DM), die durch Mutationen in derzeit 11 bekannten Genen bedingt sind. Etwa 3 - 5% aller Diabetes-Fälle sind den MODY-Formen zuzuordnen. Mutationen im *GCK*-Gen sind die molekulare Ursache für MODY 2. Die Veränderungen im *GCK*-Gen führen zu einer reduzierten Aktivität des Enzyms Glucokinase und in der Folge zu einer verzögerten Umwandlung von Glucose in Glucose-6-Phosphat sowie zu einer Insulinsekretionsstörung. Bei Patienten mit MODY 2 wird meist zufällig im Rahmen von Laborkontrollen eine Hyperglykämie festgestellt, ohne dass klinische Zeichen eines Diabetes vorliegen.

Wir stellen klinische und molekulargenetische Befunde für zwei Familien vor, bei deren Indexpatienten die klinische Verdachtsdiagnose eines MODY bestand und für die verschiedene intragenische Duplikationen im *GCK*-Gen nachgewiesen werden konnten.

Die Befunde implizieren, dass die bei den untersuchten Patienten nachgewiesenen Duplikationen die molekulare Ursache der Diabetes-Erkrankung sind.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-29 - Apolipoprotein A5 (ApoA5) vermittelt die hepatische Lipoproteinaufnahme über das LDL receptor related protein 1 (LRP-1)

M. Merkel^{1,2}, *K. Brügelmann*², *A. Bartelt*², *D. Müller-Wieland*¹, *J. Heeren*²

¹ Asklepios Klinik St. Georg, 1. Medizinische Abteilung, Hamburg, Germany, ² Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, Hamburg, Germany

Einleitung: ApoA5 reduziert die Plasma-Triglyzerid (TG)-Spiegel durch Aktivierung der durch Lipoproteinlipase vermittelten plasmatischen TG-Hydrolyse. Auf Grundlage von *in vitro*-Studien wurde postuliert, ApoA5 könnte zusätzlich eine hepatische Lipoproteinaufnahme, insbesondere von Remnants, medieren. Diese Studie untersucht Interaktionen zwischen ApoA5 und Lipoprotein-Rezeptor *in vivo* und in primären Hepatozyten.

Methoden: Ein humanes ApoA5-Transgen wurde auf einen LDL-Rezeptor (LDLR) defizienten und einen hepatischen LRP-1 defizienten (hLRP1; mittels LRP-1 flox und Alb-Cre) Hintergrund gekreuzt. Außerdem wurde eine Mauslinie etabliert, die sowohl ApoA5 als auch leberspezifisch LRP-1 defizient ist. In diesen Tieren wurden unter Verwendung von Geschwisterkontrollen der Lipoproteinstoffwechsel und die Organaufnahme von Lipiden untersucht. In primären Hepatozyten dieser Mauslinien wurden ApoA5-Sekretion und Lipoproteinaufnahme gemessen.

Resultate: Bei LDLR-Defizienz konnte ApoA5 die Plasma-TG um 46% reduzieren. Dieser Wert unterscheidet sich nicht von der Wildtyp-Situation. Im Gegensatz dazu war bei hLRP1-Defizienz keine ApoA5 vermittelte TG-Reduktion möglich. Diese Daten wurden durch metabolische Studien bestätigt: Bei Wildtyp- und LDLR-defizienten Mäusen beschleunigte ApoA5 den TG-Turnover und die hepatische Remnant-Aufnahme, nicht aber bei Fehlen von LRP-1 in der Leber. Primäre Hepatozyten der Mauslinien zeigten keine Unterschiede in der ApoA5-Sekretion. Die Aufnahme von VLDL wurde durch ApoA5 in Wildtyp und LDLR-defizienten Tieren beschleunigt, nicht aber bei LRP-1-Defizienz. Mäuse ohne ApoA5 und LRP-1 hatten keine höheren TG als ApoA5 defiziente Tiere mit normalem LRP-1. Dies belegt, dass die ApoA5 vermittelte Verstärkung der Plasma-TG-Hydrolyse Voraussetzung für die hepatische Lipidaufnahme über LRP-1 ist.

Schlussfolgerung: Neben der Aktivierung der plasmatischen TG-Hydrolyse vermittelt ApoA5 eine hepatische Lipidaufnahme über LRP-1.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-30 - Early fat distribution as a predictor of type 2 diabetes in NZO mice

M. Lubura¹, S. Scherneck¹, A. Zucker¹, A. Schürmann¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Experimentelle Diabetologie, Potsdam, Germany

Background: Excessive fat accumulation in visceral but not subcutaneous fat depots as well as ectopic fat storage in liver, skeletal muscle and pancreas are associated with an increased risk for the development of type 2 diabetes in humans. In this study we aimed to examine the influence of early fat distribution on onset of type 2 diabetes in mice.

Methods: The NZO mouse is a well established model of obesity and insulin resistance. Only males develop diabetes with beta-cell failure. We fed male and female NZO mice with high-fat (60 energy percent of fat, HFD) or standard diet (9 energy percent of fat, SD) measured body weight and blood glucose weekly. Fat distribution and liver fat content was determined by computed tomography in week 5, 10 and 16 and oral glucose tolerance tests were performed at the age of 6 and 11 weeks.

Results: Up to week 16 74% of male NZO mice on a HFD developed diabetes. Interestingly also several female mice were diabetic (diabetes prevalence at week 16: 25% on HFD) as detected by elevated blood glucose levels and markedly reduced total pancreatic insulin content. Thus, the high-fat diet counteracts protective action of estrogens against diabetes in some females. Quantification of fat distribution by computed tomography at the age of 10 and 16 weeks indicated that females tended to store more visceral fat than males. Furthermore, a gender specific relationship between accumulation of abdominal fat at the age of ten weeks and later blood glucose values was determined. Visceral fat was associated with liver fat in males as well as in females. At the age of ten weeks hepatic fat content also correlated with blood glucose levels ($r^2 = 0.69$) indicating that the early hepatosteatosis is a predictor for hyperglycemia.

Conclusion: In the NZO mouse, as early as at the age of 10 weeks, the amounts of hepatic and visceral fat but not the subcutaneous fat predict for the later onset of type 2 diabetes. Further experiments are needed to examine the gender-dependent differences in the diabetes prevalence of this mouse strain.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-31 - Verbesserte Glucosetoleranz in transgenen Mäusen mit β -zellspezifischer Überproduktion des Proteins p8 nach Hochfettdiät und Insulinitis

A.E. Mehana^{1,2}, I.H. Pilz¹, B. Dufner¹, C. Jäger¹, S. Sojka¹, J. Baumann¹, M. Alt¹, J. Seufert¹, G. Päß¹

¹Uniklinik Freiburg, Innere Medizin II, Endokrinologie/Diabetologie, Labor B9, Freiburg, Germany, ²Fakultät für Biologie, Institut für Biologie II, Freiburg, Germany

Fragestellung: Eigene *in vitro*-Untersuchungen weisen p8 als glucoseabhängigen Mediator der Proliferation von β -Zellen mit anti-apoptischen Eigenschaften aus. Unter zellulärem Stress durch die diabetogene Substanz Streptozotocin (STZ) wird p8 akut und transient hochreguliert und inhibiert die Apoptoseeffektoren Caspase 3 und 7. Zur Überprüfung der proliferativen und anti-apoptischen Eigenschaften *in vivo* wurde ein Mausmodell mit β -Zell-spezifischer p8-Überexpression unter der Kontrolle des Ratteninsulinpromotors etabliert. Hier untersuchten wir die Auswirkung von Hochfettdiät (HFD) auf die β -Zellmasse und, um den zellulären Stress zu erhöhen, die Auswirkungen von HFD in Kombination mit Insulinitis auf die Glucosetoleranz.

Methodik: Transgene p8-Mäuse (C57Bl/6NIH) und syngene Wildtypkontrollen (WT) erhielten für 10 Wochen eine HFD (60% Energie aus Fett). In einigen Tieren wurde in der 5. Woche HFD durch niedrigdosiertes STZ (40 mg/kg Körpergewicht an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) eine Insulinitis induziert. Die Analyse der Insulinsekretion erfolgte mittels intraperitonealem Glucosetoleranztest (ipGTT) (1g Glucose/kg Körpergewicht).

Ergebnisse: Frühere Daten zeigten, dass 10 Wochen HFD in p8- und WT-Mäusen das Gewicht erhöhen, Insulinresistenz erzeugen und die Glucosetoleranz verschlechtern. p8-Mäuse wiesen zwischen 20 und 30 min signifikant bessere Werte im ipGTT auf. Dies korreliert mit dem nun analysierten und signifikant geringeren Verlust der β -Zellmasse in p8-Mäusen. Wird in der 5. HFD-Woche eine Insulinitis induziert, entwickelt sich in der 8. Woche eine diabetische Stoffwechsellage (ungefastet 300 mg/dl). Dieses Niveau bleibt bei den p8-Mäusen im weiteren Verlauf stabil, während sich die WT-Kontrollen signifikant weiter verschlechtern (ungefastet 450 mg/dl in Woche 10). Parallel zu dieser Entwicklung verlieren die WT-Kontrollen signifikant Gewicht und weisen eine dramatisch verschlechterte Glucosetoleranz im ipGTT auf. Die β -Zellmasse in diesen Tieren wird zur Zeit analysiert. Wir erwarten eine deutlich größere β -Zellmasse in p8-Mäusen.

Schlussfolgerung: HFD reduziert Glucosetoleranz und β -Zellmasse in Mäusen. Insbesondere unter zusätzlichem starken zellulärem Stress durch Insulinitis ist die Glucosetoleranz in p8-Mäusen deutlich besser. Dies weist darauf hin, dass p8 potente anti-inflammatorische Eigenschaften besitzt.

Funded by DFG (PA 1663/2-1)

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-32 - Sfrp5 serum concentration is associated with measures of glucose homeostasis and insulin sensitivity in human obesity

G. Flehmig¹, M. Faßhauer^{1,2}, N. Klötting¹, M.R. Schön³, M. Stumvoll^{1,2}, M. Blüher^{1,2}

¹Universität Leipzig, Integrated Research and Treatment Centre Adiposity Diseases, Leipzig, Germany, ²Universität Leipzig, Department of Endocrinology and Nephrology, Leipzig, Germany, ³Städtisches Klinikum Karlsruhe, Clinic of Visceral Surgery, Karlsruhe, Germany

Background and aims: Secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5) has been identified to antagonize Wnt signalling as a central pathway of adipogenesis which is related to metabolic disorders. Mice with a disruption of SFRP5 have elevated fasting glucose and insulin levels upon high fat and high-sucrose diet. SFRP5 expression in mature adipocytes correlates with increasing adiposity.

Materials and methods: We investigated SFRP5 serum concentration in a cross-sectional study of 213 individuals with a wide range of age, BMI, body fat mass, and measures of glucose metabolism and insulin sensitivity. In addition, circulating SFRP5 was measured in two weight loss intervention studies investigating the effect of a 800kcal energy restricted diet combined with an intensive exercise program (n=19), and before and one year after gastric sleeve or Roux-en-Y bypass operations (n=14).

Results: SFRP5 serum concentration significantly correlates with parameters of glucose homeostasis (fasting plasma glucose; r=0.2; p=0.006, HbA1c; r=0.22; p=0.002), proinsulin (r=0.29; p=0.035), hsCRP (r=0.14; p=0.046), and to creatinin (r=0.16, p=0.027). Patients with T2D had higher circulating SFRP5 (318 ± 217 ng/ml; n=100) than patients with normal glucose metabolism (289 ± 265 ng/ml; n=109; p=0.029). Serum SFRP5 did not significantly change in response to diet / exercise related moderate and significant weight loss after bariatric surgery (p=0.2).

Conclusion: SFRP5 serum concentration is significantly higher in patients with type 2 diabetes and significantly correlates with fasting plasma glucose, serum proinsulin and HbA1c. Our findings suggest a role for SFRP5 in the regulation of the glucose metabolism.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-33 - Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and central obesity?

O. Pivovarova^{1,2}, Ö. Gögebakan^{1,2}, N. Klötting³, A. Ernst⁴, M.O. Weicker^{1,2,5}, I. Haddad⁶, V.J. Nikiforova⁷, A. Bergmann⁴, M. Kruse^{1,2}, A.-C. Seltmann^{1,2}, M. Blüher³, A.F.H. Pfeiffer^{1,2}, N. Rudovich^{1,2}

¹German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Department of Clinical Nutrition, Nuthetal, Germany, ²Charité University Medicine, Campus Benjamin Franklin, Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Berlin, Germany, ³University of Leipzig, Department of Medicine, Leipzig, Germany, ⁴B.R.A.H.M.S GmbH (Part of Thermo Fisher Scientific), Biotechnology Centre Hennigsdorf, Berlin, Germany, ⁵University Hospitals Coventry and Warwickshire NHS Trust, Coventry, United Kingdom, ⁶METABOLOMIC DISCOVERIES GmbH, Potsdam-Golm, Germany, ⁷Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology, Department of Molecular Physiology, Potsdam-Golm, Germany

Background: Natriuretic peptides (NPs) regulate cardiovascular homeostasis and have multiple metabolic properties. Decreased levels of NP or “natriuretic handicap” are signs of insulin resistance such as central obesity. Increased expression of natriuretic peptide clearance receptor (NPRC) in subcutaneous adipose tissue (SAT) was observed in insulin resistant subjects. We hypothesized that insulin acutely regulates NPR receptors expression in adipose tissue.

Methods: NPRA, NPRB and NPRC mRNA expression was measured in paired samples of visceral (VAT) and SAT from 157 subjects with ($n=108$ with type 2 diabetes). Regulation of NPR genes expression and accompanied changes of transcriptome, which were analysed by microarray ($n=20$), in SAT was studied in euglycemic-hyperinsulinemic and hyperglycemic-hyperinsulinemic clamp experiments ($n=14$). Additionally, the effect of insulin and glucose on NPR expression in the culture of primary human monocytes and macrophages was tested. Circulating NP's levels (NT-proBNP and MR-proANP) were measured in the euglycemic-hyperinsulinemic clamp experiments in overweight, normotensive volunteers ($n=25$).

Results: NPRA and NPRC gene expression were higher in VAT compared with SAT ($p < 0.01$), but only NPRC gene expression strongly correlated with fasting insulin levels ($r=0.65$, $p=0.04 \times 10^{-3}$ and $r=0.54$, $p=0.002$, for VAT and SAT respectively). NPRC gene expression was up-regulated in SAT during both euglycemic- and hyperglycemic-hyperinsulinemic clamps ($p=0.038$ and $p=0.048$, respectively), and was increased in high glucose and insulin treatment in monocytes (70.2%, $p=0.01$), but not in mature macrophages. In contrast to significant reduction of MR-proANP during the clamp, levels of NT-proBNP did not decline during the insulin infusion. Network-based analysis of microarray data suggested contra-directed position of NPRC and NPRB regarding other networks partners. About thirty percent of networks genes have known functions in the cell proliferation, cell differentiation and apoptosis.

Conclusions: Insulin increased expression of NPRC in SAT independently of circulating glucose concentrations. Thus insulin might suppress circulating NP via up-regulation of NPRC expression in obesity, providing a novel link between hyperinsulinemia and obesity.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-34 - Einfluss einer Kohlenhydrat-freien Diät auf Körpergewicht und Glucosehomöostase SCHAD-defizienter Mäuse

N. Schulz¹, H. Vogel¹, R. Kluge¹, H.-G. Joost¹, A. Schürmann¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Experimentelle Diabetologie und Pharmakologie, Potsdam-Rehbrücke, Germany

Fragestellung: Das Enzym 3-L-Hydroxyacyl-Coenzym-A-Dehydrogenase (SCHAD, Gen: *hadh*) katalysiert die Oxidation von kurz- und mittelkettigen Fettsäuren im vorletzten Schritt der β -Oxidation. *Hadh* wurde als mögliches Adipositasgen identifiziert. Tatsächlich zeigten wir kürzlich, dass die *knockout*-Maus (*hadh*^{-/-}Maus) vor Diät-induzierter Adipositas geschützt ist.

Außerdem war die Glucose- und Fettsäure-abhängige Insulinsekretion in den *hadh*^{-/-}-Mäusen erhöht. Ziel war es nun, die β -Oxidation der *knockout*-Tiere durch Fütterung einer Kohlenhydrat-freien, Fett-reichen Diät zu provozieren und die Folgen dieser Intervention auf die Körpergewichtsentwicklung und die Glucosehomöostase zu untersuchen.

Methodik: *Hadh*^{+/+}- und *hadh*^{-/-}-Mäuse wurden ab der dritten Lebenswoche mit einer Kohlenhydrat-freien, Fett-reichen (CF-HF) Diät gefüttert und Körpergewichtsentwicklung sowie Körperzusammensetzung untersucht. Zusätzlich wurden Glucose-, Insulin- sowie Ketonkörperkonzentrationen bestimmt.

Ergebnisse: Die Fütterung der CF-HF-Diät führte zu einem signifikant reduzierten Körpergewicht der *hadh*^{-/-}-Mäuse im Vergleich zu den *hadh*^{+/+}-Mäusen. *Hadh*^{+/+}-Mäuse wiesen in der 10. Lebenswoche bei Verabreichung der CF-HF-Diät ein Körpergewicht von 26,2 g \pm 0,6 g und *hadh*^{-/-}-Mäuse ein Gewicht von 16,5 g \pm 2,1 g auf. Der daraus resultierende Körpergewichtsunterschied von 9,75 g bei Fütterung der CF-HF-Diät war etwa achtfach stärker als zwischen den Genotypen bei Gabe einer Kohlenhydrat-haltigen Diät (1,24 g Körpergewichtsunterschied). Die veränderten Körpergewichte bei CF-HF-Diät wurden durch eine signifikante Reduktion der Fett- als auch der fettfreien Masse hervorgerufen. Die Gabe der CF-HF-Diät resultierte zusätzlich in einer signifikant verringerten Konzentration der Blutglucose- (*hadh*^{+/+}: 5,5 mM \pm 0,3 mM, *hadh*^{-/-}: 2,4 mM \pm 0,4 mM) und Plasmainsulinspiegel (*hadh*^{+/+}: 0,8 μ g/l \pm 0,1 μ g/l, *hadh*^{-/-}: 0,4 μ g/l \pm 0,1 μ g/l) und einer signifikant erhöhten Konzentrationen der Ketonkörper im Plasma (*hadh*^{+/+}: 1513 μ mol/l \pm 290 μ mol/l, *hadh*^{-/-}: 5813 μ mol/l \pm 1170 μ mol/l) der *hadh*^{-/-}-Mäuse.

Schlussfolgerung: Die Fütterung einer Kohlenhydrat-freien Diät erhöht zwar den anti-adipösen Effekt der *hadh*-Deletion, führt aber zur massiven Beeinträchtigung der Glucosehomöostase. Bei unvollständiger β -Oxidation ist der Organismus auf die Verstoffwechslung von Kohlenhydraten angewiesen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-35 - Ein maternaler Diabetes mellitus in der Präimplantationsphase beeinflusst den Aminosäurestoffwechsel des Embryos

J. Gürke¹, R. Thieme², M. Schindler¹, S. Fischer¹, F. Hirche³, B. Fischer¹, A. Navarrete Santos¹

¹Institut für Anatomie und Zellbiologie, Halle, Germany, ²Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Campus Forschung (N27), Hamburg, Germany, ³Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften, Halle, Germany

Während der Schwangerschaft ist eine ausreichende Versorgung mit den verzweigkettigen, aliphatischen Aminosäuren L-Leucin, L-Isoleucin, L-Valin (BCAA= branched chain amino acids), die essentielle Vorläufermoleküle der Proteinbiosynthese sind, notwendig für Wachstum und Entwicklung des Embryos. Diabetikerinnen haben eine verringerte Fertilität und ein höheres Risiko von Frühaborten. Eine Störung des BCAA-Metabolismus und -transportes könnte die Ursache für die Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung sein.

BCAA werden über das System L, über die Isoform LAT-2, transportiert. Ihr Abbau erfolgt in mehreren Schritten. Im ersten Schritt erfolgt die reversible Transaminierung zu der zugehörigen alpha-Ketosäure durch die L-Aminosäuren Aminotransferase 2 (BCAT2). Für den weiteren irreversiblen Abbau wird ein Multienzymkomplex aus 3 katalytischen Untereinheiten, die Dehydrolipoyltransacylase (DBT), die Dehydrolipoyldehydrogenase (DLD) und die verzweigkettige 2-Oxosäuren Dehydrogenase mit zwei Untereinheiten (BCKDHA und BCKDHB), benötigt.

Im Tiermodell des diabetischen Kaninchens wurde der maternale und embryonale BCAA-Metabolismus untersucht. Ein Diabetes mellitus Typ 1 wurde bei den Versuchstieren experimentell durch Alloxangabe 10 Tage vor der Verpaarung induziert (Ramin et al. 2010). Am Tag 6 der Gravidität (Präimplantationsphase) wurden die BCAA-Konzentration im Serum und die Expression der Abbauenzyme und des BCAA-Transporters in verschiedenen Geweben bestimmt. Bei den 6 Tage alten Blastozysten wurden die BCAA-Konzentration in der Blastozystenhöhlenflüssigkeit und die Transkriptmengen der BCAA-metabolisierenden Gene mittels qRT-PCR quantifiziert.

Im Serum der diabetischen Kaninchen, aber auch in deren Blastozysten, war die Konzentration der BCAA um das ca. 3Fache erhöht. Die Genexpression der Aminotransferase 2 (Bcat2) war im Fettgewebe signifikant reduziert. Auch bei den Blastozysten aus diabetischen Kaninchen war die Bcat2-Transkriptmenge und zusätzlich die des Multienzymkomplex und des LAT-2 Transporters verringert.

Unsere Befunde zeigen, dass die Reduktion des BCAA-Abbaus als Folge der transkriptionellen Inhibierung von Bcat2 Ursache für die Akkumulation von BCAA im Serum und in den Blastozysten diabetischer Tiere sein könnte.

Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; NA 418/4-2)

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-36 - Identifikation und Modellierung komplexer Stoffwechselforgänge am Beispiel der Insulinresistenz ermöglicht frühzeitige Diagnose, Verlaufsbeobachtung und Vorhersageanalyse des Diabetes mellitus Typ II

C. Eberle¹, W. Palinski², C. Ament³

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Germany, ²University of California San Diego (UCSD), Department of Medicine, La Jolla, United States, ³Technische Universität Ilmenau, Institut für Automatisierungs- und Systemtechnik, Ilmenau, Germany

Fragestellung: Weltweit zeigt sich eine steigende Prävalenz des Diabetes mellitus (DM) und des Metabolischen Syndroms (MS). Aus pathophysiologischer Sicht spielt diesbezüglich die Insulinresistenz (IR) eine zentrale Rolle. Auch in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen korreliert die Inzidenz der Insulinresistenz signifikant. In der Praxis zeigt sich die Diagnostik der IR als erschwert und häufig wenig praktikabel. Um Stoffwechselforgänge präzise und individuell bestimmen und um frühzeitig präventiv therapeutisch einwirken zu können, wurde ein experimentelles *in vivo* LDL^{-/-}-Maus-Modell etabliert und die Insulin-Sensitivität k_X , die Glukose-Sensitivitäten k_{G1} (Phase 1) und k_{G2} (Phase 2) sowie die Zeitkonstante der Glukose-Resorption T_G mathematisch identifiziert.

Methodik: Am LDL^{-/-}-Maus-Modell wurden diverse metabolische Konstellationen erzielt. Die experimentelle Gruppe erhielt eine 1,25%-Cholesterin/21%-Fett-Diät (ad lib), während die Kontrollgruppe eine normokalorische Tiernahrung verabreicht bekam (ad lib). Neben regelmäßigen Bestimmungen des Körpergewichts, Gesamtcholesterins, LDL- und HDL-Konzentrationen, etc., wurde zu den Zeitpunkten A (vor Diätbeginn), B (während der Diät) sowie C (nach Absetzen der Diät) ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt.

Um die unterschiedlichen diätetischen Einflussfaktoren auf die komplexen Stoffwechselforgänge, insbesondere der Glukose-Insulin-Homöostase, identifizieren zu können, wurde auf dem Boden des „Minimal Models“ ein nichtlineares mathematisches Modell 5. Ordnung zur Identifikation und Vorhersage metabolischer Prozesse konzipiert. Neben kontinuierlicher Bestimmung der Plasma-Insulin- und Plasma-Glukosekonzentrationen (Zustände 1, 2) werden die interstitielle Insulinkonzentrationen (Zustand 3) sowie die Phase-1- und Phase-2-Insulinsekretionen (Zustände 4, 5) berücksichtigt. Zur Erstellung einer individuellen Risikofaktorenkonstellation wurden die Parameter T_G , k_{G1} , k_{G2} und k_X als relevant etabliert.

Ergebnisse: In Zeitpunkt B kann eine signifikante Zunahme des Körpergewichts ($p < 0,001$), der Cholesterinkonzentration ($p < 0,001$) und des LDLs ($p = 0,03$) im Vergleich zu A bestimmt werden. Die Modellparameter zeigen dabei eine signifikante Verminderung von k_X ($p = 0,003$) und eine kompensatorische Erhöhung von k_{G1} und k_{G2} ($p < 0,001$).

Nach Absetzen der Diät in C vermindert sich sowohl k_{G1} ($p = 0,02$) als auch k_X ($p = 0,03$) in Bezug auf A.

Schlussfolgerungen: Das neu etablierte Modell zur Identifikation spezifischer metabolischer Parameter eignet sich zur frühzeitigen Diagnose, Verlaufsbeobachtung und Vorhersageanalyse der IR, des DM Typ II bzw. MS. Insbesondere ist eine Subklassifikation möglich:

- T_G erhöht, k_{G2} vermindert: verminderte Glukose-Toleranz
- k_X vermindert, k_{G1} erhöht: zusätzlich negative Lifestyle Einflüsse
- k_X , k_{G1} vermindert: DM Typ 2

Somit können individuelle Analysen metabolischer Risikofaktoren und Präventionsstrategien bestimmt sowie frühzeitig therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 4 - Metabolismus

P-37 - Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT) is related to obesity in mice and humans

M. Kern¹, J.T. Heiker¹, J. Kosacka¹, A. Knigge¹, M. Stumvoll¹, P. Kovacs^{1,2}, M. Blüher^{1,3}, N. Klötting^{1,4}

¹Universität Leipzig, Department of Medicine, Endocrinology and Diabetes, Leipzig, Germany, ²Universität Leipzig, Interdisciplinary Center for Clinical Research, Leipzig, Germany, ³Universität Leipzig, IFB AdiposityDisease, Leipzig, Germany, ⁴Universität Leipzig, IFB AdiposityDisease, Junior Research Group 2 "Animal models of obesity", Leipzig, Germany

Aims: The C57BL/6J (B6J) mouse strain has been widely used as a control strain for the study of metabolic diseases. B6J mice carry a spontaneous deletion mutation in the nicotinamide nucleotide transhydrogenase (Nnt) gene eliminating exons 7-11, resulting in expression of a truncated form of Nnt, an enzyme that pumps protons across the inner mitochondrial membrane. It has been proposed that this mutation in B6J mice is associated with epigonadal fat mass and altered sensitivity to diet induced obesity (DIO).

Methods: To define the role of Nnt in the development of diet induced obesity, we generated first backcross (BC1) hybrids of wild type Nnt C57BL/6NTac, and mutated Nnt C57BL/6JRj [(C57BL/6NTac x C57BL/6JRj)F1 x C57BL/6NTac] and in parallel analyzed the expression of NNT in human adipose tissue in relation to parameters of obesity. Body weight gain and specific fat-pad depot mass were measured in BC1 hybrids under high fat diet conditions. Further, we examined whether NNT mRNA expression is associated with visceral obesity and anthropometric and metabolic parameters in human paired samples of visceral and subcutaneous adipose tissue from 233 subjects.

Results: Both genders of BC1 hybrids indicate that mice with Nnt wild type allele are highly sensitive to DIO and exhibit higher relative fat mass. In humans, NNT mRNA expression was detectable in both fat depots, and visceral NNT expression significantly correlates with anthropometric parameters such as BMI, visceral and subcutaneous fat area and %body fat as well as with fasting plasma insulin. Multivariate linear regression analysis revealed %body fat as strongest predictor of visceral NNT.

Conclusion: In summary, our data indicate that the Nnt mutation in mice is associated with sensitivity to DIO and fat mass. Our human data support the role of NNT in obesity.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-38 - Palmitat beeinflusst differentiell Insulin/IGF-1 Rezeptor Signalwege. Wechselwirkungen zwischen PKB/AKT, PKCdelta und MAPK

G. Schulz-Raffelt¹, F. Ranta¹, H.-U. Häring¹, S. Ullrich¹

¹Universität Tübingen, Medizinische Klinik 4, Tübingen, Germany

Langkettige Fettsäuren (FFAs) stimulieren zwar akut die Insulinsekretion, chronische Exposition führt jedoch zum Zelltod. Eine zentrale Rolle für das Überleben der Betazelle spielen die Stimulation der Insulin/IGF-1-Rezeptoren, die anschließende Aktivierung des Insulin-Rezeptor-Substrates-2 (IRS-2) und die PKB/AKT abhängige Hemmung des pro-apoptotischen Transkriptionsfaktors FOXO1. Außerdem aktivieren Insulin/IGF-1 auch den MEKK1-ERK1/2 Signalweg. Interessanterweise wirken Insulin und Phorbolster über eine ERK1/2-vermittelte Phosphorylierung von IRS-2 hemmend auf PKB/AKT. Vorangegangene Studien zeigten, dass der Palmitat-induzierte apoptotische Zelltod von einer PKCdelta-vermittelten Aktivierung von FOXO1 abhängt. In wie weit PKCdelta über die Hemmung von IRS-2 und PKB/AKT seine Wirkung entfaltet und ob eine FFA-induzierte Aktivierung der ERK1/2 hemmend auf IRS-2 wirkt, ist ungeklärt und Gegenstand dieser Studie. Kurz- (1h) und Langzeit- (24h) Effekte von Palmitat (600µM) auf Insulin/IGF-1-Rezeptor Signalwege wurden in INS-1E Zelllinien und transgenen Mausmodellen, die beta-zellspezifisch eine nicht aktive PKCdelta (PKCdeltaKN) bzw. eine aktive PKCdelta (PKCdeltaWT) exprimieren, untersucht. Die Phosphorylierung entsprechender Proteine wurde in Zellhomogenaten mit Hilfe spezifischer Antikörper auf Western Blots untersucht. Genexpressionsveränderungen wurden anhand einer quantitativen RT-PCR analysiert.

Palmitat (1h) stimulierte die Phosphorylierung von ERK1/2 und hemmte gleichzeitig die Phosphorylierung von PKB/AKT. Diese Effekte waren transient. Nach 24h Palmitatbehandlung waren die Phosphorylierungen von PKB/AKT und ERK1/2 wieder auf basalem Niveau.

Der Effekt von Palmitat auf ERK1/2 wurde weder durch die transgene Expression von PKCdeltaKN noch von PKCdeltaWT beeinflusst. Im Gegensatz dazu verstärkte die Überexpression von PKCdeltaWT die Effekte von Palmitat auf die Phosphorylierung von PKB/AKT. Entsprechend war in PKCdeltaKN Zellen die PKB/AKT Phosphorylierung signifikant niedriger als in Kontroll INS-1E Zellen und wurde nicht durch Palmitat verändert. Der MEKK1 Hemmstoff PD98059 reduzierte die Palmitat-induzierte Aktivierung von ERK1/2 und JNK und des Zelltodes. PD98059 hatte aber keinen Einfluss auf Palmitat-induzierte Veränderungen von PKB/AKT.

Erstaunlicherweise hatte eine unspezifische Stimulation von PKCs durch Phorbolster vergleichbare hemmende Effekte auf PKB/AKT und stimulierende Effekte auf ERK1/2 und JNK, jedoch ohne Apoptose auszulösen.

Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass Palmitat unabhängig voneinander PKB/AKT und ERK1/2 Signalwege beeinflusst und die Veränderungen der Signalwege zwar zum Palmitat-induzierten Zelltod beitragen, jedoch nicht ausreichen, um Apoptose auszulösen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-39 - Ca^{2+} -abhängige Desensibilisierung der Depolarisations-induzierten Insulinsekretion

M. Belz¹, K. Hatlapatka¹, K. Schumacher¹, M. Willenborg¹, I. Rustenbeck¹

¹TU Braunschweig, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Braunschweig, Germany

Fragestellung: Die Depolarisation der Beta-Zellplasmamembran wird als unabdingbar für die stimulierte Insulinsekretion angesehen. Sie wird experimentell durch Hemmung der K_{ATP} Kanal-Aktivität mittels eines Sulfonylharnstoffs oder durch eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration bewirkt. Kürzlich haben wir beobachtet, dass eine länger bestehende Kalium-Depolarisation jedoch zu einem völligen Verlust der sekretorischen Antwort führt. Die zugrunde liegenden Mechanismen wurden untersucht.

Methodik: Die Insulinsekretion wurde an isolierten umströmten Pankreasinseln der Maus gemessen, ebenso die cytosolische Calciumkonzentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) mittels der Fura-Technik. Membranpotentiale und -ströme wurden an einzelnen Beta-Zellen mittels der Patch-Clamp-Technik gemessen.

Ergebnisse: Durch die Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration auf 40 mM KCl kommt es zu einer Depolarisation um 40 mV und zu einer starken, „erstphase-artigen“ Sekretionssteigerung in Gegenwart einer basalen Glucose-Konzentration. Wird nach 30 min bei fortbestehender Kalium-Depolarisation die Glucosekonzentration auf 10 mM erhöht, so kommt es nach einer vorübergehenden Steigerung zu einer weiteren langsamen Abnahme der Sekretionsrate. Wird statt der Erhöhung der Glucosekonzentration Tolbutamid (50 oder 500 μM) hinzugefügt, so schreitet die Abnahme der Sekretionsrate ohne vorübergehende Erhöhung bis zum basalen Sekretionsniveau fort. Das Auswaschen der hohen Kaliumkonzentration führte dann jedoch zu einer vorübergehenden deutlichen Steigerung der Sekretionsrate in Abhängigkeit von der Tolbutamid-Konzentration. Es ist also nicht zu einer Erschöpfung des freisetzbaren Pools an Sekretgranula gekommen. Auch die Depolarisationsstärke und die erhöhte $[\text{Ca}^{2+}]_i$ waren unvermindert. Die kompensatorische Reduktion der extrazellulären NaCl-Konzentration verhinderte die vollständige Hemmung der Sekretion, sie trat jedoch wieder auf, wenn die NaCl-Reduktion durch das nichtpermeable Cholin-Cl ausgeglichen wurde. Um nun auch die Cl-Konzentration bei der Kalium-Depolarisation konstant zu halten, wurde Kalium-Citrat bzw. ergänzend Cholin-Citrat verwendet. Damit war die vollständige Hemmung bei unveränderter „erstphasen-artiger“ Sekretionsantwort auf 40 mM KCl zu verhindern. Obwohl die Verwendung von Citrat zu einer starken Verminderung der extrazellulären freien Ca^{2+} -Konzentration von 2,5 auf 0,2 mM führte und infolgedessen auch zu einem deutlich verminderten Anstieg der $[\text{Ca}^{2+}]_i$ durch die Kalium-Depolarisation.

Schlussfolgerung: Der vollständige Rückgang der durch eine stark depolarisierende KCl Konzentration ausgelösten Insulinsekretion trotz fortbestehender Depolarisation und $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -Erhöhung lässt sich als Ca^{2+} -induzierte Desensibilisierung der Exozytosemaschinerie interpretieren. Sie ist durch Erhöhung der Glucosekonzentration oder durch extrazelluläre Ca^{2+} -Komplexierung zu antagonisieren.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-40 - Differenzielle Regulation des humanen Insulinpromotors in β -Zellen und nicht- β -Zellen durch Interaktion von Krüppel-like factor 11 (KLF11) mit dem P300-PDX1-Transaktivierungskomplex

N. Perakakis¹, D. Danassi¹, E. Tsaroucha¹, K. Laubner¹, N. Rimmer¹, M. Alt¹, H. Wang², C.B. Wollheim³, J. Seufert¹, G. Páth¹

¹Uniklinik Freiburg, Innere Medizin II, Endokrinologie/Diabetologie, Labor B9, Freiburg, Germany, ²F. Hoffmann-La Roche AG, Metabolic and Vascular Diseases, Basel, Switzerland, ³University Medical Center, Department of Cell Physiology and Metabolism, Genf, Switzerland

Fragestellung: Humanes (h)KLF11 aus der Familie der Sp1/KLF-Transkriptionsfaktoren reguliert den humanen Insulinpromoter (hInsP). Allerdings beschrieben einige Studien KLF11 als Aktivator, während wir und andere Inhibition beobachteten. Vor diesem Hintergrund ist es interessant, dass KLF11 das humane Monoaminoxidase-B Gen in Abhängigkeit von rekrutierten Kofaktoren sowohl aktivieren als auch inhibieren kann. Daher untersuchten wir hier, ob KLF11 auch den hInsP in Abhängigkeit vom molekularen Kontext unterschiedlich regulieren kann und ob diese Regulation durch Interaktion mit dem p300-PDX1-Transaktivierungskomplex vermittelt wird.

Methodik: Kotransfektion von -881+54hInsP-SEAP Reporterplasmiden mit Expressionsplasmiden (pcDNA3.1) für hKLF11, hp300, hPDX1 und E1A in INS-1E β -Zellen und HEK293 (human embryonic kidney) Zellen. pcDNA3.1 Leerplasmide dienen als Kontrolle (Mock) und zur Angleichung der in unterschiedlichen experimentellen Gruppen transfizierten DNA-Menge. Einige Experimente wurden mit transgenen INS-1 (INSr β) mit Doxycyclin (Dox)-induzierbarer Überexpression von PDX1 oder seiner dominant negativen Variante DN-PDX1 durchgeführt. Proteininteraktionen wurden mit einem Mammalian Two Hybrid System in HEK293 getestet.

Ergebnisse: Wie zuvor publiziert, inhibiert hKLF11 den hInsP in INS-1E. In HEK293 zeigt KLF11 allein keine Wirkung, stimuliert aber signifikant den hInsP bei Kotransfektion von β -zellspezifischen PDX1. Dieser gegensätzliche Effekt wurde durch zusätzliche Kotransfektion von hp300 weiter gesteigert und durch den p300 Inhibitor E1A völlig neutralisiert. Im Gegensatz hierzu neutralisierte zusätzliches ektopes hp300 die inhibitorische Wirkung von KLF11 in INS-1E. In INSr β β -Zellen hatte die Dox-induzierte Überproduktion von PDX1 keinen Einfluß auf die inhibitorische Wirkung von KLF11, während ektopes DN-PDX1 diese Wirkung neutralisierte. Sowohl hp300 als auch hPDX1 sind für die Regulation des hInsP durch hKLF11 essenziell erforderlich, wobei hKLF11 mit hp300, nicht aber mit hPDX1 interagiert. 5'-Deletionen des hInsP zeigen, dass nach Deletion der PDX1-Bindungsstelle A3 die stimulatorische Wirkung in HEK293 aufgehoben ist. Dies wurde durch Mutation von A3 im full-length Kontext (-881+54) bestätigt. Im Gegensatz hierzu hatte die Mutation von A5, GG2 und A1 keinen Einfluss auf die KLF11-Wirkung.

Schlussfolgerung: hKLF11 kann den hInsP in Abhängigkeit vom molekularen Kontext sowohl inhibieren (β -Zellen) als auch aktivieren (HEK293). Hierbei interagiert hKLF11 mit hp300 und moduliert die Transaktivierung von hInsP über den hp300-hPDX1 Komplex und A3. Insgesamt scheint KLF11 mit seiner differenziellen Wirkung ein Feinregulator der Insulinenexpression in bestimmten zellulären Situationen zu sein.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-41 - Untersuchungen zur Glucotoxizität in insulinproduzierenden INS-1E Zellen

S. Lortz¹, E. Gurgul-Convey¹, S. Lenzen¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Biochemie, Hannover, Germany

Fragestellung: Im Verlauf des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) kommt es nach anfänglicher Kompensation des erhöhten Insulinbedarfs durch die β -Zellen zu einem progredienten Verlust dieser insulinproduzierenden β -Zellen. Als Auslöser dieser gesteigerten Zelltodrate wird eine durch erhöhte Blutglucose- und Lipidkonzentrationen induzierte Gluco-/Lipotoxizität postuliert. Aufgrund erhöhter Metabolisierung der angebotenen Substrate in den β -Zellen wird u.a. eine erhöhte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) als Grund für die β -Zellzerstörung angenommen. Daher war es das Ziel dieser Studie, die Entstehung von ROS in insulinproduzierenden INS-1 Zellen bei unterschiedlichen Glucosekonzentrationen zu untersuchen und den Einfluss des H_2O_2 inaktivierenden Enzyms Katalase zu charakterisieren. Zusätzlich wurden Insulinsekretion und mitochondriales Membranpotential quantifiziert.

Methodik: Das antioxidative Enzym Katalase (mitochondriale (MitoKat) und zytosolische (ZytoKat) Lokalisation) wurde in INS-1E Zellen überexprimiert. Die erfolgreiche Katalase Überexpression wurde mittels Enzymaktivitätsbestimmung bestätigt. Die Generierung von ROS wurde mittels Dichlorodihydrofluoresceindiacetat (DCFDA- H_2) und das mitochondriale Membranpotential mit Hilfe von Rhodamin 123 fluorimetrisch bei 3, 10 und 30 mM Glucose quantifiziert. Die Glucose-induzierte Insulinsekretion wurde mittels statistischer Glucoseinkubation und RIA analysiert.

Ergebnisse: Die Überexpression von MitoKat und ZytoKat führte in INS-1E Zellen zu einer 14-17 fach signifikant erhöhten antioxidativen Enzymaktivität. Inkubation der Zellen mit erhöhten Glucosekonzentrationen führte bei INS-1 Kontrollzellen zu einer Abnahme der ROS-Generierung um 30 % (10 mM) bzw. 45 % (30 mM). Sowohl bei basaler (3 mM) als auch bei erhöhter Glucosekonzentration (10 und 30 mM) zeigten die MitoKat überexprimierenden INS-1E Zellen eine um ca. 30 - 40 % signifikant reduzierte ROS Produktion. Die ZytoKat überexprimierenden INS-1E Zellen zeigten im Vergleich zu den Kontrollen keine Veränderung der ROS Entstehung. INS-1E Zellen zeigten eine glucoseresponsive Insulinsekretion, die durch die Überexpression nicht verändert wurde. Bei den ZytoKat transfizierten Zellen zeigte sich keine signifikante Veränderung des mitochondrialen Membranpotentials, wohingegen die MitoKat Überexpression bei 30 mM Glucose zu einem Abfall des mitochondrialen Membranpotentials führte.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass erhöhte Glucosekonzentrationen zu keiner gesteigerten ROS Generierung in INS-1E Zellen führen, sondern vielmehr zu einer Reduktion. Die weitere ROS Reduktion durch die MitoKat Überexpression und der fehlende Effekt der ZytoKat deuten darauf hin, dass die glucoseabhängige ROS Produktion mitochondrialen Ursprungs ist. Daher ergeben sich aus der Studie keine Anhaltspunkte für eine β -Zell-schädigende Glucotoxizität sowie für eine Signalfunktion von ROS für die glucoseinduzierte Insulinsekretion.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-42 - Humorale Faktoren aus MSC schützen kokultivierte β -Zellen vor Schädigung durch Alloxan und induzieren Proliferation

L. Lang¹, C. Liu¹, P.J. Feilen¹, C. Jäger¹, M. Alt¹, G. Päch¹, J. Seufert¹

¹Uniklinik Freiburg, Innere Medizin II, Endokrinologie/Diabetologie, Labor B9, Freiburg, Germany

Fragestellung: MSC migrieren in entzündete Gewebe und verringern bei systemischer Injektion den β -Zellverlust in Mäusen mit experimenteller Insulinitis. Hierfür könnten immunmodulatorische Eigenschaften von MSC ursächlich sein. Eigene Vorarbeiten belegen zudem direkte und vom Immunsystem unabhängige, zelluläre Interaktion über humorale Faktoren. STZ-geschädigte β -Zellen induzieren Migration in kokultivierten MSC und aktivierte MSC wirken ihrerseits β -Zell-protektiv. Hier untersuchten wir, ob humorale Faktoren aus MSC β -Zellen vor Schädigung durch Zytokine oder Alloxan (ALX) schützen und ob diese Faktoren Proliferation in β -Zellen induzieren können.

Methodik: INS-1E Ratteninsulinomzellen (Well) wurden mit hMSC-TERT (Inserts) kokultiviert. Die gut charakterisierte humane MSC-Linie hMSC-TERT besitzt die Eigenschaften primärer MSC ohne deren Heterogenität. 0,4 μ m Poren der Inserts erlauben nur den Durchtritt gelöster Faktoren, nicht aber von Zellen.

Ergebnisse: 24 h Zytokinmix (IFN γ , TNF α und IL-1 β ; je 20ng/ml) reduziert die Viabilität von INS-1E um 50% (24 h LD50). MSC wurden unbehandelt oder präaktiviert kokultiviert. Die Präaktivierung für 24 h erfolgte mit Zytokinmix oder durch Kokultur mit 0,66 mM STZ (24 h LD50) geschädigten INS-1E. In allen getesteten Ansätzen zeigte die Kokultur mit MSC keine signifikante Wirkung. Im Gegensatz zu Zytokinen schädigt ALX β -Zellen nicht durch rezeptorvermittelte Apoptose, sondern durch eine erhöhte zelluläre Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Wir ermittelten für INS-1E eine 24h LD50 von 3,3 mM ALX. Im Gegensatz zur Situation bei Zytokinen erhöhten kokultivierte MSC signifikant die Viabilität von INS-1E nach 24 h Inkubation mit 3.3 bis 10 mM ALX. Diese Erhöhung der Viabilität reflektiert nicht Proliferation, sondern Protektion, da (i) INS-1E sehr langsam proliferieren (36 h Zyklus) und (ii) kokultivierte unbehandelte INS-1E Kontrollen keine Steigerung der Viabilität zeigten. Weitere initiale Experimente belegen aber, dass eine längere Kokultur über 5 Tage sowohl die Viabilität als auch die Zellzahl und somit die Proliferation von unbehandelten INS-1E erhöht.

Schlussfolgerung: MSC sezernieren humorale Faktoren die Protektion und Proliferation von β -Zellen vermitteln. Eine Schutzwirkung wurde bei Schädigung mit STZ und ALX, nicht aber mit Zytokinen beobachtet. STZ und ALX erhöhen die ROS Produktion in β -Zellen, was darauf hindeutet, dass Faktoren aus MSC antioxidativ wirken könnten. Neben der akuten Protektion bei zellulärem Stress steigern MSC chronisch auch die Proliferation von β -Zellen und wirken somit regenerativ.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-43 - Konträre Effekte gluco-lipotoxischer Bedingungen auf Inseln von Diabetes-suszeptiblen und -resistenten Mausstämmen

*O. Kluth*¹, *F. Mirhashemi*¹, *D. Kaiser*¹, *R. Kluge*¹, *S. Scherneck*¹, *H.G. Joost*¹, *A. Schürmann*¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung, DIAB, Nuthetal, Germany

Hintergrund/Fragestellung: Die New Zealand Obese (NZO) Maus ist ein Modell für polygene Adipositas und Typ-2-Diabetes. Wird sie fettreich, aber ohne Kohlenhydrate ernährt, entwickelt sie zwar eine Insulinresistenz, ist jedoch vor einem β -Zelluntergang geschützt. Werden anschließend Kohlenhydrate gefüttert, lösen diese in wenigen Tagen eine Hyperglykämie mit β -Zelluntergang aus. Die aufgrund einer Mutation im Leptingen adipöse B6.V-*Lep*^{ob/ob}-Maus ist unter diesem Diätregime vor einem Diabetes mit β -Zelluntergang geschützt. Ziel war es, die durch Glucolipotoxizität verursachten molekularen Mechanismen des β -Zelluntergangs in der NZO-Maus zu studieren und zu klären, welche Mechanismen zum Schutz der ob/ob-Maus vor einem Diät-induzierten Typ-2-Diabetes beitragen.

Methoden: Männliche NZO- und B6.V-*Lep*^{ob/ob}-Mäuse wurden bis zur 18. Lebenswoche mit einer fettreichen, Kohlenhydrat-freien Diät gefüttert und anschließend für maximal 32 Tage auf eine diabetogene Kohlenhydrat-haltige Diät gesetzt. Mittels Immunhistochemie und Western-Blot-Analysen wurden Komponenten des Insulin/IGF-1-Rezeptor-Signalwegs sowie die Expression β -zellspezifischer Transkriptionsfaktoren in Inseln untersucht. Mit der RNA isolierter Inseln beider Modelle wurden Microarray-basierte Expressionsuntersuchungen nach zweitägiger Kohlenhydratgabe durchgeführt.

Ergebnisse: Nach zwei Tagen Kohlenhydratgabe entwickelten NZO-Mäuse eine starke Hyperglykämie, die mit einer Dephosphorylierung der Kinase AKT und des Transkriptionsfaktors FoxO1 einherging. Als Folge verminderte sich ab Tag acht die Expression der Transkriptionsfaktoren PDX1 und Nkx6.1 und erfolgte die Induktion der Apoptose in β -Zellen. Isolierte NZO-Inseln reagierten nach zweitägiger Behandlung unter glucolipotoxischen Bedingungen ebenfalls mit einem Verlust von phospho-AKT, phospho-FoxO1 sowie PDX1 und Nkx6.1. B6.V-*Lep*^{ob/ob}-Mäuse hingegen entwickelten keinen Diabetes und zeigten trotz Dephosphorylierung des FoxO1 keinen Verlust von phospho-AKT und PDX1. *In-vitro*-behandelte B6.V-*Lep*^{ob/ob}-Inseln waren unter glucolipotoxischen Bedingungen vor einer Störung des Insulin/IGF-1-Rezeptor-Signalwegs geschützt. Die Transkriptomanalyse in Inseln von Versuchstieren vor und nach zweitägiger Kohlenhydratgabe ergab, dass ausschließlich B6.V-*Lep*^{ob/ob}-Mäuse mit einer Aktivierung von Genen des Zellzyklus und einer Erhöhung der β -Zellproliferationsrate reagierten.

Schlussfolgerung: In der Diabetes-sensitiven NZO-Maus führen glucolipotoxische Bedingungen zur Beeinträchtigung des Insulin/IGF-1-Rezeptor-Signalwegs und zur Induktion der Apoptose der β -Zellen. Bei der Diabetes-resistenten B6.V-*Lep*^{ob/ob}-Maus lösen diese Bedingungen dagegen eine Steigerung der β -Zellproliferation aus.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-44 - Paradoxe Repolarisation pankreatischer Beta-Zellen während der Initiierung der Insulinsekretion

M. Willenborg¹, S. Denicke², H. Ghaly¹, K. Schumacher¹, U. Panten¹, I. Rustenbeck¹

¹TU Braunschweig, Pharmakologie und Toxikologie, Braunschweig, Germany, ²TU Braunschweig, Physikalische Chemie, Braunschweig, Germany

Fragestellung/Hintergrund: Es ist erwiesen, dass Nährstoffe wie Ketoisocapronsäure (KIC) oder Glucose in der Lage sind, die Insulinsekretion über eine reine Membrandepolarisation („Triggering“) hinaus zu steigern, wobei die Mechanismen dieser „Amplifikation“ bis jetzt unverstanden sind. Eine Möglichkeit, eine solche Amplifikation selektiv darzustellen, ist, die K_{ATP} Kanäle mit einer maximal K_{ATP} Kanal-hemmenden Dosis eines Sulfonylharnstoffs zu blockieren und dann den zu untersuchenden Nährstoff zuzufügen. Bei Untersuchungen zur amplifizierenden Wirkung von KIC und Glucose zeigte sich nach Nährstoffzugabe eine vollständige Repolarisation auf Ruhemembranpotentialwerte.

Methodik: Membranpotentiale wurden im whole cell als auch perforated patch Modus der Patch Clamp-Technik gemessen. Diese Experimente wurden an isolierten B-Zellen von NMRI-Mäusen als auch an B-Zellen in intakten Inseln im Gewebeschnitt durchgeführt. Die freie cytosolische Calciumkonzentration ($[Ca^{2+}]_i$) und die NAD(P)H-Konzentration wurden an einzeln umströmten kultivierten Inseln gemessen. Ebenfalls an einzeln umströmten Inseln wurde die Fluoreszenz-Lebensdauer von NAD(P)H mittels 2-Photonenmikroskopie bestimmt. Die Messung der Insulinsekretion erfolgte durch Batch-Perifusion von je 50 frisch isolierten NMRI-Maus Inseln.

Ergebnisse: Die Applikation von $2,7\mu M$ Glipizid zu einem Glucose-freien Medium führte zu einer hochgradigen Depolarisation pankreatischer B-Zellen (Plateau $-45mV$, Spikes $-24mV$). Sowohl die nachfolgende Zugabe von $30mM$ Glucose als auch $10mM$ KIC (jeweils maximal sekretorisch wirksame Konzentration) führten zu einer vollständigen Repolarisation der Plasmamembran. Diese setzte im Falle von Glucose 2,5 Minuten nach Zugabe ein und hielt 5,5 Minuten an. Die Zugabe von KIC führte nach 1,5 Minuten zur Repolarisation von 7,1 Minuten Dauer. In beiden Fällen kam es danach zum spontanen Wiedereinsetzen des vorherigen Depolarisationsmusters. In parallel durchgeführten Messungen der $[Ca^{2+}]_i$ führte die Zugabe der jeweiligen Nährstoffe entsprechend den Änderungen des Membranpotentials zu einem deutlichen Abfall der $[Ca^{2+}]_i$, welcher in Falle von KIC nur teilweise reversibel war. Interessanterweise wurde unter diesen Versuchsbedingungen durch KIC ein massiver Sekretionsanstieg ausgelöst, der nach 3 Minuten maximal (11-fach erhöht) war. Glucose zeigte in analogen Experimenten keine amplifizierende Sekretionssteigerung. Beide Nährstoffe waren unter diesen Versuchsbedingungen nach wie vor in der Lage, einen Anstieg der cytosolischen NAD(P)H zu bewirken, wobei die Fluoreszenzlebensdauer unverändert war, d.h. es sich um einen Konzentrationsanstieg handelt.

Schlussfolgerungen: Die Daten zeigen, dass unter bestimmten experimentellen Bedingungen eine stimulierte Insulinsekretion nicht zwingend an eine Membrandepolarisation und einen Anstieg der $[Ca^{2+}]_i$ gekoppelt ist. Umgekehrt führt im Falle von Glucose eine Depolarisation und Anstieg der $[Ca^{2+}]_i$ nicht zwangsläufig zu einer Insulinsekretion.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-45 - Erhöhte Spiegel von intaktem Proinsulin nach einer oralen Glukosebelastung sind unabhängig vom Diabetesstatus ein Indikator der progressiven β -Zelldysfunktion

A. Pfützner¹, P. Kann², M. Weber³, R. Stute⁴, T. Forst¹

¹IKFE - Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany, ²Universitätsklinik Marburg, Marburg, Germany, ³Johannes-Gutenberg Universität, Mainz, Germany, ⁴Laborpraxis Prof. Latza, St. Ingbert, Germany

Erhöhte Nüchternspiegel an intaktem Proinsulin sind ein hochspezifischer indirekter Indikator für eine klinisch relevante Insulinresistenz sowie ein direkter Biomarker für die progressive β -Zelldysfunktion. Ziel dieser Pilot-Untersuchung war die Untersuchung der Bedeutung von Intaktem Proinsulin als funktioneller Indikator der drohenden β -Zellerschöpfung im Glukosetoleranztest.

In diese Untersuchung wurden 11 gesunde Personen (7 Frauen, Alter: 59 \pm 20 J.), 10 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (6 Frauen, 62 \pm 10 J.) und 10 Patienten mit manifestem Typ 2 Diabetes (5 Frauen, 53 \pm 11 J.) eingeschlossen. Mit ihnen wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt, bei dem neben den Blutzuckerwerten zu den Zeitpunkten 0, 1h und 2h auch die Konzentrationen von intaktem Proinsulin mittels ELISA (TecoMedical, Sissach, CH) bestimmt wurden.

Bei den gesunden Personen zeigten sich erwartungsgemäß keine größeren Veränderungen der Blutzuckerwerte und der Spiegel von intaktem Proinsulin (0h/1h/2h: Glukose: 94 \pm 8 mg/dL / 140 \pm 29 mg/dL / 90 \pm 24 mg/dL; intakt Proinsulin: 3 \pm 2 pmol/L / 10 \pm 7 pmol/L / 10 \pm 5 pmol/L). Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (Glukose: 102 \pm 9 mg/dL / 158 \pm 57 mg/dL / 149 \pm 34 mg/dL, intakt Proinsulin: 7 \pm 4 pmol/L / 23 \pm 8 pmol/L / 28 \pm 6 pmol/L) und die Diabetespatienten (Glukose: 121 \pm 20 mg/dL / 230 \pm 51 mg/dL / 213 \pm 34 mg/dL; intakt Proinsulin: 7 \pm 7 pmol/L / 26 \pm 9 pmol/L / 27 \pm 10 pmol/L) zeigten bei unterschiedlichen Glukosewerten eine vergleichbare Erhöhung der intakt Proinsulinspiegel nach einer und nach zwei Stunden im oralen Glukosetoleranztest.

Unsere Ergebnisse deuten daraufhin, dass eine Erhöhung der intakten Proinsulinspiegel während der Glukosebelastung als funktioneller Biomarker auf eine Erschöpfung der β -Zellen hinweist. Als funktioneller Parameter wäre dieser Biomarker daher geeignet die weitere Erschöpfung der β -Zellen anzuzeigen. Im Falle von Patienten mit normalen Blutzuckerwerten bzw. mit gestörter Glukosetoleranz könnte der Parameter daher bei Werten > 20 pmol/L sogar theoretisch geeignet sein, die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus vorherzusagen. Dies muss nun in weiteren Studien untersucht werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 5 - Insulinsekretion, Beta-Zelle

P-46 - Die Bedeutung von Peroxiredoxin 4 für die Resistenz von insulinproduzierenden Zellen gegenüber zytokin-vermittelter Toxizität

L. Mehmeti¹, S. Lortz¹, S. Lenzen¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Biochemie, Hannover, Germany

Fragestellung: Reaktive Sauerstoffspezies spielen in der Pathogenese der β -Zellzerstörung eine entscheidende Rolle. Diese zellschädigenden Verbindungen können in Mitochondrien, Peroxisomen, im Zytosol und im Endoplasmatischen Retikulum (ER) generiert werden. Während der oxidativen Proteinfaltung wird durch das FAD-abhängige Enzym ER-Oxidoreductin-1 (ERO-1) Wasserstoffperoxid (H_2O_2) als Nebenprodukt gebildet. Es wird postuliert, dass pro Disulfidbrückenbildung ein Molekül H_2O_2 entsteht. In frühen Studien konnte in insulinproduzierenden Zellen, die das H_2O_2 -sensitive HyPer Protein spezifisch im ER exprimieren, eine signifikant höhere HyPer-Fluoreszenzratio als in anderen Organellen beobachtet werden. Daher war das Ziel dieser Studie, das ER-spezifische Peroxiredoxin 4 (PRDX4) stabil in insulinproduzierenden Zellen zu überexprimieren und den Einfluss auf die H_2O_2 Bildung und Zellvitalität zu untersuchen.

Methodik: PRDX4 wurde in insulinproduzierenden Zellen stabil überexprimiert. Die PRDX4 Überexpression wurde durch *Western-Blot*-Analyse bestimmt. Zudem wurde die intrazelluläre Lokalisation von PRDX4 fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen. Der Einfluss der PRDX4 Überexpression auf die Zellvitalität wurde mit Hilfe des MTT-Vitalitätstests vor und nach Exposition mit IL-1 β allein oder mit einem Zytokinmix (IL-1 β , TNF- α und IFN- γ) erfasst. Die H_2O_2 -Konzentration wurde durch Veränderung der Fluoreszenzratio des HyPer Proteins im ER (ER-HyPer) fluorimetrisch bestimmt.

Ergebnisse: In stabil transfizierten insulinproduzierenden Zellen konnte mittels eines spezifischen Antikörpers gegen PRDX4 eine deutliche Steigerung der Proteinexpression im Vergleich zu den Kontrollzellen detektiert werden. Die Immunfluoreszenzanalysen an PRDX4 überexprimierenden Zellen zeigten eine Kolo-kalisation von PRDX4 mit dem ER-spezifischen Marker Protein-Disulfid-Isomerase. Eine 72stündige Zytokinexposition führte in Kontrollzellen zu einer signifikanten Abnahme der Zellvitalität, während die PRDX4 überexprimierenden Zellen eine deutlich erhöhte Restvitalität aufwiesen. Die Überexpression der ER-spezifischen und H_2O_2 -detoxifizierenden PRDX4 in ER-HyPer exprimierenden Zellen hatte keinen Einfluss auf die Fluoreszenzratio von HyPer im ER. Sowohl die ER-HyPer- als auch die co-transfizierten Zellen wiesen eine vergleichbar hohe basale H_2O_2 -Konzentration auf.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass PRDX4 ausschließlich im ER vorkommt. Die Überexpression von PRDX4 in insulinproduzierenden Zellen führte zu einem Schutz gegenüber β -zelltoxischen Zytokinen. Trotz gesteigerter Expression von PRDX4 konnte keine Veränderung der Fluoreszenzratio des ER-HyPer-Proteins erreicht werden, was darauf hindeutet, dass HyPer im ER offenbar durch das oxidative Milieu unabhängig von H_2O_2 oxidiert wird. Somit ist HyPer ungeeignet für die Quantifizierung der H_2O_2 Produktion im ER.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 6 - Makrovaskuläre Komplikationen und deren Risikofaktoren

P-47 - Kardiovaskuläre Komplikationen in einem Heidelberger Diabetikerkollektiv im Vergleich mit den großen Interventionsstudien

L. Platten¹, F. Kulozik¹, J. Lorenzo Bermejo², C. Hasslacher¹

¹Diabetesinstitut Heidelberg, c/o St. Josefskrankenhaus, Heidelberg, Germany, ²Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Biometrie und Informatik, Heidelberg, Germany

Einleitung: Eine Risikoreduktion der kardiovaskulären Komplikationen wird nicht allein durch die BZ-Senkung sondern durch einen multifaktoriellen Ansatz erreicht. Dieser besteht neben der Diabetestherapie (ohne Inkaufnahme von Hypoglykämien) aus einer konsequenten Hochdrucktherapie, Cholesterinsenkung, Sekundärprophylaxe mit ASS, sowie Lifestyle-Modifikationen. In einer unizentrischen Beobachtungsstudie an einem größeren Kollektiv von Typ1- und Typ2-Diabetikern des Heidelberger Raumes über 5 Jahre untersuchten wir die Umsetzung dieser Therapierichtlinien, sowie den aktuellen Verlauf hinsichtlich des Auftretens von makrovaskulären Komplikationen.

Methodik: 623 ambulante Patienten mit Diabetes (161 Typ 1, 462 Typ 2-D.m.) wurden über 5 Jahre (Median 3,9 Jahre) hinsichtlich des Auftretens von diabetestypischen Komplikationen in regelmäßigen Abständen untersucht und das Auftreten primärer Endpunkte (KHK, zerebrovaskulärer Insult, periphere AVK, Tod) und sek. Endpunkte (pos. Angiogramm, Carotisstenose, Abfall Knöchel/Arm-Index etc.) festgehalten. Folg. Parameter wurden festgehalten: HbA1c, Lipide, Blutdruck, Blutbild sowie die laufende Therapie.

Ergebnisse: Die Behandlungsqualität zeigte bei Studienbeginn bzw. Studienende folgende Werte (angegeben werden Mittelwert (\pm SD): HbA1c 7,62 (\pm 1,4) % bzw. 7,51 (\pm 1,2) %, Blutdruck 141/80 (\pm 20/ \pm 19) mmHg bzw. 139/75 (\pm 19/ \pm 11) mmHg, LDL-Cholesterin 116 (\pm 34) mg/dl bzw. 109 (\pm 32) mg/dl und HDL-Cholesterin 51 (\pm 17) mg/dl bzw. 54 (\pm 18) mg/dl. Während der Beobachtungszeit wurden folgende primäre Endpunkte erreicht: kardial 6,3% (Typ1 3,7%, Typ2 7,1%), cerebral 3,5% (Typ1 2,5%, Typ2 3,9%), angiologisch 5,1% (Typ1 3,1%, Typ2 5,8%), 2,2% der Patienten verstarben im Studienverlauf (Typ1 1,9%, Typ2 2,4%)

Schlussfolgerung: Verglichen mit großen Interventionsstudien (z.B. ADVANCE) war die Behandlungsqualität vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Kardiovaskuläre Endpunkte traten aber seltener auf als in der Interventionsgruppe. Am ehesten spielen unterschiedliche Definitionen der Endpunkte und unterschiedliche Zusammensetzungen der untersuchten Patientenkollektive eine Rolle.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 6 - Makrosvaskuläre Komplikationen und deren Risikofaktoren

P-48 - Könnten Matrix-Metalloproteasen in das kardiovaskulären Risiko von Patienten mit diabetischer Nephropathie involviert sein?

G. Pesau¹, F. Obendorf¹, R. Kaltenboeck¹, A. Wressneger¹, C. Hoebaus¹, G. Scherthner², R. Koppensteiner¹, G.-H. Scherthner¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien, Austria, ²Krankenanstalt Rudolfstiftung, Medizin I, Wien, Austria

Diabetische Nephropathie (DN) ist eine schwere Lebenszeit und -qualität verschlechternde Komplikation bei Diabetes. Die Mehrheit der DN-Patienten verstirbt an koronarer Herzkrankheit (KHK). Die Verbindungen zwischen DN und KHK sind nicht klar und ein chronisches Nierenversagen (CKD) scheint gemeinsam mit Albuminurie (ALB) kausal zu sein. Matrix-Metalloproteasen (MMP) sind in der Entstehung des Herzinfarktes sowohl in Tier in vivo als auch in vitro Studien involviert. Wir vermuteten, dass MMPs in Patienten mit ALB und/oder CKD erhöht sind.

Es wurden 129 Patienten eingeschlossen: 34 weiblich, Alter 70,6±8,9, Diabetesdauer: 13,5±10,4, und HbA1c: 6,7±1,1 rel. 50 Patienten (KO) hatten weder CKD (estimated glomerular filtration rate, eGFR < 60 ml/min/1,7m²), noch ALB (Albuminurie ≥30mg/g), 28 hatten ALB, 31 CKD und 20 ALB und CKD (ALB+CKD). MMP-7 wurde mittels „multiplex bead array“ gemessen, MMP-10 und Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) mittels ELISA. Ein Quotient aus MMP-7 sowie MMP-10 und TIMP-1 wurde errechnet. An statistischen Verfahren wurden Student's T-test, ANOVA und Regression angewendet. Wir berichten erstmalig, dass MMP-7/TIMP-1 (p=0,017), MMP-10/TIMP-1 (p=0,003), MMP-7 (p=0,0001) und MMP-10 (p=0,007) sich zwischen Patienten ohne (KO) und mit DN (= ALB, CKD, ALB+CKD) unterschieden, TIMP-1 allerdings unverändert war (p=0,896). Außerdem zeigten MMP-7/TIMP-1 (p=0,015), MMP-10/TIMP-1 (p=0,013), MMP-7 (p< 0,001) und MMP-10 (p=0,022) einen schrittweisen Anstieg von KO über ALB und CKD zu ALB+CKD. MMP-7/TIMP-1 (Beta=-0,306, p=,001), MMP-10/TIMP-1 (Beta=-0,333, p< 0,001), MMP-7 (Beta=-0,378, p< 0,001) und MMP-10 (Beta=-0,318, p< 0,001) standen bei allen Patienten in Zusammenhang mit der eGFR.

MMP-7 und MMP-10 wiesen einen schrittweisen Anstieg von KO zu ALB-CKD auf. TIMP-1 stieg nicht an, wodurch es zu einem kräftigen Anstieges der Funktions-Paare, MMP-7/TIMP-1 und MMP-10/TIMP-1 kam. Wir vermuten, dass eine Erhöhung der MMPs in ALB/CKD ohne kompensatorischen Anstieg ihres natürlichen Inhibitors, TIMP-1, zum erhöhten kardiovaskulären Ereignis- als auch Absterberisiko von Patienten mit Diabetischer Nephropathie beitragen könnte.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 6 - Makrosvaskuläre Komplikationen und deren Risikofaktoren

P-49 - Lipoprotein (a) und Majoramputationen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) und diabetischem Fuß

U. Dietrich¹, M. Weck²

¹Klinik Bavaria Kreischa, Diabetologie, Kreischa, Germany, ²Weißeritztal-Kliniken Freital-Dippoldiswalde GmbH, Diabetologie, Freital, Germany

Fragestellung: Im Rahmen der Rehabilitation von Patienten nach Major-Amputationen (MA) infolge paVK und/oder diabetischem Fuß (DFS) war aufgefallen, dass oftmals im Vorfeld keine Risikofaktoren (RF) diagnostiziert worden waren. Wir haben deshalb routinemäßig bei allen konsekutiv aufgenommenen MA das Lp (a) neben den Standard-RF bestimmt mit der Frage, ob Lp (a) bei diesen Patienten als RF für MA in Frage kommen könnte.

Methodik: Bei allen konsekutiv in die Reha-Klinik aufgenommenen Patienten mit MA zwischen dem 01.07.2009 und dem 01.07.2011 wurde Lp (a) nach der immunoturbidometrischen Methode (Technoclon, Wien, A) routinemäßig bestimmt. Parallel dazu erfolgte die Analyse der Standard-RF (Blutdruck, Lipide, Rauchen, Diabetes, KHK, paVK).

Ergebnisse: 128 MA wurden analysiert.

Folgende Basisdaten wurden erhoben:

Alter $63,1 \pm 24,9$ Jahre, Geschlecht 109/ 19 (m/w), BMI $25,8 \pm 14,9$ kg/m².

Der mittlere Blutdruck betrug $131 \pm 64/ 71 \pm 36$ mmHg; Chol $5,12 \pm 10,8$ mmol/l;

HDL-Chol $1,19 \pm 1,12$ mmol/l; Triglyzeride $1,89 \pm 5,38$ mmol/l; 60,9 % der MA waren Raucher;

66,4 % hatten einen Diabetes mellitus Typ 2; 31 % wiesen eine KHK auf und in 72,6 % war eine paVK bekannt.

Bei keinem der MA war das Lp (a) als RF bestimmt worden.

35 MA (27,3 %) hatten in der Reha-Klinik ein Lp (a) > 600 mg/l (1283 ± 1465 mg/l).

17 MA (13,3 %) hatten ein Lp (a) zwischen 250 und 600mg/l (358 ± 226 mg/l) und bei 76 MA (59,4 %) war das Lp (a) ≤ 250 mg/l (114 ± 133 mg/l).

Schlussfolgerung: Dieser außerordentlich hohe Anteil von MA mit Lp (a)-Werten > 600 mg/l, der prinzipiell eine Indikation zur Lipidapherese wäre, ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Lp (a) muss stärker als RF für massive paVK in das Bewusstsein der Ärzte gerückt werden. Vor der Indikationsstellung für eine MA sollte Lp (a) regelhaft bestimmt werden, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 6 - Makrosvaskuläre Komplikationen und deren Risikofaktoren

P-50 - Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor im Rahmen des Metabolischen Syndroms.

J. Hanschke¹, J. Haas¹, B. Knebel², T. Stein³, J. Kotzka², D. Muller-Wieland¹

¹Institut für Diabetes-Forschung, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Asklepios Klinik St. Georg, Asklepios Campus Hamburg, Fakultät für Medizin der Semmelweis-Universität, Hamburg, Germany, ²Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetes Forschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany, ³Diagnostik Zentrum Fleetinsel, Hamburg, Germany

Fragestellung: Neben den klassischen Prädiktoren stellt das Lipoprotein Lp(a) additiv zum LDL-Cholesterin ein unabhängiger Risikofaktor für die KHK, den Myokardinfarkt und den apoplektischen Insult dar. Interaktionen zwischen weiteren Risikofaktoren, insbesondere mit denen des Metabolischen Syndroms, sind bis dato nicht untersucht worden.

Methodik: Die klinischen Daten von mehr als 2803 gesunden, männlichen, höheren Angestellten im Alter von 30 bis 60 Jahren, die sich einem Vorsorgeprogramm unterzogen hatten, wurden in dieser Studie ausgewertet. Für die dabei erhobenen Daten zu BMI, Blutdruck, Nüchtern BZ, HDL- und Triglyzeridwerten erfolgte eine Korrelationsbetrachtung mit dem durch Nephelometrie bestimmten Plasma Lp(a). Sowohl die Bedeutung einzelner Kriterien des Metabolischen Syndroms, als auch ihr individuelles Clustering wurde auf statistische Signifikanz getestet.

Ergebnisse: Im untersuchten Studienkollektiv wurde eine durchschnittliche Lp(a)-Plasmakonzentration von $18,8 \pm 23$ mg/dl mit deutlich linksschiefer Verteilung erfasst. Die durchschnittliche Anzahl vorliegender Risikofaktoren (1,25) stellte sich unabhängig für hohe und niedrige Lp(a)-Werte (Gruppengrenze $<$ bzw. ≥ 30 mg/dl) dar. Für die Prävalenz des Metabolischen Syndroms (7,5% entsprechend den Befundkriterien der IDF) besteht ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit des Lp(a)-Levels. Hingegen konnte bei der separaten Betrachtung der einzelnen Risikokomponenten eine Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und Lp(a) detektiert werden.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Lp(a) nicht im Zusammenhang mit dem Metabolischen Syndrom steht. Dies unterstützt die Annahme, dass es sich bei Lp(a) um einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen handelt. Die Ausprägung erhöhter diastolischer Blutdruckwerte bei hohen Lp(a)-Spiegeln gibt jedoch im Hinblick auf mögliche diagnostische und therapeutische Facetten einen neuen und interessanten Ansatz der weiter verifiziert werden sollte.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 6 - Makrosvaskuläre Komplikationen und deren Risikofaktoren

P-51 - Beziehungen zwischen Schweregrad des diabetischen Fußes (DFS), Ausmaß der Perfusionsstörung, Wundheilung, Risiko für Majoramputationen und Mortalität bei 678 Patienten mit DFS.

A. Brechow¹, M. Weck¹

¹Weisseritztal-Kliniken Freital, Diabetologie, Freital, Germany

Fragestellung: An Hand der Daten des Modellprojektes „Integrative Versorgung von Patienten mit Diabetischem Fuß“ soll der Einfluss der Perfusion auf Outcome-Parameter (Wundheilung, Amputationen, Mortalität) des diabetischen Fußsyndroms (DFS) geprüft werden.

Methodik: 678 AOK-Versicherte mit DFS wurden zwischen 2000 und 2007 in ein Projekt der integrativen DFS-Versorgung eingebunden.

Alter 66,3 ±11,0 Jahre; BMI 29,6 ± 5,8 kg/m²; HbA_{1C} 7,9 ±3,1 %; Diabetesdauer 15,8 ±10,2 Jahre. Die Patienten wurden nach dem Wagner-Armstrong-Schema (WAS) klassifiziert und über 2 Jahre nachkontrolliert. Die Graduierung der pAVK erfolgte nach dem ABI (ankle-brachial-index) und dem Flussspektrum der Dopplerkurve. Ungestörte Perfusion (UP: 0,9 < ABI < 1,3), eingeschränkte, kompensierte Perfusion (KP: 0,5 < ABI < 0,9), eingeschränkte, dekompensierte Perfusion (DP: ABI < 0,5), Mediasklerose (MS: ABI > 1,3)

Ergebnisse: 6,3 % hatten eine UP, 41,2 % eine KP, 21,1 % eine DP und 30,4 % eine MS. Initial waren 10,9 % im WAS 1 A - D; 37 % im WAS 2 B - D; 41,6 % im WAS 3 B - D und 9,7 % im WAS 4 B - D.

Bei Entlassung waren DF bei 44,2% der UP abgeheilt; 26,5% der KP; 12,0% der DP und 22,8% der MS.

In den WAS 1 A-D waren bei Entlassung 48,9 % der UP; 51,3 % der KP; 45,4% der DP und 53,4% der MS.

Die Rate an Majoramputationen (MA) war mit 4,7 % außerordentlich gering. MA wurden in 0% bei UP, 15,6 % bei KP; 59,4 % bei DP und 25 % bei MS durchgeführt. In der logistischen Regression mit den Variablen Alter, HbA_{1C}, DP und MS war nur die DP ein signifikanter Risikofaktor für MA (OR 7,70; CI 2,78 - 21,32; p < 0,001). 93,8 % aller MA wurden im WAS D ausgeführt, 0 MA in den WAS A und B.

Die 2-Jahres-Mortalität war bei DP mit 28,4 % am höchsten, gefolgt von KP (24,0 %); MS (15,6 %) und UP (4,9 %). In der logistischen Regression mit den Variablen Alter, HbA_{1C}, DP und MS waren Alter (OR 4,74; CI 1,09 - 20,63; p < 0,05) und DP (OR 4,95; CI 1,10 - 22,14; p < 0,05) signifikante Risikofaktoren für Mortalität.

Schlussfolgerung: Die Perfusion hat signifikante Einflüsse auf das Outcome des DFS hinsichtlich Wundheilung, MA und Mortalität. Im Rahmen des Projekts zur integrierten DFS-Versorgung war die DP der wichtigste Risikofaktor für verzögerte Wundheilung, MA und Mortalität. Zentren für DFS müssen somit eine qualifizierte interventionelle Angiologie und Gefäßchirurgie vorweisen, die auch jederzeit erreichbar sein sollten.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 6 - Makrosvaskuläre Komplikationen und deren Risikofaktoren

P-52 - Definition der Adipositas bei 91251 Erwachsenen mit DM-Typ 2: Feste WHO-Kriterien oder alters- und geschlechtsspezifische BMI-Klassifizierung anhand der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) zur Prädiktion des kardiovaskulären Risikos?

N. Scheuing¹, E. Molz¹, C. Bayer², F. Best³, W. Kerner⁴, T. Lenk⁵, M. Pfeifer⁶, D. Rühl⁷, M. Schütt⁸, E. Siegel⁹, A. Zeyfang¹⁰, S. Zimny¹¹, R.W. Holl¹, für das DPV-Register und das Kompetenznetz Diabetes mellitus, unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung

¹Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany, ²Klinikum Rosenheim, Innere Medizin, Rosenheim, Germany, ³Diabetes-Praxis Dr. Best, Essen, Germany, ⁴Klinik für Stoffwechsel und Diabetes Karlsruhg, Innere Medizin, Karlsruhg, Germany, ⁵Curschmann Klinik Dr. Guth, Timmendorfer Strand, Germany, ⁶Klinik Tettngang, Diabeteszentrum, Tettngang, Germany, ⁷Ev. Krankenhaus Mittelhessen, Innere Medizin I und Diabetologie, Gießen, Germany, ⁸Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Germany, ⁹St. Vincenz Krankenhaus, Innere Medizin, Limburg, Germany, ¹⁰Agaplesion Bethesda Krankenhaus Stuttgart, Stuttgart, Germany, ¹¹Medizinisches Zentrum Schwerin, Innere Medizin, Schwerin, Germany

Fragestellung: In der Medizin wird bei der Angabe von Referenzwerten oftmals zwischen Altersgruppen und Geschlechtern differenziert. Adipositas wird jedoch weltweit für Männer und Frauen gemäß WHO-Kriterien über einen einheitlichen BMI-Grenzwert definiert. Wäre zur Prädiktion des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen mit DM-Typ 2 eine alters- und geschlechtsadjustierte Beurteilung des BMI besser geeignet?

Methodik: In 170 Zentren der DPV-Initiative werden bei 91251 Erwachsenen mit DM-Typ 2, die bis 09/11 anonym registriert sind, Blutdruck, HDL, Triglyceride und BMI gemessen. Adipositas wird nach WHO definiert als BMI \geq 30kg/m². Zur alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Beurteilung werden Perzentilkurven herangezogen, welche auf Datenbasis der NVS II erstellt wurden (BMI-SDS; Hemmelmann et al., DMW 2010;135:848). Sie spiegeln die BMI-Verteilung von 13207 Männern und Frauen zwischen 18 und 80 Jahren in der deutschen Normalbevölkerung wider. Die statistische Auswertung mit SAS 9.2 erfolgt über lineare Regressionsmodelle, adjustiert für Alter bei Diabetesbeginn, Geschlecht und Diabetesdauer.

Ergebnisse: Gemäß WHO sind 35,6% der DM-Typ 2 Patienten übergewichtig und 47,5% adipös. Letzteres entspricht bei Betrachtung der alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilkurven der 71,4 Perzentile. Der größte Unterschied zwischen beiden Kriterien findet sich bei jungen Frauen im Alter von 18-39 Jahren (BMI-WHO: 72,6%; BMI-SDS: 89,4%). Nach beiden Kriterien sind junge Frauen (18-39 Jahre) mit DM-Typ 2 häufiger adipös als Männer derselben Altersgruppe (BMI-WHO: 72,6% vs. 65,4%; BMI-SDS: 89,4% vs. 78,8%). Bei der größten Altersgruppe (n=54620), den 60-79-Jährigen, ist der Unterschied dagegen nur gering (BMI-WHO vs. BMI-SDS: Frauen: 50,9% vs. 48,5%; Männer: 42,1% vs. 40,4%). Entsprechend der glockenförmig verlaufenden Perzentilkurve nimmt der Unterschied zwischen beiden Kriterien in der ältesten, weiblichen Altersgruppe (\geq 80 Jahre) wieder zu (25,7% vs. 20,0%). Auch in dieser Altersgruppe gilt, dass nach beiden Kriterien mehr Frauen als Männer adipös sind (BMI-WHO: 25,7% vs. 19,4%; BMI-SDS: 20,0% vs. 18,0%). Die Beziehung von BMI bzw. BMI-SDS zu den kardiovaskulären Risikofaktoren HDL, Triglyceride und Blutdruck war nahezu identisch (Korrelation mit BMI vs. Korrelation mit BMI-SDS: syst. Blutdruck: 0,14 vs. 0,13; dias. Blutdruck: 0,12 vs. 0,12; HDL: 0,09 vs. 0,09; Triglyceride: 0,11 vs. 0,13).

Schlussfolgerungen: Lediglich 16,9% der DM-Typ 2 Patienten (\geq 18 Jahre) sind gemäß WHO-Kriterien normalgewichtig. Für die meisten Erwachsenen dieses Patientenkollektivs hat eine alters- und geschlechtsspezifische Definition der Adipositas keinen erkennbaren Zusatznutzen. Zur Prädiktion des kardiovaskulären Risikos bei DM-Typ 2 kann daher weiterhin die BMI-Klassifizierung nach WHO herangezogen werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 6 - Makrosvaskuläre Komplikationen und deren Risikofaktoren

P-53 - Blutdruckwerte bei 35943 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes aus dem DPV-Register: amerikanische, europäische oder deutsche Referenzwerte für die Hypertonieklassifikation?

M. Flechtner-Mors¹, M.H. Borkenstein², A.G. Dost³, E. Molz¹, H. Neuhauser⁴, K.O. Schwab⁵, R. Stachow⁶, C. Steigleder-Schweiger⁷, R.W. Holl¹

¹Universität Ulm, Ulm, Germany, ²Medizinische Universität Graz, Graz, Austria, ³Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany, ⁴Robert Koch-Institut, Berlin, Germany, ⁵Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany, ⁶Fachklinik Sylt, Westerland, Germany, ⁷Landeskliniken Salzburg, Salzburg, Germany

Fragestellung: Hypertonie im Kindesalter ist ein Risiko für Nephropatie, Herzinfarkt, Schlaganfall und vorzeitige Sterblichkeit. Bei Werten über der 95. Perzentile einer Referenzpopulation liegt eine Hypertonie vor, die 90-95. Perzentile definiert die Prähypertonie. Wie hoch ist die Prävalenz von erhöhten Blutdruckwerten bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes bei Zugrundelegung unterschiedlicher Referenzpopulationen?

Methodik: Bei 35943 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes aus 305 spezialisierten Therapiezentren in Deutschland und Österreich, erfasst im DPV-Register, wurde der Blutdruck gemessen. Die Prävalenz erhöhter Blutdruckwerte wurde basierend auf folgenden Empfehlungen berechnet: USA 1987 (Second Task Force) (1), Europäische Gesellschaft für Hypertonie (ESH) de Man 1991 (2), USA Fourth Report 2004/ESH 2009 (3). Diese Referenzpopulationen haben übergewichtige und adipöse Kinder nicht ausgeschlossen. Weiterhin wurde die Prävalenz nach Perzentilen nicht übergewichtiger Kinder der KiGGS-Studie berechnet (4). KiGGS ist eine vom Robert Koch-Institut durchgeführte bundesweite Studie zur Erfassung des Gesundheitszustandes von Kindern und Jugendlichen in Deutschland aus den Jahren 2003-2006.

Ergebnisse: In der DPV-Datenbank sind kumulativ 50167 Kinder und Jugendliche mit Typ-1 Diabetes im Alter von 3-18 Jahren aufgenommen. Bei 35943 Patienten wurde der Blutdruck gemessen und der BMI-SDS mit $0,2 \pm 1,0$ (alters- und geschlechtsspezifisch nach AGA) (5) bestimmt. Die mittlere Diabetesdauer war 1,4 Jahre (range 0,0-17,6 Jahre). Der systolische Blutdruck betrug $110,9 \pm 12,9$ mmHg, der diastolische Blutdruck lag bei $65,8 \pm 9,6$ mmHg. Die Berechnung der Hypertonieprävalenz ergab nach Second Task Force 14 %, ESH de Man 19%, ESH Fourth Report 22% und nach KiGGS 28%. Prähypertonie lag nach Second Task Force zusätzlich bei 35% vor, ESH de Man 28%, ESH Fourth Report 26% und bei KiGGS 24%.

Schlussfolgerung: In der untersuchten Population ist die Prävalenz der Hypertonie höher, wenn als Normalkollektiv eine aktuelle, deutsche, nicht-übergewichtige Referenzpopulation gewählt wird (KiGGS). Die Prävalenz ist dagegen niedriger, wenn ältere, internationale Referenzpopulationen verwendet werden, die übergewichtige Kinder einschließen. Die Wahl der Referenz hat erhebliche Konsequenzen für Risikostratifizierung und Therapieentscheidungen.

Literatur:

- 1- American Academy of Pediatrics, Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987;79:1-25J
- 2- de Man SA et al. *J Hypertens* 1991;9:109-114
- 3- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576
- 4- Neuhauser HK et al. *Pediatrics* 2011;127(4):1-11
- 5- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindesalter <http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de>

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 6 - Makrosvaskuläre Komplikationen und deren Risikofaktoren

P-54 - Mädchen und Knaben mit Typ 1 Diabetes mellitus unterscheiden sich in Bezug auf zugrundeliegender Pathomechanismen und Anfälligkeit für Atherosklerose

K. Nagl¹, E. Schober², B. Rami², A. Willfort-Ehringer¹, M. Fritsch², G. Schernthaner³, G.-H. Schernthaner¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien, Austria, ²Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Austria, ³Krankenanstalt Rudolfstiftung, Medizin I, Wien, Austria

Kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) sind die Haupttodesursache bei jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes (T1D). Das KVE-Risiko der Männer ist dreifach höher als das der Frauen. Diabetes erhöht dieses Risiko stark in beiden Geschlechtern, allerdings stärker in Frauen, und führt zur Annäherung des absoluten Risikos beider Geschlechter. Die nicht-invasive Ultraschallmessung der Intima media Dicke (cIMT) ist eine geeignete Methode das Atheroskleroserisiko bei Kindern mit T1D zu bestimmen. Diese Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob cIMT bereits bei Kindern und Jugendlichen mit T1D geschlechtsabhängige Unterschiede aufweist und inwiefern zugrundeliegende Pathomechanismen differieren. In 66 (32 m) Kindern und Jugendlichen (Alter $15,5 \pm 2,3$ Jahre) mit T1D wurde cIMT mittels Duplex-Sonographie gemessen. Aus 24 c-IMT-Messungen (12 auf der linken sowie der rechten Arteria carotis communis) pro Patient wurden gemittelt und mit klinischen Parametern korreliert. Mittels Student's T-Test wurden geschlechtsspezifische Unterschiede bestimmt. Multivariate Regressionen für cIMT wurden für klinische Parameter die einen signifikanten Geschlechtsunterschied aufwiesen (Model 1), sowie für Parameter die mit cIMT korrelierten (Model 2) erstellt. Folgende klinische Parameter wiesen geschlechtsspezifische Unterschiede auf ($p < 0,05$): HbA1c, mittlerer Blutzucker (MBG), Serum-Kreatinin; und ($p < 0,1$): Körpergröße, Body mass index (BMI), Cholesterin und C-reaktives Protein. Nach Altersadjustierung zeigten Mädchen geringere cIMT (mm) ($0,29 \pm 0,05$) als Knaben ($0,32 \pm 0,06$) ($t=3,502$; $p=0,001$). Auch die klinischen Parameter die mit cIMT korrelierten waren geschlechtsspezifisch unterschiedlich. Während cIMT der Mädchen mit BMI ($r=0,441$; $p=0,009$), Insulintagesdosis ($r=-0,346$; $p=0,045$) und HbA1c ($r=0,437$; $p=0,010$) korrelierte; korrelierte cIMT bei Knaben mit der T1D-Dauer ($r=0,304$; $p < 0,1$). Das Geschlecht der Patienten zeigte sich als einziger signifikanter unabhängiger Einflusswert auf cIMT (Beta= $0,479$; $p < 0,001$) (M1). In einer Stepwise-Backward-Regressionsanalyse (M2) erklärten das Geschlecht der Patienten, Alters- und Geschlechts-angepasster BMI und T1D-Dauer zusammen $>37\%$ der Varianz von cIMT. Mädchen hatten niedrigere cIMT als Knaben. Überdies korrelierte cIMT bei Mädchen mit Gewicht und Diabetes bezogenen Parametern aber nicht bei Knaben. Unsere Pilotstudie zeigt, dass eine unterschiedliche Atheroskleroseneigung von Knaben und Mädchen mit T1D bereits nach kurzer Diabetesdauer existiert. Wir schließen aus unseren Ergebnissen, dass die Durchführung einer großen klinische Beobachtungsstudie inklusive einer Erfassung des Hormonstatus der Jugendlichen angezeigt ist, da es schon in früherster Jugend starke geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entstehung von Atherosklerose bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus zu geben scheint.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-55 - Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetespatienten mit DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen in primärärztlichen Praxen in Deutschland und UK: Retrospektive Datenbankanalyse

K. Kostev¹, D. Schröder-Bernhardi¹, J.-B. Grünberger², G. Bader², M. Dworak², W. Rathmann³, G. Giani³

¹IMS Health, Frankfurt/Main, Germany, ²Novartis Pharma, Basel / Nürnberg, Germany, ³Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Es gibt Hinweise, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes die Sulfonylharnstoffe (SH) bekommen, eine ungünstigere kardiovaskuläre Prognose haben. In Meta-Analysen klinischer Studien mit DPP-4-Inhibitoren (DPP-4) wurden kardiovaskuläre Ereignisse tendenziell seltener beobachtet, auch im Vergleich mit SH. Bisher gibt es keine Daten zur Inzidenz von makro- und mikrovaskulären Ereignissen bei primärärztlich behandelten Typ-2-Diabetespatienten mit DPP-4 und SH.

Methodik: Daten von 12.856 DPP-4-Patienten und 12.856 SH-Patienten aus allgemeinmedizinischen Praxen (n=1.201 Ärzte) in Deutschland (Disease Analyzer Datenbank; 04/2007 bis 07/2010) wurden nach Matching für Alter (67 ± 11 Jahre) und Geschlecht (Männer: 58%) retrospektiv analysiert. Hazard Ratios (HR; Cox Regression) für makro- und mikrovaskuläre Endpunkte (Follow-up: 2 Jahre) wurden für Praxistyp (Diabetologe), Praxisregion, Versicherungsstatus (privat), antidiabetische Co-Medikation, Hypertonie, Hyperlipidämie, Hypoglykämien und dem Charlson Komorbiditätsscore adjustiert. In Praxen aus UK wurden Daten von 796 DPP-4 und 796 SH-Patienten analog ausgewertet.

Ergebnisse: Das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse war bei Patienten die mit DPP-4 behandelt wurden insgesamt um 25% geringer als bei SH-Behandelten ($p < 0,001$). Es fand sich ein vermindertes Risiko für koronare Herzkrankheit (HR, 95%KI: 0,75; 0,67-0,84), inzidenten Apoplex/TIA (0,56; 0,47-0,68) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (0,73; 0,64-0,84). Es zeigte sich ebenfalls ein Trend für ein erniedrigtes Risiko (0,83; 0,69-1,01) für das Auftreten von Myokardinfarkten. In Subgruppenanalysen (nur GKV-Versicherte) blieben diese Ergebnisse unverändert. In UK fand sich ein ähnlicher Trend für makrovaskuläre Ereignisse, der aufgrund der geringen Fallzahl allerdings nicht signifikant war (0,77; 0,54-1,10). Ein Zusammenhang mit mikrovaskulären Komplikationen zeigte sich nicht. Dokumentierte Hypoglykämien waren signifikant mit dem Risiko für makrovaskuläre Komplikationen assoziiert (HR;95%KI: 1,6; 1,1-2,2).

Schlussfolgerungen: Diese retrospektive Datenbankanalyse zeigt, dass die Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren ist im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen mit einer reduzierten Inzidenz von makrovaskulären Ereignissen bei Typ-2-Diabetespatienten in primärärztlichen Praxen assoziiert ist.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-56 - Die Wirkung von Liraglutid, Exenatid und Sitagliptin auf den zusammengesetzten Endpunkt von Blutzuckereinstellung und Gewichtsreduktion

B. Zinman¹, S. Gough², R.E. Pratley³, J. Buse⁴, T. Rendschmidt⁵

¹University of Toronto, Toronto, Canada, ²University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ³University of Vermont College of Medicine, Burlington, United States, ⁴University of North Carolina Medical School, Chapel Hill, United States, ⁵Novo Nordisk Pharma GmbH, Medizin, Mainz, Germany

Fragestellung: Das Erreichen einer nachhaltigen Blutzuckereinstellung bei Typ 2 Diabetes mit den bestehenden Antidiabetika wird meist von Gewichtszunahme begleitet, was die Patienten frustriert und möglicherweise das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht. Inkretin-basierte Therapien bieten hingegen eine verbesserte Blutzuckereinstellung bei Gewichtsneutralität (Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitoren) oder Gewichtsreduktion (Glucagon-like Peptide-1 Rezeptoragonisten).

Methodik: Wir verglichen anhand von Daten auf Patientenebene aus 2 großen randomisierten Studien die Zahl der Patienten, die den zusammengesetzten Endpunkt aus $HbA_{1c} < 7\%$ und Gewichtsreduktion nach 26-wöchiger Behandlung mit einmal täglich 1,2 mg oder 1,8 mg Liraglutid, zweimal täglich 10 µg Exenatid und einmal täglich 100 mg Sitagliptin (bei Hintergrundtherapie mit Metformin und/ oder Sulfonylharnstoff) erreichten. Es wurde eine logistische Regressionsanalyse mit den Intent-to-treat-Kollektiven (letzte Beobachtung fortgeschrieben) mit Behandlung und Land als festen Effekten und Baseline- HbA_{1c} und Baseline-Körpergewicht als Kovariablen durchgeführt.

Ergebnisse: Im Behandlungszeitraum wurde das HbA_{1c} mit 1,8 mg Liraglutid (n=434) um 1,3%, mit 1,2 mg Liraglutid (n=211) um 1,1%, mit 10 µg Exenatid (n=222) um 0,9% und mit 100 mg Sitagliptin (n=210) um 0,9% reduziert. Das Gewicht wurde im gleichen Zeitraum mit 1,8 mg Liraglutid um 3,0 kg, mit 1,2 mg um 2,7 kg, mit 10 µg Exenatid um 2,3 kg und mit 100 mg Sitagliptin um 0,8 kg vermindert. Mit 1,8 mg Liraglutid erreichten signifikant mehr Patienten den zusammengesetzten Endpunkt als mit 1,2 mg Liraglutid (Odds Ratio [95% KI]: 1,66 [1,14; 2,41]; $p < 0,01$), Exenatid (2,10 [1,41; 3,14]; $p < 0,001$) oder Sitagliptin (5,70 [3,63; 8,94]; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Bei Therapie mit 1,8 mg Liraglutid erreichen Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit den HbA_{1c} -Zielwert bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion als mit Exenatid oder Sitagliptin.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-57 - Nierenfunktionsstörungen beeinträchtigen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nicht die glykämische Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Liraglutid

S. Gough¹, B. Feldt-Rasmussen², J. Davidson³, D. Scott⁴, B. Lühgans⁵

¹University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ²Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ³UT Southwestern Medical School, Dallas, United States, ⁴Clinical Research Development Associates, Springfield Gardens, United States, ⁵Novo Nordisk Pharma GmbH, Medizin, Mainz, Germany

Fragestellung: In dieser Analyse wurde der Einfluss von Nierenfunktionsstörungen (NFS) auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (T2D) untersucht.

Methodik: Es wurde eine Metaanalyse von 7 klinischen Studien im Liraglutid-Entwicklungsprogramm mit den Daten von Woche 0 bis Woche 26 vorgenommen. Die Patienten wurden entsprechend der mit der Cockcroft-Gault-Formel errechneten Kreatinin-Clearance [C_{Cr}] in Kategorien der NFS eingeteilt (normal [>90], leicht [< 90] oder mittelstark [< 60 ml/min]).

Veränderungen des HbA_{1c} , des Serumkreatinins [S_{Cr}] und die Inzidenz von Hypoglykämien in jeder C_{Cr} -Kategorie während der Behandlung mit Liraglutid (1,2 und 1,8 mg) und Placebo wurden mittels ANCOVA ausgewertet, mit Studienbehandlung mit oder ohne Metformin und Interaktion zwischen Behandlung (Placebo, 1,2 und 1,8 mg Liraglutid) und Baseline- C_{Cr} -Kategorie als festen Effekten. Baseline- HbA_{1c} bzw. - Serum-Kreatinin [S_{Cr}] wurden bei der Analyse von HbA_{1c} - und S_{Cr} -Veränderungen jeweils als Kovariablen verwendet.

Ergebnisse: Über 26 Wochen kam es bei den Patienten, die eine der Liraglutid-Dosen erhielten, zu höheren HbA_{1c} -Reduktionen als bei Patienten, die Placebo erhielten. Zwischen keiner der Nierenfunktionskategorien gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich der HbA_{1c} -Absenkung. Die Veränderungen des S_{Cr} insgesamt waren gering (-4,82 bis 6,08 μ mol/l), jedoch verbesserte sich das S_{Cr} signifikant bei Patienten mit mittelstarker Niereninsuffizienz, die 1,8 mg Liraglutid erhielten (Behandlungsunterschied vs. Placebo -10,90 μ mol/l, $p < 0,001$). Bei Patienten mit mittelstarker Nierenfunktionsstörung bei Studienbeginn wurden in allen Behandlungsgruppen nach 26 Wochen Verbesserungen der Nierenfunktion in Richtung einer leichten Nierenfunktionsstörung beobachtet (1,2 mg Liraglutid: 16%; 1,8 mg: 38%; Placebo: 18%). Der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer schweren Hypoglykämie kam, war in dieser Studie niedrig (0-0,25%) und der Anteil leichter Hypoglykämien war in jeder Behandlungsgruppe bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung geringer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit T2D mit gleichzeitiger leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist die glykämische Wirksamkeit von Liraglutid mit derjenigen bei normaler Nierenfunktion vergleichbar, selbst bei denen mit der am stärksten ausgeprägten Nierenfunktionsstörung bei Studienbeginn. Außerdem ist die Liraglutid-Behandlung bei Patienten mit NFS nicht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden. Liraglutid stellt sich als eine wirksame und gut verträgliche Diabetesbehandlung bei Patienten mit T2D dar, die außerdem unter einer leichten oder mittelschweren NFS leiden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-58 - DPP-4 Hemmer im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen zusätzlich zu Metformin im klinischen Alltag - Ergebnisse der Nachbeobachtung des prospektiven DiaRegis Registers über 1 Jahr

D. Tschöpe¹, P. Bramlage², C. Binz³, M. Krekler³, E. Deeg¹, A. Gitt⁴

¹Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Bad Qeynhausen, Germany, ²Institut für Pharmakologie und präventive Medizin, Mahlow, Germany, ³Bristol-Myers Squibb, Medizinische Abteilung, München, Germany, ⁴Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany

Fragestellung: DPP-4 Hemmer konnten in klinischen Studien eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sulfonylharnstoffen im Hinblick auf die Senkung des HbA1c belegen, jeweils in Kombination mit Metformin. Sie zeigten außerdem eine verstärkte Gewichtsreduktion und ein signifikant reduziertes Risiko für Hypoglykämien. Diese Ergebnisse sollten in einer großen, unselektierten Stichprobe von Patienten des prospektiven DiaRegis Registers validiert werden.

Methodik: Patientencharakteristika, Begleiterkrankungen und Variablen der Blutzuckerkontrolle wurden mit Hilfe des χ^2 und Mann-Whitney-Wilcoxon Tests verglichen. Die Gruppeneinteilung wurde auf der Basis der Behandlungsentscheidung zu Beginn der Beobachtung festgelegt und trotz eventueller Änderungen in der Therapie beibehalten.

Ergebnisse: Von 3810 Teilnehmern erhielten 2067 vor Aufnahme in das Register eine Metformin Monotherapie. 780 davon wurden zur Baseline auf eine Kombination aus Metformin / DPP-4 Hemmer umgestellt, 324 auf eine Kombination aus Metformin / Sulfonylharnstoff. Die Patientencharakteristika beider Gruppen waren faktisch identisch bis auf ein leicht geringeres Alter (64,1 vs. 67,5 Jahre; $p < 0,05$) in der Met/DPP-4 Gruppe. Es gab keine Unterschiede in der Blutzuckereinstellung (HbA1c, Nüchtern- und postprandiale Plasmaglukose) zu Beginn der Beobachtung. Zum Zeitpunkt der 12 Monatsvisite war der Nüchternblutzucker (119 vs. 123 mg/dl; $p < 0,05$) und der postprandiale Glukosewert (147 vs. 166 mg/dl; $p < 0,05$), nicht aber der HbA1c (6,7% in beiden Gruppen) in der Gruppe der Patienten mit der Kombination Metformin / DPP-4 niedriger als in der Met / SU Gruppe). Patienten mit der Kombination Met/DPP-4 hatten eine signifikant stärkere Reduktion des Körpergewichts ($-1,1 \pm 6,1$ vs. $-0,1 \pm 4,7$ kg; $p < 0,01$) und ein reduziertes Risiko für jegliche Art von Hypoglykämien (3,8 vs. 7,7%; OR 0,48; 95%KI 0,27-0,86). Es gab keine Unterschiede in der Häufigkeit von mikro- oder makrovaskulären Ereignissen in der Nachbeobachtung über 12 Monate zwischen den beiden Gruppen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse aus der primärärztlichen Versorgung von Patienten mit Typ-2 Diabetes bestätigen die Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien: die Kombination aus Metformin / DPP-4 Hemmer war in ihrer Effektivität im Hinblick auf die Senkung des HbA1c mit der Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen vergleichbar aber reduzierte das Körpergewicht stärker und hatte ein niedrigeres Risiko für Hypoglykämien. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Reihe von Zielvariablen positiv durch eine antidiabetische Pharmakotherapie beeinflusst werden können und Berücksichtigung bei der klinische Behandlungsentscheidung finden sollten.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-59 - Die Kombinationstherapie von Linagliptin und Metformin führt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle bei guter Verträglichkeit: Eine randomisierte Studie mit offenem Behandlungsarm bei Patienten mit schlechter glykämischer Kontrolle

S.A. Weber¹, T. Haak², T. Meinicke³, R. Jones⁴, M. von Eynatten¹, H.-J. Wörle¹

¹Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany, ²Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany, ³Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany, ⁴Boehringer Ingelheim Ltd, Bracknell, United Kingdom

Fragestellung: Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes sehen eine anfängliche Monotherapie mit Metformin vor. Mit fortschreitender Krankheitsdauer kann eine Kombination mit weiteren oralen Antidiabetika nötig werden, um individuelle Therapieziele zu erreichen, idealerweise unter Vermeidung von Hypoglykämien und einer ausgeprägter Gewichtszunahme. In dieser Studie wurde die Kombination aus dem neuen Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4-Inhibitor Linagliptin (LINA) und Metformin (MET) hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht und den Effekten der Monotherapie der jeweiligen Substanzen gegenübergestellt.

Methodik: In dieser 24-wöchigen, multi-nationalen, doppel-blinden Parallelgruppenstudie wurden 791 Patienten mit Typ-2-Diabetes und mittleren HbA_{1c} Ausgangswerten zwischen 8,5% und 8,7% in 6 verschiedene, Mono- oder freie Kombinationsbehandlungen randomisiert: Placebo, LINA 5 mg qd, MET500 mg bid, MET 1000 mg bid, LINA 2,5 mg bid + MET500 mg bid und LINA 2,5 mg bid + MET 1000 mg bid. Zusätzlich gab es einen offenen Behandlungsarm, in dem 66 Patienten mit sehr schlecht eingestelltem Blutzucker (anfänglicher HbA_{1c} ≥11%) LINA 2,5mg bid + MET 1000mg bid erhielten. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c} nach 24 Wochen.

Ergebnisse: Der placebokorrigierte HbA_{1c} war nach Monotherapie mit Lina 5mg qd, MET 500 mg bid und Met1000 mg bid statistisch signifikant ($p < 0,0001$) um -0,6%, -0,8% und -1,2% reduziert, nach freier Kombinationstherapie mit LINA 2,5 mg bid + MET500 mg bid und LINA 2,5 mg bid + MET 1000 mg bid -1,3% bzw. -1,7%. Beide Kombinationstherapien waren den Monotherapien überlegen. In der offenen Behandlungsgruppe, bei Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker (HbA_{1c} Ausgangswert 11,8 %), betrug die HbA_{1c}-Abnahme -3,7% . Der Unterschied im Körpergewicht nach einer Behandlung mit Linagliptin 2,5 mg und Metformin 1000mg betrug, verglichen mit Metformin1000mg, -0,23 kg. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Prüfungsabbrüche wegen unerwünschter Begleiterscheinungen erfolgten in der Placebogruppe bei 6,3 % der Patienten und in den aktiven, verblindeten Behandlungsarmen mit Linagliptin, Metformin und deren Kombinationen bei 2,1 bis 4,2% der Patienten sowie bei 6,1% der Patienten im dem offenen Behandlungsarm. Die Anzahl von Hypoglykämien war gering (insgesamt 5 [1,8%] der Patienten die randomisiert LINA 2,5 + MET 500 oder 1000 erhielten)

Schlussfolgerung: Die Kombination von Linagliptin und Metformin war gut verträglich und führte zu einer, den jeweiligen Monotherapien überlegenen, HbA_{1c}-Senkung. Das Körpergewicht blieb konstant und das Risiko für Hypoglykämien war gering.

Die Studie wurde durch Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG finanziert

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-60 - Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit des DPP-4 Hemmers Linagliptin: Daten einer großen 2-Jahresstudie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

S.A. Weber¹, A. Schlosser², D.R. Owens³, M.-R. Taskinen⁴, S. Del Prato⁵, R. Gomis⁶, S. Patel⁷, A. Pivovarova⁸, H.-J. Wörle¹

¹Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany, ²Boehringer Ingelheim, Alkmaar, Netherlands, ³Diabetes Research Unit, Llandough Hospital, Cardiff, United Kingdom, ⁴Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland, ⁵University of Pisa, Pisa, Italy, ⁶Hospital Clinic Villarreal, Barcelona, Spain, ⁷Boehringer Ingelheim Ltd, Bracknell, United Kingdom, ⁸Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany

Fragestellung: Linagliptin ist ein neuer, einmal täglich anzuwendender oraler DPP-4-Inhibitor zur Behandlung des Typ-2-Diabetes Mellitus (T2D). Diese Studie untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linagliptin bei Langzeitbehandlung in einer großen Studienpopulation.

Methodik: Patienten mit T2D, die eine der vier placebo-kontrollierten, doppelblinden RCT-Studien in der Monotherapie, Zwei- und Dreifach-Kombinationstherapie über 24 Wochen beendet hatten, konnten in eine offene 78-wöchige Extensionsstudie aufgenommen werden (einem 2-Jahres-Follow Up entsprechend). Patienten, die in den ersten 24 Wochen Placebo erhielten, wurden auf Linagliptin umgestellt. Somit erhielten alle Patienten in der Extensionsstudie Linagliptin 5 mg einmal täglich als Monotherapie, in Kombination mit Metformin (MET) oder Pioglitazon oder MET plus Sulfonylharnstoff (SH). Die Wirksamkeitsanalyse basierte auf den Completers des Full Analysis Sets (FAS) nach 102 Wochen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2121 Patienten (mittleres Alter: 57,5 Jahre; mittlerer BMI: 29,0 kg/m²; 48,2% Frauen), die die Doppelblindstudien nach 24 Wochen abgeschlossen hatten, in die Extensionsstudie aufgenommen, von denen 1826 die Studie nach 102 Wochen beendeten.

Die Ausgangswerte der FAS Completers waren vergleichbar zwischen denen die nach Randomisierung Linagliptin (n=1310, HbA1c 8,1%) oder Placebo (n=516, HbA1c 8,2%) erhielten. Die nach 24 Wochen verblindeter Behandlung mit Linagliptin erzielten signifikanten Senkungen des HbA1c (-0,8%) blieben in der Weiterbehandlung über 78 Wochen erhalten (2 Jahresveränderung vs. Ausgangswerte -0,8%). Bei den Patienten, die zuvor Placebo erhielten, führte der Wechsel auf Linagliptin zu einer weiteren Senkung des HbA1c um -0,5% zum Ende der Studie. Die Langzeitbehandlung bis zu 2 Jahren mit Linagliptin war weiterhin gut verträglich, ohne Hinweise auf klinische relevante Veränderungen. Die Häufigkeit von Hypoglykämien war zwischen der Gruppe, die kontinuierlich Linagliptin erhielt (14,6%), und der, die von Placebo umgestellt wurde (13,6%), ähnlich. Ungefähr ein Drittel der Patienten erhielt gleichzeitig MET plus SH, Hypoglykämien traten häufiger bei diesen Patienten auf. Beim Wechsel auf Linagliptin oder der kontinuierlichen Langzeitbehandlung mit Linagliptin war das Körpergewicht nicht wesentlich verändert.

Schlussfolgerung: Die Langzeitbehandlung mit Linagliptin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika führte zu einer langfristig verbesserten glykämischen Kontrolle. Linagliptin wurde gut vertragen und führte zu keiner klinisch relevanten Erhöhung des Hypoglykämierisikos oder einer Gewichtszunahme.

Die Studie wurde durch Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG finanziert

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-61 - Klinisch relevanter kombinierter Endpunkt aus HbA1c Reduktion von $\geq 0,5\%$, Gewichtsreduktion von $\geq 3\%$ und Abwesenheit hypoglykämischer Episoden in der LOCF post hoc Analyse einer 52-wöchigen Studie von Dapagliflozin versus Glipizid

M. Nauck¹, K. Rohwedder², A. Theuerkauf³

¹Diabeteszentrums Bad Lauterberg, Bad Lauterberg, Germany, ²AstraZeneca, Wedel, Germany, ³Aktiv Solutions, Köln, Germany

Bei der Diabetes-Behandlung kommt müssen zwecks besserer glykämischer Kontrolle bei manchen Medikamenten unbeabsichtigte Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Hypoglykämien in Kauf genommen werden. Dapagliflozin (Dapa), ein selektiver SGLT-2 Inhibitor, reduziert eine Hyperglykämie bei T2DM insulinunabhängig durch Steigerung der renalen Glukoseausscheidung. Die wichtigsten Ergebnisse der randomisierten doppelblinden Studie (NCT00660907) zu DAPA (bis 10 mg/d, n=400) vs. Glipizid (Glip, bis 20 mg/d, n=401) in Kombination mit Metformin (Met, median 2000 mg/d) bei Patienten mit T2DM, die mit Met nur unzureichend kontrolliert waren (mittlerer Ausgangswert HbA1c 7,72 %), wurden bereits veröffentlicht. In der vorliegenden post hoc Analyse wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die den klinisch relevanten kombinierten Endpunkt aus HbA1c Reduktion von $\geq 0,5\%$, einer Gewichtsreduktion von mindestens 3 % und Abwesenheit von Hypoglykämien erreichten.

Die Analyse wurde auf Basis der LOCF-Daten aus Woche 52 durchgeführt. In Woche 52 wurde der Anteil an Patienten mit einer HbA1c Reduktion von $\geq 0,5\%$ ausgewertet. Es wurde der Anteil an Patienten berechnet, die von Studienbeginn bis Woche 52 eine Gewichtsreduktion von mindestens 3 % erreichten. Als hypoglykämische Episoden wurden Ereignisse gewertet mit Beginn am oder nach dem ersten Behandlungstag und an oder vor dem letzten Tag der Studienbehandlung + 4 Tage. Für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein exaktes 95%-Konfidenzintervall (CI) ermittelt.

In Woche 52 LOCF wurde der kombinierte Endpunkt von 32,3% der Patienten in der Dapa + Met Gruppe (129/400) gegenüber 2,2% in der Glip + Met Gruppe (9/401) erreicht. Die Differenz zwischen Dapa + Met und Glip + Met war 30,0% (95% CI: 25,3%, 34,9%), also deutlich signifikant unterschiedlich.

Damit erreichten nach 1 Jahr den kombinierten Endpunkt aus HbA1c Reduktion von $\geq 0,5\%$, $\geq 3\%$ Gewichtsreduktion und Abwesenheit hypoglykämischer Ereignisse mehr Patienten unter Dapa + Met als unter Glip + Met. Diese Ergebnisse zeigen, dass der insulinunabhängige Wirkmechanismus zusammen mit dem glukosurischen Effekt von Dapagliflozin einen positiven Einfluss auf verschiedene Behandlungsparameter hat, die der Arzt bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2 Diabetes beeinflussen möchte. Das unterscheidet Dapagliflozin sehr deutlich von Sulfonylharnstoffen.

Sponsored by Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-62 - Dapagliflozin, ein selektiver SGLT-2 Hemmer, hat eine geringe Neigung Hypoglykämien zu verursachen bei Patienten mit Type 2 Diabetes

K. Rohwedder¹, V. Hrubá², A. Salsali³, L. Ying³, J. Sugg⁴, J. List³, S. Parikh⁴

¹AstraZeneca, Wedel, Germany, ²AstraZeneca, Prague, Czech Republic, ³Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States, ⁴AstraZeneca, Wilmington, United States

Hypoglykämie ist eine besonders häufige Nebenwirkung von Antidiabetika, die einer guten Blutzuckereinstellung oft im Weg steht. Dapagliflozin (Dapa), ein oral wirksamer, selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT-2), senkt die Glukosespiegel durch Steigerung der Glukoseausscheidung im Urin. Dieser Effekt ist abhängig vom Blutzuckerspiegel und der renalen Filtrationsrate, aber nicht von der Insulinsekretion oder -wirksamkeit. Dieser Insulin-unabhängige Wirkmechanismus könnte dazu führen, dass die Neigung zu Hypoglykämien unter Dapa gering ist.

Hypoglykämische Episoden (Hypos) wurden aus 5 kontrollierten klinischen Studien mit T2DM-Patienten, die Dapa als Monotherapie (NCT00528372) oder zusätzlich zu Metformin (NCT00528879, NCT00660907), Sulfonylharnstoffen (NCT00680745) oder Insulin (NCT00673231) erhielten ausgewertet.

In der Insulin Studie, konnte das Insulindosis angepasst werden um glykämische Kontrolle zu erreichen. In einer der Add-on Metformin Studien (NCT00660907) wurde Dapa mit Glipizid verglichen, hier wurde initial die Studienmedikation hochtitriert, und konnte später runtertitriert werden im Fall von Hypoglykämien. Die Hintergrundmedikation mit Glimperid in der Studie NCT00680745, durfte im Falle von wiederkehrenden Hypos reduziert werden. In der Monotherapie Studie sowie der Placebo-kontrollierten Metformin Studie wurde die Studienmedikation stabil gehalten.

In diesen beiden Studien war die Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypo vergleichbar zwischen Dapa und Placebo, als Monotherapie sowie als add-on zu Metformin, während einer Behandlungsdauer von 2 Jahren. Glipizid in Kombination mit Metformin führte zu einer mehr als zehnfach höheren Anzahl an Patienten mit Hypos (45,8%) verglichen zu Dapa plus Metformin (4,2%) innerhalb von 2 Jahren. Nur in dem Glipizid Arm brachen Patienten die Behandlung aufgrund von Hypos ab. In der Studie in der Dapa zusätzlich zu Glimperid gegeben wurde, gibt es mehr Patienten mit mindestens einer Hypo in den Dapa Behandlungsarmen verglichen zu Placebo (Dapa: 9,7-11,3% vs. Placebo: 6,8%) während eines Beobachtungszeitraum von 48 Wochen. In der Insulin Studie hatten im selben Zeitraum 53,6-60,4% der Patienten in den Dapa Armen eine Hypo verglichen zu 51,8% im Placebo Arm. Schwere Hypos waren generell selten.

Die geringe Häufigkeit von Hypoglykämien unter einer Dapagliflozin-Monotherapie oder in Kombination mit Metformin in fixer Dosis oder nach Titration weist darauf hin, dass Dapagliflozin von sich aus nur eine geringe Neigung zu Hypoglykämien bei T2DM-Patienten hat.

Episoden leichter Hypoglykämien waren unter Dapagliflozin häufiger als unter Placebo, wenn als Hintergrundtherapie Glimperid oder Insulin eingesetzt wurde. Dieser Effekt tritt typischerweise in Studien auf, wenn Wirkstoffe mit geringer Hypoglykämie neigung zu einem Sulfonylharnstoff oder zu Insulin hinzu gegeben werden.

Sponsored by AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-63 - Dapagliflozin, ein innovativer antihyperglykämischer Wirkstoff, der die renale Glukoseausscheidung fördert und den systolischen Blutdruck bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus senkt

D. Müller-Wieland¹, A.F.H. Pfeiffer^{2,3}, K. Rohwedder⁴, J. Sugg⁵

¹Institut für Diabetes-Forschung, Asklepios Klinik St. Georg, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Hamburg, Germany, ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Abt. Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Berlin, Germany, ³Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Abt. Klinische Ernährung, Nuthetal, Germany, ⁴AstraZeneca, Wedel, Germany, ⁵AstraZeneca, Wilmington, United States

Adipositas und Bluthochdruck sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM) häufig. Dapagliflozin (Dapa), ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT-2), reduziert eine Hyperglykämie bei T2DM durch eine Steigerung der renalen Glukoseausscheidung mit den Folgen osmotische Diurese, Kalorienverlust und Gewichtsverlust. Mittels prospektiver exploratorischer Analysen dreier Phase-III Studien bei T2DM haben wir untersucht, ob Dapa auch den Blutdruck (BD) senkt. Systolischer (SBD) und diastolischer BP (DBD) im Sitzen, Herzfrequenz, Anteil Patienten mit messbarer orthostatischer Hypotension, und die unerwünschten Ereignisse (UEs) Hypotension, Dehydratation oder Hypovolämie wurden in jeder Studie ausgewertet.

Studie 1 (NCT00660907): Dapa oder Glipizid (Glip) randomisiert zusätzlich zu Metformin; beide Wirkstoffe auftitriert entsprechend Verträglichkeit und glykämischer Einstellung, maximal 10 bzw. 20 mg täglich. Mittlere BD zu Beginn, Glip: 134/81 mmHg, Dapa: 133/81 mmHg. Studie 2 (NCT00680745): Placebo, Dapa 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg randomisiert, zusätzlich zu Glimiperid. Mittlere BD zu Beginn, 131-135/78-80 mmHg. Studie 3 (NCT00673231): Placebo, Dapa 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg randomisiert, zusätzlich zu Insulin ± orale Antidiabetika. Mittlere BD zu Beginn, 136-141/80-81 mmHg. Antihypertensive Medikation wurde in den Studien nicht kontrolliert.

Unter der Therapie mit Dapa wurde gegenüber den Ausgangswerten eine Reduktion des mittleren SBD um 4,3 mmHg in Studie 1 und in den Studien 2 und 3 um 4,7 und 4,6 mmHg bei Dapa 2,5 mg, 4,0 bzw. 6,0 mmHg bei Dapa 5 mg und um 5,0 bzw. 6,9 mmHg bei Dapa 10 mg beobachtet nach 1 Jahr Behandlung. Unter Glip in Studie 1 und Placebo in Studie 2 stieg der mittlere SBD nach 1 Jahr um 0,8 mmHg bzw. 1,81 mmHg, in Studie 3 sank er um 3,68 mmHg.

Für den mittleren DBD wurde ein Reduktion um 1,6 mmHg in Studie 1 und in den Studien 2 und 3 um 1,1 bzw. 2,3 mmHg mit Dapa 2,5 mg, um 1,7 bzw. 2,8 mmHg mit Dapa 5 mg und um 2,8 und 3,0 mmHg mit Dapa 10 mg beobachtet. Unter Glip in Studie 1 und Placebo in Studie 3 sank der mittlere DBD um 0,4 mmHg bzw. 1,89 mmHg, in Studie 2 stieg er um 0,79 mmHg.

Weder die Herzfrequenz noch die Inzidenz orthostatischer Hypotension stiegen an. Die UEs Hypotension, Dehydratation und Hypovolämie wurden in den 3 Studien dosisunabhängig bei 1,5 %, 0,4 % und 2,1 % der Patienten unter Dapa und 0,7 %, 0,7 % und 1,0 % unter Glipizid oder Placebo mitgeteilt. Die UE waren leicht oder mittelschwer und führten nicht zu Studienabbrüchen oder Krankenhauseinweisungen.

Dapagliflozin senkt moderat den systolischen Blutdruck von T2DM-Patienten, die überwiegend bereits wegen Bluthochdruck behandelt wurden. Weitere Studien, in denen die antihypertensive Therapie kontrolliert wird, sind nötig um den blutdrucksenkenden Effekt von Dapagliflozin bei T2DM zu validieren.

Sponsored by AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 7 - Orale Antidiabetika, inkretinbasierte Therapien

P-64 - Persistenz bei DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen in primärärztlichen Praxen in Deutschland und Frankreich: Retrospektive Datenbankanalyse

K. Kostev¹, J. Rex¹, D. Schröder-Bernardi¹, J.-B. Grünberger², G. Bader², M. Dworak³, W. Rathmann⁴, G. Giani⁴

¹IMS Health, Frankfurt/Main, Germany, ²Novartis Pharma, Basel, Germany, ³Novartis Pharma, Nürnberg, Germany, ⁴Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Die korrekte Einhaltung der Einnahme von Arzneimitteln stellt bei chronischen Krankheiten wie Typ-2-Diabetes eine wesentliche Voraussetzung für den Therapieerfolg dar. Die Persistenz, das heißt inwiefern Patienten eine einmal begonnene Therapie beibehalten und regelmäßig ihr Arzneimittel einnehmen, wurde bei DPP-4-Inhibitoren (DPP-4) und Sulfonylharnstoffen (SH) in primärärztlichen Praxen in Deutschland und Frankreich verglichen.

Methodik: Persistenz wurde definiert durch eine Zeitspanne von ≥ 90 Tagen ohne Verordnungen. Größere Abstände wurden als Lücke bewertet und die antidiabetische Therapie des Patienten als nicht mehr persistent eingestuft (Follow-up bis 2 Jahre). Die DPP-4 und SH-Verordnungen (ATC) wurden retrospektiv bei Typ-2-Diabetespatienten mit Neuverordnung (Indexdatum) ohne weitere Antidiabetika außer Metformin in Primärpraxen in Deutschland (n=1.201 Ärzte) und Frankreich (n=682 Ärzte) (Disease Analyzer Datenbank, 04/2007-08/2011) erfasst. Mittels Cox-Regressionsmodellen wurde die fehlende Persistenz (DPP-4 vs SH) nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Hypoglykämien, Krankenversicherung (privat), Praxisregion und Charlson Comorbidity Index verglichen.

Ergebnisse: Nach 2 Jahren waren 61% der DPP-4-Patienten (n=17.312) und nur 51% der SH-Behandelten (n=30.382) in den deutschen Praxen therapiepersistent. In Frankreich zeigte sich ein ähnliches Ergebnis der Persistenz: 59% DPP-4 (n=8675) vs 51% SH (n=11.150). Im adjustierten Cox-Modell war die Verordnung von DPP-4 im Vergleich zu SH in Deutschland mit einem geringeren Risiko für einen Therapieabbruch assoziiert (Hazard Ratio, 95%KI: 0,74; 0,71-0,76; $P < 0,001$). Ein ähnliches verringertes Therapieabbruchrisiko fand sich bei den französischen Praxispatienten (HR: 0,79; 0,75-0,83). In beiden Populationen fand sich kein signifikanter Einfluss von dokumentierten Hypoglykämien auf die Therapiepersistenz.

Schlussfolgerungen: Mangelnde Persistenz in der antidiabetischen Therapie ist ein häufiges Problem bei primärärztlich behandelten Typ-2-Diabetespatienten in Deutschland und Frankreich. DPP-4-Inhibitoren führen seltener zum Therapieabbruch als Sulfonylharnstoffe. Die Ursachen für diesen Unterschied müssen durch weitere Studien untersucht werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-66 - Die Anwendung des Insupad-Geräts verbessert das pharmakokinetische Profil von schnellwirksamen Analoginsulinen - Ergebnisse einer Pilotstudie

A. Pfützner¹, D. Feldmann², G. Bitton², L. Liviatar², R. Nagar², I. Raz³

¹IKFE - Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany, ²InsuLine Medical, Petach Tikva, Israel,

³Hadassah Hebrew University Medical School, Jerusalem, Israel

Im Vergleich zur physiologischen Insulinsekretion ist die Kinetik und die Dynamik der schnell-wirkenden Insulinanaloga immer noch deutlich verlangsamt, wodurch das therapeutische Potential von Insulin nicht optimal genutzt werden kann. In vielen Fällen kommt es daher auch unter Therapie mit Analoginsulin bei Insulin-abhängigen Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes immer noch zu deutlichen postprandialen Blutzuckeranstiegen. Die Firma InsuLine Medical, (Petach Tikva, Israel) hat ein Gerät entwickelt, dass durch kontrollierte Erwärmung der Injektionsstelle vor und nach der Insulinapplikation zu einer Erhöhung des lokalen Blutflusses führt, wodurch die Insulinabsorption beschleunigt wird.

In dieser Pilot-Studie untersuchten wir die Auswirkung unterschiedlicher lokaler Temperaturen und unterschiedlicher Temperaturverläufe auf die Pharmakokinetik (PK) des applizierten Insulins.

An dieser Untersuchung nahmen 5 Patienten teil (2 Typ 1, 3 Typ 2, 3 Männer, 2 Frauen, Alter: 21-68 J., HbA1c: 6,7-8,8 %), die bislang mit Analoginsulinen behandelt wurden. Im Rahmen von drei standardisierten Mahlzeitentests erhielten sie eine Dosis von 0,2 U/kg eines kurzwirksamen Analoginsulins vor Beginn der Testmahlzeit. Hierbei wurde nach Injektion randomisiert entweder keine Wärmeapplikation (Kontrolle, K), eine kontinuierliche Wärmeapplikation für 30 min (CW) oder eine intermittierende Applikation (IW: 3x 10 min mit 2x10 min Pause dazwischen) vorgenommen.

Durch die Anwendung der beiden unterschiedlichen Wärmeapplikationen kam es in beiden Fällen zu einem deutlichen Anstieg der maximalen Insulinkonzentrationen (K: 90 ± 22.3 mU/L; CW: 104 ± 19 mU/L, $p=0,13$ vs. K; IW: 122 ± 10 mU/L, $p=0,06$).

Weiterhin wurde Gesamtmenge des absorbierten Insulins partiell bereits signifikant durch die Wärmeanwendung erhöht (K: 3577 ± 1009 mU/L/h, CW: 4460 ± 1362 mU/L/h, $p=0,06$ vs. K; 5096 ± 630 mU/L/h, $p < 0,05$). Die postprandialen Blutzuckerwerte zeigten sich nach Wärmeapplikation ebenfalls verbessert, die Unterschiede erreichten aufgrund der niedrigen Fallzahl und des heterogenen Patientenkollektivs jedoch kein statistisches Signifikanzniveau.

Unsere Ergebnisse legen den Schluß nahe, dass sich durch die Anwendung des InsuPad-Geräts das pharmakokinetische Profil von kurzwirksamen Insulin weiter beschleunigen lässt. Dieser Effekt scheint bei intermittierender Wärmeanwendung ausgeprägter zu sein als bei kontinuierlicher Wärmeapplikation. Weitere Studien werden aktuell durchgeführt um die klinische Relevanz dieser verbesserten PK sowie der beobachteten Verbesserungen der postprandialen Blutzuckerspiegel zu belegen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-67 - Vergleichende Evaluierung des Blutzuckermesssystems CONTOUR XT®

C. Lemke¹, T. Petruschke², J.F. Wallace³, S. Pardo³, J.L. Parkes³, S. Matthaer⁴

¹Christliches Krankenhaus, Quakenbrück, Germany, ²Bayer Vital, Leverkusen, Germany, ³Bayer HealthCare LLC, Tarrytown, United States, ⁴Quakenbrück Hospital, Quakenbrück, Germany

Fragestellung: In der Studie wurde das neue Blutzuckermesssystem CONTOUR XT® im Vergleich zu den Systemen Accu-Chek® Aviva, OneTouch Verio® und der Labormethode beurteilt.

Methodik: Medizinisches Fachpersonal führte bei 110 Studienteilnehmern im Alter von ³18 mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes Fingerkuppen-Stiche durch und testete das Blut mit CONTOUR XT® und den Systemen Accu-Chek® Aviva, OneTouch Verio® und der Laborreferenzmethode. Kapillarblutproben wurden mit 3 Teststreifen-Chargen von CONTOUR XT® getestet. Mit Accu-Chek® Aviva und OneTouch Verio® wurden Einzeltests mit je einer Charge durchgeführt. Alle Ergebnisse des Blutzuckermesssystems wurden mit den Ergebnissen des Referenzanalysegeräts aus der jeweils gleichen Blutprobe verglichen. Die Genauigkeitsbewertung basierte auf den vorgeschlagenen, strengeren Kriterien: dem prozentualen Anteil der Ergebnisse innerhalb ± 15 mg/dl der Kontrollergebnisse für Proben mit Glukosekonzentrationen < 100 mg/dl und ± 15 % für Proben mit Glukosekonzentrationen ≥ 100 mg/dl. Zum Vergleich des mittleren absoluten relativen Unterschieds der Kontrollergebnisse für die 3 Messsysteme wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Ergebnisse: 100 % der Ergebnisse von CONTOUR XT® erfüllten die vorgeschlagenen, strengeren Genauigkeitskriterien im Vergleich zu 98,2 % bei Accu-Chek® Aviva und 96,4 % bei OneTouch Verio®. Die ANOVA-Ergebnisse zeigten, unabhängig von der für den Vergleich verwendeten Teststreifen-Charge, für CONTOUR XT® signifikant niedrigere mittlere absolute relative Unterschiede verglichen mit den Kontrollergebnissen der Labormethode (Teststreifen-Charge 1: 2,76 mg/dl; Teststreifen-Charge 2: 3,18 mg/dl; Teststreifen-Charge 3: 2,79 mg/dl) als das Messsystem OneTouch Verio® (6,12 mg/dl). Zusätzlich führte CONTOUR XT® mit den Teststreifen-Chargen 1 und 3 zu signifikant niedrigeren mittleren absoluten relativen Unterschieden gegenüber den Kontrollergebnissen der Referenzmethode als das Messsystem Accu-Chek® Aviva (4,31 mg/dl).

Schlussfolgerungen: Von den mit CONTOUR XT® ermittelten Ergebnissen erfüllten 100 % die vorgeschlagenen, strengeren Genauigkeitskriterien. CONTOUR XT® führte zu signifikant niedrigeren mittleren absoluten relativen Unterschieden gegenüber den Kontrollergebnissen für 2 der 3 Teststreifen-Chargen als Accu-Chek® Aviva und für alle 3 verwendeten Chargen als OneTouch Verio.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-68 - Genauigkeitsbeurteilung eines neuen Blutzuckermesssystems

B. Harrison¹, H.C. Schachner¹, D. Brown¹

¹Bayer HealthCare LLC, Diabetes Care, Tarrytown, United States

Fragestellung: Derzeit wird ein Blutzuckermesssystem mit USB-Anschluss zur Verwendung mit einer neuen Generation von Blutzuckerteststreifen (Teststreifen CONTOUR[®] NEXT) entwickelt, die als Enzym Flavinadeninindinukleotid-abhängige Glukose-Dehydrogenase und einen eigenen Elektronenmediator enthalten. Diese Studie beurteilte die analytische Genauigkeit des neuen BZMS gemäß ISO 15197:2003 Abschnitt 7.

Methodik: Kapillarblutproben aus der Fingerbeere von 100 Studienteilnehmern wurden mit dem BZMS jeweils zweimal unter Verwendung von 3 Chargen CONTOUR[®] NEXT Teststreifen getestet (d. h. insgesamt 600 Messungen). Die Proben wurden außerdem zweimal mit dem Glukose-Analysator YSI 2300 STAT Plus[™] getestet, um Kontrollwerte zum Vergleich zu erhalten. Die Genauigkeit wurde nach den derzeit geltenden Kriterien gemäß ISO 15197:2003 bewertet (d. h. ³95 % der Ergebnisse müssen innerhalb ± 15 mg/dl der Kontrollergebnisse für Proben mit Glukosekonzentrationen < 75 mg/dl und ± 20 % für Proben mit Glukosekonzentrationen ≥ 75 mg/dl fallen) sowie nach vorgeschlagenen strengeren Richtlinien (d. h. ³95 % der Ergebnisse müssen innerhalb ± 15 mg/dl der Kontrollergebnisse für Proben mit Glukosekonzentrationen < 100 mg/dl und ± 15 % für Proben mit Glukosekonzentrationen ≥ 100 mg/dl fallen). Zum Vergleich der BZMS-Ergebnisse mit den Kontrollergebnissen wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt; zur Bewertung der klinischen Genauigkeit des BZMS erfolgte eine Konsensus-Analyse nach Parkes.

Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 100 % (600/600) der BZMS-Ergebnisse sowohl die derzeit geltenden Kriterien gemäß ISO 15197:2003 als auch die vorgeschlagenen strengeren Kriterien. Zudem lagen 98,7 % (592/600) der Ergebnisse innerhalb ± 10 mg/dl oder ± 10 % für Proben mit Glukosekonzentrationen < 100 mg/dl bzw. ≥ 100 mg/dl. Die Regressionsanalyse wies eine starke Korrelation zwischen den BZMS-Ergebnissen und den Kontrollergebnissen nach ($R^2 = 0,9957$). Die die Konsensus-Analyse nach Parkes zeigten, dass 100 % (600/600) der Ergebnisse innerhalb von Region A lagen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Genauigkeit des neuen BZMS die derzeit geltenden Kriterien gemäß ISO 15197:2003 sowie auch die vorgeschlagenen strengeren Kriterien erfüllte und übertraf.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-69 - Leistungsbeurteilung eines neuen Blutzuckermesssystems bei Anwendung durch Nutzer

J. Baum¹, S.J. Robinson¹, S. Pardo¹, J. Yu¹, J.L.P. Parkes¹

¹Bayer HealthCare LLC, Diabetes Care, Tarrytown, United States

Fragestellung: In dieser Studie wurde die Leistung des Blutzuckermesssystems durch vorgesehene Nutzer bewertet. Das BZMS verfügt über einen USB-Anschluss und eine integrierte Diabetesmanagement-Software sowie eine neue Generation von Blutzuckerteststreifen.

Methodik: 207 Studienteilnehmer (18 - 82 Jahren), Typ-1-Diabetes (n = 30), Typ-2-Diabetes (n = 167), unbekannt (n = 8), Prädiabetes (n = 2) erlernten den Umgang mit dem BZMS, indem sie die Bedienungsanleitung durchlasen und Proben aus der Fingerbeere und alternativen Handflächen mit dem BZMS testeten. Kapillarblutproben wurden mit dem YSI 2300 STAT Plus™ getestet. Labortechniker führten Venenpunktionen durch. Die Ergebnisse der Venenblutproben wurden mit den YSI-Ergebnissen verglichen. Die Genauigkeit des BZMS wurde nach den derzeit geltenden Kriterien gemäß ISO 15197:2003 bewertet (d. h. innerhalb ± 15 mg/dl oder ± 20 % der Kontrollergebnisse für Proben mit Glukosekonzentrationen < 75 mg/dl bzw. ≥ 75 mg/dl) sowie den vorgeschlagenen strengeren Kriterien (d. h. innerhalb ± 15 mg/dl oder ± 15 % der Kontrollergebnisse für Proben mit Glukosekonzentrationen < 100 mg/dl bzw. ≥ 100 mg/dl). Die Studienteilnehmer füllten Fragebögen zur Anwenderfreundlichkeit aus.

Ergebnisse: 99,5 % der Kapillarblutproben aus der Fingerbeere der Studienteilnehmer und 99,5 % der Kapillarblutproben aus Handflächenstichen die ISO-Kriterien. Ebenso erfüllten 98,5 % der Kapillarblutproben aus der Fingerbeere und 99,0 % der Kapillarblutproben aus Handflächen erfüllten die vorgeschlagenen strengeren Kriterien. Bei jeder der 3 verwendeten Teststreifen-Chargen erfüllten 100 % der Venenblutproben sowohl die derzeit geltenden ISO-Kriterien als auch die vorgeschlagenen strengeren Kriterien. Die Regressionsanalyse ergab eine gute Korrelation zwischen den BZMS-Ergebnissen und den YSI-Ergebnissen (für alle Regressionen angepasstes $R^2 > 97$ %). Gemäß der Konsensus-Analyse lagen 99,0 % der Kapillarblutproben aus der Fingerbeere der Studienteilnehmer innerhalb von Region A (die übrigen lagen innerhalb von Region B) und 100 % der Kapillarblutproben aus Handflächen in Region A. 100 % der Ergebnisse der Venenblutproben lagen in Region A. Basierend auf den Fragebogenergebnissen stimmte die Mehrheit der Studienteilnehmer zu bzw. voll und ganz zu, dass das BZMS anwenderfreundlich sei (96,1 %), die Bedienungsanleitung leicht verständlich sei (88,9 %), das Display leicht ablesbar sei (97,1 %) und die Testergebnisse gut lesbar und leicht verständlich seien (98,6 %).

Schlussfolgerungen: Das neue BZMS erwies sich als genau und für die vorgesehenen Nutzer als anwenderfreundlich.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-70 - Bewertung der Sicherheit und Genauigkeit des GlucoMen®Day-Systems zur kontinuierlichen subkutanen Glukosemessung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

J.K. Mader¹, F. Lucarelli², C. Scuffi², S. Friedrich¹, S. Korsatko¹, M. Ellmerer¹, G. Köhler¹, F. Valgimigli², T.R. Pieber^{1,3}

¹Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin / Endokrinologie und Stoffwechsel, Graz, Austria, ²A. Menarini Diagnostics, Florenz, Italy, ³Joanneum Research GmbH, HEALTH - Institut für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften, Graz, Austria

Fragestellung: Durch den Einsatz von kontinuierlichem subkutanen Glukosemonitoring (CGM) entstehen 24-Stunden-Glukoseprofile. Durch diese Glukoseverlaufsprofile kann eine bedarfsgerechte Anpassung der Insulintherapie bei Diabetikern erleichtert werden. Ziel der gegenwärtigen Studie war es, die Genauigkeit und Anwendbarkeit des GlucoMenDay® Systems (A. Menarini Diagnostics) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zu testen.

Methodik: Zwanzig Patienten mit Typ-1-Diabetes (9 weiblich, Alter 41±11 Jahre, Diabeteslaufzeit 21±10 Jahre, BMI 24.4±3.0kg/m², HbA1c 7.6±0.7%) erhielten das auf Mikrodialyse basierende GlucoMen®Day-System über 5 Tage implantiert. Während der 5 Studientage fanden Studienphasen am Forschungszentrum rund um Mahlzeiten/Insulinexperimente (um Hypo- und Hyperglykämische Bereiche zu evaluieren) sowie Heimstudienphasen statt. Referenzmessungen wurden am Forschungszentrum mittels Super GL, zu Hause mit einem Glucometer (GlucoCard G Meter, A. Menarini Diagnostics) durchgeführt. Das subkutane Glukosesignal wurde am ersten Studientag zweimal, an allen weiteren Studientagen einmal täglich zur kapillären Referenzglukose kalibriert.

Ergebnisse: Bei einem Patienten kam es zu einem technischen Gebrechen, weswegen die Daten von der Analyse ausgeschlossen wurden. Es konnten insgesamt 1678 Stunden an verwertbaren CGM-Profilen gesammelt werden, wobei die durchschnittliche kontinuierliche Glukosemessung bei 88 ± 15 Stunden pro Patient lag. Es wurden 843 kapilläre und 349 venöse Referenzwertpaare gesammelt. 98.6% der CGM-Referenzwertpaare lagen in den Zonen A und B der Clarke Error Grid Analyse. Der mediane absolute relative Fehler (MARE) und die mediane absolute Ratenabweichung (MARD) betragen 10.5% bzw. 0.81mg/dL/min.

Schlussfolgerungen: Das GlucoMen®Day-System ermöglichte eine gute Darstellung der Blutzuckerprofile der Studienteilnehmer. Sowohl im hypo- als auch im hyperglykämischen Bereich konnte das GlucoMen®Day-System den Blutzuckeränderungen folgen. Dies war sowohl während Alltagsbedingungen als auch während Mahlzeiten/Insulinexperimente möglich.

Die Studie wurde finanziert durch A. Menarini Diagnostics.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-71 - Untersuchung der Hämatokritinterferenz von Blutzuckermessgeräten mit klinischen Proben mit unterschiedlichen Blutzuckerkonzentrationen

A. Pfützner¹, A.H. Pfützner¹, C. Schipper¹, P.B. Musholt¹, S. Ramljak¹, T. Forst¹

¹IKFE - Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany

Bei der Untersuchung von Blutzuckermessgeräten hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung der Ergebnisse durch den Hämatokrit werden die Proben üblicherweise durch Labormanipulationen mit unterschiedlichen Blutzuckerkonzentrationen und Hämatokritwerten versehen. Dabei kann es zu Veränderungen der Probe kommen, die ihrerseits möglicherweise das Gesamtergebnis beeinflussen können. Zur Reduktion der notwendigen Manipulationen verwendeten wir bei dieser Untersuchung Patientenproben bei denen vorher durch klinische Manipulation der gewünschte Blutzuckerwert bereits eingestellt wurde, sodass nur der Hämatokrit eingestellt werden musste.

Blutproben von 5 Patienten mit unterschiedlichen (geclampton) Blutzuckerwerten (50 mg/dL, 100 mg/dL, 150 mg/dL, 250 mg/dL und 350 mg/dL) wurden sofort weiter verarbeitet, um je 5 Hämatokritwerte zu erzielen (35%, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %). Jede der resultierenden 25 Proben wurde sofort je dreimal mit folgenden Geräten gemessen AccuChek Aviva, Aviva Nano, BG*Star, iBG*Star, Breeze2, Contour, OneTouch Ultra2, Verio 2, FreeStyle Freedom Lite, Precision Xceed, GlucoCard G+, GlucoMen LX, und MediTouch. Anschließend wurden die Abweichungen zum YSI-Gerät bestimmt und für die drei hohen (> 6 mmol/L) und zwei niedrigen (< 6 mmol/L) Glukosekonzentrationen gemittelt. Ein Hämatokrit-Interferenzfaktor (HIF, Summe aus prozentualer Abweichungen in beide Richtungen) > 10 % für hohe Glukosewerte (>6 mmol/L), bzw. eine Abweichung > 15 mg/dL für Glukosewerte < 6 mmol/L) wurde als Hinweis für eine Hämatokritinterferenz gewertet.

Nur wenige Geräte zeigten sich unbeeinflusst vom Hämatokrit: BG*Star (max Abweichung/HIF: 7 mg/dL, 7,3%), iBG*Star (9/8,6%), Contour (11/4,6%), OneTouch Verio 2 (11/5,2%), GlucoCard G+ (13/7,0%), und GlucoMen LX (7/5,1%). Für andere Geräte wurde eine Interferenz bei mindestens einem der beiden Glukose-Konzentrationsbereiche gesehen: Aviva (13/10,7%), Aviva Nano (7/10,5%), Breeze2 (4/30,2%), Ultra2 (13/25,6%), Freedom Lite (9/11,0%), Precision Xceed (24/15,3%), und MediTouch (20/28,0%).

Diese Ergebnisse mit klinischen Proben mit weniger als den üblichen ausgeprägten Labormanipulationen bestätigen unsere Ergebnisse aus früheren "klassischen" Laboruntersuchungen hinsichtlich der Hämatokritinterferenz bei den untersuchten Messgeräten. Gleichzeitig konnten bessere Ergebnisse hinsichtlich der Genauigkeit im Vergleich zur Referenzmethode beobachtet werden. Die artifizielle Herstellung der Laborproben mit Einstellung von Blutzucker und Hämatokrit hat demnach einen Einfluss auf die Genauigkeit der Messtechnologien, scheint aber die Aussagekraft hinsichtlich einer Hämatokrit-Interferenz nicht zu beeinträchtigen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-72 - Untersuchung der Hämatokritinterferenz von Blutzuckermessgeräten in einem umfangreichen Laboransatz

P.B. Musholt¹, C. Schipper¹, S. Ramljak¹, F. Flacke², A. Beer², T. Forst¹, A. Pfützner¹

¹IKFE - Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany, ²Sanofi Aventis, Frankfurt, Germany

Die Auswertung von Laboruntersuchungen mit Blutzuckermessgeräten ist insbesondere hinsichtlich der Beurteilung der Genauigkeit und Präzision nicht unkritisch, da die eingesetzten Proben nach Abnahme einer kontinuierlichen biochemischen Veränderung unterliegen. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Anfälligkeit von vier Blutzuckermessgeräten für Hämatokritinterferenz mit einem modifizierten Laborprotokoll zur Vermeidung von experimentell induzierten Einflüssen. Folgende Blutzuckermessgeräte wurden mit je drei Geräten und drei verschiedenen Streifenchargen verwendet: BG*Star und iBG*Star (Sanofi), Breeze 2 (Bayer), OneTouch Verio Pro (Lifescan), und der YSI Analyzer (Referenzmethode). Heparinisiertes Vollblut wurde nach Abnahme sofort so manipuliert, dass es einen von 6 verschiedenen Blutzuckerwerten (Bereich: 30 - 600 mg/dL), eine physiologische Sauerstoffkonzentration und eine von 9 verschiedenen Hämatokritkonzentrationen (20 % bis 60 %, in 5 % Inkrementen) aufwies (insgesamt 54 Proben). Zur Vermeidung von störenden systematischen experimentellen Faktoren wurden die Proben jeweils frisch hergestellt und nach Freigabe durch den Versuchsleiter sofort und parallel mit allen 12 Geräte/Streifen-Kombinationen innerhalb von 15 min durch 12 erfahrene Laborfachkräfte gemessen (Dreifach-Bestimmung; 468 Messungen pro Gerät/Streifen Kombination).

Für die Analyse wurden die Blutzuckerwerte bei 45 % Hämatokrit als 100 % definiert. Die höchsten beobachteten Abweichungen in beide Richtungen wurden addiert um einen Vergleich der Geräte zu ermöglichen (Hämatokritinterferenzfaktor, HIF). Zur Abschätzung der Genauigkeit wurde die mittlere absolute relative Abweichung von der Referenzmethode über alle Proben berechnet.

Drei der Messgeräte wiesen keine Hämatokritinterferenz und eine exzellente Genauigkeit auf (HIF/MARD: BG*Star: 4.6%/4.8%; iBG*Star: 3.0%/4.9%; VerioPro: 1.7/4.6 %). Dies war beim vierten Gerät nicht der Fall, dem eine hohe Anfälligkeit für Hämatokrit bescheinigt werden muss (Breeze 2: 42.6%/15.9%).

Mit unserem komplexen und personal-intensiven Laboransatz konnten wir zeigen, dass die Messtechnologien von BG*Star, iBG*Star und OneTouch Verio Pro gegenüber Hämatokrit-Einflüssen stabil sind. Durch Berücksichtigung der Besonderheiten der Probenveränderung, war es auch möglich, mit diesen Geräten im artifiziellen Laboransatz sehr gute Genauigkeitsergebnisse im Vergleich zur Referenzmethode zu erzielen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-73 - Erfahrungen eines Pädiatrischen Zentrums mit `mylife™ OmniPod®´ Patch Pump erster Generation

C. Böttcher¹, M. Schäfer¹, C. Kamrath¹, C. Leludas¹, S.A. Wudy¹

¹Justus-Liebig-Universität, Zentrum f. Kinderheilkunde & Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie, Gießen, Germany

Seit Mitte 2011 steht in Deutschland mit `mylife™ OmniPod®´ Patch Pumpe eine „schlauchlose“ programmierbare Insulinpumpe (Pod) zur Verfügung, die für maximal drei Tage direkt auf der Haut getragen und über eine Steuereinheit (PDM, Personal Diabetes Manager) bedient wird.

Zwischen Oktober 2010 und Januar 2011 wurden in unserem Zentrum insgesamt 5 Kinder im Alter von 3 bis 11 Jahren unter stationären Bedingungen von einer ICT auf eine Patchpumpentherapie umgestellt. Nach Entlassung der Kinder aufgeschreckt durch ungewöhnlich viele Patientenkontakte mit Berichten über Warntöne sogar noch nicht aktivierter Pods, häufige vorzeitige Podwechsel aufgrund nicht korrigierbarer Hyperglykämien sowie starker Blutzuckerschwankungen testeten wir 10 Pods mit unterschiedlichen Lotnummern unter Laborbedingungen: Die Pods wurden nach vorschriftsmäßiger Insulinbefüllung (2 ml) jeweils in der Waagrechten luftdicht auf einem Reagenzgefäß befestigt, so dass nach Aktivierung und „Insertion“ mittels PDM das abgegebene Insulin aufgefangen wurde. Nach Ablauf von genau 72 h unter einer konstanten Basalrate von 1E/h wurde das Volumen des aufgefangenen Insulins bestimmt.

Zwei von 10 Pods ließen sich nicht aktivieren, einer davon wurde trotz ausreichender Nähe des PDM zum Pod nicht erkannt, der zweite alarmierte unmittelbar nach Aktivierungsstart. Ein weiterer Pod gab nach knapp 24h Alarm, bei Inspektion zeigte sich eine große Luftblase im System, die möglicherweise ursächlich war. Die restlichen 7 Pods ließen sich problemlos aktivieren und hatten nach 72 h das erwartete Volumen an Insulin abgegeben. Bei Inspektion nach Versuchsbeendigung wiesen jedoch alle 7 verbliebenen Pods Luftblasen im System auf, das laut Hersteller mit einem automatischen Entlüftungsmechanismus versehen ist. Hier können Probleme durch Blasenbildung beim Tragen des Pods - je nach Körper- und Podposition - vermutet werden.

Wir schlussfolgern, dass die Zuverlässigkeit der `mylife™ OmniPod®´ Patch Pump erster Generation derzeit nicht den Standard der etablierten Insulinpumpen mit Infusionsset erreicht. Die Wirtschaftlichkeit ist durch häufigeren Podwechsel als alle 72 h in Frage gestellt. Eine Empfehlung zur Anwendung im Bereich pädiatrische Diabetologie kann bis zur technischen Verbesserung des Produkts nicht ausgesprochen werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-74 - Identifizierbarkeit und Online-Schätzung diagnostischer Parameter der Glucose-Insulin-Homöostase

C. Eberle¹, C. Ament²

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Germany, ²Technische Universität Ilmenau, Institut für Automatisierungs- und Systemtechnik, Ilmenau, Germany

Fragestellung: Diagnostische Entscheidungen über Prä-Diabetes oder Diabetes erfolgen heute auf Basis des gemessenen Blutzuckerspiegels in Bezug auf festgelegte Schwellwerte z.B. entsprechend der Leitlinien der DDG. Um differenziertere Aussagen über Störungen der Glucose-Insulin-Homöostase machen zu können, soll untersucht werden, welche Parameter eines entsprechenden mathematischen Modells aus Messungen identifiziert werden können. Weiterhin soll die Effizienz von Algorithmen zur Online-Schätzung bewertet werden.

Methodik: Die Messwerte wie z.B. der Plasma-Glukose- und -Insulinspiegel werden an einen modellbasierten Schätzer gegeben, der daraus online ausgewählte interne Zustände und Parameter eines mathematischen Modells der Glucose-Insulin-Homöostase ermittelt. Als Modell wird eine Weiterentwicklung des „Minimal Model“ nach Bergman verwendet.

Es können nicht alle Zustände und Parameter gleichzeitig geschätzt werden. Wir führen eine Analyse auf Basis der Empirischen Gramschen Beobachtbarkeitsmatrix ein, die es ermöglicht, im nichtlinearen Modell sowohl die Beobachtbarkeit der Zustände (mit Dynamik) als auch die Identifizierbarkeit der Parameter (ohne Dynamik) in einheitlicher Weise quantitativ zu bewerten. Es wird ein Algorithmus vorgeschlagen, um ausgewählte Kombinationen von Zuständen und Parametern zu finden, die auf Basis der Messung geschätzt werden können.

Ergebnisse: Zwei Parameter sind von besonderem Interesse für diagnostische Zwecke: die Glukoseeffektivität S_G charakterisiert die Fähigkeit zum insulin-unabhängigen Abbau der Plasma-Glukose, und die Insulinsensitivität S_I quantifiziert die Wirkung des interstitiellen Insulins auf den Glukoseabbau. Die Anwendung der Identifizierbarkeitsanalyse auf die Trajektorien des Insulin-Glukose-Systems während eines intravenösen Glukosetoleranztest zeigt folgende Resultate:

1. Wird nur die Plasma-Glukose $G(t)$ gemessen, können Plasma-Insulin $I(t)$ und S_G geschätzt werden, nicht aber S_I .
2. Wenn Plasma-Insulin $I(t)$ zusätzlich erfasst wird, wird die Identifizierbarkeit deutlich verbessert, so dass bis zu vier Modellparameter einschließlich S_I geschätzt werden können.
3. Die Situation aus Fall 1. kann verbessert werden, wenn eine kontrollierte Menge von Insulin extern verabreicht wird. Dann sind Parameter des Insulin-Subsystems wie etwa S_I auch nur aus der Messung der Plasma-Glukose $G(t)$ identifizierbar.

Um die Schätzung online durchzuführen, erweist sich ein symmetrisches Unscented Kalman Filter (UKF) als der effizienteste Algorithmus.

Schlussfolgerungen: Es kann gezeigt werden, dass z.B. auf Basis eines kontinuierlichen Glukose-Monitoring (CGM) das Plasma-Insulin $I(t)$ und S_G online geschätzt werden können. Bei kontrollierter externer Dosierung von Insulin ist darüber hinaus auch eine Schätzung von S_I möglich. Auf diese Weise könnte CGM zukünftig genutzt werden, um diagnostische Parameter der Glucose-Insulin-Homöostase patientenspezifisch zu erfassen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 8 - Technologien

P-75 - Tele@myhome Pilotstudie zur telemedizinischen Versorgung von Pflegeheimbewohnern mit Diabetes mellitus

A. Zeyfang¹, U. Rissmann², I. Feucht¹, R.W. Holl²

¹AGAPLESION Bethesda Krankenhaus Stuttgart, Abt. f. Innere Medizin und Geriatrie, Stuttgart, Germany, ²Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Germany

Fragestellung: Ziel dieser Pilotstudie war die Beantwortung der Frage, ob durch den Einsatz von Telemedizin die Versorgung von an Diabetes mellitus erkrankten Pflegeheimbewohnern verbessert werden kann. Hierbei stand neben der technischen Durchführbarkeit auch die Akzeptanz seitens der Pflegeheime und der Hausärzte im Fokus.

Methodik: Zwischen Juni und August 2011 wurden in einem Pflegeheim mit 100 Bewohnern 10 Bewohner, die ihre Einwilligung erteilt hatten, beobachtet. Zu Beginn (T1) und nach 3 Monaten (T2) wurde jeweils ein Assessment durchgeführt. Dies beinhaltete u.a. Mini-Mental-State-Examination (MMSE), körperliche Fähigkeiten, Schmerzen und Stürze sowie die medizinische Versorgung.

Die aktuellen Blutzuckerwerte wurden durch die Pflegekräfte der Einrichtung nach hausärztlicher Verordnung gemessen und täglich an das Studienzentrum mittels elektronischer Datenübertragung gemeldet.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Bewohner war 88 Jahre, MMSE lag bei 20 Punkten (MW). Alle waren bei den Aktivitäten des täglichen Lebens wie z. B. der Körperpflege, dem Ankleiden oder der Nahrungsaufnahme auf Unterstützung angewiesen. Die Anzahl der festgestellten Diagnosen lag bei 5,8, am häufigsten wurde neben Diabetes mellitus Demenz, Apoplex und Hypertonie genannt. Die Zahl der verordneten Medikamente betrug 8,8. Einen Besuch durch den Hausarzt gab es im Durchschnitt alle 10 Tage. Alle Bewohner erhielten keine Diabetesdiät berechnet nach Broteinheiten, sondern normale, angepasste Kost.

Die Anzahl der erhobenen Blutzuckerwerte war zwischen den einzelnen Teilnehmern sehr unterschiedlich. Insgesamt wurden 526 Blutzuckerwerte ausgewertet. Lediglich 31,8% lagen im Zielbereich von 120 bis 200 mg/dl. 56,9% der Werte lagen über 200, 10,9 % unter 120 mg/dl.

Eine Änderung der Therapie fand während der Beobachtungszeit nicht statt. Andere beobachtete Parameter z. B. soziale Kontakte, selbst eingeschätzter Gesundheitszustand, Schmerzen, aber auch die Kognition, haben sich nicht geändert.

Die Pflegemitarbeiter stellten in nachfolgenden Gesprächen klar, dass sie telemedizinische Verfahren gerne einsetzen würden. Voraussetzung sind zeitgemäße Techniken und Geräte, z.B. Smartphones, kein zusätzlicher Zeitbedarf und vor allem, dass es Konsequenzen aus den erhobenen Werten gibt.

Schlussfolgerungen: Diese Pilotstudie zeigte, dass der Einsatz von Telemedizin im Pflegeheim möglich ist.

Die Mitarbeiter in der Pflege führen die von den Hausärzten verordneten Kontrollen durch und führen das geplante Insulinregime aus. Eine Diskussion mit den Hausärzten, auch bei offensichtlich sehr hohen Werten, findet nur begrenzt statt. Neben der technischen Machbarkeit ist eine entscheidende Frage die Akzeptanz durch die behandelnden Ärzte. Es hat sich hier erneut bestätigt, dass die ärztliche Versorgung der Heimbewohner mit Diabetes offensichtlich sehr unterschiedlich ist. Auch bei permanent hyperglykämischen Werten erfolgte durch die Hausärzte keine Änderung der Insulinbehandlung.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 9 - Experimentelle Diabetologie

P-76 - Identifizierung einer neuen Rolle von BMPs in der Insulin-unabhängigen Regulation der Glukoseaufnahme

K. Ruschke^{1,2}, G. Dörpholz¹, P. Knaus^{1,2}

¹Freie Universität Berlin, Institut für Chemie und Biochemie, Berlin, Germany, ²Berlin Brandenburg School of Regenerative Therapies (BSRT), Charite Universitätsmedizin, CVK, Berlin, Germany

Fragestellung: Mit der steten Zunahme an Patienten mit ausgeprägter Insulinresistenz und Typ-II-Diabetes ist die Identifizierung neuer Insulin-unabhängiger Mechanismen zur Regulation der Glukoseaufnahme von großem Interesse. Die "Bone Morphogenetic Proteins" (BMPs) sind Zytokine der „Transforming Growth Factor beta“ Superfamilie. Sie sind regulatorisch an vielen zellulären Prozessen wie Differenzierung, Proliferation, Homöostase, Migration und Apoptose beteiligt. In Hinblick auf mögliche Funktionen innerhalb der Glukosehomöostase von voll differenzierten Fettzellen sollte untersucht werden, ob eine Stimulation mit BMP-2 oder -6 die Glukoseaufnahme in 3T3-L1 Zellen beeinflusst und ob die Aktivierung der BMP-Signalkaskade die Expression von Faktoren beeinflusst, welche an der Regulation dieses Mechanismus beteiligt sind.

Methodik: 3T3-L1 Zellen wurden differenziert und reife Adipozyten mit Insulin, mit BMP-2, -6 allein oder in Kombination mit Insulin stimuliert und die basale und BMP/Insulin-stimulierte Aufnahme von H³-2-Deoxyglukose in die Fettzellen bestimmt. Zur Visualisierung der BMP-vermittelten GLUT-4 Translokation wurde eine stabile 3T3-L1 Linie genutzt, die ein c-mycGLUT-4-GFP-Fusionsprotein exprimiert.

Für die Real Time PCR-basierte Expressionsanalyse wurden Adipozyten in Kurzzeit- oder Langzeitstimulationen mit BMP-2 oder -6 inkubiert und die mRNA-Expression der BMP-Rezeptoren sowie von PPAR γ und Leptin gemessen. Außerdem wurde die Genexpression von Vertretern der Insulin-Signalkaskade analysiert.

Ergebnisse: Eine Aktivierung der BMP-Signalkaskade durch BMP-2 und -6 führte in 3T3-L1 Adipozyten zu einer bis zu 6-fachen Steigerung der Glukoseaufnahme im Vergleich zu unstimulierten Zellen. Die kombinierte Stimulation mit Insulin und BMP-6 hatte einen synergistischen Effekt. Die Stimulation mit BMP-6 induzierte eine GLUT-4 Translokation an die Zelloberfläche. Auf mRNA-Ebene zeigte sich nach einer sechsständigen BMP-Stimulation eine Erhöhung der BMP-Rezeptor-Expression (ALK1-3, BMPRII, ActRIIa,b), jedoch nur bei ALK3, BMPRII und ActRIIa eine signifikante Verringerung nach Langzeitstimulation im Vergleich zu unstimulierten Zellen. Die Expression von PPAR γ wurde durch Stimulation mit BMP-6 um das 10-fache gesteigert, während sich die des Insulin- Rezeptors und von Leptin und GLUT-4 kontinuierlich verringerte.

Schlussfolgerung: Die Glukoseaufnahme in Fettzellen wird durch BMP-2 und BMP-6 erhöht. Es zeigte sich additiver BMP-6/Insulin-Effekt, was distinkte Wirkmechanismen vermuten lässt. Der Mechanismus ist Insulin-unabhängig, wirkt über eine Aktivierung der GLUT-4-Translokation an die Zellmembranen und reguliert die mRNA-Expression spezifischer BMP-Rezeptoren und Glukosemetabolismus-assoziiertes Gene. Wir vermuten eine BMP-abhängige funktionelle Interaktion der BMP- und Insulin-Signalkaskaden, die einen putativen neuen Angriffspunkt für die Entwicklung neuer anti-diabetischer Therapeutika darstellen könnte.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 9 - Experimentelle Diabetologie

P-77 - Fetuin-A beeinflusst das erhöhte angiogenetische Potential humaner perivaskulärer Fettzellen

D. Siegel-Axel¹, K. Rittig¹, J. Dolderer², N. Stefan¹, H.-E. Schaller², U. Stock³, H.-U. Häring¹

¹Medizinische Klinik IV, Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie, Tübingen, Germany, ²BG-Unfallklinik, Hand-, Plastische-, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie, Tübingen, Germany, ³Universitätsklinik Tübingen, Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Tübingen, Germany

Fragestellung: Fetuin-A aus der Superfamilie der Cystatine wird in der Fettleber vermehrt gebildet. Fetuin-A bindet an Insulinrezeptoren in Muskulatur und Fettzellen und trägt zu einer Insulinresistenz bei. Es hemmt in humanen subkutanen Adipozyten die Adiponektin- und erhöht die Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) Expression. Wir konnten kürzlich zeigen, daß perivaskuläre Fettzellen im Vergleich zu viszeralen und subkutanen Fettzellen vermehrt angiogenetische Faktoren sezernieren. Ziel der vorliegenden in vitro-Studie war daher zu untersuchen, ob Fetuin-A das angiogenetische Potential perivaskulärer Fettzellen verändert und damit potentielle Effekte des perivaskulären Fetts auf die Physiologie und Pathophysiologie arterieller Gefäße beeinflusst.

Methodik: Perivaskuläre Präadipozyten und humane arterielle Endothelzellen wurden aus Gefäß- und Fettproben verschiedener Patienten der BG-Unfallklinik und Herz-Thoraxchirurgie frisch isoliert, charakterisiert und mittels FACS-Analyse auf Reinheit getestet. Beide Zellarten wurden in Transwellssystemen mit und ohne Zusatz von 300 μ g/ml human Fetuin-A bis zu 72 Std. co-kultiviert, die Zellkulturüberstände und die mRNA gewonnen und analysiert. Zur Quantifizierung der Sekretion verschiedener angiogenetischer/proinflammatorischer Proteine wurde die Luminex-Technologie eingesetzt. Außerdem wurde die Proteinsekretion des potenten Angiogenesefaktors Hepatocyte-Growth-Factor (HGF) mittels eines spezifischen ELISA in Mono- und Co-Kulturen untersucht.

Ergebnisse: Perivaskuläre Präadipozyten sezernierten bereits nach 6 Std., insbesondere jedoch nach 24 und 72 Std. sowohl in Mono-, als auch in Co-Kulturen die Angiogenesefaktoren PAI-1, IL-6, IL-8, bFGF, PDGF-BB, MCP-1, VEGF und HGF. Die Sekretion dieser Faktoren wurde durch die Co-Kultivierung mit Endothelzellen stimuliert, die IL-8- mRNA-Expression und Proteinfreisetzung in Co-Kulturen sogar bis zu 10-fach im Vergleich zu Monokulturen. Fetuin inhibierte die IL-8-Produktion der perivaskulären Präadipozyten und Endothelzellen signifikant, während die VEGF-Sekretion stimuliert wurde. Außerdem wurde die Produktion von HGF durch Fetuin inhibiert, den wir erst kürzlich in vitro und in vivo in humanen Serumproben als einen für perivaskuläres Fettgewebe im Vergleich zu anderen Fettkompartimenten spezifischen und sehr potenten Angiogenesemarker nachweisen konnten.

Schlussfolgerungen: Fetuin-A beeinflusste in humanen perivaskulären Präadipozyten und Endothelzellen die Expression und Sekretion verschiedener Angiogenesefaktoren. Frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten bereits zeigen, daß Fetuin-A die mRNA Expression von IL-6, IL1 β , MCP-1 und TNF- α in differenzierten subkutanen Adipozyten induziert. Somit könnte Fetuin-A Interaktionen angiogenetischer und proinflammatorischer Faktoren aus Fettzellen mit Gefäßwandzellen, die wir in frühere Studien nachweisen konnten, sowie die Plaqueneovaskulisierung bei der Arteriosklerose regulieren.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 9 - Experimentelle Diabetologie

P-78 - Effects of Liraglutide on *Caenorhabditis elegans*

K. Wongchai¹, A. Schlotterer², J. Lin¹, M. Morcos², H.-P. Hammes¹

¹Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany, ²Innere Medizin I, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

Aims: *C.elegans* was used as a model organism to study effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue liraglutide, which is known to have neuroprotective effects, on glucose driven changes of lifespan and neuronal function. The short lifespan, good accessibility and strong homologies between human and *C.elegans* insulin signal transduction system offers excellent opportunities to study molecular mechanisms being responsible for these changes. In *C.elegans*, high glucose conditions impair neuronal function and reduce lifespan, likely driven by formation of advanced glycation end products (AGEs). In addition, GLP-1 homologue can be found in *C.elegans*. Aim of the study was to study effects of liraglutide on *C.elegans* with respect to lifespan and neuronal function under standard (ST) and high glucose (HG) conditions. Relative head motility, body angular velocity and body bending frequency were used as a parameter of neuronal function or damage, respectively.

Results: Under HG conditions liraglutide increased mean lifespan from 23.2 ± 0.57 to 27.2 ± 1.43 days ($P < 0.01$), maximum lifespan from 31.0 ± 0.58 to 33.0 ± 1.12 days ($P < 0.05$). In contrast, under ST conditions, liraglutide decreased mean lifespan from 26.0 ± 0.33 to 19.4 ± 0.23 days ($P < 0.001$), maximum lifespan from 35.0 ± 0.00 to 26.7 ± 1.16 days ($P < 0.001$). An increase of relative head motility was observed in *C.elegans* treated with liraglutide under HG conditions from 0.07 ± 0.00 to 0.11 ± 0.01 mm/s ($P < 0.05$) whereas under ST conditions liraglutide decreased this parameter from 0.12 ± 0.00 to 0.07 ± 0.01 mm/s ($P < 0.05$). A similar protective result was observed with body angular velocity and body bending frequency under HG conditions, which increased from 3.48 ± 0.19 to 4.98 ± 0.46 °Deg/s ($P < 0.05$) and from 0.22 ± 0.00 to 0.25 ± 0.01 Hz ($P < 0.05$), respectively. Not surprisingly, under ST conditions changes in these two parameters were similar to relative head motility, which decreased from 8.37 ± 0.00 to 5.05 ± 0.28 °Deg/s ($P < 0.001$) and from 0.26 ± 0.00 to 0.25 ± 0.00 Hz ($P < 0.05$), respectively. Liraglutide prolonged the glucose driven reduced lifespan, correlated with changes in reduction of Methylglyoxal (MG)-derived AGE formation. Under HG conditions, liraglutide decreased MG-derived AGE formation from 8.60 ± 1.22 to 4.63 ± 0.79 meanAU/pixel ($P < 0.05$) whereas under ST conditions, liraglutide did not significantly decrease the MG-derived AGE formation from 3.61 ± 0.00 to 3.48 ± 1.35 meanAU/pixel ($P = 0.06$).

Conclusions: Liraglutide enhanced the reduced lifespan under HG conditions and showed neuroprotective effects. These effects correlated with a reduction of MG-derived AGE formation. Further studies will show if a reduction of MG-derived AGEs plays a causative role in prolonging lifespan and reducing neuronal damage. Even though *C.elegans* is not a mammal organism, it is a very useful tool to study molecular mechanisms of glucose induced shortening of lifespan and the development of late diabetic complications like neuropathy.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 9 - Experimentelle Diabetologie

P-79 - Effizienz und Sicherheit eines neuen Chemokin Rezeptor 2 Antagonist, CCX140-B bei Patienten mit Typ 2 Diabetes

M. Hanefeld¹, E. Schell², I. Gouni-Berthold³, M. Melichar⁴, I. Vesela⁵, D. Johnson⁶, S. Miao⁶, T. Sullivan⁶, J. Jaen⁶, P. Bekker⁶, T. Schall⁶, CCX140-B Diabetes Study Group

¹GWT-TUD GmbH, Studienzentrum Professor Hanefeld, Dresden, Germany, ²Praxis für Innere Medizin, Nürnberg, Germany, ³Universität Köln, Department of Internal Medicine II, Köln, Germany, ⁴Internal Medicine Outpatient Clinic, Pardubice, Czech Republic, ⁵Internal Medicine and Diabetes Outpatient Clinic, Unicov, Czech Republic, ⁶ChemoCentryx, Inc., Mountain View, United States

Fragestellung: Adipositas, inflammatorische Zytokine und aktivierte Makrophagen sind eng verbunden mit Insulinresistenz und tragen damit wesentlich zur Entwicklung eines Typ 2 Diabetes bei. Aktivierte Monozyten, die bei Adipositas vermehrt in das Fettgewebe einwandern setzen Zytokine frei, die die Insulinresistenz von Adipozyten erhöhen. In diesem Prozess spielen das Monozyten Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) und sein Rezeptor CCR2 eine zentrale Rolle. CCX140-B ist ein oraler spezifischer CCR2 Antagonist, der bei Diät induzierten obesen Mäusen zu einer signifikanten Verbesserung der Glukosetoleranz führte und in Phase 1 Studie beim Menschen sich als sicher und nebenwirkungsarm erwies.

Methodik: In einer europäischen doppelblinden Phase II Studie mit 159 Patienten mit Typ 2 Diabetes und Übergewicht / Adipositas, die stabil auf Metformin eingestellt waren, wurde die Effizienz und Sicherheit dieser innovativen Therapiemethode untersucht. Weitere Einschlusskriterien waren ein HbA1c von 6.5-10% und ein BMI \geq 28kg/m². Primärer Endpunkt war die Sicherheit. Sekundäre Endpunkte waren Blutzucker, HbA1c, Insulinsekretion & Resistenz sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Geeignete Patienten erhielten doppelblind randomisiert Placebo, 5mg oder 10mg CCX140B oder wurden unverblindet mit 30mg Pioglitazon über 4 Wochen behandelt.

Die wichtigsten Basisdaten waren: BMI 34kg/m², Diabetesdauer 5,8 Jahre, HbA1c 7.5 (0.8)%.

Ergebnisse: Unter CCX140-B in beiden Dosierungen wurden im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Die hämatologischen und andere Sicherheitsparameter wurden durch CCX140-B nicht beeinflusst.

Folgende HbA1c Änderungen wurden nach 4 Wochen registriert: Placebo -0.09%, 5mg CCX -0.09%, 10mg CCX -0.23% (p=0.045 vs. Placebo) und -0.13% mit Pioglitazon (n.s. vs. Placebo).

Anders als mit anderen CCR2 Antagonisten hatte CCX140-B keinen Effekt auf MCP-1 und die Monozyten im Blut. Im Gegensatz zu Pioglitazon hatte CCX140-B keinen Einfluss auf HOMA-IR, HOMA-S und Biomarker der Inflammation. Im Gegensatz zu Pioglitazon änderten sich unter beiden CCX140-B Dosierungen das Gewicht nicht. Hypoglykämien wurden unter beiden Dosierungen nicht beobachtet.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung adipöser Typ 2 Diabetiker, die auf Monotherapie mit Metformin eingestellt waren mit dem hochspezifischen CCR2 Rezeptor Antagonisten CCX140-B erwies sich als sichere, nebenwirkungsarme Methode zur Senkung erhöhter HbA1c-Werte in einer multinationalen Phase II Studie.

Weitere kontrollierte langfristige Studien sind erforderlich um das therapeutische Potenzial dieses neuen Wirkungsprinzips zu evaluieren.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 9 - Experimentelle Diabetologie

P-80 - Gewebsspezifische Chemerin Expression in Mäusen mit Diät induzierter Adipositas

C. Rössl¹, T. Sonnweber¹, M. Nairz¹, I. Theurl¹, C.F. Ebenbichler¹, G. Weiss¹, S. Kaser¹

¹Universitätsklinik Innsbruck, Innere Medizin Department 1, Innsbruck, Austria

Fragestellung: Adipositas und damit auch Adipositas-assoziierte Erkrankungen, wie zum Beispiel Typ 2 Diabetes mellitus (Typ2 DM) nehmen in der westlichen Welt immer mehr zu. Die sozioökonomischen Folgen dieser Entwicklung sind nicht absehbar, werden aber jedenfalls in den kommenden Jahren immer mehr an Bedeutung gewinnen. Die Entwicklung zahlreicher Adipositas-assoziiierter Erkrankungen wird häufig mit subklinischer Inflammation in Verbindung gebracht, wie man sie bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten sehr häufig beobachtet. Chemerin ist ein erst vor wenigen Jahren entdecktes Protein, welches immunomodulatorische Funktionen aufweist und eine zentrale Rolle im Adipozytenmetabolismus hat. Es zeigte sich, dass zirkulierende Chemerinspiegel bei adipösen Patienten signifikant höher sind als bei Normalgewichtigen und dass diese erhöhten Chemerinspiegel durch massiven Gewichtsverlust zumindest partiell reversibel sind. Divergente Resultate wurden über eine mögliche Assoziation zwischen Chemerin und dem Glukosestoffwechsel berichtet. Das Ziel unserer Studie war es die Auswirkungen einer fettreichen Ernährung auf die Chemerin Expression in verschiedenen Geweben, in einem Tiermodell für Diät induzierter Adipositas, zu untersuchen.

Methodik: Es wurden C57BL/6 Mäuse entweder mit einer Standarddiät (12% Fett/kcal) oder mit einer fettreichen Diät (60% Fett/kcal) gefüttert. Nach Ablauf von 10 Wochen wurden die zirkulierenden Serum Chemerinspiegel mittels kommerziell erhältlichen ELISA bestimmt. Die mRNA Expression von Chemerin in den verschiedenen Geweben wurde mittels Fluoreszenz basierter real time PCR bestimmt. Die statistischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mithilfe eines unabhängigen T-Tests ermittelt.

Ergebnisse: Wie schon zuvor beschrieben wiesen die fettreich gefütterten Mäuse ein signifikant höheres Gewicht auf und hatten signifikant höhere Serum Chemerinspiegel. Die mRNA Expression von Chemerin in viszeralem und subkutanem Fettgewebe sowie in der Leber zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bemerkenswerterweise zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Chemerin mRNA Expression im Darm der fettreich gefütterten Tiere im Vergleich zu den Tieren auf Standarddiät. In beiden Gruppen war die intestinale Chemerin mRNA Expression im Vergleich zur Expression in Fettgewebe und Leber deutlich geringer.

Schlussfolgerungen: Fettreiche Diät beeinflusst die Chemerin Expression im Darm von Mäusen mit Diät induzierter Adipositas. Möglicherweise könnte eine fettreiche Diät, über den Einfluss auf die Chemerin Expression, intestinale Inflammation vermitteln und wir vermuten, dass diese gesteigerte Chemerin Expression einen ersten Schritt in der Entstehung von Adipositas assoziierter subklinischer Inflammation darstellen könnte.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 9 - Experimentelle Diabetologie

P-81 - Ein SOD-Mimetikum schützt beta-Zellen vor oxidativem Stress

P. Krippeit-Drews¹, S. Schönecker², B. Winter¹, A. Edalat¹, M. Düfer¹, E. Guenther², U. Kraushaar², G. Drews¹

¹Universität Tübingen, Pharmazeutisches Institut, Tübingen, Germany, ²Natural and Medical Sciences Institute, Reutlingen, Germany

Fragestellung: Oxidativer Stress spielt eine Schlüsselrolle für den Verlust von Funktion und Viabilität der beta-Zellen während der Entwicklung von Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), da antioxidative Enzyme nur eine sehr geringe Aktivität in beta-Zellen haben. Wir haben deshalb untersucht ob Tempol, ein Mimetikum der Superoxidismutase(n) (SOD), beta-Zellen von Mäusen vor durch H₂O₂-induziertem oxidativen Stress schützen kann.

Methoden: Die Insulinsekretion wurde in vitro mittels radioimmunoassay (RIA) gemessen und die elektrische Aktivität mit extrazellulären Elektroden abgeleitet (Mikroelektroden Array (MEA)-Technik). Die Apoptoserate wurde durch TUNEL-Färbung bestimmt.

Ergebnisse: Tempol (1 mM) erhöhte die durch Glucose (10 mM; G10) induzierte elektrische Aktivität von Langerhans Inseln der Maus, gemessen als "fraction of plateau-phase" (FOPP) reversibel von 44±2 % (n=31) auf 61±2 % (n=11, p< 0,001). H₂O₂ (300 µM) verminderte die unter G10 beobachtete FOPP um ein Viertel (n=14; p< 0,05). Nach 30-minütiger Vorinkubation der Inseln mit Tempol wurde die FOPP durch H₂O₂ nicht verändert (n=7). In gleicher Weise wie die FOPP wurde die Glucose-stimulierte Insulinsekretion (GSIS) durch Tempol und H₂O₂ beeinflusst. Tempol erhöhte die GSIS in G15 von 2,48±0,44 ng/(h*Insel) auf 3,91±0,66 ng/(h*Insel) (n=6, p< 0,05). H₂O₂ (100 µM) verminderte die GSIS auf 0,94±0,25 ng/(h*Insel) (n=6; p< 0,05), war aber nach Vorinkubation mit Tempol wirkungslos (n=6). Inkubation von Inselzellen mit Tempol alleine verminderte den Anteil apoptotischer Zellen um 75% (n=3; p< 0,05). Die durch H₂O₂ (25 µM, 1h) induzierte Apoptose konnte durch Tempol um 80 % (n=3) reduziert werden.

Schlussfolgerungen: Tempol verhindert die durch H₂O₂ induzierte Verminderung der Funktion und Viabilität der beta-Zellen. Die Steigerung von antioxidativen Schutzmechanismen in beta-Zellen stellt daher eine vielversprechende Strategie dar, die Manifestation von T2DM zu verhindern oder zumindest erheblich zu verzögern.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 9 - Experimentelle Diabetologie

P-82 - Vergleich der insulinotropen Wirkungen von GIP and GLP-1 nach Gabe eines DPP-4 Hemmers in diabetischen Zucker Ratten (ZDF)

S. Berg¹, P. Heinke¹, K.-D. Kohnert¹, E. Salzsieder¹, E.-J. Freyse¹

¹Institut für Diabetes 'Gerhardt Katsch' Karlsburg e.V., Karlsburg, Germany

Background: Die Inkretine GIP (gastric inhibitory polypeptide) und GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) stimulieren die Insulinsekretion unter Hyperglykämie. Nach wie vor werden die insulinotropen Effekte von GIP und/oder GLP-1 bei Typ 2 Diabetikern kontrovers diskutiert. Wir entwickelten ein experimentelles Testmodell, um die Dosis-abhängige Insulin-Antwort nach GLP-1 and GIP Injektion unter vergleichbaren Bedingungen messen zu können. In vorangegangenen Untersuchungen an normoglykämischen Wistar Ratten konnten wir belegen, dass 2 nmol/kg GIP and 4 nmol/kg GLP-1 über eine vergleichbare insulinotrope Potenz verfügen. Es zeigte sich aber, dass eine DPP-4 Hemmung den Glukosetoleranz verbessernden und insulinotropen Effekt von GIP verstärkt, denjenigen von GLP-1 jedoch signifikant reduziert. Dieser unerwartete Befund sollte nun in einem Typ 2 diabetischen Modell hinsichtlich seiner Relevanz geprüft werden.

Methodik: Diabetischen ZDF Ratten (nüchtern Blutglukose (BG): $15,7 \pm 3,2$ mmol/l) wurden arterielle Gefäßkatheter implantiert. Nach Einheilung (1Wo) und nächtlichem Fasten wurden Placebo (P; 0.9 % NaCl) oder der DPP4 Hemmer (H; 30 μ mol/kg P32/98) oral zum Zeitpunkt -20min gegeben. Intravasal wurden GIP (2 nmol/kg; Probiodrug AG, Halle/Saale, Germany) oder GLP-1 (4 nmol/kg GLP-1 (7-36) amide; Neo MPS; Strasbourg, France), beide gelöst in 0,1% BSA in NaCl, als Bolus bei ± 0 min injiziert. Arteriell Blut zur Bestimmung von BG and Plasma Insulin (INS) wurden zu definierten Zeiten entnommen: -20, -5, 0 min und 1, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 45 und 60 min.

Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik für die Parameter BG, INS, I-AUC_{0-60min} und G-AUC_{0-60min} in Paarversuchen ausgewertet (mean \pm SD).

Ergebnisse: Die 2nmol/kg GIP führen nicht zur BG Absenkung (G-AUC: 1054 ± 200 mmol·min/l in P+P vs. 983 ± 86 mmol·min/l in P+GIP), verfügen aber über einen deutlichen insulinogenen Effekt (I-AUC: 93 ± 14 ng·min/ml in P+P vs. 119 ± 49 ng·min/ml in P+GIP). Die maximale INS Konzentration ($4,3 \pm 1,0$ vs. $0,9 \pm 0,3$ ng/mL in P+P) wird jeweils 1 min nach der Inkretin-Gabe erreicht. Durch den DPP4 Hemmer (H+GIP) wird die BG abgesenkt und der insulinogene Effekt verstärkt (INS bei 1 min: $6,3 \pm 1,3$ ng/ml; G-AUC: 677 ± 250 mmol·min/L; I-AUC: 172 ± 25 ng·min/mL; $p < 0,05$ vs. P+P). Der insulinogene Index steigt von $0,12 \pm 0,06$ auf $0,27 \pm 0,07$ μ g/mmol ($p < 0,05$).

Die Injektion von 4 nmol/kg GLP-1 induziert ebenfalls keine BG Senkung aber eine Stimulation der Insulinsekretion (I-AUC: 149 ± 29 ng·min/mL in P+P vs. 169 ± 36 ng·min/mL in P+GLP-1, NS), welche jedoch durch die Gabe des DPP4 Hemmers nicht verändert wird (I-AUC: 171 ± 18 ng·min/ml in H+GLP-1, $p < 0,05$ vs. P+P).

Zusammenfassung: Auch in hyperglykämischen/diabetischen ZDF Ratten kann die glukoregulatorische und insulinotrope Potenz von GIP durch die Gabe eines DPP4 Hemmers verstärkt werden, während die von GLP-1 unverändert bleibt.

Entsprechende Studien müssen nachweisen, ob die beobachteten Effekte auf Typ-2-diabetische Patienten übertragbar sind.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 9 - Experimentelle Diabetologie

P-83 - Insulinrezeptor-Substrat-2 medierte Signale in glatten Gefäßmuskelzellen vermindern die Neointimabildung nach Ballondilatation

A. Markl^{1,2}, N. Blank^{1,3}, K. Krystofiak^{1,3}, O. Stöhr^{1,3}, L. Moll^{1,3}, M. Udelhoven^{1,3}, W. Krone^{1,3,4}, M. Schubert^{1,3,4}

¹Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), Universität Köln, Köln, Germany, ²Klinik III für Innere Medizin, Universität Köln, Köln, Germany, ³Zentrum für Endokrinologie, Diabetologie und Präventivmedizin, Universität Köln, Köln, Germany, ⁴Cologne Excellence Cluster - Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne, Köln, Germany

Fragestellung: Restenosen nach Ballondilatation und Stentimplantation sind besonders bei Diabetikern ein klinisches Problem. Dabei proliferieren glatte Gefäßmuskelzellen und wandern in die Intima ein (Neointimabildung). Insulin und IGF-1, deren intrazelluläre Signale über die Insulinrezeptor-Substrate (IRS)-1 und IRS-2 vermittelt werden, wirken in verschiedenen Zelltypen proliferationsfördernd und antiapoptotisch. Die Bedeutung der einzelnen IRS-Proteine in diesem Kontext ist jedoch unklar. Daher wurde die Bedeutung einer Überexpression von IRS-2 und damit einer vermehrten Insulin/IGF-1 Signaltransduktion in glatten Gefäßmuskelzellen auf die Bildung einer Restenose nach Ballondilatation untersucht.

Methodik: Es wurden transgene Mäuse etabliert die mit Hilfe des Cre/LoxP-System in glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC) IRS-2 überexprimieren (IRS-2-OE). IRS-2-OE und Kontrollmäuse (CO) wurden morphologisch, metabolisch und biochemisch charakterisiert. Des Weiteren wurden die Mäuse einer Ballondilatation der Arteria carotis communis (ACC) unterzogen; die ACC wurde nach 2 Wochen histologisch untersucht. VSMC wurden aus IRS-2-OE- und CO-Mäusen isoliert, biochemisch untersucht sowie die Proliferationsgeschwindigkeit mittels eines BrdU-Assays auf und die Apoptoserate nach Glukosestress mittels TUNEL Assays getestet.

Ergebnisse: IRS-2-OE-Mäuse unterschieden sich nicht hinsichtlich des Körpergewichts und der Insulin- und Glukosetoleranz von CO-Mäusen. In Aorten und isolierten VSMC von IRS-2-OE-Mäusen ließ sich die transgene Überexpression von IRS-2 mittels Western Blot nachweisen. Die Phosphorylierung von AKT und ERK war in IRS-2-OE-Aorten schon basal erhöht. Die großen und kleinen Arterien des systemischen und pulmonalen Kreislaufs waren makroskopisch und histologisch in IRS-2-OE- und CO-Mäusen nicht unterscheidbar. 2 Wochen nach Ballondilatation wiesen zwar alle CO-, nicht aber IRS-2-OE-Mäuse eine Neointima auf. Überraschender Weise zeigten isolierte IRS-2-OE-VSMC *in vitro* eine stärkere Proliferation als CO-VSMC. Nach Stimulation mit 250 mM Glukose waren ca. 75 % der IRS-2-OE-VSMC TUNEL-positiv, aber nur weniger als 10 % der CO-VSMC.

Schlussfolgerungen: Die Überexpression von IRS-2 in VSMC vermindert die Ausbildung einer Restenose nach Ballondilatation. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine vermehrte Apoptoserate der IRS-2 überexprimierenden VSMC sein, da deren Proliferation zumindest *in vitro* gegenüber den CO-VSMC nicht herabgesetzt, sondern sogar gesteigert ist.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 10 - Hypoglykämien, mikrovaskuläre Komplikationen, Neuropathien

P-84 - Beziehungen zwischen Hypoglykämien, Glukoseschwankungen und Arrhythmien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen

A. Stahn¹, A. Thomas², C. Koehler¹, M. Hanefeld¹

¹GWT-TUD GmbH, Dresden, Germany, ²Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany

Einleitung: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen könnten eine Hochrisikogruppe für Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod im Zusammenhang mit Hypoglykämien darstellen. Aktuell ist wenig bekannt über die Häufigkeit von asymptomatischen Hypoglykämien, insbesondere über das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien sowie über die Häufigkeit von Arrhythmien und ihre Beziehung zu Glukoseschwankungen.

Methodik: In einer Hochrisikogruppe wurden parallel über 5 Tage die interstitielle Glukosekonzentration (i. G.) mittels kontinuierlicher Glukosemessung (CGMS-System) sowie ein Langzeit-EKG erfasst. An der Studie nahmen 23 Patienten zwischen 56 und 80 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, HbA1c < 9 % teil. Einschlusskriterien waren: bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. KHK, pAVK, Z. n. Apoplex) und Diabetestherapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen. Die interstitielle Glukose wurde mittels Medtronic MiniMed Gold™ System erfasst, das LZ-EKG mittels Amedtec ECG pro®. Hypoglykämien wurden eingeteilt in

a) moderat: 3,1-3,9 mmol/l i.G.

b) schwer: < 3,1 mmol/l i.G.

Die Patienten notierten Hypoglykämiesymptome sowie Anzeichen für Arrhythmien in einem Protokoll.

Bezugsparameter:

CGMS: mittlere i. G., Standardabweichung, MAGE (mean amplitude of glucose excursions), min/max i. G., Häufigkeit und Dauer der Hypoglykämien

EKG: ventrikuläre Extrasystolen, Couplets, Triplets, ventrikuläre Tachykardien, QT-Zeit

Ergebnisse: CGMS: mittlere Glukose 8,31 mmol/l; min. Glukose 3,22 mmol/l; max. Glukose 16,19 mmol/l; SD 2,45 mmol/l; MAGE 2,29.

69 Hypoglykämien < 3,9 mmol/l wurden mittels CGMS nachgewiesen. Dagegen wurden nur 14 oligosymptomatische Hypoglykämien (20,2 %) und 1 Hypoglykämie mit Fremdhilfebedarf von den Patienten bemerkt. 35 Hypoglykämiephasen mit einer Dauer von über 30 Minuten wurden aufgezeichnet. Die Hypoglykämien traten meist nachts auf (24 Episoden nachts vs. 11 am Tag).

LZ-EKG: Arrhythmien wurden von den Patienten nicht wahrgenommen, obwohl wir multiple ventrikuläre Arrhythmien beobachteten (Couplets: 14 Patienten (60,9%), Triplets: 10 Patienten (43,5 %), ventrikuläre Tachykardien: 5 Patienten (21,7 %)). Bei der Mehrzahl der Patienten traten die Arrhythmien (Triplets und Salven) nachts auf.

Die Korrelationsanalysen zeigten jedoch keinen direkten Zusammenhang zwischen Standardabweichung, MAGE und Arrhythmien. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und homogeneren Gruppen zur Evaluierung der Beziehung zwischen glykämischer Variabilität und Arrhythmien sind notwendig.

Schlussfolgerungen: Mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen behandelte Diabetiker mit kardiovaskulären Erkrankungen repräsentieren eine Hochrisikogruppe für asymptomatische Hypoglykämien und Arrhythmien, besonders nachts.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 10 - Hypoglykämien, mikrovaskuläre Komplikationen, Neuropathien

P-85 - Bedeutung genetischer Polymorphismen in GCKR, GIPR, ADCY5 und VPS13C für die Therapie-Effektivität von Sulfonylharnstoffen und das Risiko schwerer Hypoglykämien

J.D. Holstein¹, O. Patzer², A. Körner³, M. Stumvoll¹, P. Kovacs¹, A. Holstein²

¹Universität Leipzig, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Leipzig, Germany, ²Klinikum Lippe-Detmold, Medizinische Klinik I, Detmold, Germany, ³Universität Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Germany

Ziel: Schwere Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (SH) sind lebensbedrohliche Komplikationen. Wir prüften die Hypothese, ob die vor kurzem identifizierten genetischen Polymorphismen GCKR, GIPR, ADCY5 und VPS13C, die funktionell mit der Insulinsekretion assoziiert sind, auch das therapeutische Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe beeinflussen und somit das Risiko für SH modifizieren könnten.

Methoden: In einer Fall-Kontroll-Studie wurde die Prävalenz von GCKR-, GIPR-, ADCY5- und VPS13C-Polymorphismen bei 111 Typ-2-Diabetikern mit SH versus 100 Patienten ohne SH untersucht. Alle 211 Patienten wurden mit den Sulfonylharnstoffen Glimperid, Glibenclamid oder Gliquidon behandelt. SH definierten wir als ein symptomatisches Ereignis mit einer Blutglukosekonzentration von < 50 mg/dl, welche eine intravenöse Glukosegabe erforderlich machte.

Ergebnisse: In der logistischen Regressionsanalyse war der HbA1c-Wert der einzige Prädiktor für eine SH. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der untersuchten GCKR-, GIPR-, ADCY5- und VPS13C-Polymorphismen zwischen der SH-Gruppe und der Kontroll-Gruppe. Ebenso ergab sich kein signifikanter Effekt der untersuchten genetischen Varianten auf den HbA1c-Wert (alle p-Werte >0.05 adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetesdauer und Sulfonylharnstoff-Dosis).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die untersuchten GCKR-, GIPR-, ADCY5- und VPS13C-Varianten, die funktionell mit der Insulinsekretion assoziiert sind, weder einen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen einer Sulfonylharnstoff-Therapie haben, noch das Risiko für SH modifizieren.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 10 - Hypoglykämien, mikrovaskuläre Komplikationen, Neuropathien

P-86 - Milde und fortgeschrittene Retinopathie bei 60214 Patienten mit Typ-2-DM: Analyse der DPV-Datenbank

H.-P. Hammes¹, E. Lessmeister², E.-M. Fach³, C. Wagner⁴, R. Welp⁵, F. Best⁶, I. Dreyhaupt⁷, H. Wietholtz⁸, S. Wüchner⁸, S. Zimny⁹, R. Holl¹⁰, A. Hungele¹⁰

¹Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, V. Med. Klinik / Sektion Endokrinologie, Mannheim, Germany, ²Park- Klinik Bad Hermansborn, Abt. Kardiologie, Bad Driburg, Germany, ³Diabetesschwerpunktpraxis, Rosenheim, Germany, ⁴Schwerpunktpraxis, Saaldorf, Germany, ⁵Knappschafts Krankenhaus, Bottrop, Germany, ⁶Schwerpunktpraxis Essen, Essen, Germany, ⁷Kreisklinik Trostberg, Innere Medizin, Trostberg, Germany, ⁸Klinikum Darmstadt, Innere Medizin II, Darmstadt, Germany, ⁹Helios-Klinik Schwerin, Innere Medizin, Schwerin, Germany, ¹⁰Universitätsklinikum Ulm, Epidemiologie, Ulm, Germany

Fragestellung: Neben makrovaskulären Endpunkten sind auch mikrovaskuläre Komplikationen bei Typ-2-Diabetes für Lebensqualität, Lebensdauer und Kosten relevant. Neue Therapieoptionen der diabetischen Retinopathie stellen die Frage nach Häufigkeit und Einflussfaktoren auf die diabetische Retinopathie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Routineversorgung in Deutschland.

Methodik: In der DPV-Initiative werden standardisiert, multizentrisch und longitudinal Daten zur Therapie- und Versorgungsqualität von Menschen mit Diabetes in Deutschland und Österreich erhoben. Anonymisierte Daten werden zweimal jährlich zentral für Benchmarking und Versorgungsforschung zusammengeführt. In die vorliegende Auswertung wurden 60214 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, bei denen im aktuellen Behandlungsjahr eine Untersuchung des Augenhintergrundes dokumentiert worden war. Nur Patienten aus Behandlungszentren, die bei mindestens 50 % ihrer Patienten eine Augenuntersuchung dokumentierten, wurden berücksichtigt (n = 120). Entsprechend der Leitlinien der DDG wurden die Augenbefunde in die Kategorien „keine Retinopathie“, „nicht-proliferative Retinopathie“, „proliferative Retinopathie“ oder „Makulopathie“ eingruppiert. Die Auswertung erfolgte mit SAS Version 9.3.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der 60214 Patienten betrug 66.8 Jahre, die Diabetesdauer 10.3 Jahre, 51.6 % der Patienten waren männlich. 47835 Patienten wiesen einen normalen Augenhintergrund auf, bei 12379 bestand eine Retinopathie (20,6 %). Eine proliferative Retinopathie war bei 5299 Patienten (8,8 %), eine Makulopathie wurde nur bei 361 Patienten (0,6 %) dokumentiert. In der Kaplan-Meier-Analyse lag nach 15 Jahren Diabetesdauer bei 22 %, nach 25 Jahren bei 50 % der Patienten eine Retinopathie vor. Patienten mit Retinopathie waren signifikant älter (68.7 versus 66.3 Jahre), hatten eine längere Diabetesdauer (15.3 versus 9.7 Jahre), häufiger eine Hypertonie (35 % versus 27 %) und häufiger einen langfristigen HbA1c > 7 % (60 versus 48 %). In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse waren hohes Alter, lange Diabetesdauer, männliches Geschlecht, erhöhter Blutdruck und HbA1c > 7 % mit der Retinopathie assoziiert. Erfreulicherweise sank die Retinopathiewahrscheinlichkeit in den letzten Jahren. Eine schwere, präproliferative/proliferative Retinopathie war mit Alter, DM-Dauer, HbA1c und Blutdruck assoziiert, die Makulopathie dagegen mit Diabetesdauer, weiblichem Geschlecht und HbA1c. Beide Komplikationen traten in den aktuellen Behandlungsjahren ebenfalls signifikant seltener auf.

Schlussfolgerungen: Diese Daten aus einer großen, aktuellen multizentrischen Studie zeigen Risikofaktoren für milde und fortgeschrittene Augenveränderungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, belegen die Seltenheit einer diabetischen Makulopathie und unterstreichen den fortgesetzten Bedarf für Prävention und Therapie der diabetischen Augenerkrankung in dieser Patientengruppe.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 10 - Hypoglykämien, mikrovaskuläre Komplikationen, Neuropathien

P-87 - CD74 as a microglial activation marker in the pathogenesis of retinal vasoregression in a transgenic rat model

L. Wu¹, S. Busch¹, Y. Feng¹, J. Lin¹, J. Wang¹, H.-P. Hammes¹

¹Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Section of Endocrinology, V Med. Clinic, Mannheim, Germany

Aims: Vasoregression is a hallmark of the early phase of diabetic retinopathy (DR). Our previous study has demonstrated in a transgenic rat model - the polycystic kidney disease (PKD) model - retinal vasoregression which is similar to DR. Microarray analysis in this model indicated a major upregulation of CD74. Immunofluorescence (IF) staining exhibited that CD74 is expressed by microglia - resident macrophage in retina and central nervous system. In the present study, we aimed to establish CD74 as microglial activation marker in the pathogenesis of vasoregression in PKD model.

Materials and methods: Sprague-Dawley (SD) rats were subjected to generate transgenic rat (TGR) with overexpression of *polycystin-2*. 3 months old PKD (PKD 3mo) and SD (SD 3mo) rats were studied in this research (n=5 in each group). IF staining of CD74 was performed to identify the morphology of positive cells in different layers of retina. Triple IF staining of CD74, CD11b (marker of microglia) and lectin was conducted to investigate the colocalization of CD74 with CD11b and quantification of microglia in different layers of retina. The ratio of colocalization (the amount ratio of CD74-positive cells to CD11b-positive cells) represents how many microglia express CD74. Quantitation of CD11b and CD74 positive cells was performed by confocal microscope (Leica TCS SP2, Heidelberg, Germany) (ten fields in each layer of retina, randomly).

Results: There were five layers of CD74-positive cells in PKD group with different morphology under microscope: superficial1 (S1) layer and superficial2 (S2) layer (ramified shape with foot processes), intermediate (M) layer and deep1 (D1) layer (ramified shape with longer foot processes), deep2 (D2) layer (oval or round shape with short processes, activated state). CD74-positive cells were absent in D1 and D2 layers in SD group. 91.1±8.1% CD74-positive cells co-expressed CD11b and showed similar morphology of microglia, which indicated CD74 maybe a potent marker of microglia. Microglia was detected exactly on the site of acellular capillaries in deep vasculature. Quantification of CD74- or CD11b-positive cells demonstrated that the amounts of microglia increased significantly in each layer in PKD group, compared with SD group and this differences were more obvious in CD74 staining, especially in deep layer (S1: 12.7±5.3 vs 3.3±0.5, S2: 9.9±5.3 vs 1.3±1.0, M: 7.2±4.0 vs 0.8±1.0, D1: 23.5±6.7 vs 0, D2: 20±19.8 vs 0; PKD vs SD). The ratio of colocalization in PKD group achieved peak value in D1 and D2 layer (S1: 18.7±10.2%, S2: 26.3±17.9%, M: 26.0±12.2%, D1: 76.1±13.4%, D2: 72.8±19.8%).

Conclusion: Microglial activation is indicated by CD74 expression in the transgenic model of vasoregression, in particular in the deep vasculature where vasoregression starts. These also are suggestive of an active role of microglial activation in the pathogenesis of vasoregression and the important role of glial-neuronal-endothelial interaction in retinopathy.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 10 - Hypoglykämien, mikrovaskuläre Komplikationen, Neuropathien

P-88 - Aktivierte Mikroglia schädigt Retinakapillare

S. Busch¹, L. Wu¹, P. Bugert¹, N. Dietrich¹, U. Kaiser¹, V. Schwarz¹, J. Lin¹, H.-P. Hammes¹

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

Die frühe diabetische Retinopathie ist durch Neurodegeneration, Gliaaktivierung und Vasoregression charakterisiert. Diese Pathogenese findet sich auch im euglykämischen, neurodegenerativen PKD-Modell. Voruntersuchungen zeigten eine Mikrogliaaktivierung als möglichen Mediator der Vasoregression. Diese betrifft v.a. das tiefe Gefäßnetz, den Ort, wo Retinopathie allgemein beginnt. Der Vasoregression geht eine CD74-Hochregulation, der mikroglial exprimierten invariante MHCII-Kette, voraus. Der kausale Zusammenhang zwischen aktivierter Mikroglia und Vasoregression ist unklar und soll durch Mikroglia-depletion evaluiert werden.

Vier-/achtwöchigen transgene Ratten TGR(CMV-PKD2_(1/703)HA) wurden 3µl Clodronat-beschichteten Liposomen intravitreal injiziert. Nach einer Woche wurden die Tiere getötet und die Augen entnommen. Als Kontrolle dienten unbehandelte Tiere. Nach Formalinfixierung wurde die Retina entnommen und mit Antikörpern gegen den Mikrogliamarker CD11b (AbD Serotec MCA275G) und CD74 (Santa Cruz sc20082) inkubiert. Dann erfolgte die Inkubation mit swine-anti-rabbit Tritc (Dako R0156) und AlexaFluor488 donkey-anti-goat (Invitrogen A11055). Anschließend wurden CD11b/CD74-positive Zellen in zehn Arealen der oberflächlichen/tiefen Schicht mit einem konfokalen Laser-Scanning-Mikroskop quantifiziert.

Die Quantifizierung azellulärer Kapillare erfolgte in Retinadigestionspräparaten durch quantitative Retinamorphometrie. Formalinfixierte Augen wurden 1,5h mit Pepsin und 15-30min mit Trypsin behandelt. Eine PAS-Färbung des isolierten Gefäßsystems erfolgte. Azelluläre Kapillare wurden mit einem Gitternetz quantifiziert.

CD11b-positive Zellen waren in PKD-Ratten im oberflächlichen Netz um 27% ($p < 0,05$) und im tiefen Netz um 400% ($p < 0,01$) erhöht. Die CD74-Expression war im oberflächlichen Netz verdreifacht ($p < 0,05$). Im Gegensatz zu Kontrolltieren, die im tiefen Netz keine CD74-positiven Zellen exprimierten, waren im PKD-Modell 83% aller CD11b-positiven Zellen ebenfalls positiv für CD74.

Die Behandlung vier Wochen alter Tiere reduzierte oberflächliche CD11b-positive Mikroglia um 27% ($p < 0,05$), erhöhte die CD74-Expression im oberflächlichen Netz um das achtfache ($p < 0,01$) und verringerte sie im tiefen Netz um 50% ($p < 0,05$). Azelluläre Kapillare reduzierten sich nach der Behandlung vier Wochen alter Tiere im oberflächlichen Netz um 14% (n.s.) und im tiefen Netz um 30% ($p < 0,01$). Bei achtwöchigen Tieren stieg die Anzahl azellulärer Kapillare im oberflächlichen Netz um 5% (n.s.) und sank im tiefen Netz um 28% ($p < 0,05$).

Azelluläre Kapillaren lassen sich in der Neurodegeneration durch Verminderung von Mikroglia reduzieren. Das zeigt, dass die Aktivierung des angeborenen Immunsystems in der Retina Vasoregression fördert. Somit bieten Mikroglia und die Beeinflussung ihres Aktivitätszustandes einen möglichen Therapieansatz, um den Gefäßuntergang zu verhindern. Die Übertragung dieses Ansatzes auf die diabetische Retinopathie findet derzeit statt.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 10 - Hypoglykämien, mikrovaskuläre Komplikationen, Neuropathien

P-89 - Perivaskuläres Nierensinusfett assoziiert mit belastungsinduzierter Albuminurie in Patienten mit erhöhtem Typ 2 Diabetesrisiko

R. Wagner¹, J. Machann², K. Rittig¹, F. Schick², J. Lenhart², F. Artunc¹, K. Linder¹, A. Fritsche^{1,3}, R. Lehmann^{1,3}, E. Schleicher^{1,3}, H.-U. Häring^{1,3}, P. Weyrich¹

¹Eberhard Karls Universität Tübingen, Medizinische Klinik, Department für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie, Tübingen, Germany, ²Eberhard Karls Universität Tübingen, Sektion für Experimentelle Radiologie, Tübingen, Germany, ³Institut für Diabetesforschung und Metabolische Krankheiten des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (Paul Langerhans Institut, Tübingen), Mitglied des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD), Tübingen, Germany

Fragestellung: Mikroalbuminurie ist ein etablierter Frühmarker der diabetischen Nephropathie und glomerulären Mikroangiopathie. Die Rolle des perivaskulären Fettes im Zusammenhang mit Adipositas, Insulinresistenz sowie Mikro- und Makroangiopathie wird durch mehrere Arbeiten unterstützt. Es ist unklar, ob perivaskuläres Fett im Nierensinus (Nierensinusfett, NSF) auch eine Auswirkung auf Mikroalbuminurie im prädiabetischen Stadium hat. Daher untersuchten wir, ob durch MRI quantifiziertes NSF mit Mikroalbuminurie vor und nach körperlicher Belastung assoziiert ist.

Methodik: Nichtdiabetische Personen mit erhöhtem Typ 2 Diabetesrisiko wurden in die Tübinger Lebensstilinterventionsstudie (TULIP) eingeschlossen, davon wurden 146 Teilnehmer analysiert. NSF wurde in axialen MRI-Schnitten auf der Ebene der Nierenarterien gemessen. Urin wurde vor und nach (< 30 min) einem Ergometertest asserviert.

Ergebnisse: Die Teilnehmer der Studie (mittleres Alter \pm SD: 47 \pm 12 Jahre) erreichten eine mittlere Belastung von 176 \pm 49 W bei einem mittleren arteriellen Druckgipfel (MAPP) von 112 \pm 14 mmHg. Nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, viszerales Fett und MAPP war NSF mit dem Albumin-Kreatinin-Quotienten nach der Belastung signifikant assoziiert (AKQ; $p=0.006$). Zwischen NSF und basalem Blutdruck konnte nach Adjustierung für Kovariaten hingegen keine Assoziation beobachtet werden ($p=0.26$), ebenso wenig zwischen NSF und basalem AKQ ($p=0.2$).

Schlussfolgerungen: NSF assoziiert positiv mit belastungsinduzierter Albuminurie, unabhängig von Geschlecht, Alter, viszeralem Fett und MAPP in einer nicht-diabetischen Kohorte mit erhöhtem Diabetesrisiko. Perivaskuläres Fett im Nierensinus könnte möglicherweise durch lokale „Downstream“-Signal-Mechanismen an der Pathogenese der Mikroalbuminurie beteiligt sein.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 10 - Hypoglykämien, mikrovaskuläre Komplikationen, Neuropathien

P-90 - Manifestation einer Neuropathie im kornealen Nervenplexus diabetischer NOD Mäuse

*M. Reichard*¹, *H. Weiss*², *M. Tiedge*², *R.F. Guthoff*¹, *O. Stachs*¹, *S. Baltrusch*²

¹Universität Rostock, Augenklinik, Rostock, Germany, ²Universität Rostock, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Rostock, Germany

Fragestellung: Patienten mit einem Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) weisen ein hohes Risiko auf *Small-Fibre* Neuropathien zu entwickeln. Die *in vivo* konfokale Laser Scanning Mikroskopie ermöglicht die Untersuchung des subbasalen Hornhautnervenplexus hinsichtlich morphologischer Veränderungen. Die NOD Maus stellt ein etabliertes Tiermodell für den T1DM dar. Das Ziel dieser Longitudinalstudie war die Untersuchung der kornealen Nervenstruktur diabetischer und gesunder NOD Mäuse mittels konfokaler Laser Scanning Mikroskopie und die Korrelation zum metabolischen Status der Tiere.

Methodik: Bei den NOD Mäusen wurden im Zeitverlauf Insulinautoantikörpern, Blutglucose, HbA1c und Advanced Glycation Endprodukte (AGEs) bestimmt. Die *in vivo* konfokale Laser Scanning Mikroskopie der Hornhaut wurde in Allgemeinnarkose mit dem HRTII + RCM System (Heidelberg Engineering) durchgeführt. Die Bildauswertung erfolgte mit der AutoQuantX Software (Media Cybernetics).

Ergebnisse: NOD Mäuse mit einem hohen Insulinautoantikörpertiter im Alter von 20 Wochen wurden als diabetisch eingestuft. Diese Tiere wiesen mit 24 mmol/l und 10.5 % im Vergleich zu gesunden NOD Mäusen (5 mmol/l und 4%) signifikant höhere Blutglucose und HbA1c Werte auf. Die mikroskopische Untersuchung von je fünf gesunden und diabetischen Mäusen erfolgte alle 3 Wochen. Die Dekonvolution von Bildsequenzen der gesunden Mäuse zeigte eine perlenartige Feinstruktur der Nervenfasern, wie sie beim Menschen bereits beschrieben wurde. Eine progressive Reduktion der linearen Nerventextur und eine Zunahme der Tortuosität konnte dagegen bei den diabetischen NOD Mäusen beobachtet werden. Die Quantifizierung der Gesamtlänge aller Nervenfasern pro Bild ergab eine signifikante Reduktion der subbasalen Nervenfasern bei den diabetischen NOD Mäusen im Vergleich zu ihren gesunden Wurfgeschwistern. Die gleichzeitig erfolgte Messung der AGEs offenbarte einen signifikanten Anstieg bei den diabetischen NOD Mäusen.

Schlussfolgerung: Mit der *in vivo* konfokalen Laser Scanning Mikroskopie konnten wir erstmals eine Reduktion der murinen Hornhautnerven bei diabetischen NOD Mäusen im Vergleich zu gesunden NOD Mäusen zeigen. Weiterführende Studien sollen klären, in welchem Zusammenhang der Anstieg an AGEs mit den bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Diabetesmanifestation auftretenden kornealen Nervenveränderungen steht. Perspektivisch könnte mit der *in vivo* konfokalen Laser Scanning Mikroskopie eine nicht invasive Methode zur frühen Detektion der diabetischen Neuropathie etabliert werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 10 - Hypoglykämien, mikrovaskuläre Komplikationen, Neuropathien

P-91 - Glykämische Variabilität bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 unter intensiver konventioneller Insulintherapie oder kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion

C. Schreiber¹, U. Jacoby¹, D.-C. Fischer², D. Haffner³

¹Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock, Diabetologie/Endokrinologie, Rostock, Germany, ²Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock, Experimentelle Nephrologie, Rostock, Germany, ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, Germany

Fragestellung: Diabetische Folgeerkrankungen werden zunehmend mit starken Schwankungen der Glucosekonzentration und weniger mit kontinuierlichen Hyperglykämien, die sich in der relativen Konzentration des HbA_{1c} widerspiegeln, in Verbindung gebracht. Ob und in welchem Ausmaß die Applikationsart des Insulins bei pädiatrischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 die glykämische Variabilität und damit auch das Risiko diabetischer Folgeerkrankungen beeinflusst, ist bislang nur wenig untersucht.

Methodik: Es nahmen 48 Patienten (22 männlich, 26 weiblich) mit einem mittleren Alter von 12,9 Jahren (6 bis 19 Jahren) und einem seit mehr als einem Jahr manifesten Diabetes mellitus Typ 1 und stabiler Stoffwechsellage teil. Die Patienten erhielten entweder eine Therapie mit täglichen subcutanen Insulininjektionen (MDI; n=24) oder kontinuierlicher subcutaner Insulininfusion (CSII; n=24). Das kontinuierliche Glucose-Monitoring (CGM; Guardian REAL-Time, Medtronic) erfolgte über einen Zeitraum von 72 Stunden, während dessen die Patienten gebeten wurden, ein Ernährungs- und Aktivitätsprotokoll zu führen. Parallel dazu wurden zu Beginn der Untersuchungen die HbA_{1c}-Konzentration und das Lipidprofil bestimmt. Aus den Daten des CGM wurden die mittlere Amplitude der Glucoseschwankungen (MAGE), der Mittelwert der täglichen Differenzen sowie die Anzahl der Hypoglykämien bestimmt. Zusätzlich wurde der Continuous-overlapping-net-glycemic-action-(CONGA-)Algorithmus über ein, zwei bzw. vier Stunden angewendet. Die mittlere Glucosekonzentration, die mittlere Standardabweichung der Glucosekonzentration, die mittlere Zeitdauer sowie die Intensität der Hyperglykämie gingen zusammen mit dem HbA_{1c} in die Berechnung des glykämischen Risikoparameters („Glucosepentagon“) ein.

Ergebnisse: Die MAGE, die Standardabweichung des Mittelwerts der Glucosekonzentration und der glykämische Risikoparameter zeigten signifikant höhere Werte für Patienten unter MDI- als unter CSII-Therapie (p < 0,05). Es ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen für den HbA_{1c}, die Anzahl der Hypoglykämien oder weiterer Parameter der glykämischen Variabilität. HDL-Cholesteroll-, LDL-Cholesteroll- und Cholesteroll-Spiegel waren unter MDI-Therapie signifikant höher als unter CSII-Therapie.

Schlussfolgerungen: Die glykämische Variabilität und der daraus abgeleitete glykämische Risikoparameter ist bei pädiatrischen Patienten mit MDI größer als mit CSII. Daraus ergibt sich möglicherweise ein höheres Risiko für die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen für Patienten mit MDI.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-92 - Induzierte Hypoglykämie bei Typ 1 Diabetikern: Vergleich von Insulin degludec (IDeg) und Insulinglargin (Iglar)

J. Mader¹, S. Heller², B. Wilhelm³, T. Pieber¹

¹Universitätsklinik Graz, Endokrinologie, Graz, Austria, ²School of Medicine and Biomedical Sciences, Academic Unit of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Sheffield, United Kingdom, ³Novo Nordisk Pharma GmbH, Fachreferat Medizin, Mainz, Germany

Fragestellung: Unter intensivierter Insulintherapie besteht ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Die gegenregulatorischen Reaktionen sind wichtig, um möglichst rasch wieder normale Blutzuckerspiegel zu erreichen. Ziel dieser Untersuchung war ein Vergleich zweier langwirksamer Basalinsuline hinsichtlich der hormonellen Gegenregulation

Methoden: Es wurde eine doppelblinde, 2 Phasen, Cross-Over Studie zur Untersuchung der Reaktion der gegenregulatorischen Hormone bei einer induzierten Hypoglykämie durch Insulinglargin im Vergleich zu Insulin degludec durchgeführt. 28 Typ 1 Diabetiker (Alter: 41 ± 10 Jahre, Diabeteslaufdauer: 21 ± 10 Jahre, HbA_{1c} : $7,8 \pm 0,6$ %) wurden randomisiert. Sie erhielten für 5 Tage entweder IDeg oder IGlargin einmal täglich. Am fünften Tag um Mitternacht erhielten die Patienten die 3fache Dosis ihres normalen Basalbedarfs und bis 07:00 wurde über eine variable Glucoseinfusion der Blutzucker bei 100 mg/dl konstant gehalten. Um 07:00 wurde die Glucoseinfusion gestoppt und die Plasmaglucose somit für 30 Minuten auf 63 mg/dl abgesenkt, danach für 15 Minuten auf 45 mg/dl und nach Erreichen dieses Nadir wieder auf 70 mg/dl für 2 Stunden angehoben, um schließlich wieder den Ausgangswert von 100 mg/dl zu erreichen. Die gegenregulatorischen Hormone wurden in allen Blutzuckerbereichen bestimmt.

Ergebnisse: Die erreichten Blutzuckerwerte bei Nadir und die Blutzuckerfallrate waren in beiden Gruppen vergleichbar. Ebenso gab es keine Unterschiede in den Gruppen bei Noradrenalin, Norepinephrin und Glukagon. Allerdings war das Wachstumshormon und Kortisol während der Hypoglykämie signifikant höher in der IDeg Gruppe als in der IGlargin Gruppe (AUC Hormone [$ng \cdot min/ml$]: 498 vs. 204, $p < 0,01$; 10834 vs. 8808 $p < 0,05$) und es gab einen Trend für ein höheres Ansprechen von Epinephrine in der IDeg Gruppe. Auf Nadir Level war die GIR in beiden Gruppen gleich. Es war aber eine geringere Glucoseinfusionsrate notwendig, um in der IDeg Gruppe im Vergleich zur IGlargin Gruppe die Hypoglykämie wieder auszugleichen (AUCGIR [mg/kg]: 201 vs. 285 $p < 0,02$).

Zusammenfassung: Eine durch IDeg induzierte Hypoglykämie führt zu einer soliden Gegenregulation, bei der einige der untersuchten hormonellen Parameter im Vergleich zu IGlargin sogar vermehrt ausgeschüttet wurden. Dies kann eventuell das in anderen Studien beobachtete verminderte Hypoglykämierisiko unter IDeg erklären.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-93 - Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin Degludec nach Einmalgabe im Vergleich bei Patienten mit Typ1 Diabetes im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter

T. Biester¹, K. Remus¹, S. Bläsig¹, B. Aschemeier¹, O. Kordonouri¹, T. Danne¹

¹Auf der Bult, Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany

Ziel: Insulin Degludec ist ein ultralangwirksames Basalinsulin, welches nach Injektion im subcutanen Gewebe Multihexamere ausbildet. Die langsame und gleichförmige Abgabe von Degludec-Monomeren aus dem Depot unter der Haut ist Grundlage für eine Wirkdauer von über 42 Stunden bei Erwachsenen. Das primäre Ziel dieser Studie war die pharmakokinetischen Eigenschaften bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen zu vergleichen.

Methode: In einer randomisierten, monozentrischen, doppelblinden, zweizeitigen cross-over-Studie wurden insgesamt 37 Patienten in die Studie eingeschlossen, Vergleichsprodukt war Insulin Glargin. 12 Kinder (6-11 Jahre), 13 Jugendliche (12-17 Jahre) und 12 Erwachsene (18-65 Jahre) haben Degludec (0.4 U/kg s.c.) erhalten und wurden in die Auswertung der Pharmakokinetik eingeschlossen. Die Serumkonzentration wurde bis 72 h nach Gabe bestimmt.

Ergebnisse: Das mittlere Alter (\pm SD) der Kinder sowie die Diabetesdauer betragen bei Kindern 10.3 \pm 1.1 / 5.1 \pm 2.4, bei Jugendlichen 14.3 \pm 1.6 / 5.9 \pm 4.1 und bei den Erwachsenen 25.6 \pm 11.9 / 13.8 \pm 8.3 Jahre.

Der mittlere HbA1c war vergleichbar (7.7 \pm 0.8, 7.7 \pm 0.5, und 7.6 \pm 1.0 %). Die Gesamtexposition tendierte dazu bei Kindern und Jugendliche höher zu sein als bei Erwachsenen (AUCIDeg,0- ∞ , SD : Verhältnis (Kinder/Erwachsene) 1.48 [95% KI: 0.98; 2.24], und war bei Jugendlichen statistisch signifikant höher als bei Erwachsenen (1.33 [95% CI: 1.08; 1.64]). Für die Maximalkonzentration wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen gefunden: (Kinder/Erwachsene) 1.20 [95% KI: 0.90; 1.60]; (Jugendliche/Erwachsene) 1.23 [95% CI: 1.00; 1.51]. Die mediane Zeit bis zur Maximalkonzentration lag bei allen Altersgruppen im selben Bereich (11-15 h). Es konnten keine Sicherheitsmängel in der Anwendung gefunden werden.

Conclusio: Die ultralange Wirkdauer von Degludec, die schon in anderen Studien bei Erwachsenen beobachtet wurde, zeigt sich auch bei Kindern und Jugendlichen. Bis 72 h nach Injektion einer Einmaldosis bestehen nachweisbare Serumkonzentrationen. Die Exposition des Medikamentes scheint bei Kinder und Jugendlichen insgesamt höher zu sein als bei Erwachsenen. Die Therapedosis sollte jedoch wie bei allen Insulinen individuellen Bedürfnissen gemäß erfolgen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-94 - Comparative investigation of basal insulin glargine versus metformin as first line drug in patients with type 2 diabetes on B-Cell and endothelial function

F. Pistrosch¹, E. Schaper¹, M. Hanefeld¹, T. Forst², C. Köhler³, W. Landgraf⁴

¹GWT-TUD GmbH, Studienzentrum Professor Hanefeld, Dresden, Germany, ²IKFE GmbH, Mainz, Germany, ³GWT-TUD GmbH, Medizin Consulting, Dresden, Germany, ⁴Sanofi Aventis, Frankfurt, Germany

Metformin (MET) as first line drug fails to prevent disease progression. Early use of insulin might be able to preserve beta cell function. We compared effect on B-Cell function, endothelial function and cardiovascular risk factors.

Open-label, randomized, prospective 36-wk study. 75 eligible drug naive patients (45/30 m/f, age 60.7±9.2 yr), HbA1c between 6.5 & 8.5% were allocated to MET 1000 mg b.i.d. (n=36) or insulin glargine (GLA) at bedtime (n=39). GLA dose was adjusted to target fasting plasma glucose (FPG) < 5.6 mmol/l. At baseline and study end proinsulin and C-peptide levels, glucose homeostasis by CGMS, insulin secretion, endothelial function and cardiovascular (CV) risk factors were measured. GLA treatment compared to MET resulted in a more pronounced reduction of FPG (Δ : 3.1±2.5 vs. 1.4±1.5 mmol/L; p< 0.001), decrease of mean interstitial glucose (IG) level during CGM (Δ : 2.4±1.8 vs. 1.4±1.8mmol/l; p=0.02) and overall IG-area under the curve (AUC Δ : 671.2±507.9 vs. 416.1±537.6 mmol/L min; p=0.04). 2-h pp PG after test meal as well as IG-AUC differences after test meal and HbA1c were not significantly different between treatment groups. A significant reduction of proinsulin to Cpeptide ratio compared to baseline was found for both interventions however insulin treatment resulted in a significantly better improvement in proinsulin/Cpeptide ratio than MET. Diastolic blood pressure was significantly reduced with GLA (Δ : -4.4±6.7 mmHg) but remained constant with MET. No significant differences were observed for effects on blood lipids, albumin/creatinine ratio and hsCRP. Endothelial dysfunction measured with Laser Doppler Velocimetry (O2C) was improved by MET treatment compared to GLA.

Early GLA insulin treatment in T2D patients showed better control of FPG and overall glycemic load than MET. This was associated with improved B-cell function. MET improved endothelial function whereas GLA improved diastolic blood pressure.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-95 - Comparative investigation of basal insulin glargine versus metformin treatment in drug naive type 2 diabetes patients: results of the GLORY study

F. Pistrosch¹, E. Schaper¹, C. Köhler², W. Landgraf³, T. Forst⁴, T. Behnke⁵, M. Sanuri⁵, M. Hanefeld¹

¹GWT-TUD GmbH, Studienzentrum Professor Hanefeld, Dresden, Germany, ²GWT-TUD GmbH, Medizin Consulting, Dresden, Germany, ³IKFE GmbH, Mainz, Germany, ⁴Sanofi Aventis, Frankfurt, Germany, ⁵Diabetes Center, Essen, Germany

Aims: Type 2 diabetes (T2D) is characterised by progressive loss of beta cell capacity with glucotoxicity as a booster. Current strategy with metformin (MET) as first line drug fails to prevent disease progression. Preliminary data indicate that early use of insulin in the course of the disease might be able to preserve beta cell function. We investigated whether basal insulin treatment in recently diagnosed T2D patients can improve glucose control and preserve insulin secretion in comparison to MET.

Methods: In this randomized, prospective 36-wk study 75 eligible patients (45 m, 30 f, mean age 60.7 ± 9.2 yr) with a diagnosis of T2D ≤ 5 yrs ago and HbA1c between 6.5 and 8.5 % were allocated to treatment with either MET 1000 mg b.i.d. (n=36) or insulin glargine (GLA) q.d. at bedtime (n=39). GLA dose was adjusted according to a standardized titration algorithm with a target fasting plasma glucose (FPG) ≤ 5.6 mmol/l. At baseline and study end HbA1c, plasma glucose, proinsulin and C-peptid levels were measured and continuous glucose monitoring (CGM) was performed over 72 hrs for assessment of interstitial glucose (IG). Patients received a standardized test meal for intra-individual comparison of postprandial (pp) glucose excursions.

Results: GLA vs. MET treatment resulted in a more pronounced reduction of FPG (Δ : 3.1 ± 2.5 vs. 1.4 ± 1.5 mmol/L; p < 0.001), decrease of mean IG level during CGM (Δ : 2.4 ± 1.8 vs. 1.4 ± 1.8 mmol/l; p=0.02) and HbA1c (Δ : 0.84 ± 0.7 vs. 0.63 ± 0.4 %; p=0.11). Overall IG-area under the curve (AUC) decreased by 671.2 ± 507.9 with GLA vs. 416.1 ± 537.6 mmol/L min with MET (p=0.04). 2-h pp PG after test meal as well as IG-AUC after test meal did not reach significance. A significant reduction of proinsulin to C-peptide ratio and hence an improvement of beta cell function after GLA and MET treatment compared to baseline was found. Patients receiving GLA gained 1.5 ± 3.8 kg body weight compared to a weight loss of 3.0 ± 4.3 kg with MET (p < 0.001). At a level of HbA1c of 6.3 % hypoglycemic events as well as time periods of IG < 3.9 mmol/L during CGM occurred equally in both treatment groups.

Conclusions: Early basal insulin treatment with GLA in T2D patients provided a better control of fasting glucose and overall glycemic load compared to the standard treatment with MET. Control of pp IG was similar with GLA and MET. Studies of longer duration are needed to evaluate the durability of glucose control and β cell protection with early GLA treatment.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-96 - Die additive Gabe von Liraglutid zu Metformin und anschließende Intensivierung der Therapie des Typ 2 Diabetes mit basalem Insulin detemir

J. Rosenstock¹, J.H. De Vries², J. Seufert³, D. D'Alessio⁴, H.W. Rodbard⁵, S.C. Bain⁶, Y. Kretzschmar⁷

¹University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, United States, ²Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands, ³Universitätsklinikum, Freiburg, Germany, ⁴University Hospital, Cincinnati, United States, ⁵Diabetes Center, Rockville, United States, ⁶Swansea University, Swansea, United Kingdom, ⁷Novo Nordisk Pharma GmbH, Medizin, Mainz, Germany

Fragestellung: In bisher erschienenen Publikationen wurde über die additive Gabe von GLP-1 Agonisten zu Insulin berichtet. Es gibt jedoch keine Daten zum Behandlungsbeginn mit Insulin bei bestehender Therapie mit GLP-1 Agonisten bei insulin-naiven Patienten mit Typ 2 Diabetes (T2D). Diese randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Behandlung des T2D, der schrittweisen Intensivierung der Therapie durch additiv zu Metformin erfolgte Gabe von zunächst 1,8 mg Liraglutid und anschließend Insulin detemir, welches bei Patienten, die mit Metformin und Liraglutid keinen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichen konnten, beginnend mit 10 IE/ Tag systematisch titriert wurde.

Methodik: Die 38wöchige Studie umfasste eine 12wöchige Startphase mit Metformin und Liraglutid und eine 26wöchige Hauptphase, während der diejenigen, die ein $HbA_{1c} < 7,0\%$ erreicht hatten, in einer Beobachtungsgruppe mit unveränderter Therapie verblieben, wohingegen diejenigen mit einem $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ zu entweder Metformin, Liraglutid und Insulin detemir oder zu einer Kontrollgruppe, die weiterhin Metformin und Liraglutid erhielt, randomisiert wurden. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die mit Metformin oder Metformin und Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren. Der Sulfonylharnstoff wurde aber bei Eintritt in die Startphase abgesetzt.

Ergebnisse: Nach der 12wöchigen Startphase mit Metformin und Liraglutid erreichten 61% der Patienten ein $HbA_{1c} < 7,0\%$ mit Verminderungen des HbA_{1c} um 1,3% und des Körpergewichts um 4,4 kg. Nach der 26wöchigen Hauptphase wurde das HbA_{1c} bei Patienten, die zu Metformin, Liraglutid und Insulin detemir randomisiert worden waren, um weitere 0,5% vermindert, während das HbA_{1c} in der Kontrollgruppe mit Metformin und Liraglutid stabil blieb. 43% der zu Metformin, Liraglutid und Insulin detemir randomisierten Patienten erreichten nach 26 Wochen den HbA_{1c} -Zielwert $< 7\%$ gegenüber 17% in der Metformin-Liraglutid-Kontrollgruppe. Das Körpergewicht wurde in allen Gruppen hauptsächlich in der Startphase vermindert. Die Inzidenz leichter Hypoglykämien war niedrig (0,116; 0,029; 0,247 Ereignisse je Patient und Jahr für die Metformin-Liraglutid-Beobachtungsgruppe, die Metformin-Liraglutid-Kontrollgruppe bzw. die Metformin-Liraglutid-Insulin detemir-Gruppe). Es gab in der Hauptphase keine schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse. Transiente Übelkeit trat bei 21% der Patienten während der Startphase und bei 4% der Patienten während der Studienhauptphase auf.

Schlussfolgerung: Zusätzlich zu Metformin und Liraglutid gegebenes Insulin detemir verbesserte bei Patienten, die mit Metformin und Liraglutid allein nicht den HbA_{1c} -Zielwert erreichten, mit geringem Hypoglykämierisiko und nachhaltiger Gewichtsabnahme die glykämische Kontrolle. Die Therapie war gut verträglich.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-97 - Study of Once-Daily Levemir (SOLVE™): Insulin detemir verbesserte bei 2090 Patienten unter deutschen Praxisbedingungen die glykämische Kontrolle bei geringer Hypoglykämie-Inzidenz

A. Liebl¹, M. Kaiser², B. Wilhelm³, U. Steiner³

¹m&i-Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn, Germany, ²Diabetologische Schwerpunktpraxis, Frankfurt Bergen-Enkheim, Germany, ³Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Germany

Hintergrund: Für Insulin detemir wird die 1x tägliche Gabe bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in Ergänzung zu OADs empfohlen. Das Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich Insulin detemir unter Praxisbedingungen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und OAD-Versagen zu untersuchen.

Methode: SOLVE™ (Study of Once-Daily Levemir®) ist eine 24-wöchige internationale Beobachtungsstudie, die die einmal tägliche Gabe von Insulin detemir bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und mindestens einem OAD untersuchte. Dabei wurden Daten von Routineuntersuchungen zu 3 Zeitpunkten dokumentiert: direkt nach dem Beginn der Therapie mit einmal täglichem Insulin detemir (Baseline) und nach ca. 12 und 24 Wochen.

Ergebnisse: 2090 Patienten wurden in Deutschland durch 786 teilnehmende Ärzte in der Studie beobachtet und dokumentiert (*full analysis set*). Bei Baseline wiesen die Patienten folgende Charakteristika auf: Alter $64,9 \pm 11,1$ Jahre, 51,2 % Männer, BMI $30,9 \pm 5,3$, HbA_{1c} $8,5 \pm 1,2$ % und eine Diabetesdauer von $9,4 \pm 7,0$ Jahren. Die häufigsten OAD-Therapien zu Beginn der Studie waren Biguanide (81,0 %), Sulfonylharnstoffe (33,9 %) und DPP-IV-Inhibitoren (18,4 %). Am Ende der Studie zeigten sich bei den OAD-Verschreibungen kaum Unterschiede. Lediglich der Anteil der Sulfonylharnstofftherapie verringerte sich auf 22,4 %. Nach 24 Behandlungswochen mit Insulin detemir verbesserte sich der HbA_{1c} im Mittel um -1,2 % ($p < 0,001$). Der Anteil der Patienten, der einen HbA_{1c}-Zielwert von $< 7,0$ % erreichte, lag bei 40,2 %. Davon erreichten 4,7 % diesen Zielwert ohne und 95,3 % mit Hypoglykämien. Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien lag bei 0,002, die von leichten Hypoglykämien bei 0,89 Ereignissen pro Patientenjahr. Die Insulindosis lag zu Beginn bei 0,15 E/kg und am Ende der Studie bei 0,23 E/kg. Das Gewicht änderte sich um -0,9 kg ($p < 0,001$) nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangsgewicht zu Beginn der Studie.

Zusammenfassung: Die vergleichsweise geringe Inzidenz von Hypoglykämien in Verbindung mit einer verbesserten Blutzuckerkontrolle und einer Gewichtsreduktion bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich Insulin detemir als Add-on-Therapie bei Typ 2 Diabetes nach OAD-Versagen unter Praxisbedingungen in Deutschland.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-98 - Die Beobachtungsstudie SOLVE™: Gewichtsverhalten nach Beginn einer Therapie mit Insulin detemir bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in Deutschland

*M. Grundner*¹, *M. Kaiser*¹, *U. Steiner*², *B. Wilhelm*², *A. Liebl*³

¹Diabetologische Schwerpunktpraxis, Frankfurt Bergen-Enkheim, Germany, ²Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Germany, ³m&i-Fachklinik Bad Heilbrunn, Bad Heilbrunn, Germany

Fragestellung: SOLVE™ untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der 1 x täglichen Gabe von Insulin detemir bei Patienten, die unter OAD unzureichend eingestellt waren. Neben der Dokumentation von Sicherheitsaspekten sollten unter Praxisbedingungen insbesondere Effekte bezüglich des Körpergewichtes analysiert werden.

Methodik: Bei SOLVE™ handelt es sich um eine prospektive, internationale Beobachtungsstudie mit einer Dauer von 24 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen wegen einer unzureichenden Diabetes-Einstellung unter OADs eine Therapie mit 1 x täglich gegebenem Insulin detemir begonnen wurde. Zu Beginn der Insulintherapie, sowie ca. nach 12 und 24 Wochen wurden neben Sicherheitsparametern diabetologische Standardparameter dokumentiert. Grundlage der hier vorgestellten Analysen sind die Daten der deutschen Beobachtungskohorte, die hinsichtlich gewichtsbezogener Effekte ausgewertet wurden.

Ergebnisse: Insgesamt 2090 Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden in die Beobachtung aufgenommen (*full analysis set*); für 1671 Patienten lagen im Verlauf ausreichende Daten zur Wirksamkeitsbeurteilung vor (*efficacy analysis set*). Im Verlauf der Beobachtung kam es zu einer HbA_{1c}-Senkung von 8,48 % auf 7,30 %. Das Körpergewicht sank signifikant um 0,9 kg von durchschnittlich 90,0 auf 89,1 kg ($p < 0,001$), entsprechend einer BMI-Senkung von 30,91 auf 30,56 kg/m² ($p < 0,001$). Dabei war die Gewichtsabnahme umso ausgeprägter, je höher der BMI bei Baseline war. Kam es in der Gruppe der Patienten mit einem Ausgangs-BMI von < 25 kg/m² sogar zu einer leichten Gewichtszunahme (0,7 kg; $p = 0,009$), so konnte in der BMI-Kategorie ab 35 kg/m² eine Abnahme von durchschnittlich 2,0 kg verzeichnet werden ($p < 0,001$). Bei einem Ausgangs-HbA_{1c} von < 9 % betrug die Gewichtsabnahme durchschnittlich 0,9 kg, bei einem HbA_{1c} ab 9 % sogar 1,2 kg (jeweils $p < 0,001$). Der Bauchumfang betrug vor Beginn der Therapie mit Insulin detemir durchschnittlich 106,7 cm ($n=500$); im Verlauf der Beobachtungsstudie kam es zu einer signifikanten Verringerung um 1,4 cm ($p < 0,001$) auf 105,3 cm ($n=500$). Die Daten für den Hüftumfang betragen 109,5 cm zu Beginn ($n=331$) sowie 108,0 cm am Ende ($n=331$), entsprechend einer signifikanten Verringerung um 1,5 cm ($p < 0,001$).

Zusammenfassung: Die hier gezeigten Daten der deutschen Population aus SOLVE™ dokumentieren, dass der Beginn einer Insulintherapie nicht zwangsläufig mit einer Gewichtszunahme einhergeht. Die für Insulin detemir gezeigten Gewichtseffekte stehen in Einklang mit den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen und dem in klinischen Studien gezeigten, unterschiedlichen Gewichtsverhalten von Insulin detemir im Vergleich zu anderen Insulinen. Bei deutlicher HbA_{1c}-Verbesserung über 24 Wochen kam es begleitend zu einer signifikanten Verringerung des Körpergewichts, des BMI sowie des Bauch- und Hüftumfanges. Diese Ergebnisse könnten helfen, seitens der Patienten bestehende Barrieren vor Einleitung einer Insulintherapie zu verringern.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-99 - Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der intensivierten konventionellen Therapie (ICT) mit Insulin detemir und Insulinaspart versus einer ICT mit Humaninsulinen: eine retrospektive Datenbankanalyse

K. Kostev¹, J. Rex¹, D. Schröder-Barnhardi¹

¹IMS Health, Frankfurt am Main, Germany

Hintergrund: Zielsetzung dieser Datenbankauswertung war es, die Inzidenz von makro- und mikrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in allgemeinmedizinischen Praxen, die eine intensivierte konventionelle Therapie mit Insulin detemir (IDet) und Insulinaspart (IAsp) versus einer ICT mit Humaninsulinen (NPH + kurz wirksames Humaninsulin) erhielten, zu vergleichen.

Patienten und Methoden: Daten von 602 Patienten mit einer ICT mit IDet und IAsp und 1.806 Nutzern von Humainsulinen aus allgemeinmedizinischen Praxen (Disease Analyzer Datenbank; 08/2004 to 07/2011) wurden nach 1:3 Matching für Alter ($62,8 \pm 10,3$ Jahre) und Geschlecht (Männer: 55,8%) retrospektiv analysiert. Hazard Ratios (HR; Cox Regression) für makro- und mikrovaskuläre Endpunkte (Follow-up: 3,5 Jahre) wurden für Praxistyp (Diabetologe), Praxisregion, Vortherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Co-Medikation (ASS, Antihypertensiva, Lipidsenker), Hypertonie, Hyperlipidämie sowie dem Charlson Komorbiditätsscore adjustiert.

Ergebnisse: Das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse war insgesamt signifikant geringer bei Patienten in einer ICT mit Insulin detemir und Insulinaspart als in bei einer ICT mit Humaninsulinen (HR, 95%KI: 0,67; 0,53-0,85). Es fand sich ein vermindertes Risiko für koronare Herzkrankheit (HR, 95%KI: 0,48; 0,35-0,65), inzidenten Apoplex/TIA (0,55; 0,34-0,88), inzidenten Myokardinfarkt (0,59; 0,36-0,99) sowie für diabetische Nephropathie (0,68; 0,52-0,91).

Folgerungen: Die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) mit Insulin detemir und Insulinaspart ist im Vergleich zur ICT mit Humaninsulinen (NPH + kurz wirksames Humaninsulin) mit einer reduzierten Inzidenz von makrovaskulären Ereignissen sowie diabetischen Nierenkomplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes assoziiert. Dieses Ergebnis aus einer retrospektiven Datenbankanalyse müsste durch eine randomisierte kontrollierte Studie überprüft werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-100 - Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und konventioneller Insulintherapie (CT) mit biphasischem Insulinaspart versus humanem Mischinsulin: eine retrospektive Datenbankanalyse

K. Kostev¹, J. Rex¹, D. Schröder-Bernhardi¹

¹IMS Health, Frankfurt am Main, Germany

Hintergrund: Insulinaspart hat einen rascheren Wirkungseintritt und führt zu einer effektiveren Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte als kurz wirksames Humaninsulin, was einen günstigen Einfluss auf die Entstehung der diabetischen Spätfolgen haben könnte. Zielsetzung der Datenbankanalyse war es, die Inzidenz von makro- und mikrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Therapie mit biphasischem Insulinaspart (BiAsp) versus humanem Mischinsulin in allgemeinmedizinischen Praxen zu vergleichen.

Patienten und Methoden: Daten von 894 BiAsp-Patienten und 8.940 Nutzern von humanem Mischinsulin aus allgemeinmedizinischen Praxen (Disease Analyzer Datenbank; 01/2002 to 07/2011) wurden nach 1:10 Matching für Alter (71.8 ± 9.8 Jahre) und Geschlecht (Männer: 45.3%) retrospektiv analysiert. Hazard Ratios (HR; Cox Regression) für makro- und mikrovaskuläre Endpunkte (Follow-up: 4 Jahre) wurden für Praxistyp (Diabetologe), Praxisregion, Co-Medikation (ASS, Antihypertensiva, Lipidsenker), Hypertonie, Hyperlipidämie sowie dem Charlson Komorbiditätsscore adjustiert.

Ergebnisse: Das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse war insgesamt signifikant geringer bei Patienten mit biphasischem Insulinaspart als bei humanem Mischinsulin (HR, 95%KI: 0,70; 0,57-0,87). Es fand sich ein vermindertes Risiko für koronare Herzkrankheit (HR, 95%KI: 0,76; 0,62-0,93), inzidenten Apoplex/TIA (0,69; 0,51-0,93), inzidenten Myokardinfarkt (0,67; 0,46-0,97) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (0,77; 0,61-0,99).

Folgerungen: Die konventionelle Insulintherapie (CT) mit biphasischem Insulinaspart ist im Vergleich zu humanem Mischinsulin mit einer reduzierten Inzidenz von makrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes assoziiert. Dieses Ergebnis aus einer retrospektiven Datenbankanalyse müsste durch eine randomisierte kontrollierte Studie überprüft werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-101 - Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetespatienten mit Insulin Aspart und kurzwirksamen Humaninsulinen: eine retrospektive Datenbankanalyse

K. Kostev¹, J. Rex¹, D. Schröder-Bernhardi¹, G. Giani², W. Rathmann²

¹IMS Health, Patient Data Epidemiology, Frankfurt/Main, Germany, ²Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany

Hintergrund: Insulin Aspart hat einen rascheren Wirkungseintritt und eine effektivere Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte als kurzwirksames Humaninsulin, was einen günstigen Einfluss auf die Entstehung der diabetischen Spätkomplikationen haben könnte. Zielsetzung war es, die Inzidenz von makro- und mikrovaskulären Ereignissen bei Typ-2-Diabetespatienten in allgemeinmedizinischen Praxen mit Insulin Aspart und kurzwirkenden Humaninsulinen zu vergleichen.

Patienten und Methoden: Daten von 3.154 Aspart-Patienten und 3.154 Nutzern kurzwirksamer Humainsuline aus allgemeinmedizinischen Praxen (Disease Analyzer Datenbank; 01/2000 to 07/2011) wurden nach Matching für Alter (60 ± 10 Jahre), Geschlecht (Männer: 57%) und Versicherungsstatus (Privatversicherung: 5,8%) retrospektiv analysiert. Hazard Ratios (HR; Cox Regression) für makro- und mikrovaskuläre Endpunkte (Follow-up: 3,5 Jahre) wurden für Praxistyp (Diabetologe), Praxisregion, antidiabetische Co-Medikation (Basalinsulin, orale Antidiabetika), Hypertonie, Hyperlipidämie, frühere Behandlung mit kurzwirksamen Insulinen, ASS, sowie dem Charlson Komorbiditätsscore adjustiert.

Ergebnisse: Das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse war insgesamt um 16% geringer bei Patienten mit Insulin Aspart als bei kurzwirksamen Humaninsulinen ($p=0,004$). Es fand sich ein vermindertes Risiko für koronare Herzkrankheit (HR, 95%KI: 0,52; 0,41-0,67), inzidenten Apoplex/TIA (0,65; 0,51-0,82) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (0,76; 0,65-0,88). Es zeigte sich ebenfalls ein Trend für ein erniedrigtes Risiko (0,76; 0,56-1,03) für das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen (HR: 0,95; 0,85-1,05).

Folgerungen: Die Behandlung mit Insulin Aspart ist im Vergleich zu kurzwirksamen Humaninsulinen mit einer reduzierten Inzidenz von makrovaskulären Ereignissen bei Typ-2-Diabetespatienten assoziiert. Dieses Ergebnis aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie müsste durch eine randomisierte kontrollierte Studie überprüft werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 11 - Insulintherapie

P-102 - Wünsche und Erwartungen von Patienten an ihre Insulintherapie: Ergebnisse einer Patientenbefragung

A. Patzelt-Bath¹, R. Bierwirth², R.D. Köhn³, K.P. Ratzmann⁴, S. Hasche¹, S. Thoma¹, S. Silbermann¹

¹Berlin-Chemie AG, Medizin und Forschung, Berlin, Germany, ²Diabetologische Schwerpunktpraxis, Essen, Germany,

³Diabetologische Hausarztpraxis, Essen, Germany, ⁴Diabetologische Schwerpunktpraxis, Erkner bei Berlin, Germany

Fragestellung: 2,3 Millionen Patienten erhalten lt. Deutschem Gesundheitsbericht Diabetes 2011 eine Insulintherapie (IT). Die damit verbundenen Einschränkungen können die Patienten belasten. Dabei ermöglichen kurzwirksame Insulinanaloga (KA) häufig eine individuellere Therapieanpassung an den Alltag. Ziel dieser Untersuchung war es, die Wünsche und Sorgen der Patienten in Bezug auf ihre IT zu ermitteln.

Methodik: Bundesweit wurde ein spezieller Fragebogen der Patientenzeitschrift „Diabetes Journal“ mit der Bitte um Rücksendung nach 3 Wochen beigefügt. Es wurden keine Anreize für die Teilnahme geboten. Die Auswertung erfolgte mit Stata 11.2 IC for Windows, Test: exakter Fisher-Test)

Ergebnisse: 947 Typ-1- und Typ-2-Patienten mit IT seit überwiegend mehr als 5 Jahren nahmen teil. 55 % der Befragten hatten einen Typ 2. Es wurden 32,6 % der Typ-1-Diabetiker mit einer Insulinpumpe und 6 % der Typ-2-Diabetiker mit einer ICT behandelt. Typ-1-Patienten waren im Mittel 58 J., Typ-2-Patienten 69 Jahre alt. Ihren HbA_{1c}-Wert kannten fast alle Patienten, er betrug jeweils im Mittel 7,1 %.

Der größere Teil der Patienten war mit der IT (sowohl mit humanem Normalinsulin (HI) als auch KA) grundsätzlich zufrieden. Dennoch empfanden die meisten Patienten ihre IT als Einschränkung ihrer Lebensqualität. Hauptsorgen der Patienten in diesem Kontext waren Gewichtszunahme (54%) und Angst vor Hypoglykämien (44%). 2/3 der Patienten hatten seit Beginn der IT zugenommen.

Wichtigste Wünsche waren kein Spritz-Ess-Abstand und flexible körperliche Aktivität (je 55 %). Ein starres Mahlzeitenregime hatten signifikant mehr Patienten mit HI als mit einem KA ($p = 0,008$). Typ-1-Patienten mit KA verzehrten signifikant seltener Zwischenmahlzeiten (24 %) als solche mit HI (44 %). Patienten mit KA berichteten häufiger über Hypoglykämieangst als solche mit HI. 82 % dieser Patienten empfanden die Therapie mit KA aufgrund kürzerer Wirkdauer und geringerer Hypoglykämiegefahr als Verbesserung.

Schlussfolgerungen: Selbst in einem Kollektiv erfahrener Diabetes-Patienten empfindet eine Mehrheit die Insulintherapie als eine Einschränkung. Die Therapie mit KA kann offenbar die Wünsche von Patienten an eine flexible Lebensform besser erfüllen: Geringere Gewichtszunahme, geringeres Hypoglykämierisiko (Sicherheit), keinen Spritz-Ess-Abstand und Flexibilität in der körperliche Aktivität. Dadurch verbessert der Einsatz kurzwirksamer Analoga als besonders schnelle Mahlzeiteninsuline Compliance und Lebensqualität.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-103 - Effektivität der aktuellen Therapie des Gestationsdiabetes in Deutschland; Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse am Diabeteszentrum der LMU München

M. Krüger¹, U. Ferrari¹, M. Delius², F. Kainer², O. Genzel-Boroviczény³, A. Lechner¹, J. Seißler¹

¹Medizinische Klinik Innenstadt, Diabeteszentrum, München, Germany, ²Klinikum der Universität München, Gynäkologie und Geburtshilfe, München, Germany, ³Klinikum der Universität München, Dr. v. Haunersches Kinderspital, München, Germany

Hintergrund und Fragestellung: Der Gestationsdiabetes (GDM) ist eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen in Deutschland. Seine Inzidenz nimmt in den letzten Jahrzehnten deutlich zu. Eine Ernährungsumstellung, regelmäßige Selbstkontrollen des Blutzuckers und ggf. eine Insulintherapie stellen die Eckpfeiler der Behandlung des GDM dar. Wir untersuchten die Behandlungsqualität an unserem Zentrum über die letzten 4 Jahre anhand von kindlichen und maternalen Outcome-Parametern. Die Ergebnisse wurden mit den Daten aktueller internationaler Studien (HAPO, ACHOIS) verglichen.

Methodik: In einer retrospektiven Analyse wurden alle Schwangeren mit Gestationsdiabetes erfasst, die von Januar 2008 bis Juli 2011 im Diabeteszentrum der LMU betreut wurden. Sowohl mütterliche (Geburtsmodus, SSW der Entbindung, Schwangerschaftskomplikationen) als auch kindliche Parameter (Geburtsgewicht, Abdomenumfang sonografisch, APGAR, neonatale Hypoglykämie) wurden erfasst. Anhand der oGTT-Werte und des Schweregrads des GDM (insulinpflichtig vs. diätetisch behandelt) wurden Subgruppen gebildet. Insgesamt wurden 343 Patientinnen in die Untersuchung eingeschlossen. Von 186 Frauen standen auch die kindlichen Outcome-Parameter zur Verfügung.

Ergebnisse: Im Vergleich zu den in der HAPO-Studie dokumentierten Spontanverläufen führte die GDM-Behandlung nach den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft an unserem Zentrum zu einer signifikanten Reduktion kindlicher und maternaler Komplikationen. Die erzielten Verbesserungen lagen im Bereich der Ergebnisse aktueller Interventionsstudien (ACHOIS).

Schlussfolgerungen: Unsere Studie bestätigt, dass die aktuell in Deutschland praktizierte, zielwertorientierte GDM-Therapie zu einer relevanten Verbesserung kindlicher und mütterlicher Komplikationsraten führt. Eine Einschränkung unserer Ergebnisse ist das Fehlen einer echten Kontrollgruppe.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-104 - Glukosetoleranzstörung post partum in Abhängigkeit von metabolischen und kardiovaskulären Risikomarkern nach GDM

W. Hunger-Battefeld¹, T. Groten², C. Kellner¹, U.A. Müller¹, E. Schleußner²

¹Universtätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany, ²Universtätsklinikum Jena, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Jena, Germany

Einleitung: Gestationsdiabetes (GDM) und Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) sind miteinander assoziierte Erkrankungen, die sich durch eine Insulinresistenz auszeichnen. Der DM2 geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Morbidität- und Mortalitätsrisiko einher.

Problemstellung: Es galt zu klären, ob sich neben Parametern des Glukosestoffwechsels bei GDM bereits in der Schwangerschaft weitere prädiktive Marker (Insulinresistenz (HOMA-Index), Blutfette, Lp(a), hsCRP (Prädiktor der systemischen Inflammation), RR nachweisen lassen, die eine frühzeitige manifeste Erkrankung post partum schlussfolgern lassen.

Patienten und Methoden: Es wurden alle Frauen mit GDM (n=137) untersucht, die sich 2009-2010 im Universitätsklinikum zur Diagnostik eines GDM vorstellten. Bei allen Frauen erfolgten eine Nüchtern-Blutentnahme zur Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Blutfetten, Lp(a), HbA1c, BB, und hsCRP (keine Analyse bei Infekt n=12) und ein 75g oGTT. 3 Monate post partum wurden 75,2% der Frauen (n=102) nachuntersucht.

Ergebnisse: Frauen mit GDM zeigten vor Gravidität zu 59,9% (n=82) ein Übergewicht, dabei wiesen 36,5% (n=50) eine Adipositas (BMI>30 kg/m²) aber auch 4,4% (n=6) ein Untergewicht (BMI< 20 kg/m²) auf. Übergewichtige wiesen im Vgl. zu normgewichtigen Frauen keine Unterschiede im oGTT-1- und 2 Stundenwert auf, zeigten jedoch signifikant höhere Werte folgender Parameter:

Nüchternblutglukose, HbA1c, HOMA-Index, hsCRP, Harnsäure, systolischer und diastolischer RR.

Blutfettwerte, Harnsäure- und Lp(a)-Spiegel unterschieden sich nicht signifikant.

3 Monate post partum zeigten 16,7 % (n= 76 von 102 der nachuntersuchten Frauen) einen pathologischen oGTT: Diabetes mellitus 7%; iFG 4%, iGT 4%, iFG + iGT 2%.

Frauen mit pathologischem oGTT post partum benötigten im Vgl. zu oGTT-Normalbefund während der Schwangerschaft lediglich in der Tendenz häufiger eine Insulintherapie (82% vs. 64%, n.s.); wiesen jedoch in der Schwangerschaft signifikant höhere Parameter hinschtl. Nüchternblutglukose und 2 Stundenwert nach 75g Glukose, HbA1c, Triglyceride, LDH/HDL-Quotient auf; zeigten aber keine Unterschiede hinschtl. Alter, BMI, HOMA-Index, Blutdruckwerte.

Post partum lagen bei pathologischem oGTT HOMA-Index, LDH/HDL-Quotient, Harnsäuresignifikant höher.

In der Cox-Regression zeigten sich bei GDM-Diagnose der HbA1c und die Nüchternblutglukose als signifikant prädiktive Faktoren für eine Glukosetoleranzstörung nach GDM. Weiterhin ist der BMI vor Gravidität als signifikant prädiktiver Faktoren eine Insulinresistenz und erhöhte Blutdruckwerte post partum zu bewerten.

Zusammenfassung: Der GDM ist nicht nur ein Vorbote einer isolierten Störung des Glukosestoffwechsels sondern auch kardiovaskulärer Begleiterkrankungen. Wichtigster präventiver kardiovaskulärer Therapieansatz ist es, Frauen nach GDM zur ärztlichen Vorsorgeuntersuchungen zu motivieren. Neben der Glukosetoleranzstörung bedürfen Adipositas, der Blutdruckhochdruck und die Hyperlipoproteinämie eine frühe Therapieanbindung.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-105 - Copeptin serum levels are decreased in gestational diabetes mellitus

J. Richter^{1,2}, T. Ebert¹, S. Kralisch^{1,2}, U. Lössner^{1,2}, B. Jessnitzer¹, M. Blüher¹, M. Stumvoll¹, M. Fasshauer^{1,2}

¹University of Leipzig, Department of Internal Medicine III, Leipzig, Germany, ²IFB AdiposityDiseases, Leipzig, Germany

Objective: Copeptin, a surrogate marker of circulating vasopressin, was recently introduced as a novel biomarker upregulated in type 2 diabetes mellitus (T2DM). In the current study, we investigated serum concentrations of copeptin in gestational diabetes mellitus (GDM).

Research design and methods: Circulating levels of copeptin were measured in 79 women with GDM as compared to 79 healthy, gestational age-matched, pregnant controls using an immunoluminometric assay (ILMA). Furthermore, serum concentrations of copeptin were correlated to biochemical and clinical markers of glucose and lipid metabolism, renal function, and inflammation.

Results: Median serum copeptin levels were significantly lower in patients with GDM (3.6 pmol/l) as compared to controls (4.4 pmol/l) ($p < 0.05$). Furthermore, GDM and gestational age remained independent predictors of circulating copeptin in multivariate analyses.

Conclusions: In contrast to previous findings in non-pregnant T2DM populations, copeptin was not up- but downregulated in GDM. The physiological relevance of this regulation needs to be assessed in future studies.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-106 - GestDiab - Praxisregister diabetischer Schwangerschaften: Ergebnisse bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes 2010

H. Adamczewski¹, M. Kaltheuner², L. Heinemann³

¹Diabetes Schwerpunktpraxis Köln Ost, Köln, Germany, ²Gemeinschaftspraxis Kaltheuner - von Boxberg, Diabetologie, Leverkusen, Germany, ³WINDIAB, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Ziel von GestDiab ist, die Qualität des Versorgungsprozesses bei Diabetischen Schwangerschaften (Schw.) in Diabetes-Schwerpunktpraxen (DSPen) in einem Register abzubilden, rückzuspiegeln und hierdurch zu verbessern.

Methodik: Von den in den Jahren 2008 bis 2010 erfassten 3571 Schw. mit Gestationsdiabetes (GDM), Typ 1 Diabetes (T1DM) und T2DM wurden die Daten von 31 Schw. mit T1DM und 50 mit T2DM von 22 DSPen aus dem Jahr 2010 ausgewertet. Sie wurden mit einer speziellen Software erhoben: Basisdaten, anamnestiche Hinweise, Daten zu Diagnostik, Therapie und Entbindung, Komplikationsraten von Müttern und Kindern. Dieses Programm wurde jüngst an die neuen GDM-Leitlinien angepasst. Die Ergebnisse werden jährlich an die DSPen zurückgespiegelt und die Gesamtdaten veröffentlicht.

Ergebnisse: Die Charakteristika der Schw. mit T2DM unterschieden sich von denen mit T1DM: die mittlere Dauer seit Diabetesmanifestation war kürzer (3 vs. 17 J; T2DM vs. T1DM), der HbA1c-Wert bei Erstkontakt besser (6,0% vs. 7,1%), die Häufigkeit von Folgeerkrankungen geringer (6% vs. 16%). Dafür lag häufiger eine Arterielle Hypertonie vor (18% vs. 3%), der Anteil der Frauen mit Adipositas Grad 1 bis 3 (74% vs. 16%) und der Anteil der Raucherinnen (22 % vs. 0%) war höher und die Häufigkeit der Präkonzeptionellen Vorstellung in den DSP niedriger. Bei T2DM traten häufiger ungünstige Schwangerschaftsergebnisse auf: niedrigerer Apgar-Score (Apgar 10 min < 8), höhere perinatale Mortalität (3 vs. 0), mehr Unterzuckerungen des Neugeborenen (17% vs. 8%), ein Fall mit schweren Fehlbildungen (0 bei T1DM), mehr schwere mütterliche Komplikationen (14% vs. 10%). Andererseits war bei T1DM die Sectiorate höher (67%) als bei T2DM (39%), GDM (35,7%) oder der Allgemeinbevölkerung 2010 (29,3%). Ebenfalls war die Frühgeburtlichkeit (Entbindung vor 37.SSW 38% vs. 17% bei T2DM) und die Rate der Kinder mit einem Geburtsgewicht >90.Perzentile erhöht (LGA 29% vs. 23% bei T1DM). Die Behandlungsintensität war bei beiden Diabetesformen ähnlich hoch (im Mittel 16 Kontakte). 15 Schwangere mit T1DM (58%) wurden mit CSII behandelt. 15 der 43 Schwangeren mit T2DM hatten bei Konzeption Metformin eingenommen, sowie einzelne Enalapril, Glinide, Betablocker und Salmeterol.

Schlussfolgerungen: Die Schw. mit T2DM, deren Zahl wie auch in anderen Ländern zunimmt, unterscheiden sich von denen mit T1DM durch ihr Risikoprofil und die erhebliche Übergewichtigkeit. Sie bergen ein hohes Risiko für ungünstige Schwangerschaftsergebnisse. Dies verlangt mehr Aufmerksamkeit von den Behandlern, auch bei der Wahl der Medikamente. Die hohe Sectiorate bei Schw. mit T1DM enttäuscht, da die Behandlungsintensität hoch ist und bereits in über der Hälfte dieser Schwangerschaften die Insulinpumpentherapie eingesetzt wird.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-107 - Gestationsdiabetes in Industrienationen: Ein systematischer Review zur epidemiologischen Datenlage

S. Schneider¹, C. Bock¹, M. Wetzel¹, A. Loerbroks¹

¹Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheimer Institut für Public Health (MIPH), Mannheim, Germany

Fragestellung: Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 15.12.2011 die bundesweite Einführung eines Screenings auf Gestationsdiabetes beschlossen. Vorbehaltlich der Prüfung durch das Bundesministerium für Gesundheit wird ein Screening auf Gestationsdiabetes somit in die Mutterschafts-Richtlinien aufgenommen. Im Zuge dieser weitreichenden Maßnahme sind in den nächsten Jahren validere Daten zur Prävalenz des Gestationsdiabetes zu erwarten. Ziel des hier vorgelegten systematischen Literaturreviews war es, flankierend den aktuellen internationalen Forschungsstand zur Häufigkeit des Gestationsdiabetes in den übrigen Industrienationen zusammenzufassen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Bedeutung unterschiedlicher Studiendesigns, Datenquellen und Diagnosekriterien für künftige Prävalenzvergleiche gelegt.

Methodik: In Anlehnung an das PRISMA-Statement wurden sämtliche im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 28.02.2011 veröffentlichten englisch- und deutschsprachigen Originalia berücksichtigt, welche die Prävalenz des Gestationsdiabetes als Hauptfragestellung analysierten und in der Literaturdatenbank PubMed/Medline verzeichnet waren. Alle identifizierten Studien wurden durch zwei Rater unabhängig und parallel bewertet. Die Inter-Rater-Reliabilität wurde standardgemäß mittels Cohen's Kappa (k) bestimmt. Es zeigte sich mit Werten zwischen $k=0,61$, $k=0,73$ und $k=0,90$ eine gute bis sehr gute Übereinstimmung. Die anfänglich 882 Treffer wurden in einem mehrstufigen Verfahren auf 27 Originalstudien reduziert.

Ergebnisse: Die Prävalenz des Gestationsdiabetes variiert in den Industrienationen zwischen 1,7% und 10,7%. Selbstangaben der Schwangeren führen zu höheren Prävalenzschätzern als eine Auswertung ärztlicher Diagnosen. Zwei Studien, bei denen für die selbe Schwangere jeweils beide Angaben vorlagen, zeigten Prävalenzen zwischen 9,0% und 8,7% bei Selbstauskunft versus jeweils 4,8% bei ärztlich validierten und zentral registrierten Diagnosen, was Abweichungen von 4,2%- bzw. 3,9%-Punkten gleichkommt. Des Weiteren lagen die Prävalenzen in Südeuropa tendenziell höher (nämlich zwischen 3,3% und 11,3%) als in Nord- und Mitteleuropa (zwischen 1,7% und 3,6%). Daten von anderen Kontinenten (Australien und Nordamerika) bewegten sich mit 2,5% bis 8,7% innerhalb jener Spanne.

Schlussfolgerungen: Dieser systematische Review erlaubt einen aktuellen, umfassenden und kompakten Überblick über die Datenlage zur Prävalenz des Gestationsdiabetes in Industrienationen. Die Arbeit zeigt zudem auf, welche methodischen Aspekte (wie die Heterogenität der Studienkollektive und der Studiendesigns) bei deren Interpretation zu beachten sind. Innerhalb der gefundenen Studien geben Analysen zu zeitlichen Trends und demografischen Risikogruppen wichtige Hinweise für die zielgruppengerechte Konzeption künftiger Interventionen hierzulande.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-108 - Frühe Diagnose Diabetes: 777 orale Glukosetoleranztests und HbA1c-Bestimmungen bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung

M. Merkel¹, S. Höbel¹, M.W. Bergmann², C. Mahnke³, K.-H. Kuck², D. Müller-Wieland¹

¹Asklepios Klinik St. Georg, 1. Medizinische Abteilung, Hamburg, Germany, ²Asklepios Klinik St. Georg, Abteilung für Kardiologie, Hamburg, Germany, ³Asklepios Kliniken Hamburg, Hamburg, Germany

Einleitung: Die Diagnose Typ 2 Diabetes wird oft erst spät gestellt. Meist ist die Krankheit schon mehrere Jahre manifest, nicht selten bestehen bereits Folgeerkrankungen. Es ist anzunehmen, dass die Prävalenz eines unerkannten Diabetes bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen besonders hoch ist. Dieses Projekt untersucht die Möglichkeit, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung durch einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) und durch HbA1c-Messung unter stationären Bedingungen frühzeitig die Diagnose Diabetes zu stellen und eine adäquate Therapie einzuleiten.

Methodik: Bei 777 stationären Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung (Anamnese mit Herzinfarkt oder Nachweis im Koronarangiogramm) wurde ein oGTT durchgeführt und der HbA1c bestimmt. Ausschlusskriterien waren ein bekannter Diabetes mellitus, ein akuter Herzinfarkt oder eine andere akute Erkrankung.

Ergebnis: Durch die 777 Tests wurde bei 177 Patienten (23%) die Diagnose Diabetes erstmalig gestellt. Bei 254 Patienten (33,5%) fand sich eine gestörte Glukosetoleranz (IGT). Bei Patienten mit Diabetes war der HbA1c im Mittelwert 6,19% (4,9-10), bei IGT 5,92% (4,1-9,2) und bei normalem oGTT 5,77% (4,2-8,3). Die Sensitivität des HbA1c für die Diagnose Diabetes waren bei einem HbA1c-Grenzwert von >5,6% 79,7%, die Spezifität 33%. Bei einem HbA1c-Grenzwert von >6,4% war die Spezifität 93% und die Sensitivität 21%.

Diskussion: Mehr als Hälfte aller Patienten mit Koronarer Herzerkrankung ohne bekannten Diabetes hat einen gestörten Glukosestoffwechsel (Prädiabetes oder unerkannter Diabetes). Nur ein oraler Glukosetoleranztest kann diese Patienten verlässlich identifizieren, so dass präventive und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden können. Auf Grundlage unserer Daten ist eine HbA1c-Messung von < 5,7% wegen zu geringer Sensitivität nicht suffizient, einen Diabetes auszuschließen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-109 - Typ1 oder Typ 2 Diabetes- eine differentialdiagnostische Herausforderung in der pädiatrischen Diabetologie

N. Datz¹, K. Schnell¹, T. Biester¹, C. Tsioli¹, W. von Schütz¹, T. Danne¹, O. Kordonouri¹

¹Auf der Bult, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany

Hintergrund: Die Diagnose Typ 2 Diabetes (T2D) ist im Kindes- und Jugendalter selten. Die DPV Daten zeigen jedoch eine zunehmende Prävalenz von 0,48% in 2000 auf 0,96% in 2011. Warum die Diagnosestellung trotz großer Erfahrung nicht immer einfach und die Abgrenzung zum Typ 1 Diabetes (T1D) schwierig sein kann, soll anhand zweier Kasuistiken erläutert werden.

Patienten: Es erfolgt die Vorstellung zweier Jugendlicher mit auffällig ähnlichem Phänotyp und doch unterschiedlicher Diagnose.

1.Fall: 16-jähriger Junge, Adipositas per magna (Gewicht 107kg, Länge 175cm, BMI 34,9kg/m², BMI-SDS +3,15) seit 6 Jahren Diagnose T2D, Ernährungs- und Bewegungstherapie sowie Glimperid seit 1 Jahr (schlechte Compliance), Ritalin bei bekanntem ADHS, Computerspielsucht, 10.Klasse Hauptschule; Familienanamnese: Mutter T2D; Laborbefunde: HbA1c >14%, Glukosurie und Ketonurie, C-Peptid 0,49µg/l (erniedrigt), BZ 372mg/dl, pH 7,38, Hypercholesterinämie. Klinischer Status: Striae distensae, Gynäkomastie.

2.Fall: 16 jähriger Junge, Adipositas per magna (Gewicht 105,3kg, Länge 158cm, BMI 42kg/m², BMI-SDS +3,76). Diabetesmanifestation mit Ketoazidose, 20 kg Gewichtsverlust in 3 Monaten, Polydypsie, Computer-Spielsucht, 10. Klasse Realschule; Familienanamnese: leer für DM; Laborbefunde: HbA1c >14%, BZ 676mg/dl, pH 7,24; Glukosurie und Ketonurie, Transaminasenerhöhung, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie. Klinischer Status: Acanthosis nigricans, trockene Haut, Hepatomegalie, Gynäkomastie.

Verlauf und Ergebnisse:

1.Fall: Initial erfolgte eine intravenöse (i.v.) Insulingabe zur Bedarfsermittlung und anschließend Beginn einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT). Begleitend Gabe von Metformin bei V. a. T2D. Wegen des niedrigen C-Peptids erfolgte die Bestimmung der diabetesspezifischen Antikörper mit dem positiven Nachweis von GADA-, IA2A- und ZnT8cArg-AK. Die ursprüngliche Diagnose T2D wurde durch die Diagnose T1D verändert. Die ICT wurde fortgeführt, eine Gewichtsabnahme erfolgte bei mangelnder Compliance des Patienten nicht. Aktueller HbA1c 10,0%.

2. Fall: Initial erfolgte eine i.v. Insulintherapie, im Anschluss Beginn mit einer ICT und zusätzlich Metformin wegen klinischer Insulinresistenz. Noch stationär konnte die Insulinmenge rasch reduziert und sogar abgesetzt werden. Unter Metformin kam es innerhalb von 4 Monaten zur Normalisierung des HbA1c auf 5,8% bei einer Gewichtsreduktion mit einem BMI von 34,1kg/m² (BMI-SDS +3,05). Die diabetesspezifischen Antikörper waren negativ. Nach Verdacht auf T1D Änderung der Diagnose in T2D. Aktueller HbA1c 5,0%.

Schlussfolgerung: Die Diagnose Typ 1 oder Typ 2 Diabetes kann nicht eindeutig aufgrund der klassischen Parameter (Autoantikörper, C-Peptid, Familienanamnese, ethnische Zugehörigkeit, Adipositas, Folgeerkrankungen, Insulinresistenzzeichen) gestellt werden. Erst die Kombination und differentialdiagnostische Betrachtung der klinischen und laborchemischen Parameter sowie der weitere Verlauf führen zur richtigen Diagnose.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-110 - Nüchtern-C-Peptid und daraus abgeleitete Parameter zur Charakterisierung der Insulinsekretions-Kapazität zwecks korrekter Klassifizierung von Patienten als Typ 1- und Typ 2-Diabetes

F.S. Becht¹, K. Walther¹, M.A. Nauck¹

¹Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg, Germany

Einleitung/Fragestellung: Typ 1-Diabetes ist charakterisiert durch einen weitgehenden („absoluten“) Insulinmangel, während bei Typ 2-Diabetes unterschiedliche Grade eines Insulinsekretions-Defizits vorliegen können. C-Peptid, das zweite Bruchstück von Proinsulin, ist ein Parameter, der die endogene Insulinsekretions-Kapazität widerspiegelt. Es sollte getestet werden, inwieweit C-Peptid-Konzentrationen im Nüchternserum und davon abgeleitete Parameter eine sichere Unterscheidung von Typ 1- und Typ 2-Diabetes erlauben.

Patienten/Methodik: 1144 Patienten mit Typ 1- (Männer/Frauen: 191/112 Alter: 50 ± 18 J.; HbA_{1c} : 8.4 ± 2.2 %; Diabetesdauer: 13 ± 13 J.; BMI: 26.3 ± 5.2 kg/m²; Mittelwert \pm SD) und Typ 2-Diabetes (Männer/Frauen: 495/346 Alter: 63 ± 13 J.; HbA_{1c} 8.3 ± 1.8 %; Diabetesdauer 12 ± 10 J.; BMI 32.4 ± 6.5 kg/m²) wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten in die vorliegende retrospektive Analyse eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde (a) C-Peptid im Nüchternserum zeitgleich mit Blutglukose (Vollblut) bestimmt. (b) C-Peptid/Glukose-Verhältnisse, und der (c) HOMA- β -Index (basierend auf C-Peptid- und Blutglukose-Messungen; HOMA- β_{CP}) wurden bestimmt. Der Anteil von Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes in Dezilen der o.g. Parameter wurde ermittelt. Eine „Receiver-Operator-Curve“ (ROC-) Analyse zur univariaten Vorhersage des Diabetestyps aus den genannten Parametern wurde durchgeführt und ergänzt durch eine multivariate Regressions-Analyse (einschließlich anderer Faktoren wie Alter, BMI, Erkrankungsalter, positiver GAD-Antikörper, schwerer Hypoglykämien im vergangenen Jahr, Insulindosierung).

Ergebnisse: Bei niedrigem C-Peptid überwog ein Typ 1-Diabetes, bei hohen Werten ein Typ 2-Diabetes ($p = 0.0001$). Ähnliche Beziehungen bestanden hinsichtlich C-Peptid/Glukose-Verhältnis und HOMA- β_{CP} . ROC-Analysen ergeben eine AUC der ROC Kurven von 0.885 (C-Peptid), 0.887 (C-Peptid/Glukose-Verhältnis) und 0.840 (HOMA- β_{CP}). In univariaten (korrigiertes $r^2 = 0.142-0.198$) und multiplen Regressionsanalysen (korrigiertes $r^2 = 0.398-0.408$) haben alle drei Parameter einen ähnlichen Vorhersagewert für die Unterscheidung der Diabetestypen.

Schlussfolgerungen: Die Messung des C-Peptids im Nüchternzustand ist geeignet, Hinweise zum Diabetestyp zu geben, aber es gibt einen Überlappungsbereich, in dem eine Zuordnung nicht möglich ist. Die Verwendung von abgeleiteten Parametern wie C-Peptid/Glukose-Verhältnis und HOMA- β_{CP} erlaubt keine bessere Zuordnung. Die Einbeziehung anderer, klinischer und Labor-chemischer Parameter verbessert die Vorhersage, ohne eine absolute Zuordnung zu ermöglichen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 12 - Gestationsdiabetes, Diagnostik

P-111 - hsTroponin-Screening bei kardiovaskulär symptomlosen Patienten mit Diabetes

C. Hasslacher¹, I. Platten¹, F. Kulozik¹, J. Möcks²

¹Diabetesinstitut Heidelberg, Heidelberg, Germany, ²BIOCON, Mannheim, Germany

Einleitung: Pat. mit Diab. stellen ein kardiovask. Hochrisikokollektiv dar, regelmäßige kardiolog. Untersuchungen werden gefordert, diese sind jedoch tech. aufwendig und kostenintensiv. Mit dem hochsens. Troponin T (hsTNT) steht heute ein Biomarker zur Verfügung, der frühzeitig auf das Vorliegen myokardialer Schädigungen hinweist. Wir untersuchten an einem größeren Diabetikerkollektiv die Prävalenz normaler, grenzwertiger und erhöhter hsTNT-Werte sowie die klinischen Assoziationen.

Methodik: Bei 565 amb. Pat. wurden neben dem hsTNT ((Elecysys® Troponin T high sensitive, Roche Diagnostics) folg. klin. Parameter bestimmt: KHK, zerebrovask. Insult, periphere AVK LV Hypertrophie, Cystatin C - Clearance (CCCL), Albuminurie, HbA1c, Lipide, hsCRP, NTproBNP (Elecysys® proBNP, Roche Diagnostics), Hypertonie. Aufgrund der klin. Befunde wurden die Pat. in zwei Gruppen ohne und mit kardiovask. Komplikationen (CV) eingeteilt. Die hsTNT-Spiegel wurden in vier Levels aufgeteilt: Normal: ≤ 3 pg/ml; Intermediate A (IA): $> 3 - < 7$ pg/ml; Intermediate B (IB): $> 7 - < 14$ pg/ml; Erhöht: > 14 pg/ml.

Ergebnisse: Pat. ohne CV: der hsTNT-Spiegel war bei 6,6 % erhöht, bei 60,1 % normal. Bei einem Drittel lag er im Intermediate-Bereich (IA 19,4 %, IB 13,9 %). Mit einem erhöhten hsTNT-Wert waren folg. Parameter sig. assoziiert: Höheres Alter, männl. Geschlecht, erhöhte HbA1c- und Triglycerid-Spiegel, niedrigere CCCL sowie ein höhere Albumin/Kreatinin-Ratio u. NTproBNP-Spiegel. Von den Intermediate-Gruppen unterschieden sich Pat. der IA bzgl. der klin. Charakteristika kaum von der Normalgruppe, Pat. der IB zeigten die typ. Merkmale der Gruppe mit erhöhten hsTNT-Werten.

Patienten mit CV: die Prävalenz erhöhter hsTNT-Werte betrug 15,2 %, nur bei einem Drittel (34,8 %) wurde ein normales hsTNT festgestellt. Die Hälfte der Pat. wiesen hsTNT-Spiegel im Intermediate-Bereich auf: IA 23,5 %, IB 26,5 %. Erhöhte hsTNT-Spiegel waren mit folg. klin. Parametern assoziiert: Höheres Alter, männl. Geschlecht, höhere Triglycerid- und niedrigere HDL-Spiegel, niedrigere CCCL, höhere Albumin/Kreatinin-Ratio u. NTproBNP-Werte.

Schlussfolgerung: Bei Typ-2-Diab. ohne bekannte CV wurde in 6,6 %, bei Vorliegen einer CV ohne klin. Symptomatik in 15,2 % ein erhöhtes hsTNT festgestellt. Grenzwertige hsTNT-Spiegel ($> 7 - < 14$ pg/ml) waren bei 13,9 % der Pat. ohne CV, in 26,5 % der Pat. mit CV nachweisbar. Diese Pat. zeigten das gleiche Risikoprofil wie die Pat. mit erhöhtem hsTNT. Das hsTNT-Screening weist somit bei jedem 5. Pat. ohne CV u. fast bei der Hälfte (42%) der Pat. mit CV auf ein Hochrisiko für die Erst- oder Remanifestation einer CV-Komplikation hin.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 13 - Spezielle Aspekte der klinischen Diabetologie

P-112 - Informationsmanagement verbessert signifikant die glykämische Stoffwechseleinstellung bei Typ-2-Diabetes: Ergebnisse der multizentrischen, nicht-interventionellen VISION Studie

J. Weissmann¹, A. Mueller¹, K. Pralle², H. Ruessmann³, B. Gregersen⁴, D. Messinger⁵, I. Amann-Zalan¹

¹Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Germany, ²Diabeteszentrum am Sophie-Charlotte-Platz, Berlin, Germany, ³Diabeteszentrum und Hausarztpraxis, Dinslaken, Germany, ⁴General Practice, Osted, Denmark, ⁵IST GmbH, Abteilung für Biometrie, Mannheim, Germany

Studienziel und Fragestellung: Der Alltagsnutzen von Informationsmanagement (IM) mit dem Accu-Chek® Smart Pix System zur Übertragung, Analyse und Darstellung von Blutglukosemessdaten (BG) wurde anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie evaluiert: Untersucht wurde, ob durch Nutzung des IM-Systems der medizinische Outcome, gemessen am Langzeitblutzucker HbA1c, und die Qualität der ambulanten Diabetesversorgung verbessert wurden.

Methodik: In 129 primärärztlich tätigen Diabetespraxen in Deutschland und Dänemark wurden 914 Erwachsene mit schlecht eingestelltem Typ 1- bzw. Typ 2-Diabetes (HbA1c \geq 7,5% / T1DM, N=248 / T2DM, N=666) rekrutiert. Der Effekt von IM mit Accu-Chek Smart Pix auf den glykämischen Status der Patienten wurde durch HbA1c-Vergleich vor und etwa 3 bzw. 6 Monate nach Integration von IM in die Behandlung beurteilt. Zudem wurden die Ärzte um eine persönliche Einschätzung der aktuellen glykämischen Einstellung gebeten. Auch die Meinung der Ärzte zu Therapieverständnis und -zufriedenheit ihrer Patienten mit und ohne IM wurde anhand eines Fragebogens (Eigenentwicklung) erfasst. Art und Anzahl der Therapieanpassungen sowie der Stellenwert der vom Accu-Chek Smart Pix System bereitgestellten BG-Verläufe bzw. BG-Statistiken für die Therapieentscheidungen wurde dokumentiert. Die erhobenen Daten wurden - bedingt durch den beobachtenden Studiencharakter - mittels deskriptiver und explorativer Methoden ausgewertet (Testniveau bei Signifikanztests: $\alpha < 0.05$). Die vorgestellten Ergebnisse beschränken sich auf das T2DM-Subkollektiv (mit 88% insulinisierten Patienten).

Ergebnisse: Etwa 3 bzw. 6 Monate nach Integration von IM in den T2DM-Versorgungsprozess hatte sich der HbA1c gegenüber dem Ausgangswert (8,66%) im Mittel um -0,88% bzw. -0,93% signifikant ($p < 0,0001$) verbessert. Parallel hierzu war - laut Einschätzung der Ärzte - bei den Patienten eine deutliche und signifikante ($p < 0,01$) Steigerung bzgl.

Therapieverständnis und -zufriedenheit zu beobachten. Auch deren Neigung zu Blutzuckerschwankungen, Hypoglykämien, Dawn Phänomen und ausgeprägten post-prandialen Spitzen verminderte sich signifikant ($p < 0,0001$). Die Studienärzte gaben an, bei Therapieanpassungen zumeist auch Informationen aus den mittels Accu-Chek Smart Pix erstellten BG-Statusberichten berücksichtigt zu haben: so z.B. bei $\geq 80\%$ der Empfehlungen für Insulintherapieanpassungen bzw. Lebensstiländerungen.

Schlussfolgerungen: Bei Nutzung des Accu-Chek Smart Pix Systems waren bei T2DM-Patienten eine signifikante und medizinisch relevante Verbesserung ihres glykämischen Status einerseits und - laut ihren behandelnden Ärzten - mehr Therapieverständnis und höhere Therapiezufriedenheit andererseits zu beobachten. Auch gaben die beteiligten Ärzte an, ihrerseits durch Entscheidungsunterstützung bei Therapieanpassungen zu profitieren. Diese positive Erfahrung spiegelt sich auch in deren Absicht wider, das System nach Abschluss der Studie bei den meisten Patienten weiter zu nutzen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 13 - Spezielle Aspekte der klinischen Diabetologie

P-113 - Wie viele Medikamente (Wirkstoffe, Tabletten, Injektionen, andere Darreichungsformen) werden typischerweise bei Typ 1- und Typ 2-Diabetes verordnet?

S. Bauer¹, M.A. Nauck¹

¹Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg im Harz, Germany

Einleitung/Fragestellung: Patienten mit Diabetes sollen häufig eine größere Zahl an Medikamenten regelmäßig einnehmen, und häufig sind Widerstände zu beobachten („so viel Chemie kann gar nicht gesund sein“), die zu einer mangelnden Therapie-Adhärenz führen können. Deshalb scheint eine quantitative Erfassung typischer Medikamenten-Verordnungen bei Typ 1- und Typ 2-Diabetes sinnvoll.

Patienten und Methodik: Die Krankenakten von 155 bzw. 154 konsekutiven Patienten mit Typ 1- bzw. Typ 2-Diabetes (Frauen/Männer 78/77 vs. 63/91; Alter 50 ± 16 vs. 61 ± 12 J.; BMI 27.3 ± 5.3 vs. 33.7 ± 6.2 kg/m²; Diabetesdauer 18 ± 13 vs. 12 ± 11 J.) wurden retrospektiv standardisiert ausgewertet. Alle Medikamente (im Einzelnen: Diabetestherapie, Hypertonie-Behandlung, Kardiovaskuläre Medikation, Schmerzmittel, Psychopharmaka, sonstige) wurden gezählt (Wirkstoffe, Tabletten pro Tag, Injektionen pro Tag usw.). Der Anteil von Verordnungen, die zur Behandlung des Diabetes und ggf. einer Hypertonie eingesetzt wurden, der Empfehlungen aktueller deutscher Leitlinien entsprach, wurde ermittelt und als prozentualer Anteil der Verordnungen insgesamt ausgedrückt. Deskriptive Statistik: Mittelwerte \pm SD.

Ergebnisse: Patienten mit Typ 2-Diabetes erhielten 8.4 ± 3.0 Wirkstoffe pro Tag (Maximum: 16), 8.6 ± 3.9 Tabletten pro Tag (Maximum: 22), 2.6 ± 1.6 Injektionen pro Tag (Maximum: 7), zusammen 11.6 ± 4.5 Medikamenten-Dosen pro Tag (einschließlich Inhalationen, Pflastern usw.; Maximum: 27). Die entsprechenden Zahlen für Patienten mit Typ 1-Diabetes waren 5.5 ± 3.4 Wirkstoffe pro Tag, 4.5 ± 4.3 Tabletten pro Tag, 3.9 ± 2.2 Injektionen pro Tag, zusammen 8.5 ± 5.1 Medikamenten-Dosen pro Tag. Die in der Diabetes- und Hypertonie-Behandlung eingesetzten Medikamente entsprachen bei Typ 2-Diabetes in 100 und 98 % und bei Typ 1-Diabetes in 98 und 97 % Leitlinienempfehlungen.

Schlussfolgerungen: Die mögliche Belastung durch Verordnung zahlreicher Medikamente ist bei Typ 1- und Typ 2-Diabetes erheblich, aber bei Typ 2-Diabetes größer als bei Typ 1-Diabetes. Da die Verordnungen überwiegend mit Leitlinien-Empfehlungen übereinstimmen, liegt ein Nutzen für die Patienten trotz hoher Medikamentenbelastung nahe. Die vorliegenden Analysen liefern Anhaltswerte, die helfen können, die Medikamentenbelastung solcher Patienten zu bewerten und Strategien zur verbesserten Therapie-Adhärenz zu entwickeln.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 13 - Spezielle Aspekte der klinischen Diabetologie

P-114 - Tablettenlast bei Typ 2 Diabetikern - Ergebnisse der prospektiven nicht-interventionellen Studie PROVIL

M. Blüher¹, I. Kurz², A. Müller³, M. Dworak³

¹Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany, ²Kantar Health GmbH, München, Germany, ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

Fragestellung: In dieser prospektiven nicht-interventionellen Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin und anderen oralen Antidiabetika wurde die Bedeutung der einzunehmenden Tablettenzahl (Tablettenlast) im Praxisalltag bei Typ 2 Diabetikern untersucht.

Methodik: In dieser prospektiven, nicht-interventionellen Studie wurden Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) untersucht, die bisher eine orale Monotherapie erhielten, und bei denen sich der behandelnde Arzt für eine Therapie mit Vildagliptin in Kombination mit Metformin, eine Vildagliptin + Metformin Fixkombination oder eine andere Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika entschieden hat. Die Tablettenlast wurde mittels eines Fragebogens vor Behandlungsbeginn erfasst, in dem neben der subjektiven Einschätzung durch den Patienten auch der Einfluss auf den Patientenalltag und die Konsequenzen erfragt wurden. Daten von 3843 Patienten und 610 Ärzten wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik analysiert.

Ergebnisse: 55,4% der Patienten waren männlich und 55,5% waren jünger als 65 Jahre. Die mittlere Diabetesdauer betrug $6,1 \pm 5,1$ Jahre. In der antidiabetischen oralen Therapie erhielten 50,2% der Patienten 2 Tabletten täglich und 30,9% der Patienten > 2 bis \leq 4 Tabletten täglich. Die Mehrheit der Patienten (61,6%) sah in der hohen Tablettenlast einen Einfluss auf das subjektive Krankheitsempfinden. Jeder fünfte Patient (19,4%) benötigte Hilfe bei der Vorbereitung der Tabletteneinnahme. Das Aussehen der Tabletten war für einen Großteil der Patienten (61,7%) ein wichtiger Anhaltspunkt für die korrekte Einnahme. Über 60% der Patienten gaben an, dass die korrekte Einnahme erschwert wird, wenn sich das Aussehen der Tabletten ändert und insgesamt 48,1% war die Gefahr von Einnahmefehlern bewusst. Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) waren von der hohen Tablettenzahl und ihren Auswirkungen häufiger belastet als jüngere Patienten (< 65 Jahre). Die Ärzte waren sich der aus der hohen Tablettenlast resultierenden Problematik bewusst und zum größten Teil (96,2%) bereit, Kombinationsprodukte zur Reduktion der Tablettenlast einzusetzen.

Schlussfolgerungen: Im Praxisalltag kann eine hohe Tablettenlast in der antidiabetischen Therapie eine Belastung für Typ 2 Diabetiker darstellen, die durch den gezielten Einsatz von Fixkombinationen reduziert werden kann.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 13 - Spezielle Aspekte der klinischen Diabetologie

P-115 - Eine unangenehme Komplikation für Jugendliche mit Typ-1 Diabetes - Ist die Steißbeinfistel (Pilonidalsinus) doch häufiger als bisher gedacht?

M. Holder¹, T. Wadien², U. Mehlig³, B. Bartus⁴, M. Bald¹, K. Timmermann¹, H.E. Leichter¹

¹Klinikum Stuttgart Olgahospital, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Stuttgart, Germany, ²Klinikum Stuttgart Olgahospital, Diabetesberatung, Stuttgart, Germany, ³Klinikum Stuttgart Olgahospital, Kinderchirurgie, Stuttgart, Germany, ⁴Klinikum Stuttgart Olgahospital, Fachpsychologie Diabetes, Stuttgart, Germany

Fragestellung: Beim Pilonidalsinus handelt es sich um entzündlich bedingte Fistelbildungen, die fast immer oberhalb der Rima Ani auftreten. Verursacht werden sie durch das Einwachsen abgebrochener Haare in die Haut, die durch Reibebewegungen des Gesäßes immer tiefer in die Haut und Subkutis gedrückt werden. Dadurch entstehen Fremdkörpergranulome, welche sich infizieren und zu einem Abszess führen können. Durch die Abszedierung bedingt bilden sich in der Regel Fistelgänge, welche sich tief im Gewebe oder an der Hautoberfläche ausbreiten können. Begünstigende Faktoren sind: starke Behaarung, starke Schweißsekretion, überwiegend sitzende Haltung, Adipositas, Akne inversa. Wir berichten über 4 Jugendliche mit Typ-1 Diabetes, die in den letzten 2 Jahren an unserem Zentrum an einem Pilonidalsinus operiert werden mussten.

Fallbeispiele: 4 Jugendliche (3 Jungen) mit Typ-1 Diabetes, die regelmäßig in unserem Diabetes-Zentrum betreut werden, mit einem durchschnittlichen Alter bei Operation von 15,4 Jahre (14,9 - 16 J.), Diabetes-Dauer von 6,5 Jahre (2,9 - 10,2 J.) und HbA1c von 8,0 % (6,5 - 9,9 %) wurden innerhalb der letzten 2 Jahre an einem Pilonidalsinus operiert. 2 Jugendliche (1 Mädchen) waren adipös (18 bzw. 36 kg > 97. Perz.). Bei einem Jungen musste eine Nachoperation durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen: Die Steißbeinfistel (Pilonidalsinus) scheint bei Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes doch etwas häufiger zu sein als bisher angenommen. Da wir als betreuendes Diabetes-Team trotz regelmäßiger ambulanter Vorstellungen bei allen Jugendlichen von der Diagnose erst kurz vor der Operation erfahren haben, sollte bei entsprechenden Risikofaktoren aktiv aber diskret danach gefragt oder darauf hingewiesen werden. Besonders bei bestimmten Risikofaktoren (Adipositas, stärkere Körperbehaarung, überwiegend sitzende Tätigkeit) sollte auf diese seltene, aber unangenehme Komplikation geachtet werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 13 - Spezielle Aspekte der klinischen Diabetologie

P-116 - Urogenitalinfektionen bei Diabetes mellitus Typ 2 sind häufig und in der Regel einfach zu behandeln

E.R. Weissenbacher^{1,2}

¹Klinikum der Universität München, Leiter der Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München, Germany, ²European Society for Infectious Diseases in OB/GYN, München, Germany

Die erhöhte Immunabwehrschwäche stellt für Diabetiker eine besondere Herausforderung dar, sie haben u.a. ein höheres Risiko an Urogenitalinfektionen zu erkranken als Nicht-Diabetiker. Als pathogenetische Faktoren werden die neutrophile Dysfunktion und eine verstärkte Adhärenz der Erreger an die Zellen des Urogenitals diskutiert - durch die unzureichende Stoffwechseleinstellung.

Mittels eines Fragebogens, der im Zeitraum von September bis November 2011 an Hausärzte per Post verschickt wurde, haben wir untersucht, wie viele Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 von Urogenitalinfektionen betroffen sind.

Der Fragebogen umfasste 18 Fragen und wurde an 1194 diabetologisch tätige Hausärzte im gesamten Bundesgebiet versendet. Die Fragen bezogen sich auf die Prävalenz, Geschlechterverteilung, Schweregrad und Verlauf von Urogenitalinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Der Rücklauf betrug 120 Fragebögen, von denen 85 verwertbar waren und in die Auswertung einfließen. Insgesamt werden von den 85 Hausärzten 51723 Patienten pro Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 behandelt (Mittelwert 609). Davon treten pro Jahr bei 14% behandlungsbedürftige Urogenitalinfektionen auf, wobei Harnwegsinfektionen mit 81% gegenüber Genitalinfektionen mit 15,7% überwiegen. Insgesamt sind Frauen sowohl bei Harnwegsinfektionen (73,9%) als auch bei Genitalinfektionen (63,7%) häufiger betroffen als Männer. Eine Überweisung zum Spezialisten ist nur bei 12,9% der Patienten erforderlich (64,3% Harnwegsinfektionen; 35,7% Genitalinfektionen). Die Erhebung ergab, dass 81% der Infektionen als einfach zu behandeln eingeordnet werden, 17% der Patienten hatten rezidivierende Infektionen mit mehr als 4 Attacken, davon 84,7% Harnwegsinfektionen und 15,3% Genitalinfektionen. Bei nur 3,3% der Patienten kommt es zu einem schwereren Verlauf, z.B. Pyelonephritis.

Die Auswertung zeigte, dass Urogenitalinfektionen eine häufige Komplikation des Diabetes mellitus Typ 2 sind, wobei Frauen stärker betroffen sind als Männer und die Mehrzahl der Infektionen in der Regel einfach zu behandeln ist und nicht zu schweren Verläufen führt.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 13 - Spezielle Aspekte der klinischen Diabetologie

P-117 - Fallende UVB Strahlung und der Vitamin D Status von deutschen Typ 1 Diabetikern

J. Langer¹, M. Penna-Martinez¹, M. Wallasch², H. Ackermann³, K. Badenhoop¹

¹Universitätsklinikum, Zentrum für Innere Medizin I, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Frankfurt am Main, Germany, ²Umweltbundesamt, Langen, Germany, ³Universitätsklinikum, Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung, Frankfurt am Main, Germany

Hintergrund: Bei Typ 1 Diabetes (T1D) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die mit einer Zerstörung von Insulin produzierenden Beta-Zellen des Pankreas einhergeht. Ein möglicher Risikofaktor für T1D sind niedrige Cholecalciferol (25(OH)D₃) Konzentrationen. Diese werden durch die Nahrungsaufnahme, aber größtenteils durch die kutane Synthese, welche von der ausgesetzten UVB Strahlung (290-315nm) abhängig ist, beeinflusst. Ziel unserer Forschung war zu untersuchen, ob sich die UVB Strahlung in den letzten Jahren geändert hat und ob dies einen Einfluss auf die 25(OH)D₃ Konzentrationen der Patienten hat.

Methodik: Wir untersuchten die 25(OH)D₃ Konzentrationen von ambulanten und stationären Patienten des Universitätsklinikums Frankfurt mit T1D (n=287) der Jahre 2004 bis 2007. Darüber hinaus erhielten wir die täglichen UVB-Strahlungsdaten dieses Zeitraums für die Region Frankfurt vom Umweltbundesamt. Für die statistische Auswertung wurden der Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Spearmans Rangkorrelationskoeffizient und der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Ergebnisse: Die 25(OH)D₃ Konzentration von Patienten mit T1D war im Sommer (Apr.-Okt.) signifikant höher als im Winter (Nov.-Mär.) (17,0 ng/ml versus 13,0 ng/ml, p=8x10⁻³). Darüberhinaus zeigte sich bei den Proben der Sommermonate ein signifikanter negativer Trend der 25(OH)D₃ Konzentration von 2004-2007 (rho=-0,24, p=2x10⁻³), wohingegen die Konzentration im Winter derselben Jahre konstant blieb (rho=-0,03, p=0,73). Im Beobachtungszeitraum fiel eine signifikante Abnahme der UVB-Strahlung im Sommer auf (rho=-0,21, p< 10⁻⁶), jedoch zeigte sich im Winter keine Veränderungen (rho=-0,07, p=0,12). Des Weiteren besteht eine signifikante Korrelation zwischen 25(OH)D₃ Konzentration und UVB Strahlung (rho=0,56, p=7x10⁻³).

Zusammenfassung: Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die abnehmende UVB Strahlung im Sommer aufgrund von Veränderungen des Sonnenzyklus und der Ozonschichten in der Stratosphäre, zu abnehmenden Vitamin D Spiegeln bei Patienten mit T1D in Deutschland führt.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 13 - Spezielle Aspekte der klinischen Diabetologie

P-118 - Strukturierte Weiterbildung zur Diabetespflegefachkraft - eine prospektive kontrollierte Studie

A. Bahrmann^{1,2}, E. Hölscher³, K. Hodeck⁴, P. Oster³, W.G. Daniel¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 2, Erlangen, Germany, ²Forschungskolleg Geriatrie, Robert- Bosch Stiftung, Stuttgart, Germany, ³Bethanien Krankenhaus, Geriatisches Zentrum am Klinikum der Universität, Heidelberg, Germany, ⁴Institut für Innovatives Gesundheitsmanagement, Berlin, Germany

Trotz des deutschlandweiten Weiterbildungsbedarfs und einer extrem hohen Inzidenz von 6,2% schweren Hypoglykämien pro Jahr in Pflegeheimen standen lange Zeit keine strukturierten und evaluierten Weiterbildungsprogramme für Alten- und Krankenpfleger mit Schwerpunkt Diabetes zur Verfügung.

Probanden und Methoden: Die Weiterbildung zur Diabetespflegefachkraft (DPFK) des IIGM Berlin und des BpA (Bundesveranstalter privater Anbieter) umfasst ein 10-Tages- Curriculum mit je 8 Unterrichtsstunden pro Tag im Interval von 14 Tagen über insgesamt 6 Monate. Dieses beinhaltet sowohl die Pathophysiologie des Diabetes, Therapieformen, Maßnahmen bei diabetesbezogenen Akut- und Folgeerkrankungen, Selbstkontrolle, Anleitung Betroffener zur Insulininjektion als auch direktes Qualitätsmanagement im Pflegealltag. In einer prospektiv doppelkontrollierten Studie wurde die Effektivität der DPFK untersucht. Das diabetesbezogene Wissen wurde mittels Multiple-Choice- Tests vor (t1), während (t2), am Ende (t3) und 3 Monate nach Abschluss der Weiterbildung (t4) untersucht (Maximum 75 Punkte, Cronbachs alpha 0,82, mittlere Itemschwierigkeit 0,65). Interventionsgruppe: Kursteilnehmer; interne Kontrollgruppe: Altenpflegern derselben Pflegeeinrichtung, aber keine Kursteilnehmer; externe Kontrollgruppe: Altenpfleger von Einrichtungen, die keine DPFK beschäftigen.

Ergebnisse: Insgesamt 81 Altenpfleger nahmen an der Studie teil (48 Interventionsgruppe, 28 interne Kontrollgruppe, 15 externe Kontrollgruppe). Es gab keine Unterschiede hinsichtlich des diabetesbezogenen Wissens zu Studienbeginn. Kursteilnehmer DPFK zeigen einem signifikanten Wissenszuwachs von t1 bis t4 (Punkte t1: 27.9±6.9, t2: 39.4±8.0, t3: 58.1±8.8, t4: 59.3±9.0; p- Wert t1 vs. t4:< 0.001) sowie auch die interne Kontrollgruppe (Punkte t1: 27.1±9.4., t2: 34.8±12.8, t3: 36.8±14.7, t4: 44.0±17.1; p< 0.001). Dieser Effekt ist durch das Curriculum erklärbar, das direkt Qualitätsstandards in Pflegeeinrichtungen implementiert. Die externe Kontrollgruppe zeigt keinen Wissenszuwachs (Punkte t1: 30.9±8.9, t2: 30.8±8.8., t3: 35.0±13.2, t4: 33.7±14.5; n.s.). Zum Zeitpunkt t4 zeigten Interventionsteilnehmer ein signifikant besseres diabetesbezogenes Wissen als die interne Kontrollgruppe (59.3±9.0 vs. 44.0±17.1 Punkte, p< 0,001) und die externe Kontrollgruppe (59.3±9.0 vs. 33.7±14.5 Punkte, p< 0,001).

Schlussfolgerung: Die Fortbildung DPFK ist hocheffektiv in der Verbesserung des diabetesbezogenen Wissens von Altenpflegern in ambulanter und stationärer Pflege. Zudem werden Qualitätsstandards direkt im Pflegealltag strukturiert implementiert.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 13 - Spezielle Aspekte der klinischen Diabetologie

P-119 - Untersuchung der unmittelbaren Auswirkungen des Vertriebsverbotes Rosiglitazon-haltiger Arzneimittel im ambulanten Versorgungssektor in Deutschland

H.-M. Reuter¹, S. Kluge², S. Silbermann², S. Thoma², H. Schmutzler², R. Limberg²

¹Diabetologische Schwerpunktpraxis, Jena, Germany, ²Berlin-Chemie AG, Medizin & Forschung, Berlin, Germany

Fragestellung: Ab dem 01. November 2010 wurden Rosiglitazon-haltige Arzneimittel in Deutschland nicht mehr vertrieben. Vorausgegangen waren eine entsprechende EU-weite Empfehlung der EMA sowie für Deutschland eine Anordnung zur VertriebsEinstellung seitens des BfArM am 23. September. Dieser Vorgang bedingte die Notwendigkeit der Therapieumstellung für alle mit Rosiglitazon behandelten Typ-2-Diabetespatienten. Die vorliegende Erhebung untersuchte die unmittelbaren Auswirkungen dieses Vertriebsverbots auf der Ebene der Patienteninformation, der Therapiealternativen sowie der zeitlichen Ressourcen für die Therapieanpassung.

Methodik: Standardisierte, schriftliche Befragung von Ärzten im ambulanten Versorgungssektor (10/2010-02/2011). Dokumentation von Daten zu Parametern der Informationsvermittlung, der antihyperglykämischen Therapiealternativen und zugrunde liegender Auswahlkriterien sowie Ressourcen-relevanter Parameter. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv mittels SAS (Version 9.2).

Ergebnisse: Insgesamt dokumentierten 2.036 Ärzte 17.976 Patienten ([MW ± SD]: Alter 61,9 ± 11,1 Jahre; BMI 30,4 ± 5,0 kg/m²; Erkrankungsdauer T2DM 7,3 ± 5,0 Jahre; mittl. Therapiedauer Rosiglitazon 4,4 ± 2,3 Jahre). Patienteninformation: 28,7 % waren bereits über die Medien informiert; jeder 10. Patient kam von sich aus wg. des Vertriebsverbotes zum Arzt; für 3 von 4 Patienten waren die ärztlicherseits gegebenen Informationen ausreichend (53,7 % wurden grob, 41,4 % detailliert informiert; mittl. Gesprächsdauer: 12,5 ± 7,6 min); diskutierte Therapiealternativen: OAD (75,1 %), Inkretinmimetikum (12,9 %), Insulin (12,5 %). Wichtigste Auswahlkriterien (Mehrfachnennungen): Effiziente HbA1c-Senkung (59,6 %), Vermeidung von Gewichtszunahme (50,3 %) und Hypoglykämien (48,4 %). Ärztlicherseits geschätzte Ressourcen für (1) Zeitbedarf Therapieumstellung insgesamt 20,5 ± 21,5 min; (2) zusätzliche Besuchstermine 1-2 (61,3 %), >3 (15,4 %).

Schlussfolgerungen: Ein Vertriebsverbot auf Arzneimittelebene bedingt erwartungsgemäß einen zusätzlichen qualitativen und quantitativen Informationsbedarf der Patienten und bindet zusätzliche zeitliche Ressourcen im ambulanten Versorgungssektor. Diese Untersuchung trägt dazu bei, einen Eindruck von diesem kurzfristigen Mehrbedarf zu gewinnen. Als Therapiealternative zu einer Rosiglitazon-haltigen Therapie wurde ärztlicherseits vorwiegend eine Umstellung auf eine andere OAD-Therapie in Betracht gezogen. Als wichtige Kriterien für die Therapiewahl kam neben der Effizienz auch in dieser Erhebung der „Vermeidung von Gewichtszunahme und Hypoglykämien“ hinsichtlich der Häufigkeit der Nennung eine hohe Bedeutung zu. Dies unterstreicht erneut die Berücksichtigung dieser Begleitziele im Rahmen von Therapieentscheidungen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-120 - Wie häufig werden Patienten im Durchschnitt pro Behandlungsjahr geschult? Darstellung der Schulungshäufigkeit bezüglich Alter, Diabetesdauer und Migrationshintergrund bei 26994 Patienten unterschiedlicher Altersgruppen mit Typ 1-Diabetes mellitus aus der DPV-Datenbank

K. Molz¹, W. Marg², K. Lange³, B. Bartus⁴, J. Herwig⁵, C. Vogel⁶, D. Krakow⁷, N. Nellen-Hellmuth⁸, R.W. Holl¹, für die DPV-Initiative und das Kompetenznetz Diabetes mellitus, gefördert vom deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung

¹Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany, ²Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Germany, ³MHH, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany, ⁴Olgahospital Kinderklinik, Stuttgart, Germany, ⁵Unikinderklinik Frankfurt, Zentrum für Kinderheilkunde, Frankfurt, Germany, ⁶Klinikum Chemnitz gGmbH - Kinderklinik, Chemnitz, Germany, ⁷Forchheim Diabetespraxis, Forchheim, Germany, ⁸Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany

Fragestellung: Regelmäßige Schulungen von Patienten und gegebenenfalls deren Angehörigen sind ein unverzichtbarer Bestandteil in der Diabetestherapie. Ziel der vorliegenden Auswertung über die DPV-Datenbank war es, die Schulungshäufigkeit bezüglich Alter, Diabetesdauer, Migrationshintergrund und Therapieform unter Alltagsbedingungen bei Patienten mit Typ1-Diabetes darzustellen.

Methoden: Anonymisierte Verlaufsdaten zum Diabetes mellitus werden anhand der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation standardisiert und prospektiv erhoben. Aktuell liegen Daten von 260920 Patienten mit Diabetes (2099526 Kontakttermine) aus 364 Zentren vor. In die vorliegende Auswertung gingen Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus des Behandlungsjahres 2010 ein. Die deskriptive Statistik wurde mit SAS 9.2 durchgeführt.

Ergebnisse: Im Behandlungsjahr 2010 wurden 26994 Patienten mit Typ1-Diabetes dokumentiert (52% männl.; medianes Alter: 14.2 Jahre, Q1 - Q3: 10.3 - 18.0 Jahre). Sie nahmen an insgesamt 14758 Schulungen teil. Pro Patient ergeben sich somit 0.55 Schulungsmaßnahmen pro Jahr. Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre, entspricht 10376 Schulungen) wurden häufiger stationär geschult (53.8%), die erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre, entspricht 4382 Schulungen) häufiger ambulant (52.6%). Bei den unter 18-jährigen wurden zu 57% die Patienten selber und zu 43% die Angehörigen geschult. Die Schulungen bei den über 18-jährigen verteilen sich folgendermaßen: Patienten 87%, Angehörige 13%. Aufgeteilt nach der Diabetesdauer wird sichtbar, dass Patienten mit einer kürzeren Diabetesdauer häufiger pro Jahr geschult wurden, als Patienten mit einer längeren Diabetesdauer (bis 1 Jahr 0.77-mal, bis 2 Jahre 0.53-mal, > 2 Jahre 0.50-mal). Patienten mit Migrationshintergrund (N=4023) nahmen durchschnittlich an 0.47 Schulungen teil, Patienten ohne Migrationshintergrund (N=22971) an 0.56 Schulungen. Bezüglich der Therapieform zeigt sich, dass Patienten mit Injektionstherapie (N=18249) durchschnittlich 0.57-mal pro Jahr geschult wurden, Patienten mit Pumpentherapie (N=8745) 0.50-mal. Zentrumseigene Schulungsmaterialien wurden zu 63% verwendet, publizierte Schulungsprogramme zu 37%.

Schlussfolgerung: Diese mit Hilfe der DPV-Software multizentrisch erhobenen standardisierten Diabetesdaten stehen für die Bewertung des Versorgungssystems oder für Kostenanalysen zur Verfügung. In der Datenbank werden alle diabetesrelevanten Outcomes (zum Beispiel Stoffwechseleinstellung, BMI, akute und chronische Komplikationen) dokumentiert. So können Analysen zur Wirksamkeit von Schulungsmaßnahmen durchgeführt und Vergleiche mit Vorgaben im DMP (Disease-Management-Programm) oder anderen Regelungen ermöglicht werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-121 - Welche Inhalte sind für die Schulung von Menschen mit Typ 1 Diabetes relevant?

N. Hermans¹, B. Kulzer¹, S. Hasche², S. Silbermann², S. Thoma², T. Haak¹

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany, ²Berlin-Chemie AG, Abteilung Medizin & Forschung, Berlin, Germany

Einleitung: Bisher gibt es keine Daten, welche Schulungsinhalte von Ärzten bei Patienten mit Typ 1 Diabetes als wichtig angesehen werden. Im Rahmen der Versorgungsstudie „Primascope“ wurde dieser Frage nachgegangen und Ärzte von diabetologischen Schwerpunktpraxen (DSP) mittels Fragebogen nach Zielen der Schulung, deren Inhalten und Relevanz befragt.

Methodik: Der Fragebogen wurde an insgesamt 1192 DSP in Deutschland ausgeteilt, auswertbar waren die Antworten von 818 Praxen. Die Befragten beurteilten auf einer zehnstufigen Ratingskala (1 = gar nicht wichtig; 10 = sehr wichtig) die Bedeutung unterschiedlicher Schulungsziele und -inhalte.

Ergebnisse: Als wichtigste Ziele der Typ 1 Diabetesschulung wurde die „Vermittlung von Fertigkeiten zur eigenständigen Therapieanpassung“ (9,6), die „Vermittlung von Selbstmanagementfertigkeiten“ (9,4), die „Optimierung der Lebensqualität“ (9,3) und die „Erhöhung der Motivation zur eigenständigen Umsetzung der Diabetestherapie“ (9,3) genannt. Eher medizinische Ziele wie die „Reduktion des HbA1c“ (8,3), eine „Gewichtsreduktion bzw. -stabilisierung“ (7,3), das „Erreichen guter Lipid-„ (7,3) oder „Blutdruckwerte“ (7,9) wurden zwar als auch wichtig, insgesamt jedoch nicht so hoch eingestuft, wie die psychosozialen Ziele (Mittel: psychosoziale Ziele 9,1 - medizinische Ziele 8,0). Die zur Beurteilung vorgegebenen 18 Schulungsinhalte wurden insgesamt alle als bedeutsam eingeschätzt (Minimum 6,4). Am wichtigsten wurden der „Umgang mit Hypoglykämien“ (9,6), „Insulinanpassung bei Sport“ (9,4), „Hilfestellungen zur Insulindosisanpassung“ (9,2), „Umgang mit besonderen Ernährungssituationen“ (9,2), „Unterstützung zum positiven Umgang mit Diabetes im Alltag“ (9,1) und „Strategien zur Verbesserung der Behandlungsmotivation“ (8,9) eingeschätzt. Technische Aspekte der Diabetestherapie wie „Insulininjektion“ (8,9) oder „Blutzuckermessung“ (8,7) waren ebenfalls wichtig, wie auch die Themen „soziale Unterstützung“ (8,1), „sozialrechtliche Aspekte“ (8,0) oder „Diabetes und Reisen“ (7,9).

Diskussion: Nach Einschätzung der befragten DSP sollte eine Diabetesschulung für Menschen mit Typ 1 Diabetes neben der Optimierung medizinischer Outcomes vor allem die Vermittlung von Selbstmanagementfertigkeiten, eine Steigerung der Behandlungsmotivation und die Optimierung der Lebensqualität zum Ziel haben. Die als wichtig angesehenen Inhalte von Diabetesschulungen bei Typ 1 Diabetikern sind vielfältig. Ein Schulungsprogramm für Menschen mit Typ 1 Diabetes sollte daher ein multimodales Konzept und einen genügenden zeitlichen Umfang haben, um das breite Spektrum an Schulungsinhalten abzudecken.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-122 - Ambulante strukturierte Schulung bei Typ-1-Diabetes

B. Kulzer¹, N. Hermanns¹, S. Hasche², S. Silbermann², S. Thoma², T. Haak¹

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany, ²Berlin-Chemie AG, Abteilung Medizin & Forschung, Berlin, Germany

Fragestellung: Im Rahmen der Versorgungsstudie „Primascope“ wurde die aktuelle Schulungspraxis bei Typ-1-Diabetes in diabetologischen Schwerpunktpraxen (DSP) erhoben. Daten zur Häufigkeit, der Art und dem Setting von Schulungen sollen Informationen zur Schulungsrealität für Menschen mit Typ-1-Diabetes in DSP liefern, die bislang für Deutschland weitgehend fehlen.

Methodik: Insgesamt 1192 DSP wurden zu einer Studienteilnahme eingeladen, 818 ausgefüllte Fragebogen konnten ausgewertet werden. Kategoriale Häufigkeitsangaben wurden gemittelt, indem der jeweilige kategoriale Mittelwert entsprechend der Anzahl der Nennungen gewichtet wurde.

Ergebnisse: Pro Quartal wurden in einer DSP im Mittel 124 Menschen mit Typ -1-Diabetes behandelt. Von diesen hatten 80% (Median) jemals an einer Diabetesschulung teilgenommen, 50% davon wurden in der eigenen Praxis geschult. 20% der Typ-1-Diabetiker hatten in den letzten 2 Jahren an einer strukturierten Schulung teilgenommen, bei 50% lag die letzte Schulung mehr als 5 Jahre zurück, bei 20% mehr als 10 Jahre. Im Durchschnitt wurden in der DSP 4 Gruppenschulungen für Typ-1-Diabetiker pro Jahr durchgeführt. Die Gruppengröße lag bei durchschnittlich 6 Teilnehmern. In 67,1% der Praxen werden Gruppen mit ausschließlich Typ-1-Diabetikern geschult. In 19% der Praxen werden gemischte Gruppen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetikern durchgeführt. Die meisten DSP (77%) bieten die Kursstunden der Schulung ein- bis zweimal pro Woche an. Klassische „Blockschulungen“ werden bei 17% der DSP durchgeführt. In 80% der Praxen kam das strukturierte „Behandlungs- und Schulungsprogramm für intensivierete Insulintherapie“ (ZI-Programm ICT) zum Einsatz, in 37% „LINDA“ und in 7% „Diamand“. Als spezifische Schulungsprogramme wurden „HyPOS“ (46,9%), „Subito“ (21,6%), „BGAT“ 10,1%, „ConClusio“ (10,0%) und die „Copingschulung“ (2,6%) eingesetzt.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse von „Primascope“ erbrachten erstmals Daten zur Schulungssituation von Menschen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland. Danach sind rund 20% aller Typ-1-Diabetiker noch nie geschult worden, bei weiteren 20% lag die letzte Schulung schon mehr als 10 Jahre zurück. Basierend auf diesen Daten ist daher aktuell von einem relativ großen Schulungs- bzw. Nachschulungsbedarf bei Typ-1-Diabetikern auszugehen. In den DSP findet aktuell das ZI-Programm für ICT die größte Verbreitung.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-123 - Bewertung strukturierter Schulungs- und Behandlungsprogramme

B. Kulzer¹, N. Hermanns¹, S. Hasche², S. Silbermann², S. Thoma², T. Haak¹

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany, ²Berlin-Chemie AG, Abteilung Medizin & Forschung, Berlin, Germany

Einleitung: In Deutschland stehen eine Vielzahl von strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen für Typ-1- wie Typ-2-Diabetiker mit ganz unterschiedlichen Schulungsphilosophien, Inhalten, Methodik und Dauer zur Verfügung. Bisher gibt es keine Befragung der Anwender, wie sie die Qualität dieser unterschiedlichen Schulungsprogramme einschätzen. Im Rahmen der Versorgungsstudie „Primascope“ wurden daher Diabetologen von diabetologischen Schwerpunktpraxen (DSP) gebeten, die verschiedenen Programme zu bewerten. Da die Zertifizierung der Programme durch die DDG und/oder das Bundesversicherungsamt (wichtig für die Zulassung für DMP-Programme) ein wesentliches Qualitätsmerkmal darstellt, erfolgt in dieser Arbeit werden nur die durch DDG oder Bundesversicherungsamt zertifizierten Programme betrachtet.

Methodik: Insgesamt wurden 1192 DSP zu einer Studienteilnahme eingeladen, 818 ausgefüllte Fragebogen konnten ausgewertet werden. In einem ersten Schritt wurde erfragt, ob das Schulungsprogramm bekannt ist, in einem zweiten Schritt eine Bewertung der Zufriedenheit mit dem Programm auf einer Skala von 0 (nicht zufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) abgegeben, wenn das Programm bekannt war.

Ergebnisse: In der Praxis wenden 24,8 der DSP =< als 4, 53,6 =< als 6 und 75,3 =< als 8 unterschiedliche Schulungsprogramme an. Am bekanntesten sind die ZI-Programme, die allerdings von den Anwendern eher kritisch bewertet werden: „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetiker, die nicht Insulin spritzen“ (Bekanntheit: 96,7%; Zufriedenheit: 4,5), „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetiker, die Insulin spritzen“ (96,7% - 4,5), „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetiker, die Normalinsulin spritzen“ (93,2% - 4,5), „Behandlungs- und Schulungsprogramm für intensivierete Insulintherapie“ (92,9% - 4,4). Am wenigsten bekannt sind die Programme „Diabetes im Gespräch“ (12,5% - 6,6), „Diabetes und Verhalten“ (25,1% - 7,2) und „BGAT“ (28,5% - 6,7). Am besten bewerten die Anwender die Programme „MEDIAS ICT“ (68,5% - 8,1), „MEDIAS Basis“ (81,7% - 8,0), „HYPOS“ (63% - 7,5), „Barfuss“ (42,9% - 7,4), „Diabetes und Verhalten“ (25,1% - 7,2) und „SGS“ (32,6% - 7,0).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen ein differenziertes Bild der Diabetesschulung in DSP. Trotz der Zertifizierung weisen die verschiedenen Schulungs- und Behandlungsprogramme in der Praxis einen ganz unterschiedlichen Bekanntheitsgrad auf. Hier sind die bereits älteren und etablierten Programme deutlich im Vorteil, die einen sehr hohen Bekanntheits- und Verbreitungsgrad aufweisen. Auf der anderen Seite sind die Anwender gerade mit diesen Programmen eher unzufrieden. Vergleicht man die Programme, die von den Diabetologen deutlich besser eingeschätzt werden, so zeigt sich, dass diese eher modernen Schulungsphilosophien (Selbstmanagement) umsetzen, zielgruppengenaue und teilweise auch zeitlich umfangreicher sind.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-124 - Sollten wir adaptierte Schulungsmodulare für Patienten mit Diabetes mellitus anbieten?

G. Kramer¹, R. Schiel¹

¹MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Diabetesabteilung, Seebad Heringsdorf, Germany

Einleitung: Die derzeit angebotenen strukt. Behandlungs- und Schulungsprogramme (SBSP) sind komplett evaluiert und werden vollständig geschult. Seit Jahren ist eine Abnahme der Verweildauer im stationären Bereich nachweisbar (Dt. Krankenhausgesellschaft, Geschäftsbericht 2010,35). Weiterhin werden heute Pat. mit Diab. in Akut- und Rehakliniken aufgenommen, weil akute Komplikationen (z.B. Hypoglykämien, Ketoazidosen, hyperosmolare Stoffwechseldekompensationen, diab. Fußsyndrom) ambulant aufgetreten waren. Zumeist wurden diese Pat. im Vorfeld aber bereits ein- oder mehrfach strukt. geschult. Aus diesen Veränderungen ergibt sich die Frage, ob Pat. mit Diab., wenn sie stationär in Akut- oder Rehamaßnahmen aufgenommen werden, erneut am vollständigen SBSP teilnehmen sollen, oder ob hier sog. Modulschulungen (z.B. Schulung des Hypoglykämiewissens und Training des korrekten Verhalten bei Pat., die wegen Hypoglykämien eingewiesen wurden, Neuropathie/Prävention von Fußulzera bei diab. Fußsyndrom) sinnvoller wären.

Methoden: Es wurden alle Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diab. ab 8 Jahre von 07/2004 bis 12/2011, welche zu einer Reha eingewiesen wurden, in die Studie aufgenommen. Insgesamt wurden 819 Pat. eingeschlossen. Pat. mit Diabetesmanifestation sollten am kompletten SBSP teilnehmen (n=48). Bei den übrigen 771 Pat. wurde unterschieden, ob sie ein gutes Basiswissen oder erhebliche Wissensdefizite hatten. Bei Pat. mit gutem Wissen wurde stratifiziert: in Pat. mit akuten Problemen bzw. konkreten Wünschen (von Pat. und/oder Einweiser) nach speziellen Schulungsinhalten. Es wurden HbA1c-Wert, Alter, Diabetesdauer, diabetesbezogene Probleme, Wünsche und Behandlungsziele sowie Wissensstand mit einem standardisiertem Fragebogen (Cronbach's $\alpha=0,85$) erfasst.

Ergebnisse: In der Auswertung des Wissenstestes zeigte sich, dass 442 (57,3%) der Pat. mindestens 2/3 der Antworten richtig hatten. Die Gruppe, welche mindestens 66% richtige Antworten hatten unterschied sich signifikant im Alter ($13,7\pm 2,5$ vs. $12,5\pm 2,7$ $p=0,001$), der Diabetesdauer ($5,0\pm 3,8$ vs. $4,4\pm 3,4$ Jahre $p=0,02$) und tendenziell im höheren HbA1c-Wert ($9,1\pm 2,1$ vs. $8,7\pm 2,0$ $p=0,08$) von der Gruppe, welche unter 66% erreicht hatten. Bei den Pat. mit gutem Basiswissens aber der Aufnahme mit Akutkomplikationen bzw. speziellen Schulungswünschen ergaben sich folgende Schwerpunkte: 77,6% Stoffwechsoptimierung, 12,7% Behandlung der häufigen Hypoglykämien, 80,5% Stabilisierung der Blutglukosewerte und 30,1% motivationale Problematik.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie zeigt, dass ein vollständiges SBSP nur von 47% der Pat. benötigt wird. 53% dagegen benötigen eher einzelne Module. Zudem beinhaltet die modulare Schulung den Vorteil, dass zeitintensiver und spezifischer auf die Probleme eingegangen werden kann. Auf diesem Hintergrund sollten auch in den Richtlinien der DDG modulare Schulungen verankert und deren Effektivität in prospektiven, kontrollierten Untersuchungen systematisch evaluiert werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-125 - Veränderung von Ernährungs- und Lebensstilfaktoren bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch Teilnahme an einer gezielten Sportintervention

S. Zeißler¹, R. Stumm², B. Stein³, T. Frech³, M. Rechner³, S. Linnenweber⁴, J. Menne⁴, B. Schmidt⁴, K. Krüger³, R. Walscheid⁵, D. Fogel⁶, S. Faber⁵, D. Hamar¹, F.-C. Mooren³, A. Hillebrecht^{3,7}

¹Comenius University, Faculty of Physical Education and Sports, Bratislava, Slovakia, ²Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Germany, ³Institut für Sportwissenschaften der JL-Universität, Sportmedizin, Gießen, Germany, ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, Germany, ⁵MVZ für Laboratoriumsmedizin, Koblenz, Germany, ⁶ZfP Südwürttemberg, Ravensburg, Germany, ⁷Volkswagen AG, Gesundheitswesen, Baunatal, Germany

Fragestellung: Die rasante Zunahme der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 ist ein weltweites Problem. Eine Lebensstilintervention spielt eine wesentliche therapeutische Rolle. Eine Ernährungsberatung ist mittlerweile ein fester Bestandteil der Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Umsetzung im Alltag ist jedoch häufig noch unzureichend. Ziel dieser Studie war es daher zu untersuchen, ob Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ihre Ernährungs- und Lebensstilfaktoren verändern, wenn sie an einer gezielten Trainingsintervention teilnehmen.

Methodik: In die Untersuchung wurden 82 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, wobei 75 Patienten als Interventionsgruppe (GR1) zweimal wöchentlich eine betreute Sportintervention in einer Fitnesssporteinrichtung absolvierten und 7 Patienten als Wartekontrollgruppe (GR2) dienten. Eine Beratung zu Ernährungs- und weiteren Lebensstilfaktoren erfolgte nicht. Die Patienten wurden zu ihren Ernährungs- und Lebensstilfaktoren zu Beginn der Intervention (MZP1) und nach 3 Monaten (MZP2) befragt. Verwendung fanden hierfür der Fragebogen zum Essverhalten (FEV) von Pudal und Westenhöfer, der Ernährungsfragebogen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des RKI (FFQ) und eine quantitative Erhebung des Fernsehkonsums.

Ergebnisse: Im FEV-Fragebogen zeigte die GR1 in den Bereichen Kontrolle des Essverhaltens eine Veränderung (Skala1) von 11,03 auf 11,25 ($p=0,462$), Störbarkeit des Essens (Skala2) von 5,17 auf 4,20 ($p<0,001$) und störende Hungergefühle (Skala3) von 3,92 auf 3,45 ($p=0,070$). Die GR2 zeigte keine signifikanten Änderungen in den drei Bereichen.

Im FFQ zeigte sich bei der GR1 eine signifikante Veränderung der Aufnahme von Fastfood von 33,0 auf 26,9 g/d ($p=0,041$) und von Fleisch von 116,5 auf 93,7 g/d ($p=0,039$). Der Nahrungsmittelkonsum von Getreideprodukten, Beilagen, Gemüse, Obst, Milch, Ei und Fisch waren nicht signifikant verändert. In der GR2 gab es keine signifikanten Veränderungen des Nahrungsmittelkonsums.

Der Anteil von Pat. der GR1, die jeweils durchschnittlich maximal 1h/d fern sahen, stieg von 13,5 auf 16,2%. Der Patientenanteil mit 1-2h/d Konsum stieg von 32,4 auf 36,5%. Ein unveränderter Patientenanteil von 44,6% verbrachte 2-4h/d vor dem Fernseher. Der Anteil der Pat. mit einem Konsum von mehr als 4h/d reduzierte sich von 9,5 auf 2,7%.

Schlussfolgerungen: Durch die Teilnahme an einer betreuten Sportintervention veränderten die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich Ernährungsvariablen und Lebensstilfaktoren. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme in der Störbarkeit des Essens und des Konsums von Fleisch und Fastfood. Des Weiteren sank der TV-Konsum. Zusammenfassend lassen diese Daten den Schluss zu, dass durch eine Sportintervention auch ein bewussteres Verhalten in anderen Bereichen induziert wird. Zur genaueren Evaluation dieses Effektes sollten länger andauernde Beobachtungen durchgeführt werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-126 - Veränderung verschiedener Variablen des Stoffwechsels und der Leistung durch eine kombinierte Sportintervention bei Patientinnen mit gestörter Glukosetoleranz

S. Zeißler¹, M. Rechner², T. Frech², S. Linnenweber³, F.-C. Mooren², A. Hillebrecht^{2,4}, Zeißler/Hillebrecht

¹Comenius University, Faculty of Physical Education and Sports, Bratislava, Slovakia, ²Institut für Sportwissenschaften der JL-Universität, Sportmedizin, Gießen, Germany, ³Medizinische Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, Germany, ⁴Volkswagen AG, Gesundheitswesen, Baunatal, Germany

Fragestellung: Die rasante Zunahme der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 ist ein weltweites Problem. Eine gezielte Lebensstilintervention mit regelmäßiger körperlicher Betätigung spielt eine wesentliche therapeutische Rolle. Ziel dieser Pilotstudie war es daher, zu untersuchen, ob Patientinnen mit einer gestörten Glukosetoleranz in Bezug auf die Stoffwechselformparameter und Leistungsfähigkeit von einer betreuten kombinierten Sportintervention aus Kraftausdauer- und Ausdauertraining profitieren.

Methodik: In die Untersuchung wurden 7 Patientinnen mit einer gestörten Glukosetoleranz eingeschlossen. Die Patientinnen absolvierten eine betreute Sportintervention in einer Fitnesssporteinrichtung bestehend aus einem gerätegestützten Kraftausdauerzirkel (Milon-Zirkel) und einem Ausdauertraining auf Cardiogeräten. Nach vorgegebenen Trainingsintensitäten absolvierten die Patientinnen in der 4-wöchigen Eingewöhnungsphase nach einer 10-minütigen Erwärmung einmal pro Woche für 15 Minuten ein Kraftausdauertraining und einmal pro Woche ein 15-minütiges Ausdauertraining. Anschließend absolvierten die Patientinnen für 9 Wochen zweimal wöchentlich nach 10-minütiger Erwärmung jeweils ein 15-minütiges Kraftausdauertraining und ein 15-minütiges Ausdauertraining.

Die Messung der Stoffwechselformparameter (einschl. OGTT), der Leistungsparameter (Fahrradspiroergometrie, Kraftmessung mittels Dr.-Wolff-Back-Check), der anthropometrischen Daten sowie der Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanzwaage erfolgte vor Beginn (MZP1) und direkt nach Ende der Sportintervention (MZP2).

Ergebnisse: Zwei Patientinnen konnten aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen nicht an der Messung MZP2 teilnehmen. Der Mittelwert der Nüchternblutglukose lag bei 5,79 bzw. 5,76mmol/l. Der 1h-Wert des OGTT fiel von 11,5 auf 9,2mmol/l, der 2h-Wert von 6,3 auf 5,3mmol/l. Der HbA1c stieg von 5,58 auf 5,78%.

Der Mittelwert der relativen VO₂max stieg von 18,4 auf 22,4ml/min/kg bei einem Anstieg der Leistung an der VO₂max von 99 auf 111 Watt bei einer Herzfrequenz von 141 bzw. 140 Schlägen/min.

Der Mittelwert der Kraftwerte der Rumpfextension stieg von 19,1 auf 33,1kg und der Rumpfflexion von 13,9 auf 25,8kg. Der BMI fiel im Durchschnitt von 29,5 auf 28,9 kg/m². Die Fettmasse nahm von 31,7 auf 29,7kg ab, die Muskelmasse von 48,5 auf 48,3kg.

Schlussfolgerungen: Durch die Teilnahme an einer kombinierten 3-monatigen Kraftausdauer- und Ausdauersportintervention konnten die Patientinnen mit einer gestörten Glukosetoleranz Verbesserungen sowohl der Stoffwechselwerte als auch der Leistungsparameter und der Körperzusammensetzung erreichen. Die durchgeführte Sportintervention scheint damit ein geeignetes Trainingskonzept für Patientinnen mit einer gestörten Glukosetoleranz darzustellen.

Zur Sicherung der Ergebnisse dieser Pilotstudie sollten jedoch weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl, einem längeren Trainingsintervall und mit einem Vergleich zu anderen Trainingskonzepten angestrebt werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-127 - 6-monatige Bewegungsstudie im Rahmen des Reha-Sports für internistische Erkrankungen (Tertiärprävention) bei Typ-2 Diabetikern mittels Untersuchung therapierelevanter Variablen

A. Hillebrecht^{1,2}, S. Zeißler³, S. Hellmann², T. Frech², M. Rechner², R. Walscheid⁴, S. Linnenweber⁵, J. Menne⁵, D. Hamar³, F.-C. Mooren²

¹Volkswagen AG, Gesundheitswesen, Baunatal, Germany, ²Institut für Sportwissenschaften der JL-Universität, Sportmedizin, Gießen, Germany, ³Comenius University, Faculty of Physical Education and Sports, Bratislava, Slovakia, ⁴MVZ für Laboratoriumsmedizin, Koblenz, Germany, ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, Germany

Fragestellung: Die rasante Zunahme der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 ist ein weltweites Problem. Eine Lebensstilintervention mit regelmäßiger körperlicher Betätigung spielt eine wesentliche therapeutische Rolle. Daraus resultierend wurde in Deutschland in den letzten Jahren das Angebot für internistischen Reha-Sport für Patienten mit Diabetes mellitus ausgebaut.

Diesem therapeutischen Ansatz folgend soll in dieser Studie untersucht werden, inwieweit die Durchführung eines Reha-Sport-Trainings zusätzlich zu einem gerätegestützten Kraftausdauertraining eine Verbesserung des HbA1c und weiterer relevanter Variablen des Stoffwechsels bewirken kann.

Methodik: In dieser Studie wurden 60 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in 2 Gruppen randomisiert. Die Gruppe 1 (GR1) absolvierte einen Kraft-Ausdauer-Zirkel mit anschließendem Placebo-Reha-Sport-Training zweimal pro Woche, die Gruppe 2 (GR2) einen Kraft-Ausdauer-Zirkel mit anschließendem internistischem Reha-Sport-Training zweimal pro Woche. Untersucht wurden die Medikamentenveränderungen zwischen dem Beginn (MZP1) und direkt nach Ende der 6-monatigen Intervention (MZP2), sowie die Veränderungen des HbA1c, der anthropometrischen Variablen, der mittels Bioimpedanz bestimmten Fettmasse und des spirometrisch ermittelten Ruheumsatzes.

Ergebnisse: Im Interventionszeitraum schieden in GR1 neun und in GR2 sechs Patienten aus. Die antidiabetische Medikation wurde durch den behandelnden Hausarzt in GR1 bei fünf Patienten reduziert und bei einem erhöht. In GR2 erfolgte bei einem Patienten eine Reduktion. Der HbA1c zeigte in GR1 eine Absenkung von 6,87% auf 6,65% ($p=0,013$), in GR2 von 6,81% auf 6,73% ($p=0,470$). Der BMI (in kg/m^2) fiel in GR1 von 31,15 auf 30,11 ($p=0,002$) und in GR2 von 31,26 auf 30,12 ($p<0,001$). Der Körperfettanteil sank in GR1 von 35,7% auf 31,7% und in GR2 von 36,9% auf 33,7% höchst signifikant. Der Ruheumsatz (in $\text{kcal}/\text{kg}/24\text{h}$) in GR1 stieg von 23,25 auf 26,70 ($p=0,001$), in GR2 von 23,27 auf 24,61 ($p=0,170$).

Schlussfolgerungen: Die Interventionsgruppe mit durchgeführtem Placebo-Reha-Sport wies überwiegend Medikamentenreduktionen und eine signifikante HbA1c-Reduktion nach 6-monatiger Sportintervention auf. Die Reha-Sport-Gruppe zeigte keine signifikante HbA1c-Veränderung. Der BMI und der Körperfettanteil konnten in beiden Gruppen signifikant gesenkt werden, wohingegen der Ruheumsatz nur in der Placebo-Reha-Sport-Gruppe signifikant gesteigert werden konnte. Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, dass unter Betrachtung des BMI und des Körperfettanteils alle Patienten von der Sportintervention profitierten. Die Medikamenten- und HbA1c-Veränderungen zeigten jedoch einen deutlich höheren Effekt in der Placebo-Reha-Sport-Gruppe. Unter Berücksichtigung der höheren Dropout-Rate dieser Gruppe sollten jedoch vor einer abschließenden Trainingsempfehlung die Langzeitergebnisse abgewartet werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-128 - Vergleich der Effekte von zwei Krafttrainingsmethoden als spezifische Trainingsintervention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Hypertrophiekrafttraining versus Kraftausdauertraining -

A. Hillebrecht^{1,2}, S. Zeißler³, T. Frech², M. Rechner², U. Haas⁴, F.-C. Mooren², D. Hamar³

¹Volkswagen AG, Gesundheitswesen, Baunatal, Germany, ²Institut für Sportwissenschaften der JL-Universität, Sportmedizin, Gießen, Germany, ³Comenius University, Faculty of Physical Education and Sports, Bratislava, Slovakia, ⁴Institut für Molekulare Medizin Universität Lübeck, Lübeck, Germany

Fragestellung: Die rasante Zunahme der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 ist ein weltweites Problem. Eine Lebensstilintervention mit regelmäßiger körperlicher Betätigung spielt eine wesentliche therapeutische Rolle, was auch in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt wurde. Es wird hierbei ein Krafttraining oder ein aerobes Ausdauertraining empfohlen, wobei die Studienlage insgesamt noch als unzureichend bewertet werden muss.

In dieser Studie soll daher untersucht werden, in wie weit eine Senkung des HbA1c mit einem Krafttraining im Hypertrophiebereich oder einem gerätegestützten Kraftausdauertraining möglich ist.

Methodik: In der Untersuchung wurden 90 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in 3 Gruppen randomisiert (Alter 48-77 Jahre). Die Gruppe 1 (WKG) diente als Wartekontrollgruppe. Die Interventionsgruppen absolvierten ein spezifisches Krafttraining zweimal pro Woche- Gruppe 2 (GR2) ein Hypertrophietraining mit 10-12 Wiederholungen, Gruppe 3 (GR3) ein Kraftausdauertraining mit 25-30 Wiederholungen mit einer vierwöchigen Eingewöhnungs- und fünfmonatigen Trainingsphase. Die Medikamentenanamnese und die HbA1c-Werte wurden vor Beginn (MZP1), direkt nach Ende der sechsmonatigen Sportintervention (MZP2) und nach einem follow-up von weiteren 6 Monaten (MZP3) bestimmt.

Ergebnisse: Die Drop-out-Rate des Gesamtkollektivs betrug im Interventionszeitraum (MZP1 bis MZP2) 15,6%, in der WKG 23,3%, der GR2 13,3% und der GR3 10,0%.

In der WKG erfolgte durch den behandelnden Hausarzt bei einem Pat. eine Medikamentenerhöhung, in den GR2 und GR3 bei jeweils sechs Pat. eine Medikamentenreduktion. Der HbA1c der WKG stieg im sechsmonatigen Interventionszeitraum nicht signifikant um absolut 0,1%. In Gruppe GR2 zeigte sich eine Absenkung des HbA1c von 6,73% auf 6,44% ($p < 0.001$). In der Gruppe GR3 maßen wir eine Absenkung des HbA1c von 6,99% auf 6,38% ($p < 0.001$). Der Unterschied zwischen den Gruppen GR2 und GR3 war bei tendenziell stärkerer Absenkung des HbA1c in der GR3 nicht signifikant. Der Vergleich des HbA1c-Verlaufs zwischen MZP1 und MZP3 der beiden Interventionsgruppen zeigte einen sehr signifikanten Unterschied ($p = 0,003$) mit höherer HbA1c-Reduktion in der Kraftausdauergruppe.

Schlussfolgerungen: Die beiden Interventionsgruppen zeigten nach der erfolgten spezifischen Sportintervention eine signifikante Senkung des HbA1c-Werts, so dass beide Krafttrainingsformen als Sportintervention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als geeignet erscheinen. Aufgrund der Überlegenheit der HbA1c-Reduktion der Kraftausdauer- gegenüber der Hypertrophietrainingsgruppe vor allem im Langzeitvergleich würden wir die Durchführung eines Kraftausdauertraining bevorzugen. Zur Evaluation des optimalen Trainingsumfanges sind jedoch noch weitere Untersuchungen anzustreben.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-129 - Der Einfluss von Lebensstilmodifikation auf die Gewichtsreduktion bei Patienten mit NASH: Nash-life-Studie

D. Saded¹, S. Marienfeld¹, P. Hagebusch¹, J. Bojunga¹

¹Universitätsklinik Frankfurt am Main, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, Germany

Hintergrund: Die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) gehört zu den häufigsten Lebererkrankungen der westlichen Industrienationen und ist Ausdruck einer hepatischen Manifestation des metabolischen Syndroms. In Studien konnte gezeigt werden, dass regelmäßige körperliche Aktivität, fettarme Ernährung und damit verbundene Gewichtsreduktion einen positiven Einfluss auf den Erkrankungsverlauf haben. Unklar ist bisher welche Art der Intervention (konventionelle vs. intensiv) besser zur langfristigen Gewichtsreduktion und damit Behandlung des metabolischen Syndroms geeignet ist.

Ziel: Untersucht wird der Einfluss unterschiedlicher Lifestyle-Interventionen (Ernährungsumstellung und Aktivitätssteigerung) auf die Gewichtsreduktion bei Patienten mit NASH und deren Einfluss auf Steatosis und Parameter des metabolischen Syndroms.

Methodik: Nach histologischer Sicherung einer NASH sowie Ausschluss anderer Ursachen einer Hepatopathie wurden bisher 26 Patienten (16 Männer, 10 Frauen) in die offene, kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie eingeschlossen. Über einen Zeitraum von insgesamt 24 Monaten werden anthropometrische Parameter erfasst sowie Ernährungsgewohnheiten und körperliche Aktivität mittels Fragebogen erhoben. Die Kontrollgruppe erhält eine allgemeine Ernährungsberatung, die Interventionsgruppe eine intensivierte, ausführliche Ernährungsberatung mit dem Ziel einer kalorienreduzierten Ernährung sowie einer Steigerung der körperlichen Aktivität.

Ergebnisse: Nach einer Interventionsphase von 12 Monaten zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Gewichtsreduktion zwischen den beiden Gruppen. In beiden Gruppen konnte jedoch die Fettmasse reduziert werden, wobei tendenziell bei der Interventionsgruppe eine größere Abnahme der Fettmasse als bei der Kontrollgruppe zu verzeichnen war (median -9% vs. 4,8%), die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Schlussfolgerung: Ein positiver Einfluss einer intensivierten vs. allgemeinen Beratung auf den BMI konnte nicht nachgewiesen werden. Tendenziell zeigte sich jedoch eine größere Abnahme der Fettmasse in der Interventionsgruppe. Ein längerer Studienzeitraum mit größerer Patientenzahl ist notwendig, um die optimale Life-style Interventionsstrategie zur Therapie der NASH zu etablieren.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-130 - Proteinreiche Ersatzkost reduziert signifikant und langfristig den täglichen Insulinbedarf, den HbA1c und das Gewicht bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die mehr als >100 IE Insulin pro Tag benötigen

K. Kempf¹, N. Schloot^{2,3}, B. Gärtner¹, R. Keil⁴, P. Schadewaldt⁵, S. Martin¹

¹Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum, Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ²NutriVista GmbH, Köln, Germany, ³Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany, ⁴Post-Apotheke, Grevenbroich, Germany, ⁵Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Trotz hohen Insulindosen wird bei vielen Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) Patienten mit intensivierter Insulintherapie keine zufriedenstellende Stoffwechseleinstellung erreicht. Daher sind alternative Therapieoptionen gefragt und wir haben untersucht, ob eine proteinreiche Ersatzkost geeignet ist, den täglichen Insulinbedarf, den HbA1c und das Körpergewicht zu reduzieren.

Methodik: Während der ersten Studienwoche ersetzten T2DM-Patienten (n=22), die täglich >100 IE Insulin spritzten, die drei Hauptmahlzeiten durch je 50g Ersatzkost (Almased-Vitalkost) Dies entsprach einer Kalorienzufuhr von 1100 kcal/Tag. In Woche 2-4 wurden nur noch zwei Mahlzeiten ersetzt und ein proteinreiches Mittagessen eingenommen. In der 5.-12. Woche wurde nur noch das Abendessen ersetzt. Klinische Parameter wurden zu Beginn, nach 4, 8 und 12 Wochen, sowie nach 1,5 Jahren Nachverfolgung erhoben. Für die Intention-to-treat-Analyse wurde der Wilcoxon Signed Rank Test und für Subgruppenvergleiche der Mann-Whitney Test verwendet.

Ergebnisse: 15 Teilnehmer (68%) durchliefen das komplette 12-Wochen-Programm. Bereits nach einer Woche konnte die Insulingabe von im Mittel 147 ± 75 IE auf 91 ± 55 IE/Tag (-56 IE; $p=0,0001$) reduziert werden und sank bis zum Studienende nach 12 Wochen auf 65 ± 32 IE/Tag (-82 IE; $p < 0,0001$). Der HbA1c ging im Studienverlauf von $8,8 \pm 1,4$ % auf $8,1 \pm 1,6$ % ($-0,8 \pm 1,4$ %; $p=0,048$) zurück und das Gewicht von $118,0 \pm 19,7$ kg auf $107,4 \pm 19,2$ kg ($-7,9 \pm 3,5$ kg; $p < 0,0001$).

Signifikante Verbesserungen wurden ebenfalls beim Body-Mass-Index ($-2,6 \pm 1,3$ kg/m²; $p < 0,0001$), Taillen- ($-7,1 \pm 6,6$ cm; $p=0,0003$) und Hüftumfang ($-3,3 \pm 6,2$ cm; $p=0,035$), der Nüchternblutglukose ($27,6 \pm 39,6$; $p=0,027$), den Triglyzeriden ($-70,3 \pm 85,1$ mg/dl; $p=0,0001$) und dem HDL-Cholesterin ($2,2 \pm 3,8$ mg/dl; $p=0,049$) beobachtet. Nach 1,5 Jahren lagen der Insulinbedarf und das Gewicht immer noch signifikant niedriger als zu Studienbeginn. Teilnehmer, die auch in der 1,5-jährigen Nachbeobachtungsphase die Ersatzkost weiter verwendeten, konnten ihren HbA1c, ihr Gewicht und ihren Insulinbedarf weiter reduzieren und bei zwei Teilnehmern konnte die Insulintherapie komplett abgesetzt werden.

Schlussfolgerungen: Proteinreiche Ersatzkost reduziert signifikant den Insulinbedarf bei T2DM-Patienten mit intensivierter Insulintherapie, sowie den HbA1c, das Gewicht und weitere kardiometabolische Risikofaktoren. Durch kontinuierliche Verwendung der Ersatzkost scheint die Stoffwechselkontrolle auch langfristig aufrechterhalten werden zu können.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 14 - Schulung, Lebensstilmodifikation

P-131 - Das Adipositas-Netzwerk Mecklenburg-Vorpommern - Eine Initiative zur nachhaltigen Behandlung von übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen

R. Schiel^{1,2}, I. Eggers³, K. Friese⁴, M. Schuldt⁵

¹ Mathias Hochschule, University of Applied Sciences, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Rheine, Germany, ² MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Ostseebad Heringsdorf, Germany, ³ Ostsee-Kurklinik Fischland, Wustrow, Germany, ⁴ Praxis für Ernährungsberatung, Ostseebad Bansin, Germany, ⁵ Vernetzte Gesundheit e.V., Greifswald, Germany

Derzeit gelten fast 80% der Erwachsenen als übergewichtig oder adipös. Auch bei Kindern und Jugendlichen liegt dieser Prozentsatz mit ca. 15% hoch. Kinder und Jugendliche mit Übergewicht und Adipositas haben nicht nur ein erhöhtes Risiko auch als Erwachsene übergewichtig/adipös zu bleiben, sondern auch vorzeitig Stoffwechselkomplikationen (Diabetes mellitus Typ-2, Dyslipidämie) und kardiovaskuläre Komorbiditäten zu entwickeln. Die Behandlung von Übergewicht und Adipositas findet interdisziplinär durch Ärzte, Psychologen, Ernährungs-, Sport-, Ergotherapeuten und Pädagogen auf der Grundlage strukturierter und evaluierter Behandlungs- und Schulungsprogramme statt.

Ziel des Adipositas-Netzwerkes M-V ist es, landesweit alle Fachleute und Institutionen, die sich mit dem Thema Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen, zusammen zu führen, neue Partner zu generieren und alle Beteiligten in einem flächendeckenden Netzwerk zu bündeln. Die Prävention und kontinuierliche wohnortnahe Betreuung übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher soll so gewährleistet, gestärkt und verbessert werden.

Ergebnisse: Bis September 2011 konnten im Rahmen des Adipositas-Netzwerkes 202 Partner miteinander vernetzt werden: a. Bereich Medizin (17 Haus-, Kinder-, Allgemeinärzte, Kliniken und Spezialambulanzen, Rehabilitationseinrichtungen), b. Bereich Sporttherapeuten und -Vereine (137 Sporteinrichtungen und -Vereine), c. Bereich Ernährungstherapeuten (12 zertifizierte Ernährungstherapeuten), d. Bereich Psychologen und Verhaltenstherapeuten (15 niedergelassene Psychologen und Psychotherapeuten, psychologische Einrichtungen, 21 Schulpsychologen. Vermittlungsanfragen und -Leistungen von Betroffenen, ihren Angehörigen, Ärzten, Therapeuten und Interessierten an das Adipositas-Netzwerk M-V werden über einen Netzwerkmanager bearbeitet. Es erfolgt immer die computergestützte Anfrage-/Vermittlungsdokumentation. Alleine für das Jahr 2011 wurden insgesamt 4417 Anfragen belegt. Davon wurden 3765 Anfragen/Vermittlungen (85%) erstmals gestellt, 652 (15%) waren Kontakte mit bereits im Netzwerk bekannten Partnern. Seit seiner Gründung 2007 organisierte das Adipositas-Netzwerk 15 Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen, an denen insgesamt mehr als 700 Personen teilgenommen haben. Das Netzwerk präsentierte sich auf 25 Kongressen.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen erfordert ein komplexes Zusammenspiel von verschiedenen therapeutischen Disziplinen. Übergewicht und Adipositas können nur in einem Langzeitbehandlungskonzept effektiv therapiert werden. Eine Organisation wie das Adipositas-Netzwerk M-V ist deshalb gerade in einem flächenmäßig großen, strukturschwächeren Bundesland von eminenter Bedeutung.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-132 - Empowerment und Selbstwirksamkeit sind mit einer positiven Einstellung zur Insulintherapie assoziiert

D. Ehrmann¹, N. Bergis¹, B. Kulzer¹, N. Hermanns¹, T. Haak¹

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany

Einleitung: Eine negative Einstellung zur Insulintherapie kann eine bedeutsame Barriere für eine erfolgreiche Diabetestherapie darstellen. Dies kann man sowohl bei Typ-1 als auch Typ-2-Diabetikern beobachten. Die negative Einstellung führt häufig zu mangelnder Adhärenz und hat somit direkte Folgen auf den Blutzuckerlauf und die Lebensqualität. Diese Studie untersucht die Zusammenhänge zwischen der Einstellung zur Insulintherapie und dem Ausmaß an Empowerment und Selbstwirksamkeit bei insulinbehandelten Diabetespatienten.

Methode: An der Studie nahmen 346 Patienten teil (Alter $52,2 \pm 14,4$ J.; 57% Typ-1-Diabetes; 58% männlich; HbA1c $8,2 \pm 1,4\%$; Diabetesdauer $16,2 \pm 11$ J.). Die Patienten bearbeiteten den „ITEQ-Fragebogen“, der aus 8 Subskalen (Freizeit, Barrieren, Kontrolle, Gewicht, Handhabung, Unabhängigkeit, Schlaf, Zufriedenheit) besteht, für die ein Gesamt-Skalenwert gebildet werden kann. Höhere Werte des ITEQ (Range: 0 bis 100) bedeuten eine positivere Einstellung zur Insulintherapie. Zusätzlich wurde der „Empowerment-Fragebogen“ und ein Fragebogen zu Messung der „Selbstwirksamkeit“ eingesetzt.

Ergebnisse: Typ-1-Diabetiker hatten insgesamt eine signifikant positivere Einstellung zur Insulintherapie als Typ-2-Diabetiker ($67,7 \pm 10,8$ vs. $64,9 \pm 11,6$, $p < .05$). Bei beiden Gruppen ergaben sich signifikante Korrelationen der ITEQ-Subskalen mit „Empowerment“ und „Selbstwirksamkeit“: Eine höhere Ausprägung bei „Empowerment“/„Selbstwirksamkeit“ ging einher mit weniger Barrieren der Insulintherapie (Typ-1: 0,28/0,19; Typ-2: 0,24/0,18), weniger negativer Auswirkungen auf den Alltag und die Freizeitgestaltung (Typ-1: 0,36/0,14; Typ-2: 0,32/0,17), besserer Handhabung der Insulintherapie (Typ-1: 0,36/0,28; Typ-2: 0,25/0,22), besserer Kontrollierbarkeit des Blutzuckers durch die Insulintherapie (Typ-1: 0,39/0,24; Typ-2: -), mehr Unabhängigkeit (Typ-1: 0,16/- ; Typ-2: -/0,15), besserer Schlafqualität (Typ-1: 0,27/0,23; Typ-2: 0,24/0,19) und einer größeren Zufriedenheit bei Typ-1-Diabetikern ($r=0,37/0,26$). Eine erhöhte Selbstwirksamkeit war bei den Typ-2-Diabetikern mit einer höheren Zufriedenheit bezüglich der Gewichtskontrolle korreliert ($r=0,15$). Der Gesamt-Skalenwert war ebenfalls größer, wenn mehr „Empowerment/Selbstwirksamkeit“ berichtet wurde (Typ-1: 0,45/0,27; Typ-2: 0,3/0,28).

Schlussfolgerung: Es zeigt sich, dass Empowerment und Selbstwirksamkeit bedeutsam mit der Einstellung zur Insulintherapie assoziiert sind. Schulungsmaßnahmen sollten daher darauf abzielen, das Empowerment und die Selbstwirksamkeit von Menschen mit Diabetes zu stärken, um eine negative Einstellung zur Insulintherapie zu verhindern. Die Patienten sollten zum einen lernen, wie sie im Alltag mit ihrem Diabetes und der Insulintherapie möglichst eigenständig zurechtkommen (Empowerment), zum anderen sollte auch das Vertrauen der Patienten in sich selbst gestärkt werden, die dazu notwendigen Maßnahmen korrekt umsetzen zu können (Selbstwirksamkeit).

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-133 - Problematisches Bewältigungsverhalten bei Patienten mit hoher emotionaler Diabetesbelastung

A. Schmitt¹, A. Gahr¹, N. Hermanns¹, B. Kulzer¹, T. Haak¹

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany

Hintergrund: Rund 20% aller Diabetespatienten erleben eine erhöhte diabetesbezogene emotionale Belastung. Einige Studien weisen darauf hin, dass Patienten mit hoher diabetesbezogener Belastung durchschnittlich schlechtere Therapieergebnisse aufweisen. Die Ursachen dieser Zusammenhänge konnten jedoch bislang nur wenig geklärt werden. In dieser Studie wurde untersucht, inwieweit sich Patienten mit unterschiedlich starker Diabetesbelastung hinsichtlich spezifischer Verhaltensweisen im Rahmen der Krankheitsbewältigung unterscheiden.

Methodik: 305 Diabetespatienten (Alter=44±14 J; 52% weiblich; BMI=29±7 kg/m²; 66% Typ 1; Diabetesdauer=14±10 J; 95% mit Insulin; HbA1c=8.7±1.7%) wurden mit Fragebögen zur diabetesbezogenen Belastung (Diabetes Distress Scale (DDS)) sowie zur Krankheitsverarbeitung (Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV-15)) untersucht. Der FKV-15 misst auf einer Skala von 1 („gar nicht“) bis 5 („sehr stark“) die Tendenz, die eigene Krankheit aktiv und zielorientiert anzugehen (Subskala „Aktives Coping“), mit dem Arzt zusammen zu arbeiten (Subskala „Compliance“), sich von der Krankheit abzulenken (Subskala „Ablenkung“), Krankheitsprobleme zu leugnen (Subskala „Bagatellisierung“) und/oder mit Depression und Rückzug zu reagieren (Subskala „Depressive Verarbeitung“). Mittels Mediansplit wurden die Patientengruppen mit niedriger (n=155) vs. hoher (n=150) Diabetesbelastung unterschieden. Die Gruppenunterschiede bzgl. der Merkmale der Krankheitsverarbeitung wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben überprüft.

Ergebnisse: Der mittlere Belastungswert lag in der Patientengruppe mit niedriger Diabetesbelastung bei 1.8±0.4, was dem Normalbereich entspricht. In der Gruppe mit hoher Diabetesbelastung lag er mit 3.2±0.6 über dem Cut-Off-Wert (≥ 3) für eine klinisch bedeutsame Diabetesbelastung. Patienten mit hoher Diabetesbelastung zeigten im Vergleich zu Patienten mit niedriger Belastung signifikant weniger aktives Coping (M=3.3 vs. M=3.7, p< .01), weniger Compliance (M=3.7 vs. M=4.0, p< .001), mehr Ablenkung (M=2.9 vs. M=2.4, p< .001), mehr Bagatellisierung (M=2.5 vs. M=1.7, p< .001) und mehr depressive Verarbeitung (M=2.7 vs. M=1.9, p< .001).

Diskussion: In der vorliegenden Untersuchung konnten hohe Ausprägungen diabetesbezogener Belastung mit einem reduzierten aktiven Bewältigungsverhalten und einer geringeren Compliance in Verbindung gebracht werden. Außerdem zeigte sich bei Patienten mit hoher Diabetesbelastung eine Reihe von problematischen Verhaltensweisen (Ablenkung von der Krankheit, Bagatellisierung und depressive Reaktion), die vermutlich einer erfolgreichen Krankheitsbewältigung im Wege stehen und möglicherweise die negativen Effekte einer hohen Diabetesbelastung auf den Therapieerfolg erklären können. Die Befunde legen nahe, dass sich emotionale Probleme mit dem Diabetes negativ auf die erfolgreiche Bewältigung der Krankheit auswirken können.

Unterstützt vom „Kompetenznetz Diabetes mellitus“ des BMBF (FKZ 01GI0809).

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-134 - Erhöhte Thrombozytenkonzentration bei Diabetespatienten mit depressiver Stimmung

A. Gahr¹, A. Schmitt¹, B. Kulzer¹, N. Hermanns¹, T. Haak¹

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany

Hintergrund: Diabetespatienten mit depressiver Symptomatik weisen ein signifikant höheres Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen und eine höhere Mortalität auf. Bisher ist jedoch wenig über die vermittelnden Mechanismen zwischen Depressivität und dem ungünstigen Krankheitsverlauf bekannt. In der vorliegenden Studie wurden Zusammenhänge zwischen Depressivität und Parametern des kleinen Blutbildes (Anzahl der Thrombozyten, Erythrozyten, Leukozyten und Hämoglobinwert) untersucht.

Methodik: Mit Hilfe eines Depressionsfragebogens (dt. Version der Center of Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)) wurde das Ausmaß der Depressivität erfasst. Die Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrationen sowie der Hämoglobinwert wurden bestimmt. Zusätzlich wurden medizinische Variablen (Alter, BMI, Diabetesdauer und Anzahl von Folgekrankheiten) sowie psychosoziale Variablen (diabetesbezogene Belastung, Diabetesakzeptanz und Selbstbehandlungsverhalten) als Kontrollfaktoren erhoben.

Ergebnisse: 273 Diabetespatienten (Alter=43±14 J; 54% weiblich; BMI=29±7 kg/m²; 66% Typ-1-Diabetes; Diabetesdauer=14±10 J; 96% mit Insulintherapie; HbA1c=8.8±1.8%) nahmen an der Untersuchung teil. Der mittlere Depressionswert lag bei 20.4±10.5, dies zeigt eine moderat erhöhte Depressivität an. Die mittlere Thrombozytenkonzentration lag mit 250000±62000 St./µl im Normbereich. Die bivariate Regression zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Depressionswert und der Thrombozytenzahl ($\beta=.18$, $p<.01$). Die Zusammenhänge zwischen Depressionswert und Erythrozytenzahl ($\beta=-.08$, $p=.21$), Leukozytenzahl ($\beta=.11$, $p=.06$) und Hämoglobinwert ($\beta=-.11$, $p=.07$) waren nicht signifikant. In der multivariaten Analyse mit der Thrombozytenzahl als abhängiger Variablen erwiesen sich der Depressivitätswert ($\beta=.14$, $p=.03$), der Hämoglobinwert ($\beta=-.41$, $p<.01$), die Leukozytenzahl ($\beta=.20$, $p<.01$), das Alter ($\beta=-.26$, $p<.01$) sowie die Diabetesdauer ($\beta=.16$, $p<.01$) als signifikante Prädiktoren. Die übrigen Variablen zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit der Thrombozytenzahl.

Diskussion: In der vorliegenden Untersuchung war eine erhöhte Depressivität mit einer höheren Thrombozytenkonzentration als einzigem der untersuchten Laborparameter signifikant assoziiert. Aufgrund des Querschnittscharakters der Untersuchung kann die beobachtete Assoziation allerdings nicht kausal interpretiert werden. Der auch in der multivariaten Analyse bestätigte Zusammenhang zwischen erhöhter Depressivität und der Thrombozytenkonzentration könnte ein erster Hinweis darauf sein, dass nicht nur bei dem Vorliegen einer klinischen Depression, sondern bereits bei einer leicht bis moderat erhöhten Depressivität ein Einfluss auf die Blutgerinnung bestehen kann.

Unterstützt vom „Kompetenznetz Diabetes mellitus“ des BMBF (FKZ 01GI0809).

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-135 - Einfluss von Depressivität und diabetesbezogener emotionaler Belastung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

A. Schmitt¹, A. Gahr¹, N. Hermanns¹, B. Kulzer¹, T. Haak¹

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany

Hintergrund: Viele Studien weisen darauf hin, dass Depression bei Diabetespatienten mit einer eingeschränkten Lebensqualität (LQ) assoziiert ist. In dieser Studie wurde untersucht, welchen zusätzlichen Einfluss die diabetesbezogene emotionale Belastung auf die körperliche und psychische gesundheitsbezogene LQ hat.

Methodik: 309 Diabetespatienten (Alter=44±14 J; 53% weiblich; BMI=29±7 kg/m²; 66% Typ 1 Diabetes; Diabetesdauer=14±10 J; 95% mit Insulintherapie; HbA1c=8.7±1.7%) wurden mit einem Depressionsfragebogen (Allgemeine Depressionsskala (CES-D)), einem Fragebogen zur diabetesbezogenen Belastung (Problem areas in diabetes scale (PAID)) sowie einem Fragebogen zur psychischen (PSK) und körperlichen (KSK) gesundheitsbezogenen LQ (SF-36) untersucht. Die Faktoren 'Depressivität' und 'diabetesbezogene Belastung' wurden mittels Mediansplit dichotomisiert und ihre Haupt- und Interaktionseffekte auf die LQ in einer zweifaktoriellen ANOVA analysiert.

Ergebnisse: Patienten mit höheren Depressionswerten zeigten eine signifikant geringere psychische LQ (M=31 vs. M=48, p<.01), allerdings zeigte die Depressivität keinen signifikanten Effekt auf die körperliche LQ (M=45 vs. M=48, p=.16). Patienten mit diabetespezifischer Belastung wiesen eine geringere psychische (M=32 vs. M=47, p<.01) und eine geringere körperliche LQ (M=45 vs. M=49, p<.05) auf. Es zeigten sich signifikante Interaktionseffekte von Depressivität und diabetesbezogener Belastung sowohl auf die psychische (geringe Depressivität und geringe Belastung: M=51; geringe Depressivität und hohe Belastung: M=39; hohe Depressivität und geringe Belastung: M=34; hohe Depressivität und hohe Belastung: M=30; p<.01) als auch auf die körperliche LQ (geringe Depressivität und geringe Belastung: M=48; geringe Depressivität und hohe Belastung: M=48; hohe Depressivität und geringe Belastung: M=49; hohe Depressivität und hohe Belastung: M=43; p<.05), wobei jeweils das Zusammenspiel hoher Depressivität und hoher Diabetesbelastung mit den niedrigsten Lebensqualitätswerten einherging.

Schlussfolgerung: Sowohl die Depressivität als auch die diabetesbezogene Belastung wirken sich unabhängig voneinander beeinträchtigend auf die psychische LQ aus. Zusätzlich wirkt sich die diabetesbezogene Belastung negativ auf die körperliche LQ aus, während die Depressivität hier keinen signifikanten Einfluss hat. Die Interaktionseffekte zeigen, dass insbesondere ein Zusammenwirken hoher Depressivität und hoher diabetesbezogener Belastung starke negative Effekte auf beide Bereiche der LQ hat. Da sowohl Depressivität als auch diabetesbezogene emotionale Belastung negative Auswirkungen haben, kann für die klinische Praxis die Erfassung beider Belastungsfaktoren empfohlen werden.

Unterstützt vom „Kompetenznetz Diabetes mellitus“ des BMBF (FKZ 01GI0809).

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-136 - Depression: Ergebnisse eines Screenings bei stationären Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes

M. Janert¹, L. Lemmer¹, M.A. Nauck¹

¹Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg im Harz, Germany

Einleitung/Fragestellung: Depressionen sind bei Patienten mit Typ 2-Diabetes häufig. Für Patienten mit Typ 1-Diabetes ist die Datenlage weniger klar. Es ist anzunehmen, dass bei stationären Patienten eher mit einer Häufung einer depressiven Komorbidität zu rechnen ist. Deshalb sollte bei konsekutiven Patienten, die in eine spezialisierte Diabetesklinik aufgenommen wurden, die Prävalenz relevant ausgeprägter depressiver Merkmale bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes getestet werden.

Patienten/Methodik: Über 3 Monate wurde bei 247 behandelten Patienten mit Typ 1-Diabetes (29.6 %) und Typ 2-Diabetes (70.5 %) ein Depressions-Screening durchgeführt. Als Screening-Instrument wurde das Beck-Depressions-Inventar (BDI) benutzt. Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes unterschieden sich hinsichtlich Alter (46 ± 16 vs. 58 ± 13 J., $p < 0.0001$), Geschlecht (w/m: 45/28 vs. 69/105, $p = 0.0020$), BMI (26.6 ± 5.1 vs. 33.2 ± 6.8 kg/m², $p < 0.0001$), Diabetesdauer (19 ± 8 vs. 11 ± 9 J., $p < 0.0001$) aber nicht hinsichtlich HbA_{1c} (8.8 ± 1.7 vs. 9.1 ± 1.8 %, $p = 0.27$). Statistische Analyse: chi²-Test, ANOVA, angegeben werden Proportionen (%) bzw. Mittelwert und Standardabweichung.

Ergebnisse: Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes wurde in 55 Fällen ein BDI-Score ≥ 13 festgestellt, d.h. bei 31.6 %. Die entsprechenden Zahlen für Patienten mit Typ 1-Diabetes waren 19 Fälle mit BDI-Score ≥ 13 (26.1 %). Die relativen Anteile unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes ($p = 0.68$). Von den Patienten mit Typ 2-Diabetes mit depressiven Merkmalen wurde in 32 Fällen (58.2 %) eine psychiatrische Diagnose gestellt (überwiegend F32.9), und in 9 Fällen (gegenüber keinem Fall mit unverdächtigem BDI-Score), d.h. 16.4 %, wurde eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva empfohlen. Dies war zwar ein höherer Anteil als bei den Patienten ohne depressive Merkmale (16.4 vs. 0.0 %, < 0.0001), aber nur ein kleinerer Anteil der Patienten mit depressiven Merkmalen. Von den Patienten mit Typ 1-Diabetes und depressiven Merkmalen wurde in 14 Fällen (73.7 %) eine psychiatrische Diagnose gestellt (überwiegend F32.9), und in 3 Fällen (15,8 %, gegenüber 3 Fällen mit unverdächtigem BDI-Score, $p = 0.16$) wurde eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva empfohlen. Dies war zwar ein höherer Anteil als bei den Patienten mit Typ 1-Diabetes ohne depressive Merkmale (15.8 vs. 5.6 %, < 0.0001), aber das Merkmal schlug sich nur in einem kleineren Anteil der Patienten in einer klinischen Diagnose und medikamentösen Therapie nieder.

Schlussfolgerungen: Depressive Merkmale kommen bei Patienten einer Diabetes-Spezialklinik häufig vor, erstaunlicherweise gleichermaßen bei Typ 1- wie bei Typ 2-Diabetes. Auch ausgeprägte depressive Merkmale, wie sie durch einen BDI-Score ≥ 13 charakterisiert werden, finden nur teilweise ihre Korrespondenz in einer entsprechenden Diagnose. Ein noch kleinerer Anteil wird auch medikamentös antidepressiv behandelt.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-137 - Psychische und psychosomatische Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

R. Schiel^{1,2}, G. Kramer², A. Kaps²

¹Mathias Hochschule, University of Applied Sciences, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Rheine, Germany,

²MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Ostseebad Heringsdorf, Germany

Strukturierte Behandlungs- und Schulungsprogramme (SBSP) für Kinder/Jugendliche sind obligater Bestandteil der Therapie. Zunehmend muss beobachtet werden, dass bei Patienten und innerhalb ihrer Familien organisatorische, soziale und strukturelle Probleme auftreten. Diabetesakzeptanzprobleme, Verhaltensauffälligkeiten, Interaktions- und soziale Integrationsstörungen sind Folgen. Weiterhin treten „Schulungsmüdigkeit“, motivationale Probleme, psychische und psychosomatische Komorbiditäten auf. Häufig werden Patienten/Familien unzureichend diagnostiziert. Die psycho-soziale Problematik wird ignoriert und die SBSP gehen nur marginal auf diese Bereiche ein. Die vorliegende Querschnittsuntersuchung analysiert soziale, psychische und psychosomatische Komorbiditäten bei Patienten einer Rehabilitationsklinik.

Methoden: Es wurden 978 Kinder/Jugendliche mit Typ-1-Diabetes (Alter 12,8±5,2, Diabetesdauer 4,6±4,0 Jahre, BMI 20,1±4,4 kg/m²), die sukzessive eingewiesen worden waren, untersucht und eine standardisierte Anamnese, die auch psycho-soziale Faktoren umfasste, durchgeführt. Weiterhin wurden Stoffwechselqualität, Akutkomplikationen, Behandlungsstrategie und in einem standardisierten Wissenstest diabetesbezogenes Wissen erfasst.

Ergebnisse: Der mittlere HbA1c-Wert lag bei 8,5±1,9%. Er lag bei 203/978 Kindern/Jugendlichen (21%) ≥9,0%. 758 (78%) hatten eine intensivierte (ICT), 16 (2%) eine konventionelle (CIT), 192 (20%) eine Insulinpumpentherapie (CSII). Insulinaloga verwendeten 742/974 Kindern/Jugendlichen (76%). Die Insulindosis/kg KG betrug 0,77±2,8 I.E. Im Median wurden 42,0 (0-84) Blutglukoseselbstkontrollen/Woche durchgeführt. Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥9,0% waren älter (14,5±3,1 vs 12,3±5,5 Jahre, p< 0,05), hatten eine längere Diabetesdauer (6,0±4,2 vs 4,2±3,8 Jahre, p< 0,05), einen höheren BMI (21,9±3,7 vs 19,8±4,4 kg/m², p< 0,05), eine höhere Insulindosis/kg KG (0,91±0,28 vs 0,74±0,26 I.E., p< 0,05), aber seltener Hypoglykämien (9,6±7,8 vs 12,5±9,4/4 Wo., p< 0,05). Als wesentlicher Indikator für soziale Auffälligkeiten, psychische und psychosomatische Komorbiditäten zeigte sich neben gehäuften Auffälligkeiten in der Anamnese ein besseres Ergebnis im Wissenstest (68,4±16,9 vs 64,8±17,0 % richtige Antworten, p=0,021). Trotz besseren diabetesbezogenen Wissens bestehen also erhebliche Probleme im Diabetes-Selbstmanagement mit der Folge einer schlechteren Stoffwechsellage. Das gute diabetesbezogene Wissen resultiert also nicht in der besseren Bewältigung Diabetes-assoziiierter Probleme. Diese Kinder/Jugendlichen sowie ihre Angehörigen müssen verhaltenstherapeutisch orientierten interdisziplinären Therapiestrategien, die nicht alleine auf die Wissensvermittlung ausgerichtet sind, zugeführt werden.

Schlussfolgerungen: Stoffwechselprobleme sind häufig assoziiert mit sozialen, psychischen und psychosomatischen Schwierigkeiten. Sie sind unabhängig vom Wissen. Für Patienten/Angehörige müssen spezielle Therapien angeboten werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-138 - Bundesweite Hilfe für Kinder mit Diabetes und ihren Familien bei häuslichen und sozialen Problemen und Erschwernissen in Zusammenhang mit dem Diabetes und seiner Behandlung. Ergebnisse der Auswertung von Dianíño-Diabetes-Nanny Einsätze in Deutschland

B. Bartus¹, M. Graf², R.W. Holl³, I. Pfaff⁴

¹Klinikum Stuttgart Olgahospital, Pädiatrie 2, Stuttgart, Germany, ²Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik 4, Tübingen, Germany, ³Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany, ⁴Stiftung Dianino, Überlingen, Germany

Fragestellung: Trotz intensiver Bemühungen seitens klinischer und sozialer Einrichtungen bleibt für viele Familien der Alltag mit der Behandlung und Versorgung des Kindes mit Diabetes sehr belastend. Treten dann unerwartet negative Lebensereignisse auf oder wird die Diabetesbehandlung durch institutionelle Hürden im Kindergarten, Schule und Arbeitgeber erschwert, geraten die Ressourcen der Familien schnell an ihre Grenzen. Durch den kostenlosen und unbürokratischen Einsatz von qualifizierten Fachkräften, den Dianíño-Diabetes-Nannies, unterstützt die Stiftung Familien in solchen Notlagen. Wie hilft die Stiftung Dianíño in solchen Fällen? In welchem Umfang und bei welchen Problemen wird die Unterstützung benötigt?

Methodik: Jeder Einsatz einer Dianíño-Diabetes-Nanny wird hinsichtlich Indikation, Problemstellung, Umfang und Art der geleisteten Hilfe seit Beginn der Hilfeinsätze dokumentiert. Für die Fragestellung wurden die Daten deskriptiv-statistisch ausgewertet (SSPSS Vers. 11.2).

Ergebnisse: Seit Beginn des Dianíño -Diabetes-Nanny-Projektes im Jahr 2006 fanden 640 Einsätze statt. Während im ersten Jahr des Projektes 42 Einsätze durchgeführt wurden stieg ihre Zahl kontinuierlich auf 174 Einsätze im Jahr 2011 an. Ebenso wurden alle Bundesländer in die Versorgung aufgenommen. Die Kinder zu deren Unterstützung die Einsätze stattfanden waren im Mittel 7,5 Jahre alt (0,2 bis 20,3 Jahre), Das Erkrankungsalter lag bei 5,5 Jahren (0,1 bis 15,6 Jahre) und die Diabetesdauer betrug 1,7 Jahre (0,1 bis 15,8 Jahre). 16 Kinder lebten in Wohngruppen, Kinderheimen oder in einer Pflegefamilie). Von den aufgesuchten Kindern lebten 30% bei einem alleinerziehenden Elternteil. Pro Hilfeinsatz führten die Dianíño-Diabetes-Nannies durchschnittlich 2,7 Besuche in den Familien durch. Die mittlere Besuchsdauer lag bei 126 Minuten (10 Minuten bis 10 Stunden). Die meisten Einsätze wurden vom Diabetologen bzw. dem Diabetes-Team des Kindes initiiert. Dabei waren die Einsatzgründe (Rangreihe nach Häufigkeit): 1. Schulung von Betreuern des Kindes. 2. Unterstützung bei der Diabetesbehandlung. 3. Organisieren des Familienalltages. 4. Hilfe für die Eltern. Diese Leistungen wurden von 141 ehrenamtlichen Dianíño-Diabetes-Nannies erbracht, die abhängig von den Erfordernissen des jeweiligen Einsatzes diabetologische, pflegerische, sozialpädagogische oder erzieherische Qualifikationen aufwiesen.

Schlussfolgerung: Die steigende Zahl der Dianíño-Diabetes-Nanny Einsätze zeigt, dass viele Familien mit einem Kind mit Diabetes bei der Bewältigung ihres Alltages schnelle Hilfe benötigen. Das von der Stiftung Dianíño aufgebaute bundesweite Netz von qualifizierten und ehrenamtlich engagierten Diabetes-Nannies ermöglicht eine sehr rasche, kostenlose und unbürokratische Hilfe in enger Zusammenarbeit mit den Ärzten und dem Diabetes-Team des Kindes. Durch den weiteren Ausbau dieses Hilfsangebotes kann die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes auch künftig weiter verbessert werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-139 - Zusammenhänge zwischen Kohärenzgefühl, Bewältigungsressourcen zur Krankheitsverarbeitung und diabetesbezogenen Belastungen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes

R. Paust¹, J. Fleischer², C. Spoden², R. Krämer-Paust³, A. Boeger², R. Bierwirth¹, B. Koberg¹, A. Meier¹, E. Reuber-Menze¹, B. Tillenburg¹, A. Trocha¹, P. Wilimzig¹

¹Elisabeth-Krankenhaus Essen, Essen, Germany, ²Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany, ³Praxis für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Essen, Germany

Fragestellung: Typ 1 Diabetes lässt sich in Übereinstimmung mit den Grundgedanken des Salutogenesemodells (Antonovsky, 1993, 1997, 1998) als chronischer Stressor betrachten. Im Salutogenesemodell wird das Kohärenzgefühl als zentrale Steuerungsfunktion definiert, die die Widerstandsfähigkeit gegenüber Stressoren erhöht und den Einsatz von Bewältigungsressourcen anregt. (Antonovsky, 1997) Studien zum Kohärenzgefühl bei Diabetes mellitus zeigen, dass das Kohärenzgefühl mit der Akzeptanz des Diabetes (Richardson et al., 2001), der emotionalen Bewältigung (Lundman & Norberg, 1993) und diabetespezifischer Selbstwirksamkeit (Shuk-Man Li, 2007) in Beziehung steht. Allerdings werfen die Befunde die Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem Kohärenzgefühl und Bewältigungsressourcen einerseits sowie dem Kohärenzgefühl und diabetesbezogenen Belastungen andererseits auf.

Methode: Im Rahmen einer quantitativen Querschnittserhebung (N=203, 59,1% weiblich) wurden Zusammenhänge zwischen dem Kohärenzgefühl, Bewältigungsressourcen sowie diabetesbezogenen Belastungen bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes untersucht. Das Kohärenzgefühl wurde mit dem SOC-L9 (Schumacher & Brähler, 2000) erfasst. Bewältigungsressourcen wurden mit dem FERUS (Jack, 2007) sowie dem FKV (Muthny, 1989) erhoben. Diabetesbezogene Belastungen wurden mit dem PAID (Kulzer et al., 2002) erfragt.

Ergebnisse: Als ein wesentlicher Befund zeigte sich, dass Typ 1 Diabetiker mit einem ausgeprägten Kohärenzgefühl über mehr Bewältigungsressourcen verfügen als Patienten mit einem niedrigen Kohärenzgefühl. Der SOC stand dabei mit den FERUS-Skalen Coping ($r=.513^{***}$), Selbstbeobachtung ($r=.259^{***}$), Selbstwirksamkeit ($r=.557^{***}$), Selbstverbalisation ($r=.450^{***}$), Hoffnung ($r=.636^{***}$), Soziale Unterstützung ($r=.292^{***}$) und Selbstmanagementfähigkeiten ($r=.561^{***}$) signifikant positiv in Beziehung. Darüber hinaus fand sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen SOC und der Skala Veränderungsmotivation ($r=-.531^{***}$). Zudem erlebten Patienten mit einem ausgeprägten Kohärenzgefühl signifikant weniger diabetesbezogene Belastungen ($r=-.531^{***}$). Unterschiede zwischen normnah ($HbA1c < 7.5\%$) eingestellten Probanden ($r=-.647^{**}$) und Patienten mit einem erhöhten $HbA1c > 7.5\%$ ($r=-.369^{**}$) erwiesen sich für den Zusammenhang zwischen SOC und PAID als signifikant ($F=9.23$, $p < .01$). Im Regressionsmodell zur Vorhersage diabetesbezogener Belastungen konnte eine aufgeklärte Varianz von 36% nachgewiesen werden (SOC: $\beta=-.274^{**}$).

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Studie konnten Zusammenhänge zwischen dem Kohärenzgefühl und verschiedenen Bewältigungsressourcen nachgewiesen werden. Zudem trägt das Kohärenzgefühl zur Erklärung diabetesbezogener Belastungen bei. Im Rahmen der Diabetesbehandlung sollte neben diabetesbezogenen Belastungen und individuellen Bewältigungsressourcen auch das Kohärenzgefühl erfasst werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 15 - Psychologie

P-140 - Diagnostisches Vorgehen bei V.a. Insulin-Purging im Rahmen einer Essstörung bei Patienten mit Typ-1 Diabetes - Eine Fallvorstellung

C. Tsioli¹, N. Datz¹, K. Schnell¹, B. Götz¹, T. Danne¹, O. Kordonouri¹

¹Auf der Bult Zentrum für Kinder und Jugendliche, Diabetologie, Endokrinologie und klinische Forschung, Hannover, Germany

Hintergrund: Hypoglykämien stellen die häufigste akute Komplikation bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes (T1DM) dar. Wir beschreiben den Fall einer jungen Patientin mit rezidivierenden Hypoglykämien und geringer werdendem Insulinbedarf.

Fallvorstellung: Bei unserer 15-jährigen Patientin wurde im Alter von 11 Jahren ein T1DM diagnostiziert. Die Therapie erfolgte mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT). Der Insulintagesbedarf betrug im Mittel zwischen 0,6-0,8 E/kgKG. Der HbA1c lag im Durchschnitt bei 7,3%. Nach 3,5 Jahren Diabetesdauer beschrieb die Patientin vermehrt Hypoglykämien vor allem morgens mit notwendiger Reduktion der Insulindosis (Insulintagesbedarf 0,2 E/kgKG). Außerdem fiel eine Gewichtsabnahme von insgesamt 7,2 kg in den letzten 6 Monaten auf. Zur Kontrolle der Glukosewerte erhielt sie eine kontinuierliche Glukosemessung (CGMS, iPro™2) über 6 Tage. In der Sensoraufzeichnung zeigten sich Hyperglykämien ohne Blutzuckerabfälle. Bei V.a. Insulin-Purging erfolgte die stationäre Aufnahme zur weiteren Diagnostik.

Ergebnisse: Zur Insulinbedarfsermittlung erfolgte eine 24-stündige intravenöse Insulinzufuhr. Der Insulinbedarf lag bei 27 E/Tag, entsprechend 0,58 E/kgKG/Tag. Nach Umstellung auf ICT kam es unter stationären Bedingungen erneut zu rezidivierenden Hypoglykämien. Erst nach deutlicher Reduktion des Prandialinsulins und Absetzen des Basalinsulins zur Nacht kam es letztendlich zur Stabilisierung der Werte.

Eine organische Ursache der Gewichtsabnahme konnte ausgeschlossen werden, insbesondere ein M. Addison. Im Rahmen einer Hypoglykämie (Blutglukose 78 mg/dl), war das C-Peptid erniedrigt (0,4 ug/l), die Insulinkonzentration hingegen deutlich erhöht (39,9 uU/ml). Die diabetes-spezifischen Antikörper gegen GAD und IA2 waren positiv, so dass die Diagnose Typ-1 Diabetes mellitus gesichert wurde.

Zusammenfassung: Die Patientin hat sich selbst Insulin verabreicht, damit die empfohlene Insulindosis nach unten angepasst wird und sie die Legitimation zum Insulineinsparen (Insulin Purging) hat. Unter ‚Insulin-Purging‘ wird die bewusste Reduktion der zu injizierenden Insulindosis zwecks Gewichtsreduktion verstanden.

Insulin-Purging ist weniger Ausdruck einer unzureichenden Compliance als viel mehr einer Essstörung und birgt neben der Gewichtsreduktion die Gefahr von akuter und chronischer Hyperglykämie und deren Folgen wie diabetische Ketoazidose und Folgeerkrankungen.

Schlussfolgerung: Bei unklaren Blutzuckerschwankungen, Insulinbedarfsreduktion, HbA1c-Anstieg und Gewichtsabnahme sollte unbedingt an Insulin-Purging gedacht und die entsprechende Diagnostik veranlasst werden.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-141 - Differentielle Analyse des Fettzellsekretoms verschiedener adipöser Mausmodelle

S. Hartwig¹, B. Knebel¹, H.-D. Dicken², J. Kotzka¹, S. Lehr¹

¹DDZ, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany, ²Nationales Diabetes-Informationszentrum, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Den Adipokinen wird eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie multifaktorieller, metabolischer Erkrankungen beigemessen. Um potentielle Markerproteine zu identifizieren haben wir die Adipokinprofile von normalgewichtigen und adipösen Mausmodellen mittels einer kombinierten Transkriptom- und Proteomanalyse auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede hin untersucht.

Methodik: Für die Untersuchungen wurden Explantate aus den viszeralen Fettdepots der Mausmodelle C57Bl6, dbdb und alb-SREBP-1c herangezogen. Das dbdb Mausmodell steht für ein durch Hyperphagie und die alb-SREBP-1c für ein durch *de novo* Lipidsynthese entstandenes, übermässiges Fettgewebe. Die Analysen wurden auf Ebene des Transkriptoms der Adipozyten mittels Affymetrix-Array Technologie sowie RT-PCR durchgeführt. Auf Ebene der Proteine wurde das Sekretom dieser Explantate in einem 2D-DIGE basierten Ansatz analysiert.

Ergebnisse: Der Vergleich des Fettzelltranskriptoms (>10.000 Transkripte) normalgewichtiger Mäuse mit denen adipöser Mäuse zeigte, dass 24 Proteine unserer Referenzliste der 250 potentiell sekretorischen Proteinen in den beiden Adipositasmodellen differentiell exprimiert wurden. So ist zum Beispiel Alpha-1-Antitrypsin (SERPINA1), ein neues Adipokin dessen verminderte Plasmaspiegel im Kontext des Typ-2-Diabetes diskutiert werden, im Gegensatz zu den normalgewichtigen in den adipösen Mäusen nicht zu detektieren. Die 2D-Gel-gestützte Analyse der Adipokin-Signaturen erlaubte zudem eine weitergehende Diskriminierung zwischen den pathophysiologischen Zuständen. So waren im Überstand der Explantate adipöser Mäuse mehr als 150 differentiell exprimierte Proteinspots zu detektieren und darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Adipositasmodelle in mehr als 50 Proteinspots. Zurzeit läuft die massenspektrometrische Identifizierung der differentiellen Proteinspots. Um all unsere Ergebnisse für die breite Öffentlichkeit nutzbar zu machen, befindet sich die *Diabetesityprot* Datenbank (www.diabetesityprot.org) im Aufbau, die Informationen zu gewebespezifischen Sekretomen zusammenfasst und in aufbereiteter Form zur Verfügung stellt.

Schlussfolgerung: Die systematische und parallele Analyse komplexer Sekretionsprofile mittels kombinierter Transkriptom- und Proteomanalyse in spezifischen Mausmodellen bietet eine einzigartige Möglichkeit neue Kandidaten zu identifizieren bzw. verifizieren, die in der Pathogenese der Insulinresistenz und des Typ-2-Diabetes von Bedeutung sein könnten. Mit unserer Datenbank *Diabetesityprot* stellen wir darüber hinaus ein Tool zur Verfügung, welches Sekretom-Daten in übersichtlicher Form nutzbar macht.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-142 - *PRKG1* ist auch beim Menschen eine Determinante der Adipositas und der Insulinresistenz

S.Z. Lutz¹, A.M. Hennige¹, F. Machicao¹, H. Staiger¹, H.U. Häring¹, N. Stefan¹

¹Medizinische Klinik Tübingen, Innere Medizin IV, Abteilung für Endokrinologie, Nephrologie, Angiologie und Klinische Chemie, Tübingen, Germany

Fragestellung: Der NO/cGMP/cGMP-abhängige Proteinkinase Typ I (cGKI)-Signalweg reguliert Zellfunktionen in Organen, die für die Entstehung von Diabetes mellitus relevant sind. Kürzlich gelang uns der Nachweis, dass eine genetische Deletion von cGKI in nichtneuronalen Zellen von Mäusen zu einem reduzierten Ganzkörper- und Leberfettgehalt und einer gesteigerten hepatischen Inflammation und Nüchternhyperglykämie führt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle von cGKI im humanen Metabolismus zu untersuchen.

Methodik: Wir untersuchten in 1557 Probanden, die zuvor sorgfältig für Ganzkörperfettgehalt, Körperfettverteilung und Insulinsensitivität charakterisiert wurden, den Zusammenhang von 4 Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) mit diesen Parametern. Die 4 SNPs sind repräsentativ für die genetische Variabilität in *PRKG1*, das Gen, das für cGKI codiert.

Ergebnisse: Alle untersuchten SNPs waren mit Adipositas und/oder Veränderungen im Glukosemetabolismus assoziiert. Die stärkste Assoziation wurde für den SNP rs10995555 gefunden. Adjustiert für Alter und Geschlecht hatten Träger des seltenen T Allels einen niedrigeren Body-Mass-Index (p-Werte im additiven Modell: p=0.0050), eine geringere Gesamtfettmasse (p=0.0054) und einen kleineren Taillenumfang (p=0.019). Weiterhin hatten die Träger des T, adjustiert für Alter, Geschlecht, Gesamtfettmasse und Taillenumfang eine niedrigere Insulinsensitivität (p=0.017).

Schlussfolgerungen: Unsere aktuellen Ergebnisse zeigen eine große Übereinstimmung mit unseren früheren Daten aus cGKI knockout Mäusen und deuten auf eine wichtige Rolle von *PRKG1* in der Regulation der Körperfettmasse und der Insulinresistenz beim Menschen hin.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-144 - Serrated Adenoma - Vergleich neoplastischer und nicht-neoplastischer Kolonschleimhautveränderungen (NPS/NNP) bei Typ2 Diabetes (T2D) und Adipositas

H. Allgayer¹, S. Eube¹, M. Ott², A. Crispin³, B. Göke⁴, K. Parhofer⁴

¹Rehaklinik Ob der Tauber, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Bad Mergentheim, Germany, ²Caritaskrankenhaus, Pathologisches Institut, Bad Mergentheim, Germany, ³Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Biometrische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Germany, ⁴Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik II, München, Germany

Hintergrund und Fragestellung: Epidemiologische Studien belegen, dass T2D und Adipositas mit einem erhöhten Risiko für NPS (Low/High Grade Adenoma, Karzinome) und NNS (Hyperplasien) der Kolonschleimhaut einhergehen. Serrated Adenoma wurden in letzter als weitere Polypenform mit erhöhtem Karzinomrisiko beschrieben. Unklar bleibt, ob T2D als zusätzlicher Risikofaktor für NPS (einschließlich SA) betrachtet werden kann neben der a priori vorhandenen Insulinresistenz. In dieser Studie wurde die Häufigkeit von NPS/NNP einschließlich SA bei adipösen Diabetikern (A+T2D) verglichen mit der von adipösen Nicht-Diabetikern (A-T2D). Eine erhöhte Prävalenz von NPS/NNP bei A+T2D im Vergleich zu A-T2D würde die Hypothese unterstützen, dass in der Karzinomentstehung neben der Insulinresistenz T2D per se (chronische Hyperglykämie) zusätzlich eine Rolle spielen könnte mit Folgen für eventuelle Präventionmassnahmen.

Methoden: Monozentrische Querschnittsstudie; A+T2D: N= 157; A-T2D: N=34; Alter 52±12.5 J, BMI 35.1±7.2 kg/m²; HbA_{1c} 7.7±1.2%; Koloskopie+/-Polypektomie nach Screening mit Hämokkult; klinische, demographische und Diabetes-/Neoplasie bezogene Parameter (Lokalisation, Histologie) wurden verglichen mittels deskriptiver/nicht-deskriptiver Statistik (SPSS, Version 9.0)

Ergebnisse: In der Gruppe A+T2D wurde bei N=73 (46.5%) NPS gefunden, bei A-T2D bei N=14 (41.2%), p>0.1; SA waren bei A+T2D häufiger als bei A-T2D: 11/157(7.0%) vs. 2/34 (5.8%), p=0.07; 6 SA waren im proximalen Kolon, bei zwei Pat. wurden Mehrfachpolypen gefunden (proximal und distal). Die übrigen klinischen, demographischen und histopathologischen Parameter waren nicht signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass SA bei T2D zwar tendenziell häufiger auftreten, dass aber die Gesamthäufigkeit von NPS/NNS in beiden Gruppen gleich war, so dass ein zusätzlicher Einfluss von T2D eher unwahrscheinlich ist. Die Beobachtung einer tendenziell vermehrten Häufigkeit von SA bei T2D bedarf einer Überprüfung in prospektiven Studien mit größerer Fallzahl, bevor weitere pathophysiologische (Tumorgenese) und/oder klinische Schlussfolgerungen (veränderte Screeningstrategien) gezogen werden können.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-145 - Die Wirkung von oraler Glukoseaufnahme auf das Belohnungssystem des menschlichen Gehirns in schlanken und übergewichtigen Erwachsenen

S. Kullmann^{1,2}, *M. Heni*³, *R. Veit*¹, *C. Ketterer*³, *H.-U. Häring*^{2,3}, *A. Fritsche*^{2,3}, *H. Preissl*^{1,2,4}

¹MEG Center, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany, ²Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases of the Helmholtz Center Munich at the University of Tübingen, Member of the German Center for Diabetes Research (DZD), Tübingen, Germany, ³Department of Internal Medicine IV, University Hospital of Tübingen, Tübingen, Germany, ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, United States

Hintergrund: Die Wirkung oraler Glukoseaufnahme auf die Aktivität in höhern kognitiven Arealen ist bisher weitgehend unklar. Wir untersuchten die intrinsische Gehirnaktivität an übergewichtigen und normalgewichtige Erwachsene mit Hilfe von funktioneller Kernspintomographie (fMRT) während eines oralen Glukose Toleranz Tests (OGTT) zu drei Zeitpunkten.

Methode: Die intrinsische Hirnaktivität (Proband ist wach, hat aber die Augen geschlossen) wurde für 5 Minuten vor, 30 min und 120 min nach Aufnahme der OGTT-Lösung bzw. Wasser an zwei Tagen mit funktioneller Kernspintomographie aufgezeichnet. Insgesamt wurden 24 Probanden rekrutiert: 12 normalgewichtigen (sechs Frauen, sechs Männer, BMI 21.2 ±1.1 kg/m², Alter 22.9 ±2.1 Jahre) und 12 übergewichtigen Probanden (sechs Frauen, sechs Männer, BMI 30.5 ±1.8 kg/m², Alter 24.7 ±2.4 Jahre).

Ergebnisse: Die Analyse ergab, dass sowohl die normalgewichtigen als auch übergewichtigen Probanden einen Anstieg der intrinsischen Aktivität im Hippocampus 30 min nach Glukoseaufnahme zeigten. Nur bei schlanken Probanden korrelierte die Hippocampusaktivität und die Veränderung von Plasma-Insulin zum Zeitpunkt 30 min ($r = -0,797$, $p = 0,003$). Darüber hinaus gab es signifikante Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen Probanden nach oraler Glukoseaufnahme im orbitofrontalen Kortex und der Amygdala.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die intrinsische Gehirnaktivität nach oraler Glukoseaufnahme mit spezifischen Veränderungen in Arealen des Belohnungssystems einhergehen. Diese Veränderungen sind stark gewichtsabhängig. Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass Übergewicht einen Einfluss auf spezifische Bereiche der Gehirnfunktion ausübt.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-146 - EndoBarrier - ein minimal invasives endoskopisches Verfahren zur Behandlung des metabolischen Syndroms

M. Hauber¹, B. Stratmann¹, K. Deforth¹, M. Fischer¹, D. Tschöpe¹

¹Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr Universität Bochum, Diabeteszentrum, Bad Oeynhausen, Germany

Fragestellung: Die Adipositas als Teil des metabolischen Syndroms stellt eine besondere Herausforderung in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar, da sie die Insulinresistenz verstärkt. Zusätzlich führen insulinotrope Antidiabetika und Insulin typischerweise zur Gewichtszunahme. In der bariatrischen Chirurgie zeigen sich gute Daten zur Behandlung der Adipositas und des Diabetes mellitus Typ 2. Ein neues endoskopisches, interventionelles Verfahren zur Gewichtsreduktion ist mit dem EndoBarrier verfügbar. Hierbei wird ein 60 cm langer Schlauch im Duodenum platziert. Der Speisebrei gelangt nach der Magenpassage direkt in den Schlauch und ohne Kontakt mit der Duodenalschleimhaut ins Jejunum. Dadurch kommt es zu Änderungen des Sekretionsverhalten von Darmhormonen, die den Energiehaushalt und Sättigungsgefühl regulieren. Diese Zusammenstellung beschreibt die Effekte des EndoBarriers auf das metabolische Syndrom innerhalb der ersten 4 Wochen nach Implantation.

Methodik: Es handelt sich um eine Verlaufsbeobachtung, an der 7 Personen (5 männlich, 2 weiblich) im Alter von 39 bis 66 Jahren (51,7±10,1 Jahre) teilnahmen. Alle sind übergewichtig und weisen einen medikamentös eingestellten Diabetes mellitus Typ 2 auf (3 Patienten mit OAD-Therapie, 2 davon zusätzlich mit GLP1-Analogen, 4 Patienten mit Insulintherapie im Rahmen einer ICT). Ein Tag vor der Implantation und 4 Wochen später wurden der BMI und Laborwerte (HbA1c, Blutfette und Harnsäure) gemessen. Subjektive Beschwerden und Komplikation wurden erfasst.

Ergebnisse: Die Implantationen verliefen ohne prozedurale Komplikationen. Subjektive Beschwerden waren ein leichtes Druckgefühl und Sodbrennen. Ein Patient klagte über wiederholt krampfartige Oberbauchschmerzen, eine weitere Patientin beschreibt schwere Obstipation, die aber im weiteren Verlauf rückläufig war. Der BMI betrug vor der Implantation 45,9±7,8 kg/m² und nach 4 Wochen 44,8±7,5 kg/m² (p=0,0044). Der HbA1c blieb annähernd konstant (vor Implantation 7,4±1,4% und 4 Wochen später 7,3±1,3%). Die Laborwerte für Blutfette änderten sich nicht signifikant, die Werte für Harnsäure sanken signifikant von 7,26±1,86 mg/dl auf 6,99±1,96 mg/dl (p=0,023).

Schlussfolgerung: Mit der Möglichkeit zur Implantation des EndoBarrier steht ein neues Verfahren zur Behandlung des metabolischen Syndroms zur Verfügung. Die Methode ist gut verträglich. Bereits 4 Wochen nach Implantation konnte eine signifikante Gewichtsreduktion festgestellt werden. Eine Reduzierung des HbA1c-Wertes in den ersten vier Wochen konnte nicht festgestellt werden. Jedoch konnte die Diabetesmedikation bei gleichbleibender Glukosestoffwechsellage reduziert werden. Eine längerfristige Beobachtung der Patienten ist nötig, um die dauerhaften Effekte der Gewichtsreduktion über die therapeutische Maßnahme in Bezug auf die Stoffwechsellage zu erfassen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-147 - Die Rolle des *trans*-Golgis für die Sekretion von IGF1 und die Glycogenspeicherung in der Leber

*D. Hesse*¹, *A. Jaschke*¹, *R. Augustin*¹, *A. Hommel*¹, *G.P. Püschel*², *K.-J. Petzke*³, *H.-G. Joost*⁴, *A. Schürmann*¹

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Experimentelle Diabetologie, Potsdam-Rehbrücke, Germany, ²Universität Potsdam, Institut der Ernährungswissenschaften, Biochemie der Ernährung, Potsdam, Germany, ³Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Analytik, Potsdam-Rehbrücke, Germany, ⁴Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Pharmakologie, Potsdam-Rehbrücke, Germany

Fragestellung: Der Golgi-Apparat ist ein wichtiges Organell bei der Sortierung von Membranproteinen, der Exozytose und der Sekretion. Die monomere GTPase *ADP-ribosylation factor related protein 1* (ARFRP1) reguliert am *trans*-Golgi die Rekrutierung und Sortierung von Proteinen. Die Deletion von *Arfrp1* im Fettgewebe der Maus führt zu einer Fehlsortierung von GLUT4 in Adipozyten und aufgrund einer eingeschränkten Lipidtropfen-Fusion zu einer deutlich verminderten Fettmasse. Um die Rolle von ARFRP1 im hepatischen Glucosestoffwechsel zu charakterisieren, wurde *Arfrp1* spezifisch in der Leber ausgeschaltet.

Methodik: Durch Kreuzung der *Arfrp1^{fllox/fllox}*-Maus mit der *alb-Cre*-Maus wurde *Arfrp1* spezifisch in der Leber deletiert und die Tiere bezüglich Körpergewichtsentwicklung und Glucosestoffwechsel untersucht.

Ergebnisse: *Arfrp1^{liv-/-}*-Mäuse zeigten eine frühe Wachstumsretardierung gekennzeichnet durch ein vermindertes Körpergewicht (-27 % im Alter von 5 Wochen) trotz vergleichbarer Körperzusammensetzung. Die Wachstumsretardierung der *Arfrp1^{liv-/-}*-Mäuse ging einher mit einem niedrigeren Plasma-IGF1-Spiegel. Die Menge an *Igf1*-mRNA in Hepatozyten der beiden Genotypen war dagegen vergleichbar. Darüber hinaus weisen die *Arfrp1^{liv-/-}*-Mäuse im Vergleich zu ihren Kontrollgeschwistern ein signifikant vermindertes absolutes und relatives Lebergewicht auf. Dies konnte auf einen signifikant reduzierten Leberglycogengehalt in den *Arfrp1^{liv-/-}*-Mäusen zurückgeführt werden. Westernblot-Analysen zeigten eine verminderte GLUT2-Menge in den Lebern der *Arfrp1^{liv-/-}*-Mäuse, und immunhistologische Untersuchungen ergaben eine Reduktion von GLUT2 an den Plasmamembranen der *Arfrp1^{liv-/-}*-Hepatozyten. Dies resultierte in einer verringerten Glucoseaufnahme in die Lebern dieser Tiere. Da jedoch die GLUT2-mRNA-Menge unverändert war, vermuten wir, dass ARFRP1 den Transport von GLUT2 an die Plasmamembran kontrolliert und es durch Fehlsortierung von GLUT2 zu dessen verstärktem Abbau kommt.

Schlussfolgerung: ARFRP1 ist in der Leber für die korrekte Sekretion von Proteinen wie IGF1 und die Sortierung des Glucosetransporters GLUT2 an die Plasmamembran verantwortlich.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-148 - Metabolischen Syndrom und Fettleber: Korrelation der einzelnen Komponenten mit der sonographisch gesicherten NAFLD

J.F. Grimmer¹, J. Haas¹, B. Knebel², T. Stein³, J. Kotzka², D. Muller-Wieland¹

¹Institut für Diabetes-Forschung, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Asklepios Klinik St. Georg, Asklepios Campus Hamburg, Fakultät für Medizin der Semmelweis-Universität, Hamburg, Germany, ²Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetes Forschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany, ³Diagnostik Zentrum Fleetinsel, Hamburg, Germany

Fragestellung: Die Nichtalkoholinduzierte Fettleber (NAFLD) gilt inzwischen als die häufigste Lebererkrankung in den westlichen Industrieländern. Diese kann von einfacher Leberverfettung über eine NASH bis hin zu einer Zirrhose mit Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms reichen. Aktuell stellt das Metabolische Syndrom (MS) den bedeutendsten Risikofaktor für die Entwicklung einer NAFLD dar. Allerdings ist die Gewichtung der Komponenten des MS in der Pathophysiologie der hepatischen Lipidakkumulation nicht abschließend geklärt.

Methodik: Die klinischen Daten von mehr als 2803 gesunden, männlichen, höheren Angestellten im Alter von 30 bis 60 Jahren, die sich einem Vorsorgeprogramm unterzogen hatten, wurden in dieser Studie ausgewertet. Die dabei erhobenen Daten zu BMI, Blutdruck, Nüchtern BZ, HDL- und Triglyzeridkonzentrationen wurden auf Korrelation mit einer sonographisch durch den hepato-renalen Kontrast ermittelten NAFLD hin überprüft. Sowohl die Bedeutung einzelner Kriterien des MS, als auch ihr individuelles Clustering ist desweiteren auf statistische Signifikanz getestet worden.

Ergebnisse: Bei 32% der Probanden lag bereits sonographisch eine Fettleber vor. Bereits einzelne Komponenten des MS konnten mit einer Triglyzeridakkumulation in den Hepatozyten im Sinne einer Steatosis hepatis korreliert werden. Im Bezug auf die Odds Ratio zeigte sich die stärkste Inzidenz der Fettleber bei Patienten mit einem BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ (Odds Ratio: 13,42), gefolgt von Triglyzeridwerten $\geq 150\text{mg/dl}$ (Odds Ratio: 3,89). Für Blutzuckerwerte von $\geq 100\text{mg/dl}$ ergab sich eine Odds Ratio von 3,02 und für ein erniedrigtes HDL-Cholesterin ($< 40\text{mg/dl}$) von 2,38. Selbst eine Erhöhung des Blutdrucks über $\geq 130/85\text{mmHg}$ bedeutet eine Odds Ratio von 2,26 in diesem Patientenkollektiv. Kombination mehrerer Faktoren verweisen auf eine Odds Ratio von 2,23 für 1 Kriterium, 6,10 für 2 und 21,30 für ≥ 3 Kriterien.

Schlussfolgerungen: Eine hochgradig signifikante Korrelation der Kriterien des Metabolischen Syndroms mit einer NAFLD konnte in dieser Studie sowohl für einzelne, als auch in ihrer Kombination gezeigt werden, wobei sich der bedeutendste Einfluss auf die Pathogenese der Fettleber in einem erhöhten BMI darstellte. Die durch die Anzahl der Risikofaktoren potenzierte Odds Ratios spiegelt dabei den pathophysiologischen Zusammenhang der einzelnen Kriterien miteinander wieder.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-149 - Sexualhormon-bindendes Globulin im Blut ist bei Kindern und Jugendlichen ein guter Marker für eine Fettleber und eine Insulinresistenz

K. Linder¹, F. Springer², J. Machann², F. Schick², A. Fritsche¹, H.-U. Häring¹, S. Eehalt³, G. Binder³, N. Stefan¹

¹Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Innere Medizin IV - Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie, Tübingen, Germany, ²Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Sektion für Experimentelle Radiologie, Tübingen, Germany, ³Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Pädiatrische Endokrinologie and Diabetes, Tübingen, Germany

Fragestellung: Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass die Blutkonzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) abfällt, wenn Fett in der Leber akkumuliert. Weiterhin gibt es starke Hinweise, dass SHBG an der Entstehung der Insulinresistenz und des Typ 2 Diabetes beim Menschen beteiligt ist. Zirkulierendes SHBG kann bereits als Prädiktor sowohl für das Bestehen einer Fettleber als auch für eine Insulinresistenz oder einen Typ 2 Diabetes beim Erwachsenen genutzt werden. Ziel der vorliegenden Studie ist zu klären, inwieweit zirkulierendes SHBG als Prädiktor für eine Fettleber und eine Insulinresistenz auch bei Kindern / Jugendlichen eingesetzt werden kann.

Methodik: Bei 38 Kindern / Jugendlichen (Alter 14.0 ± 1.3 / Mittelwert \pm SD) wurde eine Ganzkörper-Magnetresonanz (MR) Tomographie durchgeführt um die Menge des viszeralen als auch des gesamten Körperfettgewebes zu bestimmen. Weiterhin wurde mittels single voxel ¹H-MR-Spektroskopie der Leberfettgehalt gemessen.

Die Kinder wurden nach BMI und Geschlecht mit Erwachsenen, welche die gleichen Untersuchungen erhielten, gematcht. Der BMI der Kinder / Jugendlichen wurde entlang der individuellen Perzentile extrapoliert und für das achtzehnte Lebensjahr berechnet. Sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen wurden nüchtern SHBG-, Glukose- und Insulinspiegel bestimmt.

Ergebnisse: Bei Kindern / Jugendlichen gab es keinen signifikanten Unterschied im SHBG-Spiegel zwischen Jungen und Mädchen (Mittelwert \pm SE; Jungen $19,3 \pm 2,9$; Mädchen $22,5 \pm 4,1$, $p = 0,53$), während in der Gruppe der Erwachsenen der SHBG-Spiegel bei Männern signifikant niedriger als bei Frauen ($20,9 \pm 2,2$ vs. $34,4 \pm 5,2$, $p = 0,007$) war.

Bei Kindern / Jugendlichen fiel der SHBG- Spiegel mit zunehmendem Alter ab ($r = -0,49$, $p = 0,0015$), bei Erwachsenen konnte dagegen keine Korrelation mit dem Alter gefunden werden ($r = 0,21$, $p = 0,2$).

Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht wurde eine deutliche Korrelation zwischen dem SHBG- Spiegel und der Fettleber, sowohl bei Kindern / Jugendlichen ($r = 0,44$, $p = 0,0079$) als auch bei Erwachsenen gefunden ($r = 0,40$, $p = 0,017$). Darüber hinaus zeigte sich in beiden Gruppen eine negative Korrelation zwischen dem HOMA-IR und dem SHBG-Spiegel (Kinder / Jugendliche: $r = -0,35$, $p = 0,034$; Erwachsene $r = -0,31$, $p = 0,068$).

Außerdem war der SHBG-Spiegel in beiden Gruppen ein starker Prädiktor für eine Fettleber (ROC-Kurve AUC: 0,74 für Kinder und 0,73 für Erwachsene).

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass trotz geschlechts- und altersspezifischer Unterschiede zwischen Kindern / Jugendlichen und Erwachsenen, die Blut-SHBG-Konzentration als ein starker Prädiktor für das Vorliegen einer nichtalkoholischen Fettleber und einer Insulinresistenz in beiden Gruppen angesehen werden kann.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-150 - Einfluss der Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors SREBP-1a auf die ektope Lipidakkumulation in Leber

B. Knebel¹, S. Lehr¹, J. Haas², S. Hartwig¹, U. Nitzgen¹, S. Jacob¹, D. Mueller-Wieland², J. Kotzka¹

¹Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibnitz Zentrum für Diabetes Forschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany, ²Institut für Diabetes-Forschung, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Asklepios Klinik St. Georg, Asklepios Campus Hamburg, Fakultät für Medizin der Semmelweis-Universität, Hamburg, Germany

Fragestellung: Der Transkriptionsfaktor SREBP (sterol regulatory binding protein)-1a spielt eine dominante Rolle im intrazellulären Lipidstoffwechsel. Wir konnten zeigen, dass SREBP-1a ein direktes Substrat der ERK-, JNK- und p38-MAP Kinasen Familien ist und die spezifischen Phosphorylierungssites der Kinasefamilien identifizieren. Es schließt sich die Frage an ob diese Phosphorylierung von SREBP-1a von biologischer und klinischer Relevanz sind.

Methodik: Wir haben transgene Mausmodelle generiert, die die transkriptionsaktive Domäne von SREBP-1a, der alle MAPK Kaskaden Phosphorylierungs-Stellen fehlen (alb-SREBP-1a Δ P), und den SREBP-1a Wildtyp (alb-SREBP-1a) leberspezifisch unter der Kontrolle des Albumin-Promoters und eines leberspezifischen Enhancers exprimieren. In Lebern dieser Mausmodelle wurden die differentielle Genexpression mittels Affymetrix-Technologie sowie RT-PCR und das Proteom isolierter subzellulärer Organellen mittels 2D-DIGE und Massenspektrometrie untersucht.

Ergebnisse: Die holistischen Genexpressionsanalysen zeigten nach Datenbank gestützter funktionaler Annotierung (z.B. GO-Therms, IngenuityTM) im Wesentlichen Gene des Lipidmetabolismus, die in alb-SREBP-1a und alb-SREBP-1a Δ P Mäusen differentiell reguliert werden ($p=3,98E-04$). Es stellte sich heraus, dass der Anteil Organell-spezifischer Transkripte hoch war. Dementsprechend haben wir für die weiteren Validierungen auf Proteinebene isolierte Mitochondrien und Peroxisomen untersucht. Obwohl Mitochondrien als der Hauptort der subzellulären Lipiddegradation betrachtet werden, konnten wir in alb-SREBP-1a im Vergleich zu alb-SREBP-1a Δ P Mäusen 10-fach mehr differentiell regulierte peroxisomale wie mitochondriale Proteine identifizieren. Makroskopische Untersuchungen der Mausmodelle zeigten, dass die fehlende Phosphorylierbarkeit von SREBP-1a einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer Fettleber und auch Adipositas hat. So indizierten die Lipidprofile in Serum und Leberbiopsien das alb-SREBP-1a Δ P vor einer Dyslipidämie geschützt sind. Interessanterweise ist auch die Insulinwirkung betroffen, da ausschließlich alb-SREBP-1a Tiere Insulinresistenz entwickeln, nicht jedoch die phosphorylierungs-defizienten alb-SREBP-1a Δ P Mäuse.

Schlussfolgerung: Die Daten weisen auf eine funktionale, biologisch wie klinisch relevante Rolle der Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors SREBP-1a als ein Regulationsprinzip hin. Des Weiteren wird die Rolle der Peroxisomen in der Entstehung einer ektope Lipidakkumulation unterstrichen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 16 - Adipositas und Leber

P-151 - Hyperphagie-induzierte Fettleber beeinflusst die Funktion subzellulärer Organellen

B. Knebel¹, S. Lehr¹, J. Haas², S. Hartwig¹, U. Nitzgen¹, S. Jacob¹, D. Mueller-Wieland², J. Kotzka¹

¹Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibnitz Zentrum für Diabetes Forschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany, ²Institut für Diabetes-Forschung, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Asklepios Klinik St. Georg, Asklepios Campus Hamburg, Fakultät für Medizin der Semmelweis-Universität, Hamburg, Germany

Fragestellung: Die Entstehung einer Adipositas resultiert aus der Kombination von Überernährung sowie der individuellen genetischer Prädisposition und ist mit einem massiven Anstieg für die Prävalenz des Metabolischen Syndroms assoziiert. Ein essentieller Aspekt des Metabolischen Syndroms ist die Veränderung der intrazellulären Lipid-Homöostase, die zu einer zellulären Akkumulation von Lipiden außerhalb von Adipozyten im Skelettmuskel, Herz oder Leber führt.

Methodik: Um die molekularen Mechanismen der hepatischen Lipidakkumulation als Folge einer Hyperphagie zu untersuchen haben wir das BKS^{-leprdb/db} Mausmodell gewählt. Aufgrund der genetisch bedingten Leptinresistenz sind diese Mäuse hyperphagisch und entwickeln ein komplexes Syndrom der Adipositas inklusive einer Fettleber. In Lebern von 16 Wochen alten männlichen Mäusen wurde das Genexpressionsmuster mittels Affymetrix-Technologie und RT-PCR untersucht. Darüber hinaus wurde das differentielle Proteom von isolierten Mitochondrien und Peroxisomen mittels eines 2D-DIGE massenspektrometrischen Ansatzes analysiert.

Ergebnisse: Datenbank gestützte funktionale Annotierung (z.B. GO-Therms, IngenuityTM) der Genexpressionsanalysen indizierte eine vermehrte differentielle Expression von mitochondrialen und peroxisomalen Proteinen. Die Funktionale GO-Annotierung der differentiell regulierten Transkripte wies auf zentrale Wege des Lipidmetabolismus, insbesondere der beta-Oxidation (EASE-Score 6,5E-17), des mitochondrialen Elektronen Transfers und Energiegewinnung (EASE-Score 2,4E-07) sowie peroxisomal spezifischen Gluthation-Transfers (EASE-Score 5,8E-04) hin. Die anschließende Verifizierung der differentiellen Regulation auf Proteinebene, insbesondere unter dem Aspekt der Beteiligung der subzellulären Organellen, durch 2D-DIGE und Massenspektrometrie von isolierten Mitochondrien und Peroxisomen, wies auf mitochondriale (EASE-Score: 1,70E-14) und peroxisomale beta-oxidation (EASE-Score 1,00E-14) als die vornehmlich regulierten Signalwege hin.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass neben den Mitochondrien den Peroxisomen eine größere Bedeutung als Ursache einer Dysregulation von subzellulären Organellen, die die Energie Homöostase kontrollieren, zugewiesen werden muss, insbesondere im Zustand des Metabolischen Syndroms.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-152 - Zelluläre Interferon- γ und Interleukin-13 Immunantwort bei Typ 1, Typ 2 und Latentem Autoimmune Diabetes

A. Strom¹, B. Menart¹, M.C. Simon¹, M.N. Pham¹, H. Kolb², M. Roden^{1,3}, P. Pozzilli^{4,5}, R.D.G. Leslie⁵, N.C. Schloot^{1,3,6}

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany, ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Immunobiology Research Group, Düsseldorf, Germany, ³Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Düsseldorf, Germany, ⁴University Campus Bio-Medico, Rome, Italy, ⁵The Blizzard Institute, University of London, London, United Kingdom, ⁶Lilli Deutschland, Bad Homburg, Germany

Fragestellung: Der Latente Autoimmune Diabetes des Erwachsenen (LADA) ist eine Diabetesform, die klinisch weitestgehend einem Typ 2 Diabetes entspricht, wobei jedoch Typ 1 Diabetes assoziierte Autoantikörper nachweisbar sind. Da Patienten mit LADA auch schneller insulinpflichtig sind als Patienten mit Typ 2 Diabetes, wird davon ausgegangen, dass die Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen bei LADA schneller als bei Typ 2 Diabetes aber langsamer als bei Typ 1 Diabetes voranschreitet. Es wird davon ausgegangen, dass T-Lymphozyten bei LADA eine ähnlich wichtige pathogenetische Rolle wie bei Typ 1 Diabetes spielen. Mit unseren Untersuchungen wollten wir die Hypothese prüfen, dass pro- (Interferon- γ , IFN- γ) und anti-inflammatorische (Interleukin-13, IL-13) T-Zell Reaktionen gegen Inselantigene und Kontrollantigene bei LADA, Typ 1 und Typ 2 Diabetes unterschiedlich sind.

Methodik: Die IFN- γ und IL-13 T-Zell Antworten wurden in vitro mittels Enzyme Linked Immune-Spot Technique (ELISPOT) mit frisch isolierten, peripheren T-Zellen von 35 Patienten mit Typ 1 Diabetes, 59 Patienten mit Typ 2 Diabetes, 23 Patienten mit LADA, und 42 Kontrollpersonen gemessen. Die Diabetesdiagnose der erwachsenen Patienten lag unter 5 Jahren. Die Zellen wurden mit Mitogen, Tetanus Toxoid, und 12 verschiedenen Inselantigenen stimuliert.

Ergebnisse: Die T-Zellantworten auf Mitogen und Tetanus Toxoid waren sowohl für IFN- γ als auch IL-13 positiv. Die ELISPOT Ergebnisse nach Inselantigenstimulation waren niedrig und unterschieden sich bei LADA, Typ 1, und Typ 2 Diabetes Patienten nicht. Die IL-13 Immunantwort auf Tetanus Toxoid war bei allen drei Diabetesgruppen gegenüber Kontrollpersonen erniedrigt ($P < 0.05$).

Schlussfolgerung: LADA Patienten zeigen keine Unterschiede in der zellulären IFN- γ und IL-13 T-Zellantwort im Vergleich zu Typ 1 und zu Typ 2 Diabetes Patienten. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit früheren Untersuchungsergebnissen, die zeigten dass auch systemische Zytokine, Chemokine und humorale Antworten bei Personen mit LADA und Typ 1 Diabetes Patienten gleich sind.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-153 - Wachstum in der frühen Kindheit und Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes bei Kindern mit familiären Typ 1 Diabetes-Risiko

M. Pflüger¹, E. Thiering², A. Knopff¹, J. Stock³, A.-G. Ziegler^{1,3}, J. Heinrich²

¹Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Neuherberg, Germany, ²Institut für Epidemiologie 1, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany, ³Forschergruppe Diabetes e.V., Neuherberg, Germany

Fragestellung: In einer kürzlich publizierten Studie wurde gezeigt, dass die Wachstumsgeschwindigkeit in der frühen Kindheit die Entwicklung von Asthma bei Schulkindern beeinflusst. Hierzu wurden mit Hilfe eines Modells für longitudinale Daten die maximalen Wachstumsgeschwindigkeiten der Kinder in den ersten zwei Lebensjahren ermittelt. Ziel unserer Analyse war es mit dem gleichen Modell zu untersuchen, ob das Wachstum in der frühen Kindheit auch ein Risikofaktor für die Entwicklung von Inselautoantikörpern und Typ 1 Diabetes (T1D) darstellt.

Methodik: Größe und Gewicht wurde von Geburt an prospektiv bei 958 Kindern, einschließlich 106 Kindern, die mind. einen Inselautoantikörper entwickelten, der BABYDIAB Studie erhoben. In der BABYDIAB Studie werden Kinder von Eltern mit T1D von Geburt an in regelmäßigen Abständen mit Bestimmung der Inselautoantikörper (IAA, GADA, IA-2A) nachuntersucht. Kinder wurden als antikörperpositiv bezeichnet, wenn in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Proben nach der Geburt ein oder mehr Inselautoantikörper gemessen werden. Die Gewichts- und Größenentwicklung jedes Kindes wurde durch zwei unterschiedliche Modelle charakterisiert. Erstens, wurden bis zum Alter von 24 Monaten mit Hilfe des nicht-linearen Reed1-Modells individuelle Wachstumskurven für jedes Kind angepasst und die maximale Wachstumsgeschwindigkeit für Gewicht (PWV) und Größe (PHV) aus deren erster Ableitung bestimmt. Zweitens, wurden der Adiposity Peak und Adiposity Rebound, sowie das Alter bei deren Auftreten, anhand kubischer Modelle mit zufälligem Personeneffekt für zwei Altersbereiche geschätzt. Bei allen Modellen wurde der Geschlechtseffekt berücksichtigt.

Ergebnisse: Der Adiposity Peak hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von ein oder mehr Inselautoantikörpern. Es bestand ein linearer Zusammenhang zwischen dem Adiposity Peak und dem Risiko für die Entwicklung von einen und multiplen Inselautoantikörpern (ein Antikörper: HR 0,6 [95% KI 0,4-0,9]; $p=0,018$ und multiple Antikörper: HR 0,4 [95% KI 0,2-0,8] pro 2 SD-Anstieg; $p=0,006$). Nach Einteilung des Alters beim Adiposity Peak in Quartile, wiesen Kinder mit einem Adiposity Peak im ersten Quartil ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von multiplen Inselautoantikörpern im Vergleich zu Kindern in der 2., 3. und 4. Quartile auf (im Alter von 10 Jahren: 1.Quartil 8,1% vs 2. und 3.Quartil 4,4% vs 4.Quartil 2,9%, $p=0,017$). Der Adiposity Peak hatte keinen Einfluss auf die Progression zum T1D. Weiterhin waren der PWV, PHV und Adiposity Rebound weder in der Höhe noch im Zeitpunkt mit der Entwicklung von Inselautoantikörpern und T1D assoziiert.

Schlussfolgerungen: Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine vorzeitige Zunahme des Relativgewichts in den ersten Lebensjahren das Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern in der frühen Kindheit erhöht. Zur Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen bedarf es weiterer Untersuchungen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-154 - Phänotypische Charakterisierung einer neuen MODY3-Mutation in einer Familie unter Berücksichtigung der Wechselwirkung von endogenen und exogenen Pathogenitätsfaktoren

M.K. Herman-Friede¹, J. Haas¹, B. Knebel², J. Kotzka², D. Muller-Wieland¹

¹Institut für Diabetes-Forschung, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Asklepios Klinik St. Georg, Asklepios Campus Hamburg, Fakultät für Medizin der Semmelweis-Universität, Hamburg, Germany, ²Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetes Forschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) ist eine Gruppe von klinisch und genetisch heterogenen familiären Erkrankungen mit einem klinischen Erscheinungsbild ähnlich dem nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ 2. Ein wesentliches Charakteristikum ist die autosomal dominante Vererbung und eine frühe Diabetesmanifestation. Die Auswirkungen von Umweltfaktoren auf einen solchen weitgehend genetisch determinierten Diabetes ermöglicht eingehende Untersuchungen zur Diabetes-Ätiologie als multifaktorielle Erkrankung.

Methodik: In einer Familie mit früher Diabetesmanifestation wurde durch molekulare Diagnostik ein MODY-Diabetes identifiziert. Drei Generationen der Familie wurden eingehend klinisch sowie metabolisch untersucht sowie klinisch-chemisch analysiert. Ein zusätzlich auftretender Typ-2-Diabetes in dieser MODY3-Familie wurde als Manifestation von exogenen Einflussfaktoren auf die phänotypischen Charakteristika untersucht.

Ergebnisse: Bei der Indexpatientin wurden initial bekannte heterozygote Polymorphismen in Exon 7 sowie eine bislang noch nicht eingehend beschriebene komplexe „frameshift- deletion“ Mutation im Exon 9 des HNF-1 α Gens identifiziert. Da neben der Indexpatientin drei weitere Familienmitglieder Träger der Exon 9 Mutation des HNF-1 α Gens und Diabetiker mit früher Manifestation sind, war eine Assoziation zum diabetischen Phänotyp sehr wahrscheinlich. Die klinischen Untersuchungen der Probanden zeigten, dass die detektierte Genvariante mit einem Insulinsekretionsdefekt sowie einer Fettstoffwechselstörung assoziiert ist. Zusätzlich zum MODY3 Phänotyp, der mit der Mutation in Exon 9 kosegregiert, wurde in diesem Pedigree ein MODY-unabhängiger Typ 2 Diabetes detektiert der bei den Betroffenen die phänotypischen MODY-Effekte in Abhängigkeit zum Lebensstil mit energie- und fettreicher Ernährung und einem Bewegungsmangel progredient beeinflusst.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Insulinsekretionsstörung des beschriebenen MODY3 mit positiver Familienanamnese über mehrere Generationen wird überlagert durch einen Typ-2-Diabetes, der zu einer zusätzlichen graduellen Beeinträchtigung der Insulinwirkung führt. Diese familiäre Konstellation bietet einen interessanten Ansatz zur phänotypischen Charakterisierung einer neuen MODY3-Mutation und darüber hinaus zur Untersuchung der Wechselwirkung von endogenen und exogenen Pathogenitätsfaktoren. In diesem speziellen Fall wird eine individuelle Therapie und Prophylaxe für noch nicht erkrankte Mutationsträger möglich.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-155 - Assoziation zwischen den neuen Adipokinen Sfrp5 und Wnt5a mit klinischen und metabolischen Variablen im Menschen

*M. Carstensen*¹, *C. Herder*¹, *K. Kempf*², *I. Erlund*³, *H. Kolb*⁴, *S. Martin*², *W. Koenig*⁵, *J. Sundvall*³, *S. Bidel*^{3,6}, *S. Kuha*⁶, *M. Roden*^{1,7}, *J. Tuomilehto*^{3,6,8}

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany, ²Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum, Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ³National Institute for Health and Welfare, Department of Chronic Disease Prevention, Helsinki, Finland, ⁴Universitätsklinikum Düsseldorf, Forschungsgruppe Immunbiologie, Düsseldorf, Germany, ⁵Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Innere Medizin II - Kardiologie, Ulm, Germany, ⁶Hjelt Institute, Department of Public Health, Helsinki, Finland, ⁷Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Düsseldorf, Germany, ⁸South Ostrobothnia Central Hospital, Seinäjoki, Finland

Fragestellung: Sfrp5 (secreted frizzled-related protein 5) wurde kürzlich als neues Adipokin mit anti-inflammatorischen Eigenschaften beschrieben. Im Mausmodell weist Sfrp5 diverse Ähnlichkeiten zu Adiponektin auf. Sowohl Sfrp5 als auch Adiponektin werden im Fettgewebe gebildet, liegen bei Übergewicht in geringerer Konzentration vor, haben anti-inflammatorische Eigenschaften und verbessern die Insulinsensitivität.

Das Ziel dieser Studie war (i) die erstmalige Messung von Sfrp5 und Wnt5a im menschlichen Serum und (ii) die Untersuchung der Assoziation zwischen Serumspiegeln von Sfrp5, seinem Antagonisten Wnt5a, dem Verhältnis Sfrp5/Wnt5a und Adiponektin mit klinischen und metabolischen Variablen im Menschen.

Methodik: In diese Analyse wurden 47 Teilnehmer (36 Frauen, 11 Männer; Alter $54,0 \pm 9,0$ Jahre, BMI $29,2 \pm 4,6$ kg/m²) eingeschlossen. Die Konzentrationen von Sfrp5 und Wnt5a wurden in Serumproben der nüchternen Teilnehmer mittels ELISA gemessen. Die statistische Analyse der Assoziation von Sfrp5, Wnt5a, Sfrp5/Wnt5a und Adiponektin mit klinischen und metabolischen Variablen erfolgte mittels Pearson- bzw. Spearman-Korrelationskoeffizienten.

Ergebnisse: In nüchternen Studienteilnehmern reichte die Serumkonzentration von Sfrp5 von 96 bis 2395 ng/ml. Die Serumkonzentration von Wnt5a war bei 80,9% der Studienteilnehmer unterhalb des Detektionslimits von 0,2 ng/ml. Sfrp5 zeigte eine positive Assoziation mit HOMA-IR ($r=0,32$; $p < 0,05$), während Adiponektin negativ mit HOMA-IR assoziiert war ($r=-0,05$; $p < 0,001$). Ähnlich wie Adiponektin zeigte Wnt5a eine negative Assoziation mit HOMA-B ($r=-0,33$, $p < 0,05$). Lediglich Adiponektin war mit Apolipoprotein A-I, der Hauptkomponente des HDL-Cholesterins, positiv assoziiert ($r=0,56$; $p < 0,001$), während Sfrp5 mit Markern des oxidativen Stresses positiv korrelierte: 8-Isoprostan ($r=0,44$; $p < 0,01$) und Nitrotyrosin ($r=0,52$; $p < 0,001$). Wnt5a und das Verhältnis Sfrp5/Wnt5a waren zudem mit den Zytokinen MIF ($r=0,30$; $p < 0,05$) bzw. IL-18 ($r=0,39$; $p < 0,01$) assoziiert.

Schlussfolgerungen: Im Unterschied zum Mausmodell war Sfrp5 im menschlichen Serum positiv mit HOMA-IR und oxidativem Stress assoziiert, während Adiponektin wie erwartet negativ mit HOMA-IR und Apolipoprotein A-I korrelierte. Sfrp5 unterscheidet sich daher im Menschen in der Regulation von Adiponektin. Neben speziesspezifischen Unterschieden könnten auch gewebespezifische Differenzen in der Regulation von Sfrp5 diesen Befund erklären.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-156 - CREB-vermittelte Adiponektinexpression unter diabetischen Entwicklungsbedingungen in Kaninchenblastozysten

*M. Schindler*¹, *S. Fischer*¹, *J. Gürke*¹, *R. Thieme*², *B. Fischer*¹, *A. Navarrete-Santos*¹

¹Institut für Anatomie und Zellbiologie, Halle (Saale), Germany, ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Campus Forschung (N27), Hamburg, Germany

Bereits beim Embryo werden unter dem Einfluss des mütterlichen Stoffwechsel- und Hormonhaushaltes die Weichen für Gesundheit im Erwachsenenalter gestellt. Eine besonders kritische Phase stellen dabei die ersten Tage der befruchteten Eizelle bis zur Entwicklung der Blastozyste dar. Für eine erfolgreiche Implantation der Blastozyste ist eine enge Abstimmung zwischen embryonaler Entwicklung und mütterlichen Stoffwechsel notwendig, die durch humorale Faktoren wie die insulinartigen Wachstumsfaktoren und Adipokine wie Adiponektin reguliert werden. Adiponektin wird von der Blastozyste selbst produziert und kontrolliert zusammen mit Insulin den Lipid- und Glukosemetabolismus. Der Transkriptionsfaktor *cAMP responsive element binding protein* (CREB) ist ein zentraler Vermittler zwischen dem Insulin/IGF-System und Adiponektin. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss eines Insulinmangels und einer diabetischen Stoffwechselstörung während der Frühschwangerschaft auf die Adiponektinsynthese und die molekularen Mechanismen der Adaptation von Blastozysten zu untersuchen.

Zur Induktion eines Diabetes mellitus Typ 1 wurden weibliche Kaninchen 10 Tage vor der Verpaarung einmalig mit Alloxan behandelt. Nach 2 Tagen etablierte sich eine Hypoinsulinämie mit einhergehender Hyperglykämie (18 bis 25mmol/L Glukose). Am Tag 6 post coitum (p.c.) wurden Blastozysten von diabetischen und normoinsulinämischen Kaninchen untersucht. Blastozysten diabetischer Kaninchen wiesen eine gesteigerte Adiponektinsynthese auf. Da sich Adiponektin stimulierend auf die Glukoseaufnahme (GLUT4-abhängig) des Embryos auswirkt (Fischer et al. 2010), wurde eine transkriptionelle Regulation über CREB als Adaption an den Insulinmangel geprüft. In Blastozysten von gesunden und diabetischen Kaninchen wird CREB im Embryoblasten (EB) und Trophoblasten (TB) exprimiert. *In vitro* stimulierte Insulin (17nM) die CREB-Phosphorylierung und inhibierte die Adiponektinsynthese. Unter Insulinmangel *in vivo* war die CREB-Phosphorylierung reduziert und die Adiponektinsynthese gesteigert. Die Glukoseaufnahme in Blastozysten diabetischer und gesunder Kaninchen war vergleichbar hoch. Dies unterstützt die Hypothese, dass unter diabetischen Wachstumsbedingungen über eine CREB-vermittelte Induktion der Adiponektinsynthese die Aufrechterhaltung der Glukoseaufnahme gewährleistet wird.

Unsere Ergebnisse belegen, dass Insulin den Transkriptionsfaktor CREB aktiviert. Die CREB-vermittelte Regulation der embryonalen Adiponektinsynthese stellt eine wichtige Anpassungsreaktion der Blastozyste an den Insulinmangel und die diabetischen Stoffwechselstörung der Mutter dar.

Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; NA 418/4-2) und das Wilhelm-Roux-Programm (FKZ VF1/A4) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-157 - Effektive Glykolyse-Inhibierung in venösem Vollblut durch Azidifikation des Fluorid Additivs

E. Yagmur¹, A. Koch², J. Jadem¹, F. Tacke²

¹MVZ Dr. Stein + Kollegen, Mönchengladbach, Germany, ²Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum RWTH-Aachen, Aachen, Germany

Fragestellung: Die Hemmung der Glykolyse in venösem Vollblut durch Natrium-Fluorid (NaF) erfasst nicht die proximal der Enolase-Hemmung fortbestehende ATP-gekoppelte Glukosephosphorylierung und -metabolisierung. Es resultiert eine pH-Wert abhängige Erniedrigung der Glukosekonzentration in den ersten 4h nach Blutentnahme. Eine sofortige Inhibierung der Glykolyse kann durch die zusätzliche Azidifikation des Additivs gewährleistet werden.

Methodik: Die korrekte Glukosekonzentrationsbestimmung und Wirksamkeit der Glykolyse-Inhibierung in Citrat-gepufferten GlucoEXACT S-Monovetten (Sarstedt) wurde gegen die in der DDG/DGGG-Richtlinie zur Diagnostik des Gestationsdiabetes empfohlene Röhre VenoSafTM Glycemia (Terumo) verglichen. Zusätzlich wurden S-Monovetten Glucose (Sarstedt) mit der bisher allgemein üblichen Fluorid/EDTA Präparierung mitgeführt. Im ersten Schritt wurde bei 10 Probanden (gesund/nüchtern) nach 0 - 0.5 - 1.5 - 2 - 3 - 4 - 8 und 12h (Lagerung bei +20°C) die Stabilität der Glukosekonzentration aus sofort zentrifugierten und vom Blutkuchen getrennten venösen (VenoSafTM Glycemia)- und (S-Monovette Glucose)-Plasmaproben verglichen. Bei zusätzlich weiteren 5 Probanden (gesund/nüchtern) wurden Citrat-gepufferte venöse Vollblutproben in VenoSafTM Glycemia -Röhren bzw. GlucoEXACT S-Monovetten entnommen und bei +20°C gelagert. Nach 0 - 1 - 2 - 4 - 12 - 24 und 48h erfolgte die Zentrifugation und Bestimmung der jeweiligen Plasmaglukosekonzentration. Unmittelbar nach jeder Blutentnahme wurden die S-Monovetten GlucoEXACT 3x und VenoSafTM Glycemia 10x über Kopf gemischt. Als Glukose-Zielkonzentration wurden die jeweiligen 0h-Glukosekonzentrationen definiert.

Ergebnisse: Terumo-Plasmaglukosekonzentrationen gemittelt über alle Probanden zeigen in den ersten 4h einen mittleren Abfall von 94.9 mg/dl auf 92.5 mg/dl (2.5%) und bleiben nach 12 h stabil. Plasmaglukosekonzentrationen aus den S-Monovetten Glucose fallen in den ersten 4 h von 90 mg/dl auf 87 mg/dl (3.3%; nicht signifikant), um nach 12 h deutlich auf eine mittlere Glukosekonzentration von 82.6 mg/dl (8.2%) abzufallen. In gelagerten Vollblutproben führen die GlucoEXACT S-Monovetten und VenoSafTM Glycemia zu keinen signifikanten Unterschieden in den Glukosekonzentrationen innerhalb von 0-4 bzw. 12-48 h (lineare Regression: $R^2=0.9688$; Sarstedt (Y)=5.3871+0.9431xTerumo(X); Wilcoxon-Test: P=0.7125). Die Stärke der Übereinstimmung der Einzel-Glukosekonzentrationen ist als gut zu bewerten (Kappa-Koeffizient: 0.702; 95%CI: 0.616-0,783). Das Volumen des Citrat-gepufferten Additivs in den GlucoEXACT S-Monovetten (400µl) führt zu keiner Abhängigkeit der Glukosekonzentration vom Hämatokrit im Bereich von 25%-58%.

Schlussfolgerungen: GlucoEXACT S-Monovetten können als diagnostisch gleichwertige Alternative zu den Terumo-Röhren in der Patientenversorgung verwendet werden. Sarstedt-Monovetten weisen jedoch eine anwenderfreundlichere Handhabung auf (keine umständliche Mischung der Vollblutprobe).

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-158 - Function of erythropoietin on glucose-induced neuronal damage in *Ceanorhabditis elegans*

K. Wongchai¹, A. Schlotterer², J. Lin¹, M. Morcos², H.-P. Hammes¹

¹Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany, ²Innere Medizin I, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

Aims/hypothesis: *Ceanorhabditis elegans* (*C.elegans*) lacks a vascular system and is therefore a good model to discriminate mechanisms of glucose-mediated tissue damage involving the diabetic retina. Erythropoietin has been identified as pro-survival, angiogenic and neuroprotective factor in the diabetic retina via its ability to inhibit apoptosis through anti-apoptotic pathways such as PI3K-Akt pathway which negatively regulates FOXO transcription factors. We determined the function of erythropoietin in glucose-induced nerve cell dysfunction in *C.elegans* with respect to lifespan, neuronal function and ROS formation under high glucose conditions and evaluated the potential molecular mechanisms underlying these effects with relation to the diabetic retina.

Methods: Strains used in this study included wild-type (N2) and knock-out FOXO transcription factors (*daf-16*). Each strain of *C. elegans* was separated into 4 subgroups and each subgroup was supplemented with either 150 µl of 5 IU/ml erythropoietin, 150 µl 400 mmol/l glucose solution or 150 µl of 5 IU/ml erythropoietin + 400 mmol/l glucose solution, alongside controls that were handled in the same manner but not exposed to erythropoietin or glucose solution. Function of erythropoietin on *C.elegans* was evaluated by using lifespan analysis, neuronal motility analysis and staining of ROS.

Results: Erythropoietin improved three neuronal parameters: relative head motility, body bending frequency and body angular velocity, both, under standard and high glucose conditions in wild-type (N2) nematodes. However, these changes were not affected in FOXO transcription factors (*daf-16*) knock-out worms. Interestingly, erythropoietin significantly decreased the ROS formation in both wild-type (N2) and FOXO transcription factors (*daf-16*) knock-out nematodes under high glucose conditions.

Conclusions/interpretation: Erythropoietin has antioxidative properties in a FOXO transcription factors (*daf-16*) independent manner. In contrast, its neuroprotective effect at least acts through the erythropoietin-mediated FOXO transcription factors (*daf-16*) pathway. Therefore, exogenous erythropoietin administration may help to prevent neuronal cell death in the early course of diabetic retinopathy (DR) via the erythropoietin-mediated PI3K-Akt pathway which negatively regulates FOXO transcription factors (*daf-16*).

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-159 - Pharmakologisches und mathematisches Großtiermodell mit STZ-diabetischen Göttingen Minipigs als Grundlage für eine automatisierte Insulintherapie

K. Lunze¹, M.D. Brendel², S. Leonhardt¹

¹RWTH Aachen, Helmholtz-Institut, Philips Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik, Aachen, Germany, ²Medizinische Klinik und Poliklinik III, Carl-Gustav-Carus Universitätsklinikum der TU Dresden, Paul-Langerhans-Institut Dresden (PLID), Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V. (DZD), Dresden, Germany

Fragestellung: Für eine automatisierte Insulintherapie von Diabetikern fehlen bisher ein zuverlässig kontinuierlich messender Langzeitblutzuckersensor und der entsprechende Regelalgorithmus. Zudem muss eine hohe Systemsicherheit beim Transfer von *in vitro* getesteten autonomen Systemen in eine klinische Studie garantiert sein. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines zuverlässigen pharmakologischen Tiermodells mit Göttingen Minipigs und der Entwurf eines daraus abgeleiteten mathematischen Modells des diabetischen Glucose-Insulin-Stoffwechselsystems im Schwein, um Algorithmen für die Blutzuckerregelung *in vivo* schneller validieren zu können. Die zukünftige Anwendung eines *in vitro* entworfenen Therapiesystems in einer klinischen Studie soll dabei durch einen Zwischenschritt mit dem Test im Großtiermodell im Risiko gemindert und damit die Sicherheit des Gesamtsystems erhöht werden.

Methodik: In fünf konditionierten Göttingen Minipigs wurden jeweils zwei dauerhafte zentrale Venenkatheter gelegt, bevor ein Diabetes mellitus durch eine Streptozotocin (STZ)-Infusion (150 mg/kg Körpergewicht) induziert wurde. Mit den zunächst nichtdiabetischen und dann diabetischen Tieren wurden mehrere intravenöse Glucosetoleranztests durchgeführt. Der Effekt von subkutan und intravenös verabreichtem Insulin auf die Blutzuckerkonzentration im diabetischen Tier wurde ebenfalls analysiert. Für die Approximation des Glucose-Insulin-Stoffwechselverhaltens im diabetischen Minipig wurde mithilfe der intravenösen Blutzuckermessdaten ein für das Humansystem bestehendes nichtlineares Differenzialgleichungsmodell dritter Ordnung erweitert.

Ergebnisse: Bei allen Göttingen Minipigs konnte mithilfe von Glucosetoleranztests und durch die histologische Untersuchung des Pankreas nachgewiesen werden, dass STZ erfolgreich einen rasch eintretenden, dauerhaften Diabetes mellitus induziert. Über die Glucose- und Insulintests konnte das dynamische Zeitverhalten des Glucose-Insulin-Stoffwechselsystems der Tiere identifiziert werden. Das resultierende mathematische Modell besteht aus sechs Differenzialgleichungen für die Beschreibung der intrakorporalen Glucose- und Insulinkonzentrationen mit der injizierten Insulinmenge als Modelleingang und der Glucoseaufnahme als Modellstörung. Mithilfe der Bland-Altman-Methode wurden Simulation und Messung der Blutzuckerwerte verglichen: Das Modellverhalten entspricht zu mehr als 90% dem wahren Stoffwechselverhalten der Tiere.

Schlussfolgerungen: Das entwickelte Großtiermodell mit STZ-diabetischen Göttingen Minipigs kann in Zukunft als Basis für den Entwurf eines automatisierten Insulintherapiesystems verwendet werden. Um mit dem mathematischen Modell das natürliche Glucosestoffwechselverhalten noch genauer zu beschreiben, müssen zukünftig weitere nichtlineare Einflüsse wie die renale Clearance berücksichtigt werden. Das bisherige Modell reicht allerdings schon aus, um Regelalgorithmen geringerer Komplexität zu entwerfen und am Tiermodell zu überprüfen.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012

Postersitzung 17 - Immunologie, Varia

P-160 - Naturheilverfahren und evidenzbasierte Medizin - Kann eine Schrothkur die Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verbessern?

R. Schiel^{1,2}, H. Mayer¹, D. Schöning¹, B. Osterbrink¹

¹ Mathias Hochschule, University of Applied Sciences, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Rheine, Germany,

² MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee, Ostseebad Heringsdorf, Germany

Seit 60 Jahren wird die Schrothkur, ein Naturheilverfahren angeboten, das etabliert wurde von dem Arzt Johann Schroth. Schrothkur kombiniert eine kalorienreduzierte, ballaststoffreiche Ernährung mit körperlicher Bewegung und Anwendung von Schroth'schen Packungen. Dabei handelt es sich um mehrstündiges Liegen in feuchten, anfangs kalten Laken. Ziel der Therapie ist die Steigerung von Grund- und Leistungsumsatzes, die Stimulation von Herz-Kreislauf- und Immunsystem. Systematische Untersuchungen zu Effizienz der Schrothkur wurden bisher nicht durchgeführt. Gerade bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, Übergewicht und Insulinresistenz, könnte eine Schrothkur aber im Vergleich zu herkömmlichen Therapiestrategien mit höherer Effektivität und Steigerung der Lebensqualität assoziiert sein. Um mögliche Effekte untersuchen zu evaluieren wurde von der Mathias-Hochschule Rheine in Kooperation mit dem Deutschen Schrothverband e.V., Oberstaufen, einer Reihe von niedergelassenen Allgemeinärzten und Internisten in Oberstaufen und dem örtlichen Fremdenverkehrsamt, eine prospektive Pilotstudie durchgeführt.

Patienten und Methoden: Es wurden 97 Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 (n=45 Frauen [46%], Alter 65,0±7,9, Diabetesdauer 7,0±6,0 Jahre, BMI 31,8±5,6 kg/m², HbA1c 7,2±1,1%) in die Studie eingeschlossen. Bestimmt wurden zu Beginn, am Ende der Schrothkur und nach 6 Monaten BMI, Blutdruck, HbA1c, Lipidstatus, CRP, hsCRP und die Lebensqualität (SF36).

Ergebnisse: Zu Beginn der Untersuchung hatten 28/97 Patienten (29%) einen HbA1c-Wert von >7,5%. 7/97 Patienten (7%) hatten eine sehr schlechte Stoffwechsellage mit einem HbA1c >9%. Die Mittelwerte betragen für Cholesterin 199,0±40,1, LDL 122,0±33,7 und HDL 48,3±13,1 mg/dl und Triglyzeride 156,7±81,8 mg/l. Kreatinin betrug 0,85±0,18 mg/dl, CRP 3,53±4,45, hsCRP 3,18±4,16 mg/l. Vorläufige Daten: Bis 6 Monate nach Teilnahme an der Schrothkur konnte eine Gewichtsreduktion von 3,4±2,7 kg erzielt werden. Der mittlere HbA1c-Wert der Kohorte blieb konstant (p< 0,05). Allerdings hatten 40/45 Patienten (89%) vor Teilnahme an der Schrothkur Antidiabetika eingenommen. Bis zum Kurende konnten bei 20 dieser Patienten (50%) die Antidiabetika abgesetzt werden. Bei 19/45 Patienten (42%), die zu Beginn Antihypertensiva eingenommen hatten, konnte deren Dosis reduziert werden. Die Zahl der Patienten mit Lipidwerten im Zielbereich stieg (Cholesterin im Zielbereich vor vs nach Schroth-Kur: 60% vs 81%, p< 0,001, Triglyzeride im Zielbereich: 52% vs 81%, p< 0,001). 50% der Teilnehmer der Schrothkur gaben bei Studienende an, sich besser zu fühlen.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die an einer Schrothkur teilnehmen, kann bis 6 Monate danach eine signifikante Gewichtsreduktion nachgewiesen werden. Ohne Verschlechterung des Stoffwechsel und der Blutdruckwerte können Antidiabetika und Antihypertensiva reduziert werden. Die Lebensqualität der Patienten steigt.

Angaben für Zitate:

- Namen der Autoren, siehe oben
- Abstract-Nr., siehe oben
- Quelle: Abstract-CD Diabetes Kongress 2012 / 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft
- ISSN 2192-1024 Jahrgang 2012