

Freie Vorträge I - Genetische Aspekte des Diabetes mellitus

FV-1 - Nor-1 ist ein neuer Regulator von Insulingenen und spielt eine Rolle bei der Insulinsekretion

A.-M. Ordelheide^{1,2}, *F. Machicao*^{1,2}, *S. Ullrich*^{1,2}, *N. Stefan*^{1,2}, *A. Fritsche*^{1,2}, *H.-U. Häring*^{1,2}, *H. Staiger*^{1,2}

¹UKT Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen, Germany, ²Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen, Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes, Tübingen, Germany

Fragestellung: Nor-1 (*NR4A3*) ist ein Kernrezeptor und bildet zusammen mit Nur77 (*NR4A1*) und Nurr1 (*NR4A2*) die NR4A-Unterfamilie. Wir konnten bereits in einer humanen Studie nachweisen, dass eine häufig auftretende Variante (SNP rs12688876) im NR4A3 Locus zu einer erhöhten Insulinsekretion im Menschen führt. Daher sollte in dieser Arbeit auf molekularer Ebene untersucht werden, inwiefern Nor-1 eine Rolle bei der β -Zellfunktion spielt.

Methodik: Die Experimente wurden an einer häufig verwendeten insulinsezernierenden Zelllinie durchgeführt (INS-1E). *Nr4a3* und *Creb1* wurden durch siRNA herabreguliert. Die Expression von *Nr4a3*, *Ins1*, *Ins2* und *Creb1* wurde auf mRNA-Ebenen durch RT-PCR untersucht. Sezerniertes und intrazelluläres Insulin wurden mittels ELISA bestimmt.

Ergebnisse: Herabregulation von *Nr4a3* reduzierte die Expression von *Ins1* und *Ins2* und führte zu einer um 35% verringerten glukosestimulierten Insulinsekretion ($p \leq 0.05$). Eine pharmakologische Nor-1 Aktivierung durch 6-Mercaptopurin induzierte die *Ins1* und *Ins2* Expression, verdoppelte den intrazellulären Insulingehalt und steigerte die Insulinsekretion ($p \leq 0.05$). In einer ChIP-Analyse konnten wir zusätzlich die Bindung von Nor-1 an spezifische NR4A-Bindungsstellen (NBRE) in den Insulingenen nachweisen. Abgesehen von diesen reguliert Nor-1 die Expression von Proteinen, die an der Insulinsekretion beteiligt sein könnten: vier Gene wurden herabreguliert (*Vamp3*, *Nlgn3*, *Syt11*, *Hpca*), während zwei induziert wurden (*Gpr39*, *Casr*). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Nor-1 sowohl die Insulingene direkt reguliert, als auch eine wichtige Rolle in der Insulinsekretion spielt, und verdeutlichen die molekularen Vorgänge, die dem SNP-Effekt im Menschen wahrscheinlich zugrunde liegen. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass dieser SNP die Inkretinresistenz, die durch das bekannteste Diabetesrisikogen *TCF7L2* verursacht wird, aufheben kann. Aus verschiedenen Geweben ist bekannt, dass die Expression von *Nr4a3* über den cAMP/PKA/CREB Signaltransduktionsweg induziert wird. Dieser Weg ist in der β -Zelle von besonderer Bedeutung und wird durch Inkretine und Glukose aktiviert. Inkubation mit dem Inkretinmimikum Exendin-4 und Glukose induzierte die *Nr4a3*-Expression ($p \leq 0.05$), während die Hemmung der PKA durch H89 bzw. die Herabregulation von *Creb1* durch siRNA die Expression von *Nr4a3* reduzierte ($p \leq 0.05$). Da die *Nr4a3*-Herabregulation einen deutlichen Effekt auf die Insulingenexpression aufwies, ist es denkbar, dass der PKA-Weg auch über Nor-1 die Insulingenexpression steuert und nicht nur, wie bisher gedacht, direkt über CREB.

Schlussfolgerungen: Nor-1 ist ein neuer inkretin- und glukoseabhängiger Regulator der Insulingene, spielt bei der Insulinsekretion eine wichtige Rolle und eine häufig auftretende Genvariante kann *TCF7L2* Risikoallel-induzierte Inkretinresistenz aufheben. Nor-1 ist durch pharmakologische Substanzen aktivierbar, wodurch es ein vielversprechendes Zielprotein für pharmakologische Interventionen darstellt.

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

Freie Vorträge I - Genetische Aspekte des Diabetes mellitus

FV-2 - Ein Typ 1 Diabetes Risikoallelscore verbessert die Stratifizierung des Typ 1 Diabetes Risikos

C. Winkler^{1,2}, J. Lempainen^{3,4}, P. Achenbach^{1,2}, H. Grallert⁵, E. Giannopoulou^{1,2}, M. Bunk², E. Bonifacio⁶, A.-G. Ziegler^{1,2}

¹Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und Forschergruppe Diabetes Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München-Neuherberg, Germany, ²Forschergruppe Diabetes e.V., Neuherberg, Germany, ³Immunogenetics Laboratory, University of Turku, Turku, Finland, ⁴Department of Pediatrics, University of Turku, Turku, Finland, ⁵Abteilung für Molekulare Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany, ⁶Center for Regenerative Therapies, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

Fragestellung: Genomweite-Assoziationsstudien haben in den letzten Jahren zahlreiche neue Gene identifiziert, die mit Typ 1 Diabetes (T1D) assoziiert sind. Jedoch sind die gefundenen Assoziationen pro Gen relativ gering und liefern nur wenige Neuerkenntnisse über die Erkrankungsmechanismen bzw. geringfügige Verbesserung für die Prädiktion des T1D. Ziel was nun zu untersuchen, ob durch eine Risikoallelsummierung mittels Bildung eines Risikoallelscores von 12 Single Nucleotide Polymorphismus (SNP) T1D assoziierter Gene das Risiko für Inselautoimmunität und/oder T1D besser stratifiziert werden kann.

Methodik: In der vorliegenden Analyse wurden 12 SNP für die Gene *ERBB3*, *PTPN2*, *IFIH1*, *PTPN22*, *KIAA0350*, *CD25*, *CTLA4*, *SH2B3*, *IL2*, *IL18rap*, *IL10*, *COBL* bei 1290 Kindern mit einem erstgradigen Verwandten mit T1D untersucht, die im Rahmen der prospektiven BABYDIAB Studie regelmäßig auf die Entwicklung von Inselautoantikörpern und T1D nachuntersucht werden. Davon entwickelten 47 Kinder einen T1D (medianes Alter bei Diagnose: 8,0 Jahre (IQR: 4,3-12,1 Jahre)). Ein Risikoscore wurde für jedes Kind durch Addierung der Risikoallele der 12 SNPs vergeben. Der Score reichte von 6-21 Risikoallelen (Median: 14, IQR: 12-15).

Ergebnisse: Mittels der Receiver Operator Curves Analyse konnten 3 Risiko Kategorien identifiziert werden: 6-11 Risikoallele (n=188; 14,6%), 12-15 Risikoallele (n=845; 65,5%) und 16-21 Risikoallele (n=257; 19,9%). Im Alter von 14 Jahren lag das Risiko für T1D bei 0% für Kindern mit einem Risikoscore von 6-11 im Vergleich zu 2,8 % bei Kindern mit einem Risikoscore von 12-15 (95%KI:1,6-4,0; p=0,046) bzw. bei 7,1% bei Kindern mit einem Risikoscore von 16-21 (95%KI:3,8-10,4; p=0,001). Insbesondere konnte eine deutliche Risikostratifizierung bei Kindern mit einem HLA Risikogenotyp beobachtet werden. Das T1D Risiko lag bei diesen Kindern bei 25,2% im Alter von 14 Jahren wenn zugleich ein Risikoscore von 16-21 Risikoallelen vorlag (95%KI: 23,5-36,9). Weiterhin stratifizierten die gebildete Risikoscore Kategorien auch des Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität (p=0,05) sowie für die Progression zum T1D nach dem Auftreten von Inselautoimmunität (p=0,015). Besonders bei Kindern mit einem HLA Risikogenotyp konnte auch hier das Risiko für Inselautoimmunität (p=0,015) und die Progression zum T1D besser vorhergesagt werden (p=0,024).

Schlussfolgerung: Die gefundenen Ergebnisse legen nahe, dass durch Bildung eine Risikoscores mittels einer Risikoallelsummierung multipler T1D Genregionen nützlich sein kann, um das T1D Risiko bei Neugeborenen besser stratifizieren zu können und ermöglicht somit ein besseres Screening für Interventionsstudien.

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

Freie Vorträge I - Genetische Aspekte des Diabetes mellitus

FV-3 - CD74 indicates microglial activation in a rat model of diabetic retinopathy

J. Wang¹, J. Lin¹, L. Wu¹, S. Busch¹, W. Kanyanat¹, H.-P. Hammes¹

¹Fifth Medical Clinic, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Introduction: Diabetic retinopathy induces vasoregression and is associated with microglial activation. Our published data indicate that CD74+ microglia is associated with vasoregression secondary to neurodegeneration in the non-hyperglycemic polycystic kidney disease (PKD) rat model.

CD74, the MHC class II invariant chain, elicits local proinflammatory responses. In this study, we investigated expression of CD74 in microglia in a rat model of diabetic retinopathy.

Methods: Streptozotocin (STZ; 43 mg/kg body weight i.v.)-induced diabetic female Sprague Dawley rats were used. Retinal whole-mount immunofluorescence staining was performed to analyze the expression of CD74 in retinas of diabetic rats with disease durations of 2 and 4 months, together with age-matched controls. CD74-positive cells were quantified in retinal areas adjacent to the superficial and deep vascular layers, respectively. Retinal whole-mount triple immunofluorescence staining was performed to colocalize CD74 and the microglia-specific marker CD11b.

Results: Numbers and spatial distribution of CD11b+ microglia were not changed in diabetes. CD74 was regulated by diabetes, starting at 4 months of disease duration. CD74-positive microglia were found in close proximity to the vasculature of the superficial and the deep vascular layers. The increase of CD 74 + cells close to vessels was 13.7 fold in the superficial layer and 5 fold in the deep capillary layers in diabetic animals versus age-matched normal controls. Quantitatively, 18.1 % of CD 11 b + cells were CD 74 + in 4 months diabetic rat retinas.

Conclusions: Our data demonstrate an increased expression of CD74+ microglia in experimental diabetic retinopathy. Since CD11b+ remained unchanged during the early diabetes periods, we conclude that CD 74 is a sensitive marker of microglial activation in the diabetic retina. The underlying mechanism and the functional consequences of CD74-positive microglia in early diabetic retinopathy need to be investigated.

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

Freie Vorträge I - Genetische Aspekte des Diabetes mellitus

FV-4 - Der *CNR2* Polymorphismus rs3123554 ist mit zerebraler Insulinsensitivität und Gewichtsabnahme während einer Lebensstilintervention assoziiert

C. Ketterer¹, M. Heni¹, K. Linder¹, K.T. Stingl², R. Wagner¹, F. Machicao^{1,3}, H. Staiger^{1,3}, H. Preiss^{2,3,4}, H.-U. Häring^{1,3}, A. Fritsche^{1,3}

¹Eberhard Karls University, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Diabetology, Angiology, Nephrology and Clinical Chemistry, Tübingen, Germany, ²Eberhard Karls University, MEG Center, Tübingen, Germany, ³Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases of the Helmholtz Center Munich at the University of Tübingen (Paul Langerhans Institute Tübingen), Member of the German Center for Diabetes Research (DZD), Tübingen, Germany, ⁴University of Arkansas for Medical Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Little Rock, United States

Fragestellung: Das Cannabinoid-Rezeptorsystem spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme und der Energiespeicherung. Der Cannabinoid CB1-Rezeptor wird hauptsächlich im Gehirn exprimiert, und dessen etablierte Rolle beim Ernährungsverhalten führte in der Vergangenheit zur Anwendung von CB1-Rezeptorantagonisten/inversen Agonisten in der medikamentösen Übergewichtstherapie. Der zweite Rezeptor des Rezeptorsystems, CB2, wird hauptsächlich in Zellen des Immunsystems und in geringeren Mengen im Gehirn exprimiert, doch es wird angenommen, dass auch diesem Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Nahrungsaufnahme zukommt. Gewichts- und Körperfettreduktion sind die Hauptziele in der Prävention von Übergewicht und Diabetes Typ 2 durch Lebensstilinterventionen. Wir konnten zeigen, dass eine höhere zerebrale Insulinsensitivität mit einer besseren Gewichtsabnahme während der Lebensstilintervention einhergeht. Ziel dieser Studie ist es nun zu überprüfen, ob Polymorphismen (SNPs) im *CNR2*-Gen, welches CB2 codiert, zu einem signifikanten Unterschied in der Gewichtsabnahme während einer Lebensstilintervention führen, und ob diese Unterschiede gegebenenfalls mit einer unterschiedlichen Insulinsensitivität im Gehirn assoziiert sein könnten.

Methodik: 2090 Probanden mit erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 wurden für 5 sogenannte tagging SNPs im *CNR2*-Gen (rs2501392, rs2229579, rs3123554, rs9424398, rs4625225) genotypisiert. Anthropometrische Parameter inklusive BMI und prozentualer Körperfettanteil (mittels Impedanzmessung) wurden erfasst. Bei 43 Probanden wurde eine magnetenzephalographische Messung der zerebralen Insulinwirkung mit nasaler Gabe durchgeführt. 345 genotypisierte Probanden nahmen an einer Lebensstilintervention mit Ernährungsumstellung und vermehrter Bewegung teil (Tübingen Lifestyle Intervention Programm, TULIP).

Ergebnisse: In der gesamten Querschnittskohorte ist das Minorallel (A-Allel) von SNP rs3123554 mit einem niedrigeren BMI assoziiert ($p_{\text{add}}=0,01$, $p_{\text{rez}}=0,004$). Während der Lebensstilintervention nahmen die Träger des Minorallels desselben SNPs nach 9 Monaten interessanterweise weniger Gewicht ab ($p_{\text{add}}=0,03$, $p_{\text{rez}}=0,008$). Träger des Minorallels von SNP rs3123554 zeigten außerdem eine verminderte zerebrale Insulinsensitivität (gemessen an der Theta-Aktivität) nach intranasaler Insulinapplikation ($p_{\text{rez}}=0,048$; adjustiert für die Störfaktoren Geschlecht und BMI). Bei all diesen Analysen zeichnete sich ein rezessiver Effekt des Minorallels ab.

Schlussfolgerung: Das Minorallel von *CNR2* SNP rs3123554 ist in der Querschnittsstudie mit einem niedrigeren Körpergewicht assoziiert. Interessanterweise ist das Majorallel desselben SNPs mit einer größeren Gewichtsabnahme während einer Lebensstilintervention vergesellschaftet. Die höhere Insulinsensitivität im Gehirn bei Majorallel-Trägern könnte die Gewichtsabnahme begünstigen und zu diesem positiven Effekt der Lebensstilintervention beitragen.

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

Freie Vorträge I - Genetische Aspekte des Diabetes mellitus

FV-5 - Stadien der Inselinfiltration korrelieren zu Genexpressionssignaturen mononukleärer Zellen im peripheren Blut im LEW.1AR1-*iddm* Rattenmodell des Autoimmundiabetes

T. Schoeppe¹, H. Weiss¹, M. Tiedge¹

¹Universität Rostock, Institut für Medizinische Biochemie Molekularbiologie, Rostock, Germany

Fragestellung: Die LEW.1AR1-*iddm* Ratte ist ein Tiermodell des Autoimmundiabetes mit einem progredienten Betazellverlust zwischen dem 40. (d40) und 60. Lebenstag (d60). Ziel dieser Studie war es, das Geneexpressionsprofil mononukleärer Zellen des Blutes (PBMC) während der Betazellzerstörung mit histologisch verifizierbaren Stadien der Inselinfiltration zu korrelieren.

Methodik: Von LEW.1AR1-*iddm* Ratten wurde im Alter von 40 - 60 Tagen Blut und Pankreasproben asserviert. Das Geneexpressionsprofil proinflammatorischer Cytokine (TNF α , IFN γ , IL-1 β), antiinflammatorischer Cytokine (IL-4, IL-10), T-Zellmarker (CD25, CTLA-4, Neuropilin), L-Selectin, TGF- β und FoxP3 wurde mittels Taqman-Sonden und RT-PCR Arrays (Rat Inflammatory Response and Autoimmunity, Qiagen) von aufgereinigten PBMCs des Blutes bestimmt. Der

Infiltrationsprozess (CD4⁺, CD8⁺ T-Zellen, Makrophagen) und die Betazellmasse (Insulinfärbung, HE-Färbung) wurde in Serienschritten des Pankreas quantifiziert.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Organentnahme waren alle Ratten normoglykämisch mit Blutglucosewerten zwischen 5 und 7.5 mmol/l. 27 % der Tiere zeigten leichtgradige Inselinfiltrationen am d40 mit einem Anstieg von 50 % an d60 mit massiven Inselinfiltrationen. Zum Zeitpunkt d40 zeigten Tieren mit Inselinfiltration in den PBMCs signifikant höhere Expressionsraten der Gene TNF α , IFN γ , IL-4, IL-10, CTLA-4, Neuropilin, L-Selectin, TGF- β und FoxP3 im Vergleich zu Tieren ohne Insulinitis. In der frühen Phase des Autoimmunprozesses war in PBMCs auch die Expression von Chemokinen, Chemokinrezeptoren (*Ccl17*, *Ccl3*, *Ccl6*, *Ccr1*) und regulatorischen Genen (*Cebpb*, *Ripk2*, *Nfkb1*) signifikant erhöht. Zum Zeitpunkt d40 wiesen infiltrierte Inseln nur einen minimalen Verlust von Betazellmasse (10 - 20 %) mit einer deutlichen Reduktion der Insulinexpression (Insulin/Dapi: 3,8 \pm 0,4 vs. 0,6 \pm 0,1) auf. Die Expressionslevel der proinflammatorischen Cytokine und Chemokine nahm mit Progression der Inselinfiltration am Tag 50 signifikant ab. Zum Zeitpunkt 55d stieg die Expression regulatorischer Gene wie CTLA-4, CD25 und FoxP3 an. Mit Progression der Beta-Zellzerstörung am Tag 60 konnte ein erneuter Anstieg der Cytokine TNF α , IFN γ und IL-10 festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Der Beginn der Inselinfiltration korreliert mit einem signifikanten Anstieg der Expression von proinflammatorischen Cytokinen und Chemokinen in PBMCs. Die Geneexpressionslevel der untersuchten Gene verlaufen dann zweigipflig mit einem Maximum in der frühen Infiltrationsphase und während der progredienten Betazellzerstörung um Tag 60. Die Geneexpressionsprofile von Cytokinen/Chemokinen in aufgereinigten PBMCs können daher als Marker für unterschiedliche Stadien der Betazell-Autoimmunität dienen. Die verwendete Methode eröffnet unter Anwendung systembiologischer Algorithmen eine Prädiktion und Modellierung des Infiltrationsprozesses bei erhöhtem Typ 1 Diabetes Risiko und Erstmanifestation mit erhaltener Beta-Zell Restmasse.

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

Freie Vorträge I - Genetische Aspekte des Diabetes mellitus

FV-6 - Lokale LEA29Y Expression verhindert die Abstoßung porziner Inselzellcluster im humanisierten Mausmodell

L. van Bürck¹, M. Offers¹, B. Kessler², M. Thormann³, J. Postrach³, N. Klymiuk², E. Wolf², J. Seissler¹

¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV - Campus Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Diabetes Zentrum, München, Germany, ²Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Oberschleißheim, Germany, ³Herzchirurgische Klinik, Campus Grosshadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany

Fragestellung: Die Transplantation transgener Schweineinseln, die immunmodulatorische Moleküle exprimieren, stellt eine vielversprechende Option zur Behandlung des Typ 1 Diabetes dar, mit der sowohl das Problem des Mangels an Spenderorganen gelöst als auch die Nebenwirkungen der erforderlichen immunsuppressiven Therapie reduziert werden könnte. Das therapeutische Potential von Pankreasinseln von neu generierten transgenen Schweinen, die LEA29Y (ein Derivat von CTLA4-Ig) spezifisch in den β -Zellen exprimieren, wurde in der folgenden Studie untersucht.

Methodik: Immature Inselzellcluster von 1 - 2 Tage alten Ferkeln, welche LEA29Y unter der Kontrolle des porzinen Insulinpromotors exprimieren, sowie von Wildtyp-Ferkeln wurden unter die Nierenkapsel von Streptozotocin-diabetischen (180 mg/kg STZ i.p.) NOD-scid IL2Rgamma^{null} (NSG) Mäusen transplantiert. Der Transfer von humanen mononukleären Zellen (PBMCs) erfolgte nach Normalisierung der Glukosehomöostase. Anschließend wurde die Abstoßungsreaktion durch Analyse des Blutzuckerungsverlaufs und Untersuchung der Infiltration des Transplantats mit mononukleären Zellen bestimmt.

Ergebnisse: Nach Ausreifung der Inselzellcluster wiesen beide Transplantationsgruppen eine normale Glukosetoleranz, normale Blutzuckerwerte und eine glukoseresponsive Sekretion porzinen Insulins auf. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Transgenexpression nicht mit der Entwicklung einer normalen β -Zellfunktion interferiert. Der Transfer von humanen PBMCs führte bei 80% der Mäuse, die mit Wildtyp-Inselzellclustern transplantiert wurden, innerhalb von 30 Tagen zum Verlust des Transplantates und Wiederauftreten der Hyperglykämie. Die Glukosehomöostase von Tieren mit LEA29Y transgenen Inselzellclustern hingegen blieb über den Untersuchungszeitraum von 30 Tagen hinweg unverändert ($p < 0.05$). Die histologische Untersuchung der subkapsulären Wildtyp-Transplantate zeigte massive lymphozytäre Infiltrate bei gleichzeitig nur wenig Insulin⁺ gefärbten Bereichen in der Transplantatregion, wohingegen LEA29Y transgene Inselzellcluster eine unveränderte Morphologie und kaum Infiltration in den weitläufig Insulin⁺ gefärbten Transplantatbereichen aufwiesen.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass *INSLEA29Y* transgene porzine Inselzellcluster nach Transplantation zu einem voll funktionsfähigen, glukoseresponsiven endokrinen Gewebe ausreifen und die human-anti-porzine Abstoßungsreaktion inhibieren können. *INSLEA29Y* transgene Schweine könnten somit die Grundlage für die Entwicklung neuer Strategien darstellen, die Xenotransplantation porziner Inseln in die klinische Anwendung zu überführen.

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

Freie Vorträge I - Genetische Aspekte des Diabetes mellitus

FV-7 - Altersabhängige Effekte der *Atp8* Mutation des FVB Mausstammes auf mitochondrienspezifische Genexpression und den Energiestatus der Leber

E. Nulle¹, M. Tiedge¹, S. Baltrusch¹, H. Weiss¹

¹Institut für medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Rostock, Germany

Fragestellung: Die Mutation im *Atp8* Gen (Untereinheit 8 des ATP-Synthase-Komplexes) im conplastischen Mausstamm B6-mt^{FVB} (FVB) führt im Vergleich zum B6-mt^{AKR} (AKR) Kontroll-Stamm zu einer erhöhten zellulären ROS-Produktion. Es war das Ziel dieser Studie, die Auswirkung der *Atp8* Mutation im Verlauf des Alterungsprozesses auf die Expression mitochondrialer Gene, die Expression der Atmungskettenkomplexe und den Energiestatus der Leber zu untersuchen.

Methodik: Aus den Mausstämmen AKR und FVB erfolgte nach 3, 6, 9 und 12 Monaten die Entnahme der Leber (n=5-6 je Zeitpunkt). Der ATP-Gehalt der Leber wurde durch luminometrische Messungen bestimmt. Die mRNA Expression mitochondrienspezifischer Gene wurde mittels RT-qPCR und RT-PCR Array Analysen (Qiagen Mouse Mitochondria) quantifiziert. Die Expression der Atmungskettenkomplexe und der ATP-Synthase wurde mit Western Blot Analysen verglichen.

Ergebnisse: AKR und FVB Tiere zeigten einen altersgerechten Anstieg des Körpergewichtes und physiologische Blutglucosewerte. Im Alter von 3 Monaten konnte in der Leber von FVB Tieren eine erhöhte Genexpression von UCP2 (2,3-fach), Atmungskettenkomplex IV/COX1 (4,2-fach) und der ATP-Synthase (1,5-fach) nachgewiesen werden. Genexpressions- und Western Blot Analysen korrelierten mit einer erhöhten Proteinexpression für Komplex I, IV und der ATP-Synthase bei FVB Tieren. Der ATP-Gehalt im Lebergewebe von FVB Tieren war nach 3 Monaten um den Faktor 1,6 höher (FVB 78±2 vs. AKR 47±7 µmol/mg; p < 0,05). Im Alter von 6 und 9 Monaten nahm die Genexpression von UCP2 und COX1 in FVB Tieren ab und war nicht signifikant unterschiedlich zu den AKR Kontrollen. In PCR Array-Analysen der FVB Tiere zeigte sich nach 12 Monaten eine 12-fach gesteigerte Expression des Seneszenzmarkers *Cdkn2a*, assoziiert mit einer Abnahme der Expression von Solute Carrier Transportproteinen (*Slc25a30/31*). Diese Abnahme erklärt den niedrigen ATP-Gehalt im Lebergewebe von FVB Tieren im Alter von 12 Monaten (FVB 33±4 vs. AKR 95±15 µmol/mg; p < 0,05).

Schlussfolgerung: Die *Atp8* Mutation führt in der Leber innerhalb der ersten 3 Lebensmonate zu einer erhöhten Expression mitochondrialer Atmungskettenkomplexe und UCP2, die mit dem gesteigerten Energiemetabolismus korrelieren. Die Daten belegen, dass mitochondriale Mutationen am Lebensanfang Adaptionsprozesse auf Genexpressionsebene induzieren, die zunächst zur Gewährleistung des Energiemetabolismus führen. Mit fortschreitendem Lebensalter führt dies jedoch im Lebergewebe zu einer deutlichen Abnahme des Energiestatus und zellulärer Seneszenz. In der klinischen Betrachtung von diabetesrelevanten Geweben bedeutet dies eine stärkere Fokussierung auf prägende Prozesse wie metabolischen Stress (Adipositas) auf die Mitochondrien im frühen Lebensalter. Diese kompensatorische Prägung kann mit fortschreitendem Alter eine Funktionseinschränkung bzw. Seneszenz der Gewebe zur Folge haben.

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

Freie Vorträge I - Genetische Aspekte des Diabetes mellitus

FV-8 - Aktiviertes Protein C kontrolliert p66shc: Ein neuer Schutzmechanismus im Rahmen der Diabetischen Nephropathie

E. Bock^{1,2}, K. Shahzad², T. Madhusudhan², H. Wang², A. Bierhaus¹, P. Nawroth¹, B. Isermann²

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin 1, Heidelberg, Germany, ²Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Magdeburg, Germany

Einleitung: Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass Aktiviertes Protein C (APC) gegen Diabetische Nephropathie (DN) schützt. APCs zytoprotektive Effekte bei DN könnten mit seiner Fähigkeit, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in vitro zu inhibieren und das Mitochondriale Membran Potential (MMP) aufrechtzuerhalten, im Zusammenhang stehen. Molekulare Zielstrukturen, durch die APC die mitochondriale Funktion reguliert, sind bisher unbekannt. Wir vermuten, dass der zytoprotektive Effekt von APC mechanistisch mit dem Redox-Regulator p66shc zusammenhängt.

Material und Methoden: Immortalisierte murine Podozyten and murine Endothelzellen wurden in vitro mit Glukose (30 mM) behandelt. In Mäusen wurde eine persistierende Hyperglykämie (Streptozotocin-Model) induziert. Marker der DN wurden (1) in Wild-Typ Mäusen, (2) in Mäusen, die eine Thrombomodulin (TM) Mutante mit verminderter Kofaktor-Aktivität für die Protein C-Aktivierung exprimieren (TMPro/Pro), (3) in Mäusen mit erhöhten APC Plasmaspiegeln (hPChigh) und (4) in TMPro/Pro Mäusen mit einem gleichzeitigen p66shc Mangel (TMPro/Pro x p66shc) analysiert. Immunoblotting, RT-PCR, zelluläre Subfraktionierung, Immunhistochemie und Immunfluoreszenz wurden für die Analysen eingesetzt.

Ergebnisse: 8-OH-Desoxyguanosine wird in diabetischen Mäusen induziert. Nitrotyrosine, ein Marker für die ROS-Generierung, ist hauptsächlich in Podozyten lokalisiert. Parallel dazu wird p66shc in Podozyten induziert. Diese Effekte sind in diabetischen TMPro/Pro-Mäusen verstärkt, wohingegen aPChigh-Mäusen oder TMPro/Pro x p66shc-Mäusen geschützt sind. In vitro wirkt APC der Glukose-abhängigen Induktion von p66shc entgegen, hemmt die mitochondriale Translokation von p66shc, hält das MMP aufrecht, und reduziert die mitochondriale ROS-Bildung in Glukose-behandelten Podozyten. Diese Effekte wurden in Glukose-behandelten Endothelzellen nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit identifiziert einen neuen Mechanismus durch den APC Zytoprotektion und den Schutz bei DN in vivo vermittelt. In Glukose-behandelten Podozyten, aber nicht in Endothelzellen, verhindert APC die mitochondriale Translokation des ROS-induzierenden Redox-proteins p66shc.

Drittmittel: Deutsche Forschungsgemeinschaft (IS 67/2-4), EFSD, DDS (BI).

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

Freie Vorträge II - Psychologie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie

FV-9 - Unzureichende Therapieadhärenz bei depressiven Patienten mit Diabetes mellitus: Ergebnisse der Diabetes-Depressions-Studie (DAD-Studie)

E. Petrak¹, S. Herpertz¹, C. Albus², N. Hermanns³, K. Kronfeld⁴, B. Kulzer³, J. Kruse⁵, C. Ruckes⁴, M.J. Müller⁶

¹LWL-Universitätsklinikum Bochum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Psychosomatische Medizin u. Psychoth., Bochum, Germany, ²Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Köln, Germany, ³Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM GmbH), Bad Mergentheim, Germany, ⁴Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS), Mainz, Germany, ⁵Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Gießen, Germany, ⁶Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Marburg, Vitos Klinikum Gießen-Marburg, Marburg, Germany

Fragestellung: Der Krankheitsverlauf des Diabetes wird entscheidend dadurch bestimmt, ob es dem Patienten gelingt, sein Verhalten den Erfordernissen der Diabetestherapie anzupassen (=Therapieadhärenz). Untersucht wurde die Therapieadhärenz bei depressiven Diabetikern mit unzureichender Qualität der Stoffwechseleinstellung ($HbA_{1c} > 7,5\%$) in einer randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie des Kompetenznetz Diabetes.

Methodik: 251 insulinbehandelte, depressive Patienten mit Diabetes (Typ 1/2) wurden entweder mit 50-200mg Sertralin (SER) oder 10 Sitzungen einer diabetesspezifischen kognitiven Gruppenverhaltenstherapie (KVT) behandelt. Nach 12 Wochen wurden die Depressionsresponse (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD: Baseline minus 50% oder ≤ 7) untersucht. Die Therapieadhärenz wurde in beiden Gruppen über die erhaltene „Dosis“ definiert: In der KVT anhand der Anzahl besuchter Sitzungen (0=non-adhärenz; 1-7=partiell non-adhärenz; 8-10=adhärenz). In der SER-Gruppe wurden die Serumkonzentrationen des Sertralins/Desmethylertralins und gültige Zielbereiche definiert. Blutuntersuchungen erfolgten nach 8 und 12 Wochen. Patienten mit Serumkonzentrationen zu beiden Messzeitpunkten im Zielbereich wurden als adhärenz definiert (zu einem Messzeitpunkt=partiell non-adhärenz, zu keinem Messzeitpunkt=non-adhärenz). Neben einer deskriptiven Beschreibung der Adhärenz wurden Gruppenunterschiede (adhärenz vs. partiell oder non-adhärenz) hinsichtlich Patientenmerkmale und Therapieresponse mittels t-Tests oder Chi2-Tests untersucht.

Ergebnisse: In der KVT (N=126) wurden 54% (68/126) der Patienten als adhärenz, 26,2% (33/126) als partiell non-adhärenz und 19,8% (25/126) als non-adhärenz eingeordnet. In der SER-Gruppe waren 38,3% der Patienten adhärenz (46/120), 28,3% (34/120) partiell non-adhärenz und 33,3% (40/120) non-adhärenz. Unabhängig von den Behandlungsgruppen hatten zu Behandlungsbeginn non-adhärenz Patienten im Vergleich zu adhärenz Patienten ein höheres Körpergewicht (Kg: $94,2 \pm 26,3$ vs. $87,7 \pm 21,0$; $p < 0.05$), häufiger eine Insulinpumpenbehandlung (N=28 vs.13; $p < 0.05$), einen höheren HbA_{1c} ($9,4 \pm 1,6$ vs. $9,0 \pm 1,3$; $p < 0.05$) und häufiger eine „sehr schwere“ Depression (HAMD > 25 , N=16 vs.3, $p < 0.05$). Nach 12 Therapiewochen hatten in der SER-Gruppe adhärenz im Vergleich zu non-adhärenz Patienten einen signifikant häufigere Depressionsresponse ($p < 0.05$). Dieser Effekt ließ sich in der KVT-Gruppe nicht nachweisen.

Schlussfolgerungen: Obwohl die Patienten der DAD-Studie engmaschig betreut wurden, ist das Ausmaß der Therapieadhärenz auffallend niedrig. Nur etwa die Hälfte der KVT-Patienten kam ausreichend oft zu den Therapiesitzungen und nur ein gutes Drittel der Patienten nahm ihre antidepressive Medikation wie verordnet ein. Während in der KVT-Gruppe die Therapieresponse nicht durch die Therapieadhärenz vorhergesagt werden konnte, ist in der Sertralin-Gruppe ein deutlicher negativer Effekt der unzureichenden Therapieadhärenz erkennbar.

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

Freie Vorträge II - Psychologie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie

FV-10 - Diabetesbezogene Belastungen sind ein bedeutsamer Risikofaktor für Depressivität bei Menschen mit Diabetes

M. Mahr¹, B. Maier¹, N. Hermanns¹, B. Kulzer¹, T. Haak¹

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

Einleitung: Diabetes ist bei Menschen mit Diabetes mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten von Depressivität und klinischen Depressionen assoziiert. Die Ursachen hierfür sind noch nicht hinreichend erforscht. In dieser prospektiven Untersuchung mit einem 6-Monats-Follow-up wurde die Rolle von diabetesbezogenen Belastungen für den weiteren Verlauf der Depressivität bei Diabetespatienten untersucht.

Methoden: 351 Diabetespatienten einer stationären Diabeteseinrichtung wurden in diese Studie eingeschlossen (Alter 50,8 ± 1.4 J.; 52% weiblich; 58% Typ 2 Diabetes; Diabetesdauer 12.9 ± 11.1 J.; BMI 29,9 ± 6,9 kg/m²; HbA1c 7.9 ± 1.5%). Die Studienteilnehmer beantworteten die „Allgemeine Depressionsskala“ (ADS), bei der ein Score ≥ 16 eine erhöhte Depressivität indiziert und den Fragebogen „Probleme im Zusammenhang mit dem Diabetes“ (PAID), bei dem ein Score ≥ 30 erhöhte diabetesbezogene Belastungen anzeigt. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse mit der abhängigen Variablen „Persistenz oder Reduktion erhöhter depressiver Symptome“ und der unabhängigen Variable „Vorhandensein von diabetesbezogenen Belastungen zur Baseline“ wurde durchgeführt, das multivariate Modell zusätzlich für potenzielle demographische (Alter, Geschlecht) und medizinische „Konfounder“ (BMI, Diabetesdauer, Diabetestyp, Vorhandensein von Folgeerkrankungen) adjustiert.

Ergebnisse: Zur Baseline wiesen 125 Patienten (35.6%) eine erhöhte Depressivität, bei der Follow up-Erhebung noch 96 Patienten (27.3%) einen erhöhten Depressionsscore auf. Wurden zur Baseline zusätzlich erhöhte diabetesbezogene Belastungen berichtet, erhöhte sich das relative Risiko, auch zum Follow-up-Zeitpunkt eine erhöhte Depressivität aufzuweisen, um mehr als das Sechsfache (Hazard ratio: 6.67 (95% CI 3.79 - 11.72)). Die Adjustierung für die oben erwähnten Konfoundervariablen änderte dieses relative Risiko nicht substantiell (RR 6.02 95% CI 3.32 - 10.89). Ein erhöhtes Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen zur Baseline reduziert die Wahrscheinlichkeit einer Normalisierung von erhöhten Depressionssymptomen zur Baseline zudem um 63% (Odds ratio 0.37 95% CI 0.17 - 0.77). Auch bei dieser Analyse veränderte eine Adjustierung durch potentielle Konfoundervariablen das Ergebnis nicht wesentlich (Odds ratio 0.36 95% CI 0.16 - 0.82).

Schlussfolgerung: Jeder 3. Patient in dieser Studie wies zur Baseline eine erhöhte Depressivität auf. Für den Verlauf der Depressivität spielt das Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen eine bedeutende Rolle. Dieser Befund stützt die Annahme, dass ein erhöhtes Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen in einem Zusammenhang mit der Depressivität bei Diabetespatienten steht. Zur Reduktion der Depressivität sollte die Schulung und Therapie bei diesen Personen vor allem auch darauf abzielen, diabetesassoziierte Belastungen durch das Erlernen von Strategien zum besseren Umgang mit solchen diabetesbezogenen Problemen zu reduzieren.

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

Freie Vorträge II - Psychologie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie

FV-11 - Häufigkeit und Form von Essstörungen bei 55984 Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus: Ergebnisse einer Analyse aus der DPV-Datenbank

B. Bartus¹, C. Kastendieck², M. Meusers³, E. Molz⁴, U. Schimmel⁵, R.W. Holl⁴, für die DPV-Initiative und das Kompetenznetz Diabetes mellitus

¹Klinikum Stuttgart Olgahospital, Pädiatrie 2, Stuttgart, Germany, ²Klinikum Bremen-Nord, Klinik f.Kinder-u.Jugendmedizin, Bremen, Germany, ³Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Herdecke, Germany, ⁴Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany, ⁵AKH Allgemeines Krankenhaus Hagen, Kinderklinik, Hagen, Germany

Fragestellung: Die Häufigkeit von Essstörungen bei Diabetes wird in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert, wobei die Studienergebnisse der letzten Jahre für eine erhöhte Prävalenz bei Mädchen mit Diabetes in der Adoleszenz sprechen. Während früher mehr Fälle mit Anorexie beobachtet wurden, werden gegenwärtig zunehmend auch Bulimie und subklinische Essstörungen berichtet. Durch die Auswertung über die DPV-Datenbank soll in einem großen Patientenkollektiv der Anteil dokumentierter Essstörungen erfasst und anhand der klinischen Parameter beschrieben werden.

Methodik: In die Untersuchung gingen die Daten von 55984 Patienten mit Typ 1-Diabetes aus Deutschland und Österreich ein. Diese wurden mit dem DPV-Programm, einer Diabetes-Software zur prospektiven Verlaufsdokumentation von diabetes-relevanten Patientendaten standardisiert erfasst und mittels SAS 9.2 deskriptiv-statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Das untersuchte Patientenkollektiv (52% Jungen) hatte ein mittleres Alter von 15,1 \pm 5,4 Jahren (0,1 bis 29,9 Jahre), das Manifestationsalter war 9,1 \pm 5,0 Jahre und die Diabetesdauer lag bei 5,9 \pm 4,8 Jahren. Der BMI des Gesamtkollektivs betrug 21,5 \pm 4,4 kg/m² und die durchschnittliche Insulindosis war 0,8 \pm 0,3 IE kg/KG. Das mittlere DCCT-adjustierte HbA1c lag für das Gesamtkollektiv bei 8,3 \pm 1,8%. Bei der Analyse der Daten hinsichtlich Essstörungen fanden sich 237 Patienten mit der Diagnose Anorexie/Bulimie, was einen prozentuellen Anteil von 0,42% Essstörungen in der untersuchten Population ausmachte. Die dokumentierten Patienten mit Essstörungen teilten sich auf in n=123 Fälle mit Bulimie (51,8%), n=109 Anorexie (45,9%) und n=5 (2,3%) mit beiden Diagnosen. Der Anteil von Jungen an der Gesamtzahl der Essstörungen lag bei 38 Fällen (16,0%). Weitere Auswertungen ergaben bei Patienten mit Essstörungen ein mittleres Alter von 18,3 \pm 4,0 Jahren, eine Diabetesdauer von 8,3 \pm 5,4 Jahren und ein durchschnittliches HbA1c von 9,1 \pm 2,5%. Die getrennte Analyse zeigte, dass sowohl Patienten mit Anorexie (HbA1c 8,7 \pm 2,8%) als auch Patienten mit Bulimie (HbA1c 9,4 \pm 2,2%) eine schlechte Stoffwechseleinstellung aufwiesen. Zudem unterschieden sich Anorexie-Patienten mit ihrem BMI von 19,9 \pm 3,7 kg/m² deutlich von Patienten mit Bulimie mit einem BMI von 24,6 \pm 5,4 kg/m².

Schlussfolgerung: Die durch die DPV-Software multizentrisch erhobenen und ausgewerteten Daten ergaben für erfasste Essstörungen eine Prävalenz von 0,42% (Anorexie/Bulimie) in der untersuchten Population. Diese Patienten waren älter, hatten eine längere Diabetesdauer und vor allem ein höheres HbA1c als das Gesamtkollektiv. Essstörungen haben neben den direkten psychischen Belastungen auch Folgen für die Diabeteseinstellung. Weitere Analysen sollen daher die Auswirkungen von Essstörungen auf wichtige Verlaufparameter wie Retinopathie und Mikroalbuminurie 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

Freie Vorträge II - Psychologie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie

FV-12 - Wie unterscheidet sich die Hypoglykämiewahrnehmung bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern mit einer intensivierten Insulintherapie

M. Krichbaum¹, N. Hermanns¹, B. Kulzer¹, B. Maier¹, M. Mahr¹, T. Haak¹

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

Einleitung: Typ-1-Diabetiker sind zwar häufiger von Hypoglykämieproblemen betroffen als Typ-2-Diabetiker, allerdings zeigen neuere Studien, dass sich bei längerer Dauer der Insulintherapie diese Unterschiede angleichen. Da hierzu deutsche Daten weitgehend fehlen, wird in dieser Studie die Prävalenz von Hypoglykämieproblemen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern miteinander verglichen. In einem zweiten Schritt wird untersucht, inwieweit die Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern sich durch eine Adjustierung in Bezug auf die Dauer der Insulintherapie verändern.

Methodik: An dieser Untersuchung nahmen 402 Diabetiker teil (219 Typ-1, 183 Typ-2; Alter $46,0 \pm 13,4$ J. vs. $63,9 \pm 8,3$ J., $p < .01$; Geschlecht weiblich 42% vs. 45%, n.s.; Diabetesdauer $19,0 \pm 8,2$ J. vs. $12,7 \pm 7,6$ J. $p < .01$; HbA1c $7,0 \pm 1,3\%$ vs. $8,3 \pm 1,4\%$ $p < .01$; Anzahl Folgeerkrankungen $1,05 \pm 1,4$ vs. $1,2 \pm 1,2$, n.s.). Die Typ-1- und Typ-2-Diabetiker führten eine intensivierete Insulintherapie durch ($5,0 \pm 1,6$ vs. $3,8 \pm 11,6$ Injektionen pro Tag). Die Hypoglykämieunawareness wurde mittels Fragebogen erhoben (Clarke et al., 1995), je höher der Fragebogenscore desto größer die Hypoglykämieunawareness.

Ergebnisse: Bei den Typ-1-Diabetikern ergab sich ein signifikant höherer Unawareness Score als bei den Typ-2-Diabetikern. Die Differenz fiel jedoch weniger deutlich aus, wenn die Dauer der Insulintherapie in das Modell einbezogen wurde ($2,85$ vs. $2,06$, $p < .001$, adjustiert für die Dauer der Insulintherapie $2,68$ vs. $2,28$, $p < .01$). Schwere Unterzuckerungen traten ebenfalls bei mehr Typ-1- als bei Typ-2-Diabetikern auf (Hilflosigkeit 13,7% vs. 3,3%, $p < .01$, Bewusstlosigkeit 7,8% vs. 0,5%, $p < .01$). Auch hier war der adjustierte Unterschied allerdings nicht mehr so groß (Hilflosigkeit 13,8% vs. 4,8%, $p = .02$, Bewusstlosigkeit 6,3% vs. 2,6%, $p < .02$). Unterzuckerungssymptome traten bei Typ-1-Diabetikern bei signifikant niedrigeren Blutzuckerwerten auf als bei Typ-2-Diabetikern ($55,6$ mg/dl vs. $59,2$ mg/dl, $p < .01$), jedoch verschwand dieser signifikante Unterschied nach der Adjustierung ($56,6$ mg/dl vs. $58,0$ mg/dl, $p = .228$). Die Prävalenz einer Hypoglykämieunawareness veränderte sich ebenfalls nach der Adjustierung für die Dauer der Insulintherapie (24,7% vs. 1,6%, $p < .001$ nach Adjustierung 19,8% vs. 8,4%, $p = .01$).

Schlussfolgerung: Hypoglykämieprobleme treten bei Typ-1-Diabetikern zwar deutlich häufiger als bei Typ-2-Diabetikern mit intensivierter Insulintherapie, jedoch ist dieser Unterschied nach Adjustierung für die Dauer der Insulintherapie deutlich geringer ausgeprägt. Zwar ist bekannt, dass mit zunehmender Diabetesdauer das Hypoglykämierisiko steigt, allerdings spricht die Tatsache, dass die Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern nach der Adjustierung für die Dauer der Insulintherapie deutlich abnehmen dafür, dass diese Variable bei Typ-2-Diabetikern einen deutlich wichtigeren Risikofaktor darstellt als für Typ-1-Diabetiker.

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

Freie Vorträge II - Psychologie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie

FV-13 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nutzwerte bei Typ-2 Diabetes: Ergebnisse aus den bevölkerungsbasierten KORA-Studien

M. Hunger¹, C. Meisinger², M. Schunk¹, A. Peters², R. Holle¹

¹Helmholtz Zentrum München, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Neuherberg, Germany, ²Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie II, Neuherberg, Germany

Fragestellung: Der Erhalt der Lebensqualität ist ein wesentliches Ziel der Diabetestherapie. Bei der Messung spielen neben krankheitsspezifischen auch generische Instrumente eine zunehmend wichtige Rolle, da diese auch Vergleiche über unterschiedliche Krankheiten hinweg erlauben. Einige Instrumente, wie der EuroQol Fragebogen (EQ-5D), ermöglichen darüber hinaus eine zusammenfassende Bewertung des Gesundheitszustands in Form eines Nutzwerts zwischen 0 und 1. Dieser kann zur Berechnung von qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) verwendet werden die in der Gesundheitsökonomie von besonderer Bedeutung sind.

Ziel der Querschnittstudie ist die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und damit assoziierter Faktoren bei Personen mit Typ-2 Diabetes.

Methodik: Im Rahmen einer schriftlichen Nachbefragung der bevölkerungsbasierten KORA-Surveys in der Region Augsburg wurde der EQ-5D bei 10.385 Teilnehmern im Alter zwischen 33 und 94 erhoben. Durch Selbstangabe sowie Validierung über Hausärzte konnten 1.033 Personen mit Typ-2 Diabetes identifiziert werden. Mittels multipler Regressionsmodelle wurde der mittlere EQ-5D Nutzwert bei Personen mit und ohne Typ-2 Diabetes geschätzt, adjustiert nach soziodemographischen Merkmalen und Body-Mass-Index (BMI). Außerdem wurde untersucht, welchen Einfluss die Zeit seit Diagnose, Art der Diabetes-Therapie, diabetische Folgeerkrankungen und der BMI auf die Lebensqualität von Personen mit Typ-2 Diabetes haben.

Ergebnisse: Personen mit Typ-2 Diabetes haben im Mittel einen um 0.037 (95% KI: 0.026; 0.049) Punkte reduzierten EQ-5D Nutzwert gegenüber Personen ohne Diabetes und berichten in allen 5 Items signifikant häufiger Probleme, besonders deutlich in den Bereichen „Selbstversorgung“, „Allgemeine Tätigkeiten“ und „Mobilität“. In getrennten Modellen in der Subgruppe der Personen mit Diabetes sind jeweils die Zeit seit Diagnose (-0.003 pro Jahr, 95% KI: -0.005; -0.001), Therapie mit Insulin (-0.075, 95% KI: -0.120; -0.030) sowie das Vorliegen von Folgeerkrankungen (zwischen -0.138 für Schlaganfall und -0.060 für Retinopathie) invers mit dem EQ-5D Nutzwert assoziiert. Bei gleichzeitiger Aufnahme aller Faktoren bleibt lediglich die Assoziation mit Folgeerkrankungen signifikant. Zusätzlich zeigt sich ein deutlicher Abfall der Lebensqualität ab einem BMI von ca. 25 kg/m².

Schlussfolgerungen: Typ-2 Diabetes geht mit einem bedeutsamen Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität einher. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Beeinträchtigungen primär mit den diabetischen Folgeerkrankungen und weniger mit der Insulinbedürftigkeit oder der Dauer der Erkrankung assoziiert sind. Sie unterstreichen die Wichtigkeit einer frühzeitigen Erkennung und adäquaten Behandlung des Diabetes mit dem Ziel, Folgeerkrankungen zu vermeiden.

Diese Arbeit erfolgte im Rahmen des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD e.V.), das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert 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

Freie Vorträge II - Psychologie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie

FV-14 - Risikofaktoren des Ausscheidens aus einem Disease Management Programm. Befunde aus dem 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: Publierte Befunde zu möglichen Selektionseffekten bei Eintritt in ein DMP für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 sind widersprüchlich. Bislang existieren keine systematischen Analysen, inwieweit sich verbleibende DMP-Teilnehmer von jenen unterscheiden, die ihre Beteiligung am DMP nicht fortsetzen. In der Region Nordrhein wurde versucht, die Aussteigergruppe zu quantifizieren und ein statistisches Modell des Ausscheiderisikos zu formulieren.

Population und Methoden: Gegenüber 423.534 bis 2010 im DMP verbliebenen Patienten sind 33.321 Patienten bis Ende 2009 aus dem DMP ausgeschieden. Gemäß vorliegender administrativer Informationen verstarben hiervon 5.699 Personen, so dass die Aussteigergruppe 27.622 Patienten umfasste. Die Analysen erfolgten primär deskriptiv-statistisch, das Ausscheiderisiko wurde über ein logistisches Regressionsmodell ermittelt (Odds Ratio OR, 95% Konfidenzintervall CI).

Ergebnisse: In Bezug auf die zuletzt 2009 in beiden Populationen dokumentierten Werte waren die ausgeschiedenen gegenüber den verbliebenen Patienten über ein Jahr älter (67,8±14,2 vs. 66,5±11,6 Jahre) sowie länger erkrankt (10,0±7,8 vs. 8,4±7,0 Jahre). Es zeigte sich zudem ein geringfügig höherer HbA1c-Wert unter den ausgeschiedenen Patienten (7,2±1,5 vs. 7,0±1,2 %). Zudem fand sich eine höhere Rate nicht wahrgenommener Schulungen unter den ausgeschiedenen Teilnehmern (15,4 vs. 12,3 %). Im multivariaten Modell erwiesen sich ein hohes Alter (≥ 76 vs. ≤ 65 Jahre, OR 1,71, CI 1,62-1,81), das Auftreten schwerer Folgeerkrankungen (Erblindung, Dialyse, Amputation, OR 1,73, CI 1,49-2,01), ein HbA1c-Wert ≥ 8,5 % (OR 1,83, CI 1,72-1,94) sowie stationäre Diabetesbehandlungen (OR 1,58, CI 1,26-1,99) als die bedeutendsten Ausscheiderisiken. Hohe Korrelationen fanden sich auch mit einer nicht wahrgenommenen Schulung (OR 1,35, CI 1,29-1,41) sowie einer nicht erfolgten augenärztlichen Untersuchung der Netzhaut (OR 1,96, CI 1,86-2,05).

Schlussfolgerungen: Aus den vorliegenden Befunden ist abzuleiten, dass es sich bei den Aussteigern um ältere, länger erkrankte, häufiger stationär behandlungsbedürftige und morbidere Typ 2-Diabetiker mit einer schlechteren Stoffwechseleinstellung handelt. Die Ergebnisse im Hinblick auf die Nichtwahrnehmung von Schulungen bzw. Nichtdurchführung von Netzhautuntersuchungen deuten zudem darauf hin, dass auch die Therapieadhärenz in dieser Gruppe geringer ausgeprägt war. Da diese Patienten eigentlich eine wichtige Zielgruppe eines koordinierten Behandlungsprogramms sind, sollte in geeigneten Begleitstudien analysiert werden, welche Gründe im Einzelnen für den Ausstieg aus dem DMP Diabetes mellitus Typ 2 Nordrhein maßgeblich waren. Die Befunde sollten in weiteren Regionen 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

Freie Vorträge II - Psychologie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie

FV-15 - Bekommen Nachkommen langlebiger Eltern seltener Diabetes? Querschnitts- und Längsschnittsanalysen im Rahmen der KORA S4/F4-Studie

B. Kowall¹, W. Rathmann¹, G. Giani¹, A. Peters², B. Thorand², C. Meisinger²

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany, ²Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie II, Neuherberg, Germany

Fragestellung: Die Prävalenz des Typ 2 Diabetes liegt bei Nachkommen von Hundertjährigen beziehungsweise von 90jährigen mit einem ebenfalls mindestens 90jährigen Geschwister niedriger als bei Nachkommen nicht langlebiger Eltern. Wir haben untersucht, ob eine derartige Verringerung der Diabetesprävalenz auch bei weniger extremen Kriterien für Langlebigkeit auftritt (Lebensspanne mindestens 80 Jahre bei wenigstens einem Elternteil), und ob elterliche Langlebigkeit auch mit der Prävalenz von Prädiabetes sowie mit der Inzidenz des Diabetes assoziiert ist.

Methode: Die Analysen wurden mit Baseline- und 7-Jahres-Follow-up-Daten von 55-74jährigen Teilnehmern an der KORA S4/F4-Kohortenstudie durchgeführt. Teilnehmer, deren Eltern infolge traumatischer Ereignisse (Krieg, Mord u.ä.) verstorben waren, wurden ausgeschlossen. Das Vorliegen eines Typ 2 Diabetes wurde anhand validierter ärztlicher Diagnosen oder anhand oraler Glukosetoleranztests abgesichert. Mit logistischen Regressionsmodellen wurden Odds Ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (KI) für die Assoziationen zwischen elterlicher Langlebigkeit und Glukoseregulierung bei Studienbeginn (normale Glukosetoleranz, Prädiabetes, Typ 2 Diabetes) beziehungsweise zwischen elterlicher Langlebigkeit und inzidentem Diabetes berechnet.

Ergebnisse: In alters- und geschlechtsadjustierten Analysen war die Diabetesprävalenz bei Probanden mit einem beziehungsweise zwei Eltern mit einer Lebenserwartung von mindestens 80 Jahren signifikant niedriger als bei Probanden ohne langlebige Eltern (OR=0,63, 95%-KI: 0,43-0,93, bzw. OR=0,46, 95%-KI: 0,25-0,85). Der Zusammenhang zwischen Langlebigkeit des Vaters und Prävalenz des Prädiabetes lag an der Grenze zur statistischen Signifikanz (OR=0,72; 95%-KI: 0,52-1,00); für die Langlebigkeit der Mutter fand sich ein derartiger Zusammenhang nicht (OR=0,92; 95%-KI: 0,70-1,21). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen elterlicher Langlebigkeit und inzidentem Diabetes (OR=0,76, 95%-KI: 0,33-1,72 für Probanden mit zwei langlebigen Elternteilen versus Probanden ohne langlebiges Elternteil).

Schlussfolgerung: Personen, deren Eltern 80 Jahre oder älter wurden, weisen eine deutlich geringere Diabetesprävalenz auf. Wir fanden Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Langlebigkeit der Eltern und der Prävalenz des Prädiabetes, aber nicht auf einen Zusammenhang zwischen elterlicher Langlebigkeit und inzidentem Diabetes.

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

Freie Vorträge II - Psychologie, Epidemiologie, Gesundheitsökonomie

FV-16 - Die Europäische PANORAMA-Studie - deutsche Kohorte: Klinische, klinisch-chemische und psychologische Charakteristika von Typ 2 Diabetikern in Abhängigkeit von der Blutzuckereinstellung

K. Parhofer¹, C. Bradley², E. Eschwège³, L. Gönder-Frederick⁴, D. Simon⁵, H. Vandenberghe⁶, I. Wood⁷, P. de Pablos-Velasco⁸

¹Klinikum der Universität München, München, Germany, ²University of London, London, United Kingdom, ³INSERM U-1018, Paris, France, ⁴University of Virginia, Virginia, United States, ⁵Hopital de la Pitié, Paris, France, ⁶AstraZeneca, Zaventem, Belgium, ⁷Bristol-Myers Squibb, Uxbridge, United Kingdom, ⁸Dr Negrin Hospital, Las Palma University, Las Palmas, Spain

Fragestellung: PANORAMA ist eine europäische Querschnittsstudie an Typ 2 Diabetikern, welche Behandlungsmuster, Blutzuckerkontrolle und Patienten-berichtete Ergebnisse (patient reported outcomes-PRO) erfasst. In dieser Auswertung werden die Daten der deutschen Kohorte in Abhängigkeit vom HbA1c (< 6,5%, 6,5-7%, ≥7,5%) dargestellt.

Methodik: Für die Studie wurden aus Deutschland 808 Patienten (älter als 40 Jahre, Typ 2 Diabetes >1 Jahr) sequentiell von niedergelassenen Ärzten rekrutiert (europaweit 5814 Patienten). Die meisten Patienten wurden außer mit Lebensstilmaßnahmen (LSM) auch mit oralen Antidiabetika (OAD) und/oder Insulin und/oder GLP1-Analoga behandelt. Zum Untersuchungszeitpunkt wurde der HbA1c bestimmt und die Patienten beantworteten verschiedene Fragebögen zur Lebensqualität (ADDQoL: Audit of Diabetes Dependent Quality of Life, DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, HFS-II: worry subscale of the Hypoglycemic Fear Survey-II, EQ-5D: EuroQoL-5 Dimension).

Ergebnisse: Bei 37% (n=299) der Patienten lag der HbA1c < 6,5%, bei 44% (n=353) bei 6,5 - 7,5% und bei 19% (n=156) ≥7,5%. Schlechter eingestellte Diabetiker (jeweils < 6,5% vs. 6,5-7,5% vs. ≥7,5%) hatten eine längere Diabetesdauer (7,3±5,8 vs. 9,0±6,3 vs. 11,5±7,6 Jahre, p< 0.001), einen höheren BMI (29,6±4,7 vs. 31,2±5,6 vs. 33,9±5,6 kg/m², p< 0.001), mehr mikrovaskuläre Komplikationen (31,8% vs. 37,4% vs. 50%, p=0.001) und häufiger Hypoglykämien (11,0% vs. 16,7% vs. 21,2%, p=0.01). Schlechter eingestellte Diabetiker führten häufiger Blutzuckerselbstkontrollen durch (43,5% vs. 56,1% vs. 77,6%, p< 0.001) und sie erhielten intensivere Behandlungsschemata (jeweils < 6,5% vs. 6,5-7,5% vs. ≥7,5%): Nur LSM (25% vs. 13% vs. 4,5%, p< 0.001), 1 OAD (33% vs. 31% vs. 10%, p< 0.001), 2 OAD (21% vs. 20% vs. 19%, ns), 3 OAD (1,3% vs. 4,8% vs. 5,8%, p=0,02), Insulin mit/ohne OAD (15,7% vs. 28,1% vs. 58,3%, p< 0.001). Bei schlechter eingestellten Diabetikern gaben die behandelnden Ärzte höhere individuelle Zielwerte an (6,3% vs. 6,6% vs. 6,9%, p< 0.001) und sie schätzten die Compliance bezüglich Lebensstilmaßnahmen und medikamentöser Therapie als schlechter ein (jeweils p< 0.001). Bei schlechter eingestellten Diabetikern zeigte sich eine stärkere Auswirkung des Diabetes auf die Lebensqualität (ADDQOL), weniger Behandlungszufriedenheit (DTSQ), mehr Hypoglykämieangst (HFS-WS) und ein schlechterer Gesundheitsstatus (EQ-5D) als bei gut eingestellten Diabetikern.

Schlussfolgerung: Die Auswertung zeigt, dass 63% der Patienten keine optimale Blutzuckereinstellung hatten. Die Güte der Blutzuckereinstellung war mit Patientencharakteristika (Body-Mass-Index), Arztfaktoren (individueller HbA1c-Zielwert) und der Erkrankung selbst (Diabetesdauer, komplexere Behandlungsfaktoren) assoziiert. Durch weitere Studien muss diese Assoziation weiter untersucht werden, um Strategien für eine bessere Blutzuckerkontrolle 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

Freie Vorträge III - Insulinresistenz, Insulinsekretion, und Inflammation

FV-17 - Toll-like Rezeptor 4-Defizienz erhöht die Insulinresistenz und die mitochondriale Aktivität im Tiermodell des Typ 1 Diabetes

A.L. Reinbeck¹, G. Séquaris¹, H.-J. Partke¹, P. Nowotny¹, J. Kotzka², B. Knebel², V. Burkart¹, M. Roden^{1,3}

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany, ²Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany, ³Heinrich-Heine Universität, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Neuere Studien weisen darauf hin, dass die Progression des Typ 1 Diabetes von metabolischen Störungen begünstigt wird, die mit der Entwicklung einer Adipositas einhergehen. Aktuelle Befunde aus Tiermodellen zeigen, dass der Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) sowohl an der Entwicklung von organspezifischen Autoimmunerkrankungen als auch von Adipositas beteiligt ist. TLR4 ist eine Rezeptorstruktur, die ursprünglich für die Erkennung von bakteriellem Lipopolysaccharid durch Zellen des natürlichen Immunsystems beschrieben wurde. Wir prüften die Hypothese, dass der TLR4 die Entwicklung Adipositas-assoziiierter metabolischer Störungen begünstigt, die zur Beschleunigung des Insulinmangeldiabetes in der non-obese diabetic (NOD) Maus beitragen könnten.

Methodik: In weiblichen TLR4-defizienten (TLR4^{-/-}) und TLR4-exprimierenden (TLR4^{+/+}) NOD Mäusen wurde bis zu einem Lebensalter von 36 Wochen die Diabetesmanifestation dokumentiert. Zur Bestimmung der Glukosetoleranz wurde nach 6 h Fasten ein intraperitonealer Glukosetoleranztest durchgeführt (ipGTT). Im Serum wurden die Spiegel von freien Fettsäuren und Triglyzeriden bestimmt. Die oxidative Kapazität der mitochondrialen Komplexe I und II wurde mit Hilfe hochauflösender Respirometrie in permeabilisierten Proben von Leber und Skelettmuskel gemessen.

Ergebnisse: Im Vergleich zu TLR4^{+/+} NOD Mäusen weisen TLR4^{-/-} NOD Mäuse ein früheres Diabetesmanifestationsalter (TLR4^{+/+} 208±40 Tage; TLR4^{-/-} 152±25 Tage, p< 0,001) und eine erhöhte Blutglukosekonzentration zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation auf (TLR4^{+/+} 362±44 mg/dl; TLR4^{-/-} 457±30 mg/dl, p< 0,001). TLR4^{-/-} NOD Mäuse zeigen eine verminderte Glukosetoleranz im Vergleich zu TLR4^{+/+} Mäusen (Fläche unter der Kurve: TLR4^{+/+} 233±102 mmol/L x h⁻¹; TLR4^{-/-} 587±152 mmol/L x h⁻¹, p< 0,001). Die Insulinkonzentrationen nach dem ipGTT waren in TLR4-defizienten Tieren viermal höher als in TLR4-exprimierenden NOD Mäusen (TLR4^{+/+} 1,3±0,7 ng/ml; TLR4^{-/-} 6,0±2,9 ng/ml). Die Serumkonzentrationen freier Fettsäuren waren in gefasteten TLR4^{-/-} Mäusen um 40% höher als in TLR4^{+/+} Tieren (TLR4^{+/+} 0,4±0,1 mmol/L; TLR4^{-/-} 0,7±0,1 mmol/L; p< 0,01). TLR4-defiziente NOD Mäuse weisen höhere O₂-Flussraten in den Mitochondrien der Leber in Komplex I und II (TLR4^{-/-} 54,6±14,8; TLR4^{+/+} 29,6±7,4 (pmol x mg⁻¹ x s⁻¹)/mtDNA Kopienzahl, p< 0,05) und eine höhere maximale respiratorische Kapazität (TLR4^{-/-} 87,8±18,6; TLR4^{+/+} 55,5±22,7 (pmol x mg⁻¹ x s⁻¹)/mtDNA Kopienzahl, p< 0,01) auf als TLR4-exprimierende NOD Mäuse.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine selektive TLR4-Defizienz die Progression des autoimmunen Diabetes in NOD Mäusen begünstigt. Dies war mit einer erhöhten Insulinresistenz verbunden, die durch vermehrt zirkulierende Lipide bedingt sein könnte und über erhöhtes Substratangebot die mitochondriale Oxidation der Leber stimuliert.

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

Freie Vorträge III - Insulinresistenz, Insulinsekretion, und Inflammation

FV-18 - Eine verminderte Fis1 Expression in glukoseresponsiven INS1 Beta Zellen führt zu einem veränderten mitochondrialen Netzwerk und einem Verlust der Glucoseresponsivität

J. Schultz¹, A. Hempel¹, R. Waterstradt¹, S. Baltrusch¹

¹Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Rostock, Germany

Fragestellung: Mitochondrien bilden in der Zelle ein dynamisches tubuläres Netzwerk welches durch ständige Fusions- und Teilungsprozesse aufrechterhalten wird. Die Teilung wird durch das *Dynamain-Related Protein1* (Drp1) und dem *Fission Protein1* (Fis1) reguliert, während das *Optic atrophy1* (OPA1) und die homologen Mitofusine Mfn1 und Mfn2 für die Fusionsprozesse verantwortlich sind. Morphologische Veränderungen des mitochondrialen Netzwerkes gehen mit einer beeinträchtigten Funktionalität einher. Dabei soll Fis1 eine Schlüsselfunktion einnehmen. Daher war es das Ziel dieser Studie, das mitochondriale Netzwerk und die Funktion in Beta Zellen mit verminderter Fis1 Expression zu untersuchen.

Methodik: Es wurden glukoseresponsive INS1 823/13 (GR) und nicht glukoseresponsive INS1 823/2 (NGR) Zellen verwendet. Eine verminderte Fis1 Expression in den GR Zellen wurde mit Hilfe eines lentiviralen Expressionssystems (shFis1) erreicht. Aus den Zellen wurde RNA isoliert, cDNA generiert und die Genexpression von Fis1, Drp1, OPA1, Mfn1 und Mfn2 mit Hilfe der quantitativen Real-Time PCR untersucht. Die Expression auf Proteinebene wurde mit Hilfe von Western Blots und Immunfluoreszenz analysiert. Die ATP/ADP Ratio wurde luminometrisch und die Insulinsekretion mittels ELISA bestimmt. Für die Darstellung der Mitochondrienstruktur wurde MitoTracker Green verwendet.

Ergebnisse: Die Genexpression der Proteine für die mitochondriale Dynamik war bei den NGR Zellen geringer als bei den GR Zellen. Insbesondere Fis1 sowie Mfn1 und Mfn2 waren um bis zu 40% signifikant vermindert. Dieser Befund konnte auch auf Proteinebene bestätigt werden. Die GR Zellen zeigten nach Stimulation mit 20 mM Glucose im Vergleich zu 2,8 mM Glucose eine Verdoppelung der ATP/ADP Ratio und einen signifikanten Anstieg der Insulinsekretion. Im Gegensatz dazu war die ATP/ADP Ratio und die Insulinsekretion in den NGR Zellen nach Stimulation mit 2,8 und 20 mM Glucose vergleichbar. In den GR Zellen mit shFis1 fehlte der Anstieg der ATP/ADP Ratio und der Insulinsekretion nach Glukosestimulation. Die NGR und shFis1 GR Zellen zeigten eine starke Elongation von Mitochondrien, während die GR Zellen eine einheitliche homogene mitochondriale Netzwerkstruktur aufwiesen.

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zu den GR Zellen besteht in den NGR und shFis1 GR Zellen ein Ungleichgewicht von Fusions- und Teilungsprozessen, wodurch das mitochondriale Netzwerk stärker elongiert vorliegt. Diese veränderte mitochondriale Netzwerkstruktur führt zu einem Verlust der Glucoseresponsivität. Diese Studie belegt die Bedeutung von Fis1 und der mitochondrialen Dynamik für die Beta Zellfunktion.

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

Freie Vorträge III - Insulinresistenz, Insulinsekretion, und Inflammation

FV-19 - Reduzierte AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) und reduziertes Plasma Adiponektin bei humaner nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD)

C. von Loeffelholz^{1,2}, J.F. Lock³, S. Döcke², M. Möhlig^{2,4}, A.L. Birkenfeld⁴, S. Hoppe³, C. Bumke-Vogt^{2,4}, S. Florian², A. Rieger⁵, S. Ringe³, F. Isken^{2,4}, M.A. Osterhoff^{2,4}, R.A. Claus¹, M. Bauer¹, P. Neuhaus³, M.O. Weickert⁶, M. Stockmann³, A.F.H. Pfeiffer^{2,4}

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Jena, Germany, ²Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany, ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany, ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Berlin, Germany, ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pathologie, Berlin, Germany, ⁶University Hospitals Coventry and Warwickshire, Warwickshire Institute for the Study of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Coventry, United Kingdom

Fragestellung: Die AMPK, ein ubiquitärer zellulärer Energiesensor und das Ziel der Metformintherapie, spielt im Leberstoffwechsel eine zentrale Rolle und reguliert u.a. die Glukoseproduktion und die *de novo* Lipogenese. In Tiermodellen ist für NAFLD und Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) eine reduzierte Phosphorylierung an Thr172 der katalytischen α Untereinheit der AMPK und eine daraus resultierende Aktivitätsminderung ohne Veränderung der Gesamtproteinmenge gezeigt. Adiponektin gilt als Aktivator der AMPK und vermittelt seine Wirkung zellulär durch die Rezeptoren AdipoR1 und R2. Der Zusammenhang zwischen AMPK und Adiponektin in der humanen NAFLD \pm DMT2 stand im Fokus dieser Untersuchung.

Methodik: 30 Patienten wurde präoperativ Plasma und intraoperativ Lebergewebe entnommen. Zur genaueren Untersuchung des Einflusses von isolierter NAFLD und in Kombination mit DMT2 erfolgte eine Einteilung entsprechend des histologisch bestimmten Leberfettgehalts in NAFLD und nicht-steatotische Kontrollen sowie in Patienten mit DMT2 und mit normalem Glukosemetabolismus (NGM) jeweils mit NAFLD. Die Plasma Adiponektinspiegel wurden mittels ELISA, die Transkriptionslevel von α AMPK mit real-time PCR und die absoluten α AMPK Proteinmengen mit Western Blots bestimmt. Zur Aktivitätsbestimmung der α AMPK wurde deren Phosphorylierung an Thr172 und die Phosphorylierung der Acetyl-CoA-Carboxylase, eines direkten Ziels der AMPK, determiniert. Unterschiede hinsichtlich Genexpression und Plasma Adiponektin wurden mittels Mann-Whitney-U-Test, die Ergebnisse der Western Blots mittels t-Test für gepaarte Stichproben ermittelt. Korrelationsanalysen erfolgten mittels Spearman-Rank-Korrelationskoeffizient.

Ergebnisse: Plasma Adiponektin war signifikant verringert bei Patienten mit NAFLD im Vergleich zu nicht-steatotischen Kontrollen ($P=0,025$) und korrelierte negativ mit dem Grad an Leberverfettung ($r^2=-0,615$, $P=0,007$), während die hepatische Genexpression von AdipoR1 ($P=0,001$) und R2 ($P=0,002$) erhöht war und positiv mit der Leberverfettung korrelierte ($r^2=0,533$, $P=0,023$ und $r^2=0,556$, $P=0,017$). Obwohl die Genexpression der α AMPK vergleichbar in dieser Gruppe war ($P>0,05$), zeigte sich eine stark verringerte Proteinmenge sowohl für die α AMPK ($P=0,013$) als auch für ihre aktivierte, phosphorylierte Form ($P=0,027$). Dieses Ergebnis war in der Gruppe mit NAFLD Patienten \pm DMT2 deutlich stärker ($P=0,013$ und $P=0,011$). Dennoch konnten keine Veränderungen in beiden Gruppen bezüglich der absoluten ACC1 Proteinmenge und der phosphorylierten Form dieser gefunden werden ($P>0,05$).

Schlussfolgerung: In völligem Gegensatz zu publizierten Tiermodellen ist die NAFLD beim Menschen mit einem posttranslationalen Verlust der AMPK Proteinspiegel verbunden und nicht nur mit einer reduzierten Aktivierung. DMT2 bedingt einen noch drastischeren Abfall der Proteinspiegel offenbar durch weitere Mechanismen. Adiponektin erklärt nicht die Veränderung der AMPK-Aktivität.

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

Freie Vorträge III - Insulinresistenz, Insulinsekretion, und Inflammation

FV-20 - Pre-exocytotic mobility of insulin granules in the submembrane space

K. Schumacher¹, K. Hatlapatka¹, M. Matz², K. Baumann², I. Rustenbeck¹

¹University of Braunschweig, Institute of Pharmacology and Toxicology, Braunschweig, Germany, ²University of Braunschweig, Institute of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Braunschweig, Germany

Background and aims: Current hypotheses of insulin exocytosis provide that a pool of membrane-adjacent secretory granules exists which are in a primed and docked state and await one final trigger, a depolarization-induced influx of Ca^{2+} . This pool is held responsible for the first phase of glucose-induced insulin secretion. A number of recent observations have put this hypothesis into question.

Methods: Submembrane granules were visualized by transient transfection of insulin-secreting MIN6 cells with an insulin-EGFP fusion protein and imaged by TIRF microscopy. The cells were perfused with HEPES-buffered Krebs-Ringer medium (37.0 °C), which was saturated with 95% O_2 and 5% CO_2 . The TIRF field had a calculated decay constant of 84 nm. The image files were evaluated by an in house written program (MATLAB 7.6.0) to achieve a complete observer-independent quantification. Granule mobility in the X/Y-plane was described by using the concept of the "caging diameter" (CD). The free cytosolic Ca^{2+} concentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) of MIN6 cells was measured with the Fura technique.

Results: MIN6 pseudo-islets responded to the depolarization by 40 mM KCl and the resulting increase of the $[\text{Ca}^{2+}]_i$ with a strong increase in insulin secretion. In single MIN6 cells nearly 80% of the granules that were released by a perfusion with 40 mM K^+ during 25 s acquisition sequences were already present in the first image of the sequence. The fastest itinerary took 3 s from granule arrival to exocytosis. Given that the residence time in the submembrane space prior to exocytosis was clearly different, and assuming that a certain pattern of mobility might precede exocytosis, the CDs of the last 3 s before fusion were calculated after normalizing the residence time to the time point of exocytosis. Granules that were released had initially a low CD value of about 72 ± 16 nm which increased ($p = 0.017$, ANOVA) continuously to 185 ± 28 nm at 0.125 s before fusion. Two types of control were considered. Firstly, the CDs of all those granules were determined that departed from the evanescent field in either direction and were present for 3 s or longer. Secondly, the CDs of a subgroup were determined, namely those granules that were the closest (both temporal and spatial) to the exocytoses. The former control had a CD value of about 140 nm and did not show a significant change ($p = 0.324$, ANOVA) in the 3 s time interval. However, the latter control which initially had also a CD value of about 140 nm showed a marginally significant increase ($p = 0.078$, ANOVA) to values of about 190 nm during the last 0.5 s.

Conclusion: Observer-independent quantification of the entire submembrane granule population by TIRF microscopy showed that pre-exocytotic granules significantly increased their mobility in the X/Y-plane during the last 3 seconds before fusion. This further calls into question the concept of a static membrane-attached granule pool as the correlate of the first phase secretory response.

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

Freie Vorträge III - Insulinresistenz, Insulinsekretion, und Inflammation

FV-21 - Einfluss von intravenöser und oraler Gabe von Lipiden auf die Inflammation in humanem Fettgewebe

M. Carstensen¹, B. Nowotny¹, C. Herder¹, L. Zahiragic¹, P.J. Nowotny¹, V. Burkart¹, N.C. Schloot^{1,2}, J. Szendroedi^{1,2}, D. Ziegler^{1,2}, M. Roden^{1,2}

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany, ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Sowohl Lipide als auch Inflammation sind mit der Entwicklung von Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes assoziiert. Es wird vermutet, dass die Bindung von vermehrt aus dem Darmlumen in die Zirkulation freigesetztes Endotoxin (LPS) und/oder von freien Fettsäuren an Toll-like Rezeptoren in peripheren Geweben zunächst inflammatorische Signalwege aktiviert, bevor Insulinresistenz in Muskel, Leber und Fettgewebe entsteht. Ziel dieser Analyse war die Bestimmung des Einflusses von intravenös und oral verabreichten Lipiden gleicher Menge und Zusammensetzung sowie intravenös appliziertem LPS auf die Inflammation in humanem Fettgewebe.

Methodik: Sieben gesunde, glukosetolerante Probanden (2 Frauen, 5 Männer; Alter 23,9 Jahre \pm 2,0 Jahre; BMI 23,1 \pm 1,0 kg/m²) wurden eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten in randomisierter Reihenfolge an jeweils einem Studientag: i.v. Intralipid® Infusion über 6 Stunden (IVL 1,5 ml/min), p.o. die entsprechende Menge Sojaöl (POL; 100 ml), i.v. LPS-Bolus (LPS; 0,5 ng/kg Körpergewicht) und i.v. Glycerol-Infusion über 6 Stunden (CON; 2,5% Glycerol, 1,5 ml/min). Biopsien wurden aus dem subkutanen abdominalen Fettgewebe vor und nach den verschiedenen Interventionen entnommen. Im Anschluss wurde ein hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp-Test durchgeführt. Nach der RNA-Isolation wurde mittels qPCR der mRNA-Gehalt der Zytokine bzw. Immunrezeptoren TNF-alpha, IL-6, IL-1beta, IL-1Ra, TLR2 und TLR4 quantifiziert.

Ergebnisse: Der Insulinsensitivität (gemessen als M-Wert) nahm in allen drei Interventionen im Vergleich zu CON deutlich ab ($p < 0,01$). Allerdings hatten weder IVL noch POL einen Einfluss auf die mRNA-Expression von TNF-alpha, IL-6, IL-1beta, IL-1Ra, TLR2 und TLR4 verglichen mit CON. Hingegen bewirkte LPS bei allen Zytokinen und Immunrezeptoren außer IL-1Ra einen deutlichen Anstieg der mRNA-Expression: TNF-alpha (Mittelwert \pm SD (relative Einheiten)) (14,8 \pm 10,5 vs. 23,0 \pm 9,6; $p=0,023$), IL-6 (1,9 \pm 2,4 vs. 6,3 \pm 3,4; $p=0,021$), IL-1beta (7,3 \pm 3,6 vs. 60,3 \pm 39,2; $p=0,011$), TLR2 (22,9 \pm 9,4 vs. 66,1 \pm 33,1; $p=0,009$), TLR4 (36,3 \pm 17,2 vs. 74,9 \pm 31,3; $p=0,004$) für den Vergleich vor und nach LPS-Bolus.

Schlussfolgerungen: In jungen, gesunden Probanden führte weder eine intravenöse noch eine orale Gabe von Lipiden zu einer Immunaktivierung im Fettgewebe, wohingegen die direkte Gabe von LPS die Expression von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen und Toll-like Rezeptoren steigerte. Diese Daten sprechen gegen eine Beteiligung inflammatorischer Prozesse im Fettgewebe in der akuten Lipid-induzierten Insulinresistenz des Menschen.

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

Freie Vorträge III - Insulinresistenz, Insulinsekretion, und Inflammation

FV-22 - 11-Keto- β -boswellic acid inhibits infiltration of lymphocytes into pancreatic islets in NOD-mice

*A.M. Shehata*¹, *J. Jauch*², *L. Quintanilla-Martinez*³, *H.P.T. Ammon*⁴

¹Faculty of Pharmacy, Pharmacology, Beni-Sueif, Egypt, ²Universität des Saarlandes, Organische Chemie II, Saarbrücken, Germany, ³Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Tübingen, Germany, ⁴Lehrstuhl für Naturwissenschaftler, Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Pharmacology, Tübingen, Germany

Introduction: Previously we have shown that 11-Keto- β -boswellic acid (KBA) and O-acetyl-11-Keto- β -boswellic acid (AKBA) prevent hyperglycemia, infiltration of lymphocytes into pancreatic islets and the increase of proinflammatory cytokines in the model of multiple low dose-streptozotocin (MLD-STZ) diabetic mice (Ammon and Shehata, 2011).

Aim of study: It was aimed to study whether or not such an effect could also be observed in NOD-mice which develop a genetically type 1 diabetes similar to human type 1 diabetes.

Methods: Female NOD mice 4 weeks of age (Charles River) were i.p. injected for 3 weeks with 7.5 mg/kg KBA - a dose which has turned in our earlier MLD-STZ experiments to be most effective. After 3 weeks of KBA-treatment, animals were killed and blood was collected for determination of glucose and cytokines (IL-1A, IL-1B, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α). Pancreases were isolated for histology. Another group of mice was followed up for monitoring of blood glucose and body weight. Cytokines were analyzed using Multi-Analyte ELISArray (™). Lymphocytes infiltration into pancreatic islet cells and apoptosis were detected with anti-CD3 and anti-caspase 3 respectively. Blood glucose was evaluated with test strips (Accu-check aviva glucometer).

Results: In the seventh week of age there was infiltration of lymphocytes and appearance of apoptotic cells in pancreatic islets of all control mice. Cytokines in the blood showed no change at this time, but blood glucose was significantly decreased (106.5 \pm 4.6 vs. 77.3 \pm 5.4 mg/dl).

From 6 animals treated with KBA 4 showed no infiltration of lymphocytes as well as no apoptotic cells in all while blood glucose levels did not change. Furthermore, there was no change of cytokines in comparison to control.

After 12 weeks control group still exhibited decrease of blood glucose (71.7 \pm 2.9 mg/dl) and body weight was not increased compared to four weeks old animals (16.5 \pm 0.4 vs. 15.0 \pm 0.8). However, in KBA treated animals body weight increased (17.8 \pm 0.4 vs. 23.2 \pm 0.6) and blood glucose level was still normal (91.5 \pm 3.0 vs. 100.2 \pm 4.5 mg/dl).

Conclusion: Similar to recent results obtained in mice with MLD-STZ-diabetes, KBA reduced development of insulinitis and apoptosis of islet cells of NOD mice. Consequently the hypoglycemia appearing in control NOD mice which may be due to insulin leakage from damaged β -cells could be prevented by KBA treatment. Moreover, KBA treatment of NOD mice allowed normal development of body weight even after stopping KBA treatment.

Since so far KBA was effective in two different animal models of type 1 diabetes, the data are promising for clinical studies in autoimmune diabetes

References: H.P.T.Ammon, A.M. Shehata, Prevention of Multiple Low Dose-Streptozotocin (MLD-STZ)-Induced Diabetes in Mice by Extract from Gum Resin of *Boswellia serrata* and 11-Keto- β -boswellic acids. *Diabetologia* (2011) 54:S1; S184

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

Freie Vorträge III - Insulinresistenz, Insulinsekretion, und Inflammation

FV-23 - Zentrale Insulinrezeptor-Substrat-2 Überexpression führt zu einem verminderten Aktivitäts- und Lernverhalten

J. Zemva^{1,2}, M. Udelhoven^{1,2}, S. Freude^{1,2}, O. Stöhr^{1,2}, W. Krone^{1,2,3}, M. Schubert^{1,2,3}

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

Fragestellung: Klinische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Typ 2 Diabetes (T2D) und einer verminderten kognitiven Leistung. Zudem konnte *post mortem* bei Patienten mit T2D eine niedrigere Expression der Proteine des Insulinsignalwegs (IS) nachgewiesen werden. Eine kurzfristige Insulinapplikation führt zu einer kognitiven Leistungsverbesserung in Tiermodellen sowie in gesunden und kognitiv alterierten Patienten. Welche Bedeutung eine permanente Steigerung des zentralen IS auf die kognitive Leistung hat, ist bisher unklar. Daher wurden transgene Mäuse generiert, die neuronenspezifisch das Insulinrezeptor-Substrat (IRS)-2 überexprimieren (nIRS2^{tg}).

Methodik: Es wurden transgene Mäuse etabliert, die mit Hilfe des Cre/LoxP-Systems in postmitotischen Nervenzellen des ZNS IRS-2 überexprimieren. nIRS-2^{tg} und Wildtyp (WT) Mäuse wurden morphologisch, metabolisch (Glukose-/Insulintoleranztest; indirekte Kalorimetrie) und biochemisch charakterisiert. Des Weiteren wurden Verhaltenstest bezüglich des Explorations- (Elevated O-Maze, Open field) und Lernverhaltens (Morris Water-Maze) sowie der motorischen Koordination (RotaRod) durchgeführt.

Ergebnisse: Die neuronale Überexpression von IRS-2 ließ sich mittels Immunhistochemie und Western Blots in nIRS2^{tg} Mäusen nachweisen. nIRS2^{tg} Mäuse unterschieden sich nicht hinsichtlich des Körpergewichts sowie des Glukosemetabolismus von WT Mäusen. Auffällig war jedoch eine verminderte Lokomotion während der Dunkel-Phase der nIRS-2^{tg} Mäuse; die zirkadiane Rhythmik unterschied sich jedoch nicht vom WT. Damit übereinstimmend hatten die nIRS-2^{tg} Mäuse einen niedrigeren Energieverbrauch während der Dunkel-Phase. Im Explorationsverhalten und der motorischen Koordination zeigten die nIRS2^{tg} Mäuse keine Unterschiede. Allerdings zeigten nIRS2^{tg} verglichen zu WT Mäusen ein signifikant vermindertes räumliches Lernen.

Schlussfolgerungen: Die zentrale Überexpression von IRS-2 hat keinen Einfluss auf den Glukosemetabolismus und das Körpergewicht. Durch die Überexpression von IRS-2 kommt es jedoch zu einer verminderten Lokomotion sowie zu einem verminderten Energieverbrauch in der Dunkel-Phase. Gleichzeitig zeigen die nIRS-2^{tg} Mäuse ein schlechteres räumliches Lernvermögen. Demnach sollte eine Insulintherapie zur kognitiven Leistungssteigerung oder zu Therapie einer Demenz kritisch betrachtet 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

Freie Vorträge III - Insulinresistenz, Insulinsekretion, und Inflammation

FV-24 - Die Rolle von Klotho in pankreatischen beta-Zellen

*B. Funk*¹, *F. Ülgen*², *W. Scherbaum*¹, *S. Schinner*¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie and Rheumatologie, Düsseldorf, Germany,

²Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Klotho ist ein Regulator von Lebensspanne und Alterung. Klotho-defiziente Mäuse zeigen verminderte Insulinspiegel bei erhöhter Insulinsensitivität.

Die Expression und Funktion von Klotho in pankreatischen beta-Zellen ist nicht bekannt. Deshalb haben wir in dieser Studie die Expression von Klotho und die Wirkung von Klotho auf die beta-Zell-Proliferation untersucht.

Methodik: Transiente Transfektionen von Ins-1 beta-Zellen. Isolation von primären Inseln der Maus. Quantitative PCR. Protein-Isolation und Westernblot Analysen von primären beta-Zellen. Immunfluoreszenz an Pankreata von wildtyp- und Klotho-defizienten Mäusen. Proliferationsbestimmung von Ins-1 Zellen mittels 3H-Thymidin-Einbau.

Ergebnisse: Klotho-defiziente Mäuse („Klotho Maus“) zeigen im Vergleich zu wildtypischen Mäusen hypoplastische Langerhans'sche Inseln. In wildtyp Mäusen zeigt sich in der Immunfluoreszenz eine Expression von Klotho in beta-Zellen (Co-Lokalisation mit Insulin). Die Expression von Klotho in Langerhans'sche Inseln wurde durch PCR und Western Blot bestätigt. In Ins-1 Zellen regulierte exogen zugeführtes Klotho (100ng/ml) die Proliferation nach chronischer Wnt-Stimulation (35d): Chronische Stimulation mit Wnt3a inhibierte die Proliferation um 80%; Zugabe von Klotho hemmte diesen Effekt vollständig. Mechanistisch konnten wir zeigen, dass Klotho die Wirkung des Wnt-Signalweges antagonisiert. Die Expression eines Wnt regulierten Reportergens (TOPFLASH) wurde durch rekombinantes Wnt3a auf 140% gesteigert. Dieser Effekt wurde durch Zugabe von Klotho gehemmt.

Schlussfolgerungen: Klotho konnte als neuartiges, in beta-Zellen exprimiertes, Protein identifiziert werden. *In vivo* zeigen Klotho-defiziente Mäuse hypoplastische Langerhans'sche Inseln; *in vitro* ist Klotho an der Regulation der Ins-1 beta-Zell-Proliferation beteiligt. Diese Daten weisen Klotho als einen möglichen Kandidaten der beta-Zell Funktion 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

Freie Vorträge IV - Diabetologische Pädiatrie

FV-25 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verhaltensprobleme von 8-13jährigen Teilnehmern der TEENDIAB-Studie: Sind Geschwister von Kindern mit Typ 1 Diabetes belastete „Schattenkinder“?

K. Hillebrand¹, C. Wehner¹, A.G. Ziegler², C. Winkler², J. Raab², N. Bruckmeier², K. Lange¹, TEENDIAB-Studiengruppe

¹Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany, ²Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München und Forschergruppe Diabetes, TU München, München, Germany

Fragestellung: Im Rahmen der prospektiven TEENDIAB-Längsschnittstudie werden die Einflüsse genetischer und umweltbedingter Faktoren auf die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes bei 8-13jährigen gesunden Kindern (Teens) untersucht, bei denen ein Geschwister oder Elternteil an Diabetes erkrankt ist. Unter anderem werden dabei jährlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) und Verhaltensprobleme der Teens erfasst. Folgend werden die Initialdaten der Geschwister von Kindern mit Diabetes denen von Kindern mit einem Elternteil mit Diabetes und bundesweiten Normen (KIGGS-Studie) gegenübergestellt. Damit soll die These der Geschwister als besonders belastete „Schattenkinder“ überprüft werden.

Methode: 184 Eltern und 213 Teens der ersten Kohorte der TEENDIAB-Studie beantworteten den KIDSCREEN-27 Fragebogen zur HrQoL und den SDQ-D zu Stärken und Schwächen (jeweils proxy Version oder self report).

Ergebnisse: 213 Teens (48% Mädchen, mittl. Alter 10,03±1,2 J.) und deren Eltern nahmen teil. 23% der Teens haben zumindest ein Geschwister mit Diabetes (G.), bei den anderen sind ein oder beide Elternteil(e) betroffen (E.). Während sich aus Sicht der Eltern keine Unterschiede auf den 5 Subskalen des KIDSCREEN zwischen G. und E. ergeben, berichten die Geschwister selbst über ein besseres körperliches (51,0±6,4 vs 48,2±6,9 p=0,02) und psychisches Wohlbefinden (57,2±7,5 vs 53,4±9,3 p=0,01) und eine bessere soziale Integration (55,1±8,7 vs 49,6±11,2 p=0,003). Verglichen mit den deutschen Normen des KIDSCREEN ist das körperliche Wohlbefinden aller Teens schlechter (52,4±8,7 vs 48,8±6,9 p< 0.001), deren seelisches Wohlbefinden besser (52,4±9,4 vs 54,2±9,0 p=0,004) und die Skala Schule besser (51,5±9,5 vs 55,5±9,8 p< 0,001). Der Gesamtscore der Schwierigkeiten im SDQ-D aus Sicht der Teens ist bei den G. geringer als bei den E. (9,2±4,6 vs 10,8±5,1 p=0,045), die Eltern sehen keinen Unterschied (7,4±4,9 vs 8,7±5,6 p=0,13). Gegenüber bundesweiten Daten der KIGGS-Studie ist der Anteil der Teens mit Verhaltensauffälligkeiten im self-report niedriger („borderline“ 12,5% vs 10,8%; „abnormal“ 9% vs 4,8%). Aus Sicht der Eltern ergibt sich dagegen kein Unterschied in der Prävalenz von Verhaltensproblemen („borderline“ 8,1% vs 8,5%; „abnormal“ 8,5% vs 9,0%).

Schlussfolgerung: Die oft genannte Schattenproblematik der Geschwister von Kindern mit Diabetes kann in dieser Stichprobe nicht bestätigt werden. Verglichen mit Kindern von Eltern mit Diabetes geben Geschwister eine bessere HrQoL an. Auch gegenüber bundesweiten Normen ist ihr psychisches Wohlbefinden und die soziale Integration besser. Die Prävalenz von Verhaltensproblemen ist in der TEENDIAB-Stichprobe gegenüber der bundesweiten Norm nicht erhöht, die Geschwister scheinen hier sogar weniger Verhaltensauffälligkeiten zu zeigen. Langfristig sollte in der TEENDIAB-Studie beobachtet werden, welche Effekte die wiederholten Untersuchungen auf die Lebensqualität bei diesen gesunden Teens haben. BMBF Kompetenznetz Diabetes

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

Freie Vorträge IV - Diabetologische Pädiatrie

FV-26 - Welche Familien nehmen an der TEENDIAB-Studie zur prospektiven Verlaufsbeobachtung der Autoimmunität teil? Ängste, Belastungen und sozioökonomischer Status der Familien bei Studienbeginn

C. Wehner¹, K. Hillebrand¹, A.G. Ziegler², C. Winkler², J. Raab², N. Bruckmeier², K. Lange¹, TEENDIAB-Studiengruppe

¹Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany, ²Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München und Forschergruppe Diabetes, TU München, München, Germany

Fragestellung: Mit der TEENDIAB-Studie werden prospektiv halbjährlich im Längsschnitt die Einflüsse genetischer und umweltbedingter Faktoren auf die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes bei 8 -13jährigen Kindern untersucht, bei denen ein Geschwister oder Elternteil an Diabetes erkrankt ist. Die sozioökonomischen und psychologischen Charakteristika der Familien, sowie die mit dem Screening verbundenen Ängste werden dargestellt.

Methodik: 184 Eltern der ersten Kohorte und 213 teilnehmende Kinder (Teens) beantworten einen Fragebogen zur sozioökonomischen Situation der Familie. Außerdem bearbeiten die Eltern den PHQ-D (Screening: Depression, Angst/Panik) und drei Items zur Angst a) vor dem Screening b) vor einer Diabetesdiagnose beim Teen und c) zum Effekt des Screenings auf die Angst vor einer Diabetesdiagnose.

Ergebnisse: Die 213 Teens (48% Mädchen, mittl. Alter 10,03±1,2 J.) sind zu 96,2% deutsche Staatsbürger, 42% besuchen die Grundschule, 58% der Älteren das Gymnasium. 91,1% der Eltern leben zusammen, 95,7% der Mütter und 94,4% der Väter haben Deutsch als Muttersprache. Der Median des monatlichen Familien-Nettoeinkommens beträgt 3000€. 32% der Mütter (M.) und 47% der Väter (V.) haben einen Universitätsabschluss, weitere 57% der M. und 42% der V. eine abgeschlossene Berufsausbildung. Bei 41,3% der Teens hat der V. Diabetes, bei 34,7% die M., bei 20,2% ein Geschwister und bei 3,7 sind mehrere Angehörige betroffen. Im PHQ Depression weisen 19,9% der M. und 16,6% der V. subklinische Symptome auf, Hinweise auf eine klinisch relevante Depression ergeben sich bei 3,1% der M. und 1% der V.. Im PHQ zur Angst zeigen sich bei 6% der M. und 4,9% der V. Hinweise auf eine klinisch relevante Angststörung. Verglichen mit Prävalenzschätzungen psychischer Störungen bei chronisch Kranken von 20-30%, erscheinen die Eltern trotz einer Diabeteserkrankung in der Familie mehrheitlich psychisch relativ unbelastet. Die mittl. Angst vor dem Screeningergebnis (VAS 0 - 10 keine - max.) beträgt bei M. 1,6±1,9, bei V. 1,4±1,5 und bei Teens 2,2±2,0. Die mittlere Angst, dass das Kind Diabetes bekommen könnte, beträgt bei M. 3,1±2,3, bei V. 3,1±2,0 und bei Teens 3,1±2,6. Die Hilfe bei der Angstbewältigung durch die Studie wird von M. mit 5,8±3,4 und von V. mit 5,7±3,2. eingestuft.

Schlussfolgerung: An der prospektiven Längsschnittstudie zur Entwicklung des Diabetes beteiligen sich mehrheitlich Familien, in denen ein Elternteil an Diabetes erkrankt ist. Die Familien zeichnen sich gegenüber der bundesdeutschen Bevölkerung durch ein höheres Bildungsniveau, einen geringeren Anteil von Familien mit Migrationshintergrund, prekärer sozioökonomischer Situation oder Trennung der Eltern aus. Der Anteil der Eltern mit psychischen Belastungen oder Störungen ist gering, ebenso die Sorge vor den Ergebnissen des Screenings. Im Verlauf des Längsschnitts sollte beobachtet werden, ob die wiederholten Untersuchungen die psychische Stabilität der Familien beeinflussen.

BMBF Kompetenznetz Diabetes

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

Freie Vorträge IV - Diabetologische Pädiatrie

FV-27 - Jugendliche und junge Erwachsene mit Typ 1 Diabetes: Befinden, Belastungen und Behandlungszufriedenheit vor und nach der Transition

S. Enax¹, K.-M. Rölver², K. Lange¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany, ²Christliches Krankenhaus Quakenbrück, Quakenbrück, Germany

Fragestellung: Mit dem Erreichen der Volljährigkeit und dem Wechsel in die internistische Betreuung stehen junge Menschen mit Typ 1 Diabetes vor neuen Entwicklungsaufgaben und Herausforderungen an die eigenständige Therapie. Im Rahmen der „Lebenschancen mit Typ 1 Diabetes“-Studie wurden das seelische Befinden, krankheitsspezifische Belastungen und die Behandlungszufriedenheit der Teilnehmer (T.) am CAMP D 2011 erfasst. Jüngere T., die sich noch in pädiatrischer Behandlung befanden, werden dabei den jungen Erwachsenen gegenübergestellt.

Methodik: Ein strukturierter Fragebogen zum psychosozialen und somatischen Status, zur Diabetestherapie, zum Befinden (WHO-5), zu diabetesspezifischen Belastungen (PAID) und zur Behandlungszufriedenheit (5 Items: Schulnoten 1-6) wurde anonym beantwortet.

Ergebnisse: Es nahmen 368 junge Leute (64,4% weiblich) im Alter zwischen 16 und 25 Jahren (mittl. Alter 20,2±2,6 J.; mittl. DDauer 8,5±5,5J.; 45,7% CSII und 54,3% MDI) teil. 129 T. waren jünger als 19 J. (mittl. DDauer 6,8±4,5J.). Das mittlere Wohlbefinden (WHO-5) zwischen jüngeren und älteren T. (14,2±5,1 vs. 13,8±4,9; p=0,44) unterschied sich nicht. Dabei wiesen 34,9% der jüngeren und 37,7% der älteren T. einen Summenscore unter 13 (Indikation zur Abklärung einer Depression) auf. Die diabetesbezogenen Belastungen (PAID) waren gering und unterschieden sich nicht zwischen jüngeren und älteren T. (22,1±14,3 vs. 23,3±14,6; p=0,47). Die Zufriedenheit bezogen auf die medizinische Therapie (1,9±1,1 vs. 2,2±1,1; p=0,02) und die Diabetesschulung (2,1±1,2 vs. 2,5±1,2; p< 0,001) war bei den Jugendlichen etwas höher bei einem insgesamt hohen Niveau. Dagegen war die Zufriedenheit mit der psychologischen Unterstützung bei 230 T. geringer (2,8±1,5 vs. 3,2±1,5; p=0,06). Weitere 138 T. (37,5%) gaben an, keine psychosoziale Unterstützung zu erhalten. Das Wohlbefinden (WHO-5) korrelierte mit den Diabetesbelastungen (r=-0,38; p < 0,001), der Zufriedenheit mit der medizinischen Behandlung (r=-0,25; p< 0,001), jedoch nicht mit den Angaben zum aktuellen HbA1c (rho=-0,093; p=0,08). Dieses korrelierte aber sign. mit der Behandlungszufriedenheit (rho=0,11; p=0,04). Das mittlere HbA1c aller T. betrug 8,4±1,67%, ohne sign. Assoziation mit dem Alter oder der Therapieform.

Schlussfolgerung: Die jungen T. am CAMP D 2011 berichteten zu mehr als einem 1/3 von einem deutlich beeinträchtigten Wohlbefinden, gleichzeitig geringen diabetespezifischen Belastungen und zu 26% von einem HbA1c > 9%. Die typischen Probleme Jugendlicher mit Diabetes scheinen sich bis ins Erwachsenenalter fortzusetzen und dort vor allem durch diabetesunabhängige Risiken verstärkt zu werden. Kritisch ist die geringe Zufriedenheit mit der psychosozialen Betreuung bzw. deren Fehlen vor dem Hintergrund des beeinträchtigten allgemeinen Wohlbefindes und dem hohen Anteil junger Erwachsener mit unzureichender Stoffwechseleinstellung zu sehen.

Förderung: NovoNordisk und Deutsche Diabetes Stiftung

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

Freie Vorträge IV - Diabetologische Pädiatrie

FV-28 - Psychische und somatische Komorbidität aus der Sicht von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes: Prävalenz und Assoziationen zu Lebensqualität und Qualität der Stoffwechseleinstellung

K.-M. Röhlver¹, S. Enax², K. Lange²

¹Christliches Krankenhaus Quakenbrück, Quakenbrück, Germany, ²Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany

Hintergrund: Wiederholt werden bei Typ 1 Diabetes Assoziationen zwischen psychischen Störungen und somatischen Zweiterkrankungen einerseits und beeinträchtigter Lebensqualität (QoL) und unzureichender Stoffwechseleinstellung andererseits beschrieben. Unter den bundesweit rekrutierten Teilnehmern (T.) des CAMP-D 2011 sollte im Rahmen der "Lebenschancen mit Typ 1 Diabetes"-Studie die Prävalenz verschiedener Komorbiditäten und Assoziationen zum HbA1c und zur QoL untersucht werden.

Methode: In einem strukturierten Fragebogen wurden soziodemografische Daten, kritische Lebensereignisse, Daten zur Diabetestherapie sowie das HbA1c und weitere körperliche bzw. seelische Krankheiten erfasst. Mit dem HADS wurde zusätzlich ein Screeninginstrument zu Angst- und Depressionssymptomen und der WHO-5 zum allgemeinen Wohlbefinden eingesetzt und anonym von den 16 - 25 Jahre alten T. beantwortet.

Ergebnisse: 368 Personen (64,4% weiblich, mittl. Alter 20,2±2,6 J.; mittl. DDauer 8,5±5,5J.) nahmen teil. Eine oder mehr Folgeerkrankungen des Diabetes gaben 6,8% der T. an (u. a. 3% Retinopathie, 1,9% Nephropathie), weitere 13% gaben an, den eigenen Status der Folgeerkrankungen nicht zu kennen. 5,1% wurden mit Antihypertensiva behandelt. Eine oder mehrere somatische Krankheiten gaben 19,8% der T. an (2% Asthma, 2% Zöliakie, 8% Hypo/Hyperthyreose). Wegen psychischer Probleme waren oder sind 19,2% in Behandlung (u. a. 10,1% Depression, 4,1% Essstörung, 2,2% Angst, 2,2% Alkoholabusus). Auffällige Scores für Angstsymptome im HADS ergaben sich bei 11% der T. und für Depressionssymptome bei 3,6%. T. mit und ohne psychische Komorbidität unterschieden sich signifikant sowohl im WHO-5 (12,5±4,7 vs. 14,3±5,0, $p < 0,001$) als auch im HbA1c (9,1±1,9 vs. 8,2±1,6%; $p < 0,001$). Zwischen T. mit und ohne eine somatische Komorbidität ergab sich kein sign. Unterschied im HbA1c oder im WHO-5, jedoch wiesen T. mit einer weiteren somatischen Krankheit verstärkte Angstsymptome im HADS-A auf (7,4±4,2 vs. 5,8±3,5; $p < 0,001$). Junge Frauen wiesen bei allen psychischen Parametern ungünstigere Werte als die Männer auf. Teilnehmer mit höheren Bildungsabschlüssen wiesen niedrigere HbA1c-Werte auf als die ohne oder mit Haupt- oder Realschulabschluss (jeweils $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Ein beträchtlicher Anteil der jungen Leute ist neben dem Diabetes durch zusätzliche psychische und somatische Gesundheitsstörungen belastet. Es deutet sich weiterhin an, dass ein Teil der jungen Teilnehmer den eigenen Gesundheitsstatus nicht realistisch einschätzen kann. Ein systematisches psychosoziales Screening und eine integrierte Beratung und Behandlung erscheinen daher notwendig, um die Diabetesprognose und damit die Lebenschancen dieser jungen Leute positiv zu beeinflussen.

Förderung: NovoNordisk und Deutsche Diabetes Stiftung

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

Freie Vorträge IV - Diabetologische Pädiatrie

FV-29 - Pumpentherapie wird bei türkischstämmigen Kindern und Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes deutlich seltener eingesetzt als bei Typ 1-diabetischen Kindern und Jugendlichen ohne Migrationshintergrund

A. Icks^{1,2}, O. Razum³, J. Rosenbauer¹, C. Bächle¹, A. Hungele⁴, K. Mönkemöller⁵, E. Müller-Godeffroy⁶, B. Heidtmann⁷, T. Kapellen⁸, K. Moltz⁴, R.W. Holl⁴, in Zusammenarbeit mit der Initiative DPV-Wiss und dem BMBF-Kompetenznetz Diabetes mellitus (01GI0802, 01GI0859)

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany, ²Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Germany, ³Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld, Germany, ⁴Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Germany, ⁵Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Kinderkrankenhaus Köln-Riehl, Köln, Germany, ⁶Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Germany, ⁷Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift gGmbH, Diabeteszentrum, Hamburg, Germany, ⁸Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Germany

Fragestellung: Kinder und Jugendliche mit Typ 1-Diabetes und Migrationshintergrund, insbesondere aus türkischen Familien, haben eine schlechtere Stoffwechseleinstellung und eine höhere Hospitalisierungsrate. Über Unterschiede hinsichtlich der Versorgungsprozesse ist wenig bekannt. In den letzten Jahren hat sich der Anteil pädiatrisch-diabetischer Patienten mit Pumpentherapie deutlich erhöht. Wir untersuchten, ob sich der Anteil von mit Pumpe behandelten Kindern und Jugendlichen bei türkischstämmigen Patienten von Patienten ohne Migrationshintergrund unterscheidet.

Methodik: Wir nutzten Daten aus dem Jahr 2009 aus DPV, einem deutschlandweiten Dokumentationsprogramm, das von fast allen pädiatrisch-diabetologischen Zentren verwendet wird. Anonymisierte Daten werden nach Plausibilitätsprüfungen zentral ausgewertet. Türkischstämmige Kinder und Jugendliche wurden mit Hilfe eines Namensalgorithmus und dem Geburtsland von Eltern/Kindern identifiziert. Patienten mit Migrationshintergrund aus anderen Ländern wurden ausgeschlossen. Wir schätzten die Anteile von türkischstämmigen Kindern und Jugendlichen und solchen ohne Migrationshintergrund unter 20 Jahren mit Pumpentherapie mittels logistischer Regression, adjustiert für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, BMI, Stoffwechseleinstellung und ökologische Sozialvariablen (Bevölkerungsdichte, Arbeitslosigkeit, Empfänger von Hilfe zum Lebensunterhalt, Bildungsgrad, Einkommen).

Ergebnisse: In die Analyse wurden 997 türkischstämmige und 15664 Patienten ohne Migrationshintergrund einbezogen. Der Anteil männlicher Patienten war vergleichbar (türkisch: 50%; deutsch: 53%). Türkischstämmige Patienten waren etwas älter bei Diabetesbeginn (8,0±4,0 vs 7,7±4,1 Jahre), etwas jünger im Jahr 2009 (12,2±4,1 vs 12,4±4,2 Jahre) und hatten eine kürzere Diabetesdauer (4,2±3,6 vs 4,7±3,9 Jahre). Sie hatten einen höheren BMI (BMI-SDS 0,62±0,96 vs 0,44±0,91) und einen höheren HbA1c (8,1±1,6% vs 7,9±1,5%). Der Anteil türkischstämmiger Patienten mit Pumpentherapie war nur etwa halb so hoch wie der von Patienten ohne Migrationshintergrund (adjustiert für oben genannte Variablen: 18,0±1,6% vs 30,2±1,1%). Adjustierung für ökologische soziale Variablen änderte das Ergebnis nicht substantiell.

Schlussfolgerungen: Türkischstämmige Kinder und Jugendliche mit Typ 1-Diabetes erhalten nur etwa halb so häufig eine Pumpentherapie wie Patienten ohne Migrationshintergrund. Dies lässt sich nicht durch Unterschiede in Alter und Diabetesdauer erklären. Daher müssen einerseits geringere Akzeptanz, Sprachbarrieren, eine geringere Bereitschaft an Schulungen teilzunehmen, ein anderes Krankheitsverständnis oder andererseits Faktoren auf Seiten des Gesundheitssystems als Erklärung in Betracht gezogen werden. Dies muss in weiteren Untersuchungen geklärt 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

Freie Vorträge IV - Diabetologische Pädiatrie

FV-30 - Transfusion von autologem Nabelschnurblut bei Kindern mit neu diagnostiziertem Typ 1 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

E. Giannopoulou^{1,2}, M. Wallner^{1,2}, H. Boerschmann³, M. Bunk^{1,2}, S. Hummel^{1,2}, K. Warncke^{2,3}, I. Teichert von Lüttichau³, M.J. Haller⁴, D.A. Schatz⁴, E.F. Lampeter⁵, A.-G. Ziegler^{1,2}

¹Forschergruppe Diabetes e.V., Neuherberg, Germany, ²Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Neuherberg, 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, ⁴Department of Pediatrics, University of Florida, Gainesville, Florida, United States, ⁵VITA34 International AG, Leipzig, Germany

Fragestellung: Aufgrund des hohen Anteils an hämatopoetischen Stammzellen und regulatorischen T-Zellen, die möglicherweise eine Modulation des Autoimmunprozesses induzieren können, gilt Nabelschnurblut als ein potentieller therapeutischer Ansatz für Autoimmunerkrankheiten. Das Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Sicherheit und potenziellen Wirksamkeit einer einmaligen autologen Nabelschnurbluttransfusion bei Kindern mit Typ 1 Diabetes (T1D) im Hinblick auf die Regeneration der Beta Zellen des Pankreas und eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Methodik: Bei 5 Kindern (medianes Alter 3,0 Jahre; IQR: 2,4-3,7) mit neu diagnostiziertem T1D (mediane Diabetesdauer 14 Wochen; IQR: 11,5-45,0) wurde zwischen 02/2009 und 04/2010 eine autologe Nabelschnurbluttransfusion durchgeführt. Weitere 5 Kinder (medianes Alter 10,1 Jahre; IQR: 7,6-10,5) mit neu diagnostiziertem T1D (mediane Diabetesdauer 20 Wochen; IQR: 16,5-41,0) wurden zwischen 09/2008 und 01/2011 in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Bei allen Kindern wurde zum Zeitpunkt der Transfusion bzw. bei Einschluss sowie 6 Monate nach Transfusion bzw. Einschluss in die Studie ein Mixed Meal Tolerance Test durchgeführt und zum Zeitpunkt -20, -10, 0, 15, 30, 60, 90, 120min nach Einnahme einer definierter Menge von Boost (6ml/kg Körpergewicht) Blutproben zur Bestimmung des C-Peptids (ng/ml) abgenommen. Als zusätzliche metabolische Marker wurden der HbA1c% und der tägliche Insulinbedarf (IE/kg Körpergewicht/Tag) bestimmt. Um die Veränderung der metabolischen Parameter innerhalb des Untersuchungszeitraums zu beschreiben, wurde für jeden Studienteilnehmer ein Index berechnet: $(\text{Wert}_{\text{Monat6}} / \text{Wert}_{\text{Monat0}}) - 1$.

Ergebnisse: Keine serious adverse events wurden beobachtet. Bei Kindern der Transfusionsgruppe (TG) und Kontrollgruppe (KG) kam es während des 6 Monate Follow-ups zu einem signifikanten Abfall des medianen stimulierten C-Peptids (TG: 1,07 vs. 0,39, $p=0,04$ und KG: 1,8 vs. 1,1, $p=0,04$) und des medianen AUC (Area under the curve) C-Peptids (TG: 103,8 vs. 39,9; $p=0,04$ und KG: 190,1 vs. 106,5; $p=0,04$). Kinder der KG zeigten im Verlauf der 6 Monate einen Anstieg des medianen HbA1c% (6,6 vs. 7,3, $p=0,04$). Die metabolischen Parameter unterschieden sich nicht zwischen der Transfusionsgruppe und der Kontrollgruppe (medianer Index für nüchtern C-Peptid 0,25 (IQR: -0,7 bis 0) vs. -0,29 (IQR: -0,5 bis 0,3) $p=0,8$; stimuliertes C-Peptid 0,08 (IQR: -0,8 bis 0) vs. -0,3 (IQR: -0,4 bis -0,2) $p=0,9$; AUC C-Peptid -0,1 (IQR: -0,8 - 0) vs. -0,3 (IQR: -0,4 bis -0,2) $p=0,9$; HbA1c% 0,01 (IQR: -0,05 - 0,2) vs. 0,09 (IQR: 0,08-0,1) $p=0,5$; Insulinbedarf 0 (IQR: -0,4 - 0,5) vs. 0,3 (IQR: -0,05 - 1,3) $p=0,2$.

Schlussfolgerung: Die Transfusion von autologem Nabelschnurblut ist sicher, zeigt bislang jedoch noch keinen positiven Effekt auf die Blutzuckerkontrolle. Eine längerfristige Nachbeobachtungszeit sowie die Steigerung der Fallzahl sind erforderlich um eine potentielle positive Wirkung der Transfusion auf die β -Zell-Restfunktion bei Kindern mit T1D 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

Freie Vorträge IV - Diabetologische Pädiatrie

FV-31 - Inzidenztrend des Typ 2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Nordrhein-Westfalen

J. Rosenbauer¹, A. Stahl¹, C. Bächle¹, K. Castillo¹, T. Meissner², R.W. Holl³, G. Giani¹, in Kooperation mit ESPED, DPV-Initiative und Kompetenznetz Diabetes

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Institut für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany, ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Düsseldorf, Germany, ³Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm, Germany

Fragestellung: Auch in Deutschland rückt das Auftreten eines Typ 2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter zunehmend in den Blickpunkt. Ziel der Studie war die Schätzung der Inzidenz des Typ 2-Diabetes im Alter von 5-19 Jahren und deren zeitlichen Trend im Zeitraum 2002-2010 in NRW.

Methodik: Im Studienzeitraum umfasste die Altersgruppe der 5-19-Jährigen im Mittel ca. 2,61 Millionen Kinder und Jugendliche. Neuerkrankungen an einem Typ 2-Diabetes in NRW wurden mit Hilfe von drei Datenquellen erfasst (DDZ-Diabetes-Register): dem prospektiven Klinik-basierten aktiven Surveillance-System ESPED, jährlichen Praxisbefragungen (Pädiater, Internisten, Allgemeinmediziner) und der bundesweiten DPV-Datenbank. Die Erfassungsvollständigkeit wurde mit der Capture-Recapture-Methode geschätzt. Punkt- und Intervallschätzungen (95%-KI) der Inzidenz (pro 100.000 Personenjahre) wurden unter Poissonverteilungsannahme und korrigiert für die Erfassungsvollständigkeit berechnet. Es wurden direkt alters- und geschlechtsstandardisierte Raten geschätzt. Zeittrends wurden mit Poisson-Regressionen analysiert.

Ergebnisse: Im Zeitraum 2002-2010 wurden insgesamt 276 Kinder und Jugendliche (117 Jungen, 159 Mädchen) im Alter von 5-19 Jahren mit neu diagnostiziertem Typ 2-Diabetes erfasst. Die Erfassungsvollständigkeit betrug 91,1% (95%-KI: 85,4; 97,5%). Die durchschnittliche Inzidenz lag bei 1,14 (1,01; 1,27). Die Inzidenz war bei Jungen (0,95; (0,79; 1,11)) niedriger als bei Mädchen (1,33; (1,13; 1,53), $p=0,003$). Die Neuerkrankungsrate hing signifikant vom Alter ab ($p < 0,001$; altersspezifischen Raten: 5-9 J. 0,25 (0,14; 0,36); 10-14 J. 1,28 (1,04; 1,51), 15-19 J. 1,89 (1,61; 2,17)). Über den Beobachtungszeitraum zeigte sich insgesamt kein signifikanter Trend, die jährliche Rate fiel durchschnittlich um 1,6% ((-2,8; 5,9%), $p=0,469$). Weder bei Jungen und Mädchen noch in den drei Altersgruppen veränderte sich die Inzidenz signifikant (jährliche Veränderung: Jungen 0,8% (-5,8; 7,8%), $p=0,826$; Mädchen -3,4% (-8,9; 2,5%), $p=0,251$; 5-9 J.: -15,4% (-29,6; 1,5%), $p=0,072$; 10-14 J.: 4,3% (-2,9; 12,1%), $p=0,249$; 15-19 J.: -3,8% (-9,4; 2,1%), $p=0,198$).

Schlussfolgerungen: Über einen Zeitraum von 9 Jahren konnte keine signifikante Veränderung der Inzidenz des Typ 2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Da die Fallzahlen des pädiatrischen Typ 2-Diabetes sehr gering sind, sollte die Entwicklung der Neuerkrankungsrate über einen längeren Zeitraum verfolgt werden. Nach der aktuellen Inzidenzschätzung erkranken in Deutschland jährlich etwa 128-160 Kinder und Jugendliche im Alter von 5-19 Jahren an einem Typ 2-Diabetes. Nicht diagnostizierte Fälle eines Typ 2-Diabetes wurden aufgrund des Studiendesigns nicht erfasst, daher unterschätzen die Zahlen die Inzidenz des Typ 2-Diabetes in der Gesamtbevölkerung. Die Untererfassung wird jedoch den beobachteten zeitlichen Trend nicht wesentlich beeinflusst haben.

Unterstützt vom Kompetenznetz Diabetes, gefördert vom BMBF (01GI0802, 01GI0859)

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

Freie Vorträge IV - Diabetologische Pädiatrie

FV-32 - Immunization profiles and progression of islet autoimmunity in children at type 1 diabetes risk

R. Chmiel^{1,2}, S. Krause^{1,2}, A. Knopff^{1,2}, C. Matzke^{1,2}, D. Höfelmann^{1,2}, J. Schenkel^{1,2}, A.-G. Ziegler^{1,2}, P. Achenbach^{1,2}

¹Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Neuherberg, Germany, ²Forschergruppe Diabetes e.V., Neuherberg, Germany

Aim: To determine islet autoantibody profiles at time of seroconversion and track changes in antibody profiles on follow-up (1-2 years after seroconversion) with respect to age at first antibody appearance, genetic predisposition and rate of progression to type 1 diabetes (T1D).

Methods: Islet autoantibodies (IAA, GADA, IA-2A, IA-2βA, ZnT8A) were measured in follow-up serum samples of 142 confirmed autoantibody-positive children from the BABYDIAB study (median follow-up from birth 11.7 years). Antibody binding to epitope regions on GAD65 (NH2, MID, COOH) and IA-2 (JM, PTP), polymorphic variants of ZnT8 (R325, W325), and affinity of IAA, GADA and IA-2A was determined. Children were genotyped at HLA-DR/DQ genes.

Results: Sixty-two (44%) children developed autoantibodies before age 4 years (EARLY immunization), and 80 (56%) thereafter (LATE immunization) (median autoantibody-positive follow-up 7.3 and 5.4 years; $P=0.1$). At seroconversion, 27 (44%) of the EARLY children had already developed multiple autoantibodies (vs. 17 [21%] LATE children; $P=0.006$), IAA was the most frequent EARLY antibody (87% vs. 49% in LATE group; $P<0.0001$), and GADA the most frequent LATE antibody (59% vs. 48% in EARLY group; $P=0.2$). Within 2 years from seroconversion, another 14 EARLY children (total 66%) progressed to multiple autoantibodies (vs. another 5 LATE children [total 28%]; $P<0.0001$), and the prevalence of IA-2A and ZnT8A in the EARLY group increased to 48% and 55%, respectively (vs. 13% and 25% in LATE group; $P<0.001$ for both antibodies). EARLY children also developed higher titers of IAA ($P=0.0002$) and GADA ($P=0.01$) compared to LATE children. In both groups, progression to multiple autoantibodies was associated with antibodies of high affinity (≥ 109 L/mol) and presence of HLA DR4, DQ8, DR4-DQ8, or DR3/DR4-DQ8 (all $P<0.0001$ vs. single antibodies). In contrast, the majority of single autoantibodies was of low affinity (< 109 L/mol) and/or transient, and had relatively low antibody titer. Furthermore, 27% of single GADA showed restricted binding against NH2-terminal GAD epitopes ($P<0.0001$), and 21 (34%) single antibody-positive children carried protective HLA alleles (vs. 3 [4%] multiple antibody-positive children; $P<0.0001$). T1D developed in 36 (58%) EARLY and 8 (10%) LATE children ($P<0.0001$). There was no difference in the progression rate from multiple autoantibodies to T1D between both groups.

Conclusions: Children who progress in islet autoimmunity and eventually develop T1D show similar antibody characteristics regardless of EARLY or LATE immunization. Likewise, non-progression is associated with characteristics that are similar in both groups. However, the frequency of predictive antibody characteristics differs between EARLY and LATE children, and corresponds to the frequency of predisposing or protective HLA genotypes.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-33 - Nächtliche Blutzuckerkontrolle mit einem Closed Loop-System: Ergebnis der internationalen Dream2-Studie

T. Biester¹, S. Bläsing¹, K. Remus¹, E. Sadeghian¹, O. Kordonouri¹, T. Danne¹

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

Einführung: Die Anzahl der Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM) die eine Insulinpumpentherapie (CSII) verwenden, steigt kontinuierlich, ebenso die Nutzung von subcutanen Glucosesensormeßsystemen (CGMS). Die vollautomatische Anpassung der Insulintherapie an aktuelle Blutzuckerwerte, gemessen mit CGMS, das Closed Loop-System (CL), ist bisher nicht etabliert.

Aufbau: In drei Ländern (Deutschland, Slovenien, Israel) wurde bei jeweils 4 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen eine Nacht die Insulintherapie mit dem CL, ebenso jeweils eine Nacht mit CSII und CGMS (cross-over). Ein Computersystem übernahm hierbei nach der standardisierten Abendmahlzeit vollautomatisch die Steuerung einer kommerziellen Insulinpumpe (Paradigm VEO) über eine Funkverbindung: sowohl die automatische Anpassung der Basalrate als auch eine Bolusabgabe waren möglich. Grundlage für die Therapie war die Vorausberechnung der Blutzuckerwerte nach einem System mit über 300 Regeln. Der Algorithmus der MDLAP-Software funktioniert nach dem sog. "fuzzy logic"-Prinzip, und lässt eine mathematische Unschärfe zu. Für jeden Patienten wurden aufgezeichnete Therapiedaten von mindestens 4 Tagen (Blutzucker-, Pumpen- und Sensorprotokoll) als Grundlage für die Erstellung eines individuellen Profils verwendet. Die Überwachung der Patienten erfolgte am Closed Loop-Computer im Nebenraum.

Ergebnis: Alle Patienten waren erfahren in der Insulinpumpentherapie, die niedrigste Therapiedauer betrug 3 Jahre. Charakteristika im Mittelwert: Kinder Alter 12,1 Jahre, HbA1c 8,0%, Diabetesdauer 6,9 Jahre, tägl. Insulindosis 0,67 U/kg, CSII-Dauer 4,1 Jahre; Jugendliche 16,4 Jahre, 8,4%, 0,78 U/kg, Diabetesdauer 4,8 Jahre, CSII-Dauer 3,9 Jahre; Erwachsene 42,8 Jahre, 7,9%, 0,6 U/kg, Diabetesdauer 29,0 Jahre, CSII-Dauer 8,5 Jahre.

Bei allen Patienten konnten jeweils beide Studienächte ohne Intervention des medizinischen Teams durchgeführt werden (ausgenommen vom System empfohlenen Kohlenhydrat-Gaben): es kam weder zu schweren Hyper- oder Hypoglykämien. Im Vergleich zeigt sich die CL-Nacht deutlich gemindert im Blutzuckerlauf: in der Zeit von 23.00 h bis 7.00 h lag der Anteil der Zeit über 180 mg/dl im CSII bei 38 ± 11 % (MW+SD), unter CL 6 ± 4 %, $p=0,008$; im Bereich von 70-180 mg/dl lag der Zeitanteil im Blutzuckerzielbereich unter CSII bei 15 ± 6 %, CL 41 ± 8 %, $p=0,025$.

Conclusio: Die Anwendung des Closed Loop-Systems mit der MDLAP-Software ist sicher, es traten keine extremen Stoffwechsellagen auf, die glykämische Stoffwechsellage zeigte sich im Therapiezeitraum unter CL deutlich gebessert. Um den Patienten in Zukunft dieses als Therapiemittel anbieten zu können sind Studien vor allem in Alltagssituationen, d.h. zu Hause nötig.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-34 - Closed-Loop-Kontrolle während der Nacht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

S. Pleus¹, C. Haug¹, S. Weiner², C. Patte³, G. Freckmann¹

¹Institut für Diabetes-Technologie GmbH, Ulm, Germany, ²Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, United States,

³Roche Diabetes Care AG, Burgdorf, Switzerland

Fragestellung: In dieser Untersuchung wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 während mehrerer Nächte eine Algorithmus-gesteuerte Insulintherapie durchgeführt.

Methodik: Bei 23 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde bei drei Aufenthalten in unserem Institut jeweils für zwei Nächte eine Algorithmus-gesteuerte Therapie durchgeführt. Dadurch konnten insgesamt Daten für 138 Nächte erhoben werden. Zwischen Mitternacht und 6 Uhr schlug der empirische Algorithmus basierend auf stündlichen Blutglucose-Messungen alle 10 Minuten Insulindosierungen vor, die nach Bestätigung durch medizinisches Personal abgegeben wurden. Am Abend vor der jeweils ersten Nacht eines Aufenthaltes befolgten die Probanden ihre üblichen Therapieregeln. Am jeweils zweiten Abend erfolgte von 16:00 Uhr bis Mitternacht die Therapiesteuerung über den Algorithmus, basierend auf kontinuierlich mittels der Mikrodialysetechnik gemessenen Gewebeglucosewerten (SCGM1, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Der Algorithmus war auf einen Glucosezielwert von 120 mg/dl mit einem Zielbereich von 90 - 150 mg/dl eingestellt. Ausgewertet wurden die Blutglucose-Messwerte zwischen 1 Uhr und 6 Uhr.

Ergebnisse: Unter der Algorithmus-gesteuerten Therapie erhöhte sich die Anzahl der im Zielbereich liegenden Blutglucose-Messwerte signifikant von 52,9 % (219 von 414 Messwerten) in den jeweils ersten Nächten auf 72,2 % (299 von 414 Messwerten) in den jeweils zweiten Nächten ($p < 0,001$). Die Häufigkeit von Hypoglykämie-Interventionen, die bei Glucosekonzentrationen < 50 mg/dl oder Symptomen erfolgten, sank von 14 Interventionen in den ersten Nächten auf 1 Intervention in den zweiten Nächten signifikant ab ($p < 0,001$). Die mittlere Blutglucosekonzentration erhöhte sich signifikant von den jeweils ersten Nächten ($102,2 \pm 32,7$ mg/dl) auf die jeweils zweiten Nächte ($110,5 \pm 27,3$ mg/dl, $p < 0,05$).

Schlussfolgerungen: Durch die Algorithmus-gesteuerte Insulintherapie konnten in der Nacht die Glucosekonzentrationen zum überwiegenden Teil im Zielbereich gehalten werden. Der höhere Anteil von Glucosewerten im Zielbereich sowie die deutlich geringere Hypoglykämiehäufigkeit in den jeweils zweiten Nächten ist wahrscheinlich durch die hier bereits am Nachmittag begonnene, auf Gewebeglucosewerten basierende Algorithmus-Kontrolle. Somit scheint eine adäquate Vorlaufzeit die Stoffwechselkontrolle deutlich zu verbessern.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-35 - Langfristige Therapieergebnisse von ICT und CSII bei Kleinkindern mit Typ-1 Diabetes

B. Söylen¹, W. von Schütz², T. Danne², O. Kordonour²

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, ²Auf der Bult Zentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany

Fragestellung: Die jährliche Inzidenz des Typ 1 Diabetes (T1D) nimmt insbesondere bei Patienten in der Altersgruppe unter 5 Jahren mit 5-7% kontinuierlich zu. Seit mehr als zehn Jahren wird auch in dieser Patientengruppe die Pumpentherapie (kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion, CSII) eingesetzt, um eine Reduktion schmerzhafter Einstiche und eine Erhöhung der Flexibilität im Alltag für Patienten und Eltern zu erreichen. In dieser retrospektiven Untersuchung wird der langjährige Diabetesverlauf bei Kleinkindern mit Manifestation vor dem 5. Lebensjahr anhand des HbA1c- Verlaufs sowie der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien evaluiert. Hierbei werden die Therapieergebnisse unter der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) vs. CSII untersucht.

Patienten und Methodik: In einer Längsschnittstudie eines Diabeteszentrums wurden retrospektiv alle Patienten mit Manifestation eines T1D im Alter von 6 Monaten bis zum 4. Lebensjahr im Zeitraum von 1990 bis 2009 analysiert. Für die Auswertung wurden die jährlichen Mittelwerte der HbA1c-Messungen während der 6-8 wöchigen ambulanten klinischen Visiten sowie die Rate der schweren Hypoglykämieereignisse pro 100 Patientenjahre verwendet.

Ergebnisse: 132 Patienten im Kleinkindalter (65 Jungen, 67 Mädchen) mit T1D wurden in die Untersuchung aufgenommen. Das Alter bei T1D-Manifestation betrug 2.5 ± 0.9 Jahre. Bei 95 Patienten betrug der Untersuchungszeitraum fünf Jahre, bei 13 Patienten vier Jahre und bei 24 Patienten weniger als 4 Jahre. 62 Patienten wurden mit ICT behandelt, bei 70 Patienten wurde eine CSII im ersten Diabetesjahr eingesetzt. Das Alter bei Manifestation ($P=0.132$) und die Geschlechtsverteilung ($P=0.727$) unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit ICT oder CSII. Während der ersten fünf Diabetesjahre war der HbA1c-Verlauf vergleichbar in beiden Gruppen; ICT vs. CSII:

1. Jahr: $7.07 \pm 0.74\%$ vs. $7.25 \pm 0.75\%$ ($P=0.188$),
2. Jahr: $7.04 \pm 0.65\%$ vs. $7.25 \pm 0.68\%$ ($P=0.079$),
3. Jahr: $7.15 \pm 0.65\%$ vs. $7.24 \pm 0.60\%$ ($P=0.438$),
4. Jahr: $7.24 \pm 0.59\%$ vs. $7.21 \pm 0.52\%$ ($P=0.770$),
5. Jahr: $7.32 \pm 0.55\%$ vs. $7.39 \pm 0.65\%$ ($P=0.569$).

Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien lag bei 10.7 bzw. 8.9 pro 100 Patientenjahre bei Kleinkindern mit ICT bzw. CSII ($P=0.551$).

Schlussfolgerung: In dieser für ein einzelnes Diabeteszentrum repräsentativen Längsschnittuntersuchung von Kindern mit T1D-Manifestation im Kleinkindalter wurden in den ersten fünf Behandlungsjahren mit ICT als auch mit CSII vergleichbare Ergebnisse erreicht, sowohl hinsichtlich der guten Stoffwechsellage als auch der niedrigen Hypoglykämierate. Eine mögliche Erklärung ist die hohe Betreuungsintensität in dieser Klinik.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-36 - Einfluss der Fähigkeiten zur Kohlenhydratschätzung und Bolusberechnung auf die glykämische Kontrolle bei Diabetespatienten mit ICT und CSII

A. Reimer¹, D. Ehrmann², B. Kulzer², N. Hermanns², I. Amann-Zalán³, J. Weissmann³, T. Haak²

¹Diabetes Zentrum Mergentheim, FIDAM, Bad Mergentheim, Germany, ²Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany, ³Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Medical Affairs, Mannheim, Germany

Ziele: Für eine erfolgreiche Durchführung einer intensivierten Insulintherapie bei Typ 1 Diabetes bedarf es der korrekten Einschätzung der KE/BE-Menge und der richtigen Berechnung der Bolusinsulindosis unter Berücksichtigung des Blutzucker Ausgangswertes, individueller KE/BE Faktoren und Korrekturregeln. In dieser Studie wird der Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle einerseits und der Fähigkeit zur KE/BE Schätzung und zur richtigen Kalkulation der Bolusinsulindosis andererseits untersucht.

Methoden: Die Fähigkeit zur Boluskalkulation (10 Items) und zur KE/BE-Schätzung (22 Items) wurde mittels eines Fragebogens überprüft. Die Assoziationen der glykämischen Kontrolle zur Fähigkeit der Boluskalkulation und zum KE/BE-Schätzen wurden sowohl univariat als auch multivariat getestet.

Ergebnisse: An dieser Studie nahmen 180 Typ 1 Diabetespatienten teil (Alter $42 \pm 14,4$ J., Diabetesdauer $15,9 \pm 12,2$ J., 48,2% männlich, 11,8 Schuljahre, 24,5% mit CSII Therapie, HbA1c-Wert $8,4 \pm 1,6\%$). Univariat korrelierte der HbA1c-Wert jeweils signifikant ($p < 0,05$) mit der Fähigkeit zur Boluskalkulation ($r = -0,228$), dem Alter ($r = -0,198$) und der Diabetesdauer ($r = -0,237$). Die univariaten Korrelationen zwischen dem HbA1c-Wert und der Fähigkeit zur KE/BE-Schätzung ($r = -0,125$), der Schulbildung ($r = -0,08$) und dem Geschlecht ($r = -0,001$) waren hingegen nicht signifikant. In einer schrittweisen multivariaten Regressionsanalyse prädizierte die Fähigkeit zur Boluskalkulation den HbA1c-Wert signifikant ($\beta = -0,21$; $p = 0,006$), während die Fähigkeit zum KE/BE-Schätzen keine signifikante Assoziation zur glykämischen Kontrolle ($\beta = -0,065$; $p = 0,389$) aufwies ($R^2 = 0,056$; $p = 0,005$). In einem zweiten Schritt wurde das Modell für demographische Variablen (Alter, Geschlecht und Schulbildung) adjustiert ($R^2 = 0,114$; $p = 0,001$), in einem dritten Schritt auch für krankheitsbezogene Variablen (CSII-Therapie und Diabetesdauer) angepasst ($R^2 = 0,145$; $p = 0,000$). Auch unter Kontrolle der demographischen und krankheitsbezogenen Variablen blieb die signifikante Assoziation zwischen dem HbA1c-Wert und der Fähigkeit zur Boluskalkulation bestehen ($\beta = -0,229$; $p = 0,005$). Die Fähigkeit zur KE/BE-Schätzung war auch multivariat kein signifikanter Prädiktor ($\beta = -0,078$; $p = 0,301$). Außerdem erwiesen sich das Alter ($\beta = -0,184$; $p = 0,017$) und die Diabetesdauer ($\beta = -0,16$; $p = 0,04$) als zusätzliche signifikante Prädiktoren.

Schlussfolgerung: Auch nach Adjustierung des multivariaten Modells für demographische Variablen und Therapiefaktoren war die Fähigkeit zur Boluskalkulation für das Erreichen einer guten glykämischen Kontrolle bei Typ 1 Diabetikern bedeutsamer als die Fähigkeit zur richtigen KE/BE-Schätzung. Diabetesschulungsprogramme für Typ 1 Diabetiker sollten daher einen Schwerpunkt auf das Erlernen und die richtige Einübung der Bolusinsulindosis-anpassung legen. Neuere Technologien wie die automatisierte Boluskalkulation könnten hier eine Verbesserung der Versorgung bieten.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-37 - Pilotstudie zum Einsatz eines computeranimierten elektronischen Patienteninformationsprogramms bei Typ-2-Diabetes mellitus

G. Ruile¹, T. Siegmund², N. Haller³, R. Schiel^{4,5}

¹medutain GmbH, München, Germany, ²Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München, Germany, ³Dres. Biekarck, Heinz, Essler, Mering, Germany, ⁴Mathias Hochschule, University of Applied Sciences, Rheine, Germany, ⁵MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf GmbH, Ostseebad Heringsdorf, Germany

Fragestellung: Ein Ziel in der Diabetestherapie ist die Förderung der Selbstmanagementfähigkeiten der Patienten. Hier sind strukturierte Behandlungs- und Schulungsprogramme (SBSP) obligate Voraussetzung. Als Ergänzung zu SBSP können telemedizinische Tools zur Unterstützung eingesetzt werden. In dieser Pilotstudie wird untersucht, ob ein elektronisches Patienteninformationsprogramm (ePI) von Patienten mit Diabetes Typ-2 akzeptiert wird und deren Wissen und Motivation perpetuieren und steigern kann.

Methodik: 16 Patienten mit Typ-2-Diabetes (Alter 53,7±17,0, Diabetesdauer 7,1±6,5 Jahre, Gewicht 97,9±17,8 kg, HbA1c 7,5±2,1%, 56% Insulintherapie) wurden zufällig im Klinikum München-Bogenhausen ausgewählt und nahmen am ePI teil. Das diabetesbezogene Wissen wurde vorher und nachher mit standardisierten Multiple-Choice-Fragen analysiert (quantitative Analyse). Zur qualitativen Analyse erhielten die Patienten 2 standardisierte Fragebögen: 1. Einen Bogen zur Programmbewertung (wahrgenommene Qualität, Informationsvermittlung, Anwenderfreundlichkeit; 12 Items, 6-Punkte Likert-Skala). 2. Einen Bogen (kategorial, 3 Antwortmöglichkeiten) zur Beurteilung der Akzeptanz des ePI. (Reliabilität der Fragebögen: Cronbach's $\alpha=0,76$).

Ergebnisse: Quantitative Analyse: Durch das ePI wurde das diabetesbezogene Wissen von 11,8±2,2 auf 17,7±1,9 Punkte ($p=0,002$) gesteigert. Es zeigten sich folgende Verbesserungen (vorher vs nachher): Grundlagen des Diabetes (1,4±0,6 vs 1,8±0,4 Punkte, $p=0,029$), Pathophysiologie (4,0±1,0 vs 5,1±1,0 Punkte, $p<0,005$), Kohlenhydratstoffwechsel (2,4±0,5 vs 2,8±0,4 Punkte, $p=0,009$), Folgekrankheiten (1,9±1,2 vs 2,9±0,3 Punkte, $p=0,005$) und Therapie (2,3±0,7 vs 2,7±0,6 Punkte, $p=0,054$). Qualitative Analyse: Die Programmbewertung durch den Patienten ergab im Durchschnitt 1,4 Punkte („sehr gut“) (MW [Median, Range]: Kurs insgesamt 1,4 [1,0, 1,0-2,0], Qualität des ePI 1,6 [2,0, 1,0-3,0], Anwenderfreundlichkeit 1,2 [1,0, 1,0-2,0], Verständlichkeit 1,3 [1,0, 1,0-2,0], Texte 1,4 [1,0-2,0], Lesbarkeit 1,4 [1,0-3,0], Stimme 1,4 [1,0-2,0], akustische Verständlichkeit 1,2 [1,0-2,0], Seriosität 1,2 [1,0-2,0], Qualität der medizinischen Information 1,5 [1,0-3,0], grafische Illustration 1,4 [1,0-2,0], dargestellte Personen 1,4 [1,0-2,0]). Beurteilung der Akzeptanz des ePI: Tempo und Schwierigkeitsgrad der Informationsvermittlung beurteilten 100% als „angemessen“, alle (100%) berichteten, sich in Zukunft vorstellen zu können, derartige Programme zu absolvieren, 69% gaben an, das ePI habe sie motiviert, „sich mehr um den Diabetes zu kümmern“, alle Patienten wünschten sich, dass ihr Arzt/Klinik/Krankenkasse solche Programme anböte. Nur 25% wären nicht bereit, dies privat zu bezahlen.

Schlussfolgerungen: Das ePI für Typ-2-Diabetes wird in hohem Masse akzeptiert, sehr positiv beurteilt und ist mit einem Zuwachs an diabetesbezogenem Wissen und Therapiemotivation verbunden. Die Integration in bestehende Therapieangebote kann deren Effektivität und Effizienz steigern.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-38 - Systemgenauigkeitsbewertung dreier Blutglucosemesssysteme nach DIN EN ISO 15197

M. Link¹, G. Freckmann¹, A. Baumstark¹, S. Pleus¹, E. Zschornack¹, C. Haug¹

¹Institut für Diabetes-Technologie GmbH, Ulm, Germany

Fragestellung: In dieser Studie sollte überprüft werden, ob Systeme zur Blutglucoseselbstmessung die Systemgenauigkeitsanforderungen der Norm DIN EN ISO 15197 erfüllen, deren Einhaltung für eine CE-Kennzeichnung erforderlich ist. Mindestens 95 % der Messergebnisse müssen für Glucosekonzentrationen kleiner als 75 mg/dl innerhalb ± 15 mg/dl der mit einem Referenzverfahren bestimmten Konzentration liegen bzw. für Konzentrationen größer oder gleich 75 mg/dl innerhalb von ± 20 %. Zudem wurde eine Clarke-Error-Grid-Analyse durchgeführt. Hierbei werden die Messergebnisse abhängig von der klinischen Relevanz ihrer Abweichung in Bereiche eingeteilt.

Methodik: Drei CE-gekennzeichnete Blutglucosemesssysteme (Accu-Chek® Aviva, Accu-Chek® Mobile und Accu-Chek® Performa; Roche Diagnostics GmbH) wurden auf ihre Systemgenauigkeit untersucht. Dabei wurden mit je zwei Geräten jedes Systems Blutglucosemessungen an 100 Kapillarvollblutproben durchgeführt. Die Referenzglucosemessungen erfolgten mit der Hexokinase-Methode (Cobas® 6000, Roche Diagnostics GmbH), dem vom Hersteller gewählten Messverfahren.

Ergebnisse: Die mit dem Referenzverfahren bestimmten Glucosekonzentrationen der Blutproben lagen zwischen 20 mg/dl und 600 mg/dl. Die in der Norm DIN EN ISO 15197 vorgegebenen Systemgenauigkeitskriterien wurden von allen Systemen erfüllt (Accu-Chek® Aviva: 100 %, Accu-Chek® Mobile: 99,5 %, Accu-Chek® Performa: 99 %). Im Clarke Error Grid liegen alle Messergebnisse der drei Systeme in den Regionen A und B, und sind damit klinisch genau oder akzeptabel (Accu-Chek® Aviva: 100 % in A, Accu-Chek® Mobile: 99,5 % in A und 0,5 % in B, Accu-Chek® Performa: 99 % in A und 1 % in B).

Schlussfolgerungen: Alle drei Systeme erfüllen die Systemgenauigkeitskriterien, die in der Norm DIN EN ISO 15197 gefordert werden. Aufgrund der zentralen Bedeutung der Blutglucose-Selbstmessung für die Überwachung und Anpassung der insulinbasierten Diabetestherapie, sind möglichst exakte Glucosemessungen unerlässlich.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-39 - Messgenauigkeit von Blutzuckermessgeräten nach bisheriger und geplanter (verschärfter) ISO-Norm

C. Hasslacher¹, F. Kulozik¹, I. Platten¹

¹Diabetesinstitut Heidelberg, Heidelberg, Germany

Einleitung: Die Messgenauigkeit von Blutzuckergeräten zur Selbstkontrolle (BG-SK) wird in der Regel unter optimierten Bedingungen im Labor entsprechend ISO-Norm untersucht. Nach DIN EN ISO 15197 soll die Abweichung bei BZ-werten < 75 mg/dl nicht größer als 15 mg/dl, bei BZ-werten > 75 mg/dl nicht mehr als 20 % betragen. Nach der geplanten neuen Version soll die Abweichung bei BZ < 100 mg/dl nicht mehr als 15 mg/dl, bei BZ > 100 mg/dl nicht mehr als 15 % betragen. Wir untersuchten 19 handelsübliche Geräte in einem Messreihen - Setting.

Methodik: Bei Pat. mit Diab. wurde durch Gabe von Kohlenhydraten bzw. Insulin BZ-schwankungen zwischen 60 und 300 mg/dl induziert. Der BZ wurde in 10-minütigen Abständen von einer Study Nurse mit einem BG-SK im Kapillarblut gemessen, gleichzeitig wurde aus dem gleichen Tropfen 10 µL Vollblut zur BZ-Messung im Labor abgenommen. Folgende BG-SK wurden untersucht:

AccuChek® Compact, AccuChek® Aviva Nano (Roche), BG Star®(Sanofi Aventis), Breeze®, Contour® Plasma, Contour® USB (Bayer), Fine Touch® (Terumo), Freestyle Lite® (Abbott), GL 40® (Beurer Medical), Glucomen LX® (Menarini), GlucoSmart® Swing (MSP Bodmann), mylife® Pura® (Ypsomed), Omnitest®3 (Braun), One Touch® Ultra®, One Touch® Verio®, One Touch® Vita® (LifeScan), smartLAB® mini®, smartLAB® sprint (HMM), Wellion Calla® (MedTrust).

Die BZ-Messung im Labor erfolgte mit dem Hitado Super GL mittels der Glucose Oxydase Methode. Die anfallenden Blutzuckerpaare wurden entsprechend ISO-Norm nach der vorliegenden Fassung u. der geplanten verschärften Form untersucht.

Ergebnisse: Die ISO Norm 15197 wurde von 18 der 19 BG-SK (94,7%) erfüllt. Legt man die neuen Bedingungen zugrunde, erreichten nur 7/19 Geräten (36,8%) diese Norm. Bei Analyse der Werte im Hypo-bereich wiesen bei BZ-spiegeln < 75 mg/dl rund Zweidrittel der Geräte eine gute Messgenauigkeit (>95% der Werte mit einer Abweichung < 15 mg/dl), bei BZ-spiegeln < 100 mg/dl war dies jedoch nur noch bei einem Drittel festzustellen.

Zusammenfassung: In unserem Setting erfüllten fast alle Geräte (94,7%) die noch bestehende ISO-Norm 15197. Bei Zugrundelegung der geplanten Neufassung der ISO Norm würden nur ein Drittel der heutigen BG-SK die Kriterien erfüllen. Größere Ungenauigkeiten bestehen vor allem bei BZ-werten im Hypo- Bereich.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-40 - Die neue Teststreifenchemie von Accu-Chek Aviva Blutzuckerteststreifen ermöglicht stabile und zuverlässige Messergebnisse unter verschiedenen Bedingungen

N. Weis¹, J. Fuller², J. Weissmann¹, K. Roberts², R. Stegemoller³, R. Bernstein⁴

¹Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Germany, ²Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, United States, ³Family Practice, Indianapolis, United States, ⁴Diabetes Practice, Santa Fe, United States

Fragestellung: Um die Leistungscharakteristik der Blutzuckerteststreifen unter verschiedenen Bedingungen zu verbessern, wurde die Teststreifenchemie für die Plattform Accu-Chek Aviva mit einer Mutante des Enzyms Quinoprotein Glukose Dehydrogenase weiterentwickelt. Zur Überprüfung von Präzision und Richtigkeit der neuen Teststreifenchemie wurden zwei Studien aufgesetzt. Ergänzend sollte die Stabilität der Messung bei Anwesenheit von Substanzen mit potentiellm Störeinfluss untersucht werden.

Methoden: Die Richtigkeit des Blutzuckermesssystems wurde mit Kapillarblut in Verbindung mit drei verschiedenen Teststreifenchargen überprüft. Verglichen wurden die Ergebnisse mit Vollblutreferenzwerten (Methode Glukose-Hexokinase Hitachi 917, Roche Diagnostics, Schweiz), die mathematisch in plasmabezogene Blutzuckerwerte umgerechnet wurden. Die Präzision wurde mit Kontroll-Lösungen und aufgestocktem Venenblut mit verschiedenen Glukosekonzentrationen überprüft und entweder als Standardabweichung (bei Glukosekonzentrationen < 100mg/dL) oder Variationskoeffizient (bei Glukosekonzentrationen > 100 mg/dL) angegeben. Zur Ermittlung der Systemstabilität wurde die Messgenauigkeit bei verschiedenen Glukosekonzentrationen (niedrig 40 mg/dL - mittel 120 mg/dL - hoch 450 mg/dL) für über 190 Substanzen mit potentiellm Störeinfluss unter Anwendung der Leitlinien des Clinical Lab Standard Institute (CLSI) untersucht.

Ergebnisse: Blutzuckerwerte von 209 Studienteilnehmern wurden untersucht. Die Blutzuckerkonzentrationen der Kapillarblutproben (Vollblut) reichten von 62 bis 452 mg/dL; der Hämatokritbereich lag bei 35-63%. Die Blutzuckerwerte lagen innerhalb von ± 15 mg/dL (bei Blutzuckerkonzentrationen < 100 mg/dL; 100%) oder $\pm 15\%$ (bei Blutzuckerkonzentrationen ≥ 100 mg/dL; 96,2%), wobei diese Grenzwerte strenger sind als die Vorgaben aus der aktuellen EN ISO 15197:2003. Die lineare Regressionsanalyse zeigte eine enge Korrelation zwischen Fingerbeere und Referenz ($r=0,984$). Die Präzision lag innerhalb des vorgegebenen Bereichs von SD 5mg/dL (< 100 mg/dL) oder VK 5 % (≥ 100 mg/dL). Auch bei Anwesenheit von Substanzen mit potentiellm Störeinfluss lieferte das Accu-Chek Aviva Blutzuckermesssystem genaue Blutzuckermessergebnisse.

Schlussfolgerung: Die neue Accu-Chek Aviva Teststreifengeneration zeigte sowohl bei der Untersuchung von Richtigkeit und Präzision als auch bei Anwesenheit von Substanzen mit potentiellm Störeinfluss auf die Blutzuckermessung sehr gute Leistungsdaten.

Schlüsselworte: Neue Teststreifenchemie, Präzision, Richtigkeit, Substanzen mit potentiellm Störeinfluss auf die Blutzuckermessung.

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

Freie Vorträge V - Neue Technologien in der Diabetologie

FV-41 - Hämatokritinterferenz ist ein häufiges Phänomen bei vielen Blutzuckermessgeräten

S. Ramljak¹, J.-P. Lock², P.B. Musholt¹, C. Schipper¹, T. Forst¹, A. Pfützner¹

¹IKFE - Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz, Germany, ²University of Massachusetts, Worcester, United States

Hohe Hämatokritwerte können bei Blutzuckermessgeräten zu falsch niedrigen Messergebnissen führen, während ein niedriger Hämatokrit überhöhte Werte zur Folge haben kann. Ziel dieser Laboruntersuchung war es, die Stabilität zahlreicher in den USA und Europa kommerziell erhältlicher Blutzuckermessgeräte zu untersuchen.

Frisch gewonnene venöse heparinisierte Blutproben wurden im Labor sofort so weiter verarbeitet, dass sie anschließend drei verschiedene Blutzuckerbereiche (50-90 mg/dL, 120-180 mg/dL, and 280-350 mg/dL) und fünf verschiedene Hämatokritkonzentrationen (25%, 35%, 45%, 55%, and 65%) aufwiesen. Nach Einstellung eines physiologischen Sauerstoffpartialdrucks wurde jede Probe jeweils achtmal mit den folgenden Blutzuckermessgeräten gemessen: NovaMax Link & NovaMax+ (NovaBiomedical), AccuChek Aviva, Nano & Active (Roche Diagnostics), BGStar (Sanofi), Contour & Breeze (Bayer), OneTouch Ultra2 & Verio2 (Lifescan), Freestyle Freedom Lite, Precision Xtra & Optium Xceed (Abott Medisense), GlucoMen LX+ GlucoFix Mio+ (Menarino), OnCall+. OnCall Platinum (ACON Laboratories), GlucoLab (HomeMed), GlucoDr (SMSK) und TaiDoc for (TaiDoc). Als Referenzmethode wurde der YSI Analyzer (GLukoseoxidasemethode) verwendet. Eine Stabilität gegenüber Hämatokriteinflüssen wurde postuliert, wenn die Summe der höchsten beobachteten prozentualen Abweichungen nach oben und unten addiert (Hämatokrit-Interferenzfaktor, HIF) einen Betrag < 10 % ergaben.

Sieben der untersuchten Geräte zeigten sich gegenüber Hämatokritschwankungen stabil: BG*Star (HIF: 3%), Verio2 (3%), NovaMax+ (4%), GlucoFix Mio+ (4%), GlucoMen LX+ (5%), NovaMax Link (7%) und AccuChek active (7%). Alle anderen Geräte zeigten eine mehr oder weniger große Anfälligkeit gegenüber dem Störfaktor: z.B. FreeStyle Freedom lite (11%), Platinum (12%), aber auch: OnCall+ (68%), GlucoLab (51%), TaiDoc (39%), Breeze (38%).

Nach aktuellen Untersuchungen treten Variationen des Hämatokrits deutlich häufiger in der Bevölkerung auf als erwartet. Unsere Ergebnisse weisen daraufhin, dass einige Blutzuckermessgeräte, die gegenüber dieser Störgröße stabil, sind einen Sicherheitsvorteil im praktischen Routineeinsatz haben könnten.

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

Freie Vorträge VI - Klinische Diabetologie

FV-42 - Klinische Wirksamkeit von DPP-4-Hemmern und GLP-1-Analoga bei 907 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in diabetologischen Schwerpunktpraxen

D. Weber¹, G. Faber-Heinemann¹, G. Hess¹, E. Hess¹, M. Kaltheuner¹, D. Krakow¹, M. Lederle¹, M. Molinski¹, H.-M. Reuter¹, N. Scheper¹, M. Simonsohn¹, L. Heinemann¹

¹winDiab, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: In Diabetes-Schwerpunktpraxen (DSPen) wird regelmäßig bei Patienten mit Typ 2-Diabetes eine Therapie mit einem DPP-4-Hemmer oder einem GLP-1-Analagon initiiert. Im Rahmen einer einjährigen Evaluierung wurde ermittelt, welche Patienten mit solchen Medikamenten behandelt werden, wie der Erfolg dabei ist, welche Patienten auf der Therapie blieben und welche wieder auf eine andere Therapie umgestellt wurden.

Methodik: In 38 DSPen wurden Angaben zu allen Patienten mit Typ 2-Diabetes erfasst, bei denen zwischen April und September 2010 eine antidiabetische Therapie mit einem DPP-4-Hemmer (DPP-4) oder einem GLP-1-Analagon (GLP-1) begonnen wurde. Nach jeweils 3, 6 und 12 Monaten wurden diese Patienten nachuntersucht (auch wenn die Therapie mit einem DPP-4 oder GLP-1 vorher beendet wurde).

Ergebnisse: In die Evaluierung wurden insgesamt 907 Patienten aufgenommen, davon wurden 437 mit einem DPP-4-Hemmer (Sitagliptin (327; 36%, bezogen auf alle Patienten), Vildagliptin (76; 8%), Saxagliptin (34; 4%)) und 470 mit einem GLP-1 (Liraglutid (402; 44%), Exenatid (68; 8%)) behandelt. Nach 12 Monaten wurden noch 223 (51%, bezogen auf die Ausgangsgruppengröße) bzw. 262 (56%) der Patienten mit der jeweiligen Therapie behandelt, bei den anderen Patienten wurde die Therapie entweder abgebrochen (105, 24% vs. 142, 30%) oder sie kamen nicht zu den Nachuntersuchungen (109, 24% vs. 66, 14%). Die wesentlichen Gründe für einen Abbruch waren: Keine Wirksamkeit (60, 57% vs. 112, 79%), Unverträglichkeit (23, 23% vs. 26; 18%) oder Wunsch des Patienten (27, 26% vs. 17, 12%). Der BMI der Patienten die nach 12 Monaten noch mit DPP-4 behandelt wurden, sank um 0,6 kg/m² von 33,5 auf 32,9 kg/m² ab; bei GLP-1 sank der BMI um 2,0 kg/m² von 40,0 auf 38,0 kg/m² ab ($p < 0,001$). Der HbA1c sank bei den DPP-4-Gruppe um 0,9% von 8,3% auf 7,4%, bei den GLP-1 ohne vorherige Insulintherapie um 1,3% von 8,6% auf 7,3% und bei den GLP-1 mit vorheriger Insulintherapie um 0,1% von 8,1% auf 8,0% ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Ein erheblicher Anteil der im Alltag mit dieser neuen Klasse von Antidiabetika behandelten Patienten profitiert von dieser Therapie. Gleichzeitig werden viele Patienten nur relativ kurzfristig damit behandelt und bei Nicht-Erfolg wieder auf eine andere Therapie umgestellt. GLP-1-Analoga bewirken eine stärkere HbA1c- (je nach Vortherapie) und BMI-Absenkung (allerdings bei unterschiedlichen Ausgangswerten) als die DPP-4-Hemmer.

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

Freie Vorträge VI - Klinische Diabetologie

FV-43 - Massiv erniedrigter HbA1c-Wert bei Manifestation eines Typ-1 Diabetes: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

M. Becker¹, A. Galler¹, K. Raile¹

¹Charité, Virchowklinikum, Pädiatrische Diabetologie und Endokrinologie, SPZ, Berlin, Germany

Einleitung: Der HbA1c-Wert ist ein wertvoller Verlaufsparmeter für die Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Erhöhte HbA1c-Werte korrelieren direkt mit dem Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. Falsch niedrige HbA1c-Werte kommen z.B. bei Hämoglobinopathien, hämolytischen Anämien oder bei akutem Blutverlust vor. Sie bergen die Gefahr einer Überschätzung der Stoffwechseleinstellung und somit einer Unterschätzung des Risikos für Folgeerkrankungen.

Der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel) wird X-Chromosomal rezessiv vererbt und führt zu einer Störung des Pentosephosphatwegs, so dass die Erythrozyten unzureichend vor einer Oxidation geschützt sind. Bei einer Exposition mit oxidativen Noxen kommt es daher bei Patienten mit G6PD-Mangel zu einer Hämolyse.

Fallbericht: Wir berichten von einem 10jährigen Patienten mit libanesischem Migrationshintergrund, bei dem sich im Juli 2011 ein Diabetes mellitus Typ 1 manifestierte. Bei dem Patienten fielen bereits bei Manifestation stark erniedrigte HbA1c-Werte auf, ohne klinische oder laborchemische Zeichen für eine schwere Anämie (Hb-Werte 10,1 - 11,6 g/dl, Normbereich 11,7-14,7 g/dl):

Manifestation: HbA1c 5,0% (Immunoassay DCA 2000, Normbereich < 5,6% (IA));

+10 Tage: HbA1c (IA) 3,2%, HbA1c 2,7% (HPLC, Normbereich < 6,1%);

+6 Wochen: Fructosamin 295 µmol/l (Normbereich < 285 µmol/l);

+14 Wochen: HbA1c (IA) 7,2%, HbA1c (HPLC) 7,7%, Fructosamin 343 µmol/l;

+21 Wochen: HbA1c (IA) 5,1%, HbA1c (HPLC) 5,2%, Fructosamin 318 µmol/l.

Unsere initiale Verdachtsdiagnose war daher eine Hämoglobinopathie, die aber durch eine normale Hämoglobinelektrophorese und den molekulargenetischen Ausschluss einer α -Thalassämie nicht bestätigt wurde.

Wegweisend war schließlich ein einmalig erniedrigt gemessener Haptoglobinwert bei sonst stets normalen Hämolyseparametern (Bilirubin, K, LDH). Die Bestimmung der G6PD-Enzymaktivität zeigte eine extrem erniedrigte Aktivität von weniger als 10% des Normalwertes. Die starke HbA1c-Wert-Erniedrigung bei Manifestation könnte durch den oxidativen Stress bei Hyperglykämie und Dehydratation induziert gewesen sein

Die Familie wurde ausführlich über den Befund und über die potentiell Hämolyse-verursachenden Noxen aufgeklärt. Zur weiteren Verlaufsbeobachtung der Stoffwechseleinstellung verwenden wir Fructosamin, das von der Störung des Pentosephosphatweges nicht betroffen ist.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend sollte auch bei Patienten ohne Anämie an einen G6PD-Mangel als Ursache für unplausibel niedrige HbA1c-Werte gedacht 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

Freie Vorträge VI - Klinische Diabetologie

FV-44 - Altersabhängige Assoziation von Prolaktin mit Glykämie und Insulinsensitivität

R. Wagner¹, M. Heni¹, K. Linder¹, C. Ketterer¹, A. Peter^{1,2}, E. Hatzigelaki³, N. Stefan^{1,2}, H. Staiger^{1,2}, H.-U. Häring^{1,2}, A. Fritsche^{1,2,4}

¹Eberhard Karls Universität Tübingen, Medizinische Klinik, Medizinische Klinik, Department für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie, Tübingen, Germany, ²Institut 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, Tübingen, Germany, ³Universität Athen, Universitätskrankenhaus "Attikon", Medizinische Klinik Abteilung 2, Forschungsinstitut und Diabeteszentrum, Athen, Greece, ⁴Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Klinik, Zentrum für Ernährungsmedizin, Tübingen, Germany

Fragestellung: Das als Dopaminagonist funktionierende Bromocriptin ist in den USA zur Behandlung des Typ 2 Diabetes zugelassen. Bromocriptin wird auch zur Unterdrückung der Prolaktinsekretion beim Prolaktinom genutzt. Patienten mit Hyperprolaktinämie haben eine erniedrigte Insulinsensitivität. Wir nahmen an, dass gesunde Probanden mit erhöhtem Diabetesrisiko eine negative Assoziation zwischen Prolaktinspiegel und Insulinsensitivität aufweisen würden.

Methodik: Prolaktinspiegel wurden bei Teilnehmern der Tübinger Familienstudie für Typ 2 Diabetes (TUEF), (m/w=562/1121, mittleres Alter=40 Jahre, mittlerer BMI=30 kg/m²), um 8:00 nüchtern abgenommen. Es wurden OGTTs durchgeführt. AUC_{Glukose0-120} und Insulinsensitivität wurden aus Parameter des OGTT berechnet. In einer Subgruppe wurden hyperinsulinämisch-euglykämische Clamps durchgeführt.

Ergebnisse: Prolaktin zeigte eine positive Assoziation mit Insulinsensitivität (p=0.001) nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und BMI. Alter zeigte einen starken Interaktionseffekt mit Prolaktin auf Insulinsensitivität (p< 0.0001), und für junge Probanden ging die positive Assoziation in eine negative über. HbA1c und AUC_{Glukose0-120} korrelierten auch negativ mit Prolaktin, und es fand sich ebenfalls eine Interaktion mit Alter. Prolaktinspiegel in männlichen und postmenopausalen weiblichen Probanden zeigte auch eine signifikante jahreszeitliche Variation (p=0.049). Die höchsten Spiegel konnten im Winter, die niedrigsten im Sommer gemessen werden.

Schlussfolgerungen: Höhere Prolaktinspiegel sind mit erhöhter Insulinsensitivität und niedrigerem Blutzucker assoziiert. Interessanterweise ist die Assoziation zwischen Prolaktin und Insulinsensitivität altersabhängig, und ändert sich in die gegenteilige Richtung bei jüngeren Personen. Dieser Befund könnte bei der Individualisierung der Therapie mit prolaktinmodulierenden Wirkstoffen von klinischer Bedeutung 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

Freie Vorträge VI - Klinische Diabetologie

FV-45 - Regulation von Afamin in Adipositas und Gewichtsverlustion.

A. Melmer^{1,2}, G. Wietzorrek³, A. Tschoner⁴, W. Sturm⁴, C. Röss⁴, J. Engl⁴, S. Kaser⁴, M. Laimer⁴, E. Laimer⁵, G. Mühlmann⁵, R. Mittermair⁵, H. Tilg⁶, H. Dieplinger², C.F. Ebenbichler⁴

¹Medizinische Universität Innsbruck/ Stoffwechsellabor, Innere Medizin I, Innsbruck, Austria, ²Division genetische Epidemiologie, Department medizinische Genetik, molekulare und klinische Pharmakologie, Innsbruck, Austria, ³Medizinische Universität Innsbruck, Department medizinische Genetik, molekulare und klinische Pharmakologie, Innsbruck, Austria, ⁴Medizinische Universität Innsbruck, Innere Medizin I, Innsbruck, Austria, ⁵Medizinische Universität Innsbruck, Department für allgemeine, Thorax- und Transplantationschirurgie, Innsbruck, Austria, ⁶Akademisches Lehrkrankenhaus Hall in Tirol, Innere Medizin, Hall in Tirol, Austria

Fragestellung: Adipositas und ihre assoziierten Folgeerkrankungen haben weltweit pandemische Ausmaße erreicht. Daten der BRUNECK-Studie zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Kriterien des metabolischen Syndroms und erhöhten Plasmakonzentrationen von Afamin. Das Glykoprotein Afamin wird hauptsächlich in der Leber gebildet und vermittelt den plasmatischen Vitamin-E-Transport. Zweck dieser Studie war es, die Auswirkung massiven Gewichtsverlustes auf die Regulation von Afamin näher zu charakterisieren.

Methodik: 40 Patienten mit einem Body Mass Index > 40 oder > 35 mit assoziierten Folgeerkrankungen wurden vor und 1, 3, 6 und 12 Monate sowie 5 Jahre nach bariatrischer Operation untersucht. Afamin-Plasmakonzentrationen wurden mittels quantitativem ELISA bestimmt, statistische Auswertungen mittels dependent t-test bzw. Repeated-Measures ANOVA durchgeführt.

Ergebnisse: Postoperativ erfuhren alle Patienten einen hochsignifikanten Gewichtsverlust ($p < 0.001$). Plasmakonzentrationen von Afamin sanken postoperativ in 30 Patienten um knapp 20% ($p < 0.001$) innerhalb von 5 Jahren. In 10 Patienten konnte ein anhaltender Abfall der Afamin-Plasmakonzentrationen von insgesamt 10% ($p < 0.01$) über die Zeitpunkte 1, 3, 6 und 12 Monate postoperativ gezeigt werden. Zudem wurde die Afamin-Expression in humanen, viszeralen und subcutanen Fettbiopsaten mittels fluoreszenzbasierter Real-time-Detection-PCR und Western Blot Analyse dargestellt. Eine Ko-Lokalisation mit dem Fettvakuolen-assoziierten Protein Perilipin A konnte mittels Immunhistochemischen Methoden dargestellt werden.

Schlussfolgerung: Plasmakonzentrationen von Afamin sinken während massivem Gewichtsverlust. Die Assoziation zu Symptomen des metabolischen Syndroms sowie das Expressionsmuster in adipösen Patienten könnten auf eine Rolle von Afamin in der Entwicklung Adipositas-assoziiierter Folgeerkrankungen hinweisen.

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

Freie Vorträge VI - Klinische Diabetologie

FV-46 - Assoziation zwischen den vasoregulatorischen Peptiden Pro-Endothelin-1 und Pro-Adrenomedullin und dem Metabolischen Syndrom / Typ 2 Diabetes in der KORA F4 Studie

C. Then¹, J. Seissler^{1,2}, N. Feghlem¹, C. Meisinger³, C. Herder⁴, A. Peters³, M. Roden⁴, A. Lechner^{1,2}, B. Kowall⁵, W. Rathmann⁵

¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV - Campus Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Diabeteszentrum, München, Germany, ²Ludwig-Maximilians-Universität München und Helmholtz Zentrum München, Klinische Kooperationsgruppe, München, Neuherberg, Germany, ³Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie II, Neuherberg, Germany, ⁴Leibniz Institut an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Deutsches Diabetes Zentrum, Institut für Klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany, ⁵Leibniz Institut an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Deutsches Diabetes Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Beim Typ 2 Diabetes (T2D) und dem Metabolischen Syndrom (MetS) treten häufig Stoffwechselveränderungen und vaskuläre Komplikationen gemeinsam auf. Da die pathophysiologischen Zusammenhänge dieser Erkrankungen noch nicht vollständig verstanden werden, wurde in der vorliegenden Studie eine mögliche Assoziation zwischen der Dysregulation vasoaktiver Hormone und dem MetS sowie dem T2D untersucht.

Methodik: Mittels Lumineszenz-Immunoassay (BRAHMS, Henningsdorf) wurden die Plasmaspiegel der vasoaktiven Peptide C-terminales Pro-Endothelin-1 (CT-proET-1) und midregionales Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) bei 1590 Teilnehmern der populations-basierten KORA F4-Studie bestimmt. Die Assoziation zwischen den Prohormonspiegeln und T2D, MetS (IDF-Kriterien), den Komponenten des MetS und der Insulinresistenz (HOMA-IR) wurden mittels logistischer Regression analysiert.

Ergebnisse: Studienteilnehmer mit MetS oder T2D wiesen nach der Adjustierung nach Alter und Geschlecht signifikant höhere CT-proET-1 und MR-proADM Plasmakonzentrationen auf als stoffwechselgesunde Personen. Nach multivariater Adjustierung für Alter, Geschlecht, vaskuläre Komplikationen und Lebensstilfaktoren waren sowohl CT-pro-ET1 mit einem Odds Ratio (OR) [95% Konfidenzintervall] von 5,18 [95%-CI 3,48-7,71] als auch MR-proADM mit einem OR von 5,95 [95%-CI 3,78-9,33] signifikant mit dem MetS assoziiert (oberste versus unterste Quartile). Die Beziehung mit T2D war nach multivariater Adjustierung nicht mehr signifikant. Hohe Prohormonspiegel waren mit einzelnen Komponenten des Metabolischen Syndroms, nämlich zentraler Adipositas, erhöhten Triglyceriden, niedrigen HDL-Cholesterinspiegeln, arterieller Hypertonie und Glukoseintoleranz assoziiert. Die Insulinresistenz (definiert als HOMA-IR ³ 75. Perzentile) zeigte nur eine grenzwertige Assoziation mit den CT-proET-1 Spiegeln (OR=1,34, 95%-CI: 0,96-1,87 für den Vergleich oberste versus unterste Quartile).

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie zeigt erstmals eine starke unabhängige Assoziation zwischen den vasoregulatorischen Prohormonen CT-proET-1 und MR-proADM und dem Metabolischen Syndrom bzw. dessen verschiedenen Komponenten. CT-proET-1 und MR-proADM könnten daher eine Rolle bei der Pathogenese dieser Erkrankungen spielen und möglicherweise wertvolle Risikomarker für die Entstehung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen darstellen.

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

Freie Vorträge VI - Klinische Diabetologie

FV-47 - Diabetes mellitus Typ 1 als seltene Komorbidität bei Cystischer Fibrose- eine therapeutische Herausforderung.

E. Lilienthal¹, S. Funken¹, C. Körner-Rettberg¹, M. Ballmann¹, E. Hamelmann¹

¹St. Josef-Hospital, Universitätsklinik RUB, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bochum, Germany

CFRD ist die häufigste Diabetesbegleiterkrankung bei Mukoviszidose. Typische Diabetessymptome finden sich meist nicht. Ab dem 10. Lebensjahr sollte daher bei Patienten mit CF regelmäßig ein Screening auf CFRD mittels OGTT erfolgen, um bei frühzeitiger Diagnosestellung durch adäquate Behandlung den Krankheitsverlauf, insbesondere auch im Hinblick auf Lungenfunktion und BMI, positiv zu beeinflussen.

Diabetes mellitus Typ 1 stellt dagegen eine seltene Komorbidität bei CF dar. Diese Form des Diabetes fällt über diabetesspezifische Symptome wie Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und eventuell der Entwicklung einer diabetischen Ketoacidose (DKA) auf. Aufgrund der autoimmunologisch vermittelten Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen des Pankreas ist die sofortige Einleitung einer Insulintherapie erforderlich. Diese kann als intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT) oder kontinuierliche subcutane Insulininjektion (CSII, Pumpentherapie) erfolgen.

Wir stellen zwei Patienten mit CF vor, bei denen sehr früh im Kleinkindesalter auch die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 gestellt wurde.

Fall 1: CF seit der Neonatalzeit bekannt, ehem. Frühgeborenes der 32. SSW., Z.n. Mekoniumileus mit intrauteriner Sigmaperforation. CF mit Lungenbeteiligung, exokriner Pancreasinsuffizienz und Dystrophie.

Im Alter von 5 Jahren Symptomatik mit seit 3 Wochen bestehender Polydipsie und rezidivierenden Bauchschmerzen sowie sekundärer Enuresis nocturna. Gewichtsverlust von 1 kg. Blutzucker 430 mg/dl; Glukos- und Ketonurie. BGA ausgeglichen. HbA1c: 9,8% (n: 4,8-5,9%). GAD-, IA2A- und Inselzell-AK positiv.

Einleitung einer Insulintherapie nach dem Schema der ICT, darunter sehr labile Blutzuckerwerte mit Hypo- und Hyperglykämien, daher Umstellung auf CSII .

Fall 2: Mukoviszidose mit Lungen- und Darmmanifestation, exokriner Pancreasinsuffizienz, PSA, Hepatopathie, ABPA. Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 im Alter von 20 Monaten (Polydipsie, -urie, Unruhe), Insulintherapie nach dem Schema der ICT. Im 4. LJ. Zusätzlich Diagnose Zöliakie

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 bei gleichzeitig bestehender CF stellt eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Die Insulintherapie muss individuell an die speziellen Anforderungen angepasst werden. Diese sind u.a. eine hochkalorische, fettreiche Kost, rezidivierende Infektionen, interkurrente medikamentöse Therapien.

Die enge Kooperation zwischen Diabetes- und CF-Team, Patienten und Familien ist daher anzustreben, um eine gute Therapieeinstellung sowie eine möglichst hohe Lebensqualität zu erreichen.

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

Freie Vorträge VI - Klinische Diabetologie

FV-48 - Positive Zytokin-Induktion durch Nahrung: Rapsöl-angereicherte Ernährung verbessert Leberwerte und steigert die akute Zytokinexpression im s.c. Fettgewebe

M. Kruse¹, A. Pohlmann¹, D. Hoffmann¹, C. von Loeffelholz^{1,2}, M. Osterhoff^{1,3}, A.-C. Seltmann¹, A.F.H. Pfeiffer^{1,3}

¹Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Abt. Klinische Ernährung, Nuthetal, Germany, ²Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany, ³Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Fragestellung: Eine chronische Entzündungsreaktion bei Adipositas ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Einwanderung von Makrophagen ins Fettgewebe und durch erhöhte Serum-Konzentrationen von Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) und Interleukin-6 (IL-6). Chronisch erhöhte IL-6 Serum-Konzentrationen verursachen eine hepatische Insulinresistenz. Kurzfristig erhöhte IL-6 Konzentrationen verbessern jedoch die periphere Insulinsensitivität. Außerdem wird die Adiponektin-vermittelte Insulinsensitivität in der Leber über einen IL-6-abhängigen Signalweg reguliert. Diese Studie untersucht den Einfluss von mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren (Rapsöl) auf Körpergewicht, Serum-Lipide, Transaminasen und MCP-1 und IL-6 Genexpression im Fettgewebe und deren Serum-Konzentrationen in adipösen Personen.

Methodik: 18 adipöse männliche Probanden (BMI 27-35, Alter 39 - 69 Jahre) erhielten täglich über vier Wochen entweder eine mit 50 g Rapsöl (Ra, n=9) oder Olivenöl (Ol, n=9) supplementierte isokalorische Kost. Danach wurde nach 10 h Nahrungskarenz eine Biopsie des subkutanen Fettgewebes durchgeführt. Anschließend erhielten die Probanden eine standardisierte Testmahlzeit von 1.000 kcal einschließlich 25 g des entsprechenden Öls. Vier Stunden später wurde eine postprandiale Fettgewebsbiopsie durchgeführt. Mittels qRT-PCR wurde die Genexpression von MCP-1 und IL-6 analysiert. Gesamt-Cholesterin, LDL, Transaminasen und MCP-1 und IL-6 im Serum wurden vor und nach der vierwöchigen Nahrungsintervention bestimmt.

Ergebnisse: Das Körpergewicht blieb jeweils nach Konsum von Ra und Ol über den Interventionszeitraum konstant. Die Supplementierung mit Ra führte zu einer Reduzierung von 10% des Gesamt-Cholesterins, von 13% des LDL (für beide $P < 0.01$) und von 18% der Aspartat-Aminotransferase ($P < 0.05$). In der Ol-Gruppe gab es keine Veränderungen dieser Parameter. Im Fettgewebe zeigte sich in der Biopsie nach Nahrungskarenz nach vierwöchiger Ernährungsintervention für IL-6 eine Reduzierung in der Genexpression von 74% in der Ra-Gruppe gegenüber der Ol-Gruppe ($P < 0.01$). Für MCP-1 gab es hier keine Unterschiede in der Genexpression. Postprandial zeigte sich nur in der Ra-Gruppe eine erhöhte IL-6 Genexpression (2,11-fach, $P < 0.05$). Für MCP-1 zeigte sich postprandial eine gesteigerte Genexpression sowohl in der Ra-Gruppe (1,53-fach, $P < 0.01$) als auch in der Ol-Gruppe (1,52-fach, $P < 0.05$). Nach vierwöchiger Nahrungsintervention kam es zwischen der Ra- und der Ol-Gruppe zu keinen Unterschieden für MCP-1 und IL-6 im Serum in fastenden Probanden oder nach der Testmahlzeit.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, dass die Fettsäurekomposition der Ernährung eine unterschiedliche Zytokin-Antwort im Fettgewebe induziert. Mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren bewirken dabei eine positive kurzzeitige IL-6-Erhöhung auf der Ebene der Genexpression sowie eine langfristige Verbesserung des Lipid- und Transaminasen-Profiles, was auf eine Verbesserung der Leberfunktion hinweist.

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

Freie Vorträge VI - Klinische Diabetologie

FV-49 - Kurzkettige Fettsäuren und neutrophile Granulozyten in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes

M.H. Harsunen¹, S. Hummel^{1,2}, G. Joslowski³, A. von Meyer⁴, A. Wosch¹, C. Ramminger^{1,2}, M. Pflüger^{1,2}, A.-G. Ziegler^{1,2}

¹Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Neuherberg, Germany, ²Forschergruppe Diabetes e.V., Neuherberg, Germany, ³Forschungsinstitut für Kinderernährung, Dortmund, Germany, ⁴Department Klinische Chemie, Medizinisches Dienstleistungszentrum, Städtisches Klinikum München GmbH, München, Germany

Fragestellung: Die kurzkettigen Fettsäuren Acetat, Propionat und Butyrat entstehen durch Fermentation wasserlöslicher Ballaststoffe im Darm und haben immunregulatorische Eigenschaften. Über GPR43-Rezeptoren der Neutrophilen beeinflussen sie die Produktion proinflammatorischer Mediatoren und die Chemotaxis dieser Zellen. Neue Daten sprechen dafür, dass frühkindliche Nahrungsfaktoren und die mikrobielle Darmflora bei der Entstehung von Inselautoimmunität und T1D eine Rolle spielen. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob sich der Gehalt wasserlöslicher Ballaststoffe in der Nahrung zwischen Kindern mit und ohne Inselautoimmunität/T1D unterscheidet, und ob Personen mit T1D veränderte Neutrophilenzahlen aufweisen.

Methodik: Für die Analyse der Aufnahme löslicher Ballaststoffe wurden 448 3-Tages-Ernährungsprotokolle von 134 Kindern der BABYDIÄT-Studie ausgewertet, die bis zum 3. Lebensjahr alle 3 Monate geführt wurden. 26 Kinder entwickelten im Verlauf Inselautoantikörper und 7 T1D. Die tägliche energieadjustierte Aufnahme löslicher Ballaststoffe wurde im Alter von 9 bzw. 12 Monaten zwischen Kindern mit und ohne einer späteren Entwicklung von Inselautoimmunität und T1D verglichen. Die Ballaststoffzufuhr vor und bei Seroconversion zu Antikörperpositivität wurde in einer Fall-Kontroll-Analyse verglichen. Für die Analyse der Neutrophilenzahlen wurden Differentialblutbilder von 107 Personen mit neu manifestem T1D, 12 Personen mit Inselautoimmunität und 1196 altersgematchten Kontrollen ausgewertet, die zum Zeitpunkt der Blutabnahme keine akute Infektion auf Basis der Leukozytenzahl und des CRP-Wertes aufwiesen.

Ergebnisse: Die Aufnahme löslicher Ballaststoffe unterschied sich weder im Alter von 9 und 12 Monaten noch vor und bei Seroconversion zwischen Kindern, die Inselautoimmunität entwickelten gegenüber Kindern die Autoantikörper-negativ blieben ($p > 0.05$; Median Inselautoimmunität positiv: Alter 9 Monate 2,2g[IQR:1,7-3,1]; 12 Monate 3,0g[IQR:2,5-3,6]; Seroconversion 2,8g[IQR:2,2-3,7]; Inselautoimmunität negativ: 9 Monate 2,8g[IQR:2,0-3,2]; 12 Monate 3,3g[IQR:2,5-3,8]; no seroconversion 3,1g[IQR:2,3-3,5]). Auch Kinder, die später T1D entwickelten, unterschieden sich nicht im Hinblick auf die lösliche Ballaststoffzufuhr. Die mittlere Neutrophilenzahl war bei Personen mit Inselautoimmunität und neu manifestem T1D signifikant niedriger als in der Kontrollpopulation (Median 2,33/nl und 3,11/nl vs. 4,11 /nl; $p < 0,0001$). Der statistisch signifikante Unterschied war geschlechts- und altersunabhängig.

Schlussfolgerungen: Erniedrigte Neutrophilenzahlen bei Langzeitdiabetikern wurden mehrfach beschrieben und als Folge der Diabeteserkrankung gedeutet. Unsere Ergebnisse vor und bei Krankheitsmanifestation weisen erstmals darauf hin, dass Funktionsstörungen der Neutrophilen möglicherweise bei der Pathogenese von T1D eine Rolle spielen. Hinweise für eine verminderte Aufnahme von Ballaststoffen als potentielle Ursache einer gestörten Immunregulation ergaben unsere Daten nicht.

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

Freie Vorträge VII - Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes

FV-50 - Nasale Insulingabe ändert die periphere Insulinsensitivität und gleichzeitig die Aktivität in spezifischen Hirnregionen beim Menschen

M. Heni¹, S. Kullmann^{2,3,4}, C. Ketterer¹, M. Guthoff¹, K. Linder¹, R. Wagner¹, K.T. Stingl³, R. Veit^{3,4}, H. Staiger^{1,2}, H.-U. Häring^{1,2}, H. Preissl^{2,3,5}, A. Fritsche^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Diabetology, Angiology, Nephrology and Clinical Chemistry, Eberhard Karls University Tübingen, Member of the German Center for Diabetes Research (DZD), Tübingen, Germany,

²Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases of the Helmholtz Center Munich at the University of Tübingen (Paul Langerhans Institute Tübingen), Member of the German Center for Diabetes Research (DZD), Tübingen, Germany, ³MEG Center, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany, ⁴Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany, ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, United States

Fragestellung: Eine verminderte Insulinsensitivität ist ein wichtiger Faktor in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus. Tierstudien weisen auf eine Beteiligung des Gehirns an der Regulation der peripheren Insulinsensitivität hin. Wir untersuchten, ob Insulinwirkung im menschlichen Gehirn die periphere Insulinsensitivität beeinflusst und welche Hirnareale hierbei involviert sein könnten.

Methodik: Insulin und eine entsprechende Placebolösung wurden intranasal gegeben. Bei 103 Probanden wurden Plasma-Glukose, Insulin und C-Peptid nach 0, 30 und 60 Minuten gemessen. Eine Untergruppe (N = 12) wurde zusätzlich mit funktioneller Kernspintomographie (fMRI) nach 0, 30 und 120 Minuten untersucht. Zu den zusätzlichen Zeitpunkten wurden ebenfalls Laborbestimmungen durchgeführt. Für jede Zeitpunkt, wurde der HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) zur Abschätzung der peripheren Insulinsensitivität berechnet, wobei niedrige Werte eine hohe Insulinsensitivität anzeigen.

Ergebnisse: Nach 30 Minuten war das Plasma-Insulin erhöht, es folgte im Verlauf ein rascher Abfall. Der initiale Insulin-Anstieg ging mit leicht reduzierter Plasma-Glukose einher, was zunächst einen erhöhten HOMA-IR verursachte. Die Glukose blieb während des weiteren Versuchs weitgehend stabil. Ab einer Stunde nach Insulin Nasenspray war der HOMA-IR-Wert entsprechend erniedrigt und blieb bis zum Ende des Experiments nach 120 Minuten verringert. Im Gehirn korrelierte eine gesteigerte hypothalamische Aktivität mit Zunahme des HOMA-IR 30 Minuten nach Insulin Applikation. Die Aktivität im Putamen, der rechten Insula, und des orbitofrontalen Kortex korrelierte mit der Abnahme des HOMA-IR nach 120 Minuten.

Schlussfolgerungen: Insulinwirkung in bestimmten Hirnarealen wie dem Hypothalamus könnte auch beim Menschen zeitabhängig die periphere Insulinsensitivität beeinflussen. Dieser vermutete Mechanismus zur Regulation der peripheren Insulinsensitivität unterstreicht die Bedeutung der zerebralen Insulinwirkung für den gesamten Organismus.

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

Freie Vorträge VII - Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes

FV-51 - Wie wirkt sich die Nierenfunktion (Krea / eGFR) auf die Therapie betagter (>80-jähriger) Patienten mit Typ-2-Diabetes aus? - Eine Untersuchung an 142.417 Patienten

A. Zeyfang¹, E. Molz², M. Schütt³, E.-M. Fach⁴, E.G. Siegel⁵, R.W. Holl², für das DPV-Register und das Kompetenznetz Diabetes mellitus unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung

¹AGAPLESION Bethesda Krankenhaus Stuttgart, Abt. f. Innere Medizin und Geriatrie, Stuttgart, Germany, ²Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Germany, ³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Germany, ⁴Diabetes-Schwerpunktpraxis Rosenheim, Rosenheim, Germany, ⁵St.-Vincenz-Krankenhaus Limburg, Abt. Gastroenterologie, Limburg, Germany

Fragestellung: Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) wird zunehmend bei älteren Patienten behandelt; häufig findet sich eine Einschränkung der Nierenfunktion. Wie wirkt sich diese in Hinblick auf die medikamentöse Behandlung aus?

Methodik: Anonymisierte Daten von 142.417 T2DM Patienten aus 154 DPV (Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation)-Einrichtungen wurden ausgewertet. Die Patienten wurden in Altersklassen (< 60, 60-79, >80 J) eingeteilt, die Therapiemodalitäten sowie Parameter zur Stoffwechseleinstellung und zur Kalkulation der eGFR wurden erfasst. Die Berechnung der Clearance erfolgte nach der Cockcroft-Gault-(CG), der MDRD-(MD) sowie der CKD-EPI-(CK) Formel. Statistik SAS 9.2.

Ergebnisse: Die Patienten waren (Mittelwerte) 68,2±12.3 Jahre alt (17,1% waren >80 J alt), 51% männlich, die Diabetesdauer lag bei 10±9.1 Jahren, der HbA1c-Wert bei 7.6±1.9%. Der BMI lag bei 30.5 kg/m² der WHR bei 0.97. Das S-Kreatinin der Gesamtgruppe betrug 1,19±0,85 mg/dl.

Bei den 60-79-jährigen (n=83903, MW 70.42 J) fand sich ein Krea von 1.22±0,87 mg/dl, die eGFR nach CG betrug 77.58±32,18, nach MD 64,41±25,40, nach CK 64,16±22,56 ml/min. n=24.330 Patienten waren >80 J alt (MW 84.58 J), 33% männl., Diabetesdauer 11.93±10,1 J, HbA1c 7,22±1,64% BMI 27,13 ±4,8 kg/m², S-Kreatinin 1.36±0,85 mg/dl. Die eGFR nach CG war 45,56±19,10, nach MD 51,83±22,90, nach CK 49,00±19,87 ml/min. 22% waren rein diätetisch, 33% mit OAD, 44,6% nur mit Insulin behandelt. Von den OAD fanden sich bei 13,5% Metformin, 18,1% SH, 9,97% sonstige. Von den >80-j. hatten 36,5% ein Kreatinin >1,3 mg/dl, dabei erhielten noch 16% der Patienten mit erhöhtem Krea eine Metformintherapie. Metformin trotz Clearance < 60 ml/min erhielten nach CG 44%, nach MD 51% und nach CK 54% der >80 jährigen.

Schlussfolgerung: Diese Untersuchung an einer großen Anzahl von älteren T2DM zeigt eindrucksvoll, dass ältere Patienten mit T2DM häufig unter einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden. Diese wird durch alleinige Serum-Kreatinin-Bestimmung unterschätzt. Die Bestimmung der eGFR verdoppelt die Quote der korrekt als Niereninsuffizient KDOQI < 3 einzustufenden Patienten. MDRD und CK beziehen das Körpergewicht nicht ein, deshalb ist die CG im hohen Alter zu bevorzugen. Überraschend ist die hohe Zahl an Patienten, die trotz eGFR < 60 weiter mit Metformin behandelt 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

Freie Vorträge VII - Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes

FV-52 - Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko bei 102.339 DM-Typ-2-Patienten der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV): Wer ist gefährdet?

E. Molz¹, A. Risse², U. Welp-Overmann³, F. Jockenhoevel³, M. Bollen⁴, K. Badenhoop⁵, 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, ²Dortmund Nord Innere, Dortmund, Germany, ³Evangelisches Krankenhaus Herne - Innere, Herne, Germany, ⁴Marienhausklinik St. Josef Kohlhof - Innere, Neunkirchen, Germany, ⁵Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, Germany

Fragestellung: Herzinfarkt und Schlaganfall sind häufige Todesursachen von Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ziel dieser Auswertung war die Häufigkeit in einem großen Typ-2-Diabetes-Patientenkollektiv darzustellen. Die Daten wurden multizentrisch innerhalb der Routine-Betreuung in spezialisierten Diabeteseinrichtungen erhoben. Neben demografischen Faktoren (Alter, Geschlecht, Diabetesdauer) wurden auch kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinkonsum, BMI>30kg/m²), die Stoffwechseleinstellung und die Art der Diabetestherapie untersucht.

Methodik: In der DPV-Datenbank liegen anonymisierte Verlaufsdaten von insgesamt 260.920 Patienten aus 364 Behandlungszentren vor. 102.339 erwachsene Patienten haben einen Diabetes Typ 2. Das Herzinfarkt- bzw. Schlaganfallrisiko wurde mit logistischen Regressionsmodellen (adjustiert für Geschlecht, Alter bei Diagnose und Diabetesdauer über einen Propensity Score) untersucht (SAS 9.2).

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patienten betrug 68.5±12.5 Jahre, 51.5% waren männlich, der mittlere BMI lag bei 30.8±6.4 kg/m² und die mittlere Diabetesdauer bei 10.1±9.2 Jahren. Bei 9.9% der Patienten wurde ein Myokardinfarkt (MI) und bei 8.3% ein Apoplex dokumentiert.

Patienten mit Schlaganfall waren signifikant älter als Patienten mit Herzinfarkt (73.4±9.8 Jahre vs. 71.0±9.9 Jahre; p< 0.0001), hatten häufiger Hypertonie (84.1% vs. 80.0%; p< 0.0001) und nahmen seltener Antihypertensiva (67.0% vs. 69.0%). Eine Dyslipidämie lag jeweils bei 86% der Patienten vor. 39.4% der Apoplex-Patienten wurden mit Lipidsenkern behandelt (MI: 52.5%; p< 0.0001). Der Anteil Patienten, der trotz Medikation eine Hypertonie bzw. Dyslipidämie hatte, betrug in der Schlaganfall-Gruppe 43.4% bzw. 20.9% (MI: 41.7% bzw. 29.9%).

50.6% der Patienten mit Apoplex bekamen OAD/GLP, 60.8% Insulin (MI: 51.7% und 59.1%). Der mittlere HbA1c lag für Schlaganfall-Patienten bei 7.44±1.8% (MI: 7.34±1.7%). Der Anteil Männer war in der Gruppe Herzinfarkt größer als in der Gruppe Schlaganfall (62.9% vs. 51.1%; p< 0.0001). Dieser Effekt zeigt sich in jeder Alterskategorie (MI - Apoplex: < 50 Jahre 76.6% - 55.4%, 50-70 Jahre 71.3% - 63.0%, >=70 Jahre 56.6% - 45.6%).

Signifikante Risikofaktoren für Apoplex waren Hypertension, Dyslipidämie, hohe HbA1c-Werte, die Behandlung mit Insulin und die Sulfonylharnstofftherapie (MI: Hypertension, Dyslipidämie, Rauchen, Behandlung mit Insulin).

Schlussfolgerung: In der Datenbank zeigt sich eine hohe Rate kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Männer mit Myokardinfarkt überwiegen. Der Unterschied ist im jungen Alter ausgeprägter. Beim Apoplex war das Verhältnis weitgehend ausgeglichen. Die standardisierte multizentrische Erhebung bildet Stärken und Schwächen der Versorgung von Menschen mit Diabetes in spezialisierten Diabetes-Einrichtungen ab.

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

Freie Vorträge VII - Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes

FV-53 - Aktivierung und Adhäsion von Blutplättchen bei Patienten mit Adipositas Grad III vor und nach Gewichtsverlust durch Roux-en-Y Magenbypass

S. Blechinger¹, M. Satler¹, M. Elhenicky¹, R. Kaltenboeck¹, F. Hoeller², C. Hoebaus¹, H.-P. Kopp², J.-M. Brix², G. Schernthaner², G.-H. Schernthaner¹

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

Fragestellung: Patienten mit Adipositas Grad III haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Ereignisse und Mortalität. 30% des zusätzlichen Risikos bleibt jedoch unklar. Wir vermuten, dass abgesehen von gesteigerten endogenen Thrombinpotential, bei Morbid Adipösen Patienten Blutplättchen mehr Aktivierungs- und Adhäsionsmoleküle exprimieren.

Methodik: Wir haben 18 Patienten mit Adipositas Grad III (15 Frauen) vor und nach Gewichtsverlust (Beobachtung: 17.5±2.7 Monate) untersucht. Es wurde die Expression der Plättchenadhäsions- und Aktivierungsmolekülen CD31, CD36, CD42b, CD49b, CD49f, CD62P, CD63 und CD154 mittels Mehrfarbendurchflusszytometrie aus frisch isoliertem plättchenreichem Plasma gemessen. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Um die Veränderung der Oberflächenmoleküle durch Gewichtsverlust und deren Assoziationen zu untersuchen, wurden Deltas errechnet.

Ergebnisse: Wir berichten erstmals eine Reduktion der Adhäsionsmoleküle CD31 und CD49b: mittlere Fluoreszenz Intensität: CD31: 157±29 vs 145±28, p=0.007; CD49b: 198±80 vs 151±52, p=0.009. CD42b, CD62P und CD154 zeigen einen Trend. CD36, CD49f und CD63 sind nicht unterschiedlich. CD31 ist präoperativ mit Nüchterninsulin (Beta=0.45), und nach Gewichtsverlust mit LDL-Cholesterin (B=0.42) und 2-h Insulin (B=0.57) assoziiert. Die Expression von CD49b ist präoperativ mit Triglyzeriden (B=0.44), Nüchterninsulin (B=-0.48), HOMA-IR (B=-0.44), Fibrinogen (B=0.46), und postoperativ mit Gewicht (B=-0.47), BMI (B=-0.55), CRP (B=-0.40) assoziiert. DeltaCD31 war mit 1-h-Glukose (B=0.55) assoziiert und Delta-CD49b mit HDL-Cholesterin (B=-0.43), Triglyzeriden (B=0.48), Nüchterninsulin (B=-0.59), HOMA-IR (B=-0.60) und Fibrinogen (B=0.46).

Schlussfolgerungen: Obwohl abgeschilferte und mit Inflammation assoziierte Oberflächenmoleküle nach Gewichtsverlust reduziert sind, scheinen Blutplättchen nicht deren Ursprungsort zu sein. Wir konnten nur eine deutliche Reduktion von zwei Adhäsionsmolekülen (CD31, CD49b), jedoch nicht für inflammatorische Moleküle (CD62P, CD63, CD154) zeigen. Ob eine höhere Fallzahl unsere nicht-signifikante Ergebnisse beeinflussen würde, oder abgeschilferte Moleküle ihren Ursprung im Endothel oder gar in der Leber haben, bedarf 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

Freie Vorträge VII - Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes

FV-54 - Short-term changes of the urine metabolome after bariatric surgery

N. Friedrich¹, K. Budde¹, T. Wolf², A. Jungnickel¹, A. Grotevendt¹, M. Dreßler², H. Völzke³, M. Blüher⁴, M. Nauck¹, T. Lohmann², H. Wallaschofski¹

¹University Medicine Greifswald, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Greifswald, Germany, ²Municipal Hospital of Dresden-Neustadt, Department of Medicine, Dresden, Germany, ³University Medicine Greifswald, Institute for Community Medicine, Greifswald, Germany, ⁴University Leipzig, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Leipzig, Germany

Objective: One year post-operative, bariatric surgery leads to an up 70 % loss of excess weight. In Addition, a remission of diabetes mellitus can be archived in the majority of patients. In an attempt to explain underlying mechanisms, a broad range of metabolic changes as consequence of bariatric surgery have been suggested. The aim of the present study was to investigate short-term changes in the urinary metabolotypes in obese patients due to bariatric surgery and the comparison to healthy controls.

Methods: Data of 50 obese patients who underwent bariatric surgery at the Municipal Hospital of Dresden-Neustadt were used for the present study. Control subjects matched for age and sex were selected from the Study of Health in Pomerania. Non-fasting, spontaneous urine samples were collected, and ¹H NMR spectroscopic analysis was recorded on a 400MHz NMR spectrometer. Metabolites were quantified using Chenomx NMR suite 6.1. Orthogonal projections to latent structures discriminant analysis (OPLS-DA) models were carried out between pre-operative and control or post-operative and control samples.

Results: OPLS-DA was performed between pre-operative and control samples in one model and between post-operative and control sample on a second model. The pre-operative vs. controls OPLS-DA model consists of one predictive and 6 orthogonal components and had a predictive ability Q²_Y = 85.6% as well as a total explained variance R²_X = 58.3%. The post-operative vs. controls model had one predictive and two orthogonal components. The predictive ability was Q²_Y = 82.1% and the total explained variance R²_X = 44.4%. Based on these OPLS models several metabolites including hippuric acid, 3-hydroxybutyrate, 2-hydroxyisobutyrate and trigonelline were found to be responsible for the separation between pre- or post-operative and healthy samples. The highest levels of 3-hydroxybutyrate were found in post-operative sample [median: 62 mmol/mol creatinine (Q1: 18 mmol/mol creatinine; Q3: 288 mmol/mol creatinine)], whereas the metabolite was not present in controls and only on low level in pre-operative samples [0 (0; 3.7)]. In obese patients, 2-hydroxyisobutyrate levels [post-operative: 7.9 (6.5; 9.9), controls: 6.7 (5.9; 7.7)] were higher, whereas trigonelline [pre-operative: 21 (10; 44), post-operative: 0 (0; 0.8), controls: 74 (42; 128)] and hippuric acid [pre-operative: 128 (62; 336), post-operative: 43 (32; 71), controls: 335 (197; 576)] were lower than in controls.

Conclusion: The present study demonstrates that the urinary metabolotype differs between obese patients and healthy controls. The identified short-term changes of metabolotypes after bariatric procedures increase our knowledge on potential metabolic traits associated with weight reduction. Whether urinary metabolotypes might be used for early prediction of success of bariatric procedure and therefore spot urine as non-invasive and cost-effective screening approach should be evaluated in further long-term observations.

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

Freie Vorträge VII - Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes

FV-55 - Einfluss des Ubiquitin-Proteasom-Systems auf das Glucosensorenzym Glucokinase in MIN6 Beta-Zellen

A. Brix¹, S. Lenzen¹, S. Baltrusch²

¹Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Biochemie, Hannover, Germany, ²Universität Rostock, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Rostock, Germany

Fragestellung: Die Glucokinase (GK) ist das Signalerkennungsenzym der glucosestimulierten Insulinsekretion in den Beta-Zellen des Pankreas und wird hauptsächlich posttranslational reguliert. Das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) spielt für den zellulären Proteinumsatz eine wesentliche Rolle. Während *in vitro* eine Polyubiquitinierung der GK gezeigt wurde, fehlen bislang intrazelluläre Analysen zum Einfluss des proteasomalen Abbaus auf die GK. Es war daher das Ziel dieser Studie, die Proteinlebensdauer und -stabilität der GK mit Hilfe des Proteasominhibitors MG132 in MIN6 Beta-Zellen zu untersuchen.

Methodik: MIN6 Zellen wurden 12 h mit 10 µM MG132 und/oder 10 µg/ml Cycloheximide (CHX) inkubiert. Die Zellvitalität wurde mittels MTT-Test, die Proteinexpression durch Westernblot- und Immunfluoreszenzanalysen und die Enzymaktivität photometrisch ermittelt. Die Insulinsekretion wurde nach 1 h Präinkubation mit 0 mM und anschließender Stimulation mit 3 oder 25 mM Glucose im Radioimmunoassay gemessen.

Ergebnisse: Der Proteasominhibitor MG132, der Translationsinhibitor CHX, und MG132 zusammen mit CHX führten nach 12 h zu einem vollständigen Verlust der basalen (3 mM Glucose) als auch der glucosestimulierten (25 mM Glucose) Insulinsekretion in MIN6 Zellen. Die Zellvitalität war unter allen Versuchsbedingungen um 30% reduziert. Die Hemmung der Proteintranslation durch CHX führte zu einer Reduktion der GK Expression und Enzymaktivität um 50%. Nach Inkubation mit MG132 war die Enzymaktivität gleichermaßen signifikant vermindert. Im Westernblot war die spezifische GK Bande reduziert, zusätzlich aber eine zweite Bande mit GK Immunoreaktivität detektierbar. Nach Co-Inkubation mit CHX konnte diese Bande nicht nachgewiesen werden. Immunfluoreszenzaufnahmen zeigten, dass MG132 in MIN6 Zellen zu einer Aggregation der GK im Zytosol führt, die in unbehandelten Zellen nicht nachweisbar ist.

Schlussfolgerung: Die Inhibierung des UPS für 12 h führt zu einem kompletten Verlust der glucosestimulierten Insulinsekretion in MIN6 Zellen, der durch den ermittelten Vitalitätsverlust von 30% nicht erklärt werden kann. Die Aggregation von GK im Zytosol unter MG132 Behandlung deutet darauf hin, dass es durch Überschreiten der spezifischen Proteinlebensdauer zu Fehlfaltungen und damit zum Verlust der GK Aktivität kommt. Bei gleichzeitiger Hemmung der Translation durch CHX wird die Verfügbarkeit von Chaperonen erhöht, die der Fehlfaltung entgegenwirken. Die vorliegende Studie zeigt die Bedeutung des UPS für den Erhalt der Funktionalität des Glucosensorenzyms der Beta-Zellen auf. Störungen des UPS könnten somit zu einem Verlust der Glucoseresponsivität der Beta-Zellen im Typ 2 Diabetes beitragen.

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

Freie Vorträge VII - Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes

FV-56 - Retinal gene regulation shared by neurodegeneration and diabetes

L. Wu¹, S. Busch¹, Y. Feng¹, L. Li², J. Lin¹, J. Wang¹, H.-P. Hammes¹

¹Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Section of Endocrinology, V Med. Clinic, Mannheim, Germany, ²Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Medical Research Center, Mannheim, Germany

Aims: Mechanisms of diabetic retinopathy have focused on the microvasculature. Previous studies have demonstrated that retinal neurodegeneration precedes vasoregression in the PKD model, showing morphological similarities of microvascular damage to early diabetic retinopathy. In the present study, we aimed to identify shared regulated genes in the neurodegeneration and streptozotocin (STZ)-induced diabetes model.

Materials and methods: Sprague-Dawley (SD) rats were used to generate PKD-2-mut L247 transgenic rat with overexpression of *polycystin-2* which leads to photoreceptor death. Diabetes was induced with intravenous injection of 40mg/kg BW STZ in SD rats. There were 6 groups in this experiment: 1) 3 months old PKD rats (PKD 3mo); 2) diabetic SD rats with 3 months duration (DC 3mo); 3) diabetic SD rats with 6 months duration (DC 6mo). Age-matched SD rats served as control in each group. Gene expression profiling was conducted by microarray analysis (n=3) with Affymetrix GeneChip® Rat Expression Array 230 A (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA). Real-time RT-PCR was used to verify the up-regulation of these genes on RNA level. Immunofluorescence (IF) staining was performed to identify expression patterns in retina.

Results: 11510 genes were analyzed and pathway analysis indicated immune response, immune system process and inflammatory response pathway were obviously activated in PKD and diabetic retinopathy. 4 shared up-regulated genes showed more than 2-fold change: GFAP (6.63, 2.98, 3.20), Serping1 (5.51, 2.07, 3.90), Serpina3 (4.56, 2.76, 7.20) and Ceruloplasmin (Cp) (4.47, 2.03, 2.85) (fold change of PKD 3mo, DC 3mo, DC 6mo, respectively). The up-regulation of these genes were verified by quantitative PCR (Serping1(5.64±1.33, 2.85±2.65, 3.68±1.68); Serpina3(48.27±19.45, 27.55±41.83, 11.82±11.38); Cp(5.02±2.16, 2.31±1.58, 2.56±0.99)). IF staining indicated GFAP expression was in glial cells, Serping1 in neuronal cells and glial cells, Serpina3 in neuronal cells and Cp in neuronal cells and glial cells. The up-regulations of these protein expressions in PKD or diabetes were verified by IF staining.

Conclusion: Neurodegeneration and early diabetic retinopathy share gene regulations in the neuroglia. Glial activation and neuronal protection from cellular stress are shared responses to the primary injury, which indicates that responses of the innate immunity system and inflammatory pathways may play important roles in the subsequent damage to the neurovascular unit.

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

Freie Vorträge VII - Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes

FV-57 - Pulse Pressure bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes Mellitus in Deutschland und Österreich

A. Dost¹, E. Molz², A. Krebs³, S. Bechthold Della Pozza⁴, T. Kapellen⁵, T. Rohrer⁶, K. Raile⁷, M. Fritsch⁸, K.O. Schwab³, R.W. Holl²

¹Universtätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Germany, ²Institut für Epidemiologie der Universität Ulm, Ulm, Germany, ³Universitätsklinikum Freiburg, Kinderklinik, Freiburg, Germany, ⁴Universtitätsklinikum München, Kinderklinik, München, Germany, ⁵Unverstätsklinikum Leipzig, Kinderklinik, Leipzig, Germany, ⁶Unviversitätsklinikum Homburg, Kinderklinik, Homburg, Germany, ⁷Charité Universitätsmedizin Berlin, Kinderklinik, Berlin, Germany, ⁸Universitätsklinikum Wien, Kinderklinik, Wien, Austria

Hintergrund: Eine gestörte Blutdruckregulation trägt entscheidend zur Entstehung diabetischer Folgeerkrankungen bei. Allerdings wird der Einfluss systolischer (SBP) und diastolischer (DBP) Regulationsstörungen auf die kardiovaskulären Komplikationen bei Diabetes mellitus kontrovers diskutiert. Der periphere Pulse Pressure (PP) entspricht der Differenz zwischen SBP und DBP und gilt als Maß für die Versteifung vor allem der zentralen Gefäße, welche bei Patienten mit Diabetes mellitus verfrüht und verstärkt auftritt. Für Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes liegen noch wenige Daten für den PP vor.

Daher untersuchten wir Einflussfaktoren auf den Pulse Pressure bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes unter der Massgabe, damit einen frühen Marker für Gefäßsteifigkeit und damit makrovaskuläre Dysfunktion zu erfassen.

Methodik: Aus der DPV-Datenbank (Stand September 2011) standen die Blutdruck-Messwerte von 47153 Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 zur Verfügung. Es wurden nur Patienten ohne eine antihypertensive Medikation eingeschlossen und die jeweils aktuellste Blutdruckmessung berücksichtigt. Die Blutdruckwerte der diabetischen Kinder wurden mit den nicht-diabetischen Populationen des US-amerikanischen „4th Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents“ (4th Report) und der Blutdruckmessung im deutschen Kinder- und Jugendgesundheitsurvey des Robert Koch Institutes (KIGGS) verglichen.

Ergebnisse: Der Pulse Pressure ist bei diabetischen Kindern signifikant erhöht (PP T1DM 49.13 ± 11.1 vs. 4th Report 45.38 ± 3 und KIGGS 44.58 ± 4.6 mmHg; alle $p < 0,0001$, Wilcoxon Test). PP ist bei 63% (bezogen auf 4th Report) bzw. 67% (bezogen auf KIGGS) der Kinder mit Typ 1 Diabetes erhöht.

Bei Jungen ist der Absolutwert des PP unabhängig von der Vergleichspopulation erhöht und steigt bei beiden Geschlechtern mit dem Alter an. Die Rate eines erhöhten PP bleibt dagegen stabil zwischen 59 und 68%, unabhängig von Geschlecht, Alter und Vergleichskollektiv.

Unabhängige Einflußfaktoren für die Höhe des PP sind Alter, männliches Geschlecht, Diabetesdauer, Insulindosis, BMI, Körpergröße und HbA1c, für die Frequenz erhöhter PP-Werte dagegen Alter, männliches Geschlecht, Diabetesdauer, Insulindosis, BMI und Körpergröße (lineare Regressionsanalyse).

Schlussfolgerung: Der erhöhte PP kann bei Kindern mit Diabetes als Zeichen einer verfrühten Gefäßversteifung und -alterung angesehen werden. Der PP ist klinisch sehr leicht zu erheben und sollte als zusätzlicher, unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bei Therapieentscheidungen stärker berücksichtigt 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

Freie Vorträge VIII - Neue Studien zu Medikamenten in der Diabetestherapie

FV-58 - Das ultra-langwirksame Basalinsulin Insulin degludec: Zweifach längere Halbwertszeit und flacheres pharmakokinetisches Profil als Insulinglargin

T. Heise¹, U. Hövelmann¹, L. Nosek¹, B. Wilhelm²

¹Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany, ²Novo Nordisk Pharma GmbH, Fachreferat Medizin, Mainz, Germany

Einleitung: Insulin degludec (Ideg) ist ein neues, ultralangwirksames Basalinsulin, das nach subkutaner Injektion lösliche Multi-Hexamere formt. Aus diesem Depot werden Ideg-Monomere langsam und kontinuierlich frei gesetzt und erzeugen so ein flaches und stabiles Wirkprofil.

Fragestellung: Ziel dieser randomisierten, doppelblinden, Zweifach-Crossover Studie war die Untersuchung der pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Ideg im Vergleich zu Insulinglargin (Iglar) unter steady state (SS) Bedingungen bei 66 Patienten mit Typ 1 Diabetes (55 Männer/11 Frauen, mittleres Alter 37 Jahre, BMI 24,9 kg/m², HbA_{1c} 8,1 %). Jeder Patient erhielt randomisiert eine von 3 verschiedenen Dosen (0,4, 0,6 oder 0,8 U/kg) von Ideg und Iglar einmal täglich über 8 Tage. Die Auswaschzeit zwischen den Behandlungen betrug 7-21 Tage. Am Behandlungstag 8 wurde ein euglykämischer Clamp durchgeführt und zusätzlich wurden PK-Proben während der gesamten Behandlungszeit bis 120 Stunden nach der letzten Dosis entnommen.

Ergebnisse: Ideg zeigte stabile PK Konzentrationen mit minimalen Fluktuationen unter steady state (SS) Bedingungen, die mit ansteigender Dosis proportional anstiegen. Ideg zeigte eine gleichmäßige Verteilung der Serumkonzentration auf die ersten und zweiten 12 Stunden nach Dosisapplikation (Verhältnis AUC_{0-12,SS} und AUC_{total,SS} von 0,5), wogegen Iglar 60 % der Gesamtkonzentration in den ersten 12 Stunden aufwies. Ideg's PK-Profil war darüber hinaus bei allen 3 Dosen flacher als das von Iglar, auswies durch eine niedrigere kumulierte AUC oberhalb und unterhalb der mittleren Glucoseinfusionsrate (AUC_{FGIR,SS}; Ideg 0,25; 0,37 und 0,38 vs. Iglar 0,39; 0,54 und 0,73 mg/kg/min). Ideg konnte über 120 Stunden nach der letzten Dosis im Serum nachgewiesen werden, während bei den meisten Probanden die Konzentration von Iglar im Serum nach 36-48 Stunden unter die Nachweisgrenze fiel. Die mittlere Halbwertszeit war bei allen verabreichten Dosen für Ideg doppelt so lang wie für Iglar (25,4 vs. 12,5 Stunden). Beide Insuline wurden gut vertragen.

Zusammenfassung: Zusammenfassend weist Insulin degludec eine doppelt solange Halbwertszeit und ein flacheres PK-Profil im Vergleich zu Insulinglargin bei Patienten mit Typ 1 Diabetes auf.

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

Freie Vorträge VIII - Neue Studien zu Medikamenten in der Diabetestherapie

FV-59 - Das neue ultra-langwirksame Basalinsulin Insulin degludec: flaches Wirkprofil mit gleichmäßiger Verteilung des blutzuckersenkenden Effekts bei Typ 2 Diabetes

T. Heise¹, L. Nosek¹, B. Wilhelm²

¹Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany, ²Novo Nordisk Pharma GmbH, Fachreferat Medizin, Mainz, Germany

Einleitung: Insulin degludec (Ideg) ist ein neues, ultra-langwirksames Basalinsulin, das nach subkutaner Injektion lösliche Multi-Hexamere formt. Aus diesem Depot wird Ideg langsam und kontinuierlich in die Zirkulation frei gesetzt.

Fragestellung: Ziel dieser randomisierten, doppelblinden, Crossover-Studie war die Untersuchung des Wirkprofils und der Dosis-Wirkungsbeziehung von Ideg unter steady state (SS) Bedingungen bei 49 insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes (mittleres Alter 59 Jahre, BMI 29.6 kg/m², HbA_{1c} 7.6 %, Diabetesdauer 14 Jahre). Die Patienten wurden zu 2 Behandlungsarmen randomisiert, in denen sie über 6 Tage täglich Ideg in Dosierungen von 0,4, 0,6 oder 0,8 U/kg erhielten. Am Behandlungstag 6 wurde ein euglykämischer Clamp (Biostatator, Clamplevel 5mmol/l) durchgeführt. Blutproben zur Messung der Pharmakokinetik wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 120 Stunden nach der letzten Dosis entnommen. Die Auswaschzeit zwischen den Behandlungsarmen betrug 13-21 Tage.

Ergebnisse: Ideg zeigte bei allen verabreichten Dosen flache Wirkprofile über 24 h im SS. Die Gesamtfläche unter den Glucoseinfusionsraten (AUCGIR,total,SS) von Ideg stieg linear mit ansteigender Dosis und war gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden bei allen verabreichten Dosen verteilt (AUCGIR,0-12h,SS / AUCGIR,total,SS = 0.5). Die blutzuckersenkende Wirkung hielt bei allen Patienten über die gesamten 24 h des Clampversuchs an, der mittlere Blutzucker in den letzten 10 min des Clamps lag bei 5,0-5,1 mmol/l für alle verabreichten Dosen. Die mittlere Halbwertszeit von Ideg über alle 3 Dosen betrug 25,1 h.

Zusammenfassung: Zusammenfassend weist Insulin degludec ein flaches Wirkprofil mit einer gleichmäßigen Verteilung der blutzuckersenkenden Wirkung und einer Wirkdauer von mehr als 24 h bei Patienten mit Typ 2 Diabetes auf.

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

Freie Vorträge VIII - Neue Studien zu Medikamenten in der Diabetestherapie

FV-60 - Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit stark eingeschränkter Nierenfunktion

L. Merker¹, J. Newman², J.B. Mc Gill³, S. Patel², C. Friedrich⁴, C. Sauce⁵, H.-J. Wörle⁶

¹Diabetes- und Nierenzentrum Dormagen, Dormagen, Germany, ²Boehringer Ingelheim Ltd, Bracknell, United Kingdom, ³Washington University in St. Louis, St. Louis, United States, ⁴Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany, ⁵Boehringer Ingelheim, Reims, France, ⁶Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany

Fragestellung: Nierenfunktionseinschränkung (NI) ist eine häufige Komplikation des Typ 2 Diabetes mellitus (T2D). Linagliptin (LINA), ein Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4-Inhibitor, ist ein neues orales Antidiabetikum (OAD), dessen besondere pharmakologischen Eigenschaften eine Behandlung von Patienten mit T2D ohne Dosisanpassung in allen Stadien einer Nierenfunktionseinschränkung ermöglicht. Diese 52 Wochen dauernde, randomisierten, doppelblinde, Placebo-kontrollierte (PBO) Studie wurde in 53 Zentren in 6 Ländern durchgeführt und untersuchte die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin bei Patienten mit T2D und stark eingeschränkter Nierenfunktion. Die Ergebnisse des primären Endpunktes, die HbA_{1c}-Veränderung nach 12 Wochen, wurden früher gezeigt. Hier wird die vollständige 52 Wochen Periode präsentiert.

Methodik: Patienten mit T2D und einer schweren NI (HbA_{1c} 7,0-10,0%; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] nach MDRD Formel < 30 mL/min/1,7m²) wurden mit gleicher Wahrscheinlichkeit randomisiert einer Behandlung mit LINA 5mg einmal täglich (n=68) oder Placebo (PBO) (n=65) zusätzlich zu einer T2D-Basistherapie zugeführt. Eine Dosisanpassung der Basistherapie war entsprechend der Glukoseparameter nach der 12. Woche erlaubt.

Ergebnisse: Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich ihrer demographischer Ausgangsdaten vergleichbar: Mittelwerte (±SD) Alter 64 ± 10 Jahre, HbA_{1c} 8,2 ± 1,0 %, eGFR 24 ± 7 mL/min/1,7 m²). Bei 96% der Patienten war der Diabetes >5 Jahre bekannt und 80% wurden (allein oder in Kombination) mit Insulin behandelt. Im Vergleich zu PBO betrug die adjustierte Senkung des HbA_{1c} vom Ausgangswert gegenüber 52 Wochen -0,72% (95% KI -1,03, -0,41; p < 0,0001) und bestätigt damit die nach 12 Wochen gezeigte Überlegenheit von LINA gegenüber PBO. Die HbA_{1c}-Werte blieben im Verlauf der Periode 12-52 Wochen stabil. Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war mit LINA (94,1% und 36,8%) und mit PBO (92,3% und 41,5%) vergleichbar. Insgesamt war die Häufigkeit von Hypoglykämien in der LINA-Gruppe (63,2%) höher als in der PBO-Gruppe (49,2%). Allerdings basierte dieser Unterschied in einer höheren Rate von leichten, asymptomatischen Episoden und es gab keinen Unterschied bezüglich schwerer Hypoglykämien (je 3). Die Nierenfunktion blieb über die Beobachtungszeit in beiden Gruppen stabil und die Anzahl von kardiovaskulärem Tod war in dieser Hochrisikogruppe vergleichbar niedrig (LINA n=2; 2,9%), (PBO n=3; 4,6%).

Schlussfolgerung: Linagliptin (LINA), 5mg einmal täglich ohne Dosisanpassung war bei Typ-2 Diabetikern mit schwerer Nierenfunktionstörung eine wirksame und dauerhafte Therapieoption zur Blutzuckerkontrolle ohne erhöhtes Risiko für klinisch bedeutsame Hypoglykämien bei dieser gefährdeten Patientenpopulation.

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

Freie Vorträge VIII - Neue Studien zu Medikamenten in der Diabetestherapie

FV-61 - Linagliptin hat im Vergleich zu Glimepirid eine vergleichbare Wirksamkeit, aber überlegene kardiovaskuläre Sicherheit bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit unzureichender glykämischer Kontrolle durch Metformin: eine 2-Jahres-Studie

B. Gallwitz¹, B. Uhlig-Laske², S. Bhattacharaya², S. Patel³, H.-J. Woerle⁴

¹Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik IV, Tübingen, Germany, ²Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany, ³Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bracknell, United Kingdom, ⁴Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany

Fragestellung: Mit zunehmender Dauer eines Typ 2 Diabetes erzielt eine Monotherapie mit Metformin (MET) häufig keine ausreichende Blutzuckersenkung, so dass ein zusätzliches orales Antidiabetikum erforderlich wird. In dieser Studie erhielten Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter einer Metformintherapie zusätzlich den neuen DPP-4-Inhibitor Linagliptin (LINA) oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid (GLIM), um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombinationstherapien zu vergleichen.

Methodik: Patienten mit Typ 2 Diabetes und unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer stabilen Behandlung mit MET (≥ 1500 mg/Tag für ≥ 10 Wochen) erhielten in dieser multi-nationalen, randomisierten, doppel-blinden Parallelgruppenstudie über 2 Jahre LINA (5 mg/q.d.) oder GLIM (1-4 mg/q.d.). Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 104, mit einer nicht Unterlegenheitsgrenze von 0,35 (FAS_{LOCF}). Die Sicherheitsanalyse beinhaltet eine vorspezifizierte, prospektive Erfassung und adjudizierte Bewertung von kardiovaskulären (CV) Ereignissen. (CV-Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall, instabile Angia mit Hospitalisierung).

Ergebnisse: Beide Gruppen hatten vergleichbare Patientencharakteristika und einen HbA_{1c} Ausgangswert von 7,7%. Die Senkung des mittleren adjustierten HbA_{1c} vom Ausgangswert im "full analysis set" um -0,16% (n=764) für LINA und -0,36% (n=755) für GLIM (mittlere Dosis 3mg/Tag), mittlere Behandlungsdifferenz 0,20% (97,5 Konfidenzintervall (KI) 0,09; 0,299), erfüllt die Kriterien für nicht Unterlegenheit. Vergleichbare Ergebnisse wurden in der per-Protokoll-Population -0,35% (n=447) und -0,53% (n=458), mittlere Behandlungsdifferenz 0,17%, beobachtet. Die Inzidenz der von den Prüfern berichteten, in Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehenden Hypoglykämien, war in der LINA-Gruppe (7,5%) signifikant niedriger als in der GLIM-Gruppe (36,1%), $p < 0,0001$. Mit LINA erlitten dabei weniger Patienten eine schwere Hypoglykämie als mit GLIM (1 vs 12). Bei den mit LINA behandelten Patienten zeigte sich gegenüber den Ausgangswerten eine Abnahme des Körpergewichtes - mit GLIM dagegen eine Zunahme (-1,4 kg vs +1,3 kg, adjustierte mittlere Differenz -2,7 kg; $p < 0,0001$). CV-Ereignisse traten bei 12 (1,5%) der LINA-behandelten Patienten und 26 (3,4%) der GLIM-behandelten Patienten auf, dies entspricht einer signifikanten 54 %igen Reduktion des relativen Risikos für den kombinierten CV-Endpunkt (RR 0,46; 95% KI 0,23, 0,91; $p = 0,0231$).

Schlussfolgerung: Die Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mit LINA in Kombination mit MET resultierte in einer vergleichbaren, langfristigen HbA_{1c}-Senkung wie mit GLIM in Kombination mit MET, war aber begleitet von weniger Hypoglykämien, einer relativen Gewichtsabnahme und signifikant weniger CV-Ereignissen.

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

Freie Vorträge VIII - Neue Studien zu Medikamenten in der Diabetestherapie

FV-62 - Insulin Glargin oder Metformin verbessern die Myokardfunktion und Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und gestörter Glukosetoleranz bzw. frühem Diabetes mellitus Typ 2

T. Siegmund¹, P.-M. Schumm-Draeger¹, H. von Bibra¹

¹Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München, Germany

Einleitung: Patienten mit KHK weisen in 40-60% der Fälle einen gestörten Glukosestoffwechsel auf. Bereits in einem Prädiabetesstadium, z.B. der gestörten Glukosetoleranz (IFG) besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK, das mit Fortschreiten der Glukosestoffwechselstörung weiter ansteigt.

Bis heute existieren keine Therapiealgorithmen für diese Patienten. Mit der hier vorgestellten randomisiert kontrollierten Studie wird der Effekt einer medikamentösen Therapie hinsichtlich relevanter Parameter der Herzfunktion, kardiovaskulärer Risikofaktoren, des Glukosestoffwechsels und der Betazellfunktion bei diesen Hochrisikopatienten geprüft.

Material und Methoden: Einschlusskriterium war eine KHK mit IGT oder frühem Diabetes (FD) (diätetisch behandelt oder maximal 1 OAD), 28 Patienten wurden randomisiert (66±10 Jahre, IGT n=12, FD n=16, Diabetesdauer 3±3 Jahre) auf Metformin (Met), 2000 mg tgl. oder Insulin Glargin (IG) (Nü-Titrationsziel: ≤110 mg/dl). Labor sowie die Echokardiographie erfolgten nüchtern und 2 h nach einer standardisierten Kohlehydratmahlzeit (48g) nach 0, 4, 12 and 24 Wochen Therapie. Die syst. (S') und diast. Myocardfunktion (E') wurden mittels gepulstem Gewebedoppler erfasst.

Ergebnisse: S' zeigte sich in beiden Gruppen nüchtern unverändert, jedoch verbesserte sich E' signifikant unter IG um 12±18% (p< 0.03), unter Met um 7±12% (p< 0.05). Postprandial zeigte sich E' ebenfalls signifikant gebessert (p< 0.05 bzw. < 0.02). Der syst. Blutdruck verbesserte sich in beiden Gruppen (IG: 11±14, p< 0.02; Met: 15±18 mmHg, p< 0.01), ebenso der diast. Blutdruck (p< 0.04 and < 0.03).

Im Intergruppenvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p< 0.04) hinsichtlich der Veränderungen der Intima-Media-Dicke (IMT) bei einer Abnahme unter IG aber geringen Zunahme unter Met.

In beiden Gruppen verbesserte sich der HbA1c (IG: 6.7±1.1 => 6.3±1.1%, p< 0.04 und Met 6.1±0.8 => 5.8±0.5%, p< 0.05).

Unter IG zeigte sich reduziertes BZ-Delta von initial 72±69 auf 49±40 mg/dl, p< 0.04. Unter Met zeigte sich lediglich ein Trend zu gebesserten Nüchternwerten (124±28 => 117±15 mg/dl, p< 0.09). Nüchtern zeigte sich in beiden Gruppen eine Abnahme von OxyStat (IG: , p=0,04 ; Met: p=0,04) als Hinweis für reduzierten oxidativen Stress.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit KHK im frühen Stadium eines gestörten Glukose-Metabolismus verbesserten sowohl IG als auch Met die diastolische Myokardfunktion, Blutdruck und den HbA1c. Das postprandiale BZ-Delta wurde ebenso wie die IMT nur unter IG signifikant verbessert. In beiden Gruppen zeigte sich nüchtern ein Rückgang von OxyStat als Hinweis für eine Zell-Stoffwechsellastung durch weniger oxidativen Stress. Die Ergebnisse belegen günstige Herz-, Risikofaktoren- und Stoffwechseleffekte einer frühen antidiabetischen Therapie-Initialisierung bei KHK Patienten mit Prädiabetes bzw. frühem Diabetes mellitus Typ 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

Freie Vorträge VIII - Neue Studien zu Medikamenten in der Diabetestherapie

FV-63 - Einfluss der Sitagliptin- und Metformintherapie auf die GLP-1 Sekretion und den Inkretineffekt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

L. Vardarli¹, E. Arndt¹, C.F. Deacon², J.J. Holst², L.D. Köthe¹, M.A. Nauck¹

¹Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg, Germany, ²Panum Institute, Univ. of Copenhagen, Denmark, Department of Biomedical Sciences, Copenhagen, Denmark

Fragestellung: DPP-4-Hemmer (Sitagliptin; S) hemmen die Inaktivierung der Inkretinhormone (GLP-1 und GIP). Metformin (M) kann ebenfalls die GLP-1-Konzentrationen erhöhen. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses von S und M oder deren Kombination auf die GLP-1-Antwort nach oraler Glukosegabe und auf den Inkretineffekt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Methodik: In diese Studie mit einem 4-Perioden-Crossover-Design mit Placebo, Sitagliptin (100 mg/Tag) und Metformin (2000 mg/Tag) oder Kombination von M und S für 6 Tage (Reihenfolge randomisiert) wurden 20 Patienten mit Typ-2-Diabetes (Alter: 59 ± 7 Jahre, Diabetesdauer 5 ± 3 Jahre, HbA_{1c}: $7,0 \pm 0,6$ %, BMI $31,2 \pm 3,2$

kg/m², Mittelwert \pm SD, nicht-medikamentöse Behandlung oder OAD-Monotherapie, 6-Wochen wash-out-Periode) eingeschlossen. Glukose, Insulin, C-Peptid, Insulinsekretionsraten (Deconvolution) und GLP-1 (total und intakt) wurden bestimmt. Für die statistische Analyse wurde ANOVA für Messwiederholungen angewendet.

Ergebnisse: Die Metformintherapie führte zu einem Anstieg der Nüchtern-GLP-1-Konzentrationen ($p = 0,010$), während Sitagliptin keinen Einfluss hatte ($p = 0,23$). Nach oraler Glukosegabe führte Metformin zu einem Anstieg ($p = 0,0018$) und Sitagliptin zu einem Abfall ($p = 0,0055$) der Gesamt-GLP-1-Antwort (AUC). Sowohl nüchtern als auch nach oraler Glukosegabe führte sowohl Metformin (beide $p < 0,0001$) als auch Sitagliptin ($p = 0,06$ bzw. $0,0081$) zu einem Anstieg des intakten GLP-1. Nach oraler Glukosegabe führte Sitagliptin ($p = 0,0021$), nicht jedoch Metformin ($p = 0,39$) zu einem Anstieg der Insulinsekretion. Alle genannten Therapieoptionen führten nach oraler Glukosegabe zu einer höheren Insulinsekretion als nach einer „isoglykämischen“ intravenösen Glukosegabe ($p < 0,01$). Der Inkretineffekt (mit Placebo: 26 ± 22 %) hat sich mit keinem der genannten Therapieoptionen verändert (S: $p = 0,33$, M: $p = 0,48$; Interaktion: $p = 0,46$).

Schlussfolgerungen: Sitagliptin führt über eine DPP-4-Hemmung zu einer Erhöhung des intakten GLP-1, aber zu einer Senkung der Gesamt-GLP-1-Antwort (AUC) nach oraler Glukosegabe (L-Zell-Feedback-Hemmung). Metformin führt sowohl nüchtern als auch nach Glukosegabe zu einem Anstieg von sowohl Gesamt- auch intaktem GLP-1. Obwohl die intakten GLP-1-Konzentrationen ansteigen, führte, entgegen unserer Erwartungen, keine der genannten Therapieoptionen zu einer signifikanten Steigerung des numerischen Beitrags des Inkretineffekts zur Insulinsekretion nach oraler Glukosegabe.

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

Freie Vorträge VIII - Neue Studien zu Medikamenten in der Diabetestherapie

FV-64 - Reduzierte Hypoglykämien unter Insulin degludec in einem Basis-Bolus Regime bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes

J. Lüdemann¹, L. Merker², K. Milek³, M. Kaiser⁴, B. Wilhelm⁵

¹Diabetologische Schwerpunktpraxis, Falkensee, Germany, ²Diabetes- und Nierenzentrum Dormagen, Dormagen, Germany,

³Diabetologische Schwerpunktpraxis, Hohenmölsen, Germany, ⁴Diabetologische Schwerpunktpraxis, Frankfurt, Germany,

⁵Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Germany

Einleitung: Insulin degludec (Ideg) ist ein neues ultra-langwirksames Basalinsulin. Der Verzögerungsmechanismus beruht auf der Bildung von löslichen Multi-Hexameren nach subkutaner Injektion, aus denen langsam und kontinuierlich Ideg Monomere in die Zirkulation abgegeben werden. Daraus resultiert, wie pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten zeigen, ein flaches und stabiles Wirkprofil mit einer Wirkdauer von > 40 h und einer doppelt so langen Halbwertszeit (25,4 vs. 12,5 h) wie Insulinglargin (Iglar).

Fragestellung: Es wurde die Häufigkeit von Gesamt- und nächtlichen Hypoglykämien (definiert als Plasmaglukose (PG) von < 3.1 mmol/l (56 mg/dl)) in 2 Phase 3 a Studien mit Ideg vs. Iglar im Rahmen einer Basis-Bolus Therapie untersucht.

Methoden: 629 Patienten mit T1D (mittleres Alter: 43,0 Jahre, Diabetesdauer: 18,7 Jahre, HbA_{1c}: 7,7 %) und 1009 Patienten mit T2D (mittleres Alter: 58,9 Jahre, Diabetesdauer: 13,5 Jahre, HbA_{1c}: 8,3 %) wurden im Verhältnis von 3:1 auf Ideg oder Iglar als Basalinsulin, jeweils einmal täglich, randomisiert. Die Nüchternplasmaglukose (NPG) wurde auf 3,9-4,9 mmol/l (70-89 mg/dl) titriert. Als Mahlzeiteninsulin wurde Insulinaspart gegeben.

Ergebnisse: Bezüglich der HbA_{1c}-Senkung war Ideg in beiden Studien Iglar nicht unterlegen (Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert 0,4% für Ideg und Iglar bei T1D (estimated treatment difference [ETD] -0,01 % [95 % CI: -0,14; 0,11]), bzw. 1,2 % für Ideg und 1,3 % für Iglar bei T2D (ETD 0,08 % [-0,05; 0,21]). Die NPG wurde um 1,3 mmol/l (Ideg) und 1,4 mmol/l (Iglar) bei T1D (ETD -0,3 mmol/L [-1,03; 0,36], n.s) bzw. 2,4 mmol/l (Ideg) und 2,1 mmol/l (Iglar) (ETD -0,29 mmol/L [-0,65; 0,06], n.s) bei T2D reduziert. Die Rate von nächtlichen Hypoglykämien war in beiden Studien mit Ideg signifikant niedriger als mit Iglar (relative Risikoreduktion von 25 %, *p*< 0.05) (T1D: IDeg 4,4, IGlAr 5,9; T2D: IDeg 1,4, IGlAr 1,8 Episoden/Patientenjahr).

Die Rate der Gesamthypoglykämien war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Ideg 42,5 und Iglar 40,2 Episoden/Patientenjahr) bei T1D. Bei T2D war die Gesamthypoglykämierate signifikant niedriger bei Ideg vs. Iglar in (11,1 vs 13,6 Episoden/Patientenjahr; relative Risikoreduktion von 18 %, *p*< 0.05).

Die mittlere tägliche Gesamtinsulindosis war bei T1D 9 % niedriger bei Ideg vs. Iglar (*p*=0.004) und vergleichbar bei T2D. Ideg wurde bei vergleichbaren Raten an unerwünschten Ereignissen in beiden Studien gut vertragen.

Zusammenfassung: Insulin degludec reduzierte signifikant das Risiko für nächtliche Hypoglykämien bei T1D und T2D und das Risiko für Gesamthypoglykämien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in einer Basis-Bolustherapie bei einer effektiven und mit Insulinglargin vergleichbaren Verbesserung der Blutzuckereinstellung. Insulin degludec kann damit helfen, die Therapie von Patienten mit Typ 1 und 2 Diabetes zu verbessern.

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

Freie Vorträge VIII - Neue Studien zu Medikamenten in der Diabetestherapie

FV-65 - Konzentrationsabhängige Effekte von Insulin auf die mitochondriale Kapazität des Skelettmuskels bei Adiposen und Schlanken

E. Phielix¹, J. Szendroedi^{1,2}, G. Sequaris¹, T. Jelenik¹, M. Zeppetzauer¹, M. Roden^{1,2}

¹Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Institut für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany, ²Universitätsklinik Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Germany

Insulinresistente Menschen können eine Störung der Mitochondrienfunktion. In vivo Messungen der ATP-Synthese im Skelettmuskel mittels Magnetresonanzspektroskopie ausweisen, dass die Reduktion der insulinstimulierten Glukoseaufnahme mit einer Verminderung der Insulinstimulation der ATP-Synthese assoziiert ist. Bisher ist unklar, ob Insulin die Mitochondrienfunktion direkt oder über gesteigerte Glukoseaufnahme stimuliert. Wir untersuchten deshalb, ob die ex vivo Insulinstimulation direkt zu einer Erhöhung der mitochondrialen Kapazität im menschlichen Muskel führt.

14 schlanke und 6 adipöse glukosetolerante Teilnehmer wurden untersucht (Alter: 27±6 und 26±5 Jahre; BMI: 23±3 und 44±6 kg/m², jeweils p< 0.05). Muskelproben aus dem m. vastus lateralis wurden für 2,5 h mit 0, 4, 40 oder 100 nM Insulin inkubiert, danach wurden die Muskelfasern permeabilisiert und die mitochondriale Kapazität wurde mittels hochauflösender Respirometrie unter Verabreichung von Substraten den Glykolyse (Pyruvat 5 mM) und des Tricarbonsäurezyklus (Glutamat 10 mM und Succinat 10 mM) gemessen. Nach der Muskelbiopsie erfolgte ein hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp zur Bestimmung der Insulinsensitivität.

Adipöse Teilnehmer waren insulinresistenter als schlanke (M-Wert: 2.9±3.2 vs. 10.0±3.3 mkg⁻¹min⁻¹, p< 0.05) Die ex vivo Insulinstimulation mit 4 nM und 40nM erhöhte sowohl die mitochondriale Kapazität in konzentrationsabhängiger Weise (+11% und +21%, p< 0.05) als auch die maximale entkoppelte Respiration (+11% und +18%, p< 0.05). Im Gegensatz dazu stieg die myozelluläre Mitochondrienkapazität bei insulinresistenten glukosetoleranten Adiposen unter Insulinstimulation in Gegenwart von 4 nM, 40 nM und 100 nM nicht an.

Wir schließen daraus, dass Insulin im Muskel von Insulinsensitiven die mitochondriale Kapazität stimuliert, nicht jedoch bei insulinresistenten Menschen. Beeinträchtigte Stimulation der oxidativen Kapazität durch Insulin unabhängig von der Glukoseaufnahme scheint ein früher Defekt bei insulinresistenten Adiposen 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