

Late Breaking Abstracts Diabetes Kongress 2021 – 55. Jahrestagung der DDG

Präzisionsmedizin – Eine Reise in die Zukunft der Diabetologie
www.diabeteskongress.de

Datum/Ort:
12.–15. Mai 2021, Online-Kongress

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hendrik Lehnert, Salzburg
Kongresssekretärin:
Prof. Dr. Henriette Kirchner, Lübeck
Kongresssekretär:
Dr. Georg Serfling, Lübeck

Late-Breaking-Abstract

Structural and Process Quality in the Prehospital Management of Diabetic Emergencies in Germany: A Longitudinal Nationwide Survey 2020 versus 2001

Authors Holstein D¹, Holstein JD², Fischer D³, Mende M⁴, Frier B⁵, Holstein A⁶

Institute 1 University of Leipzig, Integrated Research and Treatment Center Adiposity Diseases, Leipzig, Germany; 2 Charité University Medicine Berlin, Division of Nephrology and Internal Intensive Care Medicine, Berlin, Germany; 3 Lippe-Detmold Hospital, Department of Emergency Medicine, Detmold, Germany; 4 University of Leipzig, Clinical Trial Centre and Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, Leipzig, Germany; 5 University of Edinburgh, The Queen's Medical Research Institute, Edinburgh, United Kingdom; 6 Lippe-Detmold Hospital, 1st Department of Medicine, Detmold, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730853

Aim To collect and analyze representative data on relevant indicators of structural and process quality in the management of diabetic emergencies in Germany.

Methods A standardized online survey was sent nationwide to senior emergency physicians. Apart from demographic data, information was obtained about diagnostic procedures and drugs carried in the emergency ambulances, indications for blood glucose measurement, treatment of severe hypoglycemia (SH), the potential use of nasal glucagon, the frequency of diabetic emergencies, and need for further diabetes-related training. Results from 2020 were compared with those from a similar study performed in 2001.

Results The return rate of the questionnaires represented 126 emergency medical service districts (EMSDs) serving a total population of >40.1 million. 5% of ambulances carried glucagon (7% in 2001). In 2001, blood glucose was determined in 24% of all emergency interventions and in 15% of suspected cardiac emergencies, in 2020 these indications had increased significantly to 71% and 29%, respectively. In 100% of EMSDs SH was treated by non-medical emergency personnel before the arrival of the doctor (63% in 2001). Treatment of SH was conducted without hospital admission in 78% of EMDs (60% in 2001). Cooperation for medical education between emergency teams and a diabetes centre was reported by only 14% (41% in 2001).

Conclusion Structural and process quality of the management of diabetic emergencies in Germany is appropriate and has markedly improved from 2001 to 2020. Persisting deficiencies could be improved by provision of better medical equipment in ambulances and ongoing education for the emergency teams.

Conflict of interest Keine

Diabetes mellitus leads to an impaired reverse migration capacity of CD14⁺⁺ monocytes causing a subluminal accumulation

Authors Semo D¹, Adama S², Shanmuganathan SK³, Müller N⁴, Müller UA⁴, Böhmer FD⁵, Imhof BA², Godfrey R¹, Waltenberger J⁶

Institute 1 Universitätsklinikum Münster, Molecular Cardiology, Department of Cardiology I – Coronary and Peripheral Vascular Disease, Heart Failure, Münster, Germany; 2 University of Geneva, Department of Pathology and Immunology, Geneva, Switzerland; 3 Universitätsklinikum Münster, Cells-in-Motion Cluster of Excellence (EXC 1003—CiM), Münster, Germany; 4 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Department of Internal Medicine III, Jena, Germany; 5 Universitätsklinikum Jena, Institute of Molecular Cell Biology, Center for Molecular Biomedicine, Jena, Germany; 6 Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Medizinische Fakultät Münster, Münster, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730854

Atherosclerosis as a chronic inflammation is driven by multiple cardiovascular risk factors, such as diabetes mellitus (DM). Monocytes represent the biggest cell population in the atherosclerotic aorta. DM induces oxidative stress, which causes a monocytic dysfunction. Albeit it is known that DM leads to a monocytic accumulation within the inflammatory tissue and induces plaque formation, it remains unclear which mechanisms drive the accumulation in diabetic environment. To investigate the DM induced changes in monocytic diapedesis in vitro a flow assay model was established. CD14⁺⁺ monocytes of patients, who either suffered from type 2 diabetes mellitus (T2DM) or not (nonDM), were isolated. Besides CD14⁺⁺ monocytes, isolated from healthy donors, were conditioned in normo- or hyperglycemic environment. An endothelial monolayer was activated and then perfused with the monocytes. The experiments were performed under physiological flow conditions that can be found in post-capillary venules. The data was analysed by single cell tracking using the Fiji J software. In this project, we could prove a significant reduced transendothelial migration capacity of T2DM- and hyperglycemia-conditioned monocytes. An extended stay of monocytes in the albumen after transendothelial migration was revealed. Moreover, the capacity of the monocytes to undergo reverse migration was reduced and led to an accumulation after transendothelial migration. This suggests, that the enhanced monocytic accumulation in DM could be associated with a dysfunctional reverse transendothelial migration and is not due to a quantitatively enhanced diapedesis. We indicate that restoring the impaired reverse migration could reduce the accumulation of monocytes and atherogenesis within diabetic environment.

Conflict of interest Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Diabetesakzeptanz und -management bei Kindern und Jugendlichen: Können Peerbegleiter helfen?

Authors Eich M¹, Liebrich F¹, Dürnwächter U², Schneider P², Lösch-Binder M¹, Schweizer R¹, Neu A¹

Institute 1 Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Germany; 2 Universitätsklinikum Tübingen, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Tübingen, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730855

Hintergrund Heranwachsende vertrauen sich in schwierigen Situationen gerne Gleichaltrigen an. Basierend auf positiven Erfahrungen mit Kontakten zwischen Kindern und Jugendlichen bei Manifestation mit bereits langfristig betroffenen Jugendlichen, entstand die Idee, diesen Effekt vertiefend zu untersuchen. In einem ersten Schritt wurden hierzu Patienten und ihre Eltern befragt, ob und wenn ja in welcher Form sie sich vorstellen könnten, dass Jugendliche mit Diabetes nach der Manifestation eine stützende Funktion übernehmen.

Methode Insgesamt wurden 340 Fragebögen verschickt. Befragt wurden Patienten mit einer Diabetesmanifestation in den zurückliegenden 5 Jahren, sofern sie zum Manifestationszeitpunkt ≥ 6 Jahre alt waren und deren Eltern. Zusätzlich wurden Fragebögen an erfahrene Patienten, also potentielle Peerbegleiter, im Alter zwischen 15 und 25 Jahren verschickt.

Ergebnisse Rücklaufquote: Patienten 31/79 (39%), Eltern 46/111 (41%), Peerbegleiter 62/150 (41%). 74% der Patienten ($n=23$), 83% der Eltern ($n=38$) und 79% der Peers ($n=49$) betrachteten die Idee eines Peers für hilfreich. 52% der Patienten ($n=16$) und 63% der Eltern ($n=29$) gaben an, dass sie ein solches Angebot in Anspruch genommen hätten. Von den potentiellen Peers waren 75% ($n=34$) daran interessiert, eine Peerbegleitung zu übernehmen. Unter den häufigsten der erwarteten Effekte wurden „Nicht allein sein mit Diabetes“, „der Austausch von Erfahrungen“, „Abbau von Ängsten“ und „Hilfestellungen im Alltag“ genannt.

Schlussfolgerungen Patienten und Eltern stehen einer Peerbegleitung bei Manifestation mehrheitlich positiv gegenüber. Gleichzeitig ist die Bereitschaft potentieller Peers, noch unerfahrene Betroffene zu unterstützen, sehr hoch. Insgesamt ist dies eine gute Voraussetzung für die Erprobung des strukturierter Einsatzes von Peerbegleitern im Rahmen eines Modellprojekts.

Interessenkonflikt Keine Interessenskonflikte

Assoziation von erhöhter Intima-Media-Dicke und Arteriosklerose mit erhöhten Nüchterninsulinspiegeln bei Personen mittleren Alters

Authors Röhlung M¹, Kempf K¹, Kolb H², Schneider M³, Martin S¹

Institute 1 Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum, Düsseldorf, Germany; 2 Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Germany; 3 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Arbeitsmedizin und Medizinischer Dienst, Ingelheim am Rhein, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730856

Fragestellung Genetische Studien konnten erstmals einen kausalen Zusammenhang zwischen erhöhten Insulinspiegeln und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) zeigen. Wir stellten daher die Hypothese auf, dass erhöhte Nüchterninsulinspiegel auch mit Vorläufern von CVD (erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT > 1 mm) oder Arteriosklerose (AS, definiert durch das Auftreten von Plaques)) assoziieren

Methodik Berufstätige (≥ 40 Jahre) wurden im Rahmen eines betrieblichen Gesundheitsvorsorgeprogramms regelmäßig untersucht. Multivariable logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Odds Ratios (OR) für die Inzidenz von erhöhtem IMT oder AS in Abhängigkeit von Nüchterninsulinspiegeln und BMI zu Studienbeginn und deren Veränderung bis zur Nachbeobachtung in umfassenden Modellen zu bestimmen.

Ergebnisse Nach Ausschluss aller Teilnehmer mit unvollständigen Datensätzen ($n=1327$) oder bereits bestehenden kardiovaskulären Beeinträchtigungen

($n=366$) wurden $n=1639$ Teilnehmer in die Analyse einbezogen. Nach $5,0 \pm 1,0$ Jahren entwickelten $n=238$ Teilnehmer (15%) eine erhöhte IMT und $n=328$ (20%) eine AS. Nüchterninsulin, BMI und Rauchen assoziierten mit beiden kardiovaskulären Endpunkten (alle $p < 0,05$), während Alter und diastolischer Blutdruck nur Risikofaktoren für eine erhöhte IMT waren und männliches Geschlecht nur mit AS assoziierte (alle $p < 0,01$). Eine zusätzliche Adjustierung für BMI-Änderung während der Nachbeobachtung veränderte diese Assoziationen nicht (einschließlich Nüchterninsulin), aber die Adjustierung für Nüchterninsulin-Änderung während der Nachbeobachtung eliminierte BMI als Risikofaktor für beide kardiovaskulären Endpunkte. Veränderung des Nüchterninsulins während der Nachbeobachtung, nicht aber Veränderung des BMI, war mit einer erhöhten IMT (OR [95% CI]: 1,055 [1,030;1,082]) und AS (OR [95% CI]: 1,057 [1,030;1,085]) assoziiert (beide $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen Anstiege und höhere basale Nüchterninsulinspiegel sind mit atherogener Progression assoziiert und verdrängen den BMI als Risikofaktor.

Interessenkonflikt Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Videographische Schulung als Sekundärprävention bei juveniler Adipositas und Insulinresistenz im COVID19-Lockdown – Ergebnisse eines Pilotprojektes

Authors Reschke F¹, Lange K², Weiner C¹, Guntermann C¹, Sadeghian E¹, Galuschka L¹, Landsberg S¹, Danne T¹

Institute 1 Kinder- und Jugendklinik AUF DER BULT, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Forschung, Hannover, Germany; 2 Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730857

Einleitung Neben Schulschließungen und Bewegungseinschränkungen kam es infolge der COVID19-Lockdownbestimmungen im Frühjahr 2020 auch zum Aussetzen von medizinischen Gruppenschulungen. Der plötzliche Wegfall von Alltagsstruktur und Bewegungsfreiheit führte zu einer Aggravierung der Adipositas bei Kindern, sowie einem veränderten unstrukturierten Ernährungsverhalten(1). KiCK, ein zertifiziertes ambulantes Sekundärpräventionsprogramm für adipöse Kinder und Jugendliche vermittelt in medizinisch-psychozialen, ernährungs- und sporttherapeutischen Modulen ganzheitlich Inhalte der Adipositasstherapie an Teilnehmer und deren Familien in einem 1 Jahreskurs. Juvenile Adipositas geht mit einer erhöhten Insulinresistenzrate als Risikofaktor für Typ 2 Diabetes einher. Methoden: Die Programminhalte wurden nach Lockdownbeginn kurzfristig digitalisiert und mittels videographischer Formate weiterhin curricular interdisziplinär vermittelt. Die Teilnehmer wurden vor (Februar 2020) und nach dem Programm (März 2021) sowie unmittelbar nach Lockdownende (Juli 2020) multiprofessionell untersucht und standardisiert zu Wohlbefinden, Ernährungsverhalten und ernährungsbezogenem Wohlbefinden befragt. Zur besseren Beurteilung der Ergebnisse wurden die Daten mit einer Matchinggruppe aus der Zeit vor der COVID19-Pandemie verglichen. Ergebnisse: 81,8% ($N=27$) der Teilnehmer nahmen weiterhin regelmäßig am Programm teil. Nach Lockdown wurde eine anhaltende Abnahme von BMI-SDS, HOMA-Indexes und den Blutfettwerten – analog zu den Ergebnissen der Vergleichskohorte festgestellt. Ernährungsbezogene Daten zeigten eine Aufhebung der Essensstruktur bei höherem nahrungsbezogenem Wohlbefinden als zu Kursbeginn auf. Das Schlafverhalten zeigte sich signifikant verändert im Lockdown. Diskussion/Schlussfolgerung: Die videographische Intervention führte zu vergleichbaren Ergebnisse für Stoffwechsel sowie ernährungsbezogenem Wohlbefinden wie zu Vor-Lockdown Zeiten(2). Teilnehmer profitierten somit gegenüber Kohorten ohne entsprechende Schulungsinhalte nachhaltig. Zukünftige Studien müssen die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse sowie Vorteile einer digitalen Betreuung von adipösen Jugendlichen auch außerhalb von Lockdown-Zeiten.

Interessenkonflikt Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Literatur [1] Pietrobello A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, Antoniazzi F, Piacentini G, Fearnbach SN, Heymsfield SB. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity* (Silver Spring). 2020 Aug; 28(8): 1382–1385. doi: 10.1002/oby.22861. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32352652; PMCID: PMC7267384.

[2] Sidor A, Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients*. 2020 June 3;12(6):1657. doi: 10.3390/nu12061657. PMID: 32503173; PMCID: PMC7352682.

Erfolgreiche Nutzung von prädiktiver Insulinabschaltung: Vergleich zweier Systeme

Authors von dem Berge T, Remus K, Biester S, Reschke F, Datz N, Kapitzke K, Kordonouri O, Danne T, Biester T

Institute 1 Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730858

Einleitung Die prädiktive Insulinabschaltung ist als System zur Prävention von Hypoglykämien etabliert. Seit 2020 ist neben dem in Deutschland marktbestimmten System ein neues System erhältlich. Verglichen mit dem herkömmlichen System verfügt das neue System über eine unveränderbare prädiktive Abschaltgrenze von 80 mg/dl (vs. 50–90 mg/dl des bekannten Systems), eine Abschaltzeit von minimal 5 Minuten (vs. 30 Minuten) und eine Insulinfortsetzung bei Sensorglukosewertanstieg (vs. Abstand von 20 mg/dl über Abschaltgrenze und höherer Prädiktion). Sensorwerte werden in den Bolusrechner übernommen, Kalibrationen sind nicht notwendig.

Methodik Patienten mit beliebiger sensorunterstützter Insulinpumpentherapie wurde vor Markteinführung des neuen Systems eine dreimonatige Erprobung angeboten. Teilnehmer und Eltern erhielten eine Systemschulung. Als Vergleichskollektiv diente eine Patientengruppe mit paralleler Nutzung des marktüblichen Systems mit prädiktiver Insulinabschaltung, die nach Geschlecht, Alter und HbA1c gematcht wurden.

Resultate An der Erprobung des neuen Systems nahmen neun männliche Patienten teil. Deren Therapiedaten wurden mit denen von acht männlichen Patienten verglichen (Ausgangsdaten als Mittelwerte: Alter: 9.7 vs. 9.5 Jahre, Diabetesdauer 6.1 vs. 4.1 Jahre, HbA1c 6.8 vs. 7.1 %, Time in Range (TIR) 61.9 vs. 64.6 %, Time below Range (TBR) 4.5 vs. 4.7 %, Glukose 164 vs. 158 mg/dl). Nach drei Monaten lagen folgende glykämische Parameter zum Vergleich vor: 6.5 % vs. 7.2 %, TIR 69.2 % vs. 64.9 %, TBR 2.8 % vs. 4.3 %, Glukose 159 mg/dl vs. 158 mg/dl. Ein statistischer Vergleich ist aufgrund der geringen Patientenzahl nicht erfolgt.

Schlussfolgerung Die Daten demonstrieren, dass in Deutschland nun zwei sichere Systeme mit prädiktiver Insulinabschaltung zur Verfügung stehen.

Interessenkonflikt Kein Interessenkonflikt

Literatur Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsker JE, Cengiz E, Wadwa RP, Ekhlaspour L, Church MM, Weinzimer SA, Jost E, Marcal T, Andre C, Carria L, Swanson V, Lum JW, Kollman C, Woodall W, Beck RW. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct;41(10):2155–2161. doi: 10.2337/dc18-0771. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30089663.

Physical fitness and its role for diabetes-related cardiovascular risk in diabetes subgroups

Authors Saatmann N¹, Zaharia OP¹, Strassburger K², Pesta D¹, Burkart V¹, Szendrői J¹, Gerdes N³, Kelm M³, Roden M¹

Institute 1 German Diabetes Center (DDZ), Institute for Clinical Diabetology, Düsseldorf, Germany; 2 German Diabetes Center (DDZ), Institute for Biometrics and Epidemiology, Düsseldorf, Germany; 3 Medical Faculty, University Hospital Düsseldorf, Department of Cardiology, Pulmonology, and Vascular Medicine, Düsseldorf, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730859

Objective Physical inactivity promotes insulin resistance and increases cardiovascular disease risk. New clustering algorithms based on simple clinical measures have successfully distinguished between severe and moderate forms of diabetes. However, little is known about physical fitness and cardiovascular risk factors in these clusters. We hypothesized that the insulin resistant diabetes (SIRD) cluster would associate with lower physical fitness and increased diabetes-related cardiovascular risk.

Methods Physical fitness (spiroergometry), physical activity (Baecke index), endothelial function and cardiovascular risk scores (Framingham Risk Scores (FRS), Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) and Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)) were analyzed in 746 participants with recently diagnosed diabetes of the German Diabetes Study (GDS).

Results VO₂max was lower in SIRD than in severe autoimmune diabetes (SAID) and mild age-related diabetes (MARD) subgroups ($p < 0.001$), but not different compared to severe insulin deficient (SIDD) ($p = 0.193$) and moderate obesity-related diabetes (MOD) ($p = 0.563$) after adjustments for age and sex. Interestingly, Baecke index and endothelial function were similar in subgroups, whereas SAID had lower FRS and ASCVD than SIRD, MOD and MARD (all $p < 0.05$). Further, SIRD and MARD showed a higher SCORE than SIDD ($p < 0.05$ and $p < 0.001$) and MOD ($p < 0.001$). Results are adjusted for multiple comparison, age, sex and BMI.

Conclusion Novel diabetes subgroups exhibit distinct differences in cardiovascular risk already within the first year after diabetes diagnosis. Specifically, the SAID subgroup has the lower risk scores for cardiovascular diseases, whereas the SIRD subgroup exhibits lowest physical fitness, despite similar physical activity and endothelial function as other subgroups.

Interessenkonflikt The authors declare no conflict of interest with regard to this manuscript.

FGF21 in Adipose Tissue Fibrosis, Obesity and Type 2 Diabetes

Authors Patt M¹, Massier L², Tabei S³, Karlas T⁴, Blüher M⁵, Dietrich A⁶, Gericke M⁷, Kovacs P⁸, Chakaroun R⁸

Institute 1 Uni Leipzig, Hamburg, Germany; 2 Karolinska Institutet, Endokrinologie, Stockholm, Sweden; 3 Universität zu Lübeck, Department of Internal Medicine I, Lübeck, Germany; 4 Universitätsklinik Leipzig, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Leipzig, Germany; 5 Universitätsklinik Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Leipzig, Germany; 6 Universitätsklinik Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Germany; 7 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Anatomie, Halle, Germany; 8 Universitätsklinik Leipzig, Medical Department III–Endocrinology, Nephrology, Rheumatology, Leipzig, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730860

To investigate the participation of fibroblastic growth factor 21 (FGF21) in adipose tissue fibrosis, obtain the course of FGF21 serum levels after bariatric surgery and assess the relation of FGF21 to surgery-elicited alleviation of glucose metabolism and weight loss.

In a longitudinal study including subjects undergoing bariatric surgery (RYGB $n = 189$; VSG $n = 17$), we measured FGF21 serum levels over three time-points and collected preoperative biopsies of subcutaneous adipose tissue (scAT). We characterized degrees of scAT fibrosis using the FAT score and performed gene expression analyses. In a cross-sectional study ($n = 507$), we detected serum FGF21 (pg/ml) and performed food frequency questionnaire. Links between the FAT score, weight loss, eating behavior and FGF21 expression were tested in univariate and multivariate models.

We observed a positive association of circulating FGF21 to sweet preference ($p < 0.001$), total caloric intake ($p = 0.034$) and addictive behavior (Alcohol: $p = 0.017$, Smoking: $p = 0.032$). Moreover, serum FGF21 inversely correlated with FGF21 receptor expression in scAT ($p = 0.021$). Expression of FGF21 increased

with more pronounced tissue fibrosis. Subjects with more pronounced changes in FGF21 levels between time-points displayed greater weight loss ($p < 0.001$; $p = 0.003$). Improvement of glucose metabolism in response to the intervention was driven by baseline FGF21 levels (Standardized β : -0.669; corrected R²: 0.41).

We here demonstrate a relationship between FGF21 serum levels, food preference, markers of metabolic disease and adipose tissue fibrosis, but also show its potential in predicting bariatric surgeries' success.

Interessenkonflikt Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Dicarbonyl stress in endothelial cells alters mitochondrial protein homeostasis

Authors Bulkescher R¹, Herzig S², Szendrői J¹, Nawroth PP¹, Zemva J¹

Institute 1 University Hospital Heidelberg, Department of Internal Medicine I and Clinical Chemistry, Heidelberg, Germany; 2 Helmholtz Center Munich, Institute for Diabetes and Cancer, Neuherberg, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730861

Introduction and open questions Methylglyoxal-derived hydroimidazolone (MG-H1) is formed in a reaction of the reactive dicarbonyl Methylglyoxal (MG) with arginine residues of proteins leading to misfolding, aggregation and loss of-function of the protein. Heat shock proteins (Hsp) mediate refolding and disaggregation of misfolded proteins.

We questioned the effect of MG on mouse cardiac endothelial cells and whether the loss of the stress-inducible Hsp70 (Hspa1a/Hspa1b) in a double knock-out cell line (Hspa1a/Hspa1b KO) leads to reduced MG tolerance.

Methods mRNA was measured by qPCR and protein levels were measured by immunofluorescence. The data for the KO cells was obtained from three independent Hspa1a/Hspa1b KO cell clones.

Results After treatment with 500 μ M MG, Hspa1a/Hspa1b was up-regulated on the mRNA level and on the protein level in wild-type cells (WT). The two mitochondrial chaperones Hspa9 and Hspd1 were induced after 500 μ M MG treatment on the mRNA level and on the protein level, both in WT and even stronger in KO cells. The mitochondrial fission protein Drp1 was increased on the mRNA level after 500 μ M MG treatment in WT as well as in KO cells.

Conclusion In WT and Hspa1a/Hspa1b KO cells, MG treatment lead to an up-regulation of Drp1, indicating increased mitochondrial fission and disturbance of mitochondrial homeostasis. As a compensatory mechanism, expression of the mitochondrial heat shock proteins Hspa9 and Hspd1 was significantly induced. In Hspa1a/Hspa1b KO cells, these changes were even stronger, indicating pronounced MG-induced mitochondrial stress in the absence of stress-inducible Hsp70.

Interessenkonflikt There is no conflict of interest.

Loss of Hsp70 leads to increased albuminuria in a STZ-induced diabetic mouse model

Authors Zemva J¹, Bulkescher R¹, Poth T², Hausser I², Rodemer C¹, Erhardt A¹, Okun J³, Herzig S⁴, Szendrői J¹, Nawroth P¹

Institute 1 Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin I und klinische Chemie, Heidelberg, Germany; 2 Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Pathologie, Heidelberg, Germany; 3 Universitätsklinikum Heidelberg, Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum, Heidelberg, Germany; 4 Helmholtz Zentrum München, Helmholtz Diabetes Center, München-Neuherberg, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730862

Background The stress-inducible heat shock protein 70 (Hspa1a/Hspa1b) is involved in refolding of misfolded proteins as well as disaggregation of protein aggregates. Posttranslational modifications, for example by glycation during hyperglycemia, can lead to misfolding, aggregation and loss-of-function of the protein. The aim of this study was to investigate the loss of Hspa1a/Hspa1b in a STZ-induced diabetic mouse model in terms of the development of diabetic nephropathy. **Methods:** Diabetes was induced at the age of 10 weeks; mice

were sacrificed at the age of 28 weeks. Urine was collected for 24hrs just before organ collection; albumine and creatinine were measured via ELISA. Protein expression was analyzed via Western Blot and Immunohistochemistry. Morphologic changes of diabetic nephropathy were assessed by Immunohistochemistry and electron microscopy. Results: Hspa1a/Hspa1b knockout mice (KO) did not differ from wild-type mice (WT) in the control or STZ-treated group in respect to bodyweight or blood glucose levels. STZ-treated KO mice (KO+STZ) revealed to have a significantly higher albumine/creatinine ratio (ACR) compared to STZ-treated wild-type mice (WT+STZ) and to controls (KO-STZ). KO+STZ and WT+STZ showed atrophic proximal tubuli in the outer layers of the kidney parenchyma with thickening of the basal membrane. Furthermore, WT+STZ mice showed decreased Hspa1a/Hspa1b protein expression compared to WT-STZ mice. Conclusion: Loss of Hspa1a/Hspa1b resulted in elevated ACR in a STZ-induced diabetic mouse model. KO+STZ and WT+STZ mice, showed atrophic proximal tubuli. Furthermore, Hspa1a/Hspa1b seemed down-regulated in WT+STZ mice. This supports preliminary human data, where Hspa1a/Hspa1b expression is lost in the course of diabetic nephropathy.

Interessenkonflikt This project is funded by the German Research Foundation (DFG, SFB1118)

Intermittent fasting has short-term effects on albuminuria, AGE formation and acylcarnitines in patients with type 2 diabetes mellitus

Authors Sulaj A¹, Kopf S¹, Fleming T¹, Teleman A², Okun J³, Szendrői J¹, Herzig S⁴, Nawroth P⁵

Institute 1 University Hospital Heidelberg, Department of Medicine I and Clinical Chemistry, Heidelberg, Germany; 2 German Cancer Research Center (DKFZ), CellNetworks - Cluster of Excellence, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; 3 University Hospital Heidelberg, Department of General Pediatrics, Division of Neuropediatrics and Metabolic Medicine, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, Heidelberg, Germany; 4 Helmholtz Center Munich, Institute for Diabetes and Cancer IDC, Joint Heidelberg-IDC Translational, Diabetes Program, University Hospital Heidelberg, Chair Molecular Metabolic Control, Medical Faculty, Technical University Munich, Munich, Germany; 5 University Hospital Heidelberg, Department of Medicine I and Clinical Chemistry, Division Head: Joint Heidelberg-IDC Translational Diabetes Program Helmholtz-Zentrum, Germany, Heidelberg, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1730863

Aim This study aims to assess whether intermittent fasting (IF) can induce substantial changes in endogenous defense mechanisms in patients with type 2 diabetes (T2D) and diabetic nephropathy (DN). **Design&Methods:** Patients with T2D and increased albumin-to-creatinine ratio (ACR) are randomized to receive for 5 days once a month either a fasting-mimicking diet (intervention) or a Mediterranean diet (control) for a total of 6 diet cycles. Primary endpoint is the difference of the change in ACR from baseline to after 3 and after 6 diet cycles. Secondary endpoints are the difference of the change in MG-H1 and acylcarnitines (AC). Statistical analysis is done by ANCOVA adjusted for respective baseline values, age, sex, and BMI. Results: Interim analysis after 3 diet cycles shows in the intervention group a decrease of ACR in patients with microalbuminuria levels at baseline (absolute change in ACR -32.2 mg/g [95% CI -61.4, -2.9], n=18) compared to the control group (absolute change in ACR -3.1 mg/g [95% CI -26.4, 19.9], n=17) ($p < 0.05$) and a decrease of MG-H1 by 49.8% (95% CI -68.6%, -30.6%) corrected to respective baseline values and to the control group ($p < 0.01$). No change is observed in the glyoxalase detoxification system as well as in yH2Ax as marker of DNA-damage. AC analysis shows a significant increase of acetylcarnitine in patients of the intervention group that respond with better ACR improvement. Conclusion: Intermittent fasting temporarily changes ACR, MG-H1 and AC levels in T2D patients with DN, probably due to fasting-induced altered energy consumption.

Interessenkonflikt None

Author Index

A

Adama S 321

B

Biester S 323
Biester T 323
Blüher M 323
Böhmer FD 321
Bulkescher R 324
Burkart V 323

C

Chakaroun R 323

D

Danne T 322, 323
Datz N 323
Dietrich A 323
Dürrwächter U 322

E

Eich M 322
Erhardt A 324

F

Fischer D 321
Fleming T 324
Frier B 321

G

Galuschka L 322
Gerdes N 323
Gericke M 323
Godfrey R 321
Guntermann C 322

H

Hausser I 324

Herzig S 324
Holstein A 321
Holstein D 321
Holstein JD 321

I

Imhof BA 321

K

Kapitzke K 323
Karlas T 323
Kelm M 323
Kempf K 322
Kolb H 322
Kopf S 324
Kordonouri O 323
Kovacs P 323

L

Landsberg S 322
Lange K 322
Liebrich F 322
Lösch-Binder M 322

M

Martin S 322
Massier L 323
Mende M 321
Müller N 321
Müller UA 321

N

Nawroth P 324
Nawroth PP 324
Neu A 322

O

Okun J 324

P

Patt M 323
Pesta D 323
Poth T 324

R

Remus K 323
Reschke F 322, 323
Rodemer C 324
Roden M 323
Röhling M 322

S

Saatmann N 323
Sadeghian E 322
Schneider M 322
Schneider P 322
Schweizer R 322
Semo D 321
Shanmuganathan SK 321
Strassburger K 323
Sulaj A 324
Szendrödi J 323, 324

T

Tabei S 323
Teleman A 324

V

von dem Berge T 323

W

Waltenberger J 321
Weiner C 322

Z

Zaharia OP 323
Zemva J 324