

# Diabetes Kongress 2021 – 55. Jahrestagung der DDG

Präzisionsmedizin – Eine Reise in die Zukunft der Diabetologie

[www.diabeteskongress.de](http://www.diabeteskongress.de)

**Datum/Ort:**

12.–15. Mai 2021, Online-Kongress

**Kongresspräsident:**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hendrik Lehnert, Salzburg

Kongresssekretärin:

Prof. Dr. Henriette Kirchner, Lübeck

Kongresssekretär:

Dr. Georg Serfling, Lübeck

- S4 Klinische Diabetologie
- S23 Grundlagenforschung Typ-1-Diabetes/  
Betazelle
- S25 Grundlagenforschung Typ-2-Diabetes
- S33 Grundlagenforschung Adipositas/  
Metabolisches Syndrom
- S37 Diabetes und Schwangerschaft
- S43 Epidemiologie/Bic Data/OMICs
- S45 Diabeteskomplikationen/  
Begleiterkrankungen
- S57 Psychosoziale Aspekte
- S61 Neue Technologien
- S70 Adipositas therapie/Metabolische Chirurgie
- S71 Pädiatrische Diabetologie
- S76 Versorgungsforschung/  
Gesundheitsökonomie/Qualitätssicherung
- S82 Andere Themen
- S85 Namenverzeichnis / Authors' Index
- S90 Impressum

**Covergestaltung:** © Thieme

**Bildnachweis Cover:** A miniature Nurse and a doctor discussing health issues in front of workers working on sugar cubes © L.S./stock.adobe.com

**Restliche Bestandteile und Composing:** © Thieme

## 01. Klinische Diabetologie

### Clinical characteristics, treatment patterns and persistence in patients with T2D initiating a Glucagon-like-peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA): a retrospective analysis of the Diabetes Prospective Follow-Up (DPV) registry

**Authors** Jung H<sup>1</sup>, Tittel SR<sup>2</sup>, Schloot N<sup>3</sup>, Heitmann E<sup>4</sup>, Otto T<sup>5</sup>, Lebec J<sup>6</sup>, Hummel M<sup>7</sup>, Pavel M<sup>8</sup>, Naudorf M<sup>9</sup>, Lanzinger S<sup>2</sup>

**Institut** 1 Lilly Deutschland GmbH, Global Patient Safety - Medical Diabetes, Bad Homburg, Germany; 2 Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Universität Ulm / Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm / München-Neuherberg, Germany; 3 Lilly Deutschland GmbH, Global Development – Medical Diabetes, Bad Homburg, Germany; 4 Lilly Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung - Diabetes, Bad Homburg, Germany; 5 Lilly Deutschland GmbH, Gesundheitsökonomie, Bad Homburg, Germany; 6 HaaPACS GmbH, Statistik, Schriesheim, Germany; 7 Diabetologische Schwerpunktpraxis / Forschergruppe Diabetes der TUM, Medizin, Rosenheim / München, Germany; 8 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Germany; 9 Diabeteszentrum Lindlar, Praxis Michael Naudorf, Medizin, Lindlar, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727302

**Background** This retrospective analysis evaluates the clinical characteristics, treatment patterns and GLP-1RA persistence in patients with T2D initiating their first GLP-1RA.

**Methods** Analysis of the multicentre DPV registry identified adult patients with T2D initiating GLP-1RA therapy between 2007 and June 2020. The population was stratified by anti-diabetes therapy at time of GLP-1RA initiation into following subgroups: oral antidiabetic drugs (OAD), insulin ± OAD, or lifestyle modification (LM). GLP-1RA treatment persistence (overall and by baseline anti-diabetes treatment) in patients with ≥12-months follow-up was determined by Kaplan-Meier analysis.

**Results** In total, 15,111 patients with T2D initiating a GLP-1RA therapy (55% males) were identified. The baseline characteristics include median [interquartile range (IQR)] age (58.7 [50.6-66.7] years), diabetes duration (8.5 [3.6-14.7] years), BMI (36 [31.7-41.3] kg/m<sup>2</sup>) and HbA1c (8.2 [7.1-9.8] %). Subgroup analysis by baseline therapy (OAD:42%, insulin ± OAD:50%, LM:7%) showed similar age and BMI while HbA1c varied (OAD:7.8 [6.9-9.4]%, insulin ± OAD:8.5 [7.4-10.1]%, LM:7.2 [6.4-8.4]%). The overall median [IQR] GLP-1RA persistence in eligible patients (n=5,189) was 11 [0-51] months, with patients reaching a median HbA1c of 7.5 [6.6-8.7] % at discontinuation. Across subgroups, GLP-1RA persistence was OAD:12 [0-52] months (n=2,453), insulin ± OAD:11 [0-54] months (n=2,204), and LM:7 [0-36] months (n=532), reaching a median HbA1c of 7.3 [6.4-8.5] % (OAD; n=1,155), 7.8 [6.9-9.0] % (insulin ± OAD; n=1,010), and 7.3 [6.4-8.2] % (LM; n=261).

**Conclusions** Real-world DPV registry data revealed 92% of patients with T2D initiating a GLP-1RA added it to an OAD or insulin ± OAD treatment regimen, and 50% showed a GLP-1RA persistence of > 11 months.

**Conflict of interest** Michael Hummel receives consulting and/or honorary fees for speeches from Astra Zeneca, Berlin Chemie, Lilly, Novo, MSD, Sanofi. Marianne Pavel: participated in a Lilly Advisory board with honorarium, and received honoraria for presentation and / or advisory boards for the following societies: IPSEN, AAA, Novartis, Riemser, Boehringer-Ingelheim.

Jeremie Lebec serves as a consultant for Eli Lilly.

Heike Jung, Nanette Schloot, Elke Heitmann and Thorsten Otto are employees and stockholders of Eli Lilly and Company.

Michael Naudorf, Stefanie Lanzinger and Sascha Tittel have no conflicts of interest.

### Checkpoint-Inhibitor-Therapie als Auslöser für Autoimmun-Diabetes

**Authors** Tittel SR<sup>1</sup>, Laubner K<sup>2</sup>, Schmid SM<sup>3</sup>, Kress S<sup>4</sup>, Merger S<sup>5</sup>, Karges W<sup>6</sup>, Wosch FJ<sup>7</sup>, Altmeier M<sup>8</sup>, Holl RW<sup>9</sup>

**Institut** 1 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany; 2 Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, Division of Endocrinology and Diabetology, Freiburg, Germany; 3 University of Luebeck, Institute for Endocrinology and Diabetes, Luebeck, Germany; 4 Vinzentius-Krankenhaus, Medical Clinic I, Landau, Germany; 5 Clinic for Endocrinology, Diabetology, Metabolism, and Nutrition Medicine, Medical Clinic IV, Coburg, Germany; 6 RWTH Aachen University, Division of Endocrinology and Diabetes, Aachen, Germany; 7 Diabetespraxis Wosch, Diabetespraxis Wosch, Hanau, Germany; 8 Diabeteszentrum am Klinikum Dortmund, Dortmund, Germany; 9 Ulm University, Institute for Epidemiology and Medical Biometry, ZIBMT, Ulm, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727303

**Fragestellung** Verglichen werden Patienten mit Checkpoint-Inhibitor-(CPI)-induziertem Diabetes und Patienten mit Diabetes Typ 1 (T1DM), Typ 2 (T2DM), oder iatrogenem Diabetes (T3DM).

**Methodik** Eingeschlossen wurden 108.211 erwachsene Diabetes-Patienten mit Untersuchungsdaten ab 2010. Aufgrund der Seltenheit der CPI-Therapie und der daraus resultierenden Größenunterschiede der Gruppen werden diese nach Alter, Geschlecht und Diabetesdauer gematcht. Patientendaten wurden in jeweils ersten dokumentierten Behandlungsjahr aggregiert.

**Ergebnisse** Die gematchte Kohorte bestand aus 28.912 Patienten. Für die 13 diagnostizierten CPI-DM-Fälle (46,2% männlich, medianes Alter bei Manifestation 63,6 [57,5 – 70,9] Jahre) fanden sich 104 Matches mit T1DM, 28.600 mit T2DM, und 195 mit T3DM. Bei Manifestation war der HbA1c bei CPI-DM signifikant höher verglichen mit der T3DM-Gruppe, im Verlauf waren die Gruppen ähnlich. Diabetische Ketoazidose bei Manifestation wurde in fünf CPI-DM-Patienten dokumentiert (T1DM: 0%, T2DM: 0,4%, T3DM: 0,8%). 12 CPI-DM-Patienten benötigten direkt nach Diagnose Insulin, zwei wurden zusätzlich mit OADs therapiert. T2DM-Patienten waren meist mit Lifestyle-Modifikationen therapiert (39,4%), T3DM mit Insulin (52,8%). Zusätzliche Schilddrüsenerkrankungen waren bei elf CPI-DM-Patienten präsent (T1DM: 13,5%; T2DM: 11,5%; T3DM: 12,8%). Morbus Addison war die zweithäufigste Begleiterkrankung bei CPI-DM (7,7%) und signifikant häufiger als in den anderen Gruppen (alle 0%, p<0.05).

**Schlussfolgerung** Wir erwarten eine Zunahme dieser Diabetes-Spezialform. Während der CPI-Therapie sollte der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden. Außerdem sollte man auf weitere Autoimmunerkrankungen (wie Schilddrüsenerkrankungen und M. Addison) achten. Die Zuordnung des CPI-DM zu T1DM oder T3DM sollte vereinheitlicht werden.

**Conflict of interest** Keine

### The Real-World Observational Prospective Study of Health Outcomes with Dulaglutide and Liraglutide in Type 2 Diabetes Patients (TROPHIES): Design and Baseline Characteristics

**Autoren** Garcia-Pérez LE<sup>1</sup>, Sapin H<sup>2</sup>, Norrbacka K<sup>3</sup>, Guerci B<sup>4</sup>, Giorgino F<sup>5</sup>, Aigner U<sup>6</sup>, Federici MO<sup>7</sup>, Gentilella R<sup>8</sup>, Heitmann E<sup>9</sup>, Jung H<sup>9</sup>, Rosilio M<sup>2</sup>, Boye K<sup>10</sup>

**Institut** 1 Lilly, S.A., Medical, Alcobendas, Spain; 2 Lilly France SAS, Medical, Neuilly Sur Seine, France; 3 Eli Lilly and Company, Medical, Helsinki, Finland; 4 Hôpital Brabois Adultes, Medical, CHRU de Nancy, France; 5 University of Bari, Medical, Aldo Moro, Italy; 6 Versdiás GmbH, Medical, Sulzbach-Rosenberg, Germany; 7 Eli Lilly Company Italia SpA, Medical, Florence, Italy; 8 Former employee of Eli Lilly Company Italia SpA, Medical, Florence, Italy; 9 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany; 10 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727304

**Objective** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are usually recommended as first injectable therapy for type 2 diabetes (T2D). Randomized clinical trials are standard for assessing efficacy and safety, observational studies are valuable to understand GLP-1RA use in clinical practice. Methods: TROPHIES is a 24-month, prospective, observational study in France, Germany, Italy in adult patients with T2D initiating first injectable glucose-lowering-treatment with once-weekly dulaglutide/once-daily liraglutide. The primary outcome, time on first GLP-1RA without significant treatment change due to T2D-related factors, was defined as discontinuation of this GLP-1RA/intensification of glucose-lowering treatment. At baseline, demographics, T2D duration, HbA1c levels, reported HbA1c targets, pre-existing diabetes-related diagnoses and concomitantly used oral glucose-lowering medications were assessed. Results: To date, data from 2065 patients initiating dulaglutide (1089) or liraglutide (976) are analyzed. For patients initiating dulaglutide or liraglutide, mean age 58.9 and 59.4yr, 55.3% and 57.4% were male, with mean duration of T2D 8.7 and 8.3yr, and mean BMI 33.8 and 34.1kg/m<sup>2</sup>, respectively. Mean baseline HbA1c level 8.2% (dulaglutide) and 8.3% (liraglutide) exceeded reported mean HbA1c target 6.9%. Macrovascular and microvascular diabetes related conditions were reported in 8.2% and 17.7% (dulaglutide) and 11.5% and 15.5% (liraglutide) patients, respectively. Of patients initiating dulaglutide or liraglutide, 27.5% and 25.5% had taken  $\geq 2$  concomitant oral glucose-lowering medications, respectively, biguanides being most common. Conclusion: In both groups, BMI reflected obesity. HbA1c levels exceeded reported targets justifying treatment intensification with GLP-1RA after  $\sim 8.5$ yr of diabetes. This study helps understand profiles of patients being prescribed dulaglutide or liraglutide in France, Germany, Italy.

**Interessenkonflikt** 1. Angestellte der Lilly Deutschland GmbH  
3. Besitz von Firmenaktien  
6. Sponsor: Eli Lilly & Company

## Chronic Kidney Disease (CKD) Outcomes with Dulaglutide (DU) Versus Insulin Glargine (IG) in Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate-to-Severe CKD by Albuminuria Status: AWARD-7

**Autoren** Tuttle KR<sup>1</sup>, Lakshmanan MC<sup>2</sup>, Rayner B<sup>3</sup>, Zimmermann AG<sup>2</sup>, Woodward DB<sup>2</sup>, Botros FT<sup>2</sup>, Baeumler J<sup>4</sup>

**Institut** 1 Providence Health Care, University of Washington, Medical, Spokane, WA, United States; 2 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 3 Division of Nephrology and Hypertension, Groote Schuur Hospital and University of Cape Town, Medical, Cape Town, South Africa; 4 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727306

**Background** In AWARD-7 study, DU treatment was associated with slower eGFR decline in patients with T2D and moderate-to-severe CKD vs. IG. This analysis assessed CKD outcomes with DU vs. IG.

**Methods** Participants with T2D and CKD stages 3-4 were randomized (1:1:1) to DU 0.75 mg or 1.5 mg or titrated IG, all added-on to titrated insulin lispro, for 1 year in this open-label (DU dose blinded), phase 3 trial. Participants experiencing  $\geq 40\%$  eGFR decline, end-stage renal disease (ESRD), or death from kidney-related causes were compared between groups as composite and individual outcomes. Time-to-event analysis for composite outcome was conducted with Cox proportional hazards model.

**Results** 48% were women and baseline characteristics (mean[SD]) were: Age 64.5(8.5)years, Diabetes duration 18.1(8.8)years, eGFR 38(13)mL/min/1.73m<sup>2</sup> and urine albumin-creatinine ratio (median [interquartile range]) 209(39;965) g/kg. HbA1c declined similarly in all groups (mean  $\sim 1\%$  over 1 year). Composite outcome experienced by 47 / 576 (8.2%) participants: [10 / 192 (5.2%) DU 1.5 mg, and 16 / 190 (8.4%) DU 0.75 mg vs. 21 / 194 (10.8%) IG, ( $p = 0.046$  and 0.548 vs. IG, respectively)]. Time-to-event for composite outcome was significantly better for DU 1.5 mg vs. IG (Cox model;  $p = 0.038$ ). eGFR decline  $\geq 40\%$ : 2 / 192 (1.0%) DU 1.5 mg, 7 / 190 (3.7%) DU 0.75 mg, and 6 / 194 (3.1%) IG.

Proportions reaching ESRD: 8/187 (4.3%) DU 1.5 mg, 14 / 184 (7.6%) DU 0.75 mg, and 16 / 191 (8.4%) IG. Between-group comparisons were not significant for these individual outcomes. Kidney-related deaths were not reported.

**Conclusion** 1-year treatment with DU 1.5 mg was associated with lower rate of CKD outcomes, including eGFR decline  $\geq 40\%$  and ESRD, vs. IG at similar levels of glycemic control.

**Interessenkonflikt** Disclosure:

This study was funded by Eli Lilly and Company.

KT is the consultant for Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Gilead and Goldfinch Bio. MCL, DBW, AK, MK, FTB were employees and shareholders of Eli Lilly and Company during the time when the study was conducted and analyzed. BR received speaker honoraria from AstraZeneca, Eli Lilly, Sanofi and Boehringer-Ingelheim, and served on an advisory board for AstraZeneca and Boehringer-Ingelheim.

Previously presented at ADA (2019) American Diabetes Association - 79th Annual Scientific Sessions; San Francisco, CA, USA; June 7-11, 2019.

Joerg Baeumler is employee of Lilly Deutschland GmbH and minor shareholder of the company.

## Vergleich von iGlarLixi mit einem Basal-Bolusregime bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mittels Propensity-Score-Matching (PSM)

**Autoren** Meier JJ<sup>1</sup>, Anderson J<sup>2</sup>, Wysham C<sup>3</sup>, Tinahones F<sup>4</sup>, Saremi A<sup>5</sup>, Stella P<sup>6</sup>, Liu M<sup>7</sup>, Tabak AG<sup>8</sup>

**Institut** 1 St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Diabetes-Zentrum Bochum / Hattingen, Bochum, Germany; 2 The Frist Clinic, Department of Internal Medicine, Nashville, TN, United States; 3 Multicare Rockwood Clinic, Diabetes & Endocrinology Center, Spokane, WA, United States; 4 University of Malaga, Department of Medicine and Dermatology, Malaga, Spain; 5 Sanofi, Medical Affairs Data Analytics, Bridgewater, NJ, United States; 6 Sanofi, Cluster Diabetes Medical, Central Cluster, Budapest, Hungary; 7 BDM Consulting Inc., Data analytics, Somerset, NJ, United States; 8 Semmelweis University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Oncology, Budapest, Hungary

DOI 10.1055/s-0041-1727306

**Hintergrund** Angesichts des progressiven Charakters eines Typ-2-Diabetes (T2DM) kann die Blutzuckereinstellung auch bei basalunterstützter oraler Therapie (BOT) zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr ausreichen und eine Intensivierung erforderlich sein. iGlarLixi als einmal täglich zu injizierende Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und dem Glukagon-like Peptid-1 Rezeptoragonist Lixisenatid könnte dabei eine einfache Alternative zur Eskalation auf ein Basal-Bolus (BB)-Regime sein.

**Methoden** In dieser post hoc-Analyse wurden Studienteilnehmer, die in der LixiLan-L-Studie mit iGlarLixi behandelt wurden, mittels Propensity Score Matching (PSM) mit Patienten, die in der GetGoal Duo-2-Studie mit einem BB-Regime behandelt wurden, bezüglich Alter, Ethnie, Diabetesdauer, sowie BMI, HbA1c und Nüchternblutzucker bei Baseline gematcht und verglichen (N = 328 Paare). Darüber hinaus wurden für eine Sensitivitätsanalyse 192 Paare zusätzlich hinsichtlich der Baseline-Basalinsulindosis gematcht.

**Ergebnisse** In der primären Analyse erreichte ein höherer Anteil der Studienteilnehmer in der iGlarLixi-Gruppe die einzelnen Endpunkte aus HbA1c < 7%, keine Gewichtszunahme und keine Hypoglykämie, sowie Kombinationen dieser Endpunkte. Außerdem wurde eine größere HbA1c-Reduktion (-0,28  $\pm$  0,06) in der iGlarLixi-Gruppe im Vergleich zur BB-Gruppe erreicht ( $p < 0,0001$ ). Bei Studienteilnehmern, die bzgl. der Baseline-Basalinsulindosis nicht gematcht waren, betrug der Unterschied in der Gesamtinsulindosis gegenüber Baseline (BB vs. iGlarLixi) 3,31 ( $\pm 1,48$ ) Einheiten; bei denen, die diesbezüglich gematcht waren, betrug der Unterschied 5,08 ( $\pm 1,34$ ) Einheiten ( $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerung** iGlarLixi stellt für Menschen mit T2DM, die bei einer moderaten Basalinsulindosis nicht ausreichend mit einer BOT kontrolliert sind, eine

wirksame Alternative zu einem BB-Regime mit weniger Hypoglykämien und einer geringeren Gewichtszunahme dar.

**Registrierungsnummern** NCT02058160, NCT01768559. Unterstützt durch Sanofi.

**Interessenkonflikt** Board Member / Advisory Panel: Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Servier  
Employee: None

Research Support: Boehringer-Ingelheim, MSD, Novo Nordisk, Sanofi  
Speaker's Bureau: Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Servier  
Stock / Shareholder: None  
Other: None

## Befundbogen für eine standardisierte Erfassung von Hautreaktionen durch Medizinprodukte für das Diabetes-Management

**Autoren** Buck S<sup>1</sup>, Zschornack E<sup>1</sup>, Waldenmaier D<sup>1</sup>, Link M<sup>1</sup>, Jendrike N<sup>1</sup>, Obstfelder I<sup>1</sup>, Kamann S<sup>2</sup>, Haug C<sup>1</sup>, Freckmann G<sup>1</sup>

**Institut** 1 Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, N / A, Ulm, Germany; 2 Dermatologie und Allergologie, N / A, Feldafing, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727307

**Fragestellung** Hautreaktionen durch Medizinprodukte wie CGM-Systeme oder Insulinpumpen sind ein häufiges Problem bei Menschen mit Diabetes mellitus. Die Ausführlichkeit der Dokumentation sowie die verwendete Terminologie zur Beschreibung der Hautreaktionen variieren jedoch erheblich. Ein Befundbogen für eine standardisierte und effiziente Erfassung von Hautreaktionen könnte die Dokumentation von Hautreaktionen sowie die Meldung an regulatorische Stellen erleichtern und darüber hinaus die Vergleichbarkeit und übergreifende Beurteilung verbessern.

**Methodik** In einer vorangegangenen Literaturrecherche wurde untersucht, wie Hautreaktionen auf CGM-Systeme in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben werden.

Die Ergebnisse der Recherche wurden verwendet um einen Befundbogen für eine standardisierte Erfassung von Hautreaktionen durch Medizinprodukte für das Diabetes-Management zu erstellen. Für die Erstellung wurden auch die Erfahrungen aus klinischen Studien mit Medizinprodukten und der dermatologischen Praxis herangezogen.

**Ergebnisse** Der Befundbogen erstreckt sich über eine Seite und ist in vier Kategorien unterteilt, eine separate Anleitung mit Definitionen ist zusätzlich verfügbar. Neben allgemeinen Fragen zu Person und Medizinprodukt, werden Beschreibung, Lokalisation, Größe, Schweregrad und Dauer der Hauterscheinungen abgefragt. Dabei sind die möglichen Bezeichnungen bereits vordefiniert und müssen nur noch ausgewählt werden. Zusätzliche Informationen können in einem Freitextfeld angegeben werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, eine Verdachtsdiagnose zu dokumentieren.

**Schlussfolgerung** Eine konsequente Nutzung des Bogens könnte sowohl in diabetologischen Praxen als auch in klinischen Studien die standardisierte Dokumentation von Hautreaktionen im Diabetes-Management erleichtern. Die Meldung an regulatorische Stellen und Hersteller, falls notwendig, könnte gegebenenfalls beschleunigt werden.

Neben der erleichterten Erfassung könnten zudem auch einfacher Rückschlüsse auf auslösende Faktoren, wie z. B. Allergene oder bestimmte Gerätekomponenten gezogen werden und entsprechende Gegenmaßnahmen getroffen werden.

**Interessenkonflikt** Es liegt kein Interessenskonflikt vor

## Unterschiede zwischen venösen, kapillären und interstitiellen Glukosekonzentrationen im oralen Glukosetoleranztest

**Autoren** Schauer S, Beil A, Pleus S, Baumstark A, Link M, Waldenmaier D, Haug C, Freckmann G

**Institut** Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, N / A, Ulm, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727308

**Fragestellung** In dieser Studie wurden Unterschiede zwischen Glukosekonzentrationen im Venenblut, im Kapillarblut und im Interstitium im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) untersucht.

**Methodik** Es wurden 41 Personen ohne anamnestisch bekannten Diabetes mellitus eingeschlossen. Während der Studie wurde bei allen Probanden ein oGTT durchgeführt. Dabei fanden vor dem Trinken der standardisierten 75-g-Glukoselösung sowie nach 60 und 120 Minuten venöse Blutentnahmen zur Messung an einem Laboranalysator (Cobas Integra 400 plus) statt. Parallel wurde Kapillarblut an der Fingerbeere zur Messung mit dem Laboranalysator und einem System zur Blutglukoseselbstmessung (BGMS; Contour Next One) gewonnen. Interstitielle Gewebeglukosewerte wurden mit einem FreeStyle-Libre-System zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) erfasst. Die Proben, die am Laboranalysator gemessen wurden, wurden in Lithium-Heparin-Röhrchen gesammelt und innerhalb weniger Minuten (Median: 3 min) zentrifugiert. Relative Abweichungen der kapillären Plasmaglukosekonzentrationen (Laboranalysator) bzw. plasma-äquivalenten Blutglukosekonzentrationen (BGMS) bzw. interstitiellen Gewebeglukosekonzentrationen (CGM) von venösen Plasmaglukosekonzentrationen (Laboranalysator) wurden berechnet.

**Ergebnisse** Vor dem Trinken der oGTT-Lösung ergaben sich nur geringfügige Unterschiede im Vergleich zur venösen Plasmaglukosekonzentration (Angaben jeweils Mittelwert ± Standardabweichung): +3,9% ± 3,6% (Laboranalysator, kapilläre Plasmaglukosekonzentration), +9,1% ± 5,2% (BGMS, plasma-äquivalente Blutglukosekonzentration) und +1,4% ± 12,3% (CGM, interstitielle Glukosekonzentration). Nach 60 bzw. 120 Minuten wurden dagegen erhebliche Unterschiede von +34,9% ± 23,8% bzw. +27,0% ± 15,6% (Laboranalysator), +42,8% ± 25,5% bzw. +33,2% ± 17,7% (BGMS) und +30,8% ± 25,7% bzw. +17,6% ± 19,5% (CGM) gefunden.

**Schlussfolgerung** Nach dem Trinken der oGTT-Lösung waren gemessene Glukosekonzentrationen im Kapillarblut und im Interstitium deutlich höher als im Venenblut. Auch Nüchternglukosekonzentrationen waren geringfügig unterschiedlich. Das Ausmaß dieser Unterschiede schwankte deutlich zwischen den einzelnen Probanden.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenskonflikte des Poster-Referierenden in Bezug auf den vorgestellten Inhalt.

## Efficacy of oral semaglutide according to diabetes duration: An exploratory subgroup analysis of the PIONEER trial programme

**Authors** Hauser M<sup>1</sup>, Haluzik M<sup>2</sup>, Bauer R<sup>3</sup>, Eriksson J<sup>4</sup>, Hoff S<sup>5</sup>, Hoff S<sup>5</sup>, Prasley R<sup>6</sup>, Buse J<sup>7</sup>

**Institut** 1 Novo Nordisk Pharma GmbH, Medical Affairs, Mainz, Germany; 2 Centre for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM), Prag, Czech Republic; 3 Novo Nordisk A / S, Biostatistics GLP-1 & CV 2, Søborg, Denmark; 4 Uppsala University Sweden, Clinical Diabetology and Metabolism, Department of Medical Sciences, Uppsala, Sweden; 5 Novo Nordisk A / S, Medical Affairs, Søborg, Denmark; 6 AdventHealth Translational Research, Institute for Metabolism and Diabetes, Orlando, United States; 7 University of North Carolina School of Medicine, Department of Medicine, Chapel Hill, United States  
DOI 10.1055/s-0041-1727309

**Aims** An exploratory analysis of data from the global phase 3a PIONEER programme (PIONEER 1–5 and 7–8 trials) evaluated the efficacy of once-daily oral semaglutide 3, 7, 14 mg versus comparators by diabetes duration at baseline. **Methods:** Data were included from all PIONEER 1–5, 7 and 8 participants (n = 5657). Patients were grouped by diabetes duration (< 5, 5–<10 and ≥ 10 years) and by trial. In PIONEER, patients were randomised to oral semaglutide (3, 7 or 14mg) or comparator (placebo, empagliflozin, sitagliptin or liraglutide). **Endpoints:** change from baseline in glycated haemoglobin (HbA1c, %) and body weight (kg) at week 26 (week 52 in PIONEER 7); data were analysed for all randomised patients using the trial product estimand. **Results:** Across trials, mean diabetes duration at baseline ranged from 3.5–15.0 years, with similar mean baseline HbA1c (%) across subgroups within each trial. Mean body weight was higher and age was lower in the diabetes duration <5 years subgroup. HbA1c reductions were generally greater with increasing oral semaglutide dose but were not affected by diabetes duration, and there were generally no statistically significant interactions between treatment and diabetes duration. Estimated treatment differences in HbA1c (%) at week 26 (week 52 in PIONEER 7) were consistent across diabetes duration subgroups. **Conclusions:** Across the PIONEER trials, oral semaglutide improved glycaemic control versus comparators, with consistent effects across diabetes duration subgroups. These findings support the use of oral semaglutide across a broad population of patients with Type 2 diabetes. Presented at EASD, Sept

**Conflict of interest** Sponsored by Novo Nordisk  
Mark Hauser, Robert Bauer and Klaus Kallenbach - Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

## Oral Semaglutide vs. Sitagliptin: Efficacy by Baseline HbA1c and Background OAD in PIONEER 3

**Autoren** Hauser M<sup>1</sup>, Rosenstock J<sup>2</sup>, Allison D<sup>3</sup>, Birkenfeld AL<sup>4</sup>, Blicher TM<sup>5</sup>, Deenadayalan S<sup>5</sup>, Kousholt A<sup>6</sup>, Davies M<sup>7</sup>  
**Institut** 1 Novo Nordisk Pharma GmbH, Medical Affairs, Mainz, Germany; 2 Medical City Dallas, Dallas Diabetes Research Center, Dallas, United States; 3 Hillcrest Family Health Center, Hillcrest Family Health Center, Waco, Texas, United States; 4 Universitätsklinikum Tübingen Med. Klinik, Innere Medizin IV, Tübingen, Germany; 5 Novo Nordisk A/S, Medical Affairs, Søborg, Denmark; 6 Novo Nordisk A/S, Biostatistics, Søborg, Denmark; 7 University of Leicester, Diabetes Research Centre, Leicester, United Kingdom  
**DOI** 10.1055/s-0041-1727310

Exploratory analyses of PIONEER 3 (NCT02607865) assessed the efficacy (HbA1c change from baseline [BL], achievement of HbA<7.0%) of oral semaglutide (sema; 3, 7, or 14 mg), a novel oral GLP-1 receptor agonist, vs. sitagliptin (sita) 100 mg at week 26 by BL HbA1c and background OAD in pts with T2D uncontrolled on metformin ± sulfonyleurea. HbA was reduced across all BL HbA1a and OAD groups in all treatment arms; reductions were greater with higher BL HbA1c. HbA1c reductions were significantly greater with oral sema 7 and 14 mg vs. sita in all groups, except for 7 mg in the HbA1c ≤ 8.0% group (Figure 1). Achievement of HbA1c < 7.0% was greater with oral sema 7 and 14 mg vs. sita in all groups (Figure 2). In conclusion, oral sema 7 and 14 mg significantly improved glycaemic control vs. sita across most HbA1c groups, and irrespective of background OAD use.

**Interessenkonflikt** Funding Novo Nordisk A/S  
Disclosure J. Rosenstock: Research Support; Self; AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb Company, Genentech, Inc., GlaxoSmithKline plc., Lexicon Pharmaceuticals, Inc., Melior Pharmaceuticals, Inc., Bukwang Pharm. Co., Ltd., Merck & Co., Inc., Oramed Pharmaceuticals, PegBio Co., Ltd., Pzer Inc. Other Relationship; Self;

Boehringer Ingelheim International GmbH, Eli Lilly and Company, Intarcia Therapeutics, Inc., Janssen Pharmaceuticals, Inc., Novo Nordisk Inc., Sano. D.C. Allison: Advisory Panel; Self; Novo Nordisk Inc. Research Support; Self; Bayer US, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Janssen Pharmaceuticals, Inc., Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd., Sano. A.L. Birkenfeld: None. T.M. Blicher: Employee; Self; Novo Nordisk A/S. S. Deenadayalan: Employee; Self; Novo Nordisk A/S. Stock / Shareholder; Self; Novo Nordisk A/S. A. Kousholt: Employee; Self; Novo Nordisk A/S. M.J. Davies: Advisory Panel; Self; Eli Lilly and Company, Janssen Global Services, LLC., Novo Nordisk A/S, Sano-Aventis, Servier. Research Support; Self; Boehringer Ingelheim International GmbH, Novo Nordisk Foundation. Speaker's Bureau; Self; Boehringer Ingelheim International GmbH, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk A/S, Sano-Aventis, Takeda Pharmaceutical Company Limited.

## Weltweite regionale Unterschiede bei Blutzuckereinstellung, Hypoglykämieraten und Krankheitsmanagement bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM): Die SAGE-Studie

**Autoren** Seufert J<sup>1</sup>, Edelman S<sup>2</sup>, Buzzetti R<sup>3</sup>, McCrimmon R<sup>4</sup>, Pilorget V<sup>5</sup>, Brette S<sup>6</sup>, Bosnyak Z<sup>7</sup>, Castro R<sup>8</sup>, Lauand F<sup>7</sup>, Shimada A<sup>9</sup>, Jurišić-Eržen D<sup>10</sup>, Ramanathan B<sup>11</sup>, Gagliardino JJ<sup>12</sup>  
**Institut** 1 Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Freiburg, Germany; 2 University of California, San Diego, Division of Endocrinology and Metabolism, San Diego, United States; 3 „Sapienza“ University of Rome, Dept. of Experimental Medicine, Rom, Italy; 4 University of Dundee, Experimental Diabetes and Metabolism, Dundee, United Kingdom; 5 Sanofi, Clinical Research, Paris, France; 6 Aixial, Boulogne-Billancourt, France; 7 Sanofi, Diabetes, Paris, France; 8 Sanofi, Diabetes, Bridgewater, United States; 9 Saitama Medical University, Endocrinology and Diabetes, Saitama, Japan; 10 University of Rijeka, Department of Internal Medicine, Rijeka, Croatia; 11 Bharathiar University, Kovai Diabetic Specialty Centre, Coimbatore, India; 12 National University of La Plata, Center for Experimental and Applied Endocrinology, La Plata, Argentina  
**DOI** 10.1055/s-0041-1727311

**Hintergrund** Unterschiedliche US-amerikanische Registerstudien haben gezeigt, dass viele Menschen mit T1DM die von Richtlinien empfohlenen HbA1c-Zielwerte nicht erreichen. Im Rahmen der Study of Adults' Glycemia in T1DM (SAGE) wurde die Diabeteseinstellung bei erwachsenen T1DM-Patienten außerhalb der USA in folgenden Regionen untersucht: Asien, Osteuropa, Westeuropa, Lateinamerika und Naher Osten.

**Methoden** Bei SAGE handelte es sich um eine multinationale Beobachtungsstudie. Die Teilnehmer (N = 3.858) waren ≥ 26 Jahre alt und seit ≥ 1 Jahr an T1DM erkrankt. Die Daten zu jedem Patienten wurden anhand der Krankenakte und durch Befragungen erhoben. Bei dieser Analyse wurden u.a. der Prozentsatz der Teilnehmer mit erreichtem HbA1c-Wert < 7%, weitere glykämische Endpunkte und hypoglykämische Ereignisse erfasst.

**Ergebnisse** Das Erreichen eines HbA1c-Werts < 7% war im Durchschnitt in Westeuropa am höchsten (27%) und im Nahen Osten am niedrigsten (19%) (mittlerer HbA1c 7,7 vs. 8,2%). Die Inzidenz von dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien (≤ 3,9 mmol/l) war in Asien (59%) und Nahem Osten (37%) am niedrigsten. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien war in Asien (9%) am niedrigsten. Eine vom Arzt (statt vom Patienten) geführte Insulintitration



kam in Asien (56 %), Lateinamerika (53 %) und Nahem Osten (73 %) häufig vor, in Osteuropa (29 %) und Westeuropa (31 %) hingegen seltener.

**Schlussfolgerung** Die SAGE-Studie ergab für alle analysierten Regionen eine insgesamt suboptimale Blutzuckereinstellung. In Ost- und Westeuropa wurde das HbA1c-Ziel <7 % zwar häufiger erreicht, dort gab es aber im Vergleich zu anderen Regionen eine höhere Inzidenz von symptomatischen Hypoglykämien. Unterstützt von Sanofi.

**Interessenkonflikt** Sanofi Aventis: Referent, Advisory Board, Forschungsförderung

## Unzureichende Blutzuckereinstellung weltweit bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) in allen Altersgruppen: Ergebnisse einer multinationalen Beobachtungsstudie (SAGE)

**Autoren** Seufert J<sup>1</sup>, Renard E<sup>2</sup>, Pozzili P<sup>3</sup>, Wilmot E<sup>4</sup>, Peters A<sup>5</sup>, Bosnyak Z<sup>6</sup>, Castro R<sup>7</sup>, Lauand F<sup>6</sup>, Pilorget V<sup>8</sup>, Brette S<sup>9</sup>, Ikegami H<sup>10</sup>, Kesavadev J<sup>11</sup>, Vianna AGD<sup>12</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Freiburg, Germany; 2 Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Département d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Montpellier, France; 3 University Campus Bio-Medico, Endocrinologia e Diabetologia, Rom, Italy; 4 University Hospitals of Derby and Burton, Derby, Endokrinologie und Diabetologie, Derby, United Kingdom; 5 University of Southern California, Los Angeles, CA, USA, USC Westside Center for Diabetes, Los Angeles, United States; 6 Sanofi, Diabetes, Paris, France; 7 Sanofi, Diabetes, Bridgewater, United States; 8 Sanofi, Clinical Research, Bridgewater, United States; 9 Aixial, Boulogne-Billancourt, France; 10 Kindai University, Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Osaka, Japan; 11 Jothydev's Diabetes Research Centre, Jothydev's Diabetes Research Centre, Kerala, India; 12 Curitiba Diabetes Center, Division of Endocrinology, Curitiba, Brazil

DOI 10.1055/s-0041-1727312

**Hintergrund** Das Risiko zahlreicher Diabeteskomplikationen wird durch die Güte der Blutzuckereinstellung beeinflusst. Unterschiedliche US-amerikanische Registerstudien haben gezeigt, dass viele Menschen mit T1DM die von Leitkalorien empfohlenen HbA1c-Zielwerte nicht erreichen. Im Rahmen der Study of Adults' Glycemia in T1DM (SAGE) wurde die Güte der Blutzuckereinstellung bei T1DM-Erwachsenen außerhalb der USA untersucht.

**Methoden** Bei SAGE handelte es sich um eine multinationale Beobachtungsstudie. Die Teilnehmer (N = 3.858) aus 17 Ländern waren ≥26 Jahre alt und seit ≥1 Jahr an T1DM erkrankt. Primärer Endpunkt: Prozentsatz der Teilnehmer in den vorgegebenen Altersgruppen (26–44 Jahre; 45–64 Jahre; ≥65 Jahre), die HbA1c-Werte <7 % erreichten. Sekundäre Endpunkte umfassten u.a. weitere glykämische Endpunkte, Hypoglykämien, sowie der Einsatz von Diabetes-Technologien.

**Ergebnisse** Die mittlere Insulin-Gesamtdosis (SD) betrug 50,0 E/Tag (24,2); als Injektionsgeräte kamen Spritzen/Pens (79,9 %) oder Insulinpumpen (19,9 %) zum Einsatz. Der HbA1c-Mittelwert (SD) betrug 7,95 % (1,42) und war in allen Altersgruppen ähnlich. Insgesamt erreichten 24,3 % der Teilnehmer einen HbA1c-Wert <7 %. In den älteren Untergruppen war dieser Anteil niedriger (21,0 und 22,8 %). Insgesamt erreichten 20,9 % der Teilnehmer ihr individuelles HbA1c-Ziel; in der höchsten Altersgruppe waren es 26,2 %.

**Schlussfolgerung** Die Blutzuckereinstellung ist bei Erwachsenen mit T1DM unabhängig von der Altersgruppe weltweit suboptimal; individuelle und in den Richtlinien empfohlene HbA1c-Ziele werden oft nicht erreicht. Ein beträchtlicher Teil der Teilnehmer gab an, die Insulindosis unregelmäßig zu titrieren.

Weltweit sind weitere Maßnahmen erforderlich, um das Erreichen der HbA1c-Ziele bei Erwachsenen mit T1DM zu verbessern.

Unterstützt durch Sanofi.

**Interessenkonflikt** Sanofi Aventis: Referent, Advisory Board, Forschungsförderung

## Geringeres Risiko für schwere Hypoglykämien unter Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) vs. Insulin glargin 100 E/ml (Gla-100) bei Typ-1-Diabetespatienten: eine Metaanalyse klinischer Phase-3-Studien (Dauer 6 Monate)

**Autoren** Danne T<sup>1</sup>, Matsuhisa M<sup>2</sup>, Sussebach C<sup>3</sup>, Goyeau H<sup>4</sup>, Lauand F<sup>5</sup>, Niemoeller E<sup>6</sup>, Bolli GB<sup>7</sup>

**Institut** 1 Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrie III, Hannover, Germany; 2 Tokushima University, Diabetes Therapeutics and Research Center, Tokushima, Japan; 3 Sanofi, Clinical Research, Frankfurt, Germany; 4 Sanofi, Statistics, Chilly-Mazarin, France; 5 Sanofi, Diabetes, Paris, France; 6 Sanofi, Global Projects Diabetes, Frankfurt, Germany; 7 Perugia University Medical School, Internal Medicine, Endocrinology and Diabetes Clinic, Perugia, Italy  
DOI 10.1055/s-0041-1727313

**Fragestellung** In dieser Post-hoc-Metaanalyse wurden 6-Monatsdatensätze von drei randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-3-Studien mit Gla-300 vs. Gla-100 bei Typ-1-Diabetespatienten (T1DM-Patienten) zur Analyse schwerer Hypoglykämien zusammengeführt.

**Methodik** Die Studien hatten aus regulatorischen Gründen ein ähnliches Design und erreichten ihren primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit des HbA1c-Werts von Gla-300 vs. Gla-100. Unterschiedliche T1DM-Patientenpopulationen wurden untersucht: EDITION 4 (NCT01683266; n = 549) und JUNIOR (NCT02735044; n = 463) wurden weltweit durchgeführt, EDITION JP1 (NCT01689129; n = 243) nur in Japan. In EDITION 4 und EDITION JP1 wurden Erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre) untersucht, in JUNIOR Kinder und Jugendliche (6–17 Jahre). Insgesamt wurden in diesen T1DM-Studien 629 Patienten mit Gla-300 und 624 mit Gla-100 in Kombination mit Mahlzeiten-Insulin behandelt. Schwere Hypoglykämien waren definiert 1) bei Erwachsenen als Hypoglykämie, die Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder bei sonstigen Wiederbelebungsmaßnahmen erfordert, oder 2) bei Kindern und Jugendlichen als Veränderung des mentalen Status, Unfähigkeit, bei ihrer Versorgung mitzuwirken, teilweiser oder vollständiger Bewusstlosigkeit oder Koma ± Krämpfen, wodurch parenterale Therapie (Glukagon und / oder Glukose) erforderlich sein kann.

**Ergebnisse** Im 6-Monats-Behandlungszeitraum erlitten unter Gla-300 weniger Patienten schwere Hypoglykämien als unter Gla-100: 6,2 % vs. 9,3 % der Patienten; Odds-Ratio 0,65, 95 %-KI [0,42; 0,98]. Die Risikoreduktion war persistent im Zeitverlauf (Hazard-Ratio 0,65, 95 %-KI [0,44; 0,98]; stratifizierter Log-Rank-Test: p = 0,038). Auch die Rate schwerer Hypoglykämien war unter Gla-300 numerisch niedriger vs. Gla-100 (0,23 Ereignisse / Patientenjahr vs. 0,29 Ereignisse / Patientenjahr; relatives Risiko 0,80, 95 %-KI [0,49; 1,29]).

**Schlussfolgerungen** Gla-300 zeigte bei einem breiten T1DM-Patientenspektrum ein geringeres Risiko für schwere Hypoglykämien als Gla-100.

Unterstützt durch Sanofi.

**Interessenkonflikt** Beratung, Vortragshonorare, oder Forschungsunterstützung: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, und Ypsomed  
Teilhaber: DreaMed Ltd.

## Umstellung auf iGlarLixi gegenüber der weitergeführten Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten bei unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes: die randomisierte LixiLan-G-Studie

**Autoren** Birkenfeld AL<sup>1</sup>, Blonde L<sup>2</sup>, Rosenstock J<sup>3</sup>, Del Prato S<sup>4</sup>, Henry R<sup>5</sup>, Shehadeh N<sup>6</sup>, Frias J<sup>7</sup>, Niemöller E<sup>8</sup>, Souhami E<sup>9</sup>, Wu J<sup>10</sup>, Ji C<sup>11</sup>, Aroda V<sup>12</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin IV und IDM des Helmholtz Zentrum München am Standort Tübingen, DZD e. V., Tübingen, Germany; 2 Ochsner Medical Center, Diabetes Clinical Research Unit, New Orleans, LA, United States; 3 Dallas Diabetes Research Center in Medical City, Diabetes Research Center, Dallas, TX, United States; 4 University of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy; 5 University of California, San Diego, Veterans Affairs San Diego HealthCare System, San Diego, CA, United States; 6 Rambam Health Care Campus, Institute of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Haifa, Israel; 7 National Research Institute, Research Institute, Los Angeles, CA, United States; 8 Sanofi, Diabetes & Cardiovascular Dev and Development Innovation, Frankfurt, Germany; 9 Sanofi, Global Clinical Development, Paris, France; 10 Sanofi, Biostatistics, Peking, China; 11 Sanofi, B&P China, Peking, China; 11 Brigham and Women's Hospital, Department of Endocrinology, Boston, MA, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727314

**Hintergrund** iGlarLixi ist eine titrierbare Fixkombination von Insulin glargin 100 E/ml und dem GLP-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA) Lixisenatid. Die hier vorgestellte Studie verglich die Umstellung auf iGlarLixi mit der Fortführung der bestehenden GLP-1-RA-Behandlung, beide mit oralen Antidiabetika, über 26 Wochen bei Menschen mit unkontrolliertem Typ-2-Diabetes. Zudem wurden Sicherheit und Wirksamkeit von iGlarLixi über 52 Wochen untersucht.

**Methoden** Diese Studie umfasste einen 26-wöchigen, randomisierten Open-Label-Zeitraum, in welchem die Umstellung von bestehender GLP-1-RA-Behandlung auf iGlarLixi mit Fortführung der GLP-1-RA-Behandlung verglichen wurde, gefolgt von einer einarmigen 26-wöchigen Verlängerungsphase im iGlarLixi-Arm.

**Ergebnisse** Umstellung auf iGlarLixi senkte den HbA1c signifikant stärker als Fortführung einer bestehenden GLP-1-RA-Behandlung: von Baseline 7,8 % auf 6,7 % vs. 7,4 % in Woche 26 (LSM-Differenz -0,6 %;  $p < 0,0001$ ). Die HbA1c-Senkung durch iGlarLixi blieb während der Verlängerungsphase konstant bei 6,7 % (Woche 52). Bei iGlarLixi-Studienteilnehmern war der Prozentsatz derer, die einen HbA1c < 7 % erreichten, sowie die NBZ- und ppBZ-Werte in Woche 26 und 52 vergleichbar. Verglichen mit Teilnehmern, die weiterhin mit GLP-1-RA behandelt wurden, erreichten in Woche 26 mehr iGlarLixi-Teilnehmer den kombinierten Endpunkt eines HbA1c < 7 % ohne dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 54 mg/dl; 57 % vs. 25 %). Das Sicherheitsprofil von iGlarLixi nach 52 Wochen war vergleichbar mit dem nach 26 Wochen.

**Schlussfolgerung** Durch Umstellung auf iGlarLixi konnte die Blutzuckereinstellung von Typ-2-Diabetespatienten mit unzureichender HbA1c-Kontrolle, trotz maximal tolerierter GLP-1-RA-Dosis in der Vortherapie, verbessert werden. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von iGlarLixi wurden auch in der Verlängerungsphase der Studie bis Woche 52 aufrechterhalten.

**Registrierungsnummer** NCT02787551. Unterstützt durch Sanofi.

**Interessenkonflikt** Teilnahme an Advisory Boards von: Novo Nordisk, Sanofi, Merck Sharp and Dohme, AstraZeneca und Boehringer Ingelheim;

Beteiligung in Speakers Bureaus von: Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim und AstraZeneca.

## Einfluss der Typ-2-Diabetesdauer auf die Wirkung von iGlarLixi gegenüber Insulin glargin 100 E/ml bei einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT): Eine Subanalyse der LixiLan-L-Studie

**Autoren** Seufert J<sup>1</sup>, Blonde L<sup>2</sup>, Berard Lori<sup>3</sup>, Saremi A<sup>4</sup>, Huang Y<sup>5</sup>, Aroda V<sup>6</sup>, Raccach D<sup>7</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Freiburg, Germany; 2 Ochsner Medical Center, Diabetes Clinical Research Unit, New Orleans, LA, United States; 3 Wellness Institute Seven Oaks General Hospital, Department of Diabetology, Winnipeg, Canada; 4 Sanofi, Data analytics, Bridgewater, NJ, United States; 5 BDM Consulting Inc., Biostatistics, Somerset, NJ, United States; 6 Brigham and Women's Hospital, Endocrinology Division, Boston, MA, United States; 7 Hôpital Universitaire Sainte-Marguerite, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Marseille, France

DOI 10.1055/s-0041-1727315

**Hintergrund** Die Bedeutung insulinunabhängiger Effekte von GLP-1-Rezeptoragonisten wie Lixisenatid bei Menschen mit längerer Typ-2-Diabetesdauer und stärkerem Verlust der  $\beta$ -Zellfunktion wird kontrovers diskutiert.

**Methoden** In dieser Subanalyse der LixiLan-L-Studie (N = 736) wurde die Wirkung von Insulin glargin 100 E/ml (Gla-100) gegenüber einer Fixkombination aus Gla-100 plus Lixisenatid (iGlarLixi) in Abhängigkeit von der Typ-2-Diabetesdauer ausgewertet. Die Teilnehmer wurden entsprechend ihrer Typ-2-Diabetesdauer bei Baseline in Quartile (< 7,3; 7,3-< 10,7; 10,7-15,7; > 15,7 Jahre) eingeteilt und Veränderungen von HbA1c, Gewicht und Insulindosis von Baseline bis Woche 30, sowie die Hypoglykämie-Raten analysiert.

**Ergebnisse** Der Baseline-HbA1c war in Quartilen mit längerer Typ-2-Diabetesdauer höher, aber nicht unterschiedlich zwischen dem iGlarLixi- und Gla-100-Arm. iGlarLixi senkte in allen Quartilen den HbA1c stärker als Gla-100. Der Unterschied war bei Studienteilnehmern im Quartil der längsten Diabetesdauer am größten (LSM-Differenz [Standardfehler] -0,62 [0,13] %;  $p < 0,0001$ ). Die mittlere Gewichtsveränderung (Standardabweichung) in allen Quartilen lag zwischen -0,95 (3,50) kg und -0,11 (3,65) kg mit iGlarLixi und zwischen 0,43 (2,81) kg und 1,13 (2,83) kg mit Gla-100 ( $p < 0,0001$ , = 0,0053, < 0,0001 und = 0,3281 für Inter-Quartilsgruppen-Differenzen). In beiden Behandlungsgruppen hatten Studienteilnehmer im niedrigsten Quartil die größte mittlere Insulindosis-Veränderung von Baseline bis Woche 30. Die Differenz bei Hypoglykämien (iGlarLixi gegenüber Gla-100) war bei Teilnehmern im Quartil der längsten Diabetesdauer am größten (3,3 gegenüber 6,9 Ereignisse/Patientenjahr;  $p < 0,0001$ ).

**Schlussfolgerung** In LixiLan-L senkte iGlarLixi den HbA1c stärker als Gla-100, unabhängig von der Typ-2-Diabetesdauer. Die größte Differenz wurde bei der Gruppe mit der längsten Diabetesdauer beobachtet.

**Registrierungsnummer** NCT02058160. Unterstützt durch Sanofi.

**Interessenkonflikt** Sanofi Aventis: Referent, Advisory Board, Forschungsförderung

## Unterschiede in HbA1c-senkender Wirkung und Hypoglykämierisiko zwischen Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) und Insulin degludec 100 E/ml (IDeg) je nach Nierenfunktion in der BRIGHT-Studie

**Autoren** Haluzik M<sup>1</sup>, Philis-Tsimikas A<sup>2</sup>, Bosnyak Z<sup>3</sup>, Müller-Wieland D<sup>4</sup>, Lauand F<sup>3</sup>, Melas-Melt L<sup>5</sup>, Rosenstock J<sup>6</sup>, Bolli GB<sup>6</sup>

**Institut** 1 Institute for Clinical and Experimental Medicine, Diabetes Centre, Prag, Czech Republic; 2 Scripps Research Translational Institute, Scripps Whittier Diabetes Institute, San Diego, United States; 3 Sanofi, Diabetes, Paris, France; 4 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Koordinierungszentrum für Kardiologische Studien, Aachen, Germany; 5 Ividata, Diabetes, Levallois-Perret, France; 6 Dallas Diabetes Research Center at Medical City, Dallas Diabetes Research Center, Dallas, United States; 7 Perugia Medical School, Internal Medicine, Endocrinology and Diabetes Clinic, Perugia, Italy

DOI 10.1055/s-0041-1727316

**Fragestellung** Die BRIGHT-Studie zeigte bei Typ-2-Diabetespatienten für die Basalinsulin-Analoga Gla-300 und IDeg nach 24 Wochen ähnliche HbA1c-Senkung und Hypoglykämierisiko. Hypoglykämien zu jeder Tageszeit (24 Stunden) waren jedoch in den ersten 12 Wochen unter Gla-300 seltener. Eine präspezifizierte Subgruppen-Analyse untersuchte das Auftreten von Heterogenität der Behandlungseffekte.

**Methodik** BRIGHT war eine multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie bei Typ-2-Diabetespatienten mit mehreren oralen Antidiabetika ± GLP-1-Rezeptoragonisten; diese wurden auf Gla-300 (n = 466) oder IDeg (n = 463) randomisiert und auf einen selbstgemessenen Nüchtern-Plasmaglukosewert von 80-100 mg/dl titriert. HbA1c-Veränderung und bestätigte ( $\leq 70$  mg/dl und  $< 54$  mg/dl) Hypoglykämien wurden basierend auf Baseline-Charakteristika untersucht.

**Ergebnisse** Alter (kleiner/größer 65 Jahre), Geschlecht, BMI (kleiner 30/30-35/ größer 35 kg/m<sup>2</sup>) und Diabetesdauer (größer/kleiner 10 Jahre) hatten keine Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit von Gla-300 vs. IDeg. Eine signifikante Heterogenität der Behandlungseffekte in allen Subgruppen ( $p = 0,015$ ) in Bezug auf HbA1c-Senkung zeigte eine größere HbA1c-Senkung unter Gla-300 vs. IDeg (n = 89; -1,72 % vs. -1,30 %; mittlere Differenz nach Methode der kleinsten Quadrate [95%-KI]: -0,43 [-0,74; -0,12] %) bei eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ohne Unterschiede bei Hypoglykämie-Inzidenz oder -raten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion hingegen war bei vergleichbarer HbA1c-Senkung die Rate für bestätigte ( $\leq 70$  mg/dl) Hypoglykämien niedriger für Gla-300 vs. IDeg (n = 462; 6,5 vs. 10,4 Ereignisse/Patientenjahr; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,60 [0,45; 0,81]).

**Schlussfolgerungen** Diese Analysen zur Insulintherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion lassen vermuten, dass es Unterschiede zwischen Gla-300 und IDeg gibt, deren klinische Relevanz weiter untersucht werden muss.

Unterstützt durch Sanofi (NCT02738151).

**Interessenkonflikt** Advisory boards und Referententätigkeit (no direct research):

Amgen, Amarin, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daichii-Sankyo, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi

## Folgen des Wechsels von zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin auf einmal täglich Insulin glargin 300 E/ ml (Gla-300) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes: Die Phase-4-Studie OPTIMIZE

**Autoren** Forst T<sup>1</sup>, Mathieu C<sup>2</sup>, Stella P<sup>3</sup>, Bruhwyler J<sup>4</sup>, Alexandre K<sup>5</sup>

**Institut** 1 CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH, Mannheim, Germany; 2 University of Leuven, Biomedical Sciences, Leuven, Belgium; 3 Sanofi, Diabetes, Budapest, Hungary; 4 Lambda-Plus, Gembloux, Belgium; 5 Sanofi, Pharmacovigilance, Diegem, Belgium

DOI 10.1055/s-0041-1727317

**Fragestellung** Untersuchung des Wechsels von zweimal täglichem Basalinsulin auf einmal tägliches Gla-300 im Rahmen einer Basal-Bolus-Therapie bezüglich der Therapiequalität von Patienten mit Typ-1-Diabetes.

**Methodik** In der in Belgien und Kanada durchgeführten 28-wöchigen, prospektiven, multizentrischen, offenen OPTIMIZE-Studie (Phase 4; EudraCT-Nr. 2015-001186-46) wurde die Behandlungsoptimierung durch einmal täglich verwendetes Gla-300 in Kombination mit einem Mahlzeiten-Insulinanalogon bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes untersucht, die zuvor mit zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin im Rahmen einer Basal-Bolus-Therapie schlecht eingestellt waren (HbA1c 8–10 %). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA1c-Werts von Baseline bis Monat 6.

**Ergebnisse** Intent-to-Treat- und Sicherheitspopulation umfassten 94 Patienten (53,2 % Frauen; 51,1 % aus Belgien). Mittelwert (Standardabweichung) des Alters war 49,4 (13,1) Jahre und des BMI 27,8 (4,7) kg/m<sup>2</sup>. Vor der Studienteilnahme erhielten 45,7 % Insulin glargin 100 E/ml und 52,1 % Insulin detemir. Von Baseline bis Monat 6 kam es zu einer statistisch signifikanten HbA1c-Reduktion (95 %-Konfidenzintervall) um 0,27 (0,15; 0,40) % ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere Basalinsulindosis erhöhte sich statistisch signifikant von 37,4 auf 39,8 Einheiten / Tag ( $p = 0,032$ ), die beobachteten Veränderungen der Mahlzeiteninsulin-Dosis waren jedoch nicht signifikant. Es kam zu keinen signifikanten Änderungen der Hypoglykämie-Raten. Mit dem Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung (Status-Version; DTSQs) wurden insgesamt und bei den Werten zur wahrgenommenen Hyperglykämie sowie zur Anzahl der Injektionen signifikante Verbesserungen festgestellt ( $p < 0,0001$ ).

**Schlussfolgerungen** Bei dieser klinisch herausfordernden Population führte der Wechsel von zweimal täglichem Basalinsulin auf einmal tägliches Gla-300 plus Mahlzeiteninsulin zu größerer Therapie-Gesamtzufriedenheit und zu einer Verbesserung des HbA1c-Werts, ohne dass die Hypoglykämie-Rate anstieg. Unterstützt durch Sanofi.

**Interessenkonflikt** Employee:

Clinical Research Services

Speaker Panel:

Abbott; Astra Zeneca; Böhringer Ingelheim, Berlin Chemie; Cipla, Eli Lilly; Fortbildungskolleg; MSD; Novartis, Novo Nordisk; Sanofi;

Advisory Panel:

Astra Zeneca; Bayer; Cipla, Eli Lilly; Eysense; Fortbildungskolleg; Novo Nordisk; Pfizer; Sanofi; Bayer; Roche; Eysense

Editorial Boards:

Diabetes Science Technology; Diabetes Stoffwechsel & Herz; Associate Editor Endocrinology Diabetes & Metabolism; Editor Diabetes Congress Reports

## Unterschiede bei der HbA1c-Senkung zwischen Insulin glargin 300 E/ ml (Gla-300) und Insulin degludec 100 E/ ml (IDeg-100) bei Typ-2-Diabetespatienten $\geq 70$ Jahre in der BRIGHT-Studie

**Autoren** Müller-Wieland D<sup>1</sup>, Charbonnel B<sup>2</sup>, Aroda V<sup>3</sup>, Westerbakka J<sup>4</sup>, Lauand F<sup>5</sup>, Boelle E<sup>6</sup>, Cheng A<sup>7</sup>, Rosenstock J<sup>8</sup>, Bolli GB<sup>9</sup>

**Institut** 1 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Koordinierungszentrum für Kardiologische Studien, Aachen, Germany; 2 Nantes University, Endocrinologie et métabolismes, Nantes, France; 3 Brigham and Women's Hospital, Endocrinology Division, Boston, United States; 4 Sanofi, Insulin global, Paris, France; 5 Sanofi, Diabetes, Paris, France; 6 Sanofi, Medical Affairs, Paris, France; 7 University of Toronto, Division of Endocrinology and Metabolism, Toronto, Canada; 8 Dallas Diabetes Research Center in Medical City, Dallas, United States; 9 Perugia Medical School, Internal Medicine, Endocrinology and Diabetes Clinic, Perugia, Italy

DOI 10.1055/s-0041-1727318

**Fragestellung** Bei älteren Menschen steigt die Diabetesprävalenz und sie haben ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Daher wurde diese Risiko-Population in Alters-Subgruppenanalysen der BRIGHT-Studienpopulation untersucht.



**Methodik** Hier werden die Ergebnisse von Alters-Subgruppenanalysen (vordefiniert:  $\geq 65$  Jahre; post-hoc:  $\geq 70$  Jahre) der BRIGHT-Studie gezeigt, die insulin-naive Erwachsene mit Typ-2-Diabetes untersuchte.

**Ergebnisse** Die Baseline-Merkmale der Behandlungsgruppen waren vergleichbar. Bei den Altersgruppen traten erwartungsgemäß Unterschiede auf: Die Gruppen  $\geq 65$  und  $\geq 70$  Jahre hatten vs. der Gesamtpopulation eine längere Diabetesdauer, schlechtere Nierenfunktion und einen etwas niedrigeren BMI. Die HbA1c-Senkung von Baseline bis Woche 24 war bei den Behandlungsgruppen (Gla-300 vs. IDeg-100) der Gesamtpopulation (-1,64% vs. -1,59%) und der  $\geq 65$ -Jährigen (-1,62% vs. -1,54%) vergleichbar. Bei den Subgruppen kleiner/größer 70 Jahre wurde jedoch Heterogenität beim Behandlungserfolg ermittelt ( $p = 0,0087$ ). Die HbA1c-Senkung war bei Patienten  $< 70$  Jahre in beiden Behandlungsarmen ähnlich, jedoch bei Patienten  $\geq 70$  Jahre mit Gla-300 ausgeprägter vs. IDeg-100 (-1,69% vs. -1,34%; mittlere Differenz nach Methode der kleinsten Quadrate [95%-KI]: -0,34 [-0,59; -0,10] %). Hypoglykämie-Inzidenz und -raten waren bei den Behandlungsgruppen in Woche 24 bei allen untersuchten Populationen ähnlich. In der Gesamtpopulation und der Population  $\geq 65$  Jahre war die Insulindosiserhöhung unter Gla-300 etwas höher vs. IDeg-100, in der Subgruppe  $\geq 70$  Jahre in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

**Schlussfolgerungen** Gla-300 führte bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes zu vergleichbarer HbA1c-Senkung wie IDeg-100 und in der Gruppe  $\geq 70$  Jahre zu einer größeren HbA1c-Senkung als IDeg-100, ohne das Hypoglykämie-Risiko bei dieser fragilen Population zu erhöhen.

Unterstützt durch Sanofi (NCT02738151).

**Interessenkonflikt** Advisory boards und Referententätigkeit (no direct research):

Amgen, Amarin, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daichii-Sankyo, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi

## Typ-2-Diabetespatienten mit hohem Hypoglykämierisiko unter Basalinsulinanaloga der ersten Generation hatten nach Wechsel zu Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) ein geringeres Hypoglykämierisiko (DELIVER-High-Risk-Studie)

**Autoren** Pfohl M<sup>1</sup>, Sullivan SD<sup>2</sup>, Freemantle N<sup>3</sup>, Menon AA<sup>4</sup>, Gupta RA<sup>4</sup>, Wu J<sup>5</sup>, Nicholls C<sup>6</sup>, Westerbakka J<sup>7</sup>, Bailey TS<sup>8</sup>

**Institut** 1 Ev. Bethesda Krankenhaus Duisburg, Medizinische Klinik I - Allgemeine Innere Medizin, Duisburg, Germany; 2 University of Washington, School of Pharmacy, Seattle, United States; 3 University College London, Institute of Clinical Trials & Methodology, London, United Kingdom; 4 Accenture, Bangalore, India; 5 Sanofi, Diabetes, Bridgewater, United States; 6 Sanofi, Diabetes, Guildford, United Kingdom; 7 Sanofi, Diabetes, Paris, France; 8 AMCR Institute, AMCR Institute, Escondido, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727319

**Fragestellung** In der DELIVER-High-Risk-Studie wurden bei Typ-2-Diabetespatienten mit hohem Hypoglykämierisiko unter Basalinsulinanaloga der ersten Generation die Langzeitergebnisse nach einem Wechsel zum Basalinsulinanalogon der zweiten Generation Gla-300 oder zu einem anderen Basalinsulinanalogon der ersten Generation (sonstige Wechsler) verglichen.

**Methodik** Dazu wurden Daten aus elektronischen Patientenakten der US-amerikanischen PHIE-Datenbank (Predictive Health Intelligence Environment) verwendet. Geeignete Patienten (Alter  $> 18$  Jahre) erfüllten  $\geq 1$  Kriterium für hohes Hypoglykämierisiko (Alter  $> 64$  Jahre; Basal-Bolus-Insulintherapie; Niereninsuffizienz; nicht eingestellter HbA1c-Baselinewert; Sulfonylharnstoff-Verwendung; arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung; Anamnese eines hohen Risikos einschließlich  $\geq 1$  schwere Hypoglykämie (vorherige 12 Monate)). Endpunkte waren HbA1c-Reduktion von Baseline bis Monat 9-12, HbA1c-Zielerrei-

chung ( $< 7,0$  %;  $< 8,0$  %) und Hypoglykämien (ICD-9/ICD-10-Codes oder Plasmaglukosewert  $\leq 70$  mg/dl) nach 12 Monaten.

**Ergebnisse** Bei einem Vergleich von Gla-300-Anwendern ( $n = 2.550$ ) mit sonstigen Wechslern ( $n = 2.550$ ) auf Basis von Propensity-Score-Matching-Methoden waren mittlere HbA1c-Reduktion (9,05% auf 8,54% vs. 9,09% auf 8,56%) und HbA1c-Zielwerterreichung (HbA1c  $< 7$  %: 17,88% vs. 18,35% der Patienten; HbA1c  $< 8$  %: 42,63% vs. 43,73% der Patienten) vergleichbar. Unter Gla-300 vs. sonstige Wechsler traten signifikant weniger Hypoglykämien mit stationärem bzw. Notaufnahme-Aufenthalt auf (Inzidenz: 8,24% vs. 10,90%;  $p = 0,002$ ; Rate: 0,21 vs. 0,33 Ereignisse/Patientenjahr;  $p < 0,0001$ ).

**Schlussfolgerungen** Für Typ-2-Diabetespatienten mit hohem Hypoglykämierisiko unter Alltagsbedingungen war das Basalinsulinanalogon der zweiten Generation Gla-300 ein Jahr nach dem Wechsel bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle mit einem signifikant geringeren Hypoglykämierisiko verbunden als Basalinsulinanaloga der ersten Generation.

Unterstützt von Sanofi.

**Interessenkonflikt** Advisory Boards: Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim

Vorträge: Sanofi, Novartis, Eli Lilly

## Efficacy of Semaglutide by Background Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitor: a Post Hoc Analysis of SUSTAIN 9

**Autoren** Zinman B<sup>1</sup>, Bhosekar V<sup>2</sup>, Busch RS<sup>3</sup>, Holst I<sup>4</sup>, Ludvik B<sup>5</sup>, Kienhöfer J<sup>6</sup>, Thrasher J<sup>7</sup>, Woo VC<sup>8</sup>, Tsimikas AP<sup>9</sup>

**Institut** 1 Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada; 2 Novo Nordisk, Medical Affairs, Bengaluru, India; 3 Albany Medical Center, Division of Community Endocrinology, Albany, United States; 4 Division of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; 5 Novo Nordisk A/S, Medical Affairs, Soborg, Denmark; 6 Novo Nordisk GmbH, Medical Affairs, Mainz, Germany; 7 Arkansas Diabetes and Endocrinology Center, Endocrinology Department, Little Rock, United States; 8 University of Manitoba, Endocrinology Department, Winnipeg, Canada; 9 Scripps Whittier Diabetes Institute, Endocrinology Department, San Diego, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727320

The SUSTAIN clinical trials demonstrated the efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide, a glucagon-like peptide 1 analog for the treatment of type 2 diabetes (T2D). SUSTAIN 9 investigated semaglutide 1.0 mg vs placebo as add-on to a stable dose of sodium-glucose co transporter-2 inhibitor (SGLT-2i) therapy, with or without metformin or a sulfonylurea. The primary and secondary endpoints were, respectively, change from baseline in HbA1c and body weight at week 30. In this post hoc analysis, SUSTAIN 9 data were analyzed by background SGLT-2i (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin or other [ipragliflozin, luseogliflozin and tofogliflozin; drugs available only in Japan]). In total, 302 subjects were randomized to semaglutide or placebo. Reductions in HbA1c and body weight were greater with semaglutide vs placebo. There was no significant interaction between background SGLT-2i and treatment effect (interaction  $p$ -value  $> 0.05$  for both endpoints), with a smaller observed weight reduction in the 'Other' group. No safety concerns were identified when adding semaglutide to SGLT-2i therapy. No diabetic ketoacidosis or lower limb amputation events occurred. In conclusion, in subjects with T2D already receiving an SGLT-2i, semaglutide generally resulted in superior HbA1c and body weight reductions vs placebo, regardless of background SGLT-2i therapy.

Joachim Kienhöfer is just presenting on behalf of the author group (Sponsored by Novo Nordisk A/S).

**Interessenkonflikt** Joachim Kienhöfer ist als Medical Manager bei der Novo Nordisk Pharma GmbH fest angestellt.

## Efficacy and Safety of Semaglutide by Baseline BMI in SUSTAIN 1–5 and 7

Autoren Viljoen A<sup>1</sup>, Frias JP<sup>2</sup>, Gondolf T<sup>3</sup>, Hansen O<sup>3</sup>, Wijayasinghe N<sup>3</sup>, Pieperhoff S<sup>4</sup>, Unger J<sup>5</sup>

Institut 1 Lister Hospital, Borthwick Diabetes Research Centre, Stevenage, United Kingdom; 2 National Research Institute, Endocrinology Department, Los Angeles, United States; 3 Novo Nordisk A/S, Medical Affairs, Soborg, Denmark; 4 Novo Nordisk Pharma GmbH, Medical Affairs, Mainz, Germany; 5 Catalina Research Institute, Endocrinology Department, Monclair, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727321

Semaglutide, a once-weekly glucagon-like peptide-1 analog for type 2 diabetes, showed significant, clinically meaningful reductions in HbA1c and body weight in the SUSTAIN clinical trial program. Higher body mass index (BMI) at baseline (BL) was associated with greater weight loss during semaglutide therapy.

This post hoc analysis evaluated change in HbA1c by BL BMI (<25, 25–<30, 30–<35 and ≥35 kg/m<sup>2</sup>) for semaglutide vs comparators by trial for SUSTAIN 1–5 and 7. Safety data were pooled and analyzed stratified by trial.

Reductions in mean HbA1c (%) from BL were greater in all BMI subgroups with semaglutide vs comparators. There were no significant interactions between treatment and BMI, indicating a consistent effect of semaglutide vs comparator on change in HbA1c across BMI subgroups. In all treatment arms, adverse events (AEs) occurred in a similar proportion of subjects across BMI subgroups. Gastrointestinal AEs were higher with semaglutide, but decreased with increasing BL BMI, vs comparators (semaglutide: <25 kg/m<sup>2</sup>=48.8%, 25–<30 kg/m<sup>2</sup>=43.0%, 30–<35 kg/m<sup>2</sup>=39.4% and ≥35 kg/m<sup>2</sup>=39.3% vs comparators range: 21.2–28.9%). Premature treatment discontinuation due to AEs was higher in all BMI subgroups with semaglutide vs comparators (5.6–15.3% vs 2.3–8.3%).

In conclusion, the efficacy of semaglutide in lowering HbA1c does not appear to be influenced by BL BMI. Semaglutide had an acceptable safety profile in all BMI subgroups.

Sebastian Pieperhoff will present this poster on behalf of the author group.

**Interessenkonflikt** Sebastian Pieperhoff ist als Senior Medical Advisor bei der Novo Nordisk Pharma GmbH fest angestellt.

## Evaluation of a new POCT analyser - ALLEGRO for monitoring of HbA1c

Autoren Deutsch A<sup>1</sup>, Schneider H<sup>2</sup>

Institut 1 Nova Biomedical Corporation, Waltham, MA, United States; 2 TU München, Klinikum Rechts der Isar, Klinisch Chemisches Institut, Klinische Chemie, München, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727322

**Introduction** Patients included in Diabetes management programmes benefit from a reduced risk of secondary complications. Measuring Glucose and HbA1c are essential for Diabetes management and POC testing during routine consultation can improve monitoring.

We compared the POCT system ALLEGRO® to our standard measurement method on TOSOH G8 to evaluate the performance of the POCT system.

**Material/Methods** HbA1c in venous whole blood (EDTA) from 81 patient samples was analyzed by TOSOH G8 in routine patient care. Subsequently the HbA1c was analyzed by the ALLEGRO system.

Method comparison was calculated by Passing-Bablok and Bland-Altman.

**Results** Values spread over the measuring range as 36% (N=30) were in normal range, 25% (N=21) in lower and 36% (N=30) in higher range.

Total correlation for all results was  $r=0,989$ , the mean difference was  $-0,11\%$  with a slope of  $-0,11$  and an intercept of  $0,06$ .

**Conclusion** Overall a good correlation between TOSOH G8 and the ALLEGRO

was found. Particularly in higher range a good agreement of HbA1c was seen between both methods. In summary ALLEGRO is suitable to monitor HbA1c in Diabetes mellitus.

- Interessenkonflikt**
1. Einreichende ist Mitarbeiterin der Firma Novabiomedical
  2. keine Gutachtertätigkeiten
  3. kein Besitz von Geschäftsanteilen
  4. keine Patente, Urheberrechte, Lizenzen bei der Einreichenden
  5. kein Erhalt von Honorar für die Poster-Einreichung und -Präsentation
  6. keine finanziellen Zuwendungen erhalten oder gewährt
  7. keine anderen finanziellen Beziehungen

## Ersatz der langfristigen kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) bei Type 2 Diabetikern durch Insulin Degludec und Liraglutide (IDegLira) einmal täglich hat meistens eine verbesserte Stoffwechsellage zur Folge

Autoren Chlup R<sup>1</sup>, Zálešáková H<sup>2</sup>, Zapletalová J<sup>3</sup>, Ramik Z<sup>4</sup>, Goldstein T<sup>5</sup>, Benyamínov D<sup>5</sup>

Institut 1 Palacky Universität Olomouc, Abteilung f. Physiologie und 2. Klinik f. Innere Medizin, Olomouc, Czech Republic; 2 Institut für spezialisierte Betreuung Paseka, Diabetesabteilung Moravsky Beroun, Moravsky Beroun, Czech Republic; 3 Palacky Universität Olomouc, Abteilung für medizinische Physik, Olomouc, Czech Republic; 4 Palacky Universität Olomouc, Innere Medizin, Olomouc, Czech Republic; 5 Palacky Universität Olomouc, Physiologie, Olomouc, Czech Republic

DOI 10.1055/s-0041-1727323

**Einleitung** Eine optimale Stoffwechselführung ist bei manchen Typ 2 Diabetikern (T2D) trotz intensiver Insulintherapie mit CSII und Metformin schwer zu erreichen.

Ziel dieser prospektiven monozentrischen Pilotstudie war es, den Einfluß von fixierten Kombination des langfristigen Insulin Degludec und Incretin Liraglutide (IdegLira) auf HbA1c-Werte, Körpergewicht und Insulinbedarf bei schlecht kompensierbaren übergewichtigen T2D zu überprüfen.

**Methode** Gruppe von 8 T2D Alter 65 (49-77) Jahre, Diabetesdauer 17,5 (12-28) Jahre, BMI 36 (30,5-41,3) kg/m<sup>2</sup>, 4 Männer, 4 Frauen, vorherige Insulinpumpentherapie (Pumpe Paradigm Veo 754, Medtronic, CA, USA, mit Insulin Aspart, Selbstkontrollen mit Glukometer Calla Wellion, Austria 2-5 mal/d) betrug mindestens 3 Jahre.

Die Parameter werden als Median (Minimum-Maximum) angegeben. HbA1c IFCC Referenzbereich ist 20-42 mmol/mol. Statistische Auswertung wurde mittels Wilcoxon signed paired Test durchgeführt,  $p<0,05$  wurde als signifikant betrachtet. Software IBM SPSS Statistics, V. 22 (Armonk, NY: IBM Corp.) wurde angewendet.

**Ergebnisse** Die komplette Datensätze zum Paarvergleich (Anfangswerte vs. Werte bei der letzten Kontrolle mit der Pumpe, bzw mit dem IdegLira) standen bei allen 8 Diabetikern zur Verfügung. Die Betreuungsdauer mit Insulinpumpe war 6,7 (3,6-14) Jahre. Der mittlere HbA1c-Wert, BMI und Insulinbedarf haben sich während dieser Periode nicht geändert. Die nachfolgende Behandlungsperiode mit IdegLira dauerte 238 (97-308) Tage. Dabei wurde der HbA1-Wert von 81,3 (55,0-115,3) zu 66,5 (47,1-80,0) mmol/mol reduziert, das Körpergewicht änderte sich von 103,5 (90,0-128,5) zu 98,8 (87,3-125,7) kg und der tägliche Insulinbedarf wurde von 48,0 (33,5-70) E zu 44 (28-56) E reduziert.

**Schlussfolgerungen** Behandlung mit IdegLira kann bei T2D zur Stoffwechselverbesserung im Vergleich zur CSII wesentlich beitragen.

**Interessenkonflikt** Keine Interessenskonflikte bestehen

## **Einfluss des Schulungsstandes von Menschen mit Diabetes mellitus auf den HbA1c**

**Autoren** [Fillips K.](#), [Hanke A.](#), [Werner T](#)

**Institut** [Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Diabetes- und Ernährungsberatung, Bad Lauterberg, Germany](#)

**DOI** [10.1055/s-0041-1727324](#)

**Fragestellung** Der HbA1c ist als Parameter für die Güte einer Stoffwechselein- stellung bei Patienten mit Diabetes mellitus etabliert. Die Arbeit untersucht die Abhängigkeit des HbA1c vom Schulungsstatus stationär behandelter Patienten.

**Methode** 82 konsekutive stationäre Patienten wurden mittels Patientenfrage- bogen hinsichtlich ihres Schulungsstatus befragt. Erfasst wurden anthropomet- rische Daten, die Teilnahme an Schulungen/Modulen während des Klinikaufenthaltes. Dies wurde mit dem HbA1c in Relation gesetzt.

**Ergebnisse** Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 (SP:61%) und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1/Typ 3 (SP: 39%) wurden untersucht. Der HbA1c der Patienten mit einer Diabetesschulung innerhalb der letzten 2 Jahre lag durch- schnittlich bei 8,9%, 52,1% wiesen einen HbA1c>7,5% auf. Patienten ohne Diabetesschulung innerhalb der letzten 2 Jahre hatten durchschnittlich einem HbA1c von 9,8%, 88,9% wiesen einen HbA1c>7,5% auf. In der SP waren 16 Patienten mit Erstdiagnose Diabetes (MW HbA1c: 11,5%). Während der Behandlung besuchten die meisten Patienten mehr als 7 Schulungsmodule. In allen Gruppen gab es Patienten, die Schulungen weniger häufig nutzten. Als mögliche Gründe konnten psychische Erkrankungen, eine Demenz oder das Vorliegen schwerwiegender internistischer Begleiterkrankungen objektiviert werden.

In der bereits im Vorfeld der Behandlung geschulten Patientengruppe zeigte sich, dass der HbA1c deutlich höher war, wenn die letzte Schulungsteilnahme mehr als zwei Jahre zurücklag. Der Unterschied war signifikant ( $p = 0,008$ ).

**Schlussfolgerung** Die Schulungsanamnese hat in der untersuchten Gruppe Auswirkungen auf den HbA1c. Stationäre Schulungseinrichtungen sollten sowohl psychische Begleiterkrankungen, Demenzerkrankungen und internisti- sche Folgeerkrankungen mitbehandeln können.

**Interessenkonflikt** keiner

## **Geschlechterunterschiede bei metabolischer Response auf eine intensive hypokalorische low-carb- oder low-fat-Intervention bei Patienten mit Prädiabetes**

**Autoren** [Kabisch S<sup>1</sup>](#), [Dreidax F<sup>1</sup>](#), [Dambeck U<sup>1</sup>](#), [Gerbracht C<sup>1</sup>](#), [Honsek C<sup>1</sup>](#), [Machann J<sup>2</sup>](#), [Osterhoff M<sup>1</sup>](#), [Pfeiffer AFH<sup>1</sup>](#)

**Institut** [1 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke \(DIfE\), Klinische Ernährung/DZD, Nuthetal, Germany; 2 Universität Tübingen, Department für diagnostische und interventionelle Radiologie, Tübingen, Germany](#)

**DOI** [10.1055/s-0041-1727325](#)

**Hintergrund** Prävention und Therapie des Typ-2-Diabetes fußen auf Lebensstil- interventionen. Studienlage und Leitlinien zeigen, daß fettarme und kohlen- hydratarme Diätkonzepte wirksam sind. „Low-carb“ verbessert in der Form der traditionell-mediterranen Ernährung sogar kardiovaskuläre Endpunkte. Zahlrei- che metabolische Aspekte unterscheiden sich zwar zwischen Frauen und Män- nern, werden aber in Interventionsstudien nur unzureichend berücksichtigt. Unsere DiNA-P-Studie (Diabetes-Nutrition- Algorithmen bei Prädiabetes) ver- gleicht eine low-carb- und low-fat-Ernährung in einer intensiven Initiierungs- und einer moderaten Erhaltungsphase. Wir präsentieren hier die Daten der ers- ten Ernährungsphase, getrennt nach Geschlechtern.

**Methodik** 267 Probanden mit Prädiabetes (davon 38% Männer) wurden 1:1- randomisiert und für die erste Interventionsphase für 3 Wochen einer jeweils hypokalorischen (1200-1500 kcal/d), entweder ketogenen low-carb-Kost (<40 g/d) oder einer low-fat-Diät (<30 kcal%) zugewiesen. Die klinische Testung

umfasste oGTTs, Routinelabor, anthropometrisches Assessment sowie MRT/ MRS zur Bauchfett- und Leberfettquantifizierung. Die statistische Auswertung erfolgt stratifiziert nach Geschlecht und unter Testung der Interaktion (Diät x Geschlecht).

**Resultate** Frauen profitieren signifikant stärker von der low-carb-Diät (gegen- über low-fat) bei Nüchtern-Glukose, systolischem und diastolischem Blutdruck, Triglyceriden und LDL/HDL-Verhältnis (jeweils adjustiert für Gewichtsände- rung). Männern zeigen signifikante Vorteile von low-fat (gegenüber low-carb) bei Harnsäure und 2-Stunden-Glukose. Das Geschlecht interagiert signifikant mit den Effekten auf die Nüchtern-Glukose. Anthropometrische Unterschiede (incl. Leberfett und Bauchfett) finden sich weder zwischen den Diäten noch den Geschlechtern.

**Diskussion** Eine ketogen-kohlenhydratarme Diät bei Prädiabetes nützt offe- nabr vor allem Frauen, low-fat hingegen eher Männern. Primäre Ursachen oder eine differentielle Umsetzung der Diät (Fleischkonsum?) könnten dazu beitra- gen. Auf die glykämische Entwicklung wirkt vermutlich der Entzündungsaus- halt modulierend ein. Langzeitdaten des gesamten Interventionszeitraums von 12 Monaten stehen noch aus.

**Interessenkonflikt** Das Studienprojekt erfuhr eine Sachförderung durch die California Walnut Commission und wurde ausschließlich aus Mitteln des Deut- schen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) finanziert. Der Erstautor hat für Vorträge und Kongressreisen Zuwendungen von Sanofi, Berlin Chemie, Lilly Deutschland sowie Rettenmaier & Söhne erhalten.

## **Renal Impairment Has No Impact on the Clinical Pharmacokinetics of Tirzepatide**

**Autoren** [Urva S<sup>1</sup>](#), [Quinlan T<sup>1</sup>](#), [Landry J<sup>1</sup>](#), [Martin J<sup>1</sup>](#), [Loghin C<sup>1</sup>](#), [Goergens S<sup>2</sup>](#)  
**Institut** [1 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 2 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany](#)

**DOI** [10.1055/s-0041-1727327](#)

**Background and aims** Tirzepatide, is being developed as potential weekly treatment for T2DM, weight management, and nonalcoholic steatohepatitis. This study evaluated pharmacokinetics (PK) and tolerability of tirzepatide in subjects with renal impairment (with or without T2DM) vs healthy subjects with normal renal function.

**Materials and methods** Subjects were categorised by renal impairment defi- ned by baseline eGFR (MDRD equation): 14 normal renal function ( $\geq 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ), 8 mild impairment ( $60\text{--}89\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ), 8 moderate impairment ( $30\text{--}59\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ), 7 severe impairment ( $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ), and 8 end stage renal disease (ESRD) requiring dialysis. All subjects received a single subcutaneous tirzepatide dose of 5 mg. Blood samples were collected to determine tirzepatide PK parameters. Adverse events were moni- tored to assess safety and tolerability. Log-transformed  $\text{AUC}_{0-\infty}$ ,  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ , and  $\text{C}_{\text{max}}$  were evaluated by analysis of variance, and 90% CI of the ratio between groups was estimated. Relationship between PK parameters and eGFR (MDRD and CKD-EPI) and creatinine clearance (Cockcroft-Gault) was assessed by regression analysis.

**Results** PK parameters were similar between subjects with severe renal impairment and healthy subjects (geometric LSM ratios [90% CI] of 1.03 [0.836, 1.27], 1.04[0.841, 1.28], and 1.23[0.966, 1.56] for  $\text{AUC}_{\infty}$ ,  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ , and  $\text{C}_{\text{max}}$ , respectively). Similar PK parameters for mild, moderate, and ESRD groups vs healthy subjects were observed. There was no statistically significant relationship at the two-sided 10% significance level between exposure and eGFR. No notable differences in safety profiles were observed.

**Conclusion** There were no clinically relevant effects of renal impairment on tirzepatide PK. Thus, patients with renal impairment treated with tirzepatide may not require dose adjustments.

**Interessenkonflikt** Disclosure: Shweta Urva, Tonya Quinlan, John Landry, Jenni- fer Martin, and Corina Loghin are all employees and shareholders for Eli Lilly and Company.

Sven Goergens is employee of Lilly Deutschland GmbH and minor shareholder.

## Effect of stratification factors and baseline postprandial glucose on glycemic control after treatment with ultra rapid lispro or Humalog: subgroup analyses of PRONTO-T1D

Autoren Cho J<sup>1</sup>, Bue-Valleskey J<sup>1</sup>, Hardy T<sup>1</sup>, Goergens S<sup>2</sup>  
 Institut 1 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 2 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany  
 DOI 10.1055/s-0041-1727328

**Background and aims** Ultra rapid lispro (URLi) is a novel prandial insulin lispro formulation developed to more closely match physiological insulin secretion and improve postprandial glucose (PPG) control. In PRONTO-T1D, a phase 3, 26-week, treat-to-target study comparing URLi to Humalog in patients with type 1 diabetes (T1D) on a multiple daily injection regimen with insulin glargine or degludec, mealtime URLi was non-inferior to mealtime Humalog for change from baseline HbA1c and superior for PPG control with a similar safety profile to Humalog. Randomization to treatment was stratified by basal insulin type, baseline HbA1c and prandial insulin dosing plan (carb counting, yes/no). **Materials and methods** The impact of these randomization strata and baseline 2-hour PPG subgroup on the differential treatment effects of URLi vs Humalog on HbA1c change, insulin dose, and hypoglycaemia rates was assessed from the double-blind treatment groups: mealtime URLi (n=451) and mealtime Humalog (n=442).

**Results** None of the treatment-subgroup interactions were significant (all  $p > 0.1$ ). However, significant treatment differences ( $p < 0.05$  for URLi vs. Humalog) were associated with basal insulin type for total daily dose estimated treatment difference (ETD) (Degludec: 0.04 U/kg,  $p = 0.046$ ), and with baseline 2-hour PPG for both HbA1c ETD ( $> 180$  mg/dL:  $-1.5$  mmol/mol,  $p = 0.006$ ) and documented hypoglycemia rate ratio ( $\leq 180$  mg/dL: 0.68,  $p = 0.026$ ).

**Conclusion** Numerically, results suggest that basal insulin type, starting PPG, and starting HbA1c, but not prandial dosing plan, may influence the magnitude of the HbA1c improvement and/or hypoglycaemia risk reduction among patients treated with URLi compared to Humalog.

**Interessenkonflikt** Disclosures: Jang Ik Cho, Thomas Hardy and Juliana Bue-Valleskey are employees and minor stockholders of Eli Lilly and Company. Sven Goergens is employee of Lilly Deutschland GmbH and minor stockholder.

## Ultra Rapid Lispro (URLi) Showed Greater Reduction in Postprandial Glucose (PPG) vs Lispro in Children, Adolescents, and Adult Patients with Type 1 Diabetes (T1D)

Autoren Danne T<sup>1</sup>, Aronson R<sup>2</sup>, Linnebjerg H<sup>3</sup>, Leohr J<sup>3</sup>, LaBell ES<sup>3</sup>, Coutant DE<sup>3</sup>, Zhang Q<sup>3</sup>, Pollom R<sup>3</sup>, Manning M<sup>3</sup>  
 Institut 1 Department of General Pediatrics and Endocrinology / Diabetology at the Children's Hospital on the Bult, Hannover Medical School, Medical, Hannover, Germany; 2 LMC Diabetes and Endocrinology, Medical, Toronto, ON, Canada; 3 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States  
 DOI 10.1055/s-0041-1727329

**Background and aims** Ultra Rapid Lispro (URLi) is a novel insulin lispro formulation developed to more closely match physiological insulin secretion.

**Materials and methods** This 2-site, randomised, 2-period crossover, double-blind study evaluated the pharmacokinetics and glucodynamics during a liquid test meal, after a single 0.2 U/kg SC dose of URLi or Lispro in 13 children, 14 adolescents, 15 adults with Type 1 Diabetes (T1D).

**Results** Onset of insulin appearance was faster with URLi vs Lispro in children (1.1 vs 6.5 min;  $p = 0.0002$ ), adolescents (1.9 vs 6.4 min;  $p = 0.001$ ), and adults (0.9 vs 4.8 min;  $p = 0.004$ ). Early exposure (AUC0-15min) was greater with URLi vs Lispro: 7-fold ( $p < 0.0001$ ) in children, 4 fold ( $p = 0.0003$ ) in adolescents, 5-fold ( $p < 0.0001$ ) in adults; late exposure (AUC3-7h) was reduced by 58% ( $p < 0.0001$ ) in children, 40% ( $p = 0.013$ ) in adolescents, 37% ( $p = 0.021$ ) in adults. Total exposure was similar in URLi and Lispro. At 1 hour vs Lispro, URLi reduced

PPG by 2.3 mmol/L ( $p = 0.008$ ) in children, 1.1 mmol/L ( $p = 0.195$ ) in adolescents, 1.9 mmol/L ( $p = 0.018$ ) in adults. At 2 hours vs Lispro, URLi reduced the PPG by 1.8 mmol/L ( $p = 0.11$ ) in children, 2.2 mmol/L ( $p = 0.051$ ) in adolescents and was not statistically different in adults. URLi was well tolerated in all age groups.

**Conclusion** In summary, URLi accelerated insulin lispro absorption, reduced late exposure and early PPG following a test meal vs Lispro in children, adolescents, and adults with T1D.

**Interessenkonflikt** Disclosures: T Danne: Speaker, advisory panel or research support: AstraZeneca, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, shareholder of DreaMed Diabetes, Ltd. R Aronson: Speaker / consulting fees or grants from Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Senseonics, and Dexcom. H Linnebjerg, J Leohr, ES LaBell, DE Coutant, Q Zhang, and R Pollom are employees and stock holders of Eli Lilly and Company.

## Effect of Age on HbA1c, Postprandial Glucose (PPG) Control, and Hypoglycaemia in Patients with T2D Treated with Ultra Rapid Lispro (URLi) or Humalog: PRONTO-T2D

Autoren Chang AM<sup>1</sup>, Hardy T<sup>1</sup>, Zhang Q<sup>1</sup>, Ponce-Ibarra A<sup>2</sup>  
 Institut 1 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 2 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany  
 DOI 10.1055/s-0041-1727330

**Background and aims** URLi is a novel prandial insulin lispro formulation developed to more closely match physiological insulin secretion. PRONTO-T2D, a Phase 3, double-blind, treat-to-target study in patients with T2D, showed URLi, in a basal-bolus regimen with glargine or degludec, was non-inferior for HbA1c with superior PPG control vs. Humalog.

**Materials and methods** Subgroup analyses on the efficacy and safety of URLi were performed in patients  $< 65$  vs.  $\geq 65$  years.

**Results** Baseline characteristics were similar except age and duration of T2D. With 26 weeks of study treatment, HbA1c improved in both treatment/age groups with endpoint mean HbA1c 6.8-6.9%. URLi significantly reduced 1- and 2-hour PPG excursions with standardized meal tests vs. Humalog in both age groups. Insulin dosing was not significantly different. Severe hypoglycaemia incidence was low. While there was no treatment difference in documented hypoglycaemia (glucose  $< 54$  mg/dL), relative rate (URLi/Humalog) was lower in patients  $\geq 65$  vs.  $< 65$  years, with a significant treatment-by-age interaction. Nocturnal hypoglycaemia was not significantly different between groups. Incidence of overall treatment-emergent adverse events was similar between treatment/age groups.

**Conclusion** URLi in a basal-bolus regimen resulted in endpoint HbA1c  $< 7\%$  and significantly lower PPG excursions vs. Humalog in both age groups, with reduced documented hypoglycaemia in older vs. younger patients.

**Interessenkonflikt** Disclosures: AM, TH and QZ are employees and minor stockholders of Eli Lilly and Company  
 Alfonso Ponce-Ibarra is employee of Lilly Deutschland GmbH

## Key differences with hypoglycaemic fear in people using insulin: the association with missed bolus doses exists for T2D, but not T1D

Autoren Edwards SS<sup>1</sup>, He X<sup>1</sup>, Johnson J<sup>1</sup>, Meadows ES<sup>1</sup>, Wang W<sup>1</sup>, Wolpert H<sup>1</sup>, Polonsky W<sup>2</sup>, Ponce-Ibarra A<sup>3</sup>  
 Institut 1 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 2 Behavioral Diabetes Institute, Medical, San Diego, CA, United States; 3 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany  
 DOI 10.1055/s-0041-1727331

**Background and aims** Connected insulin pens can assess missed bolus doses (MBD) and their impact on glycemic outcomes. We determined the



relationship of MBD to time-in-range (TIR) and explored psychosocial factors associated with MBD.

**Materials and methods** This observational study enrolled people with T1D or insulin-using T2D (A1C $\geq$ 8%,  $\geq$ 3 insulin boluses/day) and administered Hypoglycaemic Fear Survey (HFS) at baseline. MBD was calculated with connected pen and blinded CGM data with varying parameters. MBD was defined as no insulin dose from 2 hours prior to 4 hours after start of glucose excursion ( $>70$  mg/dl rise in glucose not preceded by hypoglycaemia [ $<70$  mg/dL]). We fitted negative binomial models (with MBD/day as outcome) and performed model selection by Bayesian information criteria (BIC).

**Results** Mean age 48 years, 44% female; 65% had A1C $\geq$ 9.0%. T1D (n=40) and T2D (n=28) participants differed on age, BMI, and diabetes duration. Participants had mean 0.72 MBD/day (range 0-1.86). TIR was 42.6% ( $\pm 18.8\%$ ) (MBD negatively associated [rS=-0.28, p=0.02]), time-above-range (TAR) was 52.8% ( $\pm 21.3\%$ ) (MBD positively associated [rS=0.26, p=0.03]).

For T2D participants, MBD/day were significantly more common with: lower Worry (HFS-W [IRR=0.94, p=0.004]), higher Avoidance (HFS-A [IRR=1.14, p=0.005]), and higher Maintain High (HFS-MH [IRR=1.07, p=0.040]). For T1D participants, no HFS subscales were associated with MBD/day.

**Conclusion** Reducing MBD may improve TIR, so it is important to understand why people miss doses. Differences between T1D and T2D participants regarding association of hypoglycemic fear with MBD frequency were unexpected, and addressing concerns about hypoglycemia, at least for T2D, may be a worthwhile first step.

**Interessenkonflikt** Disclosures: SE, XH, JJ, ESM, WW, and HW are employees and shareholders of Eli Lilly and Company.

Alfonso Ponce-Ibarra is employee of Lilly Deutschland GmbH.

## Efficacy of investigational dulaglutide doses overall and by baseline HbA1c and Body Mass Index (BMI): exploratory subgroup analyses of the AWARD-11 trial

**Autoren** Bonora E<sup>1</sup>, Frias J<sup>2</sup>, Ruiz LN<sup>3</sup>, Yu Z<sup>4</sup>, Milicevic Z<sup>4</sup>, Malik RE<sup>4</sup>, Bethel A<sup>4</sup>, Cox D<sup>4</sup>, Heitmann E<sup>5</sup>

**Institut** 1 University of Verona, Medical, Verona, Italy; 2 National Research Institute, Medical, California, United States; 3 Hospital Angeles Chihuahua, Medical, Chihuahua, Mexico; 4 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 5 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany DOI 10.1055/s-0041-1727332

**Background and aims** The AWARD-11 trial assessed whether escalation of dulaglutide from 1.5 mg to 3 mg and 4.5 mg further improves glucose and body weight (BW) with an acceptable safety profile in patients with T2D inadequately controlled with metformin monotherapy. Exploratory prespecified subgroup analyses assessed the effect on HbA1c and BW reduction by baseline HbA1c ( $<8.5\%$  or  $\geq 8.5\%$ ) and BMI ( $<$  or  $\geq$  median [33.2 kg/m<sup>2</sup>]). **Materials and methods:** 1,842 patients were randomised (1:1:1) to once-weekly dulaglutide 1.5 mg (n=612), 3 mg (n=616), and 4.5 mg (n=614). The primary outcome was HbA1c change from baseline at 36 weeks. Secondary outcomes included percentage of patients achieving HbA1c $<7\%$  at 36 weeks. **Results:** At baseline patients had a mean age of 57.1 years, HbA1c was 8.6%, and BW was 95.7 kg. At 36-weeks, dulaglutide 3 mg and 4.5 mg were superior to 1.5 mg for HbA1c change (1.5 mg, -1.5%; 3 mg, -1.7% [p=0.003]; 4.5 mg, -1.9% [p<0.001]), percentage of patients achieving HbA1c $<7\%$  (1.5 mg, 57%; 3.0 mg, 65% [p=0.006]; 4.5 mg, 71% [p<0.001]) and BW (1.5 mg, -3.1 kg; 3 mg, -4.0 kg [p=0.001]; 4.5 mg, -4.7 kg [p<0.001]). HbA1c improvements and BW reduction were dose-related in each HbA1c and BMI subgroup. HbA1c improvement was larger in the higher baseline HbA1c subgroup. BW reduction was larger among patients with lower baseline HbA1c and greater in higher baseline BMI subgroup. **Conclusions:** In patients with T2D and inadequate glycaemic control on metformin, escalation from dulaglutide 1.5 mg to 3 mg or 4.5 mg provided clinically relevant, dose-related improvements in HbA1c and BW overall and in subgroups of baseline HbA1c and BMI.

**Interessenkonflikt** Disclosures: Zhuoxin Yu, Zvonko Milicevic, Raleigh Malik, Angelyn Bethel, David Cox are employees and shareholders for Eli Lilly and Company. Dr. Bonora received honoraria from Eli Lilly and Company for participation in advisory boards. Dr. Frias received research support from Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Eli Lilly, Janssen, Madrigal, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, and Theracos; served as an advisory board member and consultant for Boehringer Ingelheim, Coherus Therapeutics, Eli Lilly, Gilead, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi; and was a member of the Speaker Bureau for Merck and Sanofi. Elke Heitmann is employee of Lilly Deutschland and shareholder.

## The Real-World Observational Prospective Study of Health Outcomes with Dulaglutide & Liraglutide in Type 2 Diabetes Patients (TROPHIES): 6-month analysis results

**Autoren** Giorgino F<sup>1</sup>, Guerci B<sup>2</sup>, Garcia-Pérez LE<sup>3</sup>, Boye K<sup>4</sup>, Aigner U<sup>5</sup>, Heitmann E<sup>6</sup>, Federici MO<sup>7</sup>, Zimmer-Rapuch S<sup>8</sup>, Rosilio M<sup>8</sup>, Norrbacka K<sup>9</sup>, Sapin H<sup>8</sup>

**Institut** 1 University of Bari, Medical, Aldo Moro, Italy; 2 University Hospital of Nancy, Medical, Vandoeuvre Lès Nancy, France; 3 Lilly, S.A., Medical, Alcobendas, Spain; 4 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, United States; 5 Versdías GmbH, Medical, Sulzbach-Rosenberg, Germany; 6 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany; 7 Eli Lilly Company Italia SpA, Medical, Florence, Italy; 8 Lilly France SAS, Medical, Neuilly-sur-Seine, France; 9 Eli Lilly Finland, Medical, Helsinki, Finland DOI 10.1055/s-0041-1727333

**OBJECTIVES** GLP-1 RAs are first injectable therapy recommended for T2D. Observational studies are important for understanding clinical practice. **METHODS:** TROPHIES is 24-month, prospective, observational study in France, Germany and Italy on T2D patients initiating first injectable therapy with once weekly dulaglutide (DU) or once-daily liraglutide (LIRA). Patient characteristics and outcomes at 6-months and treatment patterns at day-30 and 90 were analyzed. **RESULTS:** 1113 DU and 1042 LIRA patients eligible for analysis. Mean(SD) HbA1c was 8.2(1.2)% and 8.3(1.3)% at baseline for DU and LIRA, and 6.9(1.1)% and 7.0(1.1)% at 6-months (mean absolute HbA1c -1.3(1.4)% change). 35.9% DU and 31.0% LIRA patients reached individual targets. Baseline mean weight for DU and LIRA was 95.8(21.4)kg and 97.4(21.5)kg, and mean weight change was -3.4(5.2)kg and -3.0(5.1)kg. At baseline, 15% DU patients started 0.75 mg and 85% started 1.5 mg. Between days 1-90, max DU dose was 1.5 mg for 90% patients. At day90, 83% patients were receiving 1.5 mg DU. At baseline, 81% patients started at 0.6 mg LIRA; 17% at 1.2mg; and 2% at 1.8 mg. Between days 1-90, max LIRA dose was 0.6 mg for 36% patients; 1.2 mg for 51%; 1.8 mg for 13%. By day90, 31% LIRA patients increased their dose from 0.6 mg to 1.2mg; 9% changed from 0.6 mg to reach 1.8 mg. By day30, in both arms, around 2% patients added, and 10% patients stopped at least one oral therapy. **CONCLUSIONS:** HbA1c and weight reductions are in line with known clinical trial results. Most DU patients received 1.5 mg DU. More LIRA patients received 1.2 mg or 0.6 mg than 1.8 mg LIRA.

**Interessenkonflikt** Disclosures: L.E.G-P, K.B, E.H, M.O.F, S.Z-R, M.R, K.N, and H. S are full-time employees and shareholders of Eli Lilly and Company; F.G receives research support for Eli Lilly; Lifescan, Takeda is a consultant for Boehringer Ingelheim; Lifescan; Merck Sharp & Dohme; Sanofi; AstraZeneca; Medimmune; Roche Diabetes Care; and on the advisory boards for AstraZeneca; Eli Lilly; Novo Nordisk; Roche Diabetes Care; and Sanofi. B.G provides research support for Medtronic; Vitalaire; Sanofi; Eli Lilly; Novo Nordisk; is a Clinical investigator for Sanofi; Eli Lilly; NovoNordisk; GSK; BMS; AstraZeneca; Medtronic; Abbott; Roche Diagnostics; MSD; Novartis; Janssen; Boehringer Ingelheim and on the advisory boards for Sanofi; Eli Lilly; NovoNordisk; Novartis; GSK; MSD; Boehringer Ingelheim; AstraZeneca; Abbott; Medtronic; Roche Diagnostics. U.A provides research support for Eli Lilly; and is a Clinical investigator for Eli Lilly. Elke Heitmann is employee of Lilly Deutschland GmbH and shareholder.



## Nutzung und Handling von Insulinpumpen-Zusatzfunktionen durch erwachsene Patienten mit Diabetes Typ 1

**Autoren** Dürrbeck S, Kramer G, Kloos C, Müller N, Wolf G, Kuniss N

**Institut** Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Jena, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727334

**Hintergrund** Ziel war Nutzung und Handling von Insulinpumpen-Zusatzfunktionen bei Menschen mit Diabetes Typ 1 zu erfassen und den Einfluss auf metabolische und psychosoziale Parameter zu evaluieren.

**Methodik** Eingeschlossen wurden 72 von 75 nicht-schwangeren Erwachsene ohne closed-loop-Therapie einer Hochschulpoliklinik mit mindestens einjähriger Insulinpumpentherapie (Alter  $52,1 \pm 16,4$ ; Diabetesdauer  $29,0 \pm 13,7$ ; 55,6% weiblich; Insulinpumpendauer:  $14,3 \pm 7,3$ ; HbA1c:  $8,0 \pm 1,3\%$  /  $63,9 \pm 13,8$  mmol/mol, FGM/CGM 56,9%, Schulungsteilnahme 100%). Das Nutzungsverhalten verschiedener Insulinpumpen-Zusatzfunktionen (z. B. temporäre Basalrate) wurde mittels strukturierter Interviews erfasst, das Handling dieser Zusatzfunktionen an der eigenen Insulinpumpe evaluiert. Behandlungszufriedenheit (DTSQs-Score 0-36) und Sozialstatus (Score 3-21) wurden anhand validierter Fragebögen erhoben.

**Ergebnisse** Mindestens 3x/Woche wurden folgende Pumpenfunktionen genutzt: Boluskalkulator 63,9%, digitaler Speicher 37,5%, temporäre Basalrate 26,4%, verschiedene Bolusvarianten 11,3% und Basalratenprofile 2,8%. 13,9% nutzten keine Zusatzfunktion  $\geq 1x$ /Woche. 25/72 (34,7%) Pumpenanwender konnten alle Zusatzfunktionen korrekt angeben, 24/72 (33,3%) beherrschten deren Handling. Teilnehmer, die den Boluskalkulator  $\geq 3x$ /Woche und digitalen Speicher  $\geq 6x$ /Woche nutzten, zeigten höhere Behandlungszufriedenheit (DTSQs:  $30,2 \pm 5,5$  vs.  $26,2 \pm 7,4$ ;  $p=0,01$  bzw.  $31,5 \pm 3,0$  vs.  $27,6 \pm 7,2$ ;  $p=0,003$ ). Im Vergleich mit niedrigfrequenteren Anwendern war die Nutzung der Bolusvarianten mit niedrigerem BMI ( $26,3 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $29,3 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,043$ ), des digitalen Speichers ( $\geq 3x$ /Woche), mit niedrigerem HbA1c ( $7,7 \pm 0,6\%$  vs.  $8,2 \pm 1,5\%$ ;  $p=0,047$ ) und höherem Sozialstatus ( $15,0 \pm 4,1$  vs.  $12,7 \pm 4,1$   $p=0,03$ ) assoziiert. Anwender von Bolusvarianten ( $\geq 3x$ /Woche) und verschiedenen Basalratenprofilen ( $\geq 1x$ /Woche) berichteten weniger schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe (beide:  $0 \pm 0$ ) gegenüber niedrigfrequenteren Nutzern (beide:  $0,1 \pm 0,3$  Hypoglykämien/Jahr;  $p=0,013$ ).

**Schlussfolgerung** Mit Ausnahme des Boluskalkulators kennen und nutzen nur wenige Anwender den vollen Zusatzfunktionsumfang ihrer Insulinpumpe. Das Abrufen des digitalen Speichers  $\geq 3x$ /Woche ist mit der metabolischen Kontrolle assoziiert, die Anpassung der Basalrate und des Mahlzeitenbolus mit dem Auftreten von Hypoglykämien.

**Interessenkonflikt** keine

## Geschlechterunterschiede in Zeittrends der glykämischer Kontrolle und des Insulinpumpengebrauchs über zwei Dekaden bei 10-40-jährigen

**Autoren** Boettcher C<sup>1</sup>, Tittel SR<sup>2</sup>, Meissner T<sup>3</sup>, Gohlke B<sup>4</sup>, Stachow R<sup>5</sup>, Dost A<sup>6</sup>, Wunderlich S<sup>7</sup>, Lowack I<sup>8</sup>, Lanzinger S<sup>2</sup>

**Institut** 1 Inselspital, Med. Universitätskinderklinik, BERN, Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie & Metabolik, Bern, Switzerland; 2 Universität Ulm, ZIBMT, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Germany; 3 Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Germany; 4 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Universitäts-Kinderklinik, Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie, Bonn, Germany; 5 Fachklinik Sylt für Kinder und Jugendliche der DRV Nord, Sylt, Germany; 6 Univeritätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Diabetologie & Endokrinologie, Jena, Germany; 7 DRK Kliniken

Berlin, Klinik für Innere Medizin - Diabetologie und Angiologie Mitte, Berlin, Germany; 8 Diabeteszentrum Forchheim, Forchheim, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727335

**Fragestellung** Die T1DM-Therapie erfuhr über die letzten beiden Jahrzehnte grosse Veränderungen. Geschlechterunterschiede rückten als Einflussfaktoren der Stoffwechselkontrolle in den Fokus. Ziel unserer Studie war, Geschlechterunterschiede in Bezug auf die Veränderung der glykämischen Kontrolle sowie auf Trends der Insulinpumpennutzung über zwei (Jugendliche)/eineinhalb (Erwachsene) Dekade(n) zu evaluieren, wo möglich unter Berücksichtigung Migrationshintergrunds. Methodik: In der DPV-Datenbank wurden T1DM-Patienten des Alters 10-20 (Jahre 1999-2018) und 21-40 (2004-2018) identifiziert. Zur Erstellung von HbA1c-/Pumpennutzungstrends getrennt nach Geschlechtern (Adjustierung für Alter, Diabetesdauer, Migrationshintergrund, wiederholte Messungen) erfolgte eine lineare Regression, für Jugendliche anschliessend eine Stratifizierung nach Migrationshintergrund.

**Ergebnisse** In der Gruppe der Jugendlichen ( $n=68'662$ ) zeigte sich von 1999-2018 eine HbA1c-Verbesserung von 8,3% (Mädchen) bzw. 8,2% (Jungen) auf 8,1% (Mädchen)/8,0% (Jungen). Die Pumpennutzung stieg kontinuierlich von 3% (Mädchen/Jungen) auf 47% (Jungen) respektive 54% (Mädchen) an. Nach Stratifizierung für Migrationshintergrund zeigt sich ab 2016 eine Nivellierung des HbA1c-Geschlechterunterschieds für Jugendliche ohne Migrationshintergrund (2018: 8,0% für Jungen und Mädchen). Mit Migrationshintergrund blieb ein Geschlechterunterschied bestehen: 8,3% (Mädchen), 8,1% (Jungen). Jugendliche mit Migrationshintergrund nutzten weniger häufig Insulinpumpen, wobei die Mädchen in der Mehrheit waren (2018: 48% Mädchen, 39% Jungen). In der Erwachsenengruppe ( $n=15'380$ ) zeigte sich von 2004-2018 ein gleichbleibender HbA1c-Wert von 8,0% (Frauen) und 8,4% (Männer) mit gleichbleibendem Geschlechterunterschied. Der Pumpentherapieanteil stieg von 18% auf 30% (Männer) und von 28% auf 49% (Frauen).

**Schlussfolgerung** Eine HbA1c-Geschlechterangleichung fand bei Jugendlichen ohne, nicht aber mit Migrationshintergrund, statt. Der Insulinpumpengebrauch stieg – betont insbesondere bei Mädchen – stetig an. Erwachsene weisen trotz vermehrter Insulinpumpennutzung eine gleichbleibende Stoffwechsellage und einen anhaltenden Geschlechterunterschied auf.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenskonflikte

## Empagliflozin facilitates sustained insulin dose reductions in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: the EMPA-REG OUTCOME trial

**Autoren** Vaduganathan M<sup>1</sup>, Sattar N<sup>2</sup>, Fitchett D<sup>3</sup>, George JT<sup>4</sup>, Ofstad AP<sup>5</sup>, Verma S<sup>6</sup>, Mattheus M<sup>7</sup>, Wanner C<sup>8</sup>, Inzucchi SE<sup>9</sup>, Zinman B<sup>10</sup>, Butler J<sup>11</sup>

**Institut** 1 Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, United States; 2 University of Glasgow, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, Glasgow, United Kingdom; 3 University of Toronto, St Michael's Hospital, Division of Cardiology, Toronto, ON, Canada; 4 Boehringer Ingelheim International GmbH, CardioMetabolism & Respiratory, Ingelheim, Germany; 5 Boehringer Ingelheim KS, Medicine, Asker, Norway; 6 University of Toronto, St Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada; 7 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Department Biostatistics and Data Sciences, Ingelheim, Germany; 8 University Hospital Würzburg, Department of Internal Medicine I, Würzburg, Germany; 9 Yale University School of Medicine, Section of Endocrinology, New Haven, CT, United States; 10 University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, ON, Canada; 11 University of Mississippi, School of Medicine, Jackson, MS, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727336

**Background** Many patients with T2D require insulin therapy and reducing insulin requirements is attractive to both patients and practitioners. Limited data are available regarding the effects of SGLT-2 inhibitor initiation on background insulin doses.

**Methods** In EMPA-REG OUTCOME, 7,020 patients were treated with empagliflozin (EMPA) 10, 25 mg, or placebo (PBO). This analysis focuses on the 3,387

(48 %) patients treated with insulin at baseline. After the first 12 weeks, changes in background antihyperglycemic therapy were permitted. We assessed treatment effects of pooled EMPA arms vs. PBO on time to sustained total daily insulin dose reduction from baseline by 10 %, 20 %, and 30 % for at least 2 consecutive study visits by Cox regression adjusting for baseline risk factors. Dose reductions were considered appropriate if they were accompanied by no subsequent change (defined as <0.2 % increase) or a decrease in subsequent HbA1c.

**Results** EMPA significantly increased the proportion of patients achieving sustained and appropriate (without increases in HbA1c) insulin dose reductions by >20 % from baseline compared with PBO after accounting for key covariates (adj. HR 1.87 [95 % CI: 1.39-2.51];  $P < 0.0001$ ). Similarly, consistent benefits were observed when considering sustained insulin dose reductions of >10 % from baseline in EMPA vs. PBO (14.0 % vs. 7.5 %; adj. HR 1.91 [95 % CI: 1.50-2.43];  $P < 0.0001$ ) or >30 % from baseline (5.6 % vs. 3.3 %; adj. HR 1.68 [95 % CI: 1.17-2.43];  $P = 0.0055$ ).

**Conclusions** Among insulin-treated patients with T2D and CVD, EMPA facilitates meaningful, sustained, and appropriate reductions in insulin requirements.

**Interessenkonflikt** MV is supported by the KL2/Catalyst Medical Research Investigator Training Award from Harvard Catalyst (NIH/NCATS Award UL1TR002541) and serves on advisory boards for Amgen, AstraZeneca (AZ), Baxter Healthcare, Bayer AG, Boehringer Ingelheim (BI), Cytokinetics, and Relypsa. NS has consulted for Amgen, BI, Eli Lilly (EL), Napp, Novo Nordisk (NN), Pfizer, and Sanofi, and received grant support from BI.

DF has received financial support from Amgen, AZ, BI, EL, Merck & Co., and Sanofi.

JTG was an employee of BI at the time of this analysis.

SV has received grants and personal fees for speaker honoraria and advisory board participation from AZ, Bayer, BI, Janssen, and Merck. He has received grants and personal fees for advisory board participation from Amgen, grants from Bristol-Myers Squibb, personal fees for speaker honoraria and advisory board participation from EL, NN and Sanofi, and personal fees for speaker honoraria from EOCI Pharmacomm Ltd, Novartis, Sun Pharmaceuticals and Toronto Knowledge Translation Working Group.

APO is employee of BI.

CW has received honoraria for consultancy and lecturing from AZ, Bayer, BI, GlaxoSmithKline, EL and Co., Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Sanofi Genzyme, and Takeda.

SEI has served as a consultant, speaker, or as a member of clinical trial steering committees for BI, AZ, NN, Sanofi / Lexicon Pharmaceuticals, Merck, vTv Therapeutics and Abbott / Alere.

BZ has received financial support from AZ, BI, EL, Janssen, Merck, NN, and Sanofi.

JB reports consulting fees from BI, Cardior, CVRx, Foundry, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, NN, Relypsa, Roche, Sanofi, Sequana Medical, V-Wave Ltd., and Vifor.

## Wirksamkeit und Sicherheit von Gla-300 im Vergleich zu IDeg-100, beurteilt mit CGM Profilen bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes in der routinemäßigen klinischen Praxis in Spanien – die OneCARE Studie

**Autoren** Pfohl M<sup>1</sup>, Conget I<sup>2</sup>, Delgado E<sup>3</sup>, Mangas MA<sup>4</sup>, Morales C<sup>5</sup>, Caro J<sup>6</sup>, Gimenez M<sup>2</sup>, Borrell M<sup>7</sup>

**Institut** 1 Ev. Bethesda Krankenhaus Duisburg, Medizinische Klinik I - Allgemeine Innere Medizin, Duisburg, Germany; 2 Hospital Clinic, Endocrinology and Diabetes Unit, Barcelona, Spain; 3 Hospital Universitario Central de Asturias, Endocrinología y Nutrición, Oviedo, Spain; 4 Hospital Virgen del Rocío, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Sevilla, Spain; 5 Hospital Universitario Virgen Macarena, Endocrinología y Nutrición,

Sevilla, Spain; 6 Clínica Medinorte, Endocrinología y Nutrición, Valencia, Spain; 7 Sanofi, Diabetes, Barcelona, Spain

DOI 10.1055/s-0041-1727337

**Fragestellung** Vergleich von Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) und Insulin degludec 100 E/ml (IDeg-100) in Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit, definiert als Prozentsatz der Zeit im Glukosezielbereich (70–180 mg/dl), gemessen mittels kontinuierlicher Glukoseüberwachung (CGM) bei Patienten mit T1D in routinemäßiger klinischer Praxis in Spanien.

**Methodik** OneCARE war eine beobachtende, cross-sektionale, multizentrische, retrospektive Kohortenstudie mit erwachsenen Patienten mit einer mindestens 3 Jahre bestehenden T1D-Diagnose, die innerhalb einer Basal-Bolus-Insulinbehandlung (Basalinsuline der ersten Generation) auf Gla-300 oder IDeg-100 umgestellt wurden, mit einem HbA1c  $\geq 7,5\%$  vor der Umstellung und mit CGM-Daten für 14 aufeinanderfolgende Tage wurden eingeschlossen.

**Ergebnisse** 199 Patienten mit T1D wurde eingeschlossen: 104 Patienten wurden auf Gla-300 umgestellt und 95 auf IDeg-100. Das Durchschnittsalter betrug 42,6 Jahre, 50,5 % waren Frauen, die durchschnittliche Zeit seit T1D Diagnose betrug 18,4 Jahre. Der Prozentsatz der Zeit im Glukosezielbereich von 70–180 mg/dl war zwischen den Gla-300 und Degludec-Kohorten während des gesamten Tages vergleichbar ( $52,4 \pm 14,0\%$  vs.  $49,3 \pm 13,9\%$ ,  $p = 0,1191$ ) und nur während der Nacht (24:00–06:00 Uhr) wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt: Gla-300  $52,4 \pm 18,2\%$  vs. Degludec  $46,2 \pm 18,5\%$ ,  $p = 0,0182$ . Zwischen den Studiengruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der berichteten hypoglykämischen Ereignisse ( $< 70$  mg/dl) beobachtet.

**Schlussfolgerung** Diese Studie aus der Praxis zeigt eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit von Gla-300 vs. IDeg-100 bei suboptimal kontrollierten T1D-Patienten, die von einem Basalinsulin der ersten Generation umgestellt wurden.

Unterstützt durch Sanofi.

**Interessenkonflikt** Advisory Boards: Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim

Vorträge: Sanofi, Novartis, Eli Lilly

## Faster aspart bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mit Basal-Bolus Therapie und iscCGM: Daten der nicht-interventionellen Studie GoBolus

**Autoren** Danne T<sup>1</sup>, Schweitzer MA<sup>2</sup>, Keuthage W<sup>3</sup>, Kipper S<sup>4</sup>, Kretzschmar Y<sup>5</sup>, Simon J<sup>6</sup>, Ziegler R<sup>7</sup>

**Institut** 1 Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Medizinische Hochschule Hannover, Diabetologie, Endokrinologie, Allgemeine Pädiatrie und klinische Forschung, Hannover, Germany; 2 Novo Nordisk Pharma GmbH, Clinical, Medical & Regulatory Department, Mainz, Germany; 3 Schwerpunktpraxis für Diabetes und Ernährungsmedizin, Diabetes und Ernährungsmedizin, Münster, Germany; 4 Novo Nordisk Pharma GmbH, Non-Interventional Studies, Mainz, Germany; 5 Novo Nordisk Pharma GmbH, Medizin, Mainz, Germany; 6 Medizinisches Versorgungszentrum im Altstadt-Carree Fulda GmbH, Diabetologie, Fulda, Germany; 7 Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Münster, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727338

**Hintergrund** Randomisierte Studien haben gezeigt, dass Faster aspart (FA) bei Patienten mit Typ 1 Diabetes (T1D) die Blutzuckerkontrolle verbessert. In der Beobachtungsstudie GoBolus wurden Daten aus dem klinischen Alltag gesammelt.

**Methodik** Es handelte sich um eine multizentrische, nicht-interventionelle Studie bei Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes (HbA1c: 7,5 %–9,5 %), die von den behandelnden Ärzten auf Faster aspart umgestellt wurden und bereits mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss ein iscCGM nutzten. Primäre Zielgröße war die Veränderung des HbA1c von Baseline bis Woche 24 ( $\pm 4$  Wochen). Die Veränderung des iscCGM war eine explorative Zielgröße.

**Ergebnisse** Insgesamt 243 Patienten (55,6 % waren männlich) mit einem mittleren Alter von 49,9 Jahren, einem Anfangs-HbA1c von 8,1 %, einem mittleren

BMI von 28,1 kg/m<sup>2</sup> und einer mittleren Diabetesdauer von 18,8 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Der HbA<sub>1c</sub> wurde nach 24 Wochen Therapie mit FA um 0,19 % ( $p < 0,01$ ) vermindert, ohne dass Veränderungen der Insulindosierungen oder der Anteile von Basal- und Bolusinsulin verzeichnet wurden. Die isCGM-Daten zeigten einen Anstieg der Zeit im Zielbereich („Time in Range, TIR“: 3,9–10 mmol/l) von 46,9 % auf 50,1 % ( $p = 0,01$ ) und eine Verminderung der Zeit in der Hyperglykämie ( $> 10$  bzw.  $> 13,9$  mmol/l) von 49,1 % auf 46,1 % ( $p = 0,03$ ) bzw. von 20,4 % auf 17,9 % ( $p = 0,01$ ). Die Zeit in der Hypoglykämie ( $< 3,9$  und  $< 3,0$  mmol/l) blieb nahezu unverändert.

**Schlussfolgerung** Die Umstellung des Bolusinsulins auf FA bei Patienten mit T1D, die eine Basal-Bolus Therapie mit täglichen Mehrfachinjektionen verwendeten, verbesserte die glykämische Kontrolle, verlängerte die TIR und verkürzte die Zeit in der Hyperglykämie.

**Interessenkonflikt** Interessenkonflikte Thomas Danne:

Beratung, Vortragshonorare, oder Forschungsunterstützung: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Boehringer, DexCom, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, and Ypsomed; Teilhaber: DreaMed Ltd.

**Literatur** Danne T, Schweitzer MA, Keuthage W et al.: Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol*

## Bakterielle Prostatitis nach Therapie mit Empagliflozin

**Autoren** Bradtke N

**Institut** St.-Marien-Hospital Marsberg, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Diabetologie und Geriatrie, Marsberg, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727339

Bei ambulanter Erstvorstellung eines 58-jährigen Patienten mit einem seit 15 Jahren bekannten Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich unter 2 x 1000 mg Metformin und 100 mg Sitagliptin ein HbA<sub>1c</sub> von 8,7 %. Es erfolgte die additive Gabe von 10 mg Empagliflozin täglich mit Absenkung des HbA<sub>1c</sub> auf 6,9 % bei anhaltender therapeutischer Effektivität.

Nach über zweijährigem unauffälligen Behandlungsverlauf entwickelte der Patient einen hoch fieberhaften Harnwegsinfekt mit Nachweis eines gegen Gyrasehemmer resistenten E.coli-Stammes bei signifikanter Bakteriurie in der Urinkultur (CRP 20,1 mg/dl, Procalcitonin 0,73 ng/ml). Im Rahmen einer notwendigen stationären Behandlung entfieberte der Patient unter einer Antibiose mit Meropenem 3 x 1000 mg und konnte beschwerdefrei entlassen werden (CRP 0,66 mg/dl). Die Therapie mit Empagliflozin wurde mit der stationären Aufnahme beendet. Zuvor hatte der Patient noch niemals eine Urogenitalinfektion erlitten.

Zwei Monate nach Beendigung der Empagliflozinterapie klagte der Patient erneut über Dysurie und eine schmerzhaft Defäkation. Eine urologische Vorstellung ergab eine bakterielle Prostatitis mit kulturellem Nachweis von Enterococcus faecalis in der Spermakultur. Trotz antibiogrammgerechter Antibiose mit Amoxicillin/Clavulansäure und mehrfach negativen Spermakulturen bestand noch über 3 Monate eine nur langsam abklingende Beschwerdesymptomatik.

**Conclusion** Gliflozine (SGLT-2-Inhibitoren) senken über eine pharmazeutisch induzierte Glukosurie die Blutglukosekonzentration und zeigen positive Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität, eine Herzinsuffizienz und eine nephroprotektive Wirkung.

Urogenitalinfektionen zählen mit 10 % zu den häufigen Komplikationen. Die vorliegende Fallbeschreibung zeigt, dass auch nach zweijährigem komplikationslosen Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren noch mit Urogenitalinfektionen zu rechnen ist. Selbst zwei Monate nach Absetzen der Medikation können möglicherweise durch Gliflozine angebahnte urogenitale Infektionen wie eine bakterielle Prostatitis auftreten.

**Interessenkonflikt** keine

**Literatur** Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Zinman B. et al.: *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128  
Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Wiviott S. et al.: *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357

## Severe asymptomatic hypertriglyceridemia promoted by uncontrolled fructose ingestion in newly diagnosed type 2 diabetes treated with plasmapheresis

**Autoren** Dugic A<sup>1</sup>, Kryk M<sup>1</sup>, Braig C<sup>1</sup>, Kothmann J<sup>2</sup>, Petermann S<sup>1</sup>, Mühldorfer S<sup>1</sup>

**Institut** 1 Klinikum Bayreuth, Medizinische Klinik I, Bayreuth, Germany; 2 Klinikum Bayreuth, Medizinische Klinik V, Bayreuth, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727340

**Background** Severe forms of dyslipidemia (with triglyceride (TG) levels exceeding 2000 mg/dL) are rare in diabetes mellitus (T2DM). Excessive fructose consumption can lead to severe hypertriglyceridemia by de novo hepatic lipogenesis.

**Aim** To present an unusual case of severe asymptomatic hypertriglyceridemia and newly diagnosed T2DM without diabetic ketoacidosis (DKA), in patient who reported excessive fructose consumption over the last weeks prior to presentation.

**Case presentation** A previously healthy 58-year-old man was referred to the emergency department due to severe lipemia (TG 9182 mg/dL, cholesterol 1327 mg/dL) and newly diagnosed diabetes (glucose of 572 mg/dL, HbA<sub>1c</sub> 17,3 %). The patient reported blurred vision and intentional weight loss of 14 kg over the last four weeks, with diet consisting of excessive amounts of fruit juices (15 L per day) and almost no solids. The vital signs, physical exam, past and family history were unremarkable. The initial clinical and laboratory findings could confidently rule out DKA. Lipase levels were closely monitored and remained unremarkable. Lipid electrophoresis revealed Fredrickson's type IV dyslipidemia. Plasmapheresis yielded prompt reduction of TG, after initial treatment with intravenous volume and insulin has failed. The patient was discharged 6 days after admission on subcutaneous insulin and atorvastatin. At two-week follow up his TG were 419 mg/dL, total cholesterol 221 mg/dL, and HbA<sub>1c</sub> 12,7 %.

**Conclusion** Severe hyperlipidemia might be triggered by excessive fructose intake in patient with uncontrolled newly diagnosed T2DM, absence of ketoacidosis and measurable serum C-peptide. Acute pancreatitis does not necessarily complicate severe hypertriglyceridemia.

**Conflict of interest** Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

## Effekte der Testosterontherapie auf die Nierenfunktion bei hypogonadalen Männern mit Typ 2 Diabetes (T2DM): Langzeitergebnisse einer urologischen Registerstudie

**Autoren** Haider KS<sup>1</sup>, Haider A<sup>1</sup>, Saad F<sup>2</sup>

**Institut** 1 Urologische Praxis, Urologie und Andrologie, Bremerhaven, Germany; 2 Bayer AG, Medical Affairs Andrology, Berlin, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727341

**Einleitung und Fragestellung** Prävalenz von Hypogonadismus bei Männern mit T2DM beträgt bis zu 50 %. Wir untersuchten den Einfluss der Testosteronbehandlung auf die Nierenfunktion bei dieser Patientengruppe.

**Material und Methoden** In einer urologischen Registerstudie bei hypogonadalen Männern haben 361 T2DM. 183 erhalten Testosteron-Undecanoat-Injektionen alle 3 Monate (T-Gruppe), 178 entschieden sich gegen diese Behandlung (KTRL). 12-Jahresdaten wurden analysiert. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde nach der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Formel (MDRD) berechnet. Unterschiede über die Beobachtungszeit wurden anhand eines gemischten Effektmodells für wiederholte Messungen verglichen, das für Alter, Gewicht, Bauchumfang, Blutdruck, Nüchtern-Blutzucker, Lipiden und Lebensqualität an der Baseline bereinigt wurde.

**Ergebnisse** Mittlere Beobachtungsdauer: 8,9 ± 3,0, Alter: 61,8 ± 5,3 Jahre.

Kreatinin (mg / dl) fiel um  $0,16 \pm 0,03$  nach 12 Jahren (T-Gruppe) bzw. stieg um  $0,40 \pm 0,03$  (KTRL). Die geschätzte bereinigte Differenz zwischen den Gruppen betrug  $-0,57$  [95 % CI:  $-0,68$ ;  $-0,46$ ] (jeweils  $p < 0,0001$ ).

eGFR (ml / min/1,73 m<sup>2</sup>) stieg um  $15,1 \pm 5,6$  nach 12 Jahren (T-Gruppe) und fiel in KTRL um  $22,9 \pm 5,6$ , Differenz zwischen den Gruppen:  $38,0$  [95 % CI:  $20,4$ ;  $55,7$ ] (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Der systolische Blutdruck (mmHg) fiel um  $33,1 \pm 1,2$  (T-Gruppe) und stieg in KTRL um  $18,3 \pm 1,2$ , Differenz zwischen den Gruppen:  $-51,5$  [95 % CI:  $-55,4$ ;  $-47,6$ ] (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Der diastolische Blutdruck (mmHg) fiel um  $20,3 \pm 0,9$  (T-Gruppe) und stieg in KTRL um  $12,5 \pm 0,9$ , Differenz zwischen den Gruppen:  $-32,8$  [95 % CI:  $-35,7$ ;  $-29,9$ ] (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Alle Injektionen wurden in der Praxis verabreicht und dokumentiert. Die Adhärenz betrug 100 %.

**Schlussfolgerungen** In einer Beobachtungsstudie verbesserte die Langzeitbehandlung mit Testosteron bei hypogonadalen Männern mit T2DM die Nierenfunktion im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten.

**Interessenkonflikt** KS Haider und A Haider haben finanzielle Unterstützung zur Datenerfassung sowie Honorare von der Bayer AG erhalten. F Saad ist Berater für die Bayer AG und besitzt Aktien der Bayer AG.

## Effect of Insulin Degludec U100 vs Insulin Glargine U100 on Time in Range in Patients with Type 2 Diabetes at Risk of Hypoglycaemia

**Autoren** Goldenberg R<sup>1</sup>, Aroda VR<sup>2</sup>, Billings LK<sup>3</sup>, Christiansen ASL<sup>4</sup>, Donatsky AM<sup>5</sup>, Rizi EP<sup>5</sup>, Podgorski G<sup>6</sup>, Westrup D<sup>7</sup>, Raslova K<sup>8</sup>, Klonoff DC<sup>9</sup>, Bergenstal RM<sup>10</sup>

**Institut** 1 LMC Healthcare & Endocrinology, LMC Healthcare & Endocrinology, Concord, ON, Canada; 2 Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Diabetes Clinical Research, Boston, MA, United States; 3 NorthShore University HealthSystem / University of Chicago Pritzker School of Medicine, Department of Medicine, Evanston, IL, United States; 4 Novo Nordisk, Søborg, Biostatistics Insulin, Søborg, Denmark; 5 Novo Nordisk, Søborg, Medical Affairs, Søborg, Denmark; 6 Greenacres Hospital, Internal Medicine, Port Elizabeth, South Africa; 7 Novo Nordisk Pharma GmbH, Medical Affairs, Mainz, Germany; 8 Metabolic Center Ltd, Metabolic Center, Bratislava, Slovakia; 9 Mills-Peninsula Medical Center, Diabetes Research Institute, San Mateo, CA, United States; 10 International Diabetes Center, International Diabetes Center, Minneapolis, MN, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727342

**Question** Can differences in time in range (TIR) be detected between patients treated with insulin degludec 100 U / mL (degludec) vs insulin glargine 100 U / mL (IGlar U100) in patients with type 2 diabetes (T2D), using flash glucose monitoring (FGM)?

**Methods** This was a randomised, crossover, open-label, multicentre trial using blinded FGM (Abbott Freestyle Libre Pro) comparing once-daily degludec and IGlar U100 ± oral antidiabetic drugs in patients with T2D on basal insulin at baseline and with  $\geq 1$  hypoglycaemia risk factor. Each of two 18-week treatment periods consisted of a 16-week titration and two weeks maintenance in which participants used FGM. Titration was once weekly (target: 3.9-5.0 mmol / L) based on pre-breakfast self-measured plasma glucose.

**Results** Analyses included trial completers with  $\geq 70$  % of two-week FGM data in each maintenance period (degludec,  $n = 448/490$ ; IGlar,  $n = 448/484$ ). The mean TIR for degludec was 72.11 % versus 70.68 % for IGlar U100 (estimated treatment difference (ETD) [95 % CI]: 1.43 [0.12; 2.74];  $p = 0.032$ ). More participants achieved a clinically significant ( $\geq 5$  % increase) in TIR with degludec (39.5 %) than with IGlar U100 (28.8 %) (risk ratio [95 % CI]: 1.37 [1.09; 1.72]; post hoc). Time in tight TIR favoured degludec (52.97 %) vs IGlar U100 (51.45 %; ETD [95 % CI]: 1.52 [0.15; 2.89];  $p = 0.029$ ). Degludec reduced the nocturnal time below range (defined as 3.0-3.8 mmol / L,  $< 3.0$  mmol / L

or  $\leq 3.8$  mmol / L) compared with IGlar U100 (post hoc). Safety was similar between groups.

**Conclusion** Degludec, compared with IGlar U100, provided more TIR using FGM, in basal insulin-experienced patients with T2D at increased risk.

**Interessenkonflikt** D. Westrup ist Mitarbeiterin der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Abteilung Medical Affairs

## Blutzuckermessung im Rettungsdienst: Auswertung der elektronischen Notarztprotokolle 2018 und 2019 im Landkreis Peine

**Autoren** Voges H<sup>1</sup>, Biester T<sup>2</sup>, Kordonouri O<sup>2</sup>, Holl RW<sup>3</sup>

**Institut** 1 Landkreis Peine, Fachdienst Ordnungswesen, Peine, Germany; 2 Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabetes-Zentrum, Hannover, Germany; 3 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIMBT, Ulm, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727343

**Hintergrund** Der Landkreis Peine verfügt über eine elektronische Dokumentation der Notfallprotokolle nach MIND-Datensatz. Die Blutzuckermessung (BZ) wird im Rettungsdienst routinemäßig bei Anlage eines peripheren Venenkatheters aus venösem Blut durchgeführt und gehört zum „kompletten Standardmonitoring“. Der NACA-Score ist eine Rating-Skala zur klinischen Einschätzung des Krankheitsgrades (1-geringfügige Störung, 7-Tod). Methode Fragestellung dieser Auswertung war die Prävalenz der Hyperglykämie ( $BZ > 200$  mg / dl) und klinisch relevanter Hypoglykämien ( $< 54$  mg / dl) bei präklinischen Notfällen sowie die anamnestiche Dokumentation eines bekannten Diabetes. Die elektronischen Notfallprotokolle der Jahre 2018 und 2019 wurden hinsichtlich des Datenfeldes des dokumentierten Blutzuckers der Patienten ausgewertet. Ergebnisse In den Jahren 2018 und 2019 wurden insgesamt 26159 Notarzteinsätze durchgeführt (mittleres Patientenalter 62.5 Jahre, 49.6 % männlich); ein Blutzucker wurde bei 9690 (37 %) der Patienten dokumentiert. 163 mal bestand ein Blutzucker  $< 54$  mg / dl, 41 dieser Patienten wurden nicht in ein Krankenhaus transportiert. Die Fälle mit einer klinisch relevanten Hypoglykämie wurden unterschiedlich bewertet von NACA 1 (geringfügige Störung) bis NACA 5 (akute Lebensgefahr): Von 1325 Fällen mit einem  $BZ > 200$  mg / dl wurden 44 Patienten nicht transportiert. Je höher der NACA-Score beim lebenden Patienten eingestuft wurde, desto höher war der Anteil an Hyperglykämien: NACA 1 9.5 %, 2 10 %, 3 13.5 %, 4 14.0 %, 5 26.5 %, 6 39.4 %. Fazit Obwohl der BZ zum kompletten Standardmonitoring im Rettungsdienst gehört, wurde er in dieser Auswertung nur bei 37 % der Patienten mit Notarzteinsatz dokumentiert. Die klinische Einschätzung einer klinisch relevanten Hypoglykämie divergierte erheblich in der Einschätzung und Art der Versorgung. Der Anteil der Patienten mit Hyperglykämie ist höher je schwerer die akute Erkrankung ist.

**Interessenkonflikt** Alle Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht

**Literatur** Messelken M. Schleichriemen T. Arntz H.-R. et al Der Minimale Notfalldatensatz MIND3, DIVI | 2011; 2 (03)

Heute Notfallsanitäter Jürgen Runggaldier Klaus Karutz Harald Flake Frank (Hrsg), Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH; Auflage: 6 (10. Mai 2016)

Raatinieni L Mikkelsen K Fredriksen K Wisborg T. Do pre-hospital anaesthesiologists reliably predict mortality using the NACA severity score? A retrospective cohort study. Acta Anaesthesiol Scand. 2013 Nov;57(10):1253-9

## Vergleich der Therapiezufriedenheit mehrfacher täglicher Insulininjektionen (MDI) gegenüber den Insulinpumpen Accu-Chek Solo und mylifeTM OmniPod bei pumpen-naiven Menschen mit Typ 1-Diabetes

**Autoren** Thienel F<sup>1</sup>, Etter T<sup>2</sup>, Vesper I<sup>2</sup>, Arndt S<sup>3</sup>, Haak T<sup>4</sup>, Simon J<sup>5</sup>, Vortherms J<sup>6</sup>, Zeller H<sup>7</sup>

**Institut** 1 Diabetes Zentrum Quakenbrück, Quakenbrück, Germany; 2 Roche, Diabetes Care, Mannheim, Germany; 3 Praxiszentrum für Diabetologie,



Rostock, Rostock, Germany; 4 Diabetes Zentrum Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany; 5 MVZ im Altstadtcarree, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Fulda, Germany; 6 Gemeinschaftspraxis im Westtor, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Lage, Germany; 7 Diabetes-Zentrum Essen, Praxis für Diabetologie, Essen, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727344

**Einleitung** Patch-Pumpen senken Hürden für eine CSII. Welche Effekte sich dazu im Vergleich zu einer MDI auf Therapiezufriedenheit und Stoffwechselfparameter zeigen, ist Gegenstand der Untersuchung.

**Material und Methoden** Daten deutscher Studienzentren einer internationalen prospektiven, multizentrischen Studie mit Randomisierung pumpen-naiver Typ 1-Diabetiker (Pat.) in drei Arme. Arm A Solo mit Accu-Chek® Solo 39 Wochen (Wo), Arm B MDI mit mehrfachen tägliche Injektionen 26 Wo, dann 13 Wo Accu-Chek Solo; Arm C OmniPod mit mylifeTM OmniPod® für 26 Wo, dann 13 Wo Accu-Chek Solo. Visiten zu Zeitpunkten 0, 13, 26 und 39 Wo (V2-5). Primärer Endpunkt: Änderung DTQ-Score ( $\Delta$ DTQ) V4. Sekundäre Endpunkte: u.a. PAID-5, HbA1c. Statistische Testung mit ANCOVA und Fisher-Test. **Ergebnisse** 69 Pat. (m 39; Alter  $38,83 \pm 12,02$ , Diabetesdauer  $13,62 \pm 10,87$  Jahre) wurden randomisiert, 62 beendeten die Studie (n.s. zwischen Armen). Zu V4 fand sich in Solo eine signifikant höhere Therapiezufriedenheit gegenüber MDI ( $\Delta$ DTQ für Veränderung  $104,6 \pm 2,87$ ; 95% CI  $98,8-110,5$  vs.  $92,1 \pm 2,95$ ; 95% CI  $86,1-98,1$ ;  $p=0,002$ );  $\Delta$ DTQ Solo vs. OmniPod n.s. ( $p=0,464$ ). Zu V4 zeigte sich in PAID-5 ein signifikant höherer Diabetes-Distress in MDI vs. Solo ( $6,4 \pm 0,68$ ; 95% CI  $3,2-5,3$  vs.  $4,7 \pm 0,69$ ; 95% CI  $5,0-7,8$ ;  $p=0,064$ ); Solo vs. OmniPod n.s. ( $p=0,885$ ). Zu V4 erreichten in Solo 52,4%, in OmniPod 40,7%, in MDI 19% einen HbA1c-Wert  $\leq 7,5\%$ , zu V5 in MDI 42,9%.  $\Delta$ HbA1c in Solo war signifikant günstiger vs. MDI ( $p=0,023$ ).

**Zusammenfassung** Nach 26 Wo CSII war die Therapiezufriedenheit unter zwei Patch-Pumpen signifikant höher als unter MDI bei gleichzeitig signifikant geringerer Belastung durch Diabetes. Unter CSII sank im Gegensatz zu MDI der HbA1c signifikant.

**Interessenkonflikt** Autoren Thienel, Arndt, Haak, Simon, Vortherms, Zeller: Studienzentren der von Fa. Roche Diabetes Care, Mannheim, gesponserten Studie  
Autoren Etter, Vesper: Mitarbeiter / in der Fa. Roche Diabetes Care, Mannheim

## Kontinuierliche Glukosemessungen senken die Rate an Hypoglykämien, den HbA1c und Indizes des metabolischen Syndroms bei Steigerung der Lebensqualität

**Autoren** Schwab N<sup>1</sup>, Arndt S<sup>2</sup>, Otterstein A<sup>2</sup>, Geißler K<sup>2</sup>, Ströhl J<sup>2</sup>, Mokusch S<sup>1</sup>, Zscherper L<sup>1</sup>, Novikova E<sup>1</sup>, Willenberg HS<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universitätsmedizin Rostock, Sektion für Endokrinologie und Stoffwechsel, Rostock, Germany; 2 Diabetesschwerpunktpraxis, Innere Medizin / Diabetologie, Rostock, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727345

**Hintergrund** Konsensempfehlungen und Leitlinien sprechen sich für die Nutzung der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) aus. Diese Kohortenstudie hinterfragte den Zugewinn an Lebensqualität für Patienten und analysierte objektive Parameter der Stoffwechsellage.

**Methodik** In einer multizentrischen Untersuchung füllten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und Typ 2 (T2DM) Fragebögen über ihr individuelles Diabetesmanagement mittels CGM aus. Parallel wurden studienrelevante Laborparameter aus Krankeninformationssystemen analysiert.

**Ergebnisse** Daten von 77 Diabetes-Patienten (26 mit rtCGM, 49 mit FGM) wurden ausgewertet, darunter 54 mit T1DM und 23 mit T2DM (Alter  $55,5 \pm 19,0$  Jahre; Diabetesdauer  $24,6 \pm 15,7$  Jahre; weiblich 49,3 %; Patienten mit CSII 41,6 %). Sowohl bei T1DM- als auch T2DM-Patienten verbesserte sich durch CGM der HbA1c-Wert von  $7,6 \pm 0,9\%$  auf  $7,1 \pm 0,6\%$  (T1DM) bzw.  $7,3$  (IQR 1,1) % auf  $7,1$  (IQR 0,7) % (T2DM) und die Leberwerte sanken signifikant: GOT von  $27,0$  (IQR 9,6) U/L auf  $22,2$  (IQR 13,4) U/L (T1DM) bzw.  $27,3$  (IQR 11,8) U/L auf  $27,0$  (IQR 9) U/L (T2DM); GPT von  $22,2$  (IQR 13,4) U/L auf  $16,9$  (IQR 11,6) U/L (T1DM) bzw.  $35,3 \pm 19,3$  U/L auf  $30,9 \pm 14,6$  U/L (T2DM). Die

Hypoglykämiefrequenz sank pro Woche bei T1DM von  $2,5$  (IQR 1,5) auf  $1,0$  (IQR 2,0) und bei T2DM von  $0,2$  (IQR 0,9) auf  $0,1$  (IQR 0,5) Ereignisse. Über 90% der T1DM- und T2DM-Patienten fühlen sich mit CGM flexibler und sicherer.

**Schlussfolgerung** CGM kann die Blutzuckereinstellung weitreichend verbessern und darüber hinaus die Lebersituation stabilisieren. Pathologische Glukoseschwankungen werden durch die Alarmfunktion vermindert. Das Streben der Patienten nach Kontrolle, Flexibilität und Sicherheit lässt sich durch CGM-Systeme leichter realisieren.

**Interessenkonflikt** keinen Interessenskonflikt

## Antidiabetische Polypharmakotherapie und Stoffwechselkontrolle von Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus einer universitären Diabetesambulanz

**Autoren** Wegner V<sup>1</sup>, Brunner T<sup>2</sup>, Lehmann T<sup>3</sup>, Kloos C<sup>4</sup>, Müller N<sup>4</sup>

**Institut** 1 InneMedizin III, Universitätsklinikum Jena; Christliches Gymnasium Jena, Funktionsbereich Endokrinologie und Diabetologie, Jena, Germany; 2 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III; Christliches Gymnasium Jena, Funktionsbereich Endokrinologie und Diabetologie, Jena, Germany; 3 Universitätsklinikum, Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Jena, Germany; 4 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Funktionsbereich Endokrinologie und Diabetologie, Jena, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727346

**Fragestellung** Häufig lässt sich der Glukosestoffwechsel bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus nur mit einer antidiabetischen Polypharmakotherapie aus mehreren oralen Antidiabetika (OAD) ggf. auch mit Insulin leitliniengerecht einstellen. Welche Therapien werden für welche Menschen mit welchem Stoffwechsellageergebnis genutzt?

**Methodik** Retrograde Querschnittsanalyse der Routineversorgungsdaten aller ambulant betreuten Menschen mit Typ 2 Diabetes, der diabetologischen Universitätsambulanz der FSU Jena. Einschlusskriterien: Alter > 18 Jahre, Daten zur Medikation vollständig dokumentiert, Behandlung zwischen 1.1.-31.12.2019.

Die Daten wurden der elektronischen Patientenakte EMIL® entnommen.

Analyse folgender Therapiegruppen: ein OAD (G1), zwei OAD (G2),  $\geq$ drei OAD (G3), GLP-1-RA und  $\geq$ ein OAD (G4), nur Insulin (G5), Insulin und  $\geq$ ein OAD (G6), Insulin und GLP-1-RA (G7).

**Ergebnisse** Patientenzahl [n]: 838.

Häufigkeit der Therapiegruppen [n / %]: (G1)199/24; (G2)83/10; (G3)18/2; (G4)24/3; (G5)227/27; (G6)245/29; (G7)42/5.\*

Alter [a]: (G1)64,5  $\pm$  12,7; (G2)64,2  $\pm$  11; (G3)65,9  $\pm$  11,1; (G4)59,9  $\pm$  10,2; (G5)73,5  $\pm$  10,6; (G6)68,2  $\pm$  9,7; (G7)63,8  $\pm$  8,8.\*

BMI [kg / m<sup>2</sup>]: (G1)32,5  $\pm$  7,7; (G2)31,2  $\pm$  8,7; (G3)30,5  $\pm$  4,8; (G4)38,5  $\pm$  8,6; (G5)31,3  $\pm$  7,1; (G6)33,5  $\pm$  6; (G7)40,3  $\pm$  6,3.\*

HbA1c [%]: (G1)6,7  $\pm$  0,9; (G2)7,1  $\pm$  0,9; (G3)7,5  $\pm$  0,8; (G4)6,9  $\pm$  1,1; (G5)7,2  $\pm$  1,1; (G6)7,3  $\pm$  0,9; (G7)7,3  $\pm$  1,8.\*

Leichte Hypos / Patient/Jahr [n]: (G1)0,8  $\pm$  5,8; (G2)1,7  $\pm$  11,7; (G3)0; (G4)0; (G5)14,5  $\pm$  42,4; (G6)9,6  $\pm$  54; (G7)1,4  $\pm$  3,8.\*

Schwere Hypos / Patient/Jahr [n]: (G1)0; (G2)0,01; (G3)0; (G4)0; (G5)0,02; (G6)0,01; (G7)0,03.\*

\*Die Intergruppenunterschiede waren teilweise hochsignifikant.

**Schlussfolgerung** Am häufigsten wurden antiglykämische Therapien mit einem OAD, Insulinmonotherapie sowie der Kombination aus Insulin / OAD durchgeführt. Die Kombinationen von mehreren OAD sowie mit GLP-1-RA waren selten. GLP-1-RA wurden richtigerweise bei besonders adipösen Patienten eingesetzt. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine gute Glukosestoffwechseleinstellung. Schwere Hypoglykämien gab es nur in den Gruppen mit Insulintherapie, insgesamt waren es sehr seltene Therapiekomplicationen. Leichte Hypoglykämien sollten bei Insulintherapie sowie in der Kombination Insulin / OAD beachtet werden.

**Interessenkonflikt** keine Interessenkonflikte



# 10 Jahresvergleich der Stoffwechselkontrolle und Verordnung antidiabetischer Medikamente bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus einer universitären Diabetesambulanz

**Autoren** Brunner T<sup>1</sup>, Wegner V<sup>1</sup>, Lehmann T<sup>2</sup>, Kloos C<sup>3</sup>, Müller N<sup>3</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III; Christliches Gymnasium Jena, Funktionsbereich Endokrinologie und Diabetologie, Jena, Germany; 2 Universitätsklinikum, Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Jena, Germany; 3 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Funktionsbereich Endokrinologie und Diabetologie, Jena, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727347

**Fragestellung** In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche innovative Antidiabetika zugelassen. Lassen sich dadurch Veränderungen der Stoffwechselkontrolle sowie der verordneten Antidiabetika nachweisen?

**Methodik** Retrograde Querschnittsanalyse der Routineversorgungsdaten aller ambulant betreuten Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus, Alter > 18 Jahre, Behandlung in der diabetologischen Universitätsambulanz der FSU Jena. Vergleich der Jahrgänge 2009 vs. 2019. Die Daten wurden der elektronischen Patientenakte EMIL® entnommen.

**Ergebnisse** Patientenzahl (2009//2019) [n]: 1.195//1.103; Alter [a]: 65,2±11,8//67,5±12 (p<0,001); Diabetesdauer [a]: 12,8±9,8//15,5±10,6 (p<0,001); Geschlecht weiblich [n(%): 555(46%)//487(44%) (p=0,29); RRsys [mmHg]: 145±21//145±20 (p=0,53); RRdia: 85±13//83±13 (p<0,001); BMI [kg/m<sup>2</sup>]: 32,3±6,3//32,6±7,4 (p=0,31), GFR [ml/min]: 70±21//67±23 (p=0,02).

Stoffwechselkontrolle 2009//2019: HbA1c [%]: 7,1±1,1//6,9±1,1 (p=0,07); ≥1 leichte Hypo/Patient/Jahr [%]: 48//13 (p<0,01); Anzahl leichter Hypos/Patient/Jahr [n]: 12±28//6±26 (p<0,01); schwere Hypos/Patient/Jahr [n]: 0,01//0,01.

Verordnete orale Antidiabetika 2009//2019 [%]: Metformin: 41//50 (p<0,001); Sulfonylharnstoffe: 6//6; DPP-4-Hemmer: 2//5 (p<0,001); SGLT2-Inhibitoren: 0//10 (p<0,001); Acarbose: 0//0; Repaglinid: 2//0 (p=0,001).

Verordnete Insuline bzw. GLP-1-RA 2009//2019 [%]: Jede Insulintherapie: 59//47 (p<0,001); Normalinsulin: 24//18 (p=0,02); NPH-Insulin: 15//7 (p<0,001); Mischinsulin: 35//20 (p<0,001); Kurzanaloga: 2//5 (p=0,02); Langanaloga: 2//11 (p<0,001); Pumpentherapie: 0,2//0,2, GLP-1-RA: 1//7 (p<0,001).

**Schlussfolgerung** Die betreuten Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigten eine gute Stoffwechseleinstellung. Schwere Hypoglykämien waren sehr selten, leichte Hypoglykämie nahmen ab. Es werden überwiegend orale Antidiabetika mit guter Evidenzlage verordnet. Eine Insulintherapie war 2019 seltener erforderlich, es wurden mehr Analoga sowie GLP-1-RA angewendet.

**Interessenkonflikt** kein Interessenkonflikt

## 02. Grundlagenforschung Typ-1-Diabetes/ Betazelle

### Parallel multi-parametric monitoring of single pancreatic islets in a microfluidic Organ-on-Chip system made from glass

**Autoren** Schulze T<sup>1</sup>, Mattern K<sup>2</sup>, Dietzel A<sup>2</sup>, Rustenbeck I<sup>1</sup>

**Institut** 1 TU Braunschweig, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Braunschweig, Germany; 2 TU Braunschweig, Institut für Mikrotechnologie, Braunschweig, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727348

**Background and aims** Obtaining reproducible and reliable data from small amounts of tissue is still a major problem in basic and preclinical research on pancreatic islets. Here, we demonstrate an islet-on-chip system made from

glass for parallel multi-parametric measurements of single pancreatic islets to overcome this challenge.

**Materials and Methods** The chip was made from glass by femtosecond laser ablation and subsequent surface smoothing. The flow dynamics were characterized by simulation and by measuring washout-kinetics of fluorescent dyes. NAD(P)H-, FAD- autofluorescence and Cal 630 fluorescence (cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration=[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) of NMRI mouse islets were simultaneously measured in five independent experiments by live cell imaging. Insulin content of fractionated efflux was measured by ultrasensitive ELISA.

**Results** The islet-on-chip system had the size of a microscope slide and contained five independent parallel channels, each with a well of 500 µm depth to hold a single islet. An aperture above the well permitted loading and unloading of the islet. Fluorescence washout-kinetics confirmed the uniformity of channels and wells. Islets were well retained at perfusion velocities of 40 µl/min and responded to 25 mM glucose with increased insulin secretion, increased levels of NAD(P)H and FADH<sub>2</sub> and an oscillatory pattern of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. 40 mM KCl markedly increased insulin secretion and [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, but caused only a minor increase of NAD(P)H and FADH<sub>2</sub>.

**Conclusion** The present microfluidic islet-on-chip system with a parallel independent channel design permits robust multi-parametric characterization of individual islet function. Thus, throughput, precision and coherence are increased as compared to conventional perfusion systems.

**Interessenkonflikt** keine

### Fallbericht: Erstdiagnose Typ 1 Diabetes / LADA mit 93 Jahren

**Autoren** Berndt-Zipfel C, Behr A, Maxeiner S

**Institut** DHG Bosenheim, Bad Kreuznach, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727349

**Einleitung** Vier von Zehn Typ-1 Diabetesfälle manifestieren sich erst nach dem 30 Lebensjahr

**Fallbericht** Erstkontakt im Januar 2020 in der diabetologischen Schwerpunktpraxis nach Verschlechterung der Stoffwechsellage Hb1c Anstieg und trotzdem rezidivierenden Hypoglykämien vor allem in den Morgenstunden.

93 9/12 Jahre alte Patientin mit seit 2 Jahren bekannten Diabetes welcher bei Diagnosestellung sofort mit Insulin behandelt wurde. HbA1c 8,6%, Hb 11,9; Kreatinin 1,15, eGFR 46,8; Krea-Clearance Korrektur auf KOF 32; Glukose 158mg/dl; C-Peptid 0,91; Inselzellantikörper negativ, GAD-Antikörper >2000; IA2A-Antikörper 369. HOMA-Index IR 0,8 (norm <1).

BMI 25,5; Gewicht 64,4 kg; Bauchumfang 91 cm, keine Gewichtsveränderung in den letzten 6 Monaten.

Außer Hypothyreose und Art. Hypertonie keine weiteren Erkrankungen. Keine Verwandten mit Diabetes.

**Diabetestherapie bei Erstkontakt** Metformin 500 1-0-1; Sitagliptin 100 mg 0-0-1; Insulin Glargin 12 IE Vormittags

**Aktuelle Therapie** Zunächst Wechsel auf 12 IE Insulin Glargin Gabe zum Mittagessen nach Ergebnis der Antikörperbestimmung und somit Diagnose Typ1 / LADA Diabetes wurden Januvia und Metformin abgesetzt und eine Therapie mit Insulin normal zum Frühstück 4 IE und Mittagessen 2 IE begonnen. Später Insulin normal 6-2-3 und Insulin Glargin 10 IE Mittags; (Auf Grund der Coronapandemie war im Verlauf nur eine telefonische Dosisanpassung möglich).

**Fazit** Auch im extrem hohen Alter ist ein Typ1-Diabetes/LADA möglich. Bei schlanken Patienten mit stark schwankenden Glukosewerten sollte daran gedacht werden. Es kann sogar im extrem hohen Alter eine Erstmanifestation mit Ketoazidose auftreten (siehe japanische Patientin mit 96 Jahren). Die Therapie zielt wie bei jüngeren Patienten darauf die diabetesbedingte Minderung der Lebensqualität zu vermeiden.

**Interessenkonflikt** keine

**Literatur** Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank (Lancet Diab Endocrinol 2018; 6: 122).

An Ultra-Elderly Case of Acute-Onset Autoimmune Type 1 Diabetes Mellitus J Endocrinol Metab. 2016;6(2):71-74

## Glucagonotropic effect of KCl but not sulfonylureas on alpha cells from SUR1-KO mice

**Autoren** Früh EH, Brüning D, Rustenbeck I

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

**DOI** 10.1055/s-0041-1727350

**Background and aims** Like pancreatic beta-cells, pancreatic alpha-cells release their hormone by depolarization-induced exocytosis. However the preceding stimulus secretion coupling has remained a matter of debate.

**Methods** Insulin and glucagon were determined by ELISA from the same efflux fraction of batch-perfused NMRI and SUR1-KO mouse islets. Alpha-cells were isolated from these islets by incubation with alloxan and culturing for 24h. In such cells the membrane potential was determined by patch-clamping and cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) by microfluorometry. Identity was confirmed by immunofluorescence.

**Results** Alloxan-surviving islet cells were considered as bona fide alpha-cells when they reacted to both, arginine and glutamate. Immunofluorescence confirmed this to be the case in ca. 85%. Whereas KCl reproducibly depolarized the plasma membrane potential of alpha-cells by 11 mV (15 mM) and by 29 mV (40 mM), 500 µM tolbutamide had a much more variable effect on membrane potential and [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, but was entirely ineffective on SUR1-KO alpha-cells. In the presence of 1 mM glucose and 1 µM clonidine (to block insulin secretion), 500 µM tolbutamide had a modest glucagonotropic effect on NMRI islets, but was ineffective on SUR1-KO islets. In both cases 40 mM KCl led to marked and lasting increase of glucagon secretion.

**Conclusion** When paracrine inhibition by beta-cells is prevented, strong depolarization by KCl results in a marked and lasting glucagonotropic effect. The modest effect of sulfonylureas in normal alpha-cells is absent in SUR1-KO islets, emphasizing the limited role of KATP-dependent signaling in glucagon release.

**Interessenkonflikt** Keiner

## Die Auswirkungen unterschiedlicher Stimuli auf die endokrine Funktion pankreatischer Langerhans-Inselzellen

**Autoren** Müller K<sup>1</sup>, Almansor S<sup>1</sup>, Baltrusch S<sup>2</sup>, DC Fischer<sup>3</sup>, Willenberg HS<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universitätsmedizin Rostock, Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Rostock, Germany; 2 Universitätsmedizin Rostock, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Rostock, Germany; 3 Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Rostock, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727351

**Fragestellung** Bei Langerhans-Inseln von Mäusen scheint es eine spezifische Verteilung der Zellarten innerhalb einer Insel zu geben. Während in direkter Umgebung des Zentralgefäßes überwiegend Beta-Zellen auffindbar sind, sind die Alpha-Zellen am Rand der Insel verteilt. Wir untersuchten daher, ob die parakrine Wirkung sezernierter Faktoren zentral gelegener Zellen der Insel zu einer veränderten Genexpression distal liegender Zellen führt.

**Methodik** Für die Versuche wurden etwa 5,5 Millionen NIT-1-Zellen in einer x-well Zellkulturkammer mit 9 cm<sup>2</sup> Wachstumsfläche durch einen Mediumfluss von 0,5 und 1 ml/h des Mediums Ham's F12K von proximaler zu distaler Seite der Kulturflasche behandelt. So wurde der radial gerichtete Blutfluss einer Insel imitiert, wobei die Zellen im proximalen Teil der Kulturflasche zentral gelegene und Zellen im distalen Teil der Kulturflasche peripher gelegene Inselzellen widerspiegeln sollen. Zusätzlich wurde dem Medium in weiteren Versuchen Insulin oder Glucagon hinzugefügt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen

getrennt geerntet und die Genexpression von Genen wie Insulin, Glucagon und Pankreatischem Polypeptid beider Populationen mittels RT-PCR analysiert.

**Ergebnisse** Der Mediumfluss von 1 ml/h steigert die Genexpressionsunterschiede von distaler zu proximaler Versuchsseite stärker als ein Fluss von 0,5 ml/h. Die Genexpressionen von Insulin und Glucagon verhalten sich bei Zugabe von Insulin gegensätzlich: Glucagon wird induziert, Insulin verringert; während Glucagon eine verringerte Genexpression von Insulin und Glucagon zur Folge hat.

**Schlussfolgerung** Der Genexpressionsunterschied von proximaler zu distaler Zellseite des Versuches lässt darauf schließen, dass die zentralen Zellen einer Insel die Randzellen bezüglich ihrer Genexpression beeinflussen. Somit scheint die Enzym- und Rezeptorbildung der Inselzellen parakrin beeinflussbar zu sein.

**Interessenkonflikt** Es ist kein potenzieller Interessenskonflikt bekannt.

## Proinflammatorische Zytokine haben einen toxischen Effekt auf humane Stammzell-abgeleitete Betazellen

**Autoren** Dettmer R, Niwolik I, Mehmeti I, Gurgul-Convey E, Naujok O

**Institut** Medizinische Hochschule Hannover, Institut für klinische Biochemie, Hannover, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727352

**Fragestellung** Eine potentielle Therapieform für den Typ 1 Diabetes mellitus ist der Betazellersatz durch differenzierte humane pluripotente Stammzellen (hPSC). Es ist allerdings unklar, ob diese Zellen nach Implantation in einer Umgebung mit persistierender Autoimmunität überleben werden. Eine Verkapselung von Stammzellimplantaten könnte für den Schutz vor den zellulären Anteilen des Immunsystems sorgen. Lösliche Stoffe könnten diese Verkapselungsbarriere aber überwinden. Die Wirkung von proinflammatorischen Zytokinen auf hPSC-abgeleitete Betazellen ist bislang nicht hinreichend geklärt.

**Methodik** Eine humane hPSC-Linie, mit mCherry knock-in in dem Insulin-Lokus, wurde in hPSC-abgeleitete Betazellen differenziert. Anschließend wurden die Zellen für 24h mit einem Mix aus IFNG, TNF und IL1B behandelt und aufgereinigt. Dann wurden die Viabilität mittels Caspase3/7-Test und transkriptionelle Änderungen mittels Microarray und RT-qPCR gemessen. Durch Western Blot wurde die Proteinexpression der Zytokinrezeptoren bestimmt.

**Ergebnisse** Die Zytokine führten innerhalb von 24h zu einer annähernd 300% igen Steigerung der Caspase-3/7-Aktivität gegenüber der Kontrolle. Die Expression der Zytokinrezeptoren IL1R1, TNFRSF1A und IFNGR1 konnte nachgewiesen werden. Auf Genexpressionsebene wurde eine Aktivierung der STAT1- und NFkB-Signalwege, eine Induktion von Inflammationsmarkern und eine gesteigerte Expression von Zytokinen, wie IL1B, TNF und IL32, und Chemokinen, wie CCL2, CXCL9 und CXCL10, gemessen. Außerdem wurden Gene der MHC-Familie induziert.

**Schlussfolgerung** Diese Studie zeigt, dass IFNG, TNF und IL1B einen toxischen Effekt auf hPSC-abgeleiteten Betazellen haben. Die OMICS-Analyse deutet darauf hin, dass durch die induzierte Expression von Zytokinen und Chemokinen die Kommunikation mit Immunzellen angeregt und gleichzeitig eine Inflammation gefördert wird. Möglicherweise wirken hPSC-abgeleitete Betazellen in einem Umfeld mit persistierender Autoimmunität an ihrer Zerstörung mit.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keinerlei Interessenskonflikte.

## Vergleichende Analyse von 2D und 3D-Differenzierung anhand neuartiger Reporterzelllinien mit mCherry knock-in im Insulin-Lokus

**Autoren** Naujok O, Niwolik I, Mehmeti I, Jörns A, Dettmer R

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

**DOI** 10.1055/s-0041-1727353

**Fragestellung** Die in vitro Differenzierung humaner pluripotenter Stammzellen (hPSC) in Betazellen ist infolge der Heterogenität der generierten Zellen und der variierenden Differenzierungsneigung der verschiedenen hPSC-Linien eine

Herausforderung. Um die Charakterisierung von Stammzell-abgeleiteten Beta-zellen (SC-Betazellen) zu erleichtern, haben wir neue Reporterzelllinien durch CRISPR / Cas9-Nickasen (CRISPR / Cas9n) -vermittelte homologe Rekombination erzeugt und im 2D- und 3D-Differenzierungsverfahren miteinander verglichen.

**Methodik** Um das Fluoreszenzprotein mCherry in den Insulin-Lokus zu integrieren, wurde eine P2A-mCherry-Genkassette mit Hilfe von CRISPR / Cas9n-vermittelter homologer Rekombination in eine, bereits über eine GFP2-Integration im SOX9-Lokus verfügende, hPSC-Linie eingebracht. Der hieraus resultierende Zellklon HES-3\_SC30\_ICNC4 und die parentale Linie wurden dann mit einem neuen Protokoll in 2D und in orbitaler 3D-Schüttelkultur in SC-Betazellen bzw. pankreatische Organoiden differenziert und gegen EndoC- $\alpha$ H1 Zellen verglichen.

**Ergebnisse** Die duale Reporterzelllinie HES-3\_SC30\_ICNC4 erzeugte in 3D-Differenzierung ca. 50% SC-Betazellen, die nach Autoaggregation in pankreatischen Organoiden vorlagen. Gleichzeitig nahm die Anzahl der SOX9-Progenitoren stetig ab. Die zweidimensionale Differenzierung erzeugte nur etwa 18% SC-Betazellen. Die Genexpressionsanalysen bestätigten die Vergleichbarkeit der Organoiden mit EndoC- $\alpha$ H1-Zellen, während die 2D-Differenzierung durchweg schlechtere Expressionswerte aufwies. Immunfluoreszenzanalysen der Organoiden zeigten überwiegend monohormonale Insulin / C-Peptid-positive Zellen mit wenigen Glucagon- und Somatostatin-positiven Zellen. Außerdem konnte in den Organoiden, nicht aber in den 2D-Kulturen, eine Glucose-stimulierte Insulinsekretion und ein zu den EndoC- $\alpha$ H1-Zellen vergleichbarer Insulingehalt gemessen werden.

**Schlussfolgerung** Durch knock-in von mCherry in den Insulin-Lokus sind duale Reporterzelllinien entstanden, mit denen unter Nutzung eines neuen Differenzierungsprotokolls die Umwandlung von SOX9-Progenitoren in SC-Betazellen leicht verfolgt werden kann. Der Wechsel von 2D- zu 3D-Kultur, ohne Änderung von weiteren Faktoren, führte zu einer erheblichen Verbesserung des Betazellphänotyps.

**Interessenkonflikt** Keine Interessenskonflikte.

## 03. Grundlagenforschung Typ-2-Diabetes

### Effect of *Lactobacillus rhamnosus* on emotional behavior in high-fat diet fed mice

**Autoren** Schell M<sup>1</sup>, Wardelmann K<sup>1</sup>, Hauffe R<sup>2</sup>, Kleinridders A<sup>2</sup>

**Institut** 1 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Experimentelle Diabetologie, Nuthetal, Germany; 2 Universität Potsdam, Molekulare und Experimentelle Ernährungsmedizin, Nuthetal, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727354

The prevalence of depression and associated mood disorders is higher in diabetic patients compared to healthy humans. Contributing factors might be deteriorated dopamine signaling, increased inflammation or an overactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. These factors are also linked to an intestinal dysbiosis. Interestingly, preventive intake of probiotic lactobacilli to improve dysbiosis has been shown to improve mood and metabolism. Yet, the potential, therapeutic role of *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (53103) to improve emotional behavior in diet-induced obese conditions is unknown and was investigated in this study.

Male C57BL/6N mice were fed either a low-fat diet (LFD, 10% kcal from fat) or an HFD (45% kcal from fat) for 6 weeks and subsequently received daily oral gavage of either vehicle or  $1 \times 10^8$  CFU 53103 for 7 weeks. Emotional behavior was assessed using Open Field Test (exploration), Dark-Light Box Test (anxiety), Elevated X Maze (stress-induced anxiety) and Mouse Tail Suspension Test (depressive-like behavior). Plasma hormone levels were assessed using ELISA and gene expression analysis was conducted using qPCR.

We observe that HFD-fed male mice develop obesity, hyperinsulinemia and -leptinemia. Neither HFD-feeding nor 53103 treatment affect exploration,

anxiety, stress-induced anxiety or plasma corticosterone. Strikingly, 53103 decreases immobility time in HFD-fed mice showing improved depressive-like behavior. In the nucleus accumbens, a brain region involved in dopaminergic signaling, 53103 reverts HFD-induced decrease of tyrosine hydroxylase, which is the rate-limiting enzyme in dopamine synthesis.

Our data indicate that 53103 can specifically decrease depressive-like behavior in HFD-fed male mice with a molecular signature of ameliorated dopamine synthesis.

**Interessenkonflikt** keine

### Insulin granule number, mobility and exocytosis as compared with insulin content and secretion after the induction of desensitization or beta-cell rest

**Autoren** Gaus B, Rustenbeck I

**Institut** University of Braunschweig, Institute of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacy, Braunschweig, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727355

**Background** Desensitization of insulin secretion by prolonged stimulation may be the initial phase of beta-cell dysfunction in type-2-diabetes. Here, we have investigated the functional consequences of a prolonged exposure to the KATP-channel-blocker tolbutamide and to the inhibitor of insulin secretion, the  $\alpha$ 2-adrenoceptor-agonist clonidine.

**Methods** MIN6-cells were transfected with hIns-EGFP. Desensitization or resting state were induced by 18h exposure to 500 $\mu$ M tolbutamide or 1 $\mu$ M clonidine during cell culture. Exposed and control cells were perfused with 30mM glucose or 40mM KCl. The number, mobility and exocytosis of secretory granules were analyzed by TIRF-microscopy. Insulin secretion was measured using MIN6-pseudoislets and single MIN6 cells.

**Results** Insulin content was reduced after tolbutamide- and increased after clonidine-culture. However, the number of submembrane granules was not significantly affected by tolbutamide pretreatment, whereas it was increased after clonidine culture. Both types of pretreatment resulted in similar changes in the parameters of the granule mobility, namely a reduction in the z- and x/y-dimension. Perfusion experiments with MIN6-pseudoislets showed that both pretreatments diminished the secretory response to glucose and to KCl, whereas static measurement of single cell secretion showed a stronger response after clonidine- and a weaker response after tolbutamide-pretreatment. The number of exocytotic flashes of insulin-EGFP correlated with the strength of single cell secretion.

**Conclusion** The characteristics of single granule exocytosis correspond better to the secretion pattern of single MIN6 cells than to the one of pseudo-islets. So, the extrapolation from single cell data to the behavior of entire islets should be done with restraint.

**Interessenkonflikt** no conflicts of interest

### Central acting Hsp10 regulates mitochondrial function, insulin sensitivity and impacts liver metabolism

**Autoren** Wardelmann K<sup>1</sup>, Rath M<sup>2</sup>, Castro JP<sup>3</sup>, Blümel S<sup>1</sup>, Schell M<sup>1</sup>, Hauffe R<sup>2</sup>, Chudoba C<sup>1</sup>, Schumacher F<sup>4</sup>, Jähnert M<sup>5</sup>, Warnke K<sup>1</sup>, Flore T<sup>1</sup>, Ritter K<sup>1</sup>, Wernitz A<sup>6</sup>, Hosoi T<sup>7</sup>, Ozawa K<sup>8</sup>

**Institut** 1 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Nachwuchsgruppe Zentrale Regulation des Stoffwechsels, Nuthetal, Germany; 2 Universität Potsdam, Department of Molecular and Experimental Nutritional Medicine, Nuthetal, Germany; 3 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Molekulare Toxikologie, Nuthetal, Germany; 4 Freie Universität Berlin, Institute of Pharmacy, Berlin, Germany; 5 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Experimental Diabetology, Nuthetal, Germany; 6 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Molekulare Epidemiologie,

Nuthetal, Germany; 7 Hiroshima University, Department of Pharmacotherapy, Hiroshima, Japan; 8 Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Plattform Zellmorphologie, Düsseldorf, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727356

Mitochondria are critical for hypothalamic function and regulators of metabolism. Hypothalamic mitochondrial dysfunction with decreased mitochondrial chaperone expression is present in type 2 diabetes (T2D). Mitochondrial health is sensed and adjusted by the mitochondrial unfolded protein response / mitochondrial stress response (MSR). Recently, we demonstrated that dysregulated MSR with reduced chaperone expression in the hypothalamus is an early event in obesity development due to insufficient insulin signaling. While insulin activates this response and improves metabolism, the metabolic impact of one of its members, the mitochondrial chaperone heat shock protein 10 (Hsp10), is unknown. Therefore, we investigated the role of chaperone Hsp10 by introducing a lentiviral-mediated Hsp10 knockdown (KD) in the hypothalamic cell line CLU-183 as well as in the arcuate nucleus (ARC) of C57BL/6N male mice. We analyzed mitochondrial function and insulin signaling in vitro and in vivo utilizing qPCR, Western Blot, XF24 Analyzer, immunohistochemistry and microscopy techniques. We show that Hsp10 expression is reduced in T2D mice brains and is regulated by leptin. Hsp10 KD in hypothalamic cells induced mitochondrial dysfunction with altered fatty acid metabolism and increased mitochondria-specific oxidative stress resulting in neuronal insulin resistance. Strikingly, reduction of Hsp10 in the ARC of C57BL/6N mice caused – next to inducing insulin resistance in this brain region - acute liver insulin resistance with increased hepatic gluconeogenic gene expression and features of low-grade inflammation. Conclusively, Hsp10 is pivotal for mitochondrial function and insulin sensitivity in the hypothalamus. Furthermore, it presents a novel regulator of brain-liver crosstalk modulating hepatic gluconeogenesis and insulin sensitivity.

**Interessenkonflikt** The authors declare no conflict of interest.

## Phosphorylation pattern and biological activity of TBC1D4, the RabGAP regulating GLUT4 translocation

**Autoren** Eickelschulte S, Hartwig S, Leiser B, Lehr S, Joschko V, Chadt A, Al-Hasani H<sup>1</sup>

**Institut** German Diabetes Center (DDZ), Institute for Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry, Düsseldorf, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727357

TBC1D4 is a downstream target of insulin and contraction-activated kinases AKT and AMPK. Phosphorylation of TBC1D4 is essential for GLUT4 translocation from storage vesicles to the plasma membrane, a central process during the pathophysiology of insulin resistance and type 2-diabetes. Since all previous functional and structural studies utilized a truncated version of TBC1D4, the molecular function of phosphorylation sites such as their effect on the full-length protein activity and/or modulation of protein/protein interactions remains largely unknown.

We expressed and purified recombinant full-length TBC1D4 in Sf9 cells via the Baculovirus system. Mapping of the phosphorylation sites of purified TBC1D4 was performed using stable isotope technologies [ $\gamma$ -<sup>18</sup>O<sub>4</sub>]ATP and mass spectrometry (MS). We characterized the enzymatic activity of purified TBC1D4 towards Rab 10 as a substrate by measuring the [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]GTP hydrolysis, in vitro. Protein-protein interactions studies were carried out using co-immunoprecipitation.

We have for the first time characterized the recombinant purified TBC1D4 with regard to function and regulation through phosphorylation by AKT2 and AMPK in vitro. We found seven phosphorylation sites: two sites, Ser324 and Thr649, are direct targets for AKT, and four sites, Ser348, Ser577, Ser711, Ser764 are direct targets for AMPK while Ser595 is phosphorylated in response to both AKT2 and AMPK in vitro. Phosphorylation of TBC1D4 by AKT2 and AMPK did not alter the RabGAP activity towards Rab10, instead disrupted the interaction between TBC1D4 and, a GLUT4 resident protein, insulin-regulated aminopeptidase (IRAP). Our data suggest that TBC1D4 is regulated through AKT and AMPK-dependent phosphorylation and targeting to GLUT4 vesicles.

**Interessenkonflikt** The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this abstract.

## Unterschiede zwischen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Versorgung in der Hausarztpraxis gegenüber diabetologischer Schwerpunktpraxis auf den Ebenen Lebensqualität, Belastung und Selbstmanagement

**Autoren** Mikuta M

**Institut** Hochschule Fresenius für Angewandte Wissenschaften München, Sengenthal, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727358

**Fragestellung** Eine Behandlung des Diabetes in einer Diabetologischen Schwerpunkt-praxis (DSP) bietet eine facettenreiche multimodale Behandlung an. Ziel der Studie ist, Patienten mit D.m. Typ-2 der zwei Behandlungsebenen auf psychodiabetologische Parameter zu untersuchen.

**Methoden** Es werden Patienten mit D.m. Typ-2 aus den zwei Behandlungsebenen (HAP, DSP) im Landkreis Amberg-Sulzbach einmalig befragt. Die Ermittlung des Selbstmanagement (SM) findet mittels DSMQ Diabetische Belastungen mittels PAID, psychische und körperliche Lebensqualität mittels SF-36 statt. Zur statistischen Auswertung werden multiple Regression und t-Tests/U-Tests verwendet.

**Ergebnisse** 128 Personen (nHAP = 52, nDSP = 76) haben an der Erhebung teilgenommen. Das Durchschnittsalter beträgt M = 65.11 ( $\pm$ 10.77) Jahre. Der HbA1c der HAP beträgt M = 7.04 ( $\pm$ 1.18) %, der DSP-Gruppe M = 7.34 ( $\pm$ 1.36) %. 54 % der DSP hat diabetische Folgeerkrankungen entwickelt. 59.6 % der HAP-Gruppe berichten keine Komplikationen. 79 % der HAP wird mit OAD therapiert, 68.5 % einer DSP werden mittels Injektionstherapie & OAD-Kombinationstherapie behandelt. Patienten einer DSP weisen eine komplexere Medikamententherapie auf ( $\chi^2$  (3) = 29.212, p < .001). Es konnten keine Unterschiede in der Lebensqualität und Belastungen gefunden werden. Der Durchschnittswert im SM der HAP beträgt  $\bar{x}$  = 6.63 (SD = 1.48), bei DSP  $\bar{x}$  = 7.38 (SD = 1.46). Es gab einen sign. Unterschied im SM. Das SM der HAP-Gruppe ist um .76 kleiner (97.5 % - CI [-.134, -1.389]), T (115) = -2.755, p = .007. Bei einem Mediansplit der Stichprobe nach SM haben Patienten mit höherem SM niedrigere diabetische Belastungen und höhere psychische Lebensqualität.

**Schlussfolgerung** Patienten einer DSP weisen besseres SM auf, trotz komplexerer Medikamententherapie und entwickelten Komplikationen. Die Ergebnisse untermauern die Wichtigkeit von Diabetesschulung und -beratung im Therapieverlauf von D.m. Typ-2.

**Interessenkonflikt** Die vorliegende Arbeit wurde vom Autor im Rahmen der Bachelorarbeit an der Hochschule Fresenius für Angewandte Wissenschaften, München, verfasst. Es bestehen kein kommerzielles Interesse von Autor und den teilgenommenen Arztpraxen. Alle benutzten Fragebögen und Unterlagen wurden vom Autor privat finanziert. Es gibt keine Sponsoren für die vorliegende Studie. Die Fragebögen DSMQ und PAID sind lizenzfrei online verfügbar, die Lizenz für den SF-36 wurde käuflich erworben. Die vorliegenden Ergebnisse wurden nur im Rahmen des Erreichens des Titel B.Sc. Angewandte Psychologie an o. g. Hochschule präsentiert. Weitere Präsentationen der Arbeit sind nicht vorhanden.

**Literatur** Albus C. (2013). Guter Blutzucker – gute Lebensqualität – Strategien zur Auflösung eines scheinbaren Widerspruchs. In Petrak F. Herpertz S. (Hrsg.). Psychodia-betologie. Berlin: Springer Verlag. (S.95–104).  
Gagliardino J.J. Chantelot J.M. Domenger C. Ramachandran Kaddaha G. Mbanaya J.C. Shestakova M. Chan J. (2019). Impact of diabetes education and self-management on the quality of care for people with type 1 diabetes mellitus in the Middle East (the International Diabetes Mellitus Practices Study, IDMPS). Diabetes research and clinical practice 147. (S.29–36). Verfügbar unter: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(18\)30727-7/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(18)30727-7/fulltext) (14.04.2019).

Grillo M. Neumann C.R. Scain S.F. Rozeno R.F. Gross J.L. Bauermann Leitao C. (2013). Effect of different types of self-management education in patients with



- diabetes. *Rev Assoc Med Bras* 59 (4)(S.400–405). Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255482313704946> (13.04.2019).
- Haller N. Kulzer B. (2018). Diabetesschulung. *Deutscher Gesundheitsbericht 2018 – Die Bestandsaufnahme*. Mainz: Kirchheim Verlag (S.57–63).
- Hayes A. Hisatomi A. Woodward M. Chalmers J. Poulter N. Hamet P. Clarke P. (2016). Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value in Health*, 19. (S.36–41).
- Häring H.-U. Gallwitz B. Müller-Wieland D. Usadel K.-H. & Mehnert H. (2011). *Diabetologie in Klinik und Praxis* (6. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Heller S. R. (2009). A summary of the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 32, Supplement 2 (November, 2009). (S. 357–361). Verfügbar unter: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811451/\(01.06.2019\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811451/(01.06.2019)
- IDMPS (o.J.). About IDMPS, International Observatory of Diabetes. Verfügbar unter: [http://www.idmps.org/en/about-idmps/\(18.04.2019\)](http://www.idmps.org/en/about-idmps/(18.04.2019).
- Jannoo Z. Wah Y.B. Lazim A.M. Hassali M.A. (2017). Examining diabetes distress, medication adherence, diabetes self-care activities, diabetes-specific quality of life and health-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 9 (S.48–54). Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623717300108> (05.05.2019).
- Kulzer B. Hermanns N. Reinecker H. Haak T. (2007). Effects of self-management training in Type 2 diabetes: a randomized, prospective trial. *Diabetic medicine*, Vol 24-4. (April, 2007). (S.415–423). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-5491.2007.02089.x> (15.05.2019).
- Kulzer B. Albus C. Herpertz S. Kruse J. Lange K. Lederbogen F. Petrak F. (2018). Psychosoziales und Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel- Supplement 2*. (Oktober 2018) (S. 268–284).
- Kumar P. Krishna M. (2015). Quality of Life in Diabetes Mellitus. *Science Journal of Public Health*. Vol. 3, No. 3, (März 2015) (S.310–313). Verfügbar unter: <http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo?journalid=251&doi=10.11648/j.sjph.20150303.12> (14.04.2019)
- Kumar P. Agarwal N. Singh C.M. Pandey S. Ranjan A. Kumar D. (2015). Diabetes and quality of life — a pilot study. *International Journal of Medical Science and Public Health* Vol 5, 6. (S.1143–1147).
- Kumar S.H. Srinivasa S.V. Prabhakar K. (2017). Comparative study on effect of oral hypoglycemics and insulin on quality of life among diabetic subjects. *International Journal of Advances in Medicine* (Oktober, 2017) (S. 1246–1249). Verfügbar unter: <https://www.ijmedicine.com/index.php/ijam/article/view/761> (14.05.2019)
- Lange K. (2018). Update Schulung und Empowerment. *Diabetologie* 14. (Juni 2018). Springer Medizin Verlag. (S.333–341).
- Leschke M. (1995). Diabetes mellitus und kardiale Komplikationen, das Syndrom des diabetischen Herzens. In Berger M. (Hrsg.). *Diabetes mellitus III - Organkomplikationen des Diabetes mellitus*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Norris L. Engelgau M.M. Narayan V.K.M. (2001). Effectiveness of Self-Management Training in Type 2 Diabetes - A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 24 (3)(März, 2001) (S.561–587). Verfügbar unter: <http://care.diabetesjournals.org/content/24/3/561.short>
- Petrak F. Stridde E. Leverkus F. Crispin A.A. Forst T. Pfützner A. (2007). Development and validation of a new measure to evaluate psychological resistance to insulin treatment. *Diabetes Care* 30 (S.2199–2204).
- Petrak F. Rodriguez Rubio A. Kaltheuner M. Scheper N. von Hübenet J. Heineemann L. Faber-Heinemann G. (2011). Psychische Belastungen und Therapieadhärenz von Patienten mit Diabetes in DSPen. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, Band 20. (Januar 2011). Verfügbar unter: [https://www.researchgate.net/publication/231555546\\_Psychological\\_Burden\\_and\\_Adherence\\_to\\_Therapy\\_in\\_Outpatients\\_with\\_Diabetes\\_in\\_Germany](https://www.researchgate.net/publication/231555546_Psychological_Burden_and_Adherence_to_Therapy_in_Outpatients_with_Diabetes_in_Germany) (14.04.2019).
- Petrak F. Herpertz S. (Hrsg.) (2013). *Psychodiabetologie*. Berlin: Springer Verlag.
- Polonsky W.H. Anderson B.J. Lohrer P.A. Welch G. Jacobson A.M. Aponte J.E. et al. (1995). Assessment of diabetes related distress. *Diabetes Care* 18(6) (S.754–760).
- Polonsky W.H. Fisher L. Earles J. Dudl R.J. Lees J. Mullan J. (2005). Assessing Psychosocial Distress in Diabetes: Development of the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care* 28(3) (S.626–631).
- Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ 2-Diabetes - Langfassung. Version 4 (August 2013). Verfügbar unter: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf) (14.04.2019).
- Reinecker H. (2000). Selbstmanagement. In Margraf J. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Heidelberg: Springer Verlag (S.525–540).
- Rubin R. Peyrot M. (1999). Quality of Life and Diabetes. *Diabetes / Metabolism Research and Reviews*, 15 (S.205–218).
- Schmitt A. Gahr A. Hermanns N. Kulzer B. Huber J. Haak T. (2013). The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ): development and evaluation of an instrument to assess diabetes self-care activities associated with glycaemic control. *Health and Quality of Life Outcomes* 11 (138). Verfügbar unter: <https://hql.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-11-138> (10.05.2019).
- Schmitt A. Reimer A. Hermanns N. Huber J. Ehrmann D. Schall S. Kulzer B. (2016). Assessing Diabetes Self-Management with the Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ) Can Help Analyse Behavioural Problems Related to Reduced Glycaemic Control. *PLoS One* 11 (03) (März, 2016). Verfügbar unter: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150774> (14.04.2018).
- Schmitt A. Reimer A. Hermanns N. Kulzer B. Ehrmann D. Krichbaum M. Huber J. Haak T. (2017). Depression is linked to hyperglycaemia via suboptimal diabetes self-management: A cross-sectional mediation analysis. *Journal of Psychosomatic Research* Volume 94. (März 2017) (S.17–23). Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022399916306444?via%3Dihub> (13.05.2019).
- Schulte T. Mund M. Hofmann L. Pimperl A. Dittmann B. Hildebrandt H. (2016). Pilotstudie zur Evaluation des DMP Koronare Herzkrankheit – Entwicklung einer Methodik und erste Ergebnisse. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 110–111 (S. 54–59). Verfügbar unter: [https://zeftjournal.com/article/S1865-9217\(15\)00258-5/fulltext](https://zeftjournal.com/article/S1865-9217(15)00258-5/fulltext) (17.05.2019)
- Siegel E.G. Siegel E.G. (2018). Versorgungsstrukturen, Berufsbilder und professionelle Diabetesorganisationen in Deutschland. *Deutscher Gesundheitsbericht 2018 – Die Bestandsaufnahme*. Mainz: Kirchheim Verlag (S.41–52).
- Spitzer R.L. Kroenke K. Williams J.B. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire*. *JAMA* 1999 (282) (S.1737–1744). Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jama/full-article/192080> (17.05.2019).
- Strandberg R.B. Graue M. Wentzel-Larsen T. Peyrot M. Rokne B. (2014). Relationships of diabetes-specific emotional distress, depression, anxiety, and overall well-being with HbA1c in adult persons with type 1 diabetes. *Journal of Psychosomatic Research* 77. (S.174–179). Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399914002499> (14.04.2019).
- World Health Organization (o. J.). *The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)-BREF* © World Health Organization 2004. Verfügbar unter: [https://www.who.int/mental\\_health/publications/whoqol/en/\(14.05.2019\)](https://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/(14.05.2019).

## Die postprandiale Thermogenese ist in übergewichtigen Personen reduziert

**Autoren** Vosseler A<sup>1</sup>, Fritsche L<sup>2</sup>, Hummel J<sup>2</sup>, Dannecker C<sup>2</sup>, Stefan N<sup>2</sup>, Birkenfeld AL<sup>2</sup>, Häring H-U<sup>2</sup>, Fritsche A<sup>2</sup>, Wagner R<sup>2</sup>, Heni M<sup>2</sup>

**Institut 1** Medizinische Klinik IV, Universität Tübingen, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen, Germany; **2** Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland, Medizinische Klinik Innere Medizin IV, Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland, Tübingen, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727359

**Fragestellung** Die postprandiale Thermogenese könnte für die Kontrolle des Stoffwechsels bedeutsam sein. Dies könnte sich in der Änderung der Körpertemperatur nach einer Glukosebelastung widerspiegeln. Wir haben daher die Körpertemperatur vor und während einer Glukoseexposition gemessen und die



Zusammenhänge mit anthropometrischen Merkmalen und dem Glukosestoffwechsel untersucht.

**Methodik** Wir untersuchten prospektiv 383 Personen (251 Frauen, 132 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 46,6 ( $\pm$  16) Jahren und einem BMI von 27,9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm$  5,9) während eines oralen 75-g-Glukosetoleranztests (OGTT). Die Körpertemperatur wurde intraaurikulär in beiden Ohren mit einem Infrarot-Thermometer (Covidien Genius 2) zu den Zeitpunkten 0, 30 und 120 Minuten während des OGTT gemessen.

**Ergebnisse** Die Temperatur vor der Glukosebelastung war bei Männern um 0,17 °C niedriger als bei Frauen ( $p = 0,001$ ) und war negativ assoziiert mit dem Lebensalter ( $p < 0,0001$ ).

Während des OGTT kam es zu einem signifikanten Anstieg der Körpertemperatur ( $0,18 \pm 0,34$  °C) bei Frauen und Männern gleichermaßen. Der BMI war negativ mit dem Temperaturanstieg während des OGTT assoziiert ( $p = 0,0147$ ). Teilnehmer mit höherem BMI zeigten eine höhere Temperatur vor dem OGTT, jedoch einen geringeren Temperaturanstieg während des OGTT. Die Körpertemperatur war weder bei Frauen noch bei Männern mit Glukosetoleranz, Insulinsensitivität oder Insulinsekretion assoziiert.

**Schlussfolgerungen** Während einer Glukosebelastung kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Körpertemperatur, der mit intraaurikulärer Temperaturmessungen erfasst werden kann. Wir konnten in dieser Untersuchung keine Assoziationen der Körpertemperatur mit dem Glukosestoffwechsel feststellen. Der Temperaturanstieg infolge oraler Glukosegabe ist jedoch bei Übergewicht verringert und könnte daher an der Körpergewichtsregulierung beteiligt sein.

**Interessenkonflikt** Keine

## Low exercise response in hyperglycemic NZO mice is associated with disturbed skeletal muscle BCAA metabolism and upregulation of mitochondrial tRNA synthetases

**Autoren** Springer C<sup>1</sup>, Binsch C<sup>1</sup>, Owens M<sup>1</sup>, Herebian D<sup>2</sup>, Knebel B<sup>1</sup>, Lienhard M<sup>3</sup>, Herwig R<sup>3</sup>, Chadt A<sup>1</sup>, Al-Hasani H<sup>1</sup>

**Institut** 1 German Diabetes Center (DDZ), Leibniz Institute for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf, Institute for Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry, German Center for Diabetes Research (DZD), Germany; 2 Medical Faculty, University Children's Hospital, Heinrich Heine University Düsseldorf, Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Düsseldorf, Germany; 3 Max Planck Institute for Molecular Genetics (MPIMG), Department of Computational Molecular Biology, Berlin, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727360

**Research question** While regular exercise remains the predominant remedy for the prevention and treatment of type-2 diabetes, not all individuals show considerable improvements in glycemia. We recently showed that in New Zealand Obese (NZO) mice, the response to exercise is dependent on the glycemic state. In contrast to normoglycemic NZO mice (NG), a hyperglycemic subgroup (HG) did not demonstrate improved insulin sensitivity following a chronic training intervention. Here, we investigated the association of plasma amino acid concentrations with skeletal muscle mitochondrial function in the NZO subgroups.

**Methods** Plasma metabolites of NG and HG NZO mice previously subjected to a high-fat diet and a six-week treadmill training intervention were analyzed using targeted metabolomics. Skeletal muscle mitochondrial function was assessed using transcriptomics and in vitro using Seahorse experiments in C2C12 cells. Significant differences between the groups were determined using two-way ANOVA.

**Results** Concentrations of the branched-chain amino acids (BCAAs) isoleucine, leucine and valine were markedly elevated in the HG subgroup in response to exercise compared to NG mice. Moreover, gene expression of corresponding mitochondrial tRNA synthetases was upregulated in skeletal muscle of trained

HG mice. Knockdown of a selected tRNA synthetase remarkably improved mitochondrial respiration in C2C12 cells.

**Conclusion** In conclusion, these results demonstrate that the altered skeletal muscle mitochondrial function in response to exercise and hyperglycemia is accompanied by disturbed BCAA metabolism, contributing to impaired insulin sensitivity. Elevated BCAAs and mitochondrial tRNA synthetases in combination with hyperglycemia may be used as predictive markers for exercise non-response in future precision medicine approaches.

**Conflict of interest** Es besteht kein Interessenkonflikt.

## Novel candidate genes for early-onset insulin resistance in a mouse model for type 2 diabetes

**Autoren** Görigk S, Altenhofen D, Lebek S, Schallschmidt T, Schulte Y, Damen M, Knebel B, Chadt A, Al-Hasani H

**Institut** Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727361

**Background and aims** Individual susceptibility for metabolic diseases are strongly influenced by genetic determinants, many of them still underexplored. Crossbreeding approaches using mouse inbred strains have successfully identified novel risk loci (QTL, quantitative trait loci) for obesity and type 2 diabetes (T2D). In our project, obesity and diabetes-susceptible NZO mice were crossbred with the lean and diabetes-resistant 129/P2 strain.

**Methods** Animals of the backcross population ( $n = 284-290$ ) were phenotyped for metabolic traits and genotyped using a genome-wide high-density SNP panel. In silico calculation of phenotype-genotype associations was performed using R-QTL software. Generation and phenotyping of recombinant congenic strains (RCS) and further gene expression profiling by PCR was used to narrow down critical genomic regions.

**Results** Heterozygous allele carriers (NZO / 129P2) of the QTL Nbg4 (chromosome 4) exhibited substantially increased blood glucose and plasma insulin levels compared to homozygous (NZO / NZO) mice, independent of body weight. Metabolic phenotyping of RCS animals confirmed early-onset insulin resistance in homozygous carriers of the 129P2 Nbg4 allele. Expression profiling identified Alad (Delta-aminolevulinic acid dehydratase) and Hdhd3 (Haloacid dehalogenase-like hydrolase domain-containing protein 3) as two novel candidate genes in liver and white adipose tissue, both organs contributing to the observed effect.

**Conclusion** We identified two novel diabetes candidate genes on proximal Nbg4 linked to early-onset insulin resistance in homozygous 129P2 allele carriers. These genes, Alad and Hdhd3 may play a major role in modulating insulin sensitivity, presumably in liver and adipose tissue. Further in vitro experiments will help to determine the molecular function of these genes in detail.

**Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt.

## Glucose-induced changes of the ATP / ADP-Ratio in alpha- and beta-cells

**Autoren** Brüning D, Früh E, Bütetisch C, Rustenbeck I

**Institut** Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und klinische Pharmazie, Braunschweig, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727362

**Background and aims** The question was whether the increase of glucagon secretion upon glucose lowering is an intrinsic function of the alpha-cell and if so, whether this effect is at the level of the glucose metabolism or electrical events of the plasma membrane.

**Methods** Insulin- and glucagon-secretion were simultaneously measured by perfusion of mouse islets and ELISA. To obtain single alpha-cells, islets were incubated with Alloxan before dissociation into single cells. Alpha- and beta-cells were adenovirally transduced with the fluorescent adenine nucleotide

indicator PercevalHR. The indicator SNARF was used for pH-correction, the PercevalHR / SNARF ratio was a semiquantitative measure of the ATP / ADP-Ratio.

**Results** Upon lowering the glucose concentration from 5 to 1 mM alpha-cells showed a transient increase in the ATP / ADP-Ratio from 4.8 to 5.4. In beta-cells, only a monotonous decrease was seen. Raising glucose from 1 to 30 mM resulted in an increase of the ratio value by ca. 1.1 in alpha-cells. After an initial peak, an elevated plateau lasted as long as 30 mM glucose was present. In beta-cells, the initial increase by 30 mM glucose had a threefold larger amplitude, followed by a slow further increase. Intriguingly, the transient increase of the ratio value in alpha-cells upon lowering of the glucose concentration was paralleled by a transient increase of the glucagon secretion in perifused islets. This increase occurred well before the insulin secretion decreased.

**Conclusion** The paradox glucagonotropic effect of low glucose may be an intrinsic property of the alpha-cell involving a transient increase of the ATP / ADP-Ratio.

**Interessenkonflikt** Keine

## The GTPase-Activating Protein RGS2 reduces pancreatic $\beta$ -cell insulin release

**Autoren** Speckmann T<sup>1</sup>, Sabatini PV<sup>2</sup>, Nian C<sup>3</sup>, Luciani DS<sup>3</sup>, Lynn FC<sup>3</sup>

**Institut** 1 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Abteilung Experimentelle Diabetologie (DIAB), Nuthetal, Germany; 2 University of Michigan, Internal Medicine, Ann Arbor, MI, USA; 3 University of British Columbia, Surgery, Vancouver, BC, Canada  
DOI 10.1055/s-0041-1727363

**Background** Insulin-secreting  $\beta$ -cells are important regulators of blood glucose homeostasis. In individuals susceptible to develop type 2 diabetes (T2D), chronically elevated levels of glucose and fatty acids can cause  $\beta$ -cell stress, exhaustion, and death. We previously described  $\beta$ -cell expression of the transcription factor NPAS4 in response to glucose exposure or cellular stressors. NPAS4 promotes  $\beta$ -cell survival by dampening insulin production and secretion. Our goal was to identify target genes mediating these effects. The GTPase-accelerating protein RGS2 of the Regulator of G-protein Signalling (RGS) family was a promising candidate, since other RGS proteins regulate  $\beta$ -cell function and survival. Consequently, we hypothesized that RGS2 inhibits  $\beta$ -cell insulin secretion. **Methods:** We employed both gain-of-function (adenoviral overexpression in MIN6 cells or mouse islets) and loss-of-function (MIN6-derived Rgs2 knockout cell lines) models. Glucose-stimulated  $\beta$ -cell function was assessed via insulin ELISA, calcium imaging, and measurement of oxygen consumption rate (OCR). **Results:** Rgs2 overexpression diminished glucose-stimulated insulin secretion (GSIS) in islets and MIN6 cells by 30% and 55-70%, respectively, while KCl-driven insulin release and insulin content were unchanged. Additionally, Rgs2-overexpressing MIN6 cells showed 17% lower glucose-stimulated calcium influx. Changes in these parameters coincided with a 30% reduction in OCR during high glucose exposure of Rgs2-overexpressing islets. In contrast, Rgs2 knockout cells exhibited slightly elevated GSIS. Finally, RGS2 expression was decreased in islets from T2D donors (results presented as: SEM; Student's t-test;  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Our findings suggest that RGS2 reduces oxidative phosphorylation, thus limiting calcium influx and insulin secretion. The exact mechanism remains to be discovered.

**Interessenkonflikt** Zu 1. - 7.: Es bestehen keine Interessenskonflikte.

## Preclinical studies to treat diabetes mellitus using novel DXM derivatives

**Autoren** Scholz O<sup>1</sup>, Otter S<sup>1</sup>, Welters A<sup>2</sup>, Wörmeyer L<sup>3</sup>, Dolensek J<sup>4</sup>, Klemen MS<sup>4</sup>, Pohorec V<sup>4</sup>, Mrugala J<sup>1</sup>, Hamacher A<sup>3</sup>, Koch A<sup>5</sup>, Sanz M<sup>6</sup>, Hoffmann T<sup>7</sup>, Herebian D<sup>2</sup>, Klöcker N<sup>5</sup>, Piechot A<sup>8</sup>Ert

**Institut** 1 Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Vaskular- und Inselzellbiologie, Düsseldorf, Germany; 2 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie,

Düsseldorf, Germany; 3 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Stoffwechselfysiologie, Düsseldorf, Germany; 4 Universität Maribor, Medizinische Fakultät, Maribor, Slovenia; 5 Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Neuro- und Sinnesphysiologie, Düsseldorf, Germany; 6 Taros Chemicals GmbH & Co. KG, Chemistry, Dortmund, Germany; 7 Taros Chemicals GmbH & Co. KG, Drug Discovery, Dortmund, Germany; 8 Taros Chemicals GmbH & Co. KG, Management, Dortmund, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727364

**Issue** The over-the-counter drug dextromethorphan (DXM) shows anti-diabetic and islet cell-protective effects in vitro and in vivo, without inducing hypoglycemia. However, DXM is able to pass the blood-brain barrier (BBB) and potential CNS-related side effects limit its use as anti-diabetic drug. We chemically generated novel derivatives of DXM to prevent compound distribution to the CNS, while maintaining the anti-diabetic and islet cell-protective potential.

**Methods** Isolated mouse or human pancreatic islets were used to investigate the effect of the derivatives on glucose-stimulated insulin secretion. Via liquor collection from the brain and by tandem mass spectrometry we analyzed the BBB passage of the derivatives. By performing behavioral tests and glucose tolerance tests, the neurological impairment and anti-diabetic potential was measured, respectively. To analyze the islet cell-protective effect of the derivatives we used laser scanning microscopy. Significance was determined by unpaired two-sided Student's t-test and one-way or two-way ANOVA with Tukey's multiple comparison test.

**Results** Specific derivatives showed a reduced BBB permeability and did not lead to neurological impairment in mice. Furthermore, treatment resulted in increased glucose-stimulated insulin secretion in vitro and improved glucose tolerance in vivo. Notably, our lead compound protected human pancreatic islets against the beta cell toxin streptozotocin stronger than an existing anti-diabetic drug.

**Conclusion** We designed novel DXM derivatives with a reduced BBB passage and without CNS-related side effects, while the insulinotropic, blood glucose-lowering, and islet cell-protective effects were maintained or even improved. Therefore, our derivatives have the potential to be developed into a new class of anti-diabetic drugs.

**Interessenkonflikt** E.L., T.M., E.M., D.H. hold a US patent (WO 2013 / 029762 A1) and EU patent (EP: 2747754 B1) entitled „morphinan-derivates for treating diabetes and related disorders“; E.L., T.M., E.M., D.H., S.O., A.W. hold a US patent (WO 2017 / 093519) and EU patent application on dextrophan-derivates with suppressed central nervous activity (PCT / EP2016/079645).

## Characterization and narrowing of the diabetes locus Nidd / DBA

**Autoren** Aga-Barfknecht H, Hallahan N, Jonas W, Gottmann P, Jähnert M, Schürmann A, Vogel H

**Institut** Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Experimentelle Diabetologie, Potsdam-Rehbrücke, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727365

**Background** Type 2 diabetes is a complex metabolic disease regulated by genetics and environmental factors and considered to be today's most severe health threats. The New Zealand Obese (NZO) mouse is an obese model of human T2D. DBA mice are lean, carry diabetes genes and develop hyperglycemia on obese background. Analysis of a NZOxDBA backcross population revealed one major susceptibility locus of diabetes (Nidd / DBA), whereby the DBA allele enhanced hyperglycemia and  $\beta$ -cell loss. The aim of this study was to elaborate the phenotype of the locus and to identify the genetic variant(s).

**Methods** Recombinant congenic strains were generated via repeated backcross to NZO and were phenotypically characterized in respect to whole-body glucose homeostasis experiments. Haplotype mapping and RNAseq of pancreatic islets from congenic mice were performed to reduce the critical fragment size and to define candidate genes, respectively.

**Results** Recombinant congenic mice carrying 6.3 Mbp of DBA alleles developed hyperglycemia at week 12 of age, whereas NZO allele carrier exhibited

hyperglycemia only at week 20. In DBA allele carriers no abnormal metabolic phenotype could be observed at 6 weeks of age, while at 12 weeks of age they displayed an impaired glucose clearance, elevated fasting glucose levels and beta-cell loss. By combining transcriptomics and haplotyping, four putative candidate genes were identified.

**Conclusion** Generation of congenic mice in combination with haplotyping narrowed the diabetes locus Nidd / DBA to 6.3 Mbp comprising four putative candidate genes, which might be causal for beta-cell loss.

**Interessenkonflikt** Kein Interessenkonflikt

## Paraventricular NUCB2 is mediating central nervous metformin effects on food intake and energy expenditure in rats

**Autoren** [Taeye N<sup>1</sup>](#), [Dore R<sup>2</sup>](#), [Catzeddu S<sup>3</sup>](#), [Lehnert H<sup>4</sup>](#), [Schulz C<sup>3</sup>](#)

**Institut** 1 [Universität zu Lübeck, Humangenetik, AG Kirchner, Lübeck, Germany](#); 2 [Universität zu Lübeck, Institut für Endokrinologie und Diabetes, Lübeck, Germany](#); 3 [Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Germany](#); 4 [Universität Salzburg, Rektorat, Salzburg, Austria](#)  
DOI [10.1055/s-0041-1727366](#)

**Hypothesis** This work aimed to clarify whether nesfatin-1, a peptide of the paraventricular nucleus (PVN) involved in central nervous energy balance regulation, is a mediator for central effects of metformin on energy homeostasis. Focusing in particular on food intake and energy expenditure the central induction of weight loss by metformin was studied.

**Methods** An adeno-associated virus vector encoding short hairpin RNAs targeting nucleobindin-2 (NUCB2) as precursor of nesfatin-1 was used to knockdown NUCB2 in the PVN of rats. After a successful knockdown, 30 µg of metformin or vehicle were intracerebroventricularly injected. Animals were subjected to direct calorimetry measuring dry heat loss and infrared thermography accounting for thermoregulation. Food intake and body weight were monitored. The underlying molecular mechanisms were studied by gene expression analysis in the brain and adipose tissues.

**Results** Metformin injection led to a decrease in food intake in control but not in NUCB2 knockdown animals. Additionally, an increase in dry heat loss could only be observed in control animals. Furthermore, phenotypical characterization of the knockdown highlights the importance of paraventricular nesfatin-1 in energy homeostatic processes in general: a decreased energy expenditure together with a decreased brown adipose tissue temperature was observed, while body core temperature and heat dissipation remained unchanged. An additional peripheral effect of the paraventricular NUCB2 knockdown on adipose tissue was revealed.

**Conclusion** Overall, this work demonstrates a central role of NUCB2 / nesfatin-1 in regulating energy expenditure and food intake and reveal the paraventricular nesfatinergic system as possible mediator for metformin's actions on energy balance.

**Interessenkonflikt** Die Autoren erklären, dass keinerlei Interessenskonflikte bestehen.

## Knockdown of Etv5 enhances ROS production and impairs viability in pancreatic beta cells

**Autoren** [Yi X<sup>1</sup>](#), [Liu F<sup>1</sup>](#), [Schweitzer L<sup>1</sup>](#), [Baghnavi F<sup>1</sup>](#), [Seufert J<sup>1</sup>](#), [Päth G<sup>2</sup>](#)

**Institut** 1 [Uniklinik Freiburg, Endokrinologie und Diabetologie, Freiburg im Breisgau, Germany](#); 2 [Universitätsklinikum Freiburg, Innere Medizin II, Endokrinologie und Diabetologie, Freiburg im Breisgau, Germany](#)  
DOI [10.1055/s-0041-1727367](#)

**Introduction** The transcription factor ETV5 regulates various biological processes such as cell proliferation and apoptosis, and activates a whole string of obesity- and diabetes-related genes. ETV5 is involved in tissue protection since mice with pancreatic loss of Etv5 show increased severity of pancreatitis and delayed tissue recovery. Here, we investigate the role of Etv5 knockdown (KD) on survival of injured endocrine pancreatic beta cells.

**Methods** We generated INS-1E beta cells with doxycycline-inducible lentiviral Etv5 sh-RNA knock-down (KD). Cellular stress was induced by streptozotocin (STZ) and palmitate (PA). We assessed viability (MTS), apoptosis (caspases-3/7 activation), necrosis (assay), ER stress (BiP and CHOP gene expression), oxidative stress (ROS production) and gene expression of SOD1, SOD2 and Catalase.

**Results** Etv5 KD significantly increases STZ/PA-induced loss of viability without changes in apoptosis but with increased necrosis. Etv5 KD did not change STZ/PA-induced gene expression of ER stress markers BiP and CHOP but significantly increased H2O2 production. STZ/PA induced SOD2 but not SOD1 and catalase. SOD2, which converts superoxide into H2O2, was significantly further increased by Etv5 KD. In contrast, catalase that degrades H2O2 into H2O and O2, was not affected.

**Summary / Conclusion** Obesity and high glucose promote oxidative stress and loss of Etv5 increases production of both ROS and SOD2. Therefore, ETV5 may play an important role in the control of oxidative stress in pancreatic β-cells.

Xuanzi Yi is supported by China Scholarship Council (CSC) China

**Interessenkonflikt** Keine

## Increased Fgf21 expression in visceral adipose tissue (VAT) of diet-induced obese (DIO) mice correlates with DNA hypermethylation in the 5'UTR of Fgf21

**Autoren** [Britsemmer JH<sup>1</sup>](#), [Taeye N<sup>2</sup>](#), [Geißler C<sup>3</sup>](#), [Kirchner H<sup>2</sup>](#)

**Institut** 1 [Humangenetik - Universität zu Lübeck, AG Kirchner Epigenetik und Metabolismus, Lübeck, Germany](#); 2 [Humangenetik - Universität zu Lübeck, Abteilung Epigenetik und Metabolismus, Lübeck, Germany](#); 3 [Göttingen, Germany](#)  
DOI [10.1055/s-0041-1727368](#)

**Objective** Fibroblast growth factor 21 (FGF21) improves weight loss, glucose metabolism and insulin signaling. FGF21 is mainly expressed in the liver, but acts in the adipose tissue. Obesity is associated with changes in DNA methylation, which alters gene expression. Therefore, we aim to study the epigenetic regulation of Fgf21 and if it is associated to the impaired FGF21 signaling observed in human and murine adipose tissue.

**Materials / methods** Diet induced obesity was established by feeding 80 male C57BL/6N mice either high fat diet or chow over a period of 12 weeks. On specific time points, eight mice per group were sacrificed for tissue collection. Expression of genes associated with glucose metabolism or Fgf21 signaling were measured in the visceral adipose tissue (VAT) by RT-PCR. DNA methylation was quantified by bisulfite-pyrosequencing. Fgf21 signaling was studied using western blot.

**Results** Expression of Adipoq, Slc2a1, Slc2a4 and Klb was significantly reduced while Fgf21 expression was 5-fold increased in VAT of HFD mice. Fgfr1 expression remained unchanged. Fgf21 expression correlated with DNA methylation of two CpG sites in the 5'UTR of Fgf21. Fgf21 signaling was not altered.

**Conclusion** Fgf21 expression in VAT might be induced by a gain in Fgf21 DNA methylation during the induction of obesity and insulin resistance. This hypermethylation seems to be prior to the deterioration of Fgf21 signaling that frequently occurs in obesity.

**Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt

**Literatur** Cierznia A. et al., International Journal of Obesity, 2021: DNA methylation in adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissue influences insulin-signaling gene expression in obese individuals  
Fisher M. et al., American Diabetes Association, 2010: Obesity Is a Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)-Resistant State  
Murray S. A. et al., Nature Research, 2020: Whole transcriptome analysis and validation of metabolic pathways in subcutaneous adipose tissues during FGF21-induced weight loss in non-human primates

## Die Hemmung der Proteinbiosynthese in Beta-Zellen beeinflusst die mitochondriale Aktivität gleichsinnig mit der Insulinsekretion

**Autoren** [Alshafei M](#), [Morsi M](#), [Schulze T](#), [Rustenbeck I](#)

**Institut** Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Braunschweig, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727369](#)

**Hintergrund und Ziel** Die Glucose-induzierte Insulinsekretion ist von einer Steigerung der Insulinbiosynthese begleitet. Da die Proteinbiosynthese vom Export mitochondrialer Metabolite abhängt, sollte die Bedeutung der Proteinbiosynthese für die Stimulus-Sekretionskopplung untersucht werden. Als pharmakologisches Werkzeug wurde Cycloheximid (CHX) verwendet, da bekannt ist, dass in beta-Zellen das Einwirken von 10 µM CHX für 60 min die Proteinbiosynthese zu über 90 % hemmt.

**Methode** Kollagenase-isolierte NMRI-Mausinseln wurden entweder für 24h in RPMI-Medium (5 mM Glucose, 10 % FCS) kultiviert oder direkt in die Versuche eingesetzt. Die Insulinsekretion wurde mittels Perfusion und ELISA des fraktionierten Eluats gemessen. Die mitochondriale Aktivität wurde durch mikrofluorimetrische Messung der NAD(P)H- und FAD-Autofluoreszenz charakterisiert, das mitochondriale Membranpotential durch die Fluoreszenz von TMRE. Das Versuchsprotokoll bestand in der Erhöhung der Glucose-konzentration auf 25 mM nach einer vorherigen Umströmung mit 5 mM in Gegenwart oder Abwesenheit von 10 µM CHX.

**Ergebnisse** Bei frisch isolierten Inseln bewirkte CHX eine deutliche Reduktion der Glucose-induzierten Insulinsekretion in beiden Phasen. Mit kultivierten Inseln hemmte CHX die dort stärker ausgeprägte erste Phase, bewirkte dann aber eine zunehmende Erhöhung der zweiten Phase. Die prästimulatorische Sekretion war nicht beeinflusst. Bei frisch isolierten Inseln war durch CHX eine deutliche Verminderung des Glucose-induzierten NAD(P)H-Anstiegs und des FAD-Abfalls zu erkennen, bei kultivierten Inseln dagegen nicht. Die TMRE-Fluoreszenz lag in frisch isolierten Inseln durchgehend höher, in beiden Präparationen verminderte CHX den Glucose-induzierten Anstieg.

**Schlussfolgerung** Die Hemmung der Proteinbiosynthese auf Ebene der Translation hat eine hemmende Rückwirkung auf die mitochondriale Aktivität, die mit der Hemmung der Insulinsekretion korreliert.

**Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt.

## RAGE-NFκB signalling axis drives the type 2 Diabetes mellitus induced aberrant activation of monocytes through the upregulation of SHP-2 tyrosine phosphatase expression

**Autoren** [Dorenkamp M](#)<sup>1</sup>, [Nasiry M](#)<sup>2</sup>, [Koch S](#)<sup>2</sup>, [Reinecke H](#)<sup>1</sup>, [Godfrey R](#)<sup>2</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kardiologie I, Molekulare Kardiologie, Münster, Germany; 2 Universitätsklinikum Münster, Molekulare Kardiologie, Münster, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727370](#)

**Purpose** Type 2 Diabetes mellitus (T2DM)-induced aberrant activation of monocytes is an important pathomechanism leading to impaired arteriogenesis and enhanced atherosclerosis, thereby, promoting CAD and PAD. Tyrosine phosphatase SHP-2 was found to be upregulated in T2DM-monocytes. This study aimed to identify the pathways regulating SHP-2 expression in T2DM-monocytes.

**Results** Significantly enhanced SHP-2-expression was detected in monocytes incubated with Methylglyoxal (MG, glucose metabolite) or advanced-glycation-end-product-bovine-serum (AGE-BSA). Co-incubation of these molecules with NFκB inhibitor blocked SHP-2 upregulation. Pharmacological inhibition of Receptor-for-AGEs (RAGE) reversed the MG- or AGE-BSA-induced SHP-2 expression and activity in monocytes. RAGE expression on monocytes was enhanced after incubation with MG or AGE-BSA. Additionally, we also detected elevated RAGE and SHP-2 mRNA levels in T2DM-monocytes. Furthermore, MG and AGE-

BSA provoked the enhanced migration of monocytes, which was reversed by the application of SHP-2- or RAGE inhibitor, respectively. Monocytes isolated from T2DM-patients revealed a comparable pro-migratory phenotype, which was completely restored after the pharmacological inhibition of SHP-2.

**Conclusions** This study identified the upstream signalling mediators that contribute to SHP-2-dependent monocyte activation in T2DM-conditions. Glucose metabolite (MG) or RAGE ligand (AGE-BSA) alone were sufficient to induce a pro-migratory phenotype in monocytes by upregulating SHP-2. Moreover, we identified that RAGE-NFκB-signalling-axis drives SHP-2 upregulation when augmented accumulation of glucose metabolites occur. These findings reveal a basis for potential new therapeutic approaches to prevent accelerated CAD and PAD in diabetic patients since independent pharmacological inhibition of every step in the RAGE-NFκB-SHP-2 axis was sufficient to reset the aberrant monocyte activation.

**Interessenkonflikt** Kein Interessenkonflikt.

## Influence of NMDA receptor activation and subtype-specific modulation on mouse pancreatic islets

**Autoren** [Gresch A](#)<sup>1</sup>, [Wiggers R](#)<sup>1</sup>, [De Luca V](#)<sup>1</sup>, [Wünsch B](#)<sup>2</sup>, [Düfer M](#)<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universität Münster, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Pharmakologie, Münster, Germany; 2 Institut für pharmazeutische und medizinische Chemie, Pharmazeutische und medizinische Chemie, Münster, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727371](#)

**Question** The NMDA receptor (NMDAR) is being discussed as a possible target for antidiabetic drugs. Our study aims to elucidate how these ion channels affect membrane potential and calcium oscillations of pancreatic islets. In addition, we examined the potential of GluN2B subtype-specific inhibition of NMDARs to increase insulin release and to maintain cell viability.

**Methods** Islets or β-cells were isolated from C57Bl6/N mice. Electrical activity was measured with microelectrode arrays. Insulin release was determined by radioimmunoassay. [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> was analysed by fluorescence microscopy and apoptosis by TUNEL staining.

**Results** Glucose-stimulated insulin secretion and the electrical activity of islets did not change when NMDA / glycine (500 / 10 µM) were added acutely. When islets were pre-incubated with NMDA / glycine for 24 h, the insulin release evoked by a 15-mM glucose stimulus was significantly decreased (3.17±0.97 vs. 2.1±0.9 ng insulin / (islet\*h), n=7, p=0.0008). By contrast, electrical activity and mean [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> of islets measured under the same conditions were unaffected. Single β-cells treated with NMDA / glycine for 18 h revealed a significant increase in cell death (1.4±0.3 vs. 6±2 %, n=8, p=0.0002). Co-incubation with WMS-1410 (1 µM), a GluN2B-subunit specific NMDAR inhibitor, reduced the rate of apoptosis to 3±1 % (n=8, p=0.0004 vs. NMDA / glycine). Additionally, WMS-1410 also reversed the detrimental effect of NMDA / glycine on insulin secretion.

**Conclusion** Sustained activation of NMDARs elevates cell death, thereby harming insulin secretion. The pathway seems not to involve impairment of membrane potential oscillations. Targeting the GluN2B subunit is protective and may prevent β-cell death under pathophysiological circumstances like diabetes mellitus.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenskonflikte.

## Glucolipotoxizität – Was ist der Haupteinflussfaktor in humanen EndoC-βH1 Betazellen?

**Autoren** [von Hanstein A-S](#)<sup>1</sup>, [Lenzen S](#)<sup>2</sup>, [Plötz T](#)<sup>2</sup>

**Institut** 1 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Experimentelle Diabetologie, Hannover, Germany; 2 Medizinische Hochschule Hannover, Klinische Biochemie, Hannover, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727372](#)

**Fragestellung** Bei der Entwicklung des Typ-2-Diabetes mellitus wird der Ernährungsweise eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Dabei wird in der Literatur



kontrovers diskutiert, inwiefern im Zusammenspiel der Glucolipotoxizität entweder den freien Fettsäuren (FFS) oder erhöhten Glucose-Konzentrationen eine gesteigerte Bedeutung für die Betazell-Dysfunktion zukommt. Daher wurden die Effekte von FFS unterschiedlicher Kettenlänge und Sättigungsgrades in Kombination mit verschiedenen Glucose-Konzentration auf humane EndoC- $\beta$ H1 Betazellen untersucht.

**Methoden** EndoC- $\beta$ H1 Betazellen wurden mit Kombinationen aus jeweils langkettigen (C16, C18) oder sehr langkettigen (C19, C20) gesättigten sowie einfach ungesättigten FFS und niedriger, mittlerer oder hoher Glucose-Konzentration (5,5 mM, 11 mM, 25 mM) behandelt. Anschließend wurden ATP-Gehalt und Caspase-3-Aktivität zur Bestimmung der Toxizität sowie ER-Stress und Cardiolipin-Peroxidation gemessen.

**Ergebnisse** Erhöhte Glucose-Konzentrationen führten in EndoC- $\beta$ H1 Betazellen zu einer Steigerung der Toxizität sehr langkettiger gesättigter FFS ( $\geq$ C19). Andererseits waren keine zusätzlichen toxischen Effekte durch einfach ungesättigten FFS in Kombination mit erhöhter Glucose sowie Einflüsse durch ausschließlich erhöhte Glucose-Konzentration zu beobachten.

Während der durch sehr langkettige gesättigte FFS ausgelöste ER-Stress durch hohe Glucose-Konzentration weiter verstärkt wurde, blieb die fehlende Induktion von ER-Stress im Fall der langkettigen gesättigten sowie einfach ungesättigten FFS trotz erhöhter Glucose-Konzentrationen unbeeinträchtigt. Ein analoger, wenn auch schwächer ausgeprägter Effekt wurde ebenso bei der Untersuchung der Cardiolipin-Peroxidation deutlich. Auch hier war eine Wirkverstärkung durch Glucose ausschließlich bei sehr langkettigen gesättigten FFS detektierbar.

**Schlussfolgerung** Mit Blick auf die Glucolipotoxizität weisen unsere Ergebnisse der Lipotoxizität die dominierende Rolle in humanen EndoC- $\beta$ H1 Betazellen zu. Eine Toxizitätssteigerung durch erhöhte Glucose-Konzentrationen tritt nur dann auf, wenn bereits durch gesättigte FFS eine starke Toxizität vorliegt.

**Interessenkonflikt** Kein Interessenskonflikt

## Effects of time-restricted eating in form of 16:8 diet on glucose metabolism in overweight women: a pilot cross-over trial

**Autoren** Schuppelius B<sup>1</sup>, Steckhan N<sup>2</sup>, Mai K<sup>3</sup>, Kramer A<sup>4</sup>, Pfeiffer AFH<sup>5</sup>, Michalsen A<sup>6</sup>, Pivovarova-Ramich O<sup>1</sup>

**Institut** 1 German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Research Group Molecular Nutritional Medicine, Department of Molecular Toxicology, Nuthetal, Germany; 2 Hasso Plattner Institute, Department of Digital Health - Connected Healthcare, Potsdam, Germany; 3 Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Endocrinology and Metabolism, Berlin, Germany; 4 Charité Universitätsmedizin Berlin, Laboratory of Chronobiology, Institute for Medical Immunology, Berlin, Germany; 5 Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany; 6 Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Internal and Integrative Medicine, Immanuel Hospital Berlin, Berlin, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727373

**Aims** Evidences suggest that meal time-based strategies can be employed to prevent obesity, diabetes and associated diseases. The aim of this pilot project was to investigate whether early or late time-restricted eating (eTRE, lTRE) improves glucose metabolism in overweight subjects.

**Methods** In an ongoing cross-over trial, 10 overweight non-diabetic women (age 61.8 $\pm$ 1.3 y; BMI 30.9 $\pm$ 0.9 kg/m<sup>2</sup>, n=6 with impaired glucose tolerance) consumed two 2-week diets (1) eTRE (eating time between 8 a.m. and 4 p.m.) versus (2) lTRE (eating time between 1 p.m. and 9 p.m.). Subjects were asked to consume their usual food quality and quantity. Glycemic control was assessed by an oral glucose tolerance test (OGTT) and by a continuous glucose monitoring (CGM) during the run-in and each intervention phase.

**Results** During both TRE phases, study subjects showed a high timely compliance and minimal weight loss (eTRE: -1.7%, lTRE: -0.7%) upon unchanged

dietary composition and ~150 kcal of calorie deficit. Fasting glucose, glucose iAUC0-120 in OGTT and daily mean glucose in CGM were not changed after both interventions. However, eTRE induced a decrease of fasting and 30 min insulin levels and marked improvements of HOMA-IR and Matsuda index, whereas no effects of lTRE were observed. eTRE also showed a tendency to improve the mean of daily glucose differences (MODD) in CGM.

**Conclusion** Upon minimal calorie restriction, eTRE improves insulin sensitivity in subjects with high diabetes risk after a short-term intervention, whereas lTRE has no impact on glycemic traits. Further investigations in a larger cohort are needed.

**Interessenkonflikt** no

## Untersuchungen zum Einfluss des ER-Oxidoreductin-1 $\alpha$ auf die Toxizität freier Fettsäuren in insulinproduzierenden INS-1E Zellen

**Autoren** Mehmeti I, Lortz S

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

DOI 10.1055/s-0041-1727374

**Fragestellung** Chronisch erhöhte Konzentrationen gesättigter freier Fettsäuren (FFA) tragen entscheidend zur Beta-Zelldysfunktion und -apoptose bei. Als möglicher Mechanismus der Lipotoxizität wird eine vermehrte Bildung von Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) angesehen. Insbesondere das bei der Proteinfaltung durch ER-Oxidoreductin-1 (ERO-1) gebildete H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> könnte an der Induktion der FFA-vermittelten  $\beta$ -Zellschädigung beteiligt sein. Daher war das Ziel dieser Studie mithilfe der CRISPR/Cas9-Technologie ERO1 $\alpha$  in insulinproduzierenden INS-1E-Zellen auszuschalten und seine Relevanz für die Lipotoxizität zu untersuchen.

**Methodik** Generierung einer ERO-1 $\alpha$ -knock-out INS-1E-Zelllinie (INS-1EERO-1 $\alpha$ -KO) mittels CRISPR/Cas9-Technologie. Zellvitalität, Apoptose sowie die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) wurden nach 24-stündiger Inkubation mit Palmitinsäure im MTT-, FACS-basierten-Assay und Dichlorodihydrofluorescein ermittelt. Insulinsekretion und Insulingehalt wurden mittels RIA quantifiziert.

**Ergebnisse** Der knock-out von ERO-1 $\alpha$  in INS-1E Zellen konnte mittels eines spezifischen Antikörpers gegen ERO-1 $\alpha$  nachgewiesen werden. INS-1EERO-1 $\alpha$ -KO Zellen zeigten keinen negativen Einfluss auf die Glucose-stimulierte (3, 10 und 30 mM Glucose) Insulinsekretion und Insulinbildung. Eine 24stündige Palmitinsäureexposition (0,5, 1,0 und 1,5 mM) führte in Kontrollzellen zu einer signifikanten Abnahme der Zellvitalität, während die INS-1EERO-1 $\alpha$ -KO Zellen eine deutlich höhere Restvitalität aufwiesen. Des Weiteren konnte in INS-1EERO-1 $\alpha$ -KO Zellen unter dem Einfluss von Palmitinsäure eine deutlich niedrigere ROS-Konzentration detektiert werden.

**Schlussfolgerungen** Der erzielte Schutz gegenüber Palmitinsäure-vermittelte Toxizität durch ERO-1 $\alpha$  knock-down deutet darauf hin, dass das im ER-Lumen durch ERO-1 $\alpha$  gebildete H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wesentlich an der Induktion des oxidativen ER-Stresses und des nachfolgenden  $\beta$ -Zellunterganges beteiligt ist. Somit könnte durch ein gezieltes Ausschalten von ERO-1 $\alpha$  die Resistenz der Betazellen gegenüber der Lipotoxizität erhöht werden, ohne die Insulinbildung zu beeinträchtigen.

**Interessenkonflikt** Es liegt kein Interessenkonflikt vor

## Reaktionen von Dicarbonylverbindungen während der simulierten Verdauung

**Autoren** Manig F<sup>1</sup>, Treibmann S<sup>2</sup>, Fromm C<sup>2</sup>, Pätzold S<sup>2</sup>, Hellwig M<sup>3</sup>, Henle T<sup>2</sup>

**Institut** 1 TU Dresden, Professur für Lebensmittelchemie, Dresden, Germany; 2 Technische Universität Dresden, Professur für

Lebensmittelchemie, Dresden, Germany; 3 Technische Universität Braunschweig, Professur für Lebensmittelchemie, Braunschweig, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727375



**Fragestellung** Diabetische Komplikationen werden mit Glykierungsreaktionen (Maillard-Reaktionen), d. h. der Reaktion von reduzierenden Kohlenhydraten und Dicarbonylverbindungen (mit körpereigenen Proteinen, in Verbindung gebracht. Endogen können entsprechende Reaktionen vermehrt während einer Hyperglykämie ablaufen. Eine Bildung von Glykierungsprodukten findet ebenso in Lebensmitteln während der Prozessierung statt. Glykierungsprodukte können mit Gewebsschädigungen assoziiert sein und zur Verschlechterung eines Diabetes mellitus Typ 2 oder Urämie beitragen. Die Struktur-Wirkungsbeziehungen sind bisher nicht eindeutig geklärt. Ziel der vorgestellten Studie war es, mit Hilfe von simulierten Verdauungsexperimenten die Verhältnisse im Gastrointestinaltrakt zu repräsentieren und die Biotransformation der Dicarbonylverbindung Methylglyoxal (MGO) in Anwesenheit von Aminosäuren unter Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) zu untersuchen. Aufgrund der höheren quantitativen Bedeutung wurde 3-Desoxyglucoson (3-DG) in die Versuche eingebunden.

**Methodik** Nach vorangegangener simulierter Verdauung wurden MGO und 3-DG mittels HPLC-UV quantifiziert. Reaktionsprodukte wurden mittels LC-MS/MS quantifiziert. Spezifische Analyten und Isotopologe wurden synthetisiert und zur Kalibrierung bzw. als interne Standards verwendet.

**Ergebnisse** In Abhängigkeit der Verdauungsstufe kann eine Konzentrationsabnahme der Dicarbonylverbindungen MGO und 3-DG beobachtet werden. Gleichzeitig kommt es zur Bildung spezifischer AGEs. Die Reaktivität von Lysin ist im Vergleich zu Arginin als geringer einzustufen. Bei Einsatz von Kreatin wurde die Bildung des Kreatin-AGEs MG-HCr beobachtet, sodass Kreatin auch während simulierter Verdauung eine Scavengerfunktion besitzt.

**Schlussfolgerungen** Während (simulierter) Verdauung reagieren Dicarbonylverbindungen mit Aminosäuren mutmaßlich zu Glykierungsprodukten, wodurch Dicarbonylverbindungen abgefangen werden und Gewebsreaktionen verringert werden.

**Interessenkonflikt** Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

## CRISPR-Cas9 mediated mutation in a hamster beta cell line reveals a role of dual leucine zipper kinase (DLK, MAP3K12) for beta cell identity and function

**Autoren** Köster K-A, Oetjen E

**Institut** Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Hamburg, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727376

**Question** A decrease in beta cell mass and function contributes to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). We have recently shown that the activity and subcellular localization of DLK interferes with both. Thus, we studied whether the catalytical activity of DLK interferes with beta cell identity.

**Methods** CRISPR-Cas9 mediated gene editing by homology directed repair was performed with a plasmid approach containing the sequence for sgRNA, Cas9 and GFP delivered by nucleofection. Single clones were selected and isolated by Fluorescence-activated cell sorting (FACS). Cells containing the desired modification were identified by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) and verified by sequencing. Characterization of the generated cell line HIT-DLK-K185A was performed by Western Blot, qPCR, luciferase reporter gene assays and ELISA

**Results** In HIT cells, the ATP binding site of DLK was successfully genome edited without generating any obvious off-target mutations creating the HIT-DLK-K185A cell line. In the genome edited cell line, DLK protein and mRNA levels were reduced compared to HIT wild-type cells. In both cell lines, stimulated CRE-dependent gene transcription showed no difference. However, mRNA levels of selected beta-cell genes like INS, MAFA and PDX1 were reduced in the modified cell line. In line, insulin secretion was drastically decreased in HIT-DLK-K185A compared to wild-type cells.

**Conclusion** CRISPR-based gene editing is feasible in HIT-T15 cells, rendering them a useful tool for genetic in vitro diabetes research. Moreover, our data

suggest that DLK activity contributes to maintenance of beta cell identity and function in HIT-T15.

**Interessenkonflikt** Conflicts of interest: none

## 04. Grundlagenforschung Adipositas/ Metabolisches Syndrom

### Die Fettleber der Berliner Fettmaus assoziiert mit einem Locus auf Chromosom 8

**Autoren** Hesse D, Delpero M, Freiberg A, Dresen S, Arends D, Brockmann G  
**Institut** Humboldt Universität zu Berlin, Züchtungsbiologie und molekulare Genetik, Berlin, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727377

**Hintergrund und Fragestellung** Die Berliner Fettmaus Inzuchtlinie (BFMI) ist ein genetisches Modell für Adipositas. Die ursächliche Region für den adipösen Phänotyp wurde auf Chromosom 3 identifiziert. Darüber hinaus weisen die BFMI-Mäuse weitere Charakteristika des metabolischen Syndroms, wie z. B. eine Fettleber, auf.

**Methodik** Um zu überprüfen, ob der Locus auf Chromosom 3 ebenfalls ursächlich für die Entwicklung einer Fettleber in den BFMI ist, wurde eine fortgeschrittene Kreuzungspopulation aus BFMI861-S1 und B6N generiert (AIL 861-S1 x B6N). Für eine QTL-Analyse wurden die Tiere phänotypisiert und genomweit mittels MiniMUGA SNP-Chips genotypisiert. Kandidatengene in den identifizierten Regionen wurden mittels Ensemble Variant Effect Predictors (VEP) und Literaturrecherche priorisiert.

**Ergebnisse** Wie erwartet assoziiert die Region auf Chromosom 3 signifikant mit dem Körpergewicht der AIL-Tiere (LOD 8,8). Darüber wurde eine signifikante Assoziation (LOD 5,9) für Lebertriglyceride in einem Bereich auf Chromosom 8 gefunden. Dieser Bereich enthält 179 annotierte Gene. Nach Priorisierung der Gene unter Verwendung des VEP und einer Literaturrecherche wurden 12 Gene als putative Kandidatengene identifiziert. Darunter ist ein Cluster von sieben Carboxylesterasen (Ces1a-h), welche die Lipolyse neutraler Fettsäuren katalysieren.

**Schlussfolgerung** Unabhängig vom Adipositaslocus auf Chromosom 3 ist in der Berliner Fettmaus mindestens noch eine weitere Region auf Chromosom 8 für die Ausprägung einer Fettleber verantwortlich.

**Interessenkonflikt** keine

### Investigation of an 11 bp deletion in the Bbs7 promoter on the transcription and its impact on Berlin fat mouse obese phenotype

**Autoren** Mohebian K<sup>1</sup>, Hesse D<sup>2</sup>, Arends D<sup>2</sup>, Brockmann G<sup>2</sup>

**Institut** 1 Albrecht Daniel Thaer-Institut for Breeding Biology and Molecular Genetics, Humboldt University of Berlin Faculty of Life Sciences, Berlin, Germany; 2 Humboldt-Universität zu Berlin, Züchtungsbiologie und molekulare Tierzüchtung, Berlin, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727378

**Background and Aims** Berlin Fat Mouse Inbred (BFMI) line has higher body fat mass compared to C57BL/6N mice. Mapping, using an advanced intercross line, revealed the Bardet Biedl syndrome 7 (Bbs7) gene as the most likely candidate gene for the obese phenotype in the BFMI line which is also associated with a reduced expression of Bbs7 in brain, adipose tissue and liver. Sequence comparisons between BFMI and C57BL/6N showed an 11 bp deletion in the Bbs7 promoter of the BFMI line. We studied the effect of this deletion on the regulation of transcription.

**Material and methods** Different lengths of BFMI and C57BL/6N Bbs7 promoter sequence were cloned into dual-luciferase reporter constructs and transfected into HEK cells. The transcription rates of Bbs7 promoter constructs were

assessed by comparing the luciferase ratios 48–72 hours post transfection.

**Results** Several BFMI vector showed a reduced transcription ratio when compared to the C57BL/6N vector. However, this was not observed in the vectors containing exclusively the 11 bp deletion, but in vectors which included a part of the 5'UTR. Two SNPs were identified in this 5'UTR region. After testing each of the SNPs separately, only one of the SNPs caused a significant reduction in transcription.

**Conclusion** The results show that a single SNP in the Bbs7 5'UTR region leads to a reduced expression of the dual-luciferase construct in HEK cells and could thereby contribute to the reduced expression of Bbs7 in BFMI mice.

**Interessenkonflikt** Kein Interessenkonflikt.

## Identification of gut bacteria associated with taste perception in humans

**Autoren** Knappe C<sup>1</sup>, Schlicht K<sup>1</sup>, Rohmann N<sup>1</sup>, Rühlemann M<sup>2</sup>, Schmidt J<sup>1</sup>, Türk K<sup>1</sup>, Settgast U<sup>1</sup>, Gruber B<sup>3</sup>, Demetrowitsch T<sup>3</sup>, Schwarz K<sup>2</sup>, Franke A<sup>2</sup>, Schulte DM<sup>4</sup>, Schreiber S<sup>5</sup>, Laudes M<sup>4</sup>

**Institut** 1 University Hospital of Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Department of Internal Medicine 1, Division of Endocrinology, Diabetology and Clinical Nutrition, Kiel, Germany; 2 Christian-Albrechts-University of Kiel, Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel, Germany; 3 Christian-Albrechts-University of Kiel, Institute of Human Nutrition and Food Science, Department of Food Technology, Kiel, Germany; 4 Christian-Albrechts-University of Kiel, Department of Internal Medicine 1, Division of Endocrinology, Diabetology and Clinical Nutrition, Kiel, Germany; 5 Christian-Albrechts-University of Kiel, Department of Internal Medicine 1 and Institute of Clinical Molecular Biology (IKMB), Kiel, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727379

**Introduction** The microbial composition of the human gut is complex and dynamic. It is shaped by genetic factors of the host and environmental factors like nutrition. Intestinal bacteria can influence taste perception and thus alter their host's nutritional behavior. The aim of the study was to associate gut bacteria to the proband's individual taste perception.

**Probands / Methods** The taste perception study, in which 1789 subjects participated, included bitter and salty tasting drinking solutions. Analysis of the gut microbiome was conducted using 16S rDNA sequencing. Statistical analysis was carried out with R. The confounder BMI, age, gender and smoking were considered.

**Results** 182 OTUs of the core measurable microbiome were analysed in hurdle models, revealing 2 OTUs in bitter (both *Veillonella* sp.) and 5 OTUs in the salty taste tests (twice *Veillonella* sp., *Roseburia* sp. and twice *Clostridium*\_cluster XIVa) all being positively associated with taste sensitivity (except one *Veillonella* sp.). Co-occurrence analysis of those identified candidates with all other gut bacteria showed for both *Veillonella* sp. and *Roseburia* sp. mainly positive (67–68%, 97%), and for both *Clostridium*\_cluster XIVa mainly negative (87%) pairwise presences or absences, respectively.

**Conclusions** Here we show that *Veillonella* sp., *Roseburia* sp. and *Clostridium* cluster XIVa are associated with a taste-sensitive phenotype for bitter and salty and that those bacteria co-occur/potentially conflict with other members of the intestinal community. The question of the direction in which the association with taste perception is heading, or whether it is of a bi-directional nature could be addressed in future studies.

**Interessenkonflikt** No conflict of interest

## Role of Nicotinuric acid in metabolic inflammation and type 2 diabetes

**Autoren** Brandes J<sup>1</sup>, Demetrowitsch T<sup>2</sup>, Suhrkamp I<sup>3</sup>, Pohlschneider D<sup>1</sup>, Schlicht K<sup>1</sup>, Brix F<sup>2</sup>, Jensen-Kroll J<sup>2</sup>, Hartmann K<sup>1</sup>, Türk K<sup>1</sup>, Schreiber S<sup>1</sup>, Mrowietz U<sup>3</sup>, Schwarz K<sup>2</sup>, Laudes M<sup>1</sup>

**Institut** 1 Department of Medicine 1, University of Kiel, Germany, Division of Endocrinology, Diabetes and Clinical Nutrition, Kiel, Germany; 2 Institute of Human Nutrition and Food Science, University of Kiel, Germany, Division of

food technology, Kiel, Germany; 3 Department of Dermatology, University Medical Centre Schleswig Holstein, Campus Kiel, Germany, Centre of inflammatory skin diseases, Kiel, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727380

**Introduction** Aromatic amino acids, especially tryptophan (Trp), are reported to be important biomarkers to identify human subjects at high risk for type 2 diabetes (T2D). Moreover, some metabolites of the Niacin-pathway, like nicotinuric acid (NUA), exhibit pro-inflammatory capacity by promoting polarization of M2 in M1-macrophages. The aim of the study was to use non-targeted metabolomics analyses to further characterize the Trp / niacin- metabolism in metabolic inflammation.

**Patients and methods** A sub-cohort of 600 male and female subjects (age 23–89) from the Food-Chain-Plus cohort (FoCUS) was selected. The subjects were stratified in 200 healthy, 200 prediabetes (defined by impaired fasting glucose = IFG) and 200 patients of T2D. Trp - and niacin metabolites were measured by FT-ICR-MS. The data evaluation was conducted with MetaboScape 4.0 (Bruker, Germany) and statistically analyzed by SPSS-Software (IMB, Germany).

**Results** Trp- metabolites kynurenine, anthranilic acid and Trp itself were found in sub-cohort samples. In addition, 18 further compounds of niacin metabolism, like NUA, were identified. Investigation showed a significant difference in intensity between the groups, which was particularly notable in NUA. While groups of IFG and T2D did not show significant differences in intensity among each other, they both exhibited significant higher intensities of NUA compared to controls ( $p < 0,001$  for both).

**Conclusion** This investigation indicates that NUA might be linked to metabolic inflammation. Remarkable intensity differences of NUA between healthy subjects and persons with IFG or T2D suggest that increasing intensity of this metabolite provides a shift from M2 to M1-macrophages and therefore reinforces low-grade inflammation.

**Interessenkonflikt** no conflict of interest

## QTL mapping in an advance intercross line of the Berlin Fat Mouse identifies candidate genes for the metabolic syndrome

**Autoren** Delpero M, Arends D, Hesse D, Brockmann G  
**Institut** Humboldt Universität zu Berlin, Albrecht Daniel Thaeer - Institut für Agrar- und Gartenbauwissenschaften, Berlin, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727381

**Background and aim** The Berlin Fat Mouse Inbred line (BFMI) is a model for obesity and related pathologies such as insulin resistance and fatty liver. The aim of this study was to identify genetic variants associated with traits of the metabolic syndrome using two sub-strains of the BFMI (BFMI861-S1 and BFMI861-S2). These lines are genetically close related but differ in several phenotypes (e. g. insulin resistance and body weight).

**Methods** An advanced intercross line (AIL) was generated from the cross BFMI861-S1 x BFMI861-S2. In generation 10, 397 male mice were extensively phenotyped over 25 weeks. To perform QTL-analysis, selective genotyping of 200 mice was performed using the GigaMUGA SNP chip. For candidate prioritization, ranking was performed using whole genome sequencing data and gene expression data of the parental lines.

**Results** Overlapping QTLs were detected on chromosome 3 (93,516,258–101,097,858) for gonadal adipose tissue weight and final blood glucose, and on chromosome 17 (7,725,897–26,054,796) for gonadal adipose tissue weight, liver weight, and final blood glucose. Additional QTLs are located on chromosome 7 (16,692,359–17,022,025) for liver triglycerides and on chromosome 16 (3,892,297–21,355,904) for final body weight. The highest ranked candidate genes are *Hsd3b2*, *Fmo5* and *Notch2* (chr 3); *Ptgir* and *Pnmal1* (chr 7); *Trap1* and *Rrn3* (chr 16); *Fam120b*, *Map3k4*, *Plg*, *Acat2*, and *Ift140* (chr 17) of which several were confirmed by literature.

**Conclusion** The combination of QTL mapping with a detailed prioritization approach allowed us to identify candidate genes that could contribute for the development of the metabolic syndrome.

**Interessenkonflikt** keine Interessenkonflikt

## WISP1 moduliert Adipogenese in MSC-abgeleiteten Adipozyten aus humanem viszeralem Fettgewebe

**Autoren** Scheling V<sup>1</sup>, Lange V<sup>2</sup>, Pfeiffer AFH<sup>3</sup>, Rudovich N<sup>4</sup>, Ouwens DM<sup>5</sup>, Pivovarova-Ramich O<sup>6</sup>

**Institut** 1 Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Arbeitsgruppe Molekulare Ernährungsmedizin, Nuthetal, Germany; 2 Helios Klinikum Berlin-Buch, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany; 3 Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin, Berlin, Germany; 4 Spital Bülach, Abteilung Endokrinologie / Diabetologie, Bülach, Switzerland; 5 Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany; 6 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIFE), Arbeitsgruppe Molekulare Ernährungsmedizin, Nuthetal, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727382

Wir haben kürzlich das extrazelluläre Matrixprotein WISP1 (Wnt1-inducible signaling pathway protein-1) als Adipokin des viszeralen Fettgewebes identifiziert. Mausstudien zeigten, dass WISP1 in Adipogenese involviert ist. In adipösen Probanden ist der WISP1-Serumspiegel erhöht und korreliert positiv mit der Konzentration von Hämoxxygenase-1 (HO-1, kodiert vom Gen HMOX1), einem stressinduzierten und antiinflammatorischen Enzym welches außerdem für die Differenzierung von Stammzellen entscheidend ist. Die Bedeutung von WISP1 für die Differenzierung von humanen Adipozyten und dessen Wechselwirkung mit HO-1 ist unerforscht und wurde deshalb in dieser Studie untersucht.

Mesenchymale Stammzellen (MSC) aus den subkutanen (SAT)- und viszeralen (VAT)-Fettdepots morbid adipöser Probanden (BMI>35 kg/m<sup>2</sup>) wurden ex vivo zu reifen Adipozyten differenziert und permanent mit 100 ng/mL WISP1 im Medium stimuliert. Am Tag 5, 10 und 15 der Differenzierung wurde die mRNA-Expression von adipogenen Markern (ADIPOQ, LPL, PPAR $\gamma$ , FABP4 und GLUT4), sowie WISP1 und HMOX1 mittels Real-Time PCR quantifiziert. Die intrazelluläre Lipidansammlung wurde mittels Oil Red O-Färbung analysiert.

Stimulation mit exogenem WISP1 beeinflusste die Differenzierung von VAT-, aber nicht von SAT-Adipozyten. Durch die Präsenz von WISP1 im Kulturmedium war die mRNA-Expression von ADIPOQ, LPL, GLUT4, HMOX1, und dem WISP1-Gen selbst, erhöht. Im Gegensatz, eine CORM2 (Tricarbonyldichlororuthenium (II)-Dimer)-induzierte HMOX1-Expression hatte kein Einfluss auf die WISP1-Produktion in ausdifferenzierten Adipozyten aus SAT und VAT. Unsere Ergebnisse geben den ersten Hinweis darauf, dass WISP1 bei der viszeralen Adipositas die Adipogenese und seine eigene Expression durch eine positive Rückkopplung verstärken kann, wobei HMOX1 als Gegenspieler in der WISP1-induzierten Fettgewebsentzündung wirken könnte.

**Interessenkonflikt** Die Autoren haben keine potentiellen Interessenskonflikten.

## Hepatic Deletion of Nicotinamide N-Methyltransferase Prevents Body Weight Gain and Improves Insulin Sensitivity in Mice on Standard Diet

**Autoren** Brachs S<sup>1</sup>, Polack J<sup>1</sup>, Brachs M<sup>1</sup>, Elvert R<sup>2</sup>, Bärenz F<sup>2</sup>, Ruf S<sup>2</sup>, Kabiri M<sup>2</sup>, Kann T<sup>3</sup>, Spranger J<sup>1</sup>

**Institut** 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin, Berlin, Germany; 2 Sanofi Deutschland GmbH, Research and Development, Frankfurt, Germany; 3 Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology, Division of Translational Medicine and Pharmacology, Frankfurt, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727383

**Aims** Nicotinamide N-methyltransferase (NNMT) is linked to obesity and related metabolic disease with its highest expression in human liver and murine adipose tissue (AT). We recently published genetically deficient Nnmt knockout (KO) mice reporting sex- and diet-specific differences in their metabolic phenotype. Therefore, we generated conditional Nnmt KO mice to dissect its metabolic role.

**Methods** We extensively characterized conditional AT-specific (ANNMT-/-) and liver-specific Nnmt-deficient (LNNMT-/-) KO mice feeding either standard (STD), high-fat (HFD) or Western diet (WD) and investigated metabolic parameters, weight gain, body composition, energy balance, glucose homeostasis and insulin sensitivity.

**Results** ANNMT-/- mice showed no obvious metabolic discrepancy to wild-type control (WT) on any diet including comparable weight gain, body composition, glucose tolerance and insulin sensitivity although we found a strong reduction of Nnmt and 1-methylnicotinamide (MNAM) concentration in AT without affecting liver. Whereas, LNNMT-/- mice showed almost no Nnmt expression and reduced MNAM in liver while plasma and AT MNAM was unchanged. Weight and fat gain were prevented in LNNMT-/- mice during STD and WD along with decreased plasma insulin and lower liver weights. However, hepatic Nnmt deletion did not affect glucose homeostasis regardless of diet. In hyperinsulinemic-euglycemic clamps, we observed elevated glucose infusion rates and improved glucose uptake in LNNMT-/- albeit only on STD but not on HFD.

**Conclusion** ANNMT-/- revealed no prominent metabolic feature whereas LNNMT-/- showed improved body composition with decreased body weight and fat under STD and WD. However, LNNMT-/- had no benefit on glucose handling while insulin sensitivity was enhanced during STD.

**Interessenkonflikt** Sebastian Brachs and Joachim Spranger received research support in relation to the joint laboratory between Charité-Universitätsmedizin Berlin and Sanofi.

Ralf Elvert, Felix Bärenz, Sven Ruf, Mostafa Kabiri & Aimo Kann were employees of Sanofi during this project.

Maria Brachs is an employee of Treamid Therapeutics GmbH and Myelo Therapeutics GmbH. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

## Investigating the effect of a large deletion in intron 8 of the Bbs7 gene on the Berlin Fat Mouse phenotype

**Autoren** Krause F<sup>1</sup>, Mohebian K<sup>1</sup>, Arends D<sup>1</sup>, Hesse D<sup>1</sup>, Gerhardt B<sup>1</sup>, Leipe E<sup>1</sup>, Kühn R<sup>2</sup>, Brockmann G<sup>1</sup>

**Institut** 1 Humboldt-Universität zu Berlin, Züchtungsbiologie und molekulare Tierzüchtung, Berlin, Germany; 2 Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), iPS Zellbasierte Krankheitsmodellierung, Berlin, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727384

**Background and Aims** The genetic components and mechanisms causing obesity still are poorly understood. Using the Berlin Fat Mouse Inbred (BFMI) line in crossbred experiments, we identified the jObes1 locus on chromosome 3 explaining around 40% of the obese phenotype. Through complementation tests, Bbs7 was identified as the most likely candidate gene in the jObes1 region. Sequencing showed a 1578 bp deletion in intron 8 of Bbs7 which removes a CTCF binding site.

**Material and Methods** To investigate the role of this deletion, we generated B6N mice carrying a deletion similar to BFMI mice using the CRISPR/Cas9 system. In total 6 founders with deletions were obtained. The exact deletion start and end points were determined, and complementation tests were performed. Therefore, mice carrying a CRISPR/Cas9 deletion were crossed with mice carrying BFMI or B6N alleles. Parental BFMI haplotypes were compared to other mouse strains from the Mouse Genome Project database.

**Results** One of the founder families used for complementation tests indicates that the CRISPR/Cas9 deletion, which includes the CTCF binding site, is capable of partially complementing the BFMI deletion. Haplotype analysis

revealed no unique SNP in the Bbs7 gene in Bfmi compared to many other mouse strains.

**Conclusion** Preliminary data suggest a role of the CTCF binding site in the obese phenotype. This is underpinned by the lack of unique SNPs compared to other mouse lines in this region.

**Interessenkonflikt** The authors declare no conflict of interest.

## Effects of liraglutide plus PYY3-36 vs. Roux-en-Y gastric bypass on hypothalamic gene expression

**Autoren** Dischinger U<sup>1</sup>, Hasinger J<sup>1</sup>, Heckel T<sup>2</sup>, Bischler T<sup>2</sup>, Otto C<sup>3</sup>, Hankir M<sup>3</sup>, Seyfried F<sup>3</sup>, Fassnacht M<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Würzburg, Endokrinologie / Diabetologie, Würzburg, Germany; 2 Universität Würzburg, Core Unit Systemmedizin, Würzburg, Germany; 3 Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgie I, Würzburg, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727385

**Background** Central effects of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) are highly suggestive, but still not entirely elucidated. Additionally, it is unclear, if they are cause or consequence of the pronounced weight loss. To further clarify this, we compared the effects of RYGB and a chronic systemic administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and peptide tyrosine tyrosine 3-36 (PYY3-36) on hypothalamic gene expression in a standardized experimental setting.

**Methods** High-fat diet-induced obese male Wistar rats were randomized into six groups: RYGB, sham-operation, liraglutide, PYY3-36, PYY3-36+liraglutide, saline. Animals were kept on a free choice high- and low-fat diet. Food intake, preference and body weight were measured daily for 4 weeks. Open field (OF) and elevated plus maze (EPM) tests were performed. RNA sequencing and qPCR were performed with hypothalamic mRNA.

**Results** RYGB and combined PYY3-36+liraglutide treatment led to a similar and plateaued weight loss and also reduced overall food intake and (less pronounced) high-fat preference compared to controls. The animals showed no signs of abnormal behavior in OF or EPM. RYGB led to a vast amount of upregulated genes and pathways in the hypothalamus, particularly the leptin receptor and its mediating pathways PI3K-Akt and JAK-STAT. By contrast, no relevant changes could be detected in PYY3-36+liraglutide, liraglutide and PYY treated animals.

**Conclusions** While RYGB leads to pronounced hypothalamic changes, this is not the case for PYY3-36+liraglutide treated animals with a similar body weight course. This underlines the potential of RYGB as a "neurosurgical" intervention and might be the cause of the durability of its effectivity.

**Interessenkonflikt** Keine

## Role of microbial Agmatine in metabolic inflammation in humans

**Autoren** Henneke L<sup>1</sup>, Schlicht K<sup>1</sup>, Demetrowitsch T<sup>2</sup>, Ubbelohde E<sup>1</sup>, Bruns T<sup>1</sup>, Hartmann K<sup>1</sup>, Schwarz K<sup>2</sup>, Laudes M<sup>1</sup>

**Institut** 1 UKSH Kiel, University of Kiel, Germany, Schleswig-Holstein Exzellenz Lehrstuhl für Innere Medizin Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährungsmedizin, Kiel, Germany; 2 Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, University of Kiel, Germany, Abteilung Lebensmitteltechnologie, Kiel, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727386

**Background** Recently, it was suggested that microbially produced agmatine mediates the advantageous effects of metformin on metabolism and lifespan. Additionally, our data of 1.258 human showed that agmatine production was significantly elevated in metformin-treated T2D patients compared to untreated T2D patients.

**Methods** Firstly, we determined agmatine through semi-targeted metabolomics (FT-ICR-MS) and secondly, we statistically modelled either positive counts or absence / presence of agmatine regarding metabolic and inflammatory parameters in 1.704 subjects of the FoCUS cohort (two-part Hurdle model). Further,

we aim to investigate agmatine in relation to human cell lines such as THP-1, Hep-G2, CaCo2 and 3T3-L1.

**Results** Thus far, modelling positive counts of agmatine showed an increased level of agmatine in subjects with elevated Body Mass Index ( $P = 3.33e-4$ ), elevated waist ( $P = 2.15e-4$ ) and elevated C-reactive protein ( $P = 3.56e-2$ ) (linear model). Women with a BMI greater  $25 \text{ kg/m}^2$  had an increased level of agmatine compared to a BMI lower  $25 \text{ kg/m}^2$  ( $P = 8.47e-5$ ). In cell culture we found in macrophages added up to 1 mM of agmatine for 24 h, that cells remained viable up to 92%. Concentrations from 5 mM decreased viability to 52%. NF- $\kappa$ B expression was decreased in macrophages added 1 mM of agmatine compared to PBS-controls (0,5 h, 2 h incubation) (n.s.).

**Conclusion** Our results so far suggest anti-inflammatory effects of agmatine and a positive association with obesity. It indicates that the gut microbiome tries to counteract human metabolic inflammation by producing anti-inflammatory metabolites from beneficial gut bacteria suggesting a symbiotic host-microbe interchange.

**Interessenkonflikt** L. Henneke: Finanzielle Interessen: Gehaltsempfänger: SH-Exzellenz-Lehrstuhl (SH: Schleswig-Holstein) für Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährungsmedizin. Nichtfinanzielle Interessen: Wissenschaftliche Mitarbeiterin, UKSH (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein [Campus Kiel]), Klinik für Innere Medizin I & SH-Exzellenz-Lehrstuhl für Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährungsmedizin. K. Schlicht: Wissenschaftliche Mitarbeiterin, UKSH (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein [Campus Kiel]), Klinik für Innere Medizin I & SH-Exzellenz-Lehrstuhl für Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährungsmedizin.

M. Laudes: Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung), DFG-Projekte (DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft). – Referentenhonorare: Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sanofi. – Berater: Lilly, AstraZeneca, Novo Nordisk. Nichtfinanzielle Interessen: W3 Professor und Lehrstuhlinhaber, Leiter des Bereichs Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährungsmedizin, Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel | Mitgliedschaften: DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft), DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin), DAG (Deutsche Adipositas-Gesellschaft).

**Literatur** Pryor R, Norvaisas P, Marinos G, Best L, Thingholm LB, Quintaneiro LM De Haes W, Esser D, Waschina S, Lujan C, Smith RL, Scott TA, Martinez-Martinez D, Woodward O, Bryson K, Laudes M, Lieb W, Houtkooper RH, Franke A, Temmerman L, Bjedov I, Cochemé HM, Kaleta C, Cabreiro F. Host-Microbe-Drug-Nutrient Screen Identifies Bacterial Effectors of Metformin Therapy. *Cell*. 2019 Sep 5;178(6):1299–1312.e29. doi: 10.1016/j.cell.2019.08.003. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474368; PMCID: PMC6736778.

## Geschlechtsspezifische Insulinwirkung im Gehirn beeinflusst die neuronale Verarbeitung von Essensreizen

**Autoren** Wagner L<sup>1</sup>, Veit R<sup>1</sup>, Preissl H<sup>1</sup>, Fritsche A<sup>2</sup>, Birkenfeld AL<sup>2</sup>, Heni M<sup>2</sup>, Kullmann S<sup>1</sup>

**Institut** 1 Helmholtz Zentrum München an der Universität Tübingen, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM), Tübingen, Germany; 2 Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin IV (Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie), Tübingen, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727387

Die Insulinwirkung im Gehirn spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Essverhaltens. Sie moduliert außerdem den Glukosestoffwechsel und die periphere Insulinsensitivität. Inwiefern Geschlecht und Übergewicht die insulininduzierte neuronale Verarbeitung von Essensreizen beeinflusst, ist jedoch unklar.

Bei 60 Probanden (30 Frauen; Body-Mass-Index (BMI) 18–32  $\text{kg/m}^2$ ; Alter 21–69 Jahre) wurde die Insulinwirkung im Gehirn durch Gabe von intranasalem Insulin im Vergleich zu Placebo (randomisierte Reihenfolge, 2 Messstermine)



untersucht. Dabei wurden 60 Essensbilder während einer funktionellen Magnetresonanztomographie Untersuchung gezeigt. Im Anschluss bewerteten die Probanden die Schmackhaftigkeit der Essensbilder.

Es gab eine signifikante Interaktion zwischen der Art des Nasensprays (Insulin versus Placebo), BMI-Gruppe und Geschlecht beim Betrachten von hochkalorischen Speisen ( $p=0.016$ ). Insulingabe führte bei normalgewichtigen Frauen und übergewichtigen Männern zu einer Abnahme der Reaktion auf Essensreize im insularen Kortex, während normalgewichtige Männer und übergewichtige Frauen eine Zunahme dieser Aktivität zeigten. Zudem gab es eine positive Korrelation zwischen der Insulinwirkung im insularen Kortex und der peripheren Insulinsensitivität ( $r=0.272$ ,  $p=0.037$ ). Im frontalen Kortex, hingegen, nahm die Aktivität bei Frauen durch die Insulinwirkung zu, während die Aktivität bei Männern nach intranasaler Insulingabe bei schmackhaft bewerteten Bildern abnahm ( $p=0.046$ ).

Übergewicht und Geschlecht beeinflussen die zentralnervöse Essensreizverarbeitung durch Insulin. Diese Einflüsse sind besonders deutlich in insulinempfindlichen Gehirnregionen, die in der Geschmacksverarbeitung und der kognitiven Kontrolle wichtig sind. Dieser Befund könnte eine mögliche Erklärung der geschlechtsspezifischen Auswirkungen der zentralnervösen Insulinwirkung auf das Essverhalten und den Stoffwechsel sein. Weitere Studien müssen klären, welche Rolle diese neuen Aspekte der zentralen Insulinwirkung bei der Behandlung von peripherer Insulinresistenz spielt.

**Interessenkonflikt** keine Interessenkonflikte bekannt.

## Effects of liraglutide + / - PYY3-36 vs. Roux-en-Y gastric bypass on non-alcoholic fatty liver disease

**Autoren** [Dischinger U<sup>1</sup>](#), [Metzner V<sup>1</sup>](#), [Herzog G<sup>2</sup>](#), [Hankir M<sup>3</sup>](#), [Seyfried F<sup>3</sup>](#), [Fassnacht M<sup>1</sup>](#), [Geier A<sup>4</sup>](#)

**Institut** **1** University Hospital, University of Würzburg, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes, Würzburg, Germany; **2** University of Würzburg, Germany, Institute of Pathology, Würzburg, Germany; **3** University Hospital, University of Würzburg, Department of General, Visceral, Transplant, Vascular and Pediatric Surgery, Würzburg, Germany; **4** University Hospital, University of Würzburg, Germany, Department of Internal Medicine, Division of Hepatology, Würzburg, Germany  
[DOI 10.1055/s-0041-1727388](#)

**Background** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common comorbidity in obese individuals. Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) is highly effective in terms of body weight loss, but also improves histologic and metabolic markers of NAFLD. Regarding conservative treatment options, liraglutide also confers histological improvement. We directly compared the effects of RYGB and a treatment with liraglutide and peptide tyrosine tyrosine 3-36 (PYY3-36) on NAFLD.

**Methods** High-fat diet (HFD)-induced obese male Wistar rats ( $n=58$ ; mean weight 504g) were randomized into 6 treatment groups: RYGB, sham-operation, liraglutide (0.4mg/kg/day), PYY3-36 (0.1mg/kg/day), PYY3-36+liraglutide and saline. Animals had free access to high- and low-fat diet. Food preference and intake was monitored. After an observation period of 4 weeks, liver samples were histologically evaluated.

**Results** RYGB and PYY3-36+liraglutide treatment led to a similar and plateaued weight loss, reduced overall food intake and (less pronounced) high-fat preference compared to controls. Only RYGB induced marked histological improvements with significantly less microvesicular steatosis compared to sham-operation ( $p\leq 0.05$ ). Although less effective regarding food intake/body weight, liraglutide monotherapy revealed similar beneficial effects on the liver as liraglutide+PYY3-36, which had both partial antisteatotic effects.

**Conclusions** PYY3-36+liraglutide combination therapy mimics the positive effects of RYGB on weight reduction, but only partially on hepatic steatosis. Regarding histologic phenotype, liraglutide and PYY3-36+liraglutide are equally effective indicating a leading effect of GLP-1 signaling. This underlines the potential of GLP-1 agonists in the treatment of obesity and related NAFLD, but

indicates that an extended treatment duration might be necessary compared to early effects of RYGB.

**Interessenkonflikt** keine

## 05. Diabetes und Schwangerschaft

### Mütterlicher psychischer Zustand korreliert mit IL6-Werten und mütterlicher Insulinsensitivität in der Spätschwangerschaft

**Autoren** [Bauer I<sup>1</sup>](#), [Schleger F<sup>1</sup>](#), [Fritsche L<sup>2</sup>](#), [Breuer M<sup>1</sup>](#), [Schneider N<sup>1</sup>](#), [Weiss M<sup>3</sup>](#), [Pauluschke-Fröhlich J<sup>3</sup>](#), [Birkenfeld AL<sup>4</sup>](#), [Heni M<sup>4</sup>](#), [Preissl H<sup>1</sup>](#), [Fritsche A<sup>4</sup>](#)

**Institut** **1** Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases of the Helmholtz Center Munich at the University of Tübingen (IDM), fMEG Center, Tübingen, Germany; **2** Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases of the Helmholtz Center Munich at the University of Tübingen (IDM), Department of Internal Medicine, Division of Diabetology, Endocrinology and Nephrology, Tübingen, Germany; **3** University Hospital of the Eberhard Karls University Tübingen, Department of Obstetrics and Gynecology, Tübingen, Germany; **4** University Hospital of the Eberhard Karls University Tübingen, Department of Internal Medicine, Division of Diabetology, Endocrinology and Nephrology, Tübingen, Germany

[DOI 10.1055/s-0041-1727389](#)

Schwangerschaften können von persönlichen, beruflichen und körperlichen Veränderungen begleitet werden, die wiederum die mütterliche Psyche beeinflussen können (z. B. durch ein erhöhtes Stresslevel, depressive Symptome). Stress und Depression können ungünstige Effekte auf die fetale und kindliche Entwicklung, sowie auf Entzündungsprozesse und metabolische Veränderungen in der Schwangerschaft haben. Stress erhöht die pro-inflammatorischen Interleukin 6 (IL6) Werte und reduziert die maternale Insulinsensitivität.

Hohe mütterliche IL6-Werte hängen mit Gestationsdiabetes und mütterlicher Insulinresistenz zusammen, unabhängig vom Grad des mütterlichen Übergewichts.

Wir haben den Einfluss der mütterlichen Psyche auf IL6-Werte und die Insulinsensitivität in der Spätschwangerschaft in  $n=367$  Frauen (Teilnehmerinnen der Tübinger PREG Kohorte, eine prospektive, multizentrische Follow-up Studie der deutschen DZD Zentren) untersucht. Wir nahmen an, dass der psychische Zustand sowohl mit Insulinsensitivität als auch mit IL6-Werten korreliert.

Der psychische Zustand wurde durch drei Unterskalen des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D) untersucht: Schweregrad Stress, PHQ9 (Depression), PHQ15 (somatische Symptome). Insulinsensitivität wurde aus einem 75g oralen Glukosetoleranztest in den Gestationswochen 24-28 nach der Methode des NEFA-ISI berechnet.

IL6 korrelierte positiv mit den somatischen Symptomen ( $r_s=.216$ ,  $p=.001$ ) sowie mit Stress ( $r_s=.185$ ,  $p=.003$ ) und Depressivität ( $r_s=.143$ ,  $p=.016$ ). Die Insulinsensitivität korrelierte negativ mit dem mütterlichen Stress ( $r_s=-.178$ ,  $p=.002$ ). Es gab eine negative Korrelation zwischen IL6-Werten und Insulinsensitivität ( $r_s=-.486$ ,  $p=.001$ ).

Zusammenfassend konnten wir erstmals in einer großen Stichprobe zeigen, dass sowohl eine erhöhte mütterliche inflammatorische Aktivität als auch eine reduzierte Insulinsensitivität mit psychischem Wohlbefinden in der Spätschwangerschaft zusammenhängen.

**Interessenkonflikt** Alle Autoren erklären das sie keinen Interessenkonflikt haben.

**Literatur** Schmidt C.B. Voorhorst I. van de Gaar V.H.W. et al. Diabetes distress is associated with adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 19, 223 (2019). Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. Brain, Behavior, and Immunity 2005 (19):296-308.

Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin psychiatry* 2012;25(2):141–48.

Entringer S. Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(3):320–27.

Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, Behavior and Immunity* 2007;21(1):343–50.

Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2009;25(4):258–63.

Morisset AS, Dubé MC, Côté JA, Robitaille J, Wisnagel SJ, Tchernof A. Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. *ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2011.

Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K, Hornyak R, McMurray J. Validity and utility of the PRIME-MD Patient Health Questionnaire in assessment of 3000 obstetric-gynecologic patients: The PRIME-MD Patient Health Questionnaire Obstetrics-Gynecology Study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(7):759–69.

Wagner R, Fritsche L, Heni M et al. „A novel insulin sensitivity index particularly suitable to measure insulin sensitivity during gestation.“ *Acta Diabetol*, 53:1037–1044, 2016.

## Differences in hemodynamic, hormonal and heart rate variability parameters in complication-free pregnancies, women with preeclampsia and women with gestational diabetes mellitus: an observational retrospective analysis

**Autoren** Eckstein ML<sup>1</sup>, Rössler A<sup>2</sup>, Moertl M<sup>3</sup>, Jantscher A<sup>2</sup>, Papousek I<sup>4</sup>, Wagner J<sup>2</sup>, Moser O<sup>1</sup>, Schmid-Zalaudek K<sup>5</sup>, Sourij H<sup>6</sup>, Treiber G<sup>6</sup>, Lackner H<sup>5</sup>  
**Institut 1** Universität Bayreuth, Division of Exercise Physiology and Metabolism, Bayreuth, Germany; **2** Medizinische Universität Graz, Division of Physiology, Otto Loewi Research Center, Graz, Austria; **3** Clinical Center Klagenfurt, Department of Obstetrics and Gynecology, Klagenfurt, Austria; **4** Universität Graz, Department of Psychology, Biological Psychology Unit, Graz, Austria; **5** Medizinische Universität Graz, Division of Exercise Physiology and Metabolism, Graz, Austria; **6** Medizinische Universität Graz, Division of Endocrinology and Diabetology, Department of Internal Medicine, Graz, Austria

DOI 10.1055/s-0041-1727390

**Background** Pregnancy induces several physiological changes to a woman's body which are poorly understood<sup>1,2</sup>. This study aimed to investigate differences in hemodynamic, hormonal and heart rate variability parameters (HRV) in women following complication-free pregnancies (healthy), preeclampsia and gestational diabetes mellitus (GDM) after giving childbirth.

**Materials** Retrospective data of 60 women (healthy: n = 29, age 32.7 ± 4 years, BMI 24.2 ± 4.3 kg/m<sup>2</sup>; preeclampsia: n = 16, age 35.3 ± 4.4 years, 28.5 ± 6.4 kg/m<sup>2</sup>; GDM, n = 15, age 32.3 ± 6.0 years, BMI 26.4 ± 6.2 kg/m<sup>2</sup>) were included. Two visits were conducted 16 and 48 weeks after giving childbirth. Hair samples were taken for analysis of cortisol and testosterone. ECG and continuous blood pressure were recorded with the Task Force Monitor®. Data were analysed via RM-ANOVA and post-hoc testing (p < 0.05).

**Results** Heart rate increased in groups between visits (p = 0.03) whereas SDNN decreased (p = 0.03), RMSSD showed only an increased trend for GDM (p = 0.07). In GDM testosterone was increased compared to other groups (Visit 1: healthy; preeclampsia; GDM: 0.8 ± 37; 0.86 ± 31; 1.27 ± 0.75 Visit 2: 0.88 ± 0.37; 0.86 ± 0.31; 1.27 ± 0.63 pg/mg) (for both visits p = 0.002). Cortisol levels were only different for GDM compared to healthy individuals (Visit 1: Healthy; GDM; 13.71 ± 6.25; 18.80 ± 9.61, Visit 2: 12.29 ± 5.11; 17.84 ± 10.08 pg/mg) (p = 0.02). Hemodynamic changes from week 16 to week 48 did not differ between groups. No differences between individuals with preeclampsia and healthy individuals were found for all parameters (p > 0.05).

**Conclusion** The study showed higher levels of chronic stress indicators in GDM compared to healthy women following childbirth. The trend found for heart rate variability (RMSSD) underpins the hormonal findings.

**Interessenkonflikt** M.L.E. has received a KESS2 / European Social Fund scholarship and travel grants from Novo Nordisk A/S and Sanofi-Aventis, research grants from Sanofi-Aventis and Dexcom. O.M. has received lecture fees from Medtronic, travel grants from Novo Nordisk A/S, Novo Nordisk AT, Novo Nordisk UK, Medtronic AT, Sanofi-Aventis, research grants from Sêr Cymru II COFUND fellowship / European Union, Novo Nordisk A/S, Dexcom, Sanofi-Aventis and Novo Nordisk AT as well as material funding from Abbott Diabetes Care. H.S. has received honoraria, travel support or unrestricted research grants by Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk and Sanofi-Aventis. GT received lecture fees or travel support from Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Astra Zeneca, Eli Lilly and Medtronic. The remaining authors have no relevant conflict of interest to disclose.

**Literatur** [1] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477–2486. doi:10.1056/NEJMoa042973 [2] Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(SUPPL. 2). doi:10.2337/dc07-s202

## „Die ersten drei Einträge...“ – Informationsverhalten von Frauen mit Gestationsdiabetes“

**Autoren** Saßmann H<sup>1</sup>, Dehn-Hindenberg A<sup>2</sup>, Dierks M-L<sup>3</sup>, Haack M<sup>3</sup>, Meyer A<sup>3</sup>, Walter U<sup>3</sup>, Lange K<sup>2</sup>

**Institut 1** Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany; **2** Medizinische Hochschule Hannover, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, Hannover, Germany; **3** Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727391

**Hintergrund** Frauen mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) haben ein erhöhtes Risiko später einen Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) zu entwickeln (1). Es gibt Hinweise darauf, dass betroffene Frauen von frühzeitig eingeleiteten Präventionsmaßnahmen profitieren (2). Für die Entwicklung deutschsprachiger Strategien zur Prävention von T2DM in dieser Hochrisikogruppe sind Kenntnisse über das Risikobewusstsein, den Wissensstand und die Präferenzen bei der Informationssuche von Frauen mit GDM grundlegend (3-5).

**Fragestellung** Welche Strategien verfolgen Frauen mit Gestationsdiabetes bei der Suche nach Informationen zu gesundheitsbezogenen Themen und wie sind ihr Kenntnisstand und ihr Risikobewusstsein bezogen auf einen Typ-2-Diabetes?

**Methodik** 6 Fokusgruppen und 8 Einzelinterviews mit insgesamt n = 33 Schwangeren mit der Diagnose GDM wurden durchgeführt und mittels qualitativer Inhaltsanalyse ausgewertet.

**Ergebnisse** Bei den Teilnehmerinnen ergaben sich erhebliche Wissenslücken im Hinblick auf T2DM. Eine persönliche Risikowahrnehmung war nur in Ansätzen vorhanden, sie motivierte aber nicht zu einer konkreten Lebensstiländerung. Die Prävention von T2DM war für die Teilnehmerinnen aktuell ohne Bedeutung. Alle Teilnehmerinnen nutzten das Internet, um sich über gesundheitsbezogene Themen zu informieren, obwohl sie die Inhalte der Websites nur als bedingt vertrauenswürdig betrachteten. Das übliche Vorgehen bestand darin, Suchbegriffe einzugeben und nur die ersten Ergebnisse der Suchmaschine zu berücksichtigen. Systematische Suchstrategien oder das gezielte Aufsuchen institutioneller, qualitätsgesicherter Websites (z. B. Krankenkassen, BZgA) gaben die Teilnehmerinnen in der Regel nicht an.

**Schlussfolgerung** Frauen mit einem hohen T2DM Risiko in Folge eines GDM sollten gezielt bei der Informationssuche und -verarbeitung unterstützt und über hilfreiche Strategien aufgeklärt werden. Ein angemessenes Risikobewusstsein sollte durch gezielte Informationsvermittlung aufgebaut werden.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenkonflikte.

**Literatur** [1] Schäfer-Graf U et al. DDG, DGGG-AGG. S3 Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage, AWMF-Registernummer: 057-008, 2018.

[2] Guo J, Chen JL, Whittemore R, Whitaker E. Postpartum lifestyle interventions to prevent type 2 diabetes among women with history of gestational diabetes: A systematic review of randomized clinical trials. *J Womens Health* 2016, 25(1):38–49.

[3] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009, 373(9677):177739.

[4] Von Lengerke T, Schulz-Stübner S, Chaberny IF, Lutze B. Psychologie der Händehygiene-Compliance: Von der Motivation zum Verhalten. *Krankenhaushygiene up2date* 2016, 11. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042107371>.

[5] Hambrock U. Die Suche nach Gesundheitsinformationen. *Patientenperspektiven und Marktüberblick*. Hrsg.: Bertelsmann Stiftung 2018, DOI: 10.11586/2017053.

## Untersuchung des Lipidstoffwechsels bei Mäusen mit gestörter Glucosetoleranz in der Trächtigkeit

**Autoren** [Liebmann M](#), [Grupe K](#), [Scherneck S](#)

**Institut** Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Braunschweig, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727392](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727392)

**Fragestellung** Die Charakterisierung des Zusammenspiels einer gestörten Glucosehomöostase mit Änderungen im Lipidstoffwechsel während der Schwangerschaft erfordert geeignete Modelle. Männliche New Zealand obese (NZO)-Mäuse sind ein etabliertes polygenes Modell für das humane metabolische Syndrom und den Typ-2-Diabetes. Weibliche Tiere zeigen hingegen nur eine gestörte Glucosetoleranz vor und während der Trächtigkeit. Ziel war es, den Einfluss der Trächtigkeit auf die Lipidprofile dieses Mausmodells näher zu untersuchen.

**Methode** Bei weiblichen NZO- und NMRI-Mäusen (Kontrollen) wurden präkonzeptionell und an Tag 14 (d14) der Trächtigkeit sowohl Plasma- als auch Leberproben gewonnen. Anschließend wurden die Leberlipidprofile nach Festphasenextraktion mittels TLC-Densitometrie und die Plasmalipide fluorimetrisch bestimmt. Weiterhin wurden die Auswirkungen der Trächtigkeit auf die Lebergewichte und die Proliferation der Hepatozyten bei beiden Stämmen untersucht (Ki67-Färbung).

**Ergebnisse** Im Vergleich zur NMRI-Kontrolle zeigten NZO-Mäuse an d14 eine Hyperlipidämie, die sowohl durch erhöhte Triglyceride (97,4 vs. 68,9 mg/dl,  $p < 0,05$ ), freie Fettsäuren (FFA; 432,9 vs. 265,8  $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ) als auch Gesamtcholesterin (328,6 vs. 210,3 mg/dl,  $p < 0,05$ ) im Plasma charakterisiert war. Beide Stämme zeigten eine signifikante Gewichtszunahme der Leber bei gleichzeitiger Proliferationssteigerung der Hepatozyten. Der relative Triglyceridgehalt war zu d14 in beiden Stämmen signifikant vermindert. Interessanterweise stieg der Triglyceridgehalt bezogen auf die Gesamtleber im NMRI-Kontrollstamm signifikant an.

**Schlussfolgerung** NZO-Mäuse zeigen wichtige Charakteristika einer gestörten Glucosehomöostase mit begleitender Dyslipidämie während der Schwangerschaft. Der erhöhte Gesamtlipidgehalt in den Kontrolllebern ist vermutlich durch eine stärkere Massenzunahme der NMRI-Lebern in der Trächtigkeit zu erklären, wobei diese Adaption anders als im NZO-Maus nicht zu einer Hypertriglyceridämie im Plasma führt.

**Interessenkonflikt** Hiermit erkläre ich, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

## GestDiNa\_basic - Nachsorge bei Gestationsdiabetes

**Autoren** [Greiner GG](#)<sup>1</sup>, [Adamczewski H](#)<sup>2</sup>, [Ensenauer R](#)<sup>3</sup>, [Fehm T](#)<sup>4</sup>, [Gräfe V](#)<sup>5</sup>, [Hollmann T](#)<sup>6</sup>, [Ihle P](#)<sup>7</sup>, [Jüngling U](#)<sup>8</sup>, [Kaltheuner M](#)<sup>2</sup>, [Kerres T](#)<sup>9</sup>, [Kluppelholz B](#)<sup>10</sup>, [Kuß O](#)<sup>11</sup>, [Lange U](#)<sup>12</sup>, [Lappe V](#)<sup>7</sup>, [Leve V](#)<sup>13</sup>

**Institut** 1 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät / Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie, Düsseldorf, Germany; 2 winDiab gGmbH, winDiab gGmbH, Düsseldorf, Germany; 3 Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-

Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät und Max Rubner-Institut, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie und Institut für Kinderernährung, Düsseldorf / Karlsruhe, Germany; 4 Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Düsseldorf, Germany; 5 Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, Strategische Datenanalysen und Gesundheitspolitik NRW, Düsseldorf, Germany; 6 IKK classic, Versorgungsmanagement, Münster, Germany; 7 Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum, Universität zu Köln, PMV Forschungsgruppe, Köln, Germany; 8 Patientinnenvertretung, Patientinnenvertretung, Düsseldorf, Germany; 9 DAK Gesundheit, Geschäftsbereich Leistung, Hamburg, Germany; 10 AOK Rheinland / Hamburg, Versorgungsanalysen, Düsseldorf, Germany; 11 Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany; 12 Hochschule für Gesundheit Bochum, Studienbereich Hebammenwissenschaft, Bochum, Germany; 13 Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Institut für Allgemeinmedizin, Düsseldorf, Germany; 14 IKK classic, Vertragssteuerung (Besondere Versorgungsformen), Münster, Germany; 15 AOK Rheinland / Hamburg, Stabsbereich Politik – Gesundheitsökonomie, Düsseldorf, Germany; 16 DAK-Gesundheit, Versorgungsforschung und Innovation, Hamburg, Germany; 17 pronova BKK, Versorgungssteuerung, Leverkusen, Germany; 18 BARMER, Verträge, Düsseldorf, Germany; 19 Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Germany; 20 BARMER, Produktstrategie / -entwicklung, Düsseldorf, Germany; 21 Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie, Düsseldorf, Germany  
**DOI** [10.1055/s-0041-1727393](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727393)

**Einleitung** Gestationsdiabetes (GDM) ist eine Komplikation während der Schwangerschaft. Je nach Datenbasis und Definition schwankt die Prävalenz zwischen 4 % und 20 %. Epidemiologische Studien zeigen, dass für betroffene Mütter höhere Risiken für die spätere Entwicklung eines Typ-2-Diabetes bestehen.

Daher stellt sich die Frage einer strukturierten Nachsorge nach der Entbindung. Unklar ist, in welchem Maße betroffene Frauen leitliniengerecht nachbetreut werden. Insbesondere Ablauf und Zusammenspiel zwischen geburtshilflicher, diabetologischer, gynäkologischer, pädiatrischer und hausärztlicher Versorgung sind nicht klar geregelt. Hinweise existieren, dass Unter-, Über- und Fehlversorgung nebeneinanderstehen. Ziel des Projektes „Nachsorge bei Gestationsdiabetes“ (GestDiNa\_basic) ist es, die Nachsorge bei an GDM erkrankten Frauen in Deutschland abzubilden und umfassend zu analysieren.

**Methoden** Das Studienziel soll unter Anwendung eines Mixed-Methods-Ansatzes erreicht werden, bei dem verschiedene Datenquellen genutzt werden. Quantitative und qualitative Befragungen werden eingesetzt um Wissen, Problembewusstsein, Einstellungen, Handlungsrouninen und Erfahrungen von betroffenen Patientinnen und beteiligten Leistungserbringern zu erheben sowie zu analysieren. Wichtige weitere Datenquellen des Projektes bilden Abrechnungsdaten von verschiedenen Krankenkassen und der KV-Nordrhein sowie Daten des GestDiab Registers - Diabetes in der Schwangerschaft.

**Ergebnisse** Die gewonnenen Erkenntnisse werden zusammengeführt, indem die dann gewichteten Barrieren und Ressourcen für die einzelnen Gruppen zueinander und zur Analyse der aktuellen Versorgung in Beziehung gesetzt werden. Daraus soll ein Versorgungsmodell zur Nachsorge bei Patientinnen mit GDM entwickelt werden, das in nachfolgenden Projekten evaluiert werden kann.

**Zusammenfassung** Die Ergebnisse können einen Beitrag für die Entwicklung eines angemessenen, effektiven und patientenzentrierten Versorgungsmodells liefern, das nach positiver Evaluation ggf. in die Regelversorgung überführt werden kann. Vorgestellt werden das Studiendesign und erste Projektergebnisse.

**Interessenkonflikt** Keine

## Unterliegt die GDM-Diagnose einem saisonalen Einfluss? – Eine multizentrische Analyse auf Basis des DPV-Registers

Autoren [Eberle C<sup>1</sup>](#), [James-Todd T<sup>2</sup>](#), [Stichling S<sup>1</sup>](#), [Laimer M<sup>3</sup>](#), [Laubner K<sup>4</sup>](#), [Hummel M<sup>5</sup>](#), [Wosch F<sup>6</sup>](#), [Best F<sup>7</sup>](#), [Spies C<sup>8</sup>](#), [Plaumann M<sup>9</sup>](#), [Tittel SR<sup>10</sup>](#)

Institut 1 Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Fulda, Germany; 2 Harvard T.H. Chan School of Public Health, Department of Environmental Health, Boston, United States; 3 Inselspital Bern, Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus, Bern, Switzerland; 4 Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Germany; 5 Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim / , Forschergruppe Diabetes TUM, Rosenheim, Germany; 6 Diabetespraxis Wosch, Hanau, Germany; 7 Die Diabetes-Praxis, Essen, Germany; 8 Krankenhausgesellschaft St. Vinzenz, Limburg, Germany; 9 Diabetes-Kroepcke, Hannover, Germany; 10 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727394

**Fragestellung** Die Prävalenz des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) hat weltweit zugenommen. Im Jahr 2016 lag die Prävalenz in Deutschland bei ca. 5,38 % der Geburten [1]. Auch die Prävalenz der damit verbundenen Lebensstilfaktoren steigt, erklärt jedoch die Pathophysiologie des GDMs nicht vollständig. Neuere Studien deuten darauf hin [2,3], dass Umwelteinflüsse mit einem GDM-Risiko assoziiert sein können. Vor diesem Hintergrund analysierten wir den Zusammenhang zwischen der Saisonalität und der GDM-Diagnose.

**Methodik** Im Rahmen der multizentrischen Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) wurden retrospektiv die DPV-Daten von n=4.266 GDM-Patientinnen aus dem Zeitraum 2013 bis 2018 analysiert. Die GDM-Fälle wurden auf die monatlichen Geburtenraten des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) bezogen [4,5]. Wir zeigen die Ergebnisse unter der Annahme eines Zeitraums von 16 Wochen zwischen der Diagnosestellung und der Geburt. Die saisonale Einteilung basiert auf den meteorologischen Jahreszeiten. Zusammenhänge zwischen Monat / Saison und Diagnosehäufigkeit wurden mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests bestimmt.

**Ergebnisse** Das Alter (Median [Interquartilsabstand]) lag bei 32,5 [28,9–35,9] Jahren, das Körpergewicht bei 80,0 [69,0–93,5] kg und der BMI bei 29,0 [25,5–33,7] kg/m<sup>2</sup>. Verglichen mit den DESTATIS-Daten zeigten sich bei den GDM-Fällen signifikante Unterschiede sowohl in der monatlichen (p < 0,0001) als auch in der saisonalen (p = 0,0003) geschätzten Geburtenhäufigkeit. Bezüglich der GDM-Diagnosen konnten wir in den Gruppen „BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>“, „HbA1C < 5%“, „regelmäßige sportliche Betätigung [45-60Minuten/Einheit]“ und „Insulindosis 5–10IE/d“ Tendenzen einer erhöhten Prävalenzen im Sommer erkennen.

**Schlussfolgerungen** Diese retrospektive bevölkerungsbezogene multizentrische Studie folgt der Hypothese, dass ein saisonaler Einfluss auf die Diagnose des GDMs und assoziierte Risikofaktoren bestehen könnte. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit [2,3]. Detailliertere Analysen zu Saisonalität werden empfohlen.

### Interessenkonflikt

**Literatur** [1] DDC, S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie u. Nachsorge, AWMF-Reg.: 057–008 (2018).

[2] Verburg PE, Tucker G, Scheil W, Erwich JJHM, Dekker GA, Roberts CT: Seasonality of gestational diabetes mellitus: a South Australian population study, *BMJ Open Diab. Res. and Care* 4 (2016).

[3] Vasileiou V, Kyraztoglou E, Paschou SA, Kyprianou M, Anastasiou E: The impact of environmental temperature on the diagnosis of gestational diabetes mellitus, *European Journal of Endocrinology* 178, 209–214 (2018).

[4] Geburtenzahlen des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS), [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (2020).

[5] Eberle C, James-Todd T, Laimer M, Laubner K, Hummel M, Wosch F, Best F, Spies C, Plaumann M, Tittel S: Saisonale Schwankungen in Bezug auf die Diagnose des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Erste Ergebnisse einer multizentrischen Analyse des DPV-Registers bei 15.923 GDM Patientinnen. *Diabetologie und Stoffwechsel* 14 (Abstract) (2019).

## Digitale Diabetologie – Prädiktion des Gestationsdiabetes mittels künstlicher Intelligenz (KI)

Autoren [Eberle C<sup>1</sup>](#), [Gutknecht D<sup>2</sup>](#), [Bals-Pratsch M<sup>2</sup>](#), [Malfertheiner SF<sup>2</sup>](#), [Ament C<sup>3</sup>](#)

Institut 1 Hochschule Fulda University of Applied Sciences, Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Fulda, Germany; 2 Profertilita, Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin, Regensburg, Germany; 3 Universität Augsburg, Lehrstuhl Regelungstechnik, Augsburg, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727395

**Fragestellung** Derzeit liegt die Prävalenz des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) bei ca. 15.8 % der Lebendgeburten – weltweit [1]. Die steigende Prävalenz des GDMs wird sowohl den zunehmenden Risikofaktoren als auch den methodischen Änderungen zugeschrieben. In Anbetracht der diskutierten Kurz- und Langzeitfolgen für Mutter und Kind haben wir bereits präkonzeptionelle Prädiktoren in Bezug auf den GDM vorgestellt [2,3]. In Erweiterung dessen stellen wir nun einen neuen Algorithmus vor, der eine Prädiktion des GDMs präkonzeptionell mit Hilfe der Methoden der künstlichen Intelligenz (KI) erlaubt.

**Methodik** Bei zwei unterschiedlichen Datenkollektiven (A: n=89; B: n=282) wurden im Rahmen eines präkonzeptionellen OGTTs 10 verschiedene potentielle Prädiktoren analysiert: HOMA, ISIMOD, Plasmaglukose [mg/dl] (Zeitpunkte 0, 60, 120 Minuten), Plasmainsulin [µU/ml] (Zeitpunkte 0, 60, 120 Minuten) sowie das Alter [Jahre] und der Body Mass Index (BMI) [kg/m<sup>2</sup>] der Mutter. Auf dieser Datenbasis werden Entscheidungsbäume mit Hilfe des CART-Algorithmus trainiert. Dabei wird Zahl der GDM- versus nicht-GDM-Fälle balanciert und die Zahl der Entscheidungen (k) betrachtet. Anschließend wird die Vorhersage durch Kreuzvalidierung zwischen (A) und (B) evaluiert.

**Ergebnisse** Bäume mit k=3 Entscheidungen erzielen die besten Ergebnisse. Dabei werden ausschließlich die folgenden Prädiktoren einbezogen: 1. „Nüchternglukose“, 2. „Glukose (60 Minuten)“ und 3. „Insulin (60 Minuten)“.

- Anteil korrekter Klassifikationen: 70.2 % (A), 79.0 % (B), 68.5 % (A+B),
- Sensitivität: 86.0 % (A), 85.3 % (B), 87.7 % (A+B),
- Spezifität: 54.4 % (A), 72.7 % (B), 49.3 % (A+B)

**Schlussfolgerungen** Unser Algorithmus ermittelt eine GDM-Prädiktion mit einer Sensitivität > 85 % zum präkonzeptionellen Zeitpunkt aufgrund von drei dominanten Prädiktoren aus dem OGTT: „Nüchternglukose“, „Glukose (60 Minuten)“ und „Glukose (120 Minuten)“.

### Interessenkonflikt

**Literatur** [1] IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, International Diabetes Federation, [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org) (2019).

[2] Eberle C Gutknecht D Bals-Pratsch M Fill Malfertheiner S Ament C: Digitale Diabetologie – Künstliche Intelligenz zur präkonzeptionellen Prädiktion des Gestationsdiabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 14 (Abstract) (2019).

[3] Eberle C Gutknecht D Ament C Bals-Pratsch M Fill Malfertheiner S: Prädiktion des Gestationsdiabetes – Präkonzeptionell? *Diabetologie und Stoffwechsel* 13 (Abstract) (2018).



## Generationenübergreifende diabetische Programmierung – Ein neuartiges in vivo / in silico-Modell weist individuelle diabetische Programmierung nach

Autoren [Eberle C<sup>1</sup>](#), [Ament C<sup>2</sup>](#)

Institut [1 Hochschule Fulda University of Applied Sciences, Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Fulda, Germany](#); [2 Universität Augsburg, Lehrstuhl Regelungstechnik, Augsburg, Germany](#)

DOI [10.1055/s-0041-1727396](#)

**Fragestellung** Im Jahr 2019 betrug die weltweite Prävalenz der Hyperglykämie in der Schwangerschaft ca. 15,8% der Lebendgeburten – mit steigender Tendenz [1]. Hyperglykämie in der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten metabolischen und kardiovaskulären Risiko für Mutter und Kind assoziiert. Vor diesem Hintergrund haben wir ein kombiniertes in vivo / in silico-Modell etabliert, das eine frühzeitige individuelle generationsübergreifende diabetische Programmierung analysiert [2]

**Methodik** Die Nachkommen der Ins2Akita-Mäuse, Gruppe A (wt-Ins2Akita; n = 18) und Gruppe B (Ins2Akita; n = 16) wurden im Vergleich zu den Nachkommen (Gruppe C; C57BL/6-J; n = 11) von nicht diabetischen Müttern alters- und geschlechtsspezifisch analysiert [3]. Im Alter von 3 und 11 Wochen wurde ein intraperitonealer Glukose-Toleranztest (IPGTT) durchgeführt, dem eine individuelle Parameteridentifikation für ein in silico-Modell folgte. Dieses analysiert individuelle diagnostische Prädiktoren, z. B. Nüchternblutglukose (NBG) und kurz- und langfristige Glukosesensitivitäten (GS) (Kg1 bzw. Kg2) der generationsübergreifenden Programmierung.

**Ergebnisse** Im Alter von 11 Wochen weist Gruppe B (NBG: 318,2±84,3mg/dl) eine signifikante manifeste hyperglykämie Stoffwechsellage im Vergleich zu Gruppe C (NBG: 115,8±21,1mg/dl) auf (p = 1e-6), ebenso sind die GS (Kg1&Kg2) signifikant reduziert (p < 0,02).

Auch Gruppe A zeigt signifikant reduzierte GS (Kg1&Kg2; p < 0,036) im Vergleich zu Gruppe C, aber im Vergleich zu Gruppe B deutlich niedrigere NBGs von 136,1±27,1 mg / dl.

Im Alter von 3 Wochen (Stillzeit) konnten keine signifikanten Effekte zwischen den Gruppen A, B, C analysiert werden (p = 0,021–0,988).

**Schlussfolgerungen** Hyperglykämie in der Schwangerschaft programmiert die Nachkommen signifikant in Bezug auf eine kurz- und langfristige hyperglykämie Stoffwechsellage. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Stillen einen protektiven Effekt aufweist. Weitere Untersuchungen werden empfohlen.

**Interessenkonflikt** - keine -

**Literatur** [1] IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, International Diabetes Federation, [www.diabetesatlas.org](#) (2019).

[2] Eberle C, Ament C: A combined in vivo and in silico model shows specific predictors of individual cross-generational diabetic programming, *J. Develop. Origins of Health and Disease* (2020)

## Schwangerschaft und Digitalisierung - Aktuelle Übersicht digitaler Anwendungen am Beispiel der Telemetrie beim Gestationsdiabetes

Autoren [Stichling S](#), [Eberle C](#)

Institut [Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Fulda, Germany](#)

DOI [10.1055/s-0041-1727397](#)

**Fragestellung** Die Prävalenz des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) steigt weltweit [1]. Gleichzeitig bieten digitale Anwendungen, wie z. B. telemedizinische Systeme, neuartige Möglichkeiten der klinischen Versorgung des Gestationsdiabetes mellitus´ (GDM) [2]. Vor diesem Hintergrund wurden aktuelle telemetrisch angewandte Versorgungsstrukturen in der Betreuung von Gestationsdiabetikerinnen analysiert.

**Methodik** Insgesamt wurden im Zeitraum 2008 bis 2020 n = 148 Studien (MEDLINE / PubMed: n = 38; EMBASE: n = 82, CINAHL: n = 19; Cochrane Library: n = 9) identifiziert, von denen n = 11 in unsere Analyse eingeschlossen wurden (n = 8 Randomisierte Kontrollierte Studien (RCT); n = 456 GDM-Patientinnen),

n = 3 systematische Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) (mit 16 RCTs)). Die telemedizinischen Anwendungen umfassten entsprechende Webseiten, Smartphones, Smartphone-Apps, Festnetztelefone und spezifische Internet-Anwendungen.

**Ergebnisse** Unter qualitativer Betrachtung zeigte sich in den telemetrisch unterstützten Assessments (im Vergleich zu den Kontrollgruppen):

- ein signifikant niedrigerer Nüchternblutzuckerwerte (NBZ) (4,6±0,4% vs. 8,3±0,6%; p < 0,001)
- signifikant niedrigere postprandiale (pp) Blutzuckerwerte (2-Stunden pp: 7,9±0,7% vs. 14,7±0,8%; p < 0,001)
- niedrigerer HbA1c (5,22% bzw. 4,7% vs. 5,37% bzw. 5,3%)
- deutlich verbesserte Patientinnenzufriedenheit / Compliance
- verringerter Zeitaufwand in Bezug auf das Diabetesmanagement (- 27%).

Telemetrie-Anwendungen zeigten sich als Prädiktor für eine optimierte Blutzuckerkontrolle (HR = 1,71 (95% [1,11; 2,65])) (p = 0,015) und waren insgesamt mit weniger Klinikaufenthalte verbunden (62% bis 88,6%).

**Schlussfolgerungen** Die digitale Unterstützung am Beispiel der Telemetrie und telemetrischer Anwendungen nimmt eine zunehmende Rolle in der Betreuung von Gestationsdiabetikerinnen ein und ermöglichen – neben einer Optimierung der Compliance der Patientinnen - eine Optimierung der glykämischen Stoffwechsellage perigestationell. Weitere Studien werden empfohlen.

**Interessenkonflikt** - keine -

**Literatur** [1] DDG, S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie u. Nachsorge, AWMF-Reg.: 057–008 (2018).

[2] Ming W-K, Mackillop LH, Farmer A] et al. Telemedicine Technologies for Diabetes in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research* 2016;18(11).

## Nutzen der fetalen Dopplerparameter zur Risikoselektion bei Gestationsdiabetikerinnen

Autoren [Weschenfelder F](#), [Rosenfeld F](#), [Grotten T](#)

Institut [Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtsmedizin, Jena, Germany](#)

DOI [10.1055/s-0041-1727398](#)

**Fragestellung** Zum Ende der Schwangerschaft verändert sich die Durchblutung im Feten zugunsten der Zerebralarterie (ACM). Der Widerstand in der ACM sinkt, während der Widerstand in der Nabelschnurarterie steigt. Der Quotient der PI der ACM und der Arteria umbilicalis (CPR) kann daher zum Ende der Schwangerschaft zur Zustandsbeurteilung der fetalen Kreislaufsituation herangezogen werden. Bei Schwangeren mit Diabetes ist das Risiko für eine späte Plazentainsuffizienz erhöht. Für insulinpflichtige Diabetikerinnen gilt deshalb die Indikation zur Geburtseinleitung am errechneten Entbindungstermin. Die Frage ob die Beurteilung der CPR bei Gestationsdiabetikerinnen eine Vorhersage des neonatalen Outcomes erlaubt und als Kriterium bei der Indikation zur Einleitung herangezogen werden sollte, ist bisher unbeantwortet.

**Methodik** Retrospektive Analyse der Dopplerparameter von 805 Frauen, die mit Gestationsdiabetes, die von 2012 bis 2016 in unserem Kompetenzzentrum behandelte wurden. Von 331 Patientinnen lagen Daten zur CPR / UCR in Terminnähe vor. CPR-Perzentilen wurden nach in < 10. (N = 42; 12%) und > 10. Perzentile (N = 289) aufgeteilt. Gruppenvergleiche erfolgten mittels nicht-parametrischer Tests, das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

**Ergebnisse** GDM Patientinnen mit einer CPR < 10. Perzentile hatten signifikant häufiger SIH / Präeklampsien (18.4% vs. 7.1%), die Kinder waren häufiger SGA (21.4 vs. 6) und wurden häufiger auf NEO verlegt (20.5 vs. 6.5%). Bezüglich Entbindungsmodus, APGAR und Nabelarterien-pH zeigten sich keine Unterschiede. Die Einleitung blieb bei Patientinnen mit einer CPR < 10, ohne Einfluss auf den Entbindungsmodus oder die Verlegungsrate in die Kinderklinik. Die CPR zeigte einen Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht.

**Schlussfolgerung** Im GDM-Kollektiv ergeben sich erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der CPR und dem neonatalen Outcome.

**Interessenkonflikt** Keine.

## Veränderungen des hepatischen Glucosstoffwechsels in einem Glucose-intoleranten Mausmodell in der Trächtigkeit

**Autoren** Liebmann M, Grupe K, Scherneck S

**Institut** Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Braunschweig, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727399

**Fragestellung** New Zealand obese (NZO)-Mäuse zeigen bereits präkonzeptionell eine gestörte Glucosetoleranz und entwickeln während der Trächtigkeit zusätzlich eine Dyslipidämie. Da dieses Mausmodell trotzdem während der Trächtigkeit eine kompensatorisch gesteigerte Insulinsekretion und Verbesserungen in Indizes der Insulinresistenz (HOMA-IR, Matsuda-Index) zeigt, war es das Ziel, den Einfluss der Trächtigkeit auf die hepatische Stoffwechsellage näher zu untersuchen.

**Methode** Aus NZO- und NMRI-Mäusen (Kontrolle) wurden präkonzeptionell und an Tag 14 (d14) der Trächtigkeit sowohl Lebern entnommen als auch primäre Hepatozyten kultiviert. Danach wurde die AKT-Aktivität per Aktivitäts-ELISA (Ser473-Phosphorylierung nach Insulinstimulus) bestimmt. Die hepatische Glucoseproduktion wurde per fluorometrischem Assay (nach Glucosekarrenz und Insulinstimulus) und der Glycogengehalt mittels PAS-Färbung und kolorimetrischem Assay bestimmt.

**Ergebnisse** Im Vergleich zur NMRI-Kontrolle zeigten NZO-Mäuse eine verminderte AKT-Aktivierung (pAKT/AKT-Ratio) an d14. Diese Abnahme konnte in Primärzellen nach Insulinstimulus sowohl präkonzeptionell (0,41 vs. 0,30, a.u.,  $p < 0,05$ ) als auch an d14 (0,38 vs. 0,23 a.u.,  $p < 0,05$ ) bestätigt werden. Die Glucoseproduktion in NZO-Primärhepatozyten war präkonzeptionell und an d14 (AUC präkonzeptionell: 138,27 vs. 239,94,  $p < 0,05$ ; d14: 158,57 vs. 271,22,  $p < 0,01$ ) gesteigert und zeigte ein vermindertes Ansprechen auf einen Insulinstimulus. Weiterhin zeigten NZO-Mäuse im Vergleich zur Kontrolle einen verringerten Glycogengehalt an d14 (307,99 vs. 226,51  $\mu\text{mol/g}$  Gewebe,  $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerung** NZO-Mäuse wiesen gegenüber dem NMRI-Kontrollstamm Merkmale einer gesteigerten hepatischen Insulinresistenz auf. Die Stoffwechselsituation der Leber verschlechterte sich während der Trächtigkeit gegenüber dem präkonzeptionellen Zustand, sodass die hepatische Insulinresistenz, trotz gesteigerter Insulinsekretion und verbesserter Insulinresistenz-Indizes für den Gesamtorganismus, zu einer weiter bestehenden Glucoseintoleranz während der Trächtigkeit beitragen könnte.

**Interessenkonflikt** Es liegt kein Interessenskonflikt vor.

## Einfluss von Serotonin und Estradiol auf die Insulinsekretion bei einem prädiabetischen Mausmodell

**Autoren** Pfeifer MA, Liebmann M, Grupe K, Scherneck S

**Institut** Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Braunschweig, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727400

**Fragestellung** Weibliche New Zealand obese (NZO)-Mäuse weisen eine Glucosetoleranzstörung, aber keinen manifesten Diabetes auf. Während der Trächtigkeit kommt es in vivo zu einer Verbesserung der Glucose-stimulierten Insulinsekretion, die jedoch nicht bei isolierten primären Langerhans-Inseln beobachtet werden kann. Daher sollte der Einfluss der schwangerschaftsassozierten Hormone Estradiol und Serotonin als mögliche Modulatoren der Insulinsekretion im NZO-Modell näher betrachtet werden.

**Methodik** NZO- und NMRI-Mäuse (Kontrolle) wurden präkonzeptionell und an Tag 14 (d14) der Trächtigkeit untersucht. Die Bestimmung von Hormonkonzentrationen in Pankreasextrakten und im Plasma erfolgte mittels ELISA. Isolierte Langerhans-Inseln wurden präkonzeptionell entweder mit 5 oder 20 mM Glucose (Kontrolle) sowie 20 mM Glucose in Kombination mit Estradiol

beziehungsweise Serotonin statisch inkubiert. Anschließend erfolgte die Messung der Insulinsekretion.

**Ergebnisse** An d14 zeigte die NZO-Maus im Vergleich zum NMRI-Stamm einen erhöhten Serotoningehalt im Pankreas ( $p < 0,01$ ). Weiterhin wies die NZO-Maus präkonzeptionell erhöhte Serotoninplasmaspiegel auf, wobei an d14 signifikante Unterschiede ermittelt werden konnten ( $p < 0,05$ ). Die Estradiolplasmaspiegel waren an d14 ebenfalls erhöht ( $p < 0,05$ ). Die Insulinsekretion konnte durch 100 sowie 1.000 nM Estradiol in beiden Stämmen gesteigert werden (NMRI:  $p < 0,05$ ; NZO:  $p < 0,05$ ). Eine Konzentration von 1.000 nM Serotonin zeigte in beiden Mausstämmen einen inhibierenden Effekt auf die Insulinsekretion. Dieser Effekt war in der NZO-Maus signifikant ( $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerungen** Obwohl der Serotoningehalt während der Trächtigkeit sowohl im Pankreas als auch im Plasma bei der NZO-Maus erhöht ist, ruft eine Stimulation isolierter Langerhans-Inseln mit Serotonin keine kompensatorische Steigerung der Insulinsekretion hervor, wohingegen Estradiol diese bewirkt.

**Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt.

## Wie beeinflusst der pränatale Lebensstil das Risiko für Gestationsdiabetes? Eine Kohortenanalyse der bayernweiten „Gesund leben in der Schwangerschaft“ (GeliS) Studie

**Autoren** Günther J<sup>1</sup>, Hoffmann J<sup>1</sup>, Stecher L<sup>1</sup>, Spies M<sup>1</sup>, Geyer K<sup>1</sup>, Raab R<sup>1</sup>, Meyer D<sup>1</sup>, Rauh K<sup>2</sup>, Hauner H<sup>1</sup>

**Institut** 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, München, Germany; 2 Bayerisches Staatsministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, Kompetenzzentrum für Ernährung, Freising, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727401

**Fragestellung** Ziel der Analyse war es, mütterliche Gesundheits- und Lebensstilfaktoren in der Frühschwangerschaft auf ihr prädiktives Potential hinsichtlich des Risikos für Gestationsdiabetes zu untersuchen.

**Methodik** Alle Teilnehmerinnen der bayernweiten „Gesund leben in der Schwangerschaft“ (GeliS) Studie wurden zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche mittels eines 75g oralen Glukosetoleranztests auf das Vorliegen eines Gestationsdiabetes getestet. Daten zu Alter, Gewicht, Lebensstil und der mentalen Gesundheit vor bzw. während der Schwangerschaft wurden mithilfe von Fragebögen und dem Mutterpass erfasst. Ein Zusammenhang einiger potentieller Prädiktoren und dem Risiko für das Auftreten eines Gestationsdiabetes wurden durch logistische Regressionsanalysen untersucht.

**Ergebnisse** Von 1694 Frauen entwickelten 10,8% einen Gestationsdiabetes. Das Risiko für Gestationsdiabetes nahm mit steigendem Ausgangs-BMI (body mass index) und Alter zu (Übergewicht: OR 1.51, 95% CI 1.02-2.24,  $p = 0.039$ ; Adipositas: OR 4.91, 95% CI 3.35-7.19,  $p < 0.001$ ; 26-35 Jahre: OR 2.09, 95% CI 1.17-3.73,  $p = 0.013$ ; 36-43 Jahre: OR 2.84, 95% CI 1.45-5.56,  $p = 0.002$ ). Ein Anteil von unter 30 Energieprozent aus Fett in der Ernährung war mit einem um 31% verringerten Risiko für Gestationsdiabetes assoziiert. Intensiver Sport führte zu einer nicht signifikanten Verringerung, während die mentale Gesundheit, der Lebensstil und eine exzessive Gewichtszunahme in der Frühschwangerschaft das Risiko nicht beeinflussten.

**Schlussfolgerung** Unsere Analyse bestätigt das mütterliche Alter und das Gewicht vor der Schwangerschaft als wichtige Einflussfaktoren auf das Gestationsdiabetesrisiko und betont die Bedeutung einer Gewichtsreduktion bei Übergewicht/Adipositas vor der Schwangerschaft. Der Zusammenhang mit weiteren Lebensstilfaktoren wie dem Fettgehalt der Ernährung bedarf weiterer Untersuchungen, bevor Empfehlungen abgeleitet werden können.

**Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt.

## Gestationsdiabetes mellitus – Screening in Zeiten der COVID-19-Pandemie

Autoren [Stichling S](#), [Eberle C](#)

Institut [Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Fulda, Germany](#)

DOI [10.1055/s-0041-1727444](#)

**Fragestellung** Weltweit sind 102.399.513 SARS-CoV-2-Infektionen bestätigt (Stand 01.02.2021) [1]. Da Patientinnen mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ein erhöhtes Risiko in Bezug auf Komplikationen sowie einen schwerwiegenderen COVID-19-Verlauf haben, sind der Pandemie angepasste Screening- und Management-Assessments dringend erforderlich [2]. Deshalb wurden die aktuellen Änderungen diverser nationaler GDM-Guidelines analysiert.

**Methodik** Empirische Analyse: Eingeschlossen wurden n = 7 nationale Guidelines mit temporären Änderungen im Zusammenhang mit einem GDM-Screening in Deutsch / Englisch (insgesamt n = 349, n = 342 wurden ausgeschlossen aufgrund der Nichterfüllung der Einschlusskriterien; Stand: 29.01.2021; PubMed, EMBASE, Web of Science, CINAHL, Cochrane Library).

**Ergebnisse** n = 7 Guidelines folgender Nationen: Kanada, Australien, Neuseeland, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Italien und Indien.

Folgende aktuelle Guidelines-Empfehlungen werden gegeben:

- Screening-Alternativen zum oralem Glukose Toleranztest (OGTT) in 24.-28. Schwangerschaftswoche (SSW): Die meisten Guidelines empfehlen die Bestimmung von zwei verschiedenen Screening-Parametern (n = 4 von 7).
- Empfohlene Einzelparameter: „Fasting Blood Glucose“ (FBG) (n = 5), HbA1c (n = 3) „Random Plasma Glucose“ (RPG) (n = 2).
- Verschiebung des postpartalen Screenings auf 3 bis 12 Monate nach Entbindung (n = 3) oder ggf. bis zum Ende der Pandemie (n = 4).
- Nutzung digitaler Ansätze wie z. B. Telemedizin (n = 7; z. B. Videokonsultation).

**Schlussfolgerungen** Nationale Guidelines raten während der COVID-19-Pandemie zu alternativen opportunistischen Screening-Strategien – mit einer Fokussierung auf v.a. HbA1c, RPG und NBZ sowie unter Beachtung von zwei verschiedenen Parametern. Durch Umsetzung dieser Empfehlungen soll einerseits eine effektive Behandlung des GDMs gewährleistet und andererseits das Risiko in Bezug auf mögliche COVID-19-Kontakte und deren möglichen Folgen, ohne Beachtung der Dunkelziffer, minimiert werden. Insbesondere die telemedizinische Behandlung von GDM-Patientinnen zeigt hierbei effektive und zukunftsweisende Ansätze. Weitere wissenschaftliche Analysen sind notwendig.

**Interessenkonflikt** - keine -

**Literatur** [1] World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 28.01.2021 2021. Available at: <https://covid19.who.int>.

[2] Torosyan AO, Loginova EV, Gagaev CG. Screening for gestational diabetes due to of the COVID-19 pandemic. *Probl Endokrinol (Mosk)* 2020;66(3):56–61. doi:10.14341/probl12482 [published Online First: 16 September 2020].

## 06. Epidemiologie/Bic Data/OMICS

### Vergleich der Hauptdiagnosen bei stationären Krankenhausaufnahmen mit und ohne Diabetes: Ergebnisse aus der Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG)

Autoren [Auzanneau M<sup>1</sup>](#), [Fritsche A<sup>2</sup>](#), [Icks A<sup>3</sup>](#), [Siegel E<sup>4</sup>](#), [Kilian R<sup>5</sup>](#), [Karges W<sup>6</sup>](#), [Lanzinger S<sup>1</sup>](#), [Holl RW<sup>1</sup>](#)

Institut **1** [Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany](#); **2** [Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Innere Medizin IV, Tübingen, Germany](#); **3** [Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Institut für Versorgungsforschung und](#)

[Gesundheitsökonomie, Düsseldorf, Germany](#); **4** [St. Josefskrankenhaus Heidelberg, Abteilung für Gastroenterologie, Diabetologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin, Heidelberg, Germany](#); **5** [Universität Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II, Ulm, Germany](#); **6** [Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Sektion Endokrinologie und Diabetologie, Aachen, Germany](#)

DOI [10.1055/s-0041-1727445](#)

**Fragestellung** Diabetes wird stationär überwiegend als Nebendiagnose kodiert. Oft werden aber bei Statistiken nur die Hauptdiagnosen berücksichtigt. Wir haben die Haupt- und Nebendiagnosen in der DRG-Statistik analysiert, und die Hauptdiagnosen bei Fällen mit Nebendiagnose Diabetes mit Fällen ohne Diabetes verglichen.

**Methodik** Unter allen vollstationären Behandlungen  $\geq 20$  Jahre in der DRG-Statistik (2017) wurden fünf Diabetestypen (Typ-1, Typ-2, Pankreopriv, „seltener Diabetes“ ICD-E12 oder E14, Gestationsdiabetes) sowie Prädiabetes anhand der ICD-10-Codes (Haupt- / Nebendiagnosen) identifiziert. Unklarer Diabetes-typ wurde ausgeschlossen (n = 926).

**Ergebnisse** Unter 16.656.350 stationären Fällen hatten 18,4% eine Diabeteserkrankung. Einen Typ-2-DM wurde bei 2.842.677 Fällen dokumentiert (bei 94,4% als Nebendiagnose). Mit oder ohne Diabetes zeigte sich die höchste Fallzahl an Hospitalisierungen in der Altersgruppe 70-< 80 Jahre, mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen als häufigster Aufnahmegrund (28,6% bei den Fällen mit Diabetes vs. 22,2% bei den Fällen ohne Diabetes), insbesondere Herzinsuffizienz (6,4% vs. 2,7%). In den 30 häufigsten Hauptdiagnosen in dieser Altersgruppe standen akutes Nierenversagen, Volumenmangel, sowie Pankreaskarzinom und Kolonkarzinom bei den Fällen mit Diabetes, dagegen Prostatakarzinom, Basalzellkarzinom und Mammakarzinom bei den Fällen ohne Diabetes. In der Altersgruppe 40-< 50 Jahre war ebenfalls der Anteil an Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei den Fällen mit Diabetes höher (17,0% vs. 9,0%), mit akutem Myokardinfarkt als häufigsten Aufnahmegrund (2,5% vs. 0,8%).

**Schlussfolgerung** Diese Analyse belegt die hohe Prävalenz des Diabetes in der stationären Krankenhausbehandlung in Deutschland, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Die Auswertung der Haupt- und Nebendiagnosen in der DRG-Statistik ermöglicht ein realistisches Bild der Diabetesfälle im Krankenhaus mit ihren assoziierten Erkrankungen. Hiermit kann der tatsächliche stationäre Versorgungsbedarf von Diabetespatienten abgeschätzt werden.

**Interessenkonflikt** Herr Professor Karges erhielt von Lilly Deutschland GmbH Honorare für eine Beratertätigkeit. Die anderen Autoren erklären, dass im Zusammenhang mit diesem Manuskript kein Interessenkonflikt besteht.

### Inzidenztrends des Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen in Deutschland, 2002-2019

Autoren [Rosenbauer J<sup>1</sup>](#), [Stahl-Pehe A<sup>1</sup>](#), [Bächle C<sup>1</sup>](#), [Castillo K<sup>2</sup>](#), [Selinski S<sup>1</sup>](#), [Meissner T<sup>3</sup>](#), [Holl RW<sup>4</sup>](#)

Institut **1** [Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie; Deutsches Zentrum für Diabetesforschung \(DZD\), Düsseldorf, München-Neuherberg, Germany](#); **2** [Technische Universität München, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, München, Germany](#); **3** [Universitätskinderklinik, Düsseldorf, Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Pädiatrische Kardiologie, Düsseldorf, Germany](#); **4** [Universität Ulm; Deutsches Zentrum für Diabetesforschung \(DZD\), Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, München-Neuherberg, Germany](#)

DOI [10.1055/s-0041-1727446](#)

**Fragestellung** Vergleich von Inzidenz und Zeittrends des Typ-1-(T1D) und des Typ-2-Diabetes (T2D) bei Kindern und Jugendlichen im Zeitraum 2002-2019.

**Methodik** Neu diagnostizierte T1D- (0-19 Jahre) und T2D-Fälle (10-19 Jahre) wurden anhand von drei Datenquellen ermittelt, dem prospektiven krankenhausbasierten aktiven Surveillancesystem ESPED, jährlichen Praxisbefragungen und dem Diabetes-Patienten-Verlaufsbeobachtungsregister DPV. Die Vollständigkeit der Erfassung wurde mit der Capture-Recapture-Methode geschätzt.

Punkt- und Intervallschätzungen (95 % KI) der Inzidenzen (pro 100.000 Personenjahre) basieren auf der Personenjahre-Methode. Poisson-Regressionsanalysen wurden zur Schätzung von Zeittrends verwendet.

**Ergebnisse** Zwischen 2002 und 2019 wurden 13.965 bzw. 591 (7.596 bzw. 254 Jungen) neu diagnostizierte Fälle mit T1D bzw. T2D erfasst; die Vollständigkeit lag bei 98,4 % bzw. 89,3 %. Erfassungskorrigiert betrug die Inzidenz des T1D bzw. T2D 22,7 bzw. 2,0. Bei Jungen war verglichen mit Mädchen die T1D-Inzidenz höher (23,9 vs. 21,4,  $p < 0,001$ ), die T2D-Inzidenz aber niedriger (1,6 vs. 2,3,  $p < 0,001$ ). Die T1D-Inzidenzen für die Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 Jahre lagen bei 17,6, 30,2, 31,0 und 11,8 ( $p < 0,001$ ), die T2D-Inzidenzen für die Altersgruppen 10-14 und 15-19 Jahre bei 1,7 und 2,2 ( $p = 0,016$ ). Die Inzidenz des T1D bzw. T2D stieg jährlich um 1,9 % (1,6-2,3 %) bzw. 5,3 % (3,8%-6,9 %), mit nur geringen Unterschieden zwischen Jungen und Mädchen (2,0 % vs. 1,8 %,  $p = 0,52$  bzw. 5,9 % vs. 4,9 %,  $p = 0,54$ ). Bei Jungen und Mädchen variierten die Inzidenztrends zwischen den Altersgruppen.

**Schlussfolgerung** Die Ergebnisse zeigen, dass die T1D-Inzidenz bei Jugendlichen in Deutschland deutlich höher ist als die T2D-Inzidenz, die T2D-Inzidenz in den letzten Jahren aber stärker angestiegen ist als die T1D-Inzidenz.

**Interessenkonflikt** kein Interessenkonflikt

## Unterschiede in Leukozytenprofilen zwischen neuen Diabetes-Subtypen

**Autoren** Ratter J<sup>1</sup>, Maalmi H<sup>1</sup>, Trenkamp S<sup>1</sup>, Zaharia OP<sup>1</sup>, Rathmann W<sup>2</sup>, Schloot N<sup>1</sup>, Straßburger K<sup>2</sup>, Szendrői J<sup>1</sup>, Herder C<sup>1</sup>, Roden M<sup>1</sup>

**Institut** 1 Deutsches Diabetes Zentrum, Institut für Klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany; 2 Deutsches Diabetes Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727447

**Fragestellung** Die Anzahl von Leukozyten im Blut ist in Personen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Vergleich zu gesunden Personen erhöht, und die Frequenz verschiedener Immunzelltypen ist mit Insulinsensitivität, Glykämie und Lipiden assoziiert. Wir untersuchten die Hypothese, dass sich die Leukozytenprofile von fünf neuen Diabetes-Subgruppen unterscheiden.

**Methodik** Wir analysierten automatisierte Blutzellanalysen von 669 und Durchflusszytometrie-Daten von 201 Teilnehmern der Deutschen Diabetes Studie (GDS) mit neu diagnostiziertem Diabetes, welche den fünf Diabetes-Subgruppen nach Ahlqvist et al. zugeordnet wurden. Paarweise Unterschiede zwischen Subgruppen wurden mit linearen Modellen nach log-Transformation der Variablen berechnet, gefolgt von einer Tukey-Kramer-Korrektur für multiples Testen.

**Ergebnisse** Die Anzahl der Leukozyten war in schwerem insulinresistentem Diabetes (SIRD), leichtem adipositasbedingtem Diabetes (MOD) und leichtem altersbedingtem Diabetes (MARD) gegenüber schwerem autoimmunem Diabetes (SAID) um 13-25 % erhöht (alle  $P < 0,05$ ). Der Anteil CD4+ T-Zellen war in SIRD gegenüber SAID (+18 %) und MOD (+13 %) erhöht, und der Anteil CCR4+ regulatorischer T-Zellen war in SIRD gegenüber SAID (+13 %), sowie in MARD gegenüber SAID (+17 %) und MOD (+15 %) erhöht (alle  $P < 0,05$ ). Nach Adjustierung für die Variablen, die die Subgruppen definieren (Alter bei Diabetesdiagnose, BMI, HbA1c, HOMA2-B, HOMA2-IR, Glutamat-Decarboxylase-Antikörper) waren die Unterschiede nicht mehr signifikant ( $P > 0,05$ ). Der Anteil CD4+ T-Zellen korrelierte positiv mit Alter, BMI, HOMA2-B und HOMA2-IR, und der Anteil CCR4+ regulatorischer T-Zellen mit Alter, HOMA2-B und HOMA-IR.

**Schlussfolgerungen** Unsere Ergebnisse zeigen, dass Diabetes-Subgruppen wahrscheinlich aufgrund ihres metabolischen Phänotyps unterschiedliche Leukozytenprofile aufweisen. Veränderte T-Zell-Profile in SIRD und MARD weisen auf eine Rolle des adaptiven Immunsystems in verschiedenen Subgruppen des Typ-2-Diabetes hin.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenkonflikte.

## Biomarkers of saturated fatty acid and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies

**Autoren** Szczerba E<sup>1</sup>, Neuschwander M<sup>1</sup>, Schieman T<sup>2</sup>, Schlesinger S<sup>1</sup>

**Institut** 1 1. Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 2. Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München-Nauenberg, Germany., Institut für Biometrie und Epidemiologie, Nachwuchsforschergruppe Systematische Reviews, Düsseldorf, Germany; 2 1. Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Institut für Biometrie und Epidemiologie, Nachwuchsforschergruppe Systematische Reviews, Düsseldorf, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727448

**Background** Evidence from studies investigating biomarkers of saturated fatty acids (SFAs) suggests that specific SFAs with different chain lengths may have different metabolic effects and impact on health, including the type 2 diabetes (T2D) development. We aimed to quantify existing evidence in a systematic review and dose-response meta-analysis on the association between biomarkers of total and specific SFAs and the incidence of T2D from prospective observational studies.

**Methods** The systematic literature search was conducted in PubMed and Web of Science by two independent investigators up to August.2020. Summarised relative risks (SRR) and 95 % confidence interval (95 % CI) were estimated using random effects models.

**Results** Ten articles, including 24 cohorts were identified. Total SFAs were associated with an increased T2D risk (per 3 %mol: 1.17(1.03; 1.33)). For the odd-chain and the very long-chain SFAs a reduced T2D incidence was observed. The SRR (95 % CI) per 0.1 %mol ranged from 0.74(0.56; 0.97) for arachidic acid to 0.90(0.83; 0.98) for behenic acid. For even-chain SFAs, the T2D incidence was increased (palmitic acid per 1 %mol of total FAs: 1.10(1.04; 1.16). No association was found between myristic acid, stearic acid and the T2D incidence.

**Conclusions** Our results indicate that specific SFAs are differently associated with the T2D risk. Total and even-chain SFAs were associated with increased, whereas odd-chain and very long-chain SFAs were associated with decreased T2D incidence. The results suggest a reconsideration of current dietary recommendations on total SFAs as a homogeneous group. More precise recommendations on specific types and sources of SFAs are needed.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine potenziellen Interessenkonflikte.

## Effects of Bile acid levels on gut microbial community metabolic processes, microbiome diversity and human metabolism and nutrition status

**Autoren** Schlicht K<sup>1</sup>, Knappe C<sup>1</sup>, Geisler C<sup>1</sup>, Türk K<sup>1</sup>, Schulte D<sup>1</sup>, Hartmann K<sup>1</sup>, Waschina S<sup>2</sup>, Brodesser S<sup>3</sup>, Schreiber S<sup>4</sup>, Laudes M<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Kiel, Schleswig-Holstein Exzellenz Lehrstuhl für Innere Medizin Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährungsmedizin, Kiel, Germany; 2 Christian-Albrechts-University of Kiel, Institute of Human Nutrition and Food Science, Research group: Nutriinformatics, Kiel, Germany; 3 University of Cologne, CECAD Lipidomics / Metabolomics Facility, Köln, Germany; 4 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Kiel, Clinic of Internal Medicine 1, Kiel, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727449

**Introduction & Methods** Both Bile Acids (BAs) and nutrition are important factors in the mediation of microbial effects on the human metabolism and metabolic diseases like T2D. We aim to explore the BA-Host-Microbiome intersection by determining metabolic processes in the gut microbial community (GMC) and their interaction with BA levels.



A cross-sectional cohort (N = 434) was investigated regarding their BA status, gut microbiome (16s), clinical biomarkers and nutrition patterns (FFQ). Analysis was stratified by BMI and T2D status. Metabolic models of the GMC were constructed based on microbiome composition data and nutrition data to predict metabolite exchanges and bacterial growth. Predicted GMC traits were then tested for association with BA levels by Kruskal-Wallis tests and hurdle models. BA levels of two obesity intervention cohorts (diet and bariatric surgery) were also analyzed.

**Results** BA levels were significantly associated with diversity of the microbiome and nutrition data, with primary BAs being mostly associated with nutrition and clinical features, while secondary BAs were primarily associated with microbiome traits. Analysis of GMC interactions in relation to secondary BA levels revealed, among others, significant changes in the predicted Pyruvate and Glycerinaldehyde exchange of the GMC with the host. We also identified changes in the predicted GMC interchange (metabolites that are exchanged between bacteria) of 32 metabolites. A general increase of BAs levels after weight loss was observed in both intervention cohorts.

**Conclusion** In a potential microbiome therapy for the treatment of T2D, symbiotic effects of BAs and GMC metabolism need to be carefully considered.

**Interessenkonflikt** none

## Renal replacement therapy in people with and without diabetes in Germany, 2010–2016: an analysis of more than 25 million inhabitants

**Autoren** Narres M<sup>1</sup>, Claessen H<sup>1</sup>, Kvitkina T<sup>1</sup>, Wilk A<sup>2</sup>, Friedel H<sup>2</sup>, Günster C<sup>3</sup>, Hoffmann F<sup>4</sup>, Koch M<sup>5</sup>, Jandeleit-Dahm K<sup>6</sup>, Icks A<sup>7</sup>

**Institut** 1 Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie, Düsseldorf, Germany; 2 Team Gesundheit, Gesellschaft für Gesundheitsmanagement mbH, Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie, Essen, Germany; 3 Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Qualitäts- und Versorgungsforschung, Berlin, Germany; 4 Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Fakultät VI - Medizin und Gesundheitswissenschaften Department für Versorgungsforschung, Versorgungsforschung, Oldenburg, Germany; 5 Nephrocare Mettmann GmbH Nephrologisches Zentrum Velbert, Leitung, Mettmann, Germany; 6 Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany; 7 Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie, Düsseldorf, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727450

**Objective** Epidemiological studies showed contradictory results regarding time trend of end stage renal disease (ESRD) in people with diabetes. This study aims to analyse the incidence of ESRD defined as chronic renal replacement therapy (RRT), to investigate time trends among people with and without diabetes in Germany and to examine if these patterns differed by age and sex.

**Research design and methods** The data was sourced from nationwide data pooled from two German branches of statutory health insurances covering approximately 25 million inhabitants. We estimated age- and sex-standardised incidence rates (IR) for chronic RRT among people with and without diabetes in 2010–2016, and the corresponding relative risks. Time trends were analysed using Poisson regression.

**Results** We identified 73,638 people with a first chronic RRT (male: 60.0 %, diabetes: 60.6 %, mean age: 71.3 years). The IR of chronic RRT among people with diabetes (114.1 per 100,000 person years: 95 % confidence interval 110.0–117.2) was almost six times higher than among people without diabetes (19.6: 19.4–19.8). A consistent decline in IR was observed among people with diabetes (3 % annual reduction,  $p < 0.0001$ ) in both sexes and all age classes. In contrast, no consistent change of IR was identified in people without diabetes.

Only among women aged under 40 ( $p = 0.0003$ ) and people aged 80 and over ( $p < 0.0001$ ) IR decreased significantly.

**Conclusion** Incidence of chronic RRT remained significantly higher among people with diabetes. IR decreased significantly in people with diabetes independent of age and sex. Time trends were inconsistent in people without diabetes.

**Interessenkonflikt** Keine Interessenkonflikte bestehen

**Literatur** Sattar A, Argyropoulos C, Weissfeld L, Younas N, Fried L, Kellum JA et al. All-cause and cause-specific mortality associated with diabetes in prevalent hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2012;13:130.

Hoffmann F, Haastert B, Koch M, Giani G, Glaeske G, Icks A. The effect of diabetes on incidence and mortality in end-stage renal disease in Germany. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(5):1634–40.

Assogba FG, Couchoud C, Hannedouche T, Villar E, Frimat L, Fagot-Campagna A et al. Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007–2011. *Diabetologia.* 2014;57(4):718–28

Burrows NR, Hora I, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Incidence of End-Stage Renal Disease Attributed to Diabetes Among Persons with Diagnosed Diabetes - United States and Puerto Rico, 2000–2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2017;66(43):1165–70.

Narres M, Claessen H, Kvitkina T, Koch M, Rump LC, Weinreich T et al. Incidence and relative risk of renal replacement therapy in people with and without diabetes between 2002 and 2016 in a German region. *Diabetologia.* 2020;63(3):648–58

Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62(1):3–16

## 07. Diabeteskomplikationen/ Begleiterkrankungen

### Diabetische Fußulzera - Kosteneffektivität und optimale Wundverschlussrate

**Autoren** Lobmann R<sup>1</sup>, Augustin M<sup>2</sup>, Eder S<sup>3</sup>, Dietlein M<sup>4</sup>, Lawall H<sup>5</sup>, Tigges W<sup>6</sup>, Rychlik RPT<sup>7</sup>

**Institut** 1 Klinikum Stuttgart - Bad Cannstatt, Endokrinologie, Diabetologie und Geriatrie, Stuttgart, Germany; 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Institute for Health Services Research in Dermatology and Nursing, Hamburg, Germany; 3 Schwarzwald-Baar-Klinikum Villingen-Schwenningen, Klinik für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Villingen-Schwenningen, Germany; 4 Diabetesschwerpunktpraxis, Praxis, Stadtbergen, Germany; 5 Gemeinschaftspraxis Prof. Diehm, Dr. Lawall, Praxis, Ettlingen, Germany; 6 Wundzentrum Hamburg e.V., Hamburg, Germany; 7 Institut für Empirische Gesundheitsökonomie, Institut für Empirische Gesundheitsökonomie, Burscheid, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727451

**Einleitung** Diabetische Fußulzera (DFU) sind schwerwiegende Komplikationen des Diabetes. Die klinische Studie Explorer (RCT) ergab für TLC-Sucrose Octasulfat-Wundauflagen\* eine signifikante Steigerung der Wundverschlussrate (WVR) um 60 % und eine Verkürzung der Heilungsdauer auf 60 Tage (Beobachtungszeitraum 20 Wochen) [1]. Nachdem die bessere Kosteneffektivität dieser Wundauflagen\* bei venösen Unterschenkelulzera bereits bekannt ist [2], war das Ziel dieser pharmakoökonomischen Modellierung deren Untersuchung für die Behandlung des DFU [3]. Den Einfluss des Wundalters auf die WVR untersuchte die Post-Hoc Analyse [4].

**Material / Methode** Die direkten Kosten (Wundauflagen, Pflegezeit, stationäre Versorgung) wurden aus Sicht der Deutschen Gesetzlichen Krankenversicherung analysiert [3]. Basierend auf der randomisierten Studie Explorer (ITT; n = 240 (Verum 126; Kontrolle 114)) wurde die Kosteneffektivität der lokalen Wundtherapie des DFU mit TLC-Sucrose Octasulfat-\* vs. neutralen Wundauflagen verglichen [3]. Die Post-Hoc-Analyse untersuchte die absoluten Unterschiede der WVR nach 20 Wochen in Abhängigkeit vom Wundalter [4].

**Ergebnisse** Nach 20 Wochen betragen die direkten Therapiekosten 2.864 € (Verum) vs. 2.959 € (Kontrolle). Unter Berücksichtigung der Heilungsraten von 48 % (Verum) vs. 30 % (Kontrolle), ergab sich bis zum Wundverschluss eine Kosteneffektivität von 6.017 € (Verum) vs. 9.928 € (Kontrolle) [3]. Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse [3]. In der Post-Hoc-Analyse zu Explorer war die WVR der Testgruppe immer höher (Wundalter < 2 Monate: 71 % vs. 41 %) [4].

**Diskussion** Die Ergebnisse dieser Kosteneffektivitätsanalyse für das DFU lassen den Schluss zu, dass die Behandlung mit TLC-Sucrose Octasulfat-Wundaufgaben\* gesundheitsökonomisch sinnvoll ist [3]. Die Post-Hoc-Analyse bestätigt, dass durch den frühen Therapiebeginn die WVR erhöht wird [4].

\*TLC-Sucrose Octasulfat (TLC-NOSF)-Wundaufgabe: UrgoStart Tül

**Interessenkonflikt** Ich habe Forschungsförderung erhalten (persönlich oder zu meiner persönlichen Verfügung) unmittelbar finanziell oder in Form geldwerter Leistungen (Personal, Geräte usw.):

Fa. Urgo (Explorer-studie, E2-Sub-Studie)

Ich habe als Referent ein Honorar oder als passiver Teilnehmer eine Kostenerstattung (Reise- oder Übernachtungskosten, bezahlte Teilnehmergebühren) erhalten:

Honorar Referent: Fa. Urgo

Kostenerstattung: Fa. Urgo

Ich bin bezahlter Berater / interner Schulungsreferent o. ä. gewesen

Fa. Urgo

**Literatur** [1] Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6 (3): 186–96. [2] Augustin M. et al. Cost-effectiveness of treating vascular leg ulcers with UrgoStart® and UrgoCell® Contact. *Int Wound J*, 2016. 13 (1): 82–7 [3] Lobmann R. Augustin M. Lawall H. et al. Cost-effectiveness of a TLC-sucrose octasulfate dressing compared to a neutral control dressing for treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care*, Accepted for publication [4] Lázaro-Martínez JL, Edmonds M, Rayman G et al. Optimal wound closure of diabetic foot ulcers with early initiation of TLC-NOSF treatment: post-hoc analysis of Explorer. *J Wound Care* 2019; 28(6): 358–67

## Erhöhte Prävalenz des Risiko-Allels des Patatin-like phospholipase domain-containing 3 Gen im schwer-insulinresistenten Diabetes (SIRD)-Cluster

**Autoren** Zaharia OP<sup>1</sup>, Strassburger K<sup>2</sup>, Knebel B<sup>3</sup>, Kupriyanova Y<sup>1</sup>, Karusheva Y<sup>1</sup>, Wolkersdorfer M<sup>4</sup>, Bódis K<sup>1</sup>, Markgraf D<sup>1</sup>, Burkart V<sup>1</sup>, Hwang JH<sup>1</sup>, Kotzka Jörg<sup>3</sup>, Al-Hasani H<sup>3</sup>, Szendroedi J<sup>1</sup>, Rod M

**Institut** 1 Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany; 2 Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany; 3 Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany; 4 Landesapothek Salzburg, Landesapothek Salzburg, Austria

DOI 10.1055/s-0041-1727452

**Fragestellung** Der Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP) rs738409 im Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3)-Gen ist mit einem erhöhten Risiko für die nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) und deren Progression assoziiert. Da Patienten des kürzlich beschriebenen SIRD-Cluster eine deutlich erhöhte Konzentration hepatozellulärer Lipide (HCL) aufweisen, untersuchte diese Studie, ob dieser SNP mit gewebespezifischer Insulinsensitivität und Gehalt an HCL in distinkten Clustern von Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes assoziiert ist.

**Methodik** Bei insgesamt 917 Teilnehmer der Deutschen Diabetes-Studie erfolgten ein hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp, eine 1H-Magnetresonanzspektroskopie und eine Genotypisierung.

**Ergebnisse** Patienten des SIRD-Clusters hatten die geringste Ganzkörperinsulinsensitivität im Vergleich zu Patienten mit schwer-insulindefizienten Diabetes (SIDD), moderatem Adipositas-bedingten Diabetes (MOD), moderatem altersbedingten Diabetes (MARD) und schwerem Autoimmundiabetes (SAID; alle  $p < 0,001$ ). Interessanterweise hatten Patienten des SIRD-Clusters im Vergleich zu den anderen Diabetes-Clustern und den glukosetoleranten Teilnehmern ( $p < 0,05$ ) eine höhere Prävalenz des G-Allels des PNPLA3-SNP. Patienten mit SIRD hatten auch höhere Konzentration von HCL [13,6 (5,8;19,1)%] als MOD [6,4 (2,1;12,4)%], MARD [3,0 (1,0;7,9)%], SAID [0,4 (0,0;1,5)%] und die Kontrollen [0,9 (0,4;4,9)%] (alle  $p < 0,05$ ). Obwohl der PNPLA3-Polymorphismus nicht direkt mit der Ganzkörperinsulinsensitivität oder HCL bei SIRD assoziiert, hatten G-Allel-Träger höhere zirkulierende freie Fettsäuren und eine höhere Fettgewebs-spezifische Insulinresistenz als Nicht-Träger.

**Schlussfolgerung** SIRD-Patienten sind häufiger Träger des G-Allels im rs738409 SNP, das mit fettgewebsspezifischer Insulinresistenz und erhöhter Lipolyse verbunden ist, wodurch die Progression von NAFL und Diabetes beschleunigt werden könnte.

**Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt

## Nasal versus injected glucagon: User experience results of a simulated severe hypoglycemia study

**Autoren** Settles J<sup>1</sup>, Gerety G<sup>2</sup>, Spaepen E<sup>1</sup>, Sanjay B<sup>1</sup>, Suico JG<sup>1</sup>, Child CJ<sup>1</sup>, Moennig E<sup>3</sup>

**Institut** 1 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 2 Albany Medical College, Medical, Albany, NY, United States; 3 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727453

**Objective** Injectable glucagon (IG) use is challenging for caregivers of person with diabetes (PWD) in stressful severe hypoglycemia (SH) rescue. Success rates, administration time, user preference for nasal glucagon (NG) vs IG device were evaluated after treating a SH simulation.

**Methods** Adult PWDs trained caregivers to use NG or IG. Untrained adults, inexperienced with PWDs, were shown one device. 1-week later, both user groups attempted administration to a manikin in a real-life SH simulation. Administration success (complete dose+critical steps) and time (seconds) were studied. Videos of the simulations were viewed and user/PWD perceptions were assessed by comparative questionnaires.

**Results** 90 % (28/31) and 16 % (5 / 32) of caregivers succeeded with NG and IG. 91 % (30 / 33) of untrained users succeeded with NG, 0 % with IG. Successful NG administration took 30s for both user groups; 5 IG trained users succeeded in 73 s.

Users, successful with either device, preferred NG; PWDs felt safer with NG, even with successful IG dosing. Successful administrations and user preferences included (N[%]:NG/IG): ease of preparation (PWD-trained: 26[92.9]/4[80.0]; untrained: 24[85.7]/NA); confidence of using correctly (PWD-trained: 22 [78.6]/3[60.0]; untrained: 27[96.4]/NA); easy-to-use (PWD-trained: 23[82.1]/4 [80.0]; untrained: 27[96.4]/NA); satisfaction (PWD-trained: 22[78.6]/3[60.0]; untrained: 24[85.7]/NA); preference (PWD-trained: 24[85.7]/4[80.0]; untrained: 26[92.9]/NA). Untrained and PWD-trained users were equally successful dosing NG. IG succeeded only with training.

**Conclusions** Users were more successful and faster administering NG vs IG. None who preferred IG were successful with IG, while few successful IG users preferred NG or stated no preference. NG success was independent of training; ease of preparation / use likely contributes to overall preference.

**Interessenkonflikt** 1. Angestellte der Firma Lilly Deutschland GmbH  
3. Besitz von Firmenaktien

## Das kardiorenale Syndrom ist die häufigste erste kardiovaskuläre Manifestation beim Typ-2-Diabetes und mit erhöhter Mortalität assoziiert: eine große multinationale Beobachtungsstudie

Autoren Birkeland KI<sup>1</sup>, Anderson D<sup>2</sup>, Bodegard J<sup>3</sup>, Eriksson JW<sup>4</sup>, Norhammar A<sup>5</sup>, Thuresson M<sup>6</sup>, Pignot M<sup>7</sup>, Garal-Pantalero E<sup>8</sup>, Toshitaka Y<sup>9</sup>, Issei K<sup>10</sup>, Kadowaki T<sup>11</sup>

Institut 1 Oslo University Hospital and University of Oslo, Department of Transplantation, Oslo, Norway; 2 AstraZeneca, Medical Evidence CVRM, Wedel, Germany; 3 AstraZeneca, Medical Evidence EUCAN, Oslo, Norway; 4 Uppsala University, Department of Medical Sciences, Clinical Diabetes and Metabolism, Uppsala, Sweden; 5 Karolinska Institutet, Department of Medicine, Cardiology Unit, Stockholm, Sweden; 6 Statisticum AB, Statisticon AB, Uppsala, Sweden; 7 KantarHealth GmbH, KantarHealth GmbH, München, Germany; 8 Team Gesundheit GmbH, Team Gesundheit GmbH, Essen, Germany; 9 AstraZeneca, Medical Evidence CVRM, Tokyo, Japan; 10 The University of Tokyo, Graduate School of Medicine - Department of Cardiovascular Medicine, Tokyo, Japan; 11 University of Tokyo Hospital, Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Tokyo, Japan

DOI 10.1055/s-0041-1727454

**Hintergrund** Eine besonders wichtige Erkenntnis aus aktuellen kardiovaskulären (CV) Endpunktstudien mit SGLT-2-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes (T2D)-Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung (CVD) ist die Senkung des CV-Risikos und der positive Effekt auf das kardiorenale Syndrom (Herzinsuffizienz [HI] und chronische Nierenerkrankung [CKD]). Über das kardiorenale Syndrom bei T2D-Patienten ohne bestehende CVD ist bisher wenig bekannt. Daher war das Ziel dieser Beobachtungsstudie, die Entwicklung und Mortalitätsrisiken im Zusammenhang mit HI oder CKD bei T2D-Patienten zu untersuchen.

**Methodik** T2D-Patienten ohne CVD oder CKD wurden aus Krankenversicherungsdaten in Deutschland und Japan und Registerdaten in Norwegen, Schweden, England und Holland identifiziert. Jeder erste Bericht über die Ereignisse Schlaganfall, Myokardinfarkt (MI), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und kardiorenale Erkrankungen wurde erfasst. Die Patienten wurden nachverfolgt bis zum (CV-)Tod/Ende des Registers oder einem CVD-Ereignis. Das Risiko wurde mittels Cox-Regression in T2D-Patienten mit HI oder CKD oder HI+CKD im Vergleich zu T2D-Patienten ohne CVD geschätzt und nach Alter und Geschlecht adjustiert.

**Ergebnisse** 772.336 (66%) der 1.177.896 T2D-Patienten hatten keine CVD und CKD (Ø65,2 Jahre, CV-Risiko-Prävention bei 72,3%). Kardiorenale Ereignisse waren über alle Ländern mit 60% die erste CVD-Manifestation, gefolgt von Schlaganfall (16%) und MI (14%). CKD, HI und HI+CKD waren mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko assoziiert (HR 1,88 [1,59-2,22], 2,30 [2,14-2,47] bzw. 3,14 [2,90-3,40]). Zudem wurden signifikante Risikoerhöhungen bei MI, PAD und Schlaganfall beobachtet.

**Schlussfolgerung** Bei T2D-Patienten ohne CVD-Vorgeschichte waren kardiorenale Erkrankungen in 6 Ländern einheitlich die häufigste erste CVD-Manifestation und signifikant mit erhöhter Gesamtmortalität assoziiert. Dies sollte bei der Wahl der optimalen Präventionsstrategien beachtet werden.

**Interessenkonflikt** K.I.B. has received grants to his institution from AstraZeneca for this study and for lectures and consulting from Novo Nordisk, Sanofi, Lilly, Boehringer Ingelheim and Merck Sharp & Dohme.

J.B. holds a fulltime position at AstraZeneca as an epidemiologist.

J.W.E. has received honoraria or research grants from AstraZeneca, NovoNordisk, Bayer, Sanofi and MSD.

A.N. has received honoraria from MSD, Astra Zeneca, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim and Novo Nordisk.

H.H. has received lecture fees and travel expenses from Alexion, Baxter, NovoNordisk, Noxxon, Janssen and AstraZeneca.

G.C.M.L. has no competing interests. M.T. is employed by an independent statistical consultant company, Statisticon

AB, Uppsala, Sweden, of which AstraZeneca Nordic-Baltic is a client.

S.O. is a full-time employee of AstraZeneca.

E.G.P. is an employee of Team Gesundheit GmbH and conducted work on behalf of Kantar Health.

J.O. is an employee of the PHARMO Institute for Drug Outcomes Research, an independent research institute that performs financially supported studies for government and related healthcare authorities and for several pharmaceutical companies.

R.Z. and T.Y. are full-time employees of AstraZeneca.

I.K. declares grants from Astellas Pharma Inc., Boehringer Ingelheim Japan, Kowa Pharmaceutical Co. Ltd, Daiichi

Sankyo Co. Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Shionogi & Co., Ltd, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd, Pfizer Japan Inc., Takeda Pharmaceutical Co. Ltd, Toa Eiyo Ltd, honoraria from Astellas Pharma Inc., Boehringer Ingelheim Japan, Kowa Pharmaceutical Co. Ltd, Daiichi Sankyo Co. Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Shionogi & Co., Ltd, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd, Pfizer Japan Inc., Takeda Pharmaceutical Co. Ltd and Toa Eiyo Ltd, and lecture/other fees from AstraZeneca.

T.K. declares grants from Asahi Mutual Life Insurance Co., Boehringer Ingelheim Japan, Daiichi Sankyo Co. Ltd, Kowa Pharmaceutical Co. Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., MSD K.K., Novo Nordisk Pharma Ltd, Sanofi K.K. and Takeda Pharmaceutical Co. Ltd and lecture/other fees from AstraZeneca K.K., Astellas Pharma Inc., Boehringer Ingelheim Japan, Daiichi Sankyo Co. Ltd, Eli Lilly Japan K.K., Kowa Pharmaceutical Co. Ltd, Kyowa Hakkō Kirin Co., Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., MSD K.K., Ono Pharmaceutical Co. Ltd, Sanofi K.K., Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd, Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd and Takeda Pharmaceutical Co, Ltd.

**Literatur** Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;24: 968–974.

Braunwald E., Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(4):298–302.

Savarese G, Lund LH., Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7–11.

Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20 (5):853–872.

Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):e840–e878.

Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379 (7):633–644.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;380(4):347–357.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373 (22):2117–2128.

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380 (24):2295–2306.

Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606–617.

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–334.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357.

Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation*. 2019;140:739–750.

Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;21(4):968–974.

## Changes in the composition of mitochondrial electron transport chain (ETC) complexes compensate lipid overflow in early stages of hepatic steatosis

**Autoren** Fahlbusch P<sup>1</sup>, Nikolic A<sup>1</sup>, Jacob S<sup>1</sup>, Dille M<sup>1</sup>, Al-Hasani H<sup>1</sup>, Hartwig S<sup>1</sup>, Lehr S<sup>1</sup>, Müller-Wieland D<sup>2</sup>, Knebel B<sup>1</sup>, Kotzka J<sup>1</sup>

**Institut** 1 Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany; 2 Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Med. Klinik I, Aachen, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727455

**Aim** Type 2 diabetes is a risk factor and a secondary disease of non-alcoholic fatty liver (NAFL). In patients with NAFL increased hepatic mitochondrial function was observed which gets lost during disease progression, however, the molecular mechanisms remain unclear. This study aims to identify the molecular mechanisms behind changes in mitochondrial activity in early stages of NAFL.

**Methods** Primary hepatocytes from alb-SREBP-1c mice, which feature mild hepatic steatosis with hepatic insulin resistance, were characterized for energy and glucose homeostasis. Especially mitochondrial function was analyzed both with cellular context and in isolated mitochondria by extracellular flux analysis. Moreover the specific mitochondrial proteome was analyzed by mass spectrometry.

**Results** In primary hepatocytes a 5-fold higher glycolysis rate without any changes in glucose or glycogen production and fatty acid uptake or oxidation was detected in alb-SREBP-1c mice. In primary hepatocytes no differences in mitochondrial substrate oxidation were observed, but overall significantly higher mitochondrial respiration in alb-SREBP-1c mice, although mitochondrial copy number was not different compared to controls. In contrast, isolated liver mitochondria showed preference for complex II-driven succinate oxidation with significant higher oxidation rates in alb-SREBP-1c. In accordance with physiological data proteome analyses showed changes in the protein composition of mitochondrial complex II.

**Conclusions** In hepatic steatosis model increased mitochondrial function, accompanied with significantly increased glycolysis rate counteract hepatic lipid overflow. Mitochondrial analysis points towards changed abundance of complex II subunits and subsequent increase of succinate oxidation capacity as a possible mechanism leading to increased mitochondrial function in early stages of hepatic steatosis.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenskonflikte.

## Progression of Diabetic Complications in Subgroups of People with Long Term Diabetes Type 1 According to Clinical Course

**Autoren** Gerdes C<sup>1</sup>, Werner C<sup>1</sup>, Kloos C<sup>1</sup>, Lehmann T<sup>2</sup>, Wolf G<sup>1</sup>, Müller UA<sup>3</sup>, Müller N<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany; 2 Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaft, Jena, Germany; 3 Ambulante Medizinische Versorgung Dr. med. Kielstein, Ambulante Medizinische Versorgung Dr. med. Kielstein, Jena, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727456

**Aims** Prevention and prediction of microvascular complications are important aims of medical care in people with type 1 diabetes. Since the course of the disease is heterogenous, we tried to identify subgroups with specific risk profiles for microvascular complications.

**Methods** Retrospective analysis of a cohort of 285 people (22637 consultations) with > 10 years of type 1 diabetes. Persons were grouped into slow (< 15 years), fast (> 15 years) and non progressors according to the average onset of microvascular complications. Generalized estimating equations for binary outcomes were applied and pseudo coefficients of determination were calculated.

**Results** Progression to microvascular disease was associated with age (OR: 1.034 [1.001-1.068]; p=0.04), diabetes duration (OR: 1.057 [1.021-1.094]; p=0.002), HbA1c (OR: 1.035 [1.011-1.060]; p=0.005), BMI (OR: 0.928 [0.866-0.994]; p=0.034) and the social strata index (OR: 0.910 [0.830-0.998]; p=0.046). Generalized estimating equations predicted 31.02% and exclusion of HbA1c marginally reduced the value to 28.88%. The proportion of patients with LADA was higher in fast than slow progressors [13 (26.5%) vs. 14 (11.9%); p=0.019]. A generalized estimating equation comparing slow to fast progressors revealed no significant markers.

**Conclusion** In our analysis, we were able to confirm known risk factors for microvascular disease in people with type 1 diabetes. Overall, prediction of individual risk was difficult, the effect of individual markers minor and we could not find differences regarding slow or fast progression. We therefore emphasize the need for additional markers to predict individual risk for microvascular disease.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenkonflikte.

## Leberfettindices reflektieren Leberfettänderungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nur sehr eingeschränkt

**Autoren** Sachno A<sup>1</sup>, Gutwin D<sup>2</sup>, Kabisch S<sup>2</sup>, Dambeck U<sup>2</sup>, Machann J<sup>3</sup>, Osterhoff M<sup>2</sup>, Pfeiffer AFH<sup>2</sup>

**Institut** 1 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Klinische Ernährung, Nuthetal, Germany; 2 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Klinische Ernährung/DZD, Nuthetal, Germany; 3 Universität Tübingen, Department für diagnostische und interventionelle Radiologie, Tübingen, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727457

**Hintergrund** Die Prävalenz der Fettleber beträgt 20-30 %, risikoverstärkend wirken Adipositas und Typ-2-Diabetes (T2DM). Einzelne Laborwerte besitzen kaum Vorhersagepotential zur Fettleber. Leberfettindices, basierend auf laborchemischen und anthropometrischen Daten, leisten eine gute NAFLD-Prädiktion. Umstritten ist, ob sich diese Indices zur Verlaufskontrolle einer (z.B. diätetisch erzielten) Leberfettreduktion eignen. Eine Prädiabetes-Studie hat bereits Limitationen insbesondere für low-carb-Diäten aufgezeigt. Ziel ist es nun, dies in einer Studie an Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes zu replizieren.

**Methodik** Ausgewertet wurden Daten von 120 Probanden der DiNA-D-Studie (Diabetes-Nutrition-Algorithmus bei T2DM), die über 3 Wochen einer hypokalorischen Diät (1200-1500 kcal; low-carb: < 40 g Kohlenhydrate/d; low-fat: < 30 kcal%) unterzogen wurden. Die Leberfettbestimmung erfolgte vor und nach Diät mittels <sup>1</sup>H-MR-Spektroskopie. Hepatic-Steatosis-Index, Fatty-Liver-Index und NAFLD-liver-fat-score errechneten wir aus Nüchternlaborwerten (Transaminasen, Insulin, Triglyceride) und Anthropometrie-Daten (Taillenumfang, BMI). Wir führten Pearson-/Spearman-Korrelationen und ROC-Bestimmungen im Querschnitt und – diätspezifisch – im Längsschnitt der Intervention durch.

**Resultate** Alle Indices bildeten vor Diät hochsignifikant mit guter bis sehr guter Prädiktionsgüte (AUROCs zwischen 0,7-0,9) die Leberverfettung ab. Die diätetische Leberfettreduktion wird in der low-fat-Gruppe nur durch den NAFLD-LFS signifikant (mit mäßiger Korrelation; r~0,5)) wiedergegeben. In der low-carb-Gruppe besteht nur eine Korrelation mit der HSI-Änderung (r~0,4). Bei beiden Diäten korrelieren die Änderung von Gewicht und BMI mit der Leberfettänderung, bei low-carb zudem das Absinken der Triglyceride, bei low-fat hingegen die Änderungen von Taillenumfang, Nüchterninsulin und GGT.



**Diskussion** Auch bei T2DM ist die Punkt-Prädiktion verschiedener Leberfettindizes relativ gut. Änderungen der Leberverfettung reflektieren die Indices aber nur eingeschränkt. Für klinische Studien bleibt die MR-Spektroskopie bis zur Entwicklung besserer Vorhersagemodelle.

**Interessenkonflikt** Das Forschungsprojekt wurde durch Sachförderung der California Walnuts Commission unterstützt. Die Finanzierung erfolgte durch Mittel des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD).

**Literatur** Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C., The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov 2;6:33.

Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson L.M, Lundbom N, Rissanen A, Ridderstråle M, Groop L, Orho-Melander M, Yki-Järvinen H., Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology.* 2009 Sep;137(3):865–72.

Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Cho SH, Sung MW, Lee H.S., Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010 Jul;42(7):503–8.

Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, Livingstone R, Klüppelholz B, Keßel K, Hwang J.H, Giani G, Hoffmann B, Pacini G, Gastaldelli A, Roden M., Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One.* 2014 Apr 14;9(4):e94059.

Kabisch S, Bähler S, Dambeck U, Kemper M, Gerbracht C, Honsek C, Sachno A, Pfeiffer AFH., Liver Fat Scores Moderately Reflect Interventional Changes in Liver Fat Content by a Low-Fat Diet but Not by a Low-Carb Diet. *Nutrients.* 2018 Jan 31;10(2). pii: E157

## Beschleunigung der Wundheilung bei diabetischem Fußsyndrom durch Applikation von physikalischem Kaltplasma – Ergebnisse der prospektiven, patientenverblindeten, randomisierten, plazebokontrollierten KPW-Studie

**Autoren** [Stratmann B<sup>1</sup>](#), [Costea TC<sup>1</sup>](#), [Nolte C<sup>1</sup>](#), [Hiller J<sup>1</sup>](#), [Schmidt J<sup>2</sup>](#), [Reindel J<sup>2</sup>](#), [Masur K<sup>3</sup>](#), [Motz W<sup>4</sup>](#), [Timm J<sup>5</sup>](#), [Kerner W<sup>2</sup>](#), [Tschöpe D<sup>1</sup>](#)

**Institut** 1 Herz-und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Diabeteszentrum, Bad Oeynhausen, Germany; 2 Klinikum Karlsburg der Klinikgruppe Dr. Guth GmbH & Co. KG, Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Karlsburg, Germany; 3 Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie, Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie, Greifswald, Germany; 4 Klinikum Karlsburg der Klinikgruppe Dr. Guth GmbH & Co. KG, Klinik für Kardiologie und Gefäßkrankungen, Karlsburg, Germany; 5 Universität Bremen, Kompetenzzentrum für Klinische Studien Bremen, Bremen, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727458](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727458)

**Einleitung** Das diabetische Fußsyndrom (DFS) tritt als häufige Spätkomplikation des Diabetes mellitus (DM) auf. Die Applikation von kaltem physikalischem Plasma hat in einer Reihe von Fallbeschreibungen positive Effekte auf den Wundheilungsverlauf gezeigt. Die "Kaltplasma Wund (KPW)-Studie" wurde durchgeführt, um die Effekte der Therapie in einer prospektiven, patientenverblindeten, randomisierten, plazebokontrollierten Studie zu untersuchen.

**Patienten und Methoden** Patienten mit DM Typ 1 oder Typ 2 und mit DFS Wagner-Armstrong Grad 1B bzw. 2B (persistierend für mindestens drei Wochen) waren für die Studienteilnahme geeignet. Die Patientenwunden (N=65) wurden einzeln in die beiden Behandlungsarme Kaltplasma oder Plazebo unter Berücksichtigung von Geschlecht, Raucherstatus und Alterskategorie randomisiert und zusätzlich zur Standardtherapie mit Kaltplasma per Atmosphärendruck-Plasmajet (Argon-Plasmajet) behandelt. Es erfolgten fünf Behandlungen an aufeinanderfolgenden Tagen, weitere drei an jedem zweiten Tag. Die Plazebobehandlung erfolgte mit gleichem Gerät bei ausgeschalteter Plasmaquelle.

**Ergebnisse** Die Applikation von Kaltplasma hat zu einer signifikanten Beschleunigung der Wundheilung geführt. Sowohl der primäre Endpunkt Wundflächenverringerung (p=0,0248 vs. Plazebo) als auch die Zeit bis zum Erreichen einer

relevanten Wundflächenverringerung von 10% (p= 0,0085 vs. Plazebo) wurden bei nicht-signifikanter Verbesserung der klinischen Infektsituation und der mikrobiellen Besiedlung erreicht. Die Patienten berichten unter beiden Therapieformen vergleichbare Parameter für Lebensqualität, Wohlbefinden und Wundschmerz. Unerwünschte Effekte traten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar stark auf.

**Zusammenfassung** Die Applikation kalten physikalischen Plasmas hat in dieser Studie unabhängig von der Infektsituation zu einer Beschleunigung der Wundheilung geführt.

**Interessenkonflikt** Bernd Stratmann erhielt Referentenhonorare von Neoplas Med GmbH, Prof. Timm erhielt finanzielle Unterstützung der Firma Neoplas Med, Neoplas Med unterstützte die Studie durch Zurverfügungstellung des Plasmajets.

Neoplas Med hat die Studie weder inhaltlich noch in Durchführung, Auswertung und Präsentation beeinflusst.

**Literatur** Stratmann B, Costea TC, Nolte C, Hiller J, Schmidt J, Reindel J, Masur K, Motz W, Timm J, Kerner W, Tschöpe D., Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Jul 1;3(7):e2010411. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10411.

## Proteomic analysis of hyperglycemic effects in GLUT4-overexpressing rat cardiomyoblasts – short vs. long-term hyperglycemia

**Autoren** [Stratmann B<sup>1</sup>](#), [Eggers B<sup>2</sup>](#), [Mattern Y<sup>3</sup>](#), [Marcus K<sup>2</sup>](#), [Tschöpe D<sup>3</sup>](#)

**Institut** 1 Herz-und Diabeteszentrum NRW, Diabeteszentrum, Bad Oeynhausen, Germany; 2 Ruhr-Universität Bochum, Medizinisches Proteom-Center, Bochum, Germany; 3 Herz-und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Diabeteszentrum, Bad Oeynhausen, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727459](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727459)

Diabetic cardiomyopathy is characterized by oversupply of nutrients with loss of metabolic flexibility. We established a stably GLUT4 overexpressing cell line (H9C2-GLUT4) derived from H9C2 presenting a diabetic cardiomyopathy like phenotype to evaluate short and long-term hyperglycemia effects. Protein expression patterns are analyzed by proteomic approaches.

H9C2-GLUT4 were cultured under hyperglycemic conditions (30mM glucose) either short time (14 days, ST) or long time (> 3 months, LT). Expression profiles were compared to normoglycemic conditions (20mM glucose). Samples were prepared for mass spectrometric analysis by lysis followed by tryptic digestion. Peptides were analyzed on an Orbitrap Elite (ThermoFisher Scientific) and resulting files were taken for the identification and quantification of proteins using MaxQuant and Perseus. DAVID Bioinformatics Resources 6.8 functioned as Pathway and GO term enrichment tool for further analysis of the data set.

2,841 proteins were quantified with 881 being significantly regulated in the whole analysis set (5% FDR; ANOVA corrected p-value). Further analysis of LT and ST hyperglycemia identified 15 significantly expressed proteins in ST H9C2-GLUT4 and 156 significantly expressed proteins in the LT H9C2-GLUT4 compared to normoglycemia (5% FDR; ANOVA corrected p-value). The comparison of ST exposure to LT exposure identified 135 significantly regulated proteins. In-depth pathway and GO term enrichment analysis support effects on metabolism, protein biosynthesis and handling, and ECM composition. Chronic glucose overload in cardiomyoblasts induced by GLUT4 overexpression and hyperglycemia resulted in time-dependent metabolic induced proteome profile change. This may elucidate the multifaceted metabolic effects of chronic hyperglycemia on cardiomyocyte protein profile and function.

**Interessenkonflikt** keine

## Circulating messenger RNA of the protein Myelin Protein Zero as a non-invasive marker for sensory loss of the upper extremity in patients with type 2 diabetes

**Autoren** Kender Z, Morgenstern J, Alvarez Ramos L, Prikulis R, Fleming T, Nawroth P, Kopf S

**Institut** Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin I Endokrinologie und Klinische Chemie, Heidelberg, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727460

**Aims** We previously demonstrated that Myelin Protein Zero cmRNA is a potential diagnostic marker for DPN. Diabetic neuropathy (DPN) of the upper extremity has a functional relevance, but no validated diagnostic tool such as scores or questionnaires exists to evaluate diabetic neuropathy on the hand. Here we hypothesized that this mRNA marker may also be substantial in the diagnosis of DPN on the hands.

**Methods** 40 Patients with type 2 diabetes (T2DM) and 18 age-matched control subjects were enrolled and evaluated for DPN of the upper and lower extremity using neuropathy scores, nerve conduction studies, quantitative sensory testing, and functional tests of a hand performance. Additionally, cmRNA expression of MPZ was measured in the serum in all participants.

**Results** We found a significantly reduced expression of MPZ in patients with T2DM compared to those without neuropathy and healthy controls respectively ( $p < 0.001$ ). Hand dexterity and hand strength correlated significantly with MPZ expression ( $r=0.27$ ,  $p=0.03$  and  $r=0.41$ ,  $p=0.009$ ). Furthermore, univariate and multivariate analyses revealed that decreased MPZ cmRNA levels were significantly associated with loss of function for mechanical detection on the hands ( $r=0.33$ ,  $p=0.03$ ), and feet ( $r=0.42$ ,  $p=0.007$ ), while no associations were found for hyperalgesia. Multivariate regression analysis confirmed that MPZ cmRNA levels were the only predictor for sensory loss.

**Conclusions** MPZ cmRNA is a potential noninvasive marker not only for the diagnosis of DPN of the lower limb, but also for the sensory loss and functional impairment of the hands in patients with type 2 diabetes.

**Interessenkonflikt** No potential conflicts of interest relevant to this abstract were reported.

## Entwicklung der Komorbiditäten bei Diabetes Typ 2 zwischen 2005 und 2017: Morbiditätsexpansion oder dynamisches Gleichgewicht? Eine Längsschnittstudie mit Routinedaten der AOKN

**Autoren** Safieddine B<sup>1</sup>, Sperlich S<sup>1</sup>, Epping J<sup>1</sup>, Lange K<sup>2</sup>, Geyer S<sup>1</sup>

**Institut** 1 Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Soziologie, Hannover, Germany; 2 Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727461

**Hintergrund** Vor dem Hintergrund der steigenden Lebenserwartung wurden mehrere Hypothesen über die zukünftige Entwicklung der Morbidität aufgestellt. Bei Diabetes Typ 2 (DT2) legen bisherige Untersuchungen nahe, dass eine Morbiditätsexpansion aufgrund steigender Prävalenz und Lebenserwartung mit DT2 ausgeschlossen werden kann. Es bleibt aber offen, ob für diese Erkrankung eine Morbiditätsexpansion oder ein dynamisches Gleichgewicht (d. h. Abnahme der Krankheitsschwere bei vorliegender Morbiditätsexpansion) gilt. Diese Studie zielt darauf ab, die folgenden Fragen zu beantworten:

- (1) Wie entwickeln sich die Anzahl und die Prävalenz von DT2-bezogenen Komorbiditäten über die Zeit?
- (2) Was bedeutet dies in Bezug auf die Morbiditätsentwicklung bei DT2 in Deutschland?

**Methoden** Für die Studie wurden Routinedaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse Niedersachsen (AOKN) verwendet. Die Periodenprävalenz von DT2-bezogenen Komorbiditäten wurde für die Zeitperioden 2005-2007, 2010-2012 und 2015-2017 bei 240.241, 295.868 und 308.134 Personen mit DT2 untersucht. Der Effekt der Zeitperiode auf die Anzahl und Prävalenz von Komorbiditäten wurde mittels (geordneter) logistischer Regression untersucht.

**Ergebnisse** Die altersadjustierten vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten (predicted probabilities) für schwerere kardiovaskuläre Erkrankungen (CVDs) nahmen bei Männern und Frauen mit DT2 über die drei Zeitperioden ab, während die für weniger schwere CVDs und andere vaskuläre Erkrankungen in allen untersuchten Altersgruppen signifikant zunahm. Die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit, mindestens eine weitere Komorbidität zu haben, nahm im Laufe der Zeit ebenfalls bei allen untersuchten Gruppen signifikant zu.

**Schlussfolgerungen** Trotz unterschiedlicher Entwicklungsmuster von schweren und weniger schweren CVDs, deuten die Ergebnisse der Studie auf eine Morbiditätsexpansion bei DT2 hin. Zukünftige Studien sollten sich auf die Mechanismen konzentrieren, die zu diesen Trends beitragen.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenkonflikte.

## Nasal glucagon was efficacious in reversing insulin-induced hypoglycaemia without increasing risk of secondary hyperglycaemia

**Autoren** Giménez M<sup>1</sup>, Yan Y<sup>2</sup>, Wang Q<sup>2</sup>, Child CJ<sup>2</sup>, Zhang M<sup>2</sup>, Mönning E<sup>3</sup>

**Institut** 1 Hospital Clinic de Barcelona, Medical, Barcelona, Spain; 2 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 3 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727462

**Background and Aims** Nasal glucagon (NG) contains 3-mg glucagon dry powder absorbed passively through nasal mucosa. We evaluated efficacy, pharmacodynamics, and safety of NG compared to injectable-glucagon (IG) in reversing insulin-induced hypoglycaemia in adults with T1D or T2D. **Methods:** Data from 2 randomised, cross-over studies was analysed. Treatment success was defined as increase in blood glucose to  $\geq 3.9$  mmol/L or increase of  $\geq 1.1$  mmol/L from nadir blood glucose within 15 minutes of receiving glucagon. Pharmacodynamic data, including area under the curve above 7.8 mmol/L ( $\Delta 7.8$  AUC [1-4hr]), evaluated risk of secondary hyperglycaemia. Tolerability was assessed with treatment-emergent adverse events and a nasal symptom questionnaire. **Results:** A similar proportion of NG (97.8% [131/134]) and IG patients (97.0% [130/134]) achieved treatment success, with mean time 11.7 and 10.4 minutes, ( $p < 0.001$ ) respectively. Median time for both was 10 minutes. Geometric least square mean maximal blood glucose (BG<sub>max</sub>) for NG and IG were 10.8 and 11.4 mmol/L ( $p < 0.001$ ), respectively. NG had significantly lower  $\Delta 7.8$  AUC (1-4hr) ( $p < 0.001$ ), with 42% reduction compared to IG. NG had similar rates of nausea (19.1%) and vomiting (8.5%) versus IG (28.8% and 11.5%, respectively), with higher rates of side effects related to nasal administration (headache [7.8% NG, 5.8% IG], upper respiratory tract irritation [6.4% NG, 0.7% IG]). Separate T1D and T2D analyses showed similar results as T1D and T2D groups combined. **Conclusion:** NG was efficacious and well tolerated in reversing insulin-induced hypoglycaemia in adults with T1D or T2D and did not increase the risk of secondary hyperglycaemia compared to IG.

**Interessenkonflikt** YY, QW, CC, MZ are employees and stockholders of Eli Lilly and Company.

Elisabeth Moennig is employee of Lilly Deutschland GmbH and stockholder of the company.

## Patient and Caregiver Preference Ranking of Glucagon Treatment for Severe Hypoglycaemia from Spain: Results from a Discrete Choice Experiment

**Autoren** Artime E<sup>1</sup>, Mitchell B<sup>1</sup>, Shaffer S<sup>2</sup>, Chua GN<sup>2</sup>, Rentz A<sup>2</sup>, Mönnig E<sup>3</sup>  
**Institut** 1 Eli Lilly and Company, Medical, Indianapolis, IN, United States; 2 Evidera, Medical, Bethesda, MD, United States; 3 Lilly Deutschland GmbH, Medical, Bad Homburg, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727463

**Objectives** In alignment with the ADA and EASD, treatment decisions should be made collaboratively between patients and healthcare professionals (HCPs). The study was designed to understand experiences and opinions of people with T1DM, or insulin-treated T2DM, and caregivers (CGs) to inform preference ranking for rescue treatment with glucagon for severe hypoglycaemia (SH).

**Methods** A literature review specific to glucagon was conducted to inform focus group (FG) interviews with people with diabetes (PWD) and CGs. FG explored key characteristics related to rescue treatment for SH. Participants individually ranked characteristics of rescue treatment with glucagon in order of relative importance. Four FG were conducted in-person in Spain in October 2019; two with PWD (N=16) and two with CGs (N=16). Quantitative survey results are underway.

**Results** Overall, mean age (SD) was 44 (13), 75% of patients experienced SH, and 38% had been treated or had treated someone with glucagon. Most participants (81%) had T1DM or were a CG of T1DM. Characteristics ranked highest (1,2, or 3) by most participants (25-59%) included: 'easy to prepare/simple instructions', 'easy to use/administer', 'fast', 'easy storage/non-refrigerated', and 'easy to transport'. Additional characteristics included: 'returning to a normal glucose level' (22%), 'effective' (19%), 'preparation time' (19%), and 'injectable' (16%).

**Conclusion** Results suggest that PWD and CGs value a glucagon rescue treatment that is fast, easy to prepare and use in a stressful situation, and easy to store and transport. HCPs should be respectful of and responsive to the glucagon treatment preferences of PWD and CGs when providing patient-centered care.

**Interessenkonflikt** Disclosures: E Artime and B Mitchell are Lilly Employees and Stockholders, A Rentz + S Shaffer + GN Chua are Evidera employees. Evidera receives financial support from Eli Lilly and Co in connection with the implementation of the study and development of this abstract. Elisabeth Mönnig is employee of Lilly Deutschland GmbH and minor stockholder.

## Empagliflozin reduces the total burden of cardiovascular events including recurrent events in the EMPA-REG OUTCOME trial

**Autoren** Fitchett D<sup>1</sup>, Inzucchi SE<sup>2</sup>, Zinman B<sup>3</sup>, Wanner C<sup>4</sup>, Anker SD<sup>5</sup>, Pocock S<sup>6</sup>, Kaspers S<sup>7</sup>, George JT<sup>7</sup>, Johansen OE<sup>8</sup>, Jamal W<sup>7</sup>, Hantel S<sup>9</sup>, Lund SS<sup>7</sup>

**Institut** 1 University of Toronto, St Michael's Hospital, Division of Cardiology, Toronto, ON, Canada; 2 Yale University School of Medicine, Section of Endocrinology, New Haven, CT, United States; 3 University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, ON, Canada; 4 Würzburg University Clinic, Department of Internal Medicine I, Würzburg, Germany; 5 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Cardiology (CVK), Berlin, Germany; 6 London School of Hygiene & Tropical Medicine, Department of Medical Statistics, London, United Kingdom; 7 Boehringer Ingelheim International GmbH, CardioMetabolism & Respiratory, Ingelheim, Germany; 8 Boehringer Ingelheim Norway KS, Medicine, Asker, Norway; 9 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Department Biostatistics and Data Sciences, Biberach an der Riß, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727464

**Introduction** In EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin (EMPA) reduced the risk of major adverse cardiovascular (CV) events (MACE), CV mortality and hospitalization for heart failure (HHF) in analyses of first events in patients with type 2 diabetes (T2D) and atherosclerotic CV disease (ASCVD). We assessed the effect of EMPA on the total burden of CV events.

**Methods** Patients were randomized to EMPA 10 mg, EMPA 25 mg, or placebo. We assessed the effects of EMPA pooled vs placebo on any (first plus recurrent) adjudicated CV event (composite of myocardial infarction (MI), stroke, coronary revascularization (CR), hospitalization for unstable angina, transient ischemic attack, HHF, and CV death) using a negative binomial model.

**Results** Among 7,020 treated patients (mean [SD] age 63 [9] years), there were 2,142 total adjudicated CV events, most frequently CR (585), MI (421), and HHF (321). EMPA reduced the risk of total adjudicated CV events by 24% vs placebo (event rate ratio (95% CI): 0.76 (0.67, 0.87),  $p < 0.0001$ ). Risk reductions were driven predominantly by reductions in HHF (0.58 (0.42, 0.81),  $p=0.0012$ ), MI (0.79 (0.620, 0.998),  $p=0.0486$ ), and CV death (0.62 (0.50, 0.78),  $p < 0.0001$ ). The estimated number of total CV events prevented with EMPA was 414.4, and the number of patients needed to treat over 3 years to prevent one event was 10.2 (6.6, 22.7).

**Conclusions** EMPA produced a sizeable risk reduction in the total burden of any adjudicated CV outcome, including HHF, MI and CV death, in patients with T2D and ASCVD.

**Interessenkonflikt** DF has received financial support from Amgen, AZ, BI, EL, Merck & Co., and Sanofi.

SEI has consulted for Janssen, vTv Therapeutics and Alere, served on Clinical Trial Steering/Executive Committees for Boehringer Ingelheim (BI), AstraZeneca (AZ), Novo Nordisk (NN), Sanofi/Lexicon Pharmaceuticals, Daiichi-Sankyo, and Eisai and served on Data Monitoring Committees for Intarcia Therapeutics, Inc.

BZ has received grant support from BI, AZ, and NN, and consulting fees from AZ, BI, EL, Janssen, Merck, NN, and Sanofi Aventis.

CW reports honoraria from AZ, Bayer, BI, EL, Mitsubishi, and MSD.

SDA has received financial support from AZ and BI.

SP has received financial support from BI.

SK, WJ, SH, and SSL are employees of BI.

JTG and OEJ were employees of BI at the time of this analysis, and are now employees of NN Limited, Gatwick, UK and Nestlé Health Science, Epalinges, Switzerland, respectively.

SSL owns shares in NN and shares in dynamically traded investment funds, which may own stocks from pharmaceutical companies.

## Empagliflozin Reduces the Total Burden of All-cause Hospitalisations and All-cause Mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial

**Autoren** Inzucchi SE<sup>1</sup>, Zinman B<sup>2</sup>, Wanner C<sup>3</sup>, Fitchett D<sup>4</sup>, Anker SD<sup>5</sup>, Pocock S<sup>6</sup>, Kaspers S<sup>7</sup>, George JT<sup>7</sup>, Johansen OE<sup>8</sup>, Jamal W<sup>7</sup>, Hantel S<sup>9</sup>, Lund SS<sup>7</sup>

**Institut** 1 Yale University School of Medicine, Section of Endocrinology, New Haven, CT, United States; 2 University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, ON, Canada; 3 Würzburg University Clinic, Department of Internal Medicine I, Würzburg, Germany; 4 University of Toronto, St Michael's Hospital, Division of Cardiology, Toronto, ON, Canada; 5 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Cardiology (CVK), Berlin, Germany; 6 London School of Hygiene & Tropical Medicine, Department of Medical Statistics, London, United Kingdom; 7 Boehringer Ingelheim International GmbH, CardioMetabolism & Respiratory, Ingelheim, Germany; 8 Boehringer Ingelheim Norway KS, Medicine, Asker, Norway; 9 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Department Biostatistics and Data Sciences, Biberach an der Riß, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727465

**Aims** In the EMPA-REG OUTCOME trial, empagliflozin reduced the risk of hospitalisation for heart failure and cardiovascular (CV) mortality in patients with type 2 diabetes (T2D) and established atherosclerotic CV disease. We assessed the effect of empagliflozin on total (first and recurrent) events of all-cause Hospitalisations (ACH) and all-cause mortality (ACM).

**Methods** Participants were randomised to empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg, or placebo. We assessed the effect of pooled empagliflozin versus placebo on total events of a composite of ACH or ACM using a negative binomial model.

**Results** Among 7,020 participants (mean [SD] age 63 [9] years), there were 5,399 total events of ACH and ACM. The most frequent hospitalisations were cardiac disorders (1,339), infections and infestations (841), and nervous system disorders (511); ACM: n=463. Empagliflozin reduced the risk of total events of ACH or ACM by 19% versus placebo (event rate ratio [95% CI]: 0.81 [0.74, 0.88],  $p < 0.0001$ ); ACH alone 0.83 (0.76, 0.91), ACM alone 0.69 (0.57, 0.83). Across most hospitalisation categories, a numerically smaller proportion of participants experienced events with empagliflozin versus placebo. The estimated number of total ACH or ACM events prevented with empagliflozin was 793.3; number of patients needed to treat (NNT) over 3 years to prevent one event was 5.4 (3.8, 9.3).

**Conclusion** Empagliflozin reduced risk of the total burden of ACH and mortality in patients with T2D and established atherosclerotic CV disease, with a clinically relevant number of events prevented and a low NNT.

**Interessenkonflikt** SEI has consulted for Janssen, vTv Therapeutics and Alere, served on Clinical Trial Steering/Executive Committees for Boehringer Ingelheim (BI), AstraZeneca (AZ), Novo Nordisk (NN), Sanofi/Lexicon Pharmaceuticals, Daiichi-Sankyo, and Eisai and served on Data Monitoring Committees for Intarcia Therapeutics, Inc.

BZ has received grant support from BI, AZ, and NN, and consulting fees from AZ, BI, EL, Janssen, Merck, NN, and Sanofi Aventis.

CW reports honoraria from AZ, Bayer, BI, EL, Mitsubishi, and MSD.

DF has received financial support from Amgen, AZ, BI, EL, Merck & Co., and Sanofi.

SDA has received financial support from AZ and BI.

SP has received financial support from BI.

SK, WJ, SH, and SSL are employees of BI.

JTG and OEJ were employees of BI at the time of this analysis, and are now employees of NN Limited, Gatwick, UK and Nestlé Health Science, Epalinges, Switzerland, respectively.

SSL owns shares in NN and shares in dynamically traded investment funds, which may own stocks from pharmaceutical companies.

## Cardiovascular and kidney implications of the initial response in estimated glomerular filtration rate to sodium glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin: the 'eGFR dip' in EMPA-REG OUTCOME

**Autoren** Kraus BJ<sup>1</sup>, Weir MR<sup>2</sup>, Bakris GL<sup>3</sup>, Mattheus M<sup>4</sup>, Cherney DZJ<sup>5</sup>, Sattar N<sup>6</sup>, Heerspink HJL<sup>7</sup>, Ritter I<sup>8</sup>, von Eynatten M<sup>9</sup>, Zinman B<sup>10</sup>, Inzucchi SE<sup>11</sup>, Wanner C<sup>1</sup>, Koitka-Webe A

**Institut** 1 University Hospital Würzburg, Department of Internal Medicine I, Würzburg, Germany; 2 University of Maryland School of Medicine, Department of Medicine, Division of Nephrology, Baltimore, MD, United States; 3 University of Chicago Medicine, Am. Heart Assoc. Comprehensive Hypertension Center, Department of Medicine, Chicago, IL, United States; 4 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Department Biostatistics and Data Sciences, Ingelheim, Germany; 5 University of Toronto, University Health Network, Division of Nephrology, Department of Medicine and Department of Physiology, Toronto, ON, Canada; 6 University of Glasgow, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, Glasgow, United

Kingdom; 7 University Medical Center Groningen, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Groningen, Netherlands; 8 Boehringer Ingelheim International GmbH, Patient Safety & Pharmacovigilance, Ingelheim, Germany; 9 Boehringer Ingelheim International GmbH, CardioMetabolism & Respiratory, Ingelheim, Germany; 10 University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, ON, Canada; 11 Yale University School of Medicine, Section of Endocrinology, New Haven, CT, United States

**DOI** 10.1055/s-0041-1727466

**Background** Empagliflozin (EMPA) reduces cardiovascular and kidney risk in patients with type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular disease (CVD). EMPA induces an initial 'dip' in mean estimated glomerular filtration rate (eGFR).

**Methods** 6,668 Participants of EMPA-REG OUTCOME treated with EMPA 10mg, 25mg or placebo (PBO) and eGFR available were categorised by initial percentage eGFR change from baseline at week 4. Impact of an 'eGFR dip' >10% on risk reduction with EMPA for CV and kidney outcomes was assessed in a Cox regression landmark analysis adjusting for such 'eGFR dip'.

**Results** 'eGFR dip' of >10% from baseline at Week 4 occurred in 28.3% participants on EMPA versus 13.4% on PBO; an eGFR decline of >30% in 1.4% and 0.9%, respectively. Odds ratio [OR; 95% CI] for an 'eGFR dip' with EMPA vs. PBO was 2.7 [2.3–3.0]. Diuretic use and/or higher KDIGO risk category at baseline were predictive of an 'eGFR dip' in EMPA vs. PBO. 'eGFR dip' did not affect risk reduction for CV death, hospitalization for heart failure (HHF) or the primary kidney outcome. Adverse events, especially acute renal failure rates, were lower or similar in EMPA vs. PBO, regardless of baseline predictive factors for an 'eGFR dip'.

**Conclusion** T2D patients with more advanced kidney disease and/or on diuretic therapy at baseline were more likely to have an initial 'eGFR dip' >10% with EMPA. EMPA treatment was safe and associated with improved CV death, HHF and kidney outcomes, regardless of baseline predictive factors or such initial 'eGFR dip'.

**Interessenkonflikt** BJK has received grant support from the IZKF Wuerzburg and honoraria from BI.

MRW reports being a scientific advisor for Bayer, Relypsa, Janssen, BI, AZ, Merck Sharp & Dohme (MSD), Sanofi, Vifor, Akebia, and Boston Scientific; he holds the following grants: U01DK116095, R01HL132372, R01HL127422, R01DK066013, U01DK1061022.

GLB is a member of scientific advisory boards or consultant for Merck, Janssen, NN, AZ, BI, Bayer, Relypsa, Reata, and steering committee member for Janssen, Bayer (principal investigator-kidney outcome trial).

MM, IR, and AK-W are employees of BI, the manufacturer of empagliflozin. DZIC has received honoraria from BI, EL, Merck, AZ, Sanofi, Mitsubishi-Tanabe, Abbvie, Janssen, Bayer, Prometic, BMS, and NN and has received operational funding for clinical trials from BI, EL, Merck, Janssen, Sanofi, AZ and NN.

NS has received financial support from Amgen, BI, Eli Lilly (EL), Napp, NN, Pfizer, and Sanofi.

HJLH has consultancy agreements with the following companies: AbbVie, Astellas, AZ, BI, Janssen, Fresenius and Merck, and has a policy of honoraria going to his employer.

MvE was employed by BI at the time of this analysis, and is now an employee of Nestlé Health Science, Epalinges, Switzerland.

BZ has received grant support from BI, AZ, and NN, and consulting fees from AZ, BI, EL, Janssen, Merck, NN, and Sanofi Aventis.

SEI has consulted for Janssen, vTv Therapeutics and Alere, served on Clinical Trial Steering/Executive Committees for Boehringer Ingelheim (BI), AstraZeneca (AZ), Novo Nordisk (NN), Sanofi/Lexicon Pharmaceuticals, Daiichi-Sankyo, and Eisai and served on Data Monitoring Committees for Intarcia Therapeutics, Inc.

CW reports honoraria from AZ, Bayer, BI, EL, Mitsubishi, and MSD.



## Regionale Häufigkeiten und Risikofaktoren von schweren Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes: Befunde aus den DMP Nordrhein und Westfalen-Lippe

**Autoren** Groos S, Hagen B

**Institut** Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Fachbereich Evaluation und Qualitätssicherung, Köln, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727467

**Hintergrund** Schwere Hypoglykämien (SH) stellen akute Komplikationen in der Diabetestherapie dar. Wie viele der Patienten mit Typ-1-Diabetes sind von SH betroffen? Zeigen sich regionale Unterschiede? Was sind mögliche Risikofaktoren für SH?

**Methodik** Datengrundlage sind die Dokumentationen von 43.815 erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes, die 2018 an den Disease-Management-Programmen in Nordrhein-Westfalen teilnahmen und vor 2017 eingeschrieben wurden. Differenziert nach Alter, Geschlecht und Vorjahres-HbA1c werden Hypoglykämie-Prävalenzen dargestellt. Zusätzlich werden auf aggregierter Ebene die regionalen Häufigkeiten in den 53 Kreisen und kreisfreien Städten Nordrhein-Westfalens abgebildet. Die Prädiktoren des Auftretens SH werden auf patientenbezogener Ebene in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell geschätzt.

**Ergebnisse** Im Jahr 2018 wurde für 27,5% der Patienten mindestens eine SH dokumentiert. Dabei zeigt sich die höchste SH-Prävalenz im hohen Alter (18-30 Jahre: 22,0%; über 80 Jahre: 41,7%) bzw. bei niedrigem Vorjahres-HbA1c (HbA1c < 6,5%: 28,5%; HbA1c < 10%: 25,3%). Frauen haben in fast allen Altersgruppen eine höhere Prävalenz als Männer (insgesamt 29,9 vs. 25,6%). Die regionalen Prävalenzen schwanken zwischen 2,7% und 128,6%.

Der bedeutsamste Risikofaktor für eine SH ist eine vorangegangene SH (OR 11,12; CI 9,53-12,97). Auch bei Vorliegen einer diabetesbedingten Folgekomplikation (1,18; 1,03-1,35) bzw. im mittleren Erwachsenenalter (1,18; 1,01-1,39) erhöht sich das Risiko etwas. Hingegen ist es bei Patienten reduziert, die in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis betreut werden (0,68; 0,58-0,80) bzw. männlich sind (0,84; 0,74-0,95).

**Schlussfolgerung** SH sind insgesamt eher seltene Ereignisse, jedoch zeigen sich starke regionale Unterschiede auf Kreisebene, infolge eines Ausreißers. Neben dem starken Effekt einer vorangegangenen SH ist das SH-Risiko auch für Frauen bzw. bei Vorliegen von diabetischen Folgekomplikationen erhöht.

**Interessenkonflikt** kein Interessenkonflikt

## Begleitumstände des Auftretens schwerer Hypoglykämien bei Diabetes-Patienten

**Autoren** Groos S<sup>1</sup>, Birgel M<sup>2</sup>, Gröne C<sup>3</sup>, Kloos C<sup>4</sup>, Müller N<sup>4</sup>, Hagen B<sup>1</sup>

**Institut** 1 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Fachbereich Evaluation und Qualitätssicherung, Köln, Germany; 2 Amb.

Zentrum für Diabetologie, Endoskopie und Wundheilung, Köln, Köln, Germany; 3 Klinikum Rheine Mathias-Spital, medizinische Klinik III, Abt. Dialyse, Rheine, Germany; 4 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Fachbereich Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen/Diabetes, Jena, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727468

**Fragestellung** Der Kontext des Auftretens schwerer Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes soll dargestellt werden.

**Methodik** Datengrundlage bilden Hypoglykämie-Onlinefragebögen, in denen schwere Hypoglykämien (SH) durch Diabetologen und DMP-assoziierte Praxen dokumentiert werden. Neben einer deskriptiven Beschreibung werden mittels Clusteranalyse charakteristische Patientengruppen identifiziert.

**Ergebnisse** Unter den 156 Hypoglykämie-Fällen (erhoben 2017-2019) sind 37,8% Patienten mit Typ-1-Diabetes und 48,7% Frauen. 94,2% erhalten Insulin, 64,7% haben mindestens eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung, 48,1% eine diabetische Folgekomplikation und 9,0% eine Demenz. 48,6% der Patienten

leiden unter einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, 63,2% hatten bereits eine SH in den vorhergehenden sechs Monaten. Am häufigsten treten SH zu Hause auf (64,7%), die häufigsten angegebenen Ursachen sind eine zu hohe Insulindosis (41,7%) oder eine zu straffe Blutzuckereinstellung (31,4%). Auch unter der Nutzung von FGM bzw. CGM treten SH auf (10,9% bzw. 4,5%).

Die Clusteranalyse ermittelt 3 Hauptgruppen: (1) 67 Patienten, Alter 58,8 ± 18,0 Jahre, Erkrankungsdauer 21,8 ± 12,9 Jahre, Anteil Typ-1-Diabetes 49,3%, Komorbiditätslast (mittlere Anzahl kardiovaskulärer Begleiterkrankungen und diabetischer Folgekomplikationen) 0,8 ± 0,8, SH zu Hause 95,5%; (2) 48 Patienten, Alter 70,6 ± 13,3 Jahre, Erkrankungsdauer 23,3 ± 10,9 Jahre, Anteil Typ-1-Diabetes 31,3%, Komorbiditätslast 1,8 ± 1,3, SH außer Haus 93,8%; (3) 31 Patienten, Alter 75,0 ± 13,1 Jahre, Erkrankungsdauer 27,4 ± 12,7 Jahre, Anteil Typ-1-Diabetes 25,8%, Komorbiditätslast 4,1 ± 1,0, SH zu Hause 100,0%.

**Schlussfolgerung** In den Fragebögen finden sich die klassischen Risikofaktoren für SH wieder. Eine der drei Clustergruppen zeichnet sich durch hohes Alter, hohe Komorbiditätslast, einen hohen Anteil an Patienten mit Typ-2-Diabetes und ausschließlich zu Hause auftretende SH aus.

**Interessenkonflikt** kein Interessenkonflikt

## Evaluation des klinischen Arbeitsflusses eines zugelassenen Künstlichen Intelligenz Systems zur Erkennung der diabetischen Retinopathie

**Autoren** Roser P<sup>1</sup>, Grohmann C<sup>2</sup>, Aberle J<sup>3</sup>, Spitzer M<sup>2</sup>, Kromer R<sup>2</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Endokrinologie, Hamburg, Germany; 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Hamburg, Germany; 3 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Diabetologie und Endokrinologie, Hamburg, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727469

**Einleitung** Ziel der Studie war die Evaluation der Genauigkeit einer, auf einem Künstliche Intelligenz-System (KI) basierenden Funduskamera, im Vergleich zum Augenarzt, in Bezug auf das Retinopathie-Screening in einer internistisch-geführten Klinik. Zudem erfolgte die Erhebung der Gesamt-Untersuchungsdauer als auch der Patienten- und Untersucherzufriedenheit.

**Methoden** Im Rahmen der Studie erhielten 112 ambulante Patienten eine Fundusfotografie mit automatisierter Diagnose der diabetischen Retinopathie (DR) über das IDx-DR-System (IDx Technologies Inc., USA). Die Aufnahmen erfolgten mit der Topcon TRC-NW400 Kamera (Topcon Corp. Japan). Einschlusskriterium war die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1, 2 oder 3. Bei Patienten, bei denen keine Aufnahme mit ausreichender Qualität in Miosis durchgeführt werden konnte, erfolgte die Aufnahme in Mydriasis.

**Ergebnisse** Von 112 Patienten konnte bei 107 Patienten (95,5%) durch IDx-DR, anhand der Fundusaufnahmen, eine Analyse durchgeführt werden – vs. bei 103 (91,9%) Patienten durch den Augenarzt, auf Basis von hochauflösenden Fundusaufnahmen. Bei den verbleibenden Patienten war eine Beurteilung allein durch die Funduskopie möglich. Es zeigte sich eine hoch-signifikante Korrelation bezüglich der Einschätzung der Schwere der diabetischen Retinopathie zwischen Untersucher und dem IDx-DR System (Correlation coefficient (r) = 0,8738; p < 0,0001).

Die Patientenzufriedenheit lag bei 4,5 ± 0,6 [1-5], die Gesamtdauer der Untersuchung in Miosis lag im Mittel bei 3:04 ± 0:28 [min:sek].

**Schlussfolgerung** Das Retinopathie-Screening mittels IDx-DR ermöglicht das automatisierte Stellen einer Diagnose auf Basis von Fundusfotografien mit einem robusten, technischen und klinischen Arbeitsfluss, der eine zeitnahe und zuverlässige Beurteilung der diabetischen Retinopathie erlaubt und mit einer hohen Patientenzufriedenheit einhergeht.

**Interessenkonflikt** Die Bereitstellung des IDx-DR Systems bestehend aus Topcon Fundus Kamera und Computer mit Software plus Internetanbindung erfolgte durch Digital Diagnostics Inc.

## Typ-2-Diabetes-induzierte NFκB-Expression im humanen Myokard korreliert mit eingeschränkter Komplex-I-assoziiierter Mitochondrienfunktion

**Autoren** Zweck E<sup>1</sup>, Scheiber D<sup>2</sup>, Jelenik T<sup>3</sup>, Horn P<sup>2</sup>, Pesta D<sup>3</sup>, Lassner D<sup>4</sup>, Schultheiss HP<sup>4</sup>, Boeken U<sup>5</sup>, Akhyari P<sup>5</sup>, Lichtenberg A<sup>5</sup>, Kelm M<sup>2</sup>, Roden M<sup>3</sup>, Westenfeld R<sup>2</sup>, Szendroedi J<sup>3</sup>

**Institut** 1 Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für klinische Diabetologie, Düsseldorf, Germany; 2 Medical Faculty, Heinrich Heine University, Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Düsseldorf, Germany; 3 German Diabetes Center, Institute for Clinical Diabetology, Düsseldorf, Germany; 4 Institute for Cardiac Diagnostics and Therapy (IKDT), Berlin, Germany; 5 Medical Faculty, Heinrich Heine University, Clinic for Cardiovascular Surgery, Düsseldorf, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727470

**Fragestellung** Nuclear factor kappa-B (NFκB) wird in präklinischen Studien eine wichtige Rolle bei kardialer Fibrose und Kardiomyopathien zugeschrieben. Die Aktivierung von NFκB, unter anderem durch geschädigte Mitochondrien, trigert inflammatorische Signalwege im Myokard. Es ist jedoch unklar, ob ein Zusammenhang von NFκB mit der Mitochondrienfunktion des Myokards bei nicht-ischämischer Diabetes-assoziiierter Kardiomyopathie besteht. Wir prüften, ob die ventrikuläre myokardiale NFκB-Expression im Menschen (1) durch Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) induziert wird und (2) mit einer eingeschränkten myokardialer Mitochondrienfunktion assoziiert ist.

**Methodik** Untersucht wurden Patienten mit oder ohne T2DM nach Herztransplantation, die das Herz eines Organspenders ohne Diabetes Mellitus erhalten hatten. In diesem Kollektiv entspricht die Zeit seit Transplantation ( $2,9 \pm 2,4$  Jahre) der Expositionsdauer gegenüber T2DM. In ventrikulären endomyokardialen Biopsien wurde mittels real-time PCR (mRNA) die normalisierte Expression von NFκB p105 subunit (NFκB1) und mittels hochauflösender Respirometrie die myokardiale mitochondriale Respiration quantifiziert.

**Ergebnisse** 17 der Probanden hatten T2DM („T2DM“) und 32 hatten keinen Diabetes („Non-DM“). Kein Proband hatte histologische Zeichen einer Transplantatabstoßung, Herzinsuffizienz oder relevante Koronarstenosen. Alter und Geschlechterverteilung waren zwischen Non-DM und T2DM vergleichbar ( $p=0,50$ ;  $p=0,40$ ). Gegenüber Non-DM war die myokardiale NFκB1-Expression in T2DM um 60% erhöht ( $0,45 [0,29-0,71]$  vs.  $0,28 [0,21-0,44]$ ,  $p<0,05$ ). Nüchtern-glukose korrelierte über beide Gruppen mit NFκB1-Expression ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), freie Fettsäuren jedoch nicht ( $p=0,55$ ). NFκB1-Expression war invers mit der myokardialen Respiration unter den Substraten Octanoyl-Carnitin und Glutamat assoziiert ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ), was auf eine Störung des mitochondrialen Komplex I hinweist.

**Schlussfolgerungen** NFκB1 könnte eine Rolle in Diabetes-assoziiierter Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit myokardialer Mitochondrienfunktion spielen und ein potenzielles therapeutisches Ziel darstellen.

**Interessenkonflikt** Keine.

## Cardiovascular and Kidney Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

**Autoren** Zannad F<sup>1</sup>, Butler J<sup>2</sup>, Filippatos GS<sup>3</sup>, Pocock S<sup>4</sup>, Jamal W<sup>5</sup>, Schnee J<sup>6</sup>, Zeller C<sup>7</sup>, Brueckmann M<sup>5</sup>, Anker SD<sup>8</sup>, Packer M<sup>9</sup>

**Institut** 1 Université de Lorraine, Inserm INI-CRCT, CHRU, Nancy, France; 2 University of Mississippi, School of Medicine, Jackson, MI, United States; 3 Athens University Hospital Attikon, National and Kapodistrian University of Athens, Greece and School of Medicine, Department of Cardiology, Athens, Greece; 4 London School of Hygiene & Tropical Medicine, Department of Medical Statistics, London, United Kingdom; 5 Boehringer Ingelheim International GmbH, CardioMetabolism & Respiratory, Ingelheim, Germany; 6 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Cardio-Metabolism & Respiratory, Ridgefield, CT, United States; 7 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Department Biostatistics and Data Sciences, Ingelheim,

Germany; 8 Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Cardiology (CVK), Berlin, Germany; 9 Baylor University Medical Center, Baylor Heart and Vascular Institute, Dallas, TX, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727471

**Background** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of hospitalizations for heart failure in patients with or without diabetes. More evidence is needed regarding their effects across the broad spectrum of heart failure, including those with a markedly reduced ejection fraction.

**Methods** In the double-blind EMPEROR-Reduced trial, we randomly assigned 3730 patients with class II-IV heart failure and an ejection fraction  $\leq 40\%$  to receive empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of cardiovascular death and hospitalization for worsening heart failure.

**Results** Over a median of 16 months, the primary outcome occurred in 361 of 1863 patients (19.4%) in the empagliflozin group and in 462 of 1867 patients (24.7%) in the placebo group (hazard ratio 0.75; 95% CI: 0.65–0.86;  $P < 0.001$ ). The effect of empagliflozin on the primary outcome was consistent in patients regardless the presence or absence of diabetes. The total number of hospitalizations for heart failure was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (hazard ratio 0.70; 95% CI: 0.58–0.85;  $P < 0.001$ ). The rate of decline in estimated glomerular filtration rate was slower in the empagliflozin group than in the placebo group ( $-0.55$  vs  $-2.28$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year),  $P < 0.001$ , and empagliflozin-treated patients had a lower risk of serious kidney outcomes. Uncomplicated genital tract infections were reported more frequently with empagliflozin.

**Conclusions** Empagliflozin reduced the combined risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, regardless of the presence or absence of diabetes.

**Interessenkonflikt** FZ has recently received steering committee or advisory board fees from Amgen, AZ, Bayer, BI, Boston Scientific, Cardior, CVRx, Janssen, Livanova, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk (NN), and Vifor Fresenius.

JB reports consulting fees from BI, Cardior, CVRx, Foundry, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, NN, Relypsa, Roche, Sanofi, Sequana Medical, V-Wave Ltd., and Vifor. GF reports lectures and/or committee member contributions in trials sponsored by Medtronic, Vifor, Servier, Novartis, Bayer, Amgen and BI.

SJP is a consultant for BI.

WJ, JS, CZ, and MB are employees of BI.

SDA reports grants and personal fees from Vifor Int., Abbott Vascular, AZ, Bayer, Brahms, BI, Cardiac Dimensions, Novartis, Occlutech, Servier, and Vifor Int.

MP reports personal fees from AbbVie, Akcea, Amarin, AZ, Amgen, BI.

## Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients with Heart Failure by Baseline Diabetes Status - Results from the EMPEROR-Reduced Trial

**Autoren** Anker SD<sup>1</sup>, Butler J<sup>2</sup>, Filippatos GS<sup>3</sup>, Marx N<sup>4</sup>, Schnaidt SY<sup>5</sup>, Ofstad AP<sup>6</sup>, Ponikowski P<sup>7</sup>, Pocock SJ<sup>8</sup>, Zannad F<sup>9</sup>, Packer M<sup>10</sup>

**Institut** 1 Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Cardiology (CVK), Berlin, Germany; 2 University of Mississippi, School of Medicine, Jackson, MS, United States; 3 Athens University Hospital Attikon, National and Kapodistrian University of Athens, Greece and School of Medicine, Department of Cardiology, Athens, Greece; 4 RWTH Aachen University, University Hospital Aachen, Department of Internal Medicine I, Aachen, United States; 5 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Department Biostatistics and Data Sciences, Biberach an der Riß, Germany; 6 Boehringer Ingelheim Norway KS, Medicine, Asker, Norway; 7 Wroclaw Medical University, Department of Heart Diseases, Wroclaw, Poland; 8 London School of Hygiene & Tropical Medicine, Department of Medical Statistics, London, United Kingdom; 9 Université de Lorraine, Inserm INI-CRCT, CHRU, Nancy,

France; 10 Baylor University Medical Center, Baylor Heart and Vascular Institute, Dallas, TX, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727472

**Background** Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors improve outcomes in patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF); however, whether glycaemic status influences the magnitude of their benefits on HF and kidney events remains unknown.

**Methods** Class II–IV HF patients with left ventricular EF  $\leq 40\%$  were randomised to empagliflozin (10 mg daily) or placebo, plus recommended therapy. We compared the effect of empagliflozin in patients with and without diabetes.

**Results** Of 3730 patients, 1856 (50%) had diabetes, 1268 (34%) had prediabetes (HbA1c 5.7–6.4%), and 606 (16%) had normoglycaemia (HbA1c  $< 5.7\%$ ). Risks of the primary outcome (cardiovascular death or hospitalisation for HF [HHF]), total HHF, and adverse kidney outcomes were higher in patients with diabetes, but similar for those with prediabetes and normoglycaemia. Empagliflozin reduced risk of the primary outcome in patients with and without diabetes (hazard ratio 0.72 [95% CI] [0.60–0.87] and 0.78 [0.64–0.97], respectively, P-interaction=0.57). The effects of empagliflozin on total HHF, eGFR decline over time, and risk of serious adverse kidney outcomes did not differ between patients with and without diabetes. Among these endpoints, the effects of empagliflozin did not differ between patients with prediabetes or normoglycaemia. Analysed as a continuous variable, baseline HbA1c did not significantly modify empagliflozin's benefits on the primary outcome (P-interaction=0.40). Empagliflozin did not lower HbA1c in patients with prediabetes or normoglycaemia, nor increase hypoglycaemia risk.

**Conclusions** In EMPEROR-Reduced, empagliflozin significantly improved cardiovascular and kidney outcomes in HFrEF patients, independent of baseline diabetes status and across the HbA1c continuum.

**Interessenkonflikt** SDA reports grants and personal fees from Vifor Int., Abbott Vascular, AZ, Bayer, Brahms, BI, Cardiac Dimensions, Novartis, Occlutech, Servier, and Vifor Int.

JB reports consulting fees from BI, Cardior, CVRx, Foundry, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, NN, Relypsa, Roche, Sanofi, Sequana Medical, V-Wave Ltd., and Vifor. GF reports lectures and/or committee member contributions in trials sponsored by Medtronic, Vifor, Servier, Novartis, Bayer, Amgen and BI.

NM: is funded by the German Research Foundation SFB TRR 219; reports giving lectures for and receiving honoraria from Amgen, BI, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk; receiving unrestricted research grants from Boehringer Ingelheim; serving as an advisor for Amgen, Bayer, BI, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Novo Nordisk; serving in trial leadership for BI and Novo Nordisk; and declining all personal compensation from pharmaceutical and device companies.

SYS and APO are employees of BI.

P.P. reports personal fees from BI, Astra Zeneca, Servier, BMS, Amgen, Novartis, Merck, Pfizer, Berlin Chemie, and grants and personal fees from Vifor Pharma.

SJP is a consultant for BI.

FZ has recently received steering committee or advisory board fees from Amgen, AZ, Bayer, BI, Boston Scientific, Cardior, CVRx, Janssen, Livanova, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk (NN), and Vifor Fresenius.

MP reports personal fees from AbbVie, Akcea, Amarin, AZ, Amgen, BI.

## Assoziationen von Plasma Bor-Konzentrationen mit Ernährungsfaktoren, Bauchfettvolumina und Leberfettgehalt

**Autoren** Weber KS<sup>1</sup>, Ratjen I<sup>1</sup>, Enderle J<sup>1</sup>, Seidel U<sup>2</sup>, Rimbach G<sup>2</sup>, Lieb W<sup>1</sup>  
**Institut** 1 Christian-Albrechts-Universität Kiel, Institut für Epidemiologie, Kiel, Germany; 2 Christian-Albrechts-Universität Kiel, Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Abteilung Lebensmittelwissenschaft, Kiel, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727473

**Fragestellung** Tierexperimentelle Evidenz deutet darauf hin, dass eine Bor-reiche Ernährung möglicherweise vor Adipositas schützen und sich positiv auf den Leberstoffwechsel auswirkt, was beides zu einem geringeren Diabetesrisiko beitragen könnte. Entsprechende Daten aus Humanstudien hierzu fehlen weitgehend[1-3]. Daher untersuchten wir mögliche Assoziationen zwischen Bor-Plasmakonzentrationen mit Bauchfettvolumina und Leberfettgehalt in der Allgemeinbevölkerung.

**Methodik** In einer bevölkerungsbasierten Kohorte (n=598, 57% männlich, Alter: 61,3  $\pm$  11,8, HbA1c  $\geq 5,7\%$ : 47,2%) wurden Bor-Plasmakonzentrationen mittels induktiv gekoppelter Plasma-Massenspektrometrie, Lebersignalintensität als Maß für den Leberfettgehalt und viszerales (VAT) und subkutanes (SAT) Bauchfettvolumen mittels Magnetresonanztomographie bestimmt[4-7]. Die Teilnehmenden füllten einen Ernährungshäufigkeitsfragebogen aus[5,8]. Mit reduzierter Rangregression (RRR)[9] wurde ein Ernährungsmuster abgeleitet, das 29,5% der Varianz der Bor-Plasmakonzentration erklärte. Multivariable lineare Regressionsanalysen wurden für Confounder adjustiert.

**Ergebnisse** Das RRR-Ernährungsmuster ist charakterisiert durch eine hohe Zufuhr an Obst, Nüssen, Wein und eine niedrige Zufuhr an Brot, Fleisch, Margarine, zuckergesüßten Getränken, Snacks. Eine Verdopplung der Bor-Plasmakonzentration war mit einer Reduktion von VAT (-15,7% (-20,9;-10,0)) und SAT (-13,8% (-19,3;-7,9)) sowie mit einem Anstieg der HDL-Cholesterolkonzentration (4,51 mg/dL (2,22;6,80) (alle P  $< 0,001$ ) assoziiert, nicht aber mit der Lebersignalintensität. Diese Assoziationen waren unabhängig von Adjustierung mit dem RRR-Ernährungsmuster, wohingegen der Zusammenhang zwischen Bor und SAT durch BMI-Adjustierung verschwand. Stratifiziert nach HbA1c-Kategorien zeigten sich Effektmodifikationen für die Assoziation der Bor-Plasmakonzentrationen mit VAT (P(Interaktion)=0.039) und HDL-Cholesteroll (P(Interaktion)=0.022), mit signifikanten inversen Assoziationen mit VAT für HbA1c  $< 6,5\%$  bzw. einer positiven Assoziation mit HDL-Cholesteroll für HbA1c  $> 5,7\%$ .

**Schlussfolgerungen** Höhere Bor-Plasmakonzentrationen könnten positive Effekte auf VAT und HDL-Cholesteroll in Personen mit einem HbA1c im Norm- bzw. prädiabetischen Bereich haben.

**Interessenkonflikt** Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Literatur** [1] Khaliq H., Juming Z., Ke-Mei P., The Physiological Role of Boron on Health. *Biol Trace Elem Res.* 2018, 186, 31–51.

[2] Kuru R., Yilmaz S., Balan G., Tuzuner B.A., Tasli P.N., Akyuz S., Ozturk F.Y., Altuntas Y., Yarat A., Sahin F., Boron-rich diet may regulate blood lipid profile and prevent obesity: A non-drug and self-controlled clinical trial. *J Trace Elem Med Biol.* 2019, 54, 191–198.

[3] Basoglu A., Baspinar N., Ozturk A.S., Akalin P.P., Effects of Long-Term Boron Administrations on High-Energy Diet-Induced Obesity in Rabbits: NMR-Based Metabonomic Evaluation. *J Anim Vet Adv.* 2011, 10, 1512–1515.

[4] Krawczak M., Nikolaus S., von Eberstein H., Croucher P.J., El Mokhtari N.E., Schreiber S., PopGen: Population-based recruitment of patients and controls for the analysis of complex genotype-phenotype relationships. *Community Genet.* 2006, 9, 55–61.

[5] Barbaresco J., Siebert S., Koch M., Aits I., Lieb W., Nikolaus S., Laudes M., Jacobs G., Nothlings U., Comparison of two exploratory dietary patterns in association with the metabolic syndrome in a Northern German population. *Br. J. Nutr.* 2014, 112, 1364–1372.

[6] Koch M., Borggrefe J., Barbaresco J., Groth G., Jacobs G., Siebert S., Lieb W., Müller M.J., Bösby-Westphal A., Heller M.; et al. Dietary patterns associated with magnetic resonance imaging-determined liver fat content in a general population study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 99, 369–377.

[7] Fischer K., Moewes D., Koch M., Müller H.P., Jacobs G., Kassubek J., Lieb W., Nothlings U., MRI-determined total volumes of visceral and subcutaneous abdominal and trunk adipose tissue are differentially and sex-dependently associated with patterns of estimated usual nutrient intake in a northern German population. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 101, 794–807.

[8] Nothlings U., Hoffmann K., Bergmann M.M., Boeing H., Fitting portion sizes in a self-administered food frequency questionnaire. *J. Nutr.* 2007, 137, 2781–2786.

[9] Hoffmann K., Schulze M.B., Schienkiewitz A., Nöthlings U., Boeing H., Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am. J. Epidemiol.* 2004, 159, 935–944.

## Differences in the prevalence of erectile dysfunction between novel diabetes subgroups

**Autoren** Maalmi H<sup>1</sup>, Herder C<sup>1</sup>, Bönhof G<sup>1</sup>, Strassburger K<sup>2</sup>, Zaharia OP<sup>1</sup>, Rathmann W<sup>2</sup>, Burkart V<sup>1</sup>, Szendroedi J<sup>1</sup>, Roden M<sup>1</sup>, Ziegler D<sup>1</sup>

**Institut** 1 German Diabetes Center, Institute for Clinical Diabetology, Düsseldorf, Germany; 2 German Diabetes Center, Institute for Biometrics and Epidemiology, Düsseldorf, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727474

**Aims** The novel diabetes subgroups differ in risk for diabetes-related complications but the risk for erectile dysfunction (ED) has not been investigated yet. Since inflammation is associated with ED, we hypothesized that the prevalence of ED is highest in the severe insulin-resistant diabetes (SIRD) subgroup which is characterized by an increased inflammatory state.

**Methods** A total of 351 male participants from the German Diabetes Study with recent-onset diabetes (< 1 year) were included in this cross-sectional study. ED was assessed with the 5-item International Index Erectile Function (IIEF-5) questionnaire. Logistic regression was used to estimate associations between diabetes subgroups and the odds of ED adjusting for the variables used to define diabetes subgroups (age, BMI, HbA1c, HOMA2-B, HOMA2-IR and GAD antibodies) and hsCRP.

**Results** The overall prevalence of ED was 23%. The presence of ED was highest within the SIRD subgroup (52%), lowest within the severe autoimmune diabetes (SAID) subgroup (7%) and intermediate within the severe insulin-deficient diabetes (SIDD), mild obesity-related diabetes (MOD) and mild age-related diabetes (MARD) subgroups (31%, 18% and 29% respectively). Individuals in the SIRD subgroup had 4.62 (95% CI, 1.21; 17.65) times greater odds of having ED than individuals in the MOD subgroup. The odds of having ED were lower in those in the SAID subgroup compared with those in SIDD (OR 0.11; 95% CI 0.01; 0.71) or SIRD (OR 0.09; 95% CI 0.01; 0.63).

**Conclusion** The high prevalence of ED among men in the SIRD subgroup suggests the role of insulin resistance in ED pathogenesis.

**Interessenkonflikt** None

## Senkung des Homocystein-Spiegels zur Reduktion des Risikos für diabetische Retinopathie

**Autoren** Manfras B<sup>1</sup>, Kastl F<sup>2</sup>

**Institut** 1 Medicover Ulm MVZ, Endokrinologie und Diabetologie, Ulm, Germany; 2 Universität Ulm, Medizinische Hochschule, Ulm, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727475

**Hintergrund** Die diabetische Retinopathie (DR) ist häufige Folge des Diabetes mellitus (DM). Erhöhte Homocysteinspiegel scheinen eine direkte Rolle in der Pathophysiologie der Retinopathie zu spielen. In vitro und in vivo wurde ein Rolle von Homocystein in der Neurodegeneration der Netzhaut gezeigt. Bisher existieren jedoch keine allgemeingültigen Empfehlungen auf erhöhte Homocysteinspiegel zu testen und L-Methylfolat und Vitamin B12 zu ergänzen.

**Methoden** In einer Querschnittsstudie wurde eine Kohorte von 681 Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D) analysiert. 105 Patienten hatten eine dokumentierte DR. Für 136 Patienten standen Homocysteinspiegel zur Verfügung. An einer Pilotstudie zur Risikominderung der DR nahmen 50 T1D-Patienten teil und nahmen für 90 Tage ein Nahrungsergänzungsmittel ein, das u.a. 900 µg Calcium-L-Methylfolat und 500 µg Vitamin B12 enthält. Stoffwechselmarker, Entzündungsmarker, Homocystein und Vitamine wurden am Tag vor und innerhalb von drei Tagen nach der 90-tägigen Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels gemessen.

**Ergebnisse** Deutlich erhöhte Homocysteinspiegel (> 15 nmol/ml) wurden bei 19,4% der T1D-Patienten mit DR und bei 15,9% der T1D-Patienten ohne DR (ns) gemessen. 7 von 45 Probanden in unserer Pilotstudie hatten einen

deutlich erhöhten Homocysteinspiegel (16%). Bei allen Probanden wurde der Homocysteinspiegel durch die Einnahme des Supplements in den Referenzbereich gesenkt.

**Schlussfolgerung** Erhöhte Homocysteinspiegel sind bei DM prävalent und erhöhen möglicherweise das Risiko für eine DR. Eine tägliche Ergänzung von 900 µg Calcium-L-Methylfolat und 500 µg Vitamin B12 war ausreichend, um erhöhte Homocysteinspiegel zu normalisieren.

Ohne Ergebnisse aus Langzeitstudien kann es vorteilhaft sein, Diabetiker mit erhöhtem Homocysteinspiegel zu identifizieren und diese mit einem Methylfolat-Supplement in den Normbereich zu senken.

**Interessenkonflikt** keine

## Der Einfluss von Hyperglykämie- sowie Methylglyoxal-induziertem Stress auf die Genexpression co-kultivierter Podozyten und glomerulärer Endothelzellen in der Pathophysiologie der Diabetischen Nephropathie

**Autoren** Albrecht M<sup>1</sup>, Sticht C<sup>2</sup>, De La Torre C<sup>2</sup>, Qiu J<sup>3</sup>, Hettler S<sup>3</sup>, Kretz N<sup>4</sup>, Yard B<sup>3</sup>, Garvalov BK<sup>1</sup>, Sleeman JP<sup>5</sup>

**Institut** 1 Medical Faculty Mannheim of the University of Heidelberg, European Center for Angioscience (ECAS), Mannheim Institute for Innate Immunoscience (M3), Mannheim, Germany; 2 Medical Faculty Mannheim of the University of Heidelberg, Center of Medical Research, Bioinformatics and Statistics; Institute of Clinical Chemistry, Mannheim, Germany; 3 Medical Faculty Mannheim of the University of Heidelberg, Department of Nephrology, Endocrinology and Rheumatology, Fifth Department of Medicine, Mannheim, Germany; 4 Medical Faculty Mannheim of the University of Heidelberg, Center of Medical Research, Bioinformatics and Statistics, Mannheim, Germany; 5 Medical Faculty Mannheim of the University of Heidelberg; Karlsruhe Institute of Technology Campus North, European Center for Angioscience (ECAS), Mannheim Institute for Innate Immunoscience (M3); Institute of Biological and Chemical Systems - Biological Information Processing (IBCS-BIP), Mannheim; Eggenstein-Leopoldshafen, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727476

**Fragestellung** Die diabetische Nephropathie geht mit Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate einher. Zwei Zelltypen, die bei diesem Prozess eine Schlüsselrolle spielen, sind glomeruläre Endothelzellen (GEnCs) und Podozyten, welche in engem Kontakt innerhalb der Nierenglomeruli liegen. Diese Zelltypen werden durch metabolische Veränderungen beeinflusst, die für Diabetes charakteristisch sind, einschließlich Hyperglykämie und Dicarboxylverbindungen wie Methylglyoxal. Es ist jedoch noch unzureichend verstanden, welche Auswirkungen diese Stoffwechselfaktoren auf GEnCs und Podozyten haben und inwieweit die Interaktionen zwischen diesen Zellen diese Effekte modulieren können [1-3].

**Methodik** Konditionell immortalisierte Podozyten und GEnCs wurden im Transwell-System co-kultiviert und mit Hyperglykämie oder Methylglyoxal behandelt. Differenziell exprimierte Gene wurden mittels RNA-seq identifiziert, mittels qPCR validiert und bioinformatisch ausgewertet (u.a. mit Gene Ontology, Reactome, KEGG und GSEA Analysen). Es wurden auch Versuche an Monokulturen durchgeführt.

**Ergebnisse** Hyperglykämie und Methylglyoxal hatten unterschiedliche Effekte auf die Genexpression der beiden Zelltypen, wobei Hyperglykämie einen stärkeren Effekt auf Podozyten und Methylglyoxal einen stärkeren Effekt auf GEnCs zeigte. Darüber hinaus war die Wirkung der gleichen Behandlung zwischen GEnCs und Podozyten deutlich unterschiedlich. Wichtig ist, dass die Mehrzahl der validierten Veränderungen in der Genexpression nur in Co-Kulturen von GEnCs und Podozyten, jedoch nicht in Monokulturen dieser Zellen beobachtet wurden. Unter Hyperglykämie kam es zu einer Hochregulierung der "immediate early response genes" in beiden Zelltypen, insbesondere Gene der EGR-Familie. In allen Behandlungsgruppen zeigt sich überraschenderweise eine mehrheitliche Herunterregulierung von Genen der extrazellulären Matrix.



**Schlussfolgerung** GEnCs und Podozyten zeigen spezifische Reaktionen auf Hyperglykämie und Methylglyoxal, die im hohen Maße von der Interaktion zwischen den beiden Zelltypen abhängig sind.

Hr. Albrecht erhielt 2020 eine allgemeine Projektförderung von der DDG zu dem Thema „Der Einfluss von Methylglyoxal-induziertem Stress auf die Genexpression kultivierter Podozyten und glomerulärer Endothelzellen sowie ihre Validierung in diabetischen Mausmodellen (STZ, BTBR ob/ob) und in Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus“.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenskonflikte.

**Literatur** [1] Wang et al, J Chromatog B 2019, 1106-1107:19–25

[2] Jensen et al, Diabetic Med 216, 33:1625–1631

[3] Giacco et al, Diabetes 2014, 63:291–9

## GAD-assoziierte Enzephalitis bei einem 15-jährigen Jungen mit Diabetes mellitus Typ I: ein Fallbericht

**Autoren** Aso LM<sup>1</sup>, Ruff J<sup>1</sup>, Schneider F<sup>2</sup>, Ziegler R<sup>1</sup>, Böswald M<sup>1</sup>

**Institut** 1 St. Franziskus-Hospital Münster, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Münster, Germany; 2 St. Franziskus-Hospital Münster, Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Münster, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727477

**Einleitung** Anti-Glutamat-Decarboxylase (GAD)-Antikörper werden bei etwa 70-80% aller Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus (DM) Typ I im Serum nachgewiesen. In der aktuellen Literatur wird eine Assoziation der GAD-Antikörper mit autoimmun vermittelten neurologischen Syndromen diskutiert (1-3).

**Fallbeschreibung** Wir berichten über einen 15-jährigen Patienten, der sich mit progredientem Schwankschwindel, Fallneigung, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Abgeschlagenheit in unserer Notfallambulanz vorstellte. Im Alter von 5 Jahren war ein DM Typ I mit Nachweis von GAD-Antikörpern diagnostiziert worden. Unter CSII mit Fiasp und CGM hatte sich bis zu diesem Zeitpunkt eine zufriedenstellende Stoffwechselkontrolle gezeigt.

Bei der Aufnahme imponierte ein ataktisches Gangbild und eine Dysmetrie. Hinweise auf eine Infektionskrankheit oder auf eine akute diabetische Dekompensation fanden sich nicht. Laborchemisch zeigten bis auf eine Hyperglykämie (223mg/dl) keine Auffälligkeiten. Der HbA1c betrug 7,9%. Eine vestibuläre Genese wurde HNO-ärztlich ausgeschlossen. Im MRT des Schädels und der Wirbelsäule sowie im EEG fand sich jeweils kein pathologisches Korrelat.

Im Liquor wurden, neben einer Pleozytose, oligoklonale Banden nachgewiesen. Im Meningitis/Enzephalitis Panel gelang kein Keimnachweis. Eine erweiterte Liquor- und Autoimmundiagnostik zeigte deutlich erhöhte GAD65-Antikörperspiegel sowohl im Serum (1:1000) als auch im Liquor (1:100). Bei Verdacht auf eine Autoimmun-Enzephalitis wurde eine Immunglobulin-Therapie eingeleitet, welche zu einer deutlichen klinischen Besserung führte. Vier Wochen nach Immunglobulin-Gabe zeigten sich die Symptome vollständig rückläufig.

**Schlussfolgerungen** Der vorliegende Fallbericht unterstützt die wachsende Literatur hinsichtlich autoimmun-bedingter neurologischer Erkrankungen in Zusammenhang mit hohen GAD-Antikörpertitern (1-3). Daher sollte bei neurologischen Symptomen bei Kindern und Jugendlichen mit DM Typ I an diese Assoziation gedacht und ggf. eine entsprechende Immundiagnostik durchgeführt werden.

**Interessenkonflikt** Alle Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

**Literatur** [1] Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, Benseler SM, Frankovich J, Gorman MP, Van Haren K, Dalmau J, Dale RC., Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Jan 17;7(2):e663. doi: 10.1212/NXI.0000000000000663.

[2] Gagnon MM, Savard M., Limbic Encephalitis Associated With GAD65 Antibodies: Brief Review of the Relevant literature. *Can J Neurol Sci*. 2016 Jul;43(4):486–93. doi: 10.1017/cjn.2016.13.

[3] Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre JY, Psimaras D, Alentorn A., Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci*. 2020 May 24;21(10):3701. doi: 10.3390/ijms21103701.

## Untersuchung molekularer Effekte der Wundheilung unter Therapie mit kaltem atmosphärischem Plasma – Daten aus dem randomisierten, plazebokontrollierten, prospektiven KPWTrial

**Autoren** Hiller J, Stratmann B, Costea TC, Tschöpe D

**Institut** Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Diabeteszentrum, Bad Oeynhausen, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727478

**Hintergrund** Als häufig vorkommende Spätkomplikation des Diabetes mellitus ist das diabetische Fußsyndrom durch einen Mangel an Wachstumsfaktoren und einer Dysbalance von Matrixab- und -aufbau gekennzeichnet. Die Anwendung von kaltem atmosphärischem Plasma (CAP) fördert nachweislich die Wundheilung. Zur Beschreibung der molekularen Mechanismen untersuchten wir im Rahmen des KPWTrial den Effekt der CAP-Therapie auf die Konzentrationsverläufe von Wachstumsfaktoren, Interleukinen sowie Matrixmetalloproteinasen. Methoden: Untersuchungsmaterial war aus zunächst täglichen, später zweitäglichen Verbandswechsels als Wundexsudat im Rahmen des plazebokontrollierten, randomisierten, prospektiven KPWTrial verfügbar. Dieser hatte die positiven Effekte einer CAP-Therapie bei therapierefraktären Wunden belegen können. Die Parameter wurden mittels Multiplex-ELISA untersucht. Ergebnisse: Zum Untersuchungszeitpunkt eignete sich das Material von 13 Wunden aus der Plazebogruppe und von 14 Wunden aus der CAP-Gruppe aus je 9 Verbandswechsels über dem Behandlungszeitraum von 14 Tagen zur Analyse. Die CAP-behandelten Wunden wiesen signifikant mehr FGF-2 und VEGF-A über den Behandlungszeitraum auf (FGF-2: Plazebo: 983 ± 587 AU vs. CAP: 1645 ± 579 AU, p=0.0056; VEGF-A: Plazebo: 1247 ± 399 AU vs. CAP: 1749 ± 694 AU, p=0.0332) und auch im direkten zeitabhängigen Vergleich war ab Visite 3 bzw. 5 in der CAP-Gruppe die Konzentration von FGF-2 bzw. VEGF-A erhöht. Für die Interleukine-1α und -8 wurde keine signifikant erhöhte Gesamtmenge gemessen, wohl aber eine erhöhte Menge in der zeitabhängigen Analyse, die visitenabhängig (IL-1α Visite 3-5, IL-8 Visite 5-7) das Signifikanzniveau erreichte. Die Expression von MMP-1,-2,-3,-8,-9 und -13 war nahezu unverändert. Schlussfolgerung: Die wundheilungsbeschleunigende Wirkung von CAP scheint durch vermehrte Wachstumsfaktor-Expression sowie einer zeitabhängigen Stimulation der Inflammation bedingt zu sein; MMPs sind offensichtlich in dieser Wundphase nicht durch CAP stimulierbar.

**Interessenkonflikt** Bernd Stratmann erhielt Vortragshonorare der Firma Neoplas Med GmbH. Neoplas Med hat keinen Einfluss auf die hier vorgestellte Untersuchung

**Literatur** Stratmann B, Costea TC, Nolte C, Hiller J, Schmidt J, Reindel J, Masur K, Motz W, Timm J, Kerner W, Tschöpe D., Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e2010411. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10411.

## 08. Psychosoziale Aspekte

### Assoziation zwischen Autoimmunthyreoiditis und Depression bzw. Angst-/Zwangsstörungen bei Typ 1 Diabetes Patienten im Alter von 11-25 Jahren

**Autoren** Eckert A

**Institut** Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie - ZIBMT, Ulm, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727479

**Hintergrund** Es gibt Hinweise, dass Autoimmunthyreoiditis (AIT) und Depression bzw. Angst-/Zwangsstörungen in der Gesamtbevölkerung assoziiert sind. Typ-1-Diabetes (T1D) Patienten zeigen eine höhere Prävalenz von AIT als die Gesamtbevölkerung. Die aktuelle Erhebung untersucht den Zusammenhang zwischen AIT und Depression bzw. Angst-/Zwangsstörungen bei jungen T1D-Patienten.

**Methoden** 4849 T1D-Patienten im Alter von 11-25 Jahren mit AIT (dokumentierte Diagnose; erhöhte Antikörper: TPO-AK ( $\geq 100$  U/ml), TG-AK ( $\geq 120$  U/ml); auffälliger Ultraschall-Befund) in der DPV-Datenbank wurden mit 70799 T1D-Patienten ohne AIT verglichen. Multiple logistische Regressionsmodelle, adjustiert für Alter, Geschlecht, Migrationshintergrund und Diabetesdauer wurden verwendet um Odds Ratios (OR) für die dokumentierte Diagnose einer Depression bzw. Angst-/Zwangsstörungen bei T1D-Patienten mit vs. ohne AIT zu bestimmen.

**Ergebnisse** T1D-Patienten mit AIT waren häufiger weiblich (66% vs. 45%), hatten eine längere Diabetesdauer (7,6 [4,4–11,3] vs. 6,4 [3,1–10,2] Jahre) und einen höheren BMI-SDS (0,46 [-0,18–1,07] vs. 0,34 [-0,30–0,94]) verglichen mit T1D-Patienten ohne AIT ( $p < 0,001$ ). Adjustierte Regressionsmodelle ergaben signifikant höhere OR für die Diagnosen Depression (1,45 [1,25–1,69],  $p < 0,001$ ) und Angst-/Zwangsstörungen (1,48 [1,17–1,87],  $p < 0,001$ ) bei T1D-Patienten mit AIT. Noch höhere OR zeigten sich bei AIT-Patienten mit L-Thyroxin Therapie verglichen zu T1D-Patienten ohne AIT, Depression: (1,54 [1,28–1,87],  $p < 0,001$ ), Angst-/Zwangsstörungen: (1,85 [1,41–2,43],  $p < 0,001$ ). Getrennt nach Geschlecht zeigten sich OR für Depressionen bei weiblichen AIT-Patienten: 1,48 ([1,25–1,77],  $p < 0,001$ ), männliche AIT-Patienten: 1,37 ([1,02–1,84],  $p = 0,039$ ). Für Angst-/Zwangsstörungen zeigten sich OR von 1,96 ([1,32–2,92],  $p < 0,001$ ) bei Männern.

**Schlussfolgerung** Autoimmunthyreoiditis bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit T1D im DPV-Register ist assoziiert mit Depression und Angst-/Zwangsstörungen.

**Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt.

## Insulinpumpentherapie, kontinuierliche Glukosemessung und automatische Insulindosierung bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und komorbider Essstörung

**Autoren** Priesterroth L, Grammes J, Clauter M, Kubiak T

**Institut** Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Gesundheitspsychologie, Mainz, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727480

**Fragestellung** Essstörungen zählen zu den häufigsten komorbiden Beschwerden des Typ-1-Diabetes. Neue Diabetestechnologien können sich auch bei komorbiden psychischen Störungen vorteilhaft auf das Selbstmanagement auswirken – jedoch existieren wenig Stellungnahmen zur (Kontra-)Indikation von Diabetestechnologien bei Personen mit gestörtem Essverhalten. Ziele des systematischen Reviews sind (a) die Identifikation wissenschaftlicher Publikationen, die den Einsatz von Diabetestechnologien bei komorbiden Essstörungen untersuchen sowie (b) die Ableitung von Praxisempfehlungen.

**Methodik** Als Teil eines breit angelegten, präregistrierten systematischen Reviews zu Diabetestechnologien und komorbiden psychischen Beschwerden wurden die Datenbanken MEDLINE und Web of Science nach wissenschaftlichen Publikationen ab dem Jahr 2000 durchsucht.

**Ergebnisse** Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf 678 initiale Treffer wurden 17 Publikationen identifiziert, die den Gebrauch von Diabetestechnologien bei komorbider Essstörung adressiert. Die Studien behandeln überwiegend den Einsatz von Insulinpumpen bei nicht näher bezeichneten Essstörungen. Es gibt Hinweise darauf, dass Insulinpumpen auch bei Personen mit gestörtem Essverhalten therapeutische Vorteile bieten und Insulinpurging seltener auftritt. Gleichzeitig wird vermutet, dass die Insulingabe via Pumpe eine Manipulation der Insulindosis im Einzelfall erleichtern kann. Insulinpumpen und Geräte zur kontinuierlichen Glukosemessung bzw. von ihnen aufgezeichnete Daten zum Insulinverbrauch und der glykämischen Kontrolle können für medizinisches Fachpersonal bei der Diagnose einer komorbiden Essstörung von Nutzen sein.

**Schlussfolgerung** Vor- und Nachteile der Nutzung von Diabetestechnologien bei komorbiden Essstörungen werden in einer geringen Anzahl wissenschaftlicher Publikationen adressiert. Es fehlen insbesondere systematische

Untersuchungen, um einzuschätzen, in welchem Ausmaß ein Missbrauch der Technologien bei Betroffenen tatsächlich auftritt. Langfristig sollten Behandlungsleitlinien die Vorteile neuer Diabetestechnologien bei gestörtem Essverhalten und etwaige Kontraindikationen aufgreifen.

**Interessenkonflikt** Es bestehen keine Interessenkonflikte.

## Assoziationen zwischen Stimmung und Stimmungsschwankungen mit Parametern der glykämischen Kontrolle bei Menschen mit Typ-1-Diabetes: Längsschnittliche Analyse des Tagesverlaufs

**Autoren** Ehrmann D, Schmitt A, Kulzer B, Haak T, Hermanns N

**Institut** Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727481

**Fragestellung** Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Stimmung und Glukose beschränken sich fast ausschließlich auf die retrospektive Erfassung von depressiver Stimmung und HbA1c. Diese Analyse untersuchte das tägliche Wechselspiel zwischen Stimmung und Glukoseparametern bei Typ-1-Diabetes.

**Methodik** In der DIA-LINK Studie schätzten Menschen mit Typ-1-Diabetes mittels Ecological Momentary Assessment 4-mal am Tag ihre Stimmung ein (über 18 Tage). Glykämische Kontrolle wurde mittels CGM erfasst. Pro Tag wurde die mittlere Stimmung, Stimmungsschwankungen (CV), sowie Glukoseparameter (mittlere Glukose, Glukoseschwankungen (CV), % < 70 mg/dl, % 70–180 mg/dl [Normalbereich], % > 180 mg/dl) berechnet. Multilevel Regressionsanalysen analysierten die Zusammenhänge zwischen Stimmung und Glukose über 18 Tage (kontrolliert für Autokorrelationen).

**Ergebnisse** Daten von 203 Teilnehmern konnten ausgewertet werden. Über 18 Tage war eine bessere Stimmung mit niedrigerer mittlerer Glukose (-1,9 mg/dl pro Stimmungspunkt), weniger hypoglykämischen Werten (-0,3% pro Stimmungspunkt), mehr Werten im Normalbereich (+1,3% pro Stimmungspunkt), weniger hyperglykämischen Werten (-1,1% pro Stimmungspunkt) assoziiert (alle  $p < .01$ ). Größere Stimmungsschwankungen pro Tag konnten durch höhere mittlere Glukosewerte ( $p < .05$ ), weniger Werte im hypoglykämischen Bereich ( $p < .01$ ), weniger Werte im Normalbereich ( $p < .01$ ) und mehr hyperglykämischen Werten ( $p < .01$ ) vorhergesagt werden. Glukose war zudem ein signifikanter Prädiktor für die Stimmung am nächsten Tag: niedrigere mittlere Glukosewerte ( $p < .01$ ), mehr Zeit im Zielbereich ( $p < .05$ ) und weniger hyperglykämischer Werte ( $p < .05$ ) sagten bessere Stimmung am Tag danach vorher.

**Schlussfolgerungen** Stimmung sowie Stimmungsschwankungen und Glukose waren auf Tagesebene miteinander assoziiert. Zudem zeigte sich ein prädiktiver Wert von Glukose für die Stimmung des nächsten Tages.

**Interessenkonflikt** Unterstützt vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) [82DZD01102]. Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die vorgestellte Studie.

## Lassen sich Stimmung und Energieniveau durch vorausgegangene Glukosewerte vorhersagen? Die Kombination von Ecological Momentary Assessment (EMA) und Continuous Glucose Monitoring (CGM)

**Autoren** Ehrmann D, Hermanns N, Schmitt A, Haak T, Kulzer B

**Institut** Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727482

**Fragestellung** Wenig ist bekannt, inwiefern sich Glukosewerte kurzfristig auf die subjektive Einschätzung von Stimmung und Energie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes auswirken.

**Methodik** In der DIA-LINK Studie wurden 203 Menschen mit Typ-1-Diabetes mit CGM ausgestattet und nahmen über 18 Tage an einer EMA-Befragung teil. Teilnehmer bewerteten 4-mal täglich ihre Stimmung und Energie (Skala: 0

(sehr schlecht) bis 10 (sehr gut)). Folgende Glukoseparameter wurden aus den Glukosedaten in den 90 Minuten vor jeder Bewertung ausgewertet: mittlere Glukose, Zeit im Normalbereich (70-180 mg/dl), Zeit in hypoglykämischen Bereichen (< 70, 55 mg/dl), Zeit in hyperglykämischen Bereichen (> 180, 250 mg/dl), mittlere absolute Differenz (MAD) aufeinanderfolgender Glukosewerte. Multilevel Regressionsanalysen analysierten den Einfluss der jeweiligen Glukoseparameter in den 90 min vorher auf die Stimmungs- und Energieratings; kontrolliert für den jeweiligen Tagesdurchschnitt des Glukoseparameters und Autokorrelationen.

**Ergebnisse** Eine bessere Stimmung wurde signifikant durch niedrigere mittlere Glukosewerte ( $p=.001$ ), mehr Zeit im Normalbereich ( $p < .001$ ), weniger Zeit in hypoglykämischen Bereichen (70 mg/dl:  $p=.049$ ; 54 mg/dl:  $p=.026$ ) und weniger Zeit in hyperglykämischen Bereichen (180 mg/dl:  $p=.003$ ; 250 mg/dl:  $p=.002$ ) vorhergesagt. Beispiel: 5% bessere Stimmung bei 0% vs. 100% < 54 mg/dl. Höhere Energieratings wurden signifikant durch niedrigere mittlere Glukosewerte ( $p < .001$ ), mehr Zeit im Normalbereich ( $p < .001$ ), weniger hypoglykämische Werte (70 mg/dl:  $p=.002$ ; 54 mg/dl:  $p=.026$ ), weniger Zeit in hyperglykämischen Bereichen (180 mg/dl:  $p=.005$ ; 250 mg/dl:  $p < .001$ ) vorhergesagt. Glukoseschwankungen hatten keinen Einfluss.

**Schlussfolgerungen** Stimmungs- und Energieratings wurden durch unmittelbar vorausgegangene Glukosewerte signifikant beeinflusst. Diese Ergebnisse haben Implikationen für unser Verständnis der tagtäglichen Effekte von Glukosewerten.

**Interessenkonflikt** Unterstützt vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) [82DZD01102]. Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die vorgestellte Studie.

## Welches sind die gravierendsten Diabetesbelastungen im Alltag von Menschen mit T1DM? – Eine Längsschnittstudie mit ambulantem Assessment und kontinuierlicher Glukosemessung (CGM)

**Autoren** Schmitt A<sup>1</sup>, Kulzer B<sup>2</sup>, Ehrmann D<sup>2</sup>, Haak T<sup>2</sup>, Hermanns N<sup>2</sup>

**Institut 1** Diabetes Zentrum Mergentheim (DZM), Diabetes-Akademie Bad Mergentheim e.V., Bad Mergentheim, Germany; **2** Diabetes Zentrum Mergentheim (DZM), Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany; **Germungs- und Energieratings wurden durch unmittelbarmanu**

**DOI** 10.1055/s-0041-1727483

**Fragestellung** Häufige Anforderungen und Probleme in der täglichen Auseinandersetzung mit Diabetes belasten die Lebensqualität und können die Entwicklung psychischer Störungen begünstigen. Diese Studie untersuchte diabetesspezifische Belastungen im Alltag mit T1DM sowie Zusammenhänge mit Glukose und Affektivität.

**Methodik** In der DIA-LINK1-Studie schätzten Menschen mit T1DM mithilfe von Ecological Momentary Assessment 17 Tage lang täglich Belastungen durch verschiedene Diabetesprobleme ein (z.B. „Wie sehr waren Sie heute durch niedrige Glukosewerte belastet?“ 0–„gar nicht“...10–„sehr“). Die Glukose wurde kontinuierlich erfasst (CGM). Vor Beginn und nach vier Wochen wurden depressive Symptome mittels CES-D erfragt.

**Ergebnisse** 203 Personen nahmen teil (Alter  $38,6 \pm 12,8$ J.; 58,6% weiblich; Diabetesdauer  $18,6 \pm 11,7$ J.; HbA1c  $8,7 \pm 1,9\%$ ; 58,1% mit CSII). Die höchsten mittleren Belastungswerte zeigten sich für Hyperglykämien ( $4,3 \pm 1,9$ ), Glukose-Schwankungen ( $3,5 \pm 1,8$ ), behandlungsbedingte Kraftverluste ( $3,1 \pm 2,0$ ) und Einschränkungsgedanken ( $2,8 \pm 2,0$ ), gefolgt von Überforderungsgedanken ( $2,3 \pm 1,9$ ), Schuldgefühlen bei vernachlässigtem Selbstmanagement ( $2,1 \pm 2,0$ ), Unterzuckerungen ( $2,0 \pm 1,3$ ), Glukosealarmen ( $2,0 \pm 1,5$ ), Sorgen vor Unterzuckerungen ( $1,8 \pm 1,6$ ), mangelnder Unterstützung ( $1,7 \pm 2,0$ ) sowie Sorgen vor Folgekomplikationen ( $1,6 \pm 2,2$ ). Assoziationen mit höheren

mittleren oder variierenden (SD) Glukoseleveln zeigten sich u.a. für Überforderungsgedanken, Schuldgefühle und Sorgen vor Folgen ( $p < .01$ ). Sämtliche Diabetesbelastungen waren mit höherer Depressivität bei FU ( $p \leq .013$ ), mangelnde Unterstützung auch mit ansteigender Depressivität (Baseline–FU;  $p = .049$ ), assoziiert.

**Schlussfolgerungen** Diabetesspezifische Belastungen spielen im Alltag mit T1DM eine große Rolle. Insbesondere Probleme mit schwankenden bzw. hohen Glukosewerten sowie Belastungen durch die Anforderungen der Diabetesbehandlung (Einschränkung, Überforderung, Energieverlust) wurden häufig berichtet. Die Assoziationen mit erhöhten Glukosewerten und Depressivität legen nahe, dass hohe Belastungen die Glukoseeinstellung erschweren und Depressionssymptome begünstigen/verstärken können.

Unterstützt vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) [82DZD01102].

**Interessenkonflikt** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte in Bezug auf dieses Abstract.

## Wohlbefinden von Eltern der Kinder aus der Fr1dolin-Früherkennungsstudie in Niedersachsen/Hamburg

**Autoren** Müller I<sup>1</sup>, Galuschka L<sup>2</sup>, Marquardt E<sup>3</sup>, Bassy M<sup>1</sup>, Rodrigues R<sup>1</sup>, von dem Berge T<sup>3</sup>, Semler K<sup>3</sup>, Tombois C<sup>3</sup>, Guntermann C<sup>3</sup>, Danne T<sup>3</sup>, Kordonouri O<sup>3</sup>, Lange K<sup>1</sup>

**Institut 1** Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany; **2** Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie, Endokrinologie, klinische Forschung, Hannover, Germany; **3** Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany **DOI** 10.1055/s-0041-1727484

**Fragestellung** Von November 2016-2020 wurde in der Fr1dolin-Studie in Niedersachsen/Hamburg bei 14.595 Kindern im Alter von 2-6 Jahren ein Kombinationsscreening hinsichtlich des Vorliegens eines präsymptomatischen Typ-1-Diabetes (T1D) und/oder einer familiären Hypercholesterinämie (FH) durchgeführt. Diese Studie untersucht das Wohlbefinden von Eltern mit Kindern mit einem positiven Screeningergebnis.

**Methodik** Das Wohlbefinden der Eltern wurde nach Mitteilung eines positiven Screenings sowie sechs Monate später mittels des Patient-Health Questionnaires-D (PHQ-D, Kurzform) erhoben. Nach einem „red flag system“ wurden diejenigen Elternteile identifiziert, die mindestens subklinische Auffälligkeiten aufwiesen, definiert als Depressionsscore  $\geq 5$ , Bejahung suizidaler Gedankengänge oder Angabe von Angstsymptomen. Die belasteten Eltern wurden kontaktiert und erhielten Unterstützungsangebote.

**Ergebnisse** 46 Kinder wurden positiv auf Prä-T1D, 326 Kinder auf FH gescreent. Bei Prä-T1D gingen von 31 Kindern (67%) 61 Elternfragebögen, bei FH von 177 Kindern (54%) 309 Elternfragebögen in die Auswertung ein. Der Anteil der auffälligen Elternfragebögen bei Prä-T1D lag bei 51%, bei FH bei 22,6% ( $\chi^2=14,69$ ,  $p < 0,001$ ). Nach 6 Monaten war der Anteil der auffälligen Fragebögen bei Prä-T1D mit 36% rückläufig ( $\chi^2=80,1$ ,  $p < 0,001$ ), bei FH mit 26% mit Baseline vergleichbar. Insgesamt nahmen 64 (54%) der belasteten Elternteile das psychologische Beratungsangebot wahr.

**Schlussfolgerung** Der Anteil der Eltern mit psychischen Auffälligkeiten ist höher bei Kindern mit Prä-T1D als bei Kindern mit einem positiven FH-Screening. Die Anzahl der belasteten Elternteile mit Kindern mit Prä-T1D ist im Verlauf rückläufig. Eltern mit Kindern, die an einem frühkindlichen Screening teilnehmen, sollten auch zukünftig standardisiert begleitet werden und bei Bedarf individuelle psychologische Unterstützungsangebote erhalten.

**Interessenkonflikt** Es liegen bei der Einreichenden sowie der Erstautorin keine Interessenkonflikte vor.

## Prädiktoren von täglichem Diabetes Distress bei Typ-1-Diabetes: Kombination aus Ecological Momentary Assessment und CGM

**Autoren** Ehrmann D, Schmitt A, Priesterroth L, Kulzer B, Hermanns N  
**Institut** Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany  
 DOI 10.1055/s-0041-1727485

**Fragestellung** Ziel dieser Analyse war es Faktoren zu analysieren, die täglich zu Diabetes Distress führen.

**Methodik** In der DIA-LINK-Studie wurden 203 Menschen mit Typ-1-Diabetes über 17 Tage täglich befragt, während sie ein unverblindetes CGM verwendeten. Am Morgen wurde die Schlafqualität bewertet; viermal am Tag wurden aktuelle Stimmung, Energie und Stresslevel bewertet. Täglicher Diabetes Distress wurde abends mittels fünf adaptierter Items des PAID-Fragebogens erfasst. Glukosedaten der 12 Stunden vor jeder Distress-Bewertung wurden extrahiert. Berechnet wurde eine multilevel Regressionsanalyse mit dem täglichen Distress als abhängige Variable, Person als genesteter Faktor und den folgenden unabhängigen Variablen: Schlafqualität, Mittelwert und Variationskoeffizient (CV) von Stimmung, Energie und Stress, Zeit im Zielbereich (70–180 mg/dl), Zeit im Hypobereich (< 70 mg/dl) und Glukose-CV. Kontrolliert wurde für Studientag, Autoregression sowie Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA1c, Diabetes Distress, depressive Symptome (alle bei Studienbeginn erhoben).

**Ergebnisse** Höherer täglicher Diabetes Distress wurde vorhergesagt durch niedrigere mittlere Energieratings ( $p = .002$ ), höhere mittlere Stressratings ( $p < .001$ ) und niedrigere Stressvariabilität (CV,  $p = .018$ ) an dem jeweiligen Tag. Mehr Zeit im Zielbereich ( $p < .001$ ), sowie weniger Glukoseschwankungen ( $p < .001$ ) in den 12 Stunden davor prädizierten weniger täglichen Diabetes Distress. Schlafqualität, generelle Stimmung und Zeit im Hypobereich hatten keinen prädiktiven Wert (alle  $p > .125$ ). Erhöhte depressive Symptome zu Baseline hatten ebenfalls keinen Effekt auf tägliches Distress-Erleben ( $p = .661$ ).

**Schlussfolgerung** Die Ergebnisse zeigen mögliche Quellen für täglichen Diabetes Distress. Täglicher Stress und Energieniveau waren bedeutsamer für Diabetes Distress als die generelle Stimmung. Auch die tägliche Glukoseeinstellung und Glukoseschwankungen sind mögliche Quellen.

**Interessenkonflikt** Keine. Unterstützt vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) [82DZD01102].

## Glukoseschwankungen und Distress im Alltag: Vergleich zwischen subjektivem Erleben und objektiven CGM-Parametern

**Autoren** Priesterroth L<sup>1</sup>, Ehrmann D<sup>2</sup>, Schmitt A<sup>2</sup>, Hermanns N<sup>2</sup>, Kulzer B<sup>2</sup>  
**Institut** 1 Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Gesundheitspsychologie, Mainz, Germany; 2 Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany  
 DOI 10.1055/s-0041-1727486

**Fragestellung** Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) macht tägliche Glukoseverläufe und -schwankungen sichtbar. Dabei ist wenig darüber bekannt, wie diese Einblicke mit diabetesbezogenem Distresserleben im Alltag zusammenhängen. In der vorliegenden Studie wurden deshalb Zusammenhänge zwischen subjektivem Stresserleben und CGM-Parametern analysiert.

**Methodik** In der DIA-LINK-Studie (NCT03811132) wurden 203 Erwachsene mit Typ-1-Diabetes über 17 Tagen mittels Ecological Momentary Assessment (EMA) im Alltag zu diabetesbezogenem Distress befragt, während sie ein CGM trugen. Jeden Abend bewerteten die Teilnehmenden den Distress, den sie im Laufe eines Tages erlebt hatten, anhand von fünf adaptierten Fragen aus dem PAID-Fragebogen. Außerdem wurde das tägliche spezifische Stresserleben aufgrund von Glukoseschwankungen bewertet. Pro Person wurde die tägliche Distresswertung sowie die CGM-Parameter (mittlere Glukose, Glukoseschwankungen als Variationskoeffizient CV, Zeit im Glukosezielbereich sowie Zeit im

hypo- und hyperglykämischen Bereich) über den Studienzeitraum gemittelt. Es wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

**Ergebnisse** Subjektives diabetesbezogenes Distresserleben und spezifisches Stresserleben aufgrund von Glukoseschwankungen korrelierten hoch ( $r = .628$ ;  $p < .01$ ). Höherer diabetesbezogener Distress war mit höherer mittlerer Glukose ( $r = .198$ ), weniger Zeit im Zielbereich ( $r = -.198$ ) und mehr Zeit im hyperglykämischen Bereich ( $r = .191$ ) assoziiert (alle  $p < .01$ ). Die CGM-Parameter hingen nicht mit spezifischem Stresserleben durch Glukoseschwankungen zusammen. Insbesondere konnte kein Zusammenhang zwischen dem Stressrating speziell durch Glukoseschwankungen und den mittleren Glukoseschwankungen gefunden werden ( $r = .116$ ;  $p = .108$ ).

**Schlussfolgerung** Stresserleben durch Glukoseschwankungen scheint bedeutsam für das generelle diabetesbezogene Distresserleben zu sein. Die Glukoseeinstellung korrelierte mit generellem diabetesbezogenem Distress und nicht mit spezifischem Stresserleben durch Glukoseschwankungen. Bei Belastungen durch Glukoseschwankungen scheint die subjektive Erfahrung unabhängig von objektiv gemessenen Glukoseschwankungen zu sein.

**Interessenkonflikt** Keine. Unterstützt vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) [82DZD01102].

## Emotionale Belastungen und wahrgenommene Risiken von Menschen mit Typ-1-Diabetes innerhalb der COVID-19-Pandemie

**Autoren** Schmid F, Schmitt A, Ehrmann D, Kulzer B, Haak T, Hermanns N  
**Institut** Diabetes Zentrum Mergentheim (DZM), Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany  
 DOI 10.1055/s-0041-1727487

**Fragestellung** Die COVID-19-Pandemie beeinträchtigt unsere Lebensführung in diversen Bereichen, was Lebensqualität und psychische Gesundheit beeinträchtigen kann. Menschen mit Typ-1-Diabetes stellen eine mögliche Risikopopulation dar. Diese Studie untersucht Belastungen und wahrgenommene Risiken aufgrund von COVID-19 bei Typ-1-Diabetes.

**Methodik** In einer Nacherhebung der DIA-LINK1-Studie wurden Menschen mit Typ-1-Diabetes zu Corona-bedingten Belastungen und Risiken befragt (z.B. „In welchem Maße empfinden Sie das Coronavirus für sich selbst als Bedrohung?“ 0=sehr gering–10=sehr groß; Werte  $\geq 7$  wurden als hohe Ausprägungen interpretiert); diabetesbezogene Belastungen und depressive Symptome wurden mittels Fragebögen erfasst (PAID, PHQ-8). Assoziationen zwischen den Variablen wurden mittels linearer Regression untersucht.

**Ergebnisse** 54 Personen nahmen teil (Alter:  $48,5 \pm 9,9$ J.; 53,7% weiblich; Diabetesdauer:  $23,5 \pm 12,6$ J.; HbA1c:  $7,8 \pm 1,1\%$ ; 57,4% mit Folgekrankheiten). Eine Person hatte nachweislich eine Coronainfektion gehabt; 14 (25,9%) waren in Quarantäne gewesen. 19 Personen (35,2%) empfanden Corona als große Belastung; 18 (33,3%) sahen darin eine große eigene Bedrohung; 13 (24,1%) hielten es für wahrscheinlich, sich zukünftig zu infizieren; 17 (31,5%) erwarteten bei Infektion einen schweren Verlauf (Krankenhaus). Nach Adjustierung für Personenmerkmale (Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Folgekrankheiten) sagte ausschließlich die Corona-bezogene subjektive Bedrohung höhere Depressivität signifikant vorher ( $\beta = 0,45$ ,  $p = .024$ ). Signifikante Assoziationen zwischen wahrgenommenen Corona-Risiken ( $p \geq .26$ ) bzw. der Corona-Belastung ( $p = .083$ ) und Diabetesbelastungen zeigten sich nicht.

**Schlussfolgerungen** Viele Menschen mit Typ-1-Diabetes erleben die Coronapandemie als gravierende emotionale Belastung und das Virus als große Bedrohung. Insbesondere hohe wahrgenommene Risiken aufgrund der Coronainfektion zeigten sich mit depressiven Symptomen assoziiert. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Coronapandemie einen Risikofaktor hinsichtlich der psychischen Gesundheit bei Typ-1-Diabetes darstellt.

Unterstützt vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) [82DZD01102].

**Interessenkonflikt** Alle Autoren erklären keine Interessenkonflikte in Bezug auf diese Studie.



## Glukoseparameter bei Typ-1-Diabetes in Abhängigkeit von Depressivität und Diabetes Distress: Eine Längsschnittstudie mit kontinuierlicher Glukosemessung (CGM)

Autoren Schmitt A<sup>1</sup>, Ehrmann D<sup>2</sup>, Kulzer B<sup>2</sup>, Haak T<sup>2</sup>, Hermanns N<sup>2</sup>

Institut 1 Diabetes Zentrum Mergentheim (DZM), Diabetes-Akademie Bad Mergentheim e.V., Bad Mergentheim, Germany; 2 Diabetes Zentrum Mergentheim (DZM), Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727488

**Fragestellung** Depressivität und Diabetes Distress (DD) sind häufige psychische Faktoren bei Diabetes. Theoretisch werden beide Faktoren mit weniger günstigen Glukoseoutcomes assoziiert, die Evidenz ist jedoch inkonklusiv. Diese Studie untersuchte Glukoseoutcomes bei T1DM mit unterschiedlichen Ausprägungen von Depressivität und DD.

**Methodik** In der prospektiven DIA-LINK1-Studie zeichneten 203 Menschen mit T1DM mit niedriger versus hoher Depressivität (CES-D-Fragebogen  $\leq$  22=niedrig/hoch) und/oder Diabetes Distress (PAID-Fragebogen  $\leq$  40=niedrig/hoch) vier Wochen lang Glukosewerte mittels CGM-Systemen auf. Gruppenunterschiede hinsichtlich der CGM-Glukoseparameter (mittlere Glukose, Glukosevariabilität (CV), Time-in-Range (TIR), Time-above-Range (TAR), Time-below-Range (TBR)) wurden mittels 2x2-ANOVA analysiert.

**Ergebnisse** 195 Teilnehmer (Alter 39,1  $\pm$  12,7); 58,5% weiblich; Diabetesdauer 18,8  $\pm$  11,9 Jahre; HbA1c 8,6  $\pm$  1,9%; 57,9% mit CSII) stellten Glukosedaten bereit. Die mittlere  $\pm$  SD Glukose betrug bei Personen ohne Depressivität und DD (n=52) 176,8  $\pm$  39,1, bei Depressivität ohne DD (n=42) 170,4  $\pm$  31,0, bei DD ohne Depressivität (n=49) 171,1  $\pm$  26,6 und bei Depressivität mit DD (n=52) 186,7  $\pm$  48,2; Interaktion Depressivität-DD: p=.043. Ferner zeichnete sich in der Depression-DD-Gruppe eine tendenziell geringere TIR (Interaktion: p=.061) sowie tendenziell höhere TAR (über 180 mg/dl, Interaktion: p=.075) ab. Unterschiede der Glukosevariabilität zeigten sich nicht (p  $\geq$  .444). Personen mit hohem DD hatten eine geringere TBR (unter 70 mg/dl: p=.042).

**Schlussfolgerungen** Die Analyse zeigte eine Interaktion von Depressivität und DD hinsichtlich des der mittleren Glukose über vier Wochen. Die Ergebnisse passen zu früheren Befunden, wonach insbesondere bei Personen mit sowohl hoher Depressivität als auch hohem DD ein signifikant erhöhtes HbA1c gemessen wurde. Möglicherweise handelt es sich um eine Risikogruppe hinsichtlich einer normnahen Blutzuckereinstellung.

Unterstützt vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) [82DZD01102].

**Interessenkonflikt** Alle Autoren erklären keine Interessenkonflikte in Bezug auf diese Studie.

## 09. Neue Technologien

### Mehr Zeit im Blutzuckerzielbereich (TIR) bei Verwendung eines smarten Insulinpens

Autoren Kaas A<sup>1</sup>, Hartvig NV<sup>2</sup>, Hellman J<sup>3</sup>, Wiedenmann T<sup>4</sup>, Knudsen NN<sup>5</sup>, Mårdby AC<sup>6</sup>, Adolffson P<sup>7</sup>

Institut 1 Novo Nordisk A/S, Medical & Science Digital Health, Soborg, Denmark; 2 Novo Nordisk A/S, Global Development, Data Science, Soborg, Denmark; 3 Uppsala University, Department of Medical Sciences, Uppsala, Sweden; 4 Novo Nordisk Pharma GmbH, Vlinical, Medical & Regulatory, Mainz, Germany; 5 Novo Nordisk, Epidemiology/Digital Health, Soborg, Denmark; 6 Novo Nordisk Sweden, Medical Affairs, Malmö, Sweden; 7 The Hospital of Halland Kungsbacka, Institution of Clinical Sciences University of Gothenburg, Kungsbacka, Sweden  
DOI 10.1055/s-0041-1727489

Visualisierungen von Insulininjektionsdaten zusammen mit Blutzuckerwerten können das Gespräch zwischen Arzt und Patient über Dosis, Injektionszeitpunkt

und vergessene Injektionen verbessern. Das kann sich positiv auf die Blutzuckerkontrolle auswirken.

In dieser nicht-interventionellen Studie wurde untersucht, wie ein smarter Insulinpen (NovoPen® 6) die Blutzuckereinstellung bei Menschen mit Typ 1 Diabetes (T1D) im klinischen Alltag beeinflusst. Patienten wurden aus 12 schwedischen Diabeteskliniken rekrutiert. Zu Behandlungsbeginn erhielten die Patienten einen NovoPen 6, der den Injektionszeitpunkt und die Anzahl der injizierten Insulineinheiten protokollierte. Arztbesuche erfolgten gemäß der lokalen klinischen Praxis. Bei jedem Klinikbesuch wurden die Daten des Insulinpens herangezogen, um das Arzt-Patienten-Gespräch zu unterstützen. In der Analyse wurden Erwachsene mit T1D (n=94) und einem NovoPen 6 für Basal- und/oder Bolusinsulin mit einem CGM-System berücksichtigt. Die Auswirkungen auf die Zeit im Blutzuckerzielbereich von 70-180 mg/dl (TIR) basierte auf einem 14-tägigen Intervall nach jedem Arztbesuch und wurde mithilfe eines Modells für gemischte Effekte berechnet.

Es wurde eine Zunahme der TIR im Vergleich zu Behandlungsbeginn nach  $\geq$  5 Arztbesuchen um 1,9 Stunden/Tag (9,2 auf 11,1 Stunden/Tag) beobachtet (p=0,0009). Gleichzeitig wurde eine Reduktion der Zeit in hyperglykämischen ( $>$  180 mg/dl) und Level 2 hypoglykämischen (< 54 mg/dl) um -1,8 Stunden/Tag (p=0,003) bzw. -0,3 Stunden/Tag (p=0,005) beobachtet. Es gab keine Veränderung der Zeit in Level 1 Hypoglykämien ( $\geq$  54 mg/dl < 70 mg/dl, p=0,181).

Diese Ergebnisse aus der klinischen Praxis bei Menschen mit T1D unterstreichen den möglichen Vorteil für die Blutzuckerkontrolle, wenn Injektionsdaten eines Insulinpens in das Arzt-Patienten-Gespräch effektiv einbezogen werden.

**Interessenkonflikt** TW ist Mitarbeiter bei Novo Nordisk und präsentiert im Namen der Autoren.

### Bessere Therapieadhärenz bei Verwendung eines smarten Insulinpens

Autoren Hartvig NV<sup>1</sup>, Hellman J<sup>2</sup>, Kaas A<sup>3</sup>, Wiedenmann T<sup>4</sup>, Knudsen NN<sup>5</sup>, Mårdby AC<sup>6</sup>, Moller JB<sup>7</sup>, Adolffson P<sup>8</sup>

Institut 1 Novo Nordisk A/S, Global Development, Data Science, Soborg, Denmark; 2 Uppsala University, Department of Medical Sciences, Uppsala, Sweden; 3 Novo Nordisk A/S, Medical & Science Digital Health, Soborg, Denmark; 4 Novo Nordisk Pharma GmbH, Vlinical, Medical & Regulatory, Mainz, Germany; 5 Novo Nordisk, Epidemiology/Digital Health, Soborg, Denmark; 6 Novo Nordisk Sweden, Medical Affairs, Malmö, Sweden; 7 Novo Nordisk A/S, Digital Health, Partnerships & Commercial Strategy, Soborg, Denmark; 8 The Hospital of Halland Kungsbacka, Institution of Clinical Sciences University of Gothenburg, Kungsbacka, Sweden  
DOI 10.1055/s-0041-1727490

Ausgelassene Insulininjektionen können den HbA1c beeinflussen. Die gespeicherten Daten (Zeitpunkt und Anzahl der Insulineinheiten der letzten Injektionen) aus dem smarten Insulinpen NovoPen® 6 ermöglichen eine Visualisierung der Insulininjektionsdaten, wodurch das Arzt-Patienten-Gespräch unterstützt werden kann.

In dieser nicht-interventionellen Studie wurde untersucht, ob die Verwendung des NovoPen 6 das Verhalten von Menschen mit Typ 1 Diabetes (T1D) hinsichtlich ausgelassener Bolusinjektionen beeinflussen kann. Patienten wurden aus 12 schwedischen Diabeteskliniken rekrutiert. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit T1D (n=81) mit einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM). Zu Behandlungsbeginn erhielten sie einen NovoPen 6 für ihr Bolusinsulin. Bei jedem Arztbesuch wurden die auf dem Pen gespeicherten Injektionsdaten ausgewertet und besprochen. Die Anzahl ausgelassener Bolusinjektionen wurde mithilfe eines GRID (Glucose Rate Increase Detector)-Algorithmus analysiert, um Mahlzeiten durch den Anstieg im CGM-Signal zu detektieren. Die Veränderung der ausgelassenen Injektionen von Baseline bis  $\geq$  5 Arztbesuche wurde analysiert. Die durchschnittliche Studienteilnahme betrug 6 Monate.

Es wurde eine Reduktion um 43% bei der durchschnittlichen Anzahl ausgelassener Injektionen von zunächst bei 0,74 Mahlzeiten/Tag (95% KI [0,62; 0,88]) zur

Baseline auf 0,42 Mahlzeiten/Tag (95% KI [0,30; 0,60]) ( $p=0,002$ ) bei Follow-up beobachtet. Ausgehend von drei Hauptmahlzeiten pro Tag entsprach das einem Rückgang der nicht durch eine Bolusinjektion abgedeckten Mahlzeiten von 25% auf 14%. Nach  $\geq 5$  Arztbesuchen wurden außerdem weniger Mahlzeiten im Vergleich zur Baseline durch den GRID-Algorithmus detektiert, was daraufhin deutet, dass die Patienten ihre Mahlzeiten besser mit Bolusinsulin abdecken konnten und dadurch geringere CGM-Anstiege nach den Mahlzeiten auslösten.

Langfristig könnte dies zu einer besseren Blutzuckereinstellung führen.

**Interessenkonflikt** TW ist Mitarbeiter bei Novo Nordisk und präsentiert im Namen der Autoren.

## Digitale Diabetologie – Welche Funktionen bieten mHealth-Apps als Teil einer digitalen Diabetes-Therapie?

**Autoren** Eberle C<sup>1</sup>, Ament C<sup>2</sup>

**Institut 1** Hochschule Fulda University of Applied Sciences, Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Fulda, Germany; **2** Universität Augsburg, Lehrstuhl Regelungstechnik, Augsburg, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727491

**Fragestellung** Seit 2015 analysieren wir regelmäßig die weltweite Verbreitung und die Art der Nutzung von mHealth-Apps für Diabetes-Patienten [1-5]. Zwischenzeitlich wird der mögliche Nutzen einer mHealth-Apps-unterstützten Diabetes-Therapie öffentlich diskutiert. In diesem Kontext soll analysiert werden, wie verbreitet mHealth-Apps derzeit tatsächlich sind und wie diese von Patienten genutzt werden.

**Methodik** Insgesamt wurden  $n=250$  mHealth-Apps („Google Play“) und  $n=105$  Apps („Apple App Store“) [Suchbegriff: „diabetes“] analysiert. Diese wurden quantitativ ausgewertet sowie die Beschreibungen anhand von Schlüsselbegriffen nach entsprechender App-Funktionen klassifiziert.

### Ergebnisse

- Die geschätzten Installationszahlen haben sich von  $4.0+8.8=12.8$  Mio. („Google Play“ + „Apple App Store“) in 2015 bis auf  $18.3+28.0=46.3$  Mio. in 2019 knapp vervierfacht. Im letzten Jahr hat sich die Entwicklung abgeschwächt und beträgt aktuell  $17.7+30.9=48.6$  Mio. Bezogen auf „Google Play“ ist somit erstmals ein Rückgang zu verzeichnen.
- Bezogen auf 463.0 Mio. Diabetiker (20–79 Jahre) weltweit [6], beträgt die „Prävalenz“ der App-Installationen 10.5%.
- Der Funktionsumfang der Apps nimmt tendenziell zu. Auf den drei ersten Plätzen stehen die folgenden Funktionen: 1. „Tagebuch“ (78.5%/82.2% des installierten Apps bei „Google Play“/„Apple App Store“), 2. „Ernährungsinformationen“ (58.1%/56.0%), 3. „Kalkulatoren“ (49.5%/49.0%).
- Mit nur noch 2% (bei „Google Play“) ist der Anteil der kostenpflichtigen Apps weiter gesunken, dafür wird bei 56% der Apps (bei „Google Play“) „Werbung“ ausgewiesen.

**Schlussfolgerungen** Die Verbreitung von mHealth-Apps für Diabetiker wächst nicht mehr so schnell wie am Beginn der Entwicklung. Auch aufgrund der unterschiedlichen demographischen Verteilungen von Diabetes-Patienten bzw. Smartphone-Nutzern wird die Verbreitung zukünftig langsamer steigen. Im Zuge einer Digitalisierung der Therapie wäre eine weitergehende medizinische Integration anzustreben.

**Interessenkonflikt** - keine -

**Literatur** [1] Eberle C, Ament C.; Digitale Diabetologie – Eine quantitative Analyse diabetesspezifischer mHealth-Apps. Diabetologie und Stoffwechsel 14 (2019).

[2] Eberle C, Ament C.; Digitale Diabetologie – Individuelle Nutzungsanalyse diabetesspezifischer mHealth-Apps. Diabetologie und Stoffwechsel 13 (2018).

[3] Eberle C, Ament C.; Digitale Diabetologie – Update zur individuellen Nutzungsanalyse diabetesspezifischer mHealth-Apps. Diabetologie und Stoffwechsel 12 (2017).

[4] Eberle C, Ament C.; Digitale Diabetologie – Spezifische Analyse von Diabetes-Apps hinsichtlich ihrer Funktionen und Nutzerbewertungen. Diabetologie und Stoffwechsel 11 (2016).

[5] Eberle C, Ament C.; Individualisierte Nutzung von diabetes-spezifischen mHealth-Apps. Diabetologie und Stoffwechsel 10 (2015).

[6] IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, International Diabetes Federation, www.diabetesatlas.org (2019)

## Hyperglykämie in der Schwangerschaft – Eine Nutzungsanalyse von Smartphone-Apps

**Autoren** Eberle C<sup>1</sup>, Ament C<sup>2</sup>

**Institut 1** Hochschule Fulda University of Applied Sciences, Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Fulda, Germany; **2** Universität Augsburg, Lehrstuhl Regelungstechnik, Augsburg, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727492

**Fragestellung** Weltweit steigt die Prävalenz von Hyperglykämie in der Schwangerschaft [1]. Das individualisierte Diabetesmanagement spielt hierbei eine wichtige Rolle. Vor diesem Hintergrund haben wir eine aktuelle Analyse zur Optimierung des individuellen Diabetes-Managements im Schwerpunkt Hyperglykämie und Schwangerschaft durchgeführt und mit [2-4] aus dem Zeitraum 2015 bis 2019 verglichen.

**Methodik** Insgesamt wurden Smartphone-Apps bei „Google Play“ ( $n=250$ ) und im „Apple App Store“ ( $n=181$ ) zum Suchbegriff „pregnancy“ identifiziert (Januar 2020). Jede App wurde anhand ihrer Beschreibung im Shop aktuell analysiert, um z.B. die Zahl der Installationen zu ermitteln und die App hinsichtlich ihrer Funktionen einzuordnen.

### Ergebnisse

- Unsere Analysen ergeben für „Google Play“ und für „Apple App Store“ ca. 194 Mio. + ca. 149 Mio. = ca. 343 Mio. Installationen von Schwangerschafts-Apps weltweit. In Bezug auf ca. 150 Mio. Schwangeren weltweit entspricht dies ca. 2,3 Installationen pro schwangere Frau.
- Die meist genutzten Funktionen sind 1. „Tracking“ (80,7%/74,7% der installierten Apps bei „Google Play“/„Apple App Store“), 2. Kalkulatoren“ (53,0%/45,9%) sowie 3. „Informationen“ (43,7%/46,5%).
- Nur in 6% („Google Play“) bzw. in 2% („Apple App Store“) der Installationen wird ein Gestationsdiabetes mellitus (GDM) adressiert, andere Diabetesformen spielen eine untergeordnete Rolle.
- Kostenpflichtige Apps finden praktisch keine Verbreitung (Installationen < 1%), 76,4% der Apps („Google Play“) enthalten hingegen Werbung.

**Schlussfolgerungen** Die Verwendung von Schwangerschafts-Apps ist weit verbreitet und erscheint praktisch gesättigt.

Eine gezielte Unterstützung der mHealth-App-gesteuerten Versorgung von Gestationsdiabetikerinnen ist derzeit kaum vorhanden. Eine gezielt individuelle Therapeuten-Patienten-Interaktion unter Beachtung kritischer Aspekte, wie Datenschutz, Medizinproduktegesetz, etc., ist derzeit im Sinne der Patientinnen noch nicht umsetzbar.

**Interessenkonflikt** - keine -

**Literatur** [1] IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, International Diabetes Federation, www.diabetesatlas.org (2019).

[2] Eberle C, Ament C.; Schwangerschaft und Digitalisierung – Individualisierte Nutzungsanalyse von Schwangerschafts- und GDM-Apps. Diabetologie und Stoffwechsel 14 (2019).

[3] Eberle C, Ament C.; Diabetes & Schwangerschaft 4.0 – Individualisierte Nutzungsanalyse von mHealth-Apps. Diabetologie und Stoffwechsel 12 (2017)

[4] Eberle C, Ament C.; Diabetes & Schwangerschaft - Individualisierte Nutzung von diabetes-spezifischen mHealth-Apps. Diabetologie und Stoffwechsel 10 (2015).

## Digitalisierung in der Diabetologie – Aktuelle Übersicht digitaler Anwendungen

Autoren Löhnert M, Stichling S, Eberle C

Institut Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Hochschule Fulda - University of Applied Sciences, Fulda, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727493

**Fragestellung** Die Prävalenz des Diabetes mellitus steigt, gleichzeitig schreitet der „digitale Wandel“ voran. Vor diesem Hintergrund haben wir aktuelle Möglichkeiten und Anwendungsbereiche der zunehmenden Digitalisierung in der Diabetologie analysiert.

**Methodik** Empirische Analyse: Es wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science Core Collection, CINAHL und Cochrane Library („telemedicine“, „digitization“, „mobile application“ und „diabetes“; deutsch; englisch; Zeitraum: 2008 – 2020) durchgeführt. Diese ergab ohne Duplikate n=5.203 Treffer (Querschnittsstudien, quasi-experimentelle Studien, RCTs, Reviews, Metaanalysen etc.). In der Folge wurden induktive Kategorien gebildet (n=4) und n=81 Studien in die weitere Analyse („therapeutische bzw. diagnostische Innovationen“, z.B. Glucometer, Insulin-Pens, Insulinpumpen, Closed-Loop-Systeme, mHealth-Apps, telemedizinische Anwendungen und elektronische Patientenakten) einbezogen.

**Ergebnisse** Unter quantitativer Betrachtung hat sich die Anzahl der pro Jahr publizierten Studien seit 2008 etwa verfünffacht (2008: n=128; 2019: n=673). Unter qualitativer Betrachtung zeigte sich in den digital unterstützten Assessments eine Verbesserung der glykämischen Stoffwechselkontrolle, niedrigere Insulindosierungen, weniger „Off-Target-Messungen“ im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

Ferner zeigt sich eine zunehmende Interaktion innerhalb der Kategorien (Glucometer, Insulinpumpen, Insulin-Pens, mHealth-Apps), z.B. mit „Bluetooth“.

**Schlussfolgerungen** Die digitale Unterstützung nimmt zunehmend eine zentrale Rolle in der Diabetestherapie ein. Diverse digitale Unterstützungssysteme erlauben eine individuellere und personalisiertere Diabetestherapie mit Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage. Dennoch sind Themen, z.B. „Datenschutz“, „Kompatibilität“, „Integration neuer Technologien“, noch nicht entsprechend der Versorgungsstruktur erforderlichen Bedarfe umsetzbar. Weitere Analysen und Interaktionen zur Optimierung der Versorgungsstruktur sind notwendig.

**Interessenkonflikt** - keine -

## Strukturierte und produktneutrale rtCGM-Schulung von Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mit SPECTRUM: Effekte der multizentrischen prospektiven CGM-TRAIN-Studie

Autoren Schlüter S<sup>1</sup>, Freckmann G<sup>2</sup>, Wintergerst P<sup>2</sup>, Heinemann L<sup>3</sup>, Lange K<sup>1</sup>

Institut 1 Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany; 2 Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Germany; 3 Science Consulting in Diabetes GmbH, Neuss, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727494

**Fragestellung** Welchen Einfluss hat die rtCGM-Schulung mit SPECTRUM auf das rtCGM-spezifische Wissen, die Therapiezufriedenheit und die Akzeptanz eines rtCGM-Systems von Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes (T1D)? Methode: In zehn Diabeteschwerpunktpraxen oder -kliniken wurden 120 Erwachsene mit T1D (56% weiblich; Alter: 42,4 ± 13,4 Jahre; Diabetesdauer: 21,6 ± 11,6 Jahre) mit SPECTRUM geschult. Vor und nach der Schulung sowie nach weiteren 6 Monaten beantworteten diese einen Wissenstest („rtCGM-Profi-Check“); außerdem Fragebögen zur Zufriedenheit mit der Schulung und dem rtCGM-System sowie zur Bereitschaft ein rtCGM-System zu nutzen. Ergebnisse: 108 Personen haben regelmäßig an den Schulungen und der Nachbeobachtung teilgenommen (drop-out-Rate 10%). Das rtCGM-spezifische Wissen und die praktischen Fähigkeiten verbesserten sich nach der Schulung signifikant (von 21,2 ± 7,6 auf 30,4 ± 4,5 von maximal 40; p < 0,001; Cohen's d=1,29); diese Verbesserung

hielt auch nach 6 Monaten an (30,7 ± 4,7). Die Zufriedenheit mit der Schulung betrug 1,4 ± 0,5 (Schulnotenskala 1-6). Die Zufriedenheit mit dem rtCGM-System wurde über 9 Items erfasst (Skala 1-5; gering-hoch) und betrug nach der Schulung und nach 6 Monaten je 4,2 ± 0,5. Die Akzeptanz des rtCGM-Systems war kontinuierlich hoch. Sechs Monate vor der Schulung wurden drei schwere Hypoglykämien berichtet, sechs Monate danach eine, das HbA1c verbesserte sich geringfügig 61 ± 14 mmol/mol (7.7 ± 1.3%) vor der Schulung auf 60 ± 14 mmol/mol (7.6 ± 1.3%) nach 6 Monaten (p = 0.04). Diskussion: SPECTRUM hat sich in unterschiedlichen Settings mit verschiedenen Trainern bewährt. Erwachsene mit T1D können damit auf eine nachhaltige Nutzung unterschiedlicher rtCGM-Systeme theoretisch und praktisch vorbereitet werden. Diese trägt zu einer Optimierung der Diabetestherapie und Lebensqualität bei.

**Interessenkonflikt** SS reports personal fees from the IfDT during the conduct of the study and personal fees from Abbott, Ascensia, Astra Zeneca, A. Menarini Diagnostics, Dexcom, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care and Ypsomed outside the submitted work. GF is the general manager of the IfDT. The study was performed by the IfDT which reports grants from Dexcom, Medtronic, A. Menarini Diagnostics, Roche Diabetes Care, Sanofi; non-financial support from Verlag Kirchheim & Co. for study conduction; non-financial support during study design and grant for manuscript preparation from Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. GF reports personal fees from Abbott, Novo Nordisk, Sanofi, Roche Diabetes Care and Ypsomed; grants from AgaMatrix, Beurer, i-sense, LifeScan, Metronom, Pharnasens, Profusa, Sensile, Roche Diabetes Care and Ypsomed outside the submitted work. PW is an employee of the IfDT and has nothing to disclose. LH reports personal fees from A. Menarini Diagnostics, Becton Dickinson, Lifecare and Roche Diabetes Care outside the submitted work. LH is shareholder of the Profil Institut für Stoffwechselforschung, Neuss, Germany and proSciento, San Diego, US. KL reports personal fees from the IfDT during the conduct of the study and personal fees from Abbott, A. Menarini Diagnostics, Chiesi, Dexcom, Lilly, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care and Sanofi outside the submitted work.

**Literatur** Schlüter S, Freckmann G, Heinemann L, Wintergerst P, Lange K., Evaluation of the SPECTRUM training programme for real-time continuous glucose monitoring: A real-world multicentre prospective study in 120 adults with type 1 diabetes. Diabet Med. 2020 Nov 23:e14467. doi: 10.1111/dme.14467. Epub ahead of print. PMID: 33230860.

## Neue Diabetes-Technologien und ihre Verbreitung in Deutschland: Eine Frage des Alters?

Autoren Roos T<sup>1</sup>, Hermanns N<sup>2</sup>, Ehrmann D<sup>2</sup>, Heinemann L<sup>3</sup>, Kulzer B<sup>2</sup>

Institut 1 Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany; 2 Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Forschung, Bad Mergentheim, Germany; 3 Science-Consulting in Diabetes GmbH, Forschung, Neuss, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727495

**Fragestellung** Es ist unklar, wie viele Menschen mit Diabetes neue Technologien wie Insulinpumpen, Glukosesensoren oder Systeme zur automatisierten Insulinabgabe verwenden und ob es Alters-Unterschiede gibt.

**Methodik** Für den Digitalisierungs- und Technologie-Report Diabetes 2020 wurden von August bis Oktober 2019 bundesweit Menschen mit Diabetes u.a. zu ihren Einstellungen zu Diabetestechnologien und ihrer aktuellen Diabetestherapie befragt. Für diese Untersuchung wurden die Teilnehmer nach Alter getrennt ausgewertet, der Cut-off beträgt 65 Jahre.

**Ergebnisse** Es nahmen 3.427 Menschen mit Diabetes an der Umfrage teil (47,7% weiblich, 56,6% Typ-1-Diabetes (T1D), 25,5% Typ-2-Diabetes (T2D), 8,1% Eltern von Kindern mit Diabetes, Ø 49,2 ± 19,3 Jahre alt.). 68,7% gaben an, ein Gerät zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM, echtzeit oder

intermittierend) zu nutzen, 21,1% einen Smart Pen, 38,5% eine Insulinpumpe, 5,0% ein Closed-Loop-System und 10,9% keine Technologie. Eine Varianzanalyse ergab einen Interaktionseffekt zwischen Diabetes-Typ und Alter ( $p=.000$ ): Jüngere Menschen mit T1D verwendeten häufiger CGMs ( $81,2 \pm 39,0\%$  vs.  $74,9 \pm 43,4\%$ ;  $p=.000$ ), Insulinpumpen ( $51,5 \pm 50,0\%$  vs.  $39,6 \pm 49,0\%$ ;  $p=.000$ ) und Closed-Loops ( $8,2 \pm 27,4\%$  vs.  $0,9 \pm 9,3\%$ ;  $p=.000$ ). Smart-Pens finden sich bei älteren Menschen häufiger, als bei jüngeren ( $19,9 \pm 40,0\%$  vs.  $15,2 \pm 35,9\%$ ;  $p=.040$ ). Closed-Loop-Nutzer waren jünger als Menschen ohne Closed-Loop ( $42,3 \pm 11,6$  Jahre vs.  $47,9 \pm 16,6$  Jahre;  $p=.00$ ). Ältere und jüngere Menschen mit T2D unterschieden sich nicht in der Häufigkeit verwendeter Technologien.

**Schlussfolgerung** Bei Menschen mit T2D hatte das Alter keinen Einfluss auf die Verbreitung neuer Diabetes-Technologien. Ältere Menschen mit T1D verwendeten häufiger Smart Pens als jüngere. CGMs, Insulinpumpen und Closed-Loops hingegen werden häufiger von jüngeren Menschen mit T1D verwendet, als von Älteren.

**Interessenkonflikt** Berlin Chemie

## Untersuchungen zur kontinuierlichen Glukosemessung in Echtzeit (rtCGM) im stationären Bereich im Vergleich zur herkömmlichen blutigen Glukosemessung in Bezug auf Stoffwechseleinstellung, zeitliche Personalbelastung und Wohlbefinden des Patienten

**Autoren** Jung R<sup>1</sup>, Köth D<sup>1</sup>, Cornel B<sup>1</sup>, Rövenich K<sup>1</sup>, Loske J<sup>1</sup>, Jost N<sup>1</sup>, Rosak C<sup>2</sup>, Guerra S<sup>3</sup>

**Institut** 1 Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt am Main, Diabetologie, Frankfurt, Germany; 2 Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Endokrinologie und Diabetologie, Frankfurt, Germany; 3 Dexcom, Studies, Edingburgh, United Kingdom

DOI 10.1055/s-0041-1727496

**Hintergrund** Kontinuierliche Glukosemesssysteme gewährleisten eine höhere Patientensicherheit und ermöglichen dem Behandlungsteam die Diabetestherapie zu optimieren. Im stationären Bereich gibt es noch keine ausreichende Datenlage zum Einsatz von CGM-Systemen.

**Fragestellung** Kann der Einsatz der kontinuierlichen Glukosemessung (rtCGM) im stationären Bereich im Vergleich zur herkömmlichen blutigen Glukosemessung die Stoffwechseleinstellung und das Wohlbefinden des Patienten verbessern und die Personalbelastung reduzieren?

**Methodik** Durchführung einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie von September 2019 bis November 2020 auf der Diabetesstation des Krankenhauses Sachsenhausen in Frankfurt. Daten von 177 Patient:innen wurden ausgewertet, davon 89 in der CGM-Gruppe und 88 in der Kontrollgruppe mit blutigen Glukosemessungen. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit im Glukosezielbereich von 70-180 mg/dl untersucht. Ein sekundärer Endpunkt war die zeitliche Personalbelastung.

**Ergebnisse** Bei den Typ-1-Diabetiker:innen lag die CGM-Gruppe zu 67,9% (SD 13,0) im Glukosezielbereich, die Kontrollgruppe zu 59,2% (SD 16,8). Typ-2-Diabetiker:innen lagen in der CGM-Gruppe zu 74,4% (SD 19,9) und in der Kontrollgruppe zu 81,1% (SD 14,4) im Zielbereich. Hypoglykämie kleiner 70 mg/dl: Typ-1-Diabetiker:innen: CGM-Gruppe: 0,9% (SD 1,1), Kontrollgruppe: 1,4% (SD 1,6), Typ-2-Diabetiker:innen: CGM-Gruppe: 0,2% (SD 0,6), Kontrollgruppe: 0,2% (SD 0,4). Hypoglykämie kleiner 55 mg/dl: Typ-1-Diabetiker:innen: CGM: 0,1% (SD 0,2), Kontrolle: 0,3% (SD 0,5), Typ-2-Diabetiker:innen: CGM: 0,02% (SD 0,1), Kontrolle: 0,01% (SD 0,1). Sekundärer Endpunkt Personalbelastung: CGM: 4,4 min/d (SD 1,4), Kontrolle: 17,7 min/d (SD 0,6).

**Schlussfolgerungen** Der Einsatz von CGM-Systemen im stationären Alltag führt bei Typ-1-Diabetiker:innen zu einer erhöhten Zeit im Glukosezielbereich sowie zu reduzierten hypo- bzw. hyperglykämischen Zeiten. Bei Typ-2-Diabetiker:innen zeigt sich ein differentes Ergebnis. Die Personalbelastung kann signifikant reduziert werden.

**Interessenkonflikt** Die Studie wurde durch die Fa. Dexcom, Inc., 6340 Sequence Drive, San Diego, CA 92121, USA durch Bereitstellung und Finanzierung des technischen Equipments (Dexcom G6 Receiver, Transmitter, Sensoren, I-Pads und I-Pods) unterstützt.

## Neue Technologien und Digitalisierung: Welche Einstellungen haben Diabetologen, welche Vor- und Nachteile sind bedeutsam?

**Autoren** Heinemann L<sup>1</sup>, Roos T<sup>2</sup>, Ehrmann D<sup>2</sup>, Hermanns N<sup>2</sup>, Kulzer B<sup>2</sup>  
**Institut** 1 Science Consulting in Diabetes GmbH, Neuss, Germany; 2 Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany  
 DOI 10.1055/s-0041-1727497

**Fragestellung** Trotz vieler neuen Innovationen, ist bislang nur wenig über die Einstellungen und Erwartungen von Diabetologen hinsichtlich der Digitalisierung und neuen Technologien in der Diabetologie bekannt. Methodik: Für den Digitalisierungs- und Technologie-Report Diabetes 2021 wurden von August bis Oktober 2020 bundesweit Diabetologen u.a. zu ihren Einstellungen zu Diabetestechnologien und zur Digitalisierung in der Diabetologie befragt und mit einer ähnlichen Umfrage 2018/2019 verglichen. Ergebnisse: Es nahmen 337 Diabetologen (2018: 422; 2019: 324) an der Umfrage teil (43% weiblich, durchschnittlich 53,2 Jahre alt). Im Durchschnitt wurden 2020 pro Praxis/Klinik 324 Menschen mit Diabetes, die Flash Glukosemessung nutzten, 100 mit Echtzeit-kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) und 94 mit Insulinpumpentherapie behandelt. 2020 hatten 81,9% (2019: 75,8%; 2018: 63,7%) der befragten Ärzte eine positive oder sehr positive Einstellung zur Digitalisierung, nur 3,6% stehen ihr negativ gegenüber (2019: 4,3%, 2018: 8,0%). Die als am größten eingeschätzten Vorteile der Digitalisierung für die Diabetologie waren „bessere Stoffwechseleinstellung der Patienten“ (75,9%), „bessere Qualität der eigenen Arbeit“ (74,1%), „persönlichere Behandlung der Patienten im Sinne einer personalisierten Diabetestherapie“ (71,9%), und „Spezialisierung der eigenen Einrichtung“ (65,9%). Als größter Nachteil wird die „unklare und unzureichende Vergütung digitaler Leistungen“ (89,6,0%) genannt. Schlussfolgerung: Das Potential der Digitalisierung für die Diabetologie wird von den Diabetologen als groß eingeschätzt. Der Vergleich der bisherigen 3 Befragungen zeigt, dass die positive Einstellung zur Digitalisierung sich in den letzten Jahren noch verstärkt hat. Dennoch sollten Nachteile wie die fehlende Vergütung adressiert werden, um digitale Lösungen effizienter im Praxisalltag zu integrieren.

**Interessenkonflikt** Berlin Chemie

**Literatur** Kulzer B., Heinemann L., Digitalisierungs- und Technologiereport 2021. Mainz: Kirchheim-Verlag

## Haben „Looper“ eine bessere glykämische Kontrolle?

**Autoren** Hermanns N<sup>1</sup>, Ehrmann D<sup>1</sup>, Roos T<sup>1</sup>, Heinemann L<sup>2</sup>, Kulzer B<sup>3</sup>  
**Institut** 1 Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany; 2 Science Consulting in Diabetes GmbH, Science Consulting in Diabetes GmbH, Neuss, Germany; 3 Diabetes-Zentrum Mergentheim, FIDAM, Bad Mergentheim, Germany  
 DOI 10.1055/s-0041-1727498

**Fragestellung** Haben Menschen mit Diabetes, die ein Closed-Loop-System (CL) benutzen eine bessere glykämische Kontrolle als Personen mit einer reinen Insulinpumpentherapie (CSII) oder einer intensivierten Insulintherapie (ICT)?  
**Methodik** Für den Digitalisierungs- und Technologie-Report Diabetes 2020 (D. U.T) wurden von August bis Oktober 2019 bundesweit 3427 Menschen mit Diabetes u.a. zu ihren Einstellungen zu Diabetestechnologien, ihrer aktuellen Diabetesbehandlung und ihrer glykämischen Kontrolle befragt. Für diese Untersuchung wurden die Antworten von Personen mit Typ-1-Diabetes bzw. der Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes ausgewertet.

**Ergebnisse** 2249 Menschen mit Typ-1-Diabetes (durchschnittlich 47,5 Jahre alt; 23,4 Jahre Diabetesdauer; 54,5% weiblich) und 276 Eltern von Kindern mit Typ 1 Diabetes (durchschnittlich 10,6 Jahre alt; 4,4 Jahre Diabetesdauer; 50,7%



weiblich) wurden ausgewertet. Von diesen wendeten 42,6% eine CSII-Therapie, 51,3% eine ICT und 6,2% eine Closed-Loop-Therapie an. Menschen mit einer CL hatten einen signifikant ( $p < 0.001$ ) niedrigeren HbA1c ( $6.3 \pm 0.7\%$ ) als Personen mit einer CSII ( $7.1 \pm 1.0\%$ ) oder ICT ( $7.0 \pm 1.3\%$ ). Posthoc Kontraste mit dem Scheffe-Test zeigten signifikante Unterschiede zwischen CSII und CL ( $p = .000$ ), MDI und CL ( $p = .000$ ), jedoch nicht zwischen CSII und ICT ( $p = .443$ ). Eine Subanalyse bei Kindern mit CL und Kindern mit CSII oder MDI zeigte ähnliche Ergebnisse (CL  $6.3 \pm 0.3\%$ ; CSII  $7.2 \pm 1.0\%$ ; MDI  $7.1 \pm 1.4\%$ ;  $p = .018$ ).

**Schlussfolgerung** Die Nutzung eines Closed-Loop-Systems ist bei Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zur Therapie mit ICT oder alleiniger Insulinpumpentherapie mit einer besseren glykämischen Kontrolle assoziiert.

**Interessenkonflikt** Berlin Chemie

**Literatur** Kulzer B., Heinemann L., Digitalisierungs- und Technologiereport 2020. Mainz: Kirchheim

## Vergleich der Einstellungen von Ärzten, Eltern und Menschen mit Diabetes zur Digitalisierung und neuen Technologien bei Diabetes

**Autoren** [Kulzer B<sup>1</sup>](#), [Roos T<sup>2</sup>](#), [Ehrmann D<sup>2</sup>](#), [Hermanns N<sup>2</sup>](#), [Heinemann L<sup>3</sup>](#)

**Institut** **1** Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Diabetes Zentrum Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany; **2** Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), FIDAM, Bad Mergentheim, Germany; **3** Science Consulting in Diabetes GmbH, Science Consulting in Diabetes GmbH, Neuss, Germany  
**DOI** [10.1055/s-0041-1727499](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727499)

**Fragestellung** Unterscheiden sich Patienten und Ärzte in ihren Einstellungen zur Digitalisierung und neuen Technologien bei Diabetes?

**Methodik** Für den Digitalisierungs- und Technologie-Report Diabetes 2020 (D. U.T) wurden von August bis Oktober 2019 bundesweit zwei Online-Umfragen an Menschen mit Diabetes bzw. Diabetologen durchgeführt, um deren Einstellung und Einschätzung zu Digitalisierung und neuen Technologien in der Diabetologie zu erfassen.

**Ergebnisse** 324 Diabetologen (43% weiblich, durchschnittlich 52,2 Jahre alt) und 3.427 Menschen mit Diabetes (47,7% weiblich, 56,6% Typ-1-Diabetes (T1D), 25,5% Typ-2-Diabetes (T2D), 8,1% Eltern von Kindern mit Diabetes;  $\bar{x} 49,2 \pm 19,3$  Jahre alt,) nahmen an der Umfrage teil. Eltern (T1D) 89,5% positiv und Menschen mit T1D (85,3%) haben eine positivere Einstellung zur Digitalisierung als Menschen mit T2D (73,3%) oder Diabetologen (75,8%;  $p = .001$ ). Als wichtigstes Themenfeld der Diabetologie werden von Diabetologen Softwares zu Glukoseanalyse erachtet (72% in den Top-3-Themen), während Menschen mit Diabetes deren Wichtigkeit signifikant niedriger einschätzten (T1D 51,3%; T2D 47,0%;  $p = .001$ ). Hingegen werden AID-Systeme (Closed-Loop) von 65,6% der Menschen mit T1D, hingegen nur von 41,7% der Diabetologen und 18,9% der Menschen mit T2D als wichtigstes aktuelles Themenfeld bewertet ( $p = .05$ ). Diabetes-Apps werden relativ übereinstimmend nur von ca. einem Viertel/Drittel als wichtig erachtet (Diabetologen: 23,1%; T1D: 30,8%; T2D: 32,9%), Online-Schulungen aktuell als eher nicht so bedeutsam angesehen (Diabetologen: 13,8%, T1D: 17,8%; T2D 32,6%  $p = .001$ ).

**Schlussfolgerung** Diabetologen und Menschen mit Diabetes haben unterschiedliche Einstellungen zur Digitalisierung und neuen Technologien. Vor allem Eltern/Menschen mit Typ-1-Diabetes haben hohe Erwartungen bezüglich der Digitalisierung, neuen Technologien und hoffen auf die Entwicklung von AID-Systemen. Diabetologen schätzen aktuell vor allem Glukoseauswertungssoftwareprogramme als bedeutsam ein.

**Interessenkonflikt** Berlin Chemie

**Literatur** Kulzer B., Heinemann L., Digitalisierungs- und Technologiereport 2020. Mainz: Kirchheim

## Starker Anstieg moderner Technologien in der Diabetologie

**Autoren** [Kulzer B<sup>1</sup>](#), [Roos T<sup>2</sup>](#), [Ehrmann D<sup>2</sup>](#), [Hermanns N<sup>2</sup>](#), [Heinemann L<sup>3</sup>](#)

**Institut** **1** Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Diabetes Zentrum Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany; **2** Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany; **3** Science Consulting in Diabetes GmbH, Science Consulting in Diabetes GmbH, Neuss, Germany  
**DOI** [10.1055/s-0041-1727500](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727500)

**Fragestellung** Wie hoch der Anteil von neuen Technologien in der klinischen Praxis und wie ist die Steigerung innerhalb von 2018 bis 2020?

**Methodik** Für den Digitalisierungs- und Technologie-Report Diabetes (D.U.T) wurden 2018, 2019 und 2020 Diabetologen befragt, wie viele ihrer Patienten neue Technologien verwenden. Ausgewertet wurde nur der Anteil der ambulant tätigen Diabetologen.

**Ergebnisse** 337 Diabetologen (2018: 422; 2019: 324) nahmen an der Umfrage teil (43% weiblich, durchschnittlich 53,2 Jahre alt). Im Durchschnitt werden aktuell pro Praxis 324 Patienten mit einer Flash-Glukosemessung (iscCGM), 100 mit kontinuierlicher Glukosemessung (rtCGM), 94 Patienten mit einer Insulinpumpe (CSII), 8 mit einem Hybrid-Closed-Loop-System und 2 mit einem selbst gebauten Closed-Loop System (DIY) behandelt. Der Vergleich der Jahre 2018 – 2020 zeigt den starken Anstieg moderner Technologien - die sich insgesamt betrachtet in diesem Zeitraum in etwa verdoppelt haben. Der Anstieg von iscCGM beträgt 83%, von CGM 114%, von CSII 53%, von Hybrid-Closed-Loop-Systemen 167% und DIY von 100%. In diabetologischen Schwerpunktpraxen verwenden mittlerweile 75,2% Menschen mit Typ-1-Diabetes (TD1) und 31,1% mit Typ-2-Diabetes (T2D) eine Form der kontinuierlichen Glukosemessung, 32,9% TD1 und 7,5% eine Insulinpumpe.

**Schlussfolgerung** Die Anzahl von Menschen, die Diabetestechnologien nutzen, nimmt deutlich zu - mittlerweile verwenden die meisten Menschen mit TD1 und auch immer mehr TD2 moderne Technologien.

**Interessenkonflikt** Berlin Chemie

## Geringere Häufigkeit von akuten Komplikationen mit schlauchlosen Insulinpumpen: 3-Jahres-Follow-up-Daten von 1.311 Patienten im deutsch/österreichischen DPV-Register

**Autoren** [Biester T<sup>1</sup>](#), [Schwandt A<sup>2</sup>](#), [Heidtmann B<sup>3</sup>](#), [Rami-Merhar B<sup>4</sup>](#), [Haak T<sup>5</sup>](#), [Festa A<sup>6</sup>](#), [Kostov S<sup>7</sup>](#), [Müller A<sup>8</sup>](#), [Mönkemöller K<sup>9</sup>](#), [Danne T<sup>1</sup>](#)

**Institut** **1** Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabetes Center for Children and Adolescents, Hannover, Germany; **2** Ulm University, Institute for Epidemiology and Medical Biometry, ZIBMT, Ulm, Germany; **3** Catholic Children's Hospital Wilhelmstift, Kinder Endokrinologie, Hamburg, Germany; **4** Medical University of Vienna, Dept. of Pediatric and Adolescent Medicine, Vienna, Austria; **5** Diabetes Zentrum Mergentheim (DZM), Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany; **6** Landeskrankenhaus Korneuburg Stockerau, Austria, Endoskopie Ambulanz, Stockerau, Austria; **7** Sana Klinikum Lichtenberg - Oskar-Ziethen-Krankenhaus, Diabetologie, Berlin, Germany; **8** Klinik für Stoffwechsel und Diabetes, Herz und Diabetes Zentrum, Karlsburg, Germany; **9** Kinderklinik Amsterdamerstrasse, Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Germany  
**DOI** [10.1055/s-0041-1727501](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727501)

**Zielsetzung** Charakterisierung von Patienten mit Diabetes, die mit einer schlauchlosen Insulinpumpe (Omnipod® Insulin Management System, Insulet Corp., Acton, MA) behandelt wurden, und Auswertung der Häufigkeit von akuten Komplikationen bei Langzeitanwendung des Systems.

**Methoden** Diese retrospektive Analyse des deutsch/österreichischen DPV-Registers umfasste Daten von 3.657 Patienten mit Diabetes ( $n = 3.582$  Typ 1,

n=25 Typ 2, n=50 LADA/andere), die mit einer schlauchlosen Insulinpumpe behandelt wurden. Die demografischen Daten dieser Population wurden nach Altersgruppen zusammengefasst. HbA1c-Werte und die Häufigkeit von diabetischer Ketoazidose (DKA) und schwerer Hypoglykämie (SH) wurden zwischen einem Jahr vor und 1 Jahr (n=2.911) oder bis zu 3 Jahren (n=1.311) nach Behandlungsbeginn mit der schlauchlosen Insulinpumpe verglichen und mit einer zeitgleichen Kohorte mit intensivierter Insulintherapie und 3-Jahres-Daten (n=1.874) verglichen.

**Ergebnisse** Patienten mit schlauchloser Insulinpumpentherapie hatten ein medianes Alter von 13,7 Jahren [IQR 10,8, 17,3], eine Diabetesdauer von 3,7 Jahren [1,7, 8,0] und einen HbA1c-Wert von 7,5% [6,9, 8,2]. Bei den Patienten mit 3 Jahres- Nachbeobachtungsdaten (n=1.311) betrug der prozentuale Anteil mit  $\geq 1$  DKA-Episode, SH (Level 3, Fremdhilfe erforderlich) und SH (Koma) vor Umstellung 6,3%, 5,5% bzw. 1,7%. Nach 3 Jahren schlauchloser Insulinpumpentherapie sank die Häufigkeit von DKA, SH (Level 3) und SH (Koma) auf 2,2%, 4,1% bzw. 0,5%. Es wurden eine hohe Rate der Beibehaltung der Therapie ( $>90\%$ ) beobachtet.

**Schlussfolgerung** Die Analyse des deutsch/österreichischen DPV-Registers zeigt, dass die schlauchlose Insulinpumpentherapie mit einer guten glykämischen Kontrolle und einer geringen Häufigkeit von DKA und SH in einer für akute Komplikationen anfälligen Altersgruppe verbunden ist.

**Interessenkonflikt** Dr. Danne has received research support or has consulted for Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, DexCom, Insulet Corp., Eli Lilly, Medtronic, NovoNordisk, Roche

Dr. Rami-Merhar has received research support or has consulted for, Bayer, Boehringer, Eli Lilly, Medtronic, NovoNordisk, Roche, and Sanofi.

Dr. Festa has consulted and/or has received lecture support from Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, MSD, Astra Zeneca and Sanofi.

Dr. Biester received research support and honoraria for lecture and travel support from Astra Zeneca, DexCom, Medtronic, NovoNordisk, Roche, Sanofi, Ypsomed.

The other authors have no disclosures.

This study was funded by Insulet Corporation. Additional support has been received by the Federal Ministry of Education and Research within the German Center for Diabetes Research (DZD; grant number 82DZD14A02); the German Diabetes Association (DDG); and the German Robert Koch Institute. The funding sources had no involvement in the content presented in this manuscript.

## Strukturierte und produktneutrale rtCGM-Schulung für Eltern von jüngeren Kindern mit Typ-1-Diabetes: Ergebnisse der multizentrischen prospektiven CGM-TRAIN-Studie mit dem Programm SPECTRUM

**Autoren** Lange K<sup>1</sup>, Biester T<sup>2</sup>, Buchal G<sup>3</sup>, Deiss D<sup>4</sup>, Freckmann G<sup>5</sup>, Freiberg C<sup>6</sup>, Heinemann L<sup>7</sup>, Holder M<sup>8</sup>, Remus K<sup>2</sup>, von Blanckenburg P<sup>9</sup>, Wintergerst P<sup>5</sup>, Ziegler R<sup>10</sup>, Schlüter S<sup>11</sup>

**Institut** 1 Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany; 2 Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabeteszentrum, Hannover, Germany; 3 DRK Kinderklinik Siegen, Kinderklinik, Siegen, Germany; 4 Medcover Berlin-Mitte MVZ, Diabetes Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany; 5 Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Germany; 6 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Göttingen, Germany; 7 Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany; 8 Olga Hospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stuttgart, Germany; 9 Sana-Klinikum HamelnPyrmont, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hameln, Germany; 10 Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Münster, Germany; 11 Diabeteschwerpunktpraxis Northeim, Diabeteschwerpunktpraxis Northeim, Northeim, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727502

Welchen Einfluss hat die rtCGM-Schulung mit SPECTRUM(1) auf rtCGM-spezifisches Wissen, praktische Kompetenzen, Therapiezufriedenheit und Akzeptanz eines rtCGM-Systems durch Eltern von Kindern mit Diabetes?

Eltern (n=65) von 60 Kindern mit Diabetes (Alter:  $7,4 \pm 3,6$  Jahre; Diabetesdauer:  $2,7 \pm 2,5$  Jahre) wurden mit SPECTRUM geschult. Vor und nach der Schulung sowie sechs Monate später wurden ein evaluierter Wissenstest(2), nach der Schulung ein praktischer Handlungstest, Fragebögen zur Zufriedenheit mit der Schulung und dem rtCGM-System beantwortet.

64 Eltern haben regelmäßig an den Modulen von SPECTRUM teilgenommen, 58 an der Nachbeobachtung (drop-out-Rate 11%). Das rtCGM-spezifische Wissen verbesserte sich signifikant und nachhaltig (von  $17,7 \pm 8,3$  auf  $29,5 \pm 4,8$  bzw.  $30,1 \pm 4,5$  von maximal 40 Punkten; n=64 p < 0,001; Cohen's d=1. Im Handlungstest wurden nach der Schulung  $12,5 \pm 1,6$  Punkte, nach 6 Monaten  $13,0 \pm 1,7$  Punkte (max 14 Punkte) erreicht. Die Zufriedenheit mit der Schulung betrug  $1,4 \pm 0,6$  (Schulnotenskala 1-6; n=64). Die Zufriedenheit mit dem rtCGM-System betrug nach der Schulung  $4,2 \pm 0,6$  bzw.  $4,1 \pm 0,5$  Punkte nach sechs Monaten (Skala 1-5; gering-hoch). Die Bereitschaft zur Nutzung des rtCGM-Systems (Skala 1-7; gering-hoch) erreichte nach der Schulung  $6,0 \pm 0,7$  Punkte, nach sechs Monaten  $6,1 \pm 0,8$  Punkte. Das mittlere HbA1c betrug initial  $7,3 \pm 0,8\%$ , nach sechs Monaten  $7,4 \pm 0,7\%$  (p=0,172). Es kam zu keiner schweren Hypoglykämie während der Nachbeobachtung (vorher 4 Ereignisse in 6 Monaten).

SPECTRUM hat sich in unterschiedlichen Settings bei Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes bewährt. Die Eltern können damit auf eine nachhaltige Nutzung unterschiedlicher rtCGM-Systeme theoretisch und praktisch vorbereitet werden. Dies trägt zu einer Optimierung der Diabetestherapie von jüngeren Kindern, der Akzeptanz der Systeme und der Therapiezufriedenheit der ganzen Familie bei.

**Interessenkonflikt** In Bezug auf den vorgestellten Inhalt - Evaluation eines Schulungsprogramm - geben alle Autoren keinen potentiellen Interessenskonflikt an.

**Literatur** [1] Gehr B, Holder M, Kulzer B, Thurm U, Siegmund T, Sahn C, Biermann E, Carstensen S, Freckmann G, Heinemann L, Kolossa R, Kerth E, Liebl A, Lohr R, Maier B, Remus K, Schulz-Braun M, Schlüter S, Wernsing M, Deiss D, Heidtmann B, Ludwig-Seibold C, von Sengbusch S, Wadien T, Ziegler R, Lange K., SPECTRUM Schulungs- und Behandlungsprogramm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit Typ 1 Diabetes, 2. aktualisierte Auflage. Verlag Kirchheim, Mainz (2017), S. 1-265.

[2] Schlüter S, Wernsing M, Rölver KM, Jördening M, Holder M, Freckmann G, Lange K., Development and statistical evaluation of a knowledge test for rtCGM "rtCGM-Profi-Check". Diabetes Technology & Therapeutics 2020; 22 S1:354, 413

## Efficacy of blended-care prevention for weight management (Wirksamkeit von blended-care Präventionsprogrammen für Gewichtsmanagement)

**Autoren** Schirrmann F<sup>1</sup>, Kanehl P<sup>2</sup>, Jones L<sup>1</sup>

**Institut** 1 Oviva AG, Science & Clinical, Potsdam, Germany; 2 Oviva AG, Data Science, Potsdam, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727503

Prevention facilitates lifestyle changes in individuals at risk of excess weight and obesity, reducing the risk for type 2 diabetes. We evaluated the efficacy of two prevention programmes on weight loss in German cohorts, using real world data. Both programmes a) were accredited for reimbursed usage in German health care, b) fostered health literacy and motivation for healthy eating and physical exercise, and c) combined counseling by nutritionists and app guidance (blended-care).

We collected data from 747 adults insured at a German statutory health insurer. All individuals participated in remotely-delivered prevention programmes offered by a nutritional care provider. Weight data was collected at the beginning ( $\leq 14$  days past start) and at the end (60-90 days after start). Programme A comprised three 45 minute appointments with nutritionists and additional

app usage for self-monitoring. Programme B involved nutritionists' chat feedback via app along with structured educational app content and self-monitoring.

Programme A: 445 individuals (382 female, 40 male, 23 not specified; □ 42 years (SD 12)) lost 2.1% weight on average ( $p < 0.01$ ). 16% of patients lost 5% or more weight. Programme B: Individuals (236 female, 24 male, 42 not specified; □ 41 years (SD 11)) lost 2,5% weight on average ( $p < 0.01$ ). 20% of patients lost 5% or more weight. There were no differences regarding weight loss between the programmes ( $p = 0.46$ ).

Blended-care prevention programmes prove to be efficacious for weight management. Long-term data is needed to evaluate the stability of weight loss over time.

**Interessenkonflikt** Alle Autoren sind Angestellte der Oviva AG, Potsdam (<https://oviva.com/de>).

## Glykämische Profile und Behandlungsmuster: Real-world Daten aus der Praxis von 9284 Menschen mit Diabetes in Europa, die eine schlauchlose Insulinpumpe mit cloudbasiertem Datenmanagement verwenden

**Autoren** Danne T<sup>1</sup>, Wilmot E<sup>2</sup>, Hadjiyianni I<sup>3</sup>, Lauand F<sup>4</sup>, Huyett LM<sup>5</sup>, Jantz J<sup>6</sup>, Chang A<sup>6</sup>, Lowen S<sup>6</sup>, Vienneau T<sup>5</sup>, Ly TT<sup>5</sup>

**Institut** 1 Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabetes Center for Children and Adolescents, Hannover, Germany; 2 University Hospitals of Derby and Burton, Derby, Diabetes and Endocrinology, Derby, United Kingdom; 3 Insulet GmbH, Medical Affairs, München, Germany; 4 Insulet International Ltd, Medical Affairs, Paris, France; 5 Insulet Corporation, Medical Affairs, Acton, MA, United States; 6 Insulet Corporation, Analytics COE, Acton, MA, United States

**DOI** 10.1055/s-0041-1727504

**Ziel** In dieser retrospektiven Studie wurden reale Anwendungsdaten einer großen Gruppe von Menschen mit Diabetes analysiert, die eine schlauchlose Insulinpumpe (Omnipod® Insulin-Managementsystem) mit kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) oder einem integrierten Blutzuckermessgerät (BGM) und einem Datenmanagementsystem zur Darstellung glykämischer Profile, Insulinnutzung und Behandlungsmuster verwendeten.

**Methoden** Die Daten der schlauchlosen Insulinpumpen wurden zwischen dem 1. Dezember 2018 und dem 30. November 2019 generiert und aus Europa und Kanada in das Datenmanagementsystem hochgeladen. Es wurden CGM-, BGM- und Insulindaten von Anwendern in Europa mit einer Systemnutzung von  $\geq 3$  Monaten analysiert.

**Ergebnisse** Die Daten stammen von 9284 Nutzern aus Europa, darunter Nutzer aus Großbritannien (35,8 %), Schweden (25,9 %), den Niederlanden (17,8 %) und Deutschland (3,9 %). Glykämische Profile (Durchschnitt  $\pm$  SA) für die CGM-Kohorte ( $n = 2729$ ) umfassten den mittleren Glukosewert von  $176 \pm 32$  mg/dl, die prozentuale Zeit  $< 70$  mg/dl von  $5,7 \pm 4,4$  % und  $53,0 \pm 14,4$  % im Zielbereich. Für die BGM-Kohorte ( $n = 5636$ ) betrug der mittlere Glukosewert  $175 \pm 33$  mg/dl, der Prozentsatz der BGM-Messwerte von  $< 70$  mg/dl lag bei  $10,4 \pm 7,0$  % und  $47,9 \pm 12,8$  % der BGM-Messwerte lagen im Zielbereich.

Für die Gesamtpopulation betrug die durchschnittliche tägliche Gesamtinsulindosis  $40,4 \pm 17,2$  E/T, davon wurden 46 % als Basal- und 54 % als Bolusinsulin verabreicht.

**Schlussfolgerung** Dies ist die erste Studie mit realen Anwendungsdaten zu glykämischen Profilen und Behandlungsmustern einer großen Gruppe von Menschen, die in Europa eine schlauchlose Pumpe verwenden. Sie zeigt glykämische Werte, die mit weltweit veröffentlichten Daten vergleichbar sind, wenn andere Mittel der intensiven Insulinbehandlung eingesetzt werden.

**Interessenkonflikt** Dr. Danne has received research support or has consulted for Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, DexCom, Insulet Corp., Eli Lilly, Medtronic, NovoNordisk, Roche

Dr. Wilmot has received personal fees from Abbott Diabetes Care, Dexcom, Diasend, Eli Lilly, Insulet, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi Aventis.

I. Hadjiyianni, F. Lauand, L. M. Huyett P, J. Jantz, A. Chang, S. Lowen, T. Vienneau and T. T. Ly are employees and shareholders of Insulet Corp.

## Häufige Bolusabgaben sind bei 4917 Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes, die das Omnipod Insulin-Managementsystem verwenden, mit besseren glykämischen Ergebnissen assoziiert

**Autoren** Hirsch I<sup>1</sup>, Weinstock RS<sup>2</sup>, Keuthage W<sup>3</sup>, Huyett L<sup>4</sup>, Jantz J<sup>5</sup>, Chang A<sup>5</sup>, Vienneau T<sup>4</sup>, Ly TT<sup>4</sup>

**Institut** 1 University of Washington, Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition, Seattle, WA, United States; 2 SUNY Upstate Medical University, Department of Medicine, Syracuse, NY, United States; 3 Schwerpunktpraxis für Diabetes und Ernährungsmedizin, Münster, Germany; 4 Insulet Corporation, Medical Affairs, Acton, MA, United States; 5 Insulet Corporation, Analytics COE, Acton, MA, United States

**DOI** 10.1055/s-0041-1727505

**Ziel** Beurteilung glykämischer Ergebnisse, stratifiziert nach Bolusfrequenz bei Erwachsenen mit T1D, die mit dem Omnipod® Insulin-Managementsystem (Insulet Corp., USA) mit einem integrierten Blutzuckermessgerät (BGM) (Abbott Diabetes Care Inc., USA) und/oder einem CGM- und Datenmanagementsystem (Glooko, USA) behandelt wurden.

**Methoden** Die von Februar bis August 2019 in das Datenmanagementsystem hochgeladenen Insulinpumpendaten wurden über die Geräteseriennummer einer zweiten Datenbank demografischen Daten zugeordnet und anonymisiert. Daten aus  $\geq 3$  Monaten Systemnutzung pro Benutzer wurden analysiert. Die Benutzer wurden basierend auf der durchschnittlichen täglichen Bolusfrequenz und der glykämischen Ergebnisse, die auf der Grundlage von BGM- oder CGM-Werten berechnet wurden, in Gruppen stratifiziert.

**Ergebnisse** Bei 4917 Erwachsenen im Alter von  $\geq 18$  Jahren betrug die durchschnittliche Bolusfrequenz  $5,2 \pm 2,5$ /Tag (BGM-Kohorte) und  $6,1 \pm 2,8$ /Tag (CGM-Kohorte). Häufigere Bolusabgaben waren mit einer niedrigeren mittleren Blutglukose assoziiert. Bei jedem schrittweisen Anstieg der Bolusfrequenzkategorie auf bis zu 8 bis  $< 10$ /T ( $p < 0,05$ ) war ein signifikanter Rückgang der mittleren Blutglukose zu verzeichnen. Für die CGM-Kohorte waren häufigere Bolusabgaben mit einer höheren Zeit im Zielbereich von 70–180mg/dl assoziiert. Bei jedem zunehmenden Anstieg der Bolusfrequenzkategorie auf bis zu 8 bis  $< 10$ /T ( $p < 0,05$ ) war ein Rückgang des GMI zu verzeichnen. Die mittlere prozentuale Zeit  $< 70$ mg/dl überschritt das Konsensziel von  $< 4$ % in den Bolusfrequenzkategorien nicht.

**Schlussfolgerungen** Bei einer großen Kohorte von Erwachsenen mit T1D, die das Omnipod-System unter realen Bedingungen verwendeten, war eine höhere Bolusfrequenz basierend auf der Messung des mittleren Glukosewertes oder GMI und dem Prozentsatz der Messwerte im Zielbereich mit einer signifikant besseren glykämischen Kontrolle verbunden.

**Interessenkonflikt** I. Hirsch: research support from Medtronic Diabetes, Insulet, and Beta Bionics; and personal fees from Abbott Diabetes Care and Bigfoot. R. S. Weinstock: grants from Insulet, during the conduct of the study; grants from Eli Lilly and Co, Medtronic, Tolerion Inc, Diasome Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, and Kowa.

W. Keuthage: no conflicts of interest.

L. Huyett, J. Jantz, A. Chang, T. Vienneau and T.T. Ly are employees and shareholders of Insulet Corp.

## Der regelmäßige Einsatz der temporären Basalrate oder des verzögerten Bolus erzielte bei 12.823 Nutzern des Omnipod Insulin-Managementsystems mit Typ-1-Diabetes verbesserte glykämische Therapieergebnisse

Autoren Weinstock RS<sup>1</sup>, Hirsch IB<sup>2</sup>, Forlenza G<sup>3</sup>, Desalvo DJ<sup>4</sup>, Kröger J<sup>5</sup>, Jantz J<sup>6</sup>, Huyett LM<sup>7</sup>, Chang A<sup>6</sup>, Vienneau T<sup>7</sup>, Ly TT<sup>7</sup>

Institut 1 SUNY Upstate Medical University, Department of Medicine, Syracuse, NY, United States; 2 University of Washington, Endocrine And Diabetes Care Center, Seattle, WA, United States; 3 University of Colorado, Barbara Davis Center For Diabetes, Aurora, CO, United States; 4 Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Pediatric Diabetes & Endocrinology, Houston, TX, United States; 5 Zentrum für Diabetologie Bergedorf, Hamburg, Germany; 6 Insulet Corporation, Analytics COE, Acton, MA, United States; 7 Insulet Corporation, Medical Affairs, Acton, MA, United States

DOI 10.1055/s-0041-1727506

**Ziel** Temporäre Basalrate (TBR) und verzögerter Bolus (EB) sind Insulinpumpenfunktionen, die die individuelle Insulintherapieanpassung ermöglichen. Diese Studie untersuchte retrospektiv glykämische Ergebnisse, die nach Häufigkeit der TBR/EB-Anwendung bei einer großen Kohorte von Patienten mit T1D stratifiziert wurden, die das Omnipod Insulin-Managementsystem (Insulet Corp., MA, USA) mit integriertem BZ-Messgerät (Abbott Diabetes Care Inc., CA, USA) und einem Datenmanagementsystem (Glooko, CA, USA) verwendeten.

**Methoden** Die von Februar bis August 2019 in das Datenmanagementsystem hochgeladenen Insulinpumpendaten wurden über die Geräteseriennummer einer zweiten Datenbank mit selbstberichteten demografischen Daten zugeordnet und anonymisiert. Daten aus  $\geq 3$  Monaten Systemnutzung pro Benutzer wurden analysiert. Der mittlere Blutzucker (BZ) wurde aus den Messdaten (BZ-Kohorte) berechnet; der Glukose-Management-Indikator (GMI) und die Zeit im Zielbereich (TIR) wurden aus den CGM-Werten (CGM-Kohorte) für diejenigen berechnet, die regelmäßig ( $\geq 3,33\%$  der Tage mit Lücken  $< 60$  Tage) und selten ( $< 3,33\%$  der Tage) TBR/EB anwendeten.

**Ergebnisse** Von 12.823 Nutzern mit T1D in den USA und Kanada waren 65% regelmäßige TBR/EB-Nutzer. In der BZ-Kohorte war der mittlere BZ-Wert für regelmäßige Nutzer von TBR/EB signifikant niedriger als bei seltenen Nutzern ( $p < 0,0001$ ). In der CGM-Kohorte war die regelmäßige Anwendung von TBR/EB mit einem um 0,5% niedrigeren GMI ( $p < 0,0001$ ) und einem um 9 bis 10 % höheren TIR ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zur seltenen Anwendung bei Jugendlichen und Erwachsenen assoziiert.

**Schlussfolgerungen** Während wir die Ursache nicht bestimmen können, haben regelmäßige Nutzer von TBR/EB signifikant bessere glykämische Ergebnisse als seltene Nutzer. Diese realen Anwendungsdaten unterstützen die Bedeutung von TBR/EB zur Verwirklichung besserer glykämischer Ergebnisse.

**Interessenkonflikt** I. Hirsch: research support from Medtronic Diabetes, Insulet, and Beta Bionics; and personal fees from Abbott Diabetes Care and Bigfoot.

R. S. Weinstock: grants from Insulet, during the conduct of the study; grants from Eli Lilly and Co, Medtronic, Tolerion Inc, Diasome Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, and Kowa.

G. Forlenza: grants and personal fees from Insulet, during the conduct of the study; grants and personal fees from Medtronic, Dexcom, Tandem, Lilly, and Beta Bionics, and grants from Abbott.

D. Desalvo: grants from Insulet, during the conduct of the study; personal fees from Dexcom and Insulet.

J. Kröger: Advisory boards: Abbott GmbH, Astra Zeneca, BD, MSD, Novo-Nordisk, Lilly; Vorträge, Studienprojekte: Abbott GmbH, KG, Astra Zeneca, Bayer vital, Boehringer-Ingelheim, Boehringer-Mannheim, Berlin Chemie, Dexcom,

Glaxo, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Lilly, Roche, Sanofi-Aventis, Vitalaire; Ehrenamt: Vorstandsvorsitzender diabetes DE-Deutsche-Diabetes-Hilfe.

J. Jantz, L. Huyett, A. Change, T. Vienneau, T.T. Ly: employees and shareholders of Insulet Corporation.

## Glycemic changes upon adoption of CGM for German T2 diabetes patients not using intensive insulin

Autoren Gözl S<sup>1</sup>, Kao K<sup>2</sup>, Brandner L<sup>2</sup>, Hoffmann P<sup>3</sup>, TC Dunn<sup>2</sup>

Institut 1 Diabetes Schwerpunkt Praxis, Diabetologie, Esslingen, Germany; 2 Abbott Diabetes Care, Clinical Affairs, Alameda, United States; 3 Abbott Diabetes Care, Medical Affairs, Wiesbaden, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727507

**Background and aims** Our aim was to assess changes in glycaemic metrics during early sensor use for German T2 diabetes patients with and without insulin therapy.

**Methods** An optional survey was conducted for FreeStyle LibreTM system users from June 2020 – Oct 2020. Responses were linked to data available from Sept 2014 – Oct 2020. Two groups were analyzed: T2 on basal or pre-mixed insulin (T2bi) and T2 on non-insulin-based therapies (T2ni). Glycemic metrics were calculated daily for sensor 1 and by sensor for sensors 1-4.

**Results** Survey responses from 283 users were linked to their reader uploads (180 T2bi, 103 T2ni).

T2bi overall showed higher glucose SD and time in hyperglycemia, and lower TIR, than T2ni. However, both had high mean TIR on day 1, 68.1% for T2bi and 78.5% for T2ni. By day 14, mean TIR increased further to 72.4% ( $p=0.01$ ) for T2bi and remained high for T2ni. Both groups also decreased mean glucose SD (41.7 to 36.3mg/dL,  $p < 0.001$  for T2bi and 33.2 to 30.4mg/dL,  $p=0.01$  for T2ni) and time in hyperglycemia above 180mg/dL (30.2% to 25.9%,  $p=0.01$  for T2bi and 19.4% to 14.8%,  $p=0.02$  for T2ni) within the same period. Improvements during sensor 1 were sustained for the following 6 weeks.

**Conclusions** Results showed both groups experiencing immediate improvement in glycemic markers despite having starting TIR above or near the target set by the International Consensus on TIR, demonstrating the benefit of CGM adoption even to those with well-controlled glucose.

**Interessenkonflikt** All work was funded by Abbott Diabetes Care. Stefan Gözl has received lecture fees or consultancy payments or research grants from: Abbott, Ascensia, Novo-Nordisk, Novartis, Sanofi, Astra-Zeneca, MSD, Berlin-Chemie, Lilly, Böhlinger-Ingelheim, Johnson & Johnson, Medical Tribune, Dexcom, Roche, Menarini, Santis, Evivamed. Calvin Kao, Laura Brandner, Philipp Hoffmann, and Timothy C. Dunn are employees of Abbott Diabetes Care.

## Comparison of time in range for closed-loop systems versus current care during physical exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Autoren Moser O<sup>1</sup>, Weigluni B<sup>2</sup>, Tauschmann M<sup>3</sup>, Aziz F<sup>2</sup>, Sourij H<sup>2</sup>, Eckstein M<sup>1</sup>

Institut 1 Universität Bayreuth, GER, Division of Exercise Physiology and Metabolism, Department of Sport Science, Bayreuth, Germany; 2 Medical University of Graz, AT, Division of Endocrinology and Diabetology, Department of Internal Medicine, Graz, Austria; 3 Medical University of Vienna, AT, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Wien, Austria  
DOI 10.1055/s-0041-1727508

**Background and aims** The aim of this systematic review and meta-analysis was to compare the time in range (TIR; 70–180 mg/dL [3.9–10.0 mmol/L]) between closed-loop systems (CLS) and current care during physical exercise in individuals with type 1 diabetes (T1D) [1,2].

**Materials and methods** A systematic literature search was conducted in EMBASE, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ISI Web of Knowledge from January 1950 until January 2020. Randomized controlled trials including studies with different CLS were compared against current care



in people with T1D. The meta-analysis was performed using the random effects model and restricted maximum likelihood estimation method.

**Results** Six randomized controlled trials involving 153 participants with T1D of all age groups were included. Due to crossover test designs, studies were included repeatedly (a-d) if CLS or physical exercise interventions were different. Applying this methodology doubled the comparisons to a total number of 266. The absolute mean difference (AMD) for TIR was significantly higher in CLS compared to current care during physical exercise (6.18%, 95% CI: 1.99; 10.38%;  $p < 0.01$ ). In a subgroup analysis, the AMD was 9.32% (95% CI: 2.48%; 16.45%;  $p = 0.01$ ) in children/adolescents and 1.07% (95% CI: -0.81%; 2.96%;  $p = 0.45$ ) in adults with T1D.

**Conclusion** This is the first systematic review and meta-analysis highlighting that CLS moderately improved TIR in comparison to current care during physical exercise in people with T1D. Furthermore, the subgroup analysis of children and adolescents showed that CLS improved TIR significantly compared to current care.

**Interessenkonflikt** OM has received lecture fees from Medtronic, travel grants from Novo Nordisk A/S, Novo Nordisk AT, Novo Nordisk UK and Medtronic AT, research grants from S er Cymru II COFUND fellowship/European Union, Sanofi-Aventis, Novo Nordisk A/S, Novo Nordisk AT, Dexcom Inc., as well as material funding from Abbott Diabetes Care.

**Literatur** [1] Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F., Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. American Diabetes Association; 2007. pp. 1653–1662. doi:10.2337/dc07-9922

[2] Peyser T, Dassau E, Breton M, Skyler JS., The artificial pancreas: Current status and future prospects in the management of diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2014;1311:102–123. doi:10.1111/nyas.12431

## Do it your self closed loop in der gesamten Schwangerschaft

**Autoren** Berndt-Zipfel C, Maxeiner S, Behr A

**Institut** DHG Bosenheim, Bad Kreuznach, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727509

**Einleitung** DIY (do-it-yourself)-closed-loop-Systeme werden seit Jahren von Patienten mit Typ 1 Diabetes benutzt. Kommerzielle closed-loop-Systeme (z.B. Medtronic 670G) sind auf dem Markt aber mit Zielwert 120mg/dl, daher benutzen einige schwangere Typ-1-Diabetikerinnen weiterhin DIY-Systeme, in der Schwangerschaft sind die Zielwerte nüchtern 65-95mg/dl, 1h pp < 140mg/dl und 2h pp < 120mg/dl.

Normalerweise wird Zeit-im-Zielbereich (time-in-range tir 70mg-180mg/dl)  $\geq 70\%$  angestrebt. Während der Schwangerschaft (tir 65-140mg/dl)  $\geq 70\%$  angestrebt.

**Fallbeispiel** 38J Patientin (kein nachweisbares C-Peptid), Typ 1 22J Diabetesdauer, seit 01/2019 DIY-closed-loop-System mit Android APS/X-Drip+Ruffy auf dem Handy sowie DexcomG6 als kontinuierliches Glukosemonitoring-Gerät und Accu-Check-Combo-Insulinpumpe. Vor der DIY-closed-loop-Anwendung HbA1c (Durchschnitt letzten 8-Quartale vor Anwendung) 6,5%. Im Jahr mit DIY-closed-loop vor der Schwangerschaft 6,05%, im ersten-Tertial der Schwangerschaft HbA1c 6,3% im zweiten Tertial 5,5% im letzten Tertial der Schwangerschaft 5,4% im Quartal nach der Schwangerschaft ist der HbA1c 5,9%.

Die Patientin hatte vor Eintritt der Schwangerschaft 100% Tage mit DIY-closed-loop tir 65-140mg/dl 59%, (tir70-180mg/dl 83,7%), tbr (time-below-range < 65mg/dl)  $\leq 1\%$ , tar(time-above-range > 140mg/dl) 39%. Durchschnittlicher Glukosewert 136mg/dl.

(1) Tertial:(98% Tage mit closed-loop-Nutzung), tir(65-140) 70%, (tir70-180mg/dl 90.3%), tbr < 65/dl 1%, tar > 140mg/dl 28%, (>250mg/dl 0.1%), Durchschnittlicher Glukosewert 122mg/dl.

(2) Tertial:(93% Tage mit closed-loop-Nutzung), tir(65-140) 78%, (tir70-180mg/dl 94.4%), tbr < 65mg/dl 1%, tar > 140mg/dl 20%, Durchschnittlicher Glukosewert 113mg/dl.

(3) Tertial:(100% der Tage closed-loop Nutzung), tir65-140mg/dl 80%, (tir70-180 95,2%), tbr < 1%, tar 19%, Durchschnittlicher Glukosewert 113mg/dl.

Nach der Schwangerschaft tir 65-140mg/dl 66%, (86,5% tir 70-180 mg/dl). tbr 2%, tar 31%, Durchschnittlicher Glukosewert 123mg/dl.

**Ergebnis** Geburt sekundäre Sectio Apgar 9/9/9 3010g, 50cm. Unauffälliges Neugeborenes, keine Komplikationen.

**Interessenkonflikt** keine

**Literatur** Leitlinien Deutsche Diabetes Gesellschaft

## Zusammenhang zwischen Jahreszeit oder Wochentag und der Zeit im Glukosezielbereich (70-180 mg/dl) bei 7.881 Menschen mit Typ-1-Diabetes mit CGMS – Ergebnisse aus dem multizentrischen DPV Register

**Autoren** Lanzinger S<sup>1</sup>, Kapellen T<sup>2</sup>, Ziegler J<sup>3</sup>, Reinauer C<sup>4</sup>, Bachmann S<sup>5</sup>, Sch ttler H<sup>6</sup>, Hofmann T<sup>7</sup>, Nellen-Helmuth N<sup>8</sup>, Holl RW<sup>9</sup>

**Institut** 1 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany; 2 Median Kinderklinik am Niclausholz, Bad K sen, Bad K sen, Germany; 3 Universitätsklinikum Tübingen, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Tübingen, Germany; 4 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Germany; 5 Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Diabetologie und Endokrinologie, Basel, Schweiz; 6 Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Darmstadt, Darmstadt, Germany; 7 Klinikum Hochsauerland GmbH, Kinder- und Jugendmedizin (Pädiatrie), Arnsberg, Germany; 8 Medizinisches Versorgungszentrum Leopoldina, Schweinfurt, Germany; 9 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany  
**DOI** 10.1055/s-0041-1727510

**Fragestellung** Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und der Zeit im Glukosezielbereich (Time in Range (TIR), 70-180 mg/dl) bei Menschen mit Typ-1-Diabetes? Beeinflusst darüber hinaus auch der Wochentag die TIR?

**Methodik** Menschen mit Typ-1-Diabetes mit Verwendung eines kontinuierlichen Glukose Monitoring Systems (CGMS) und Information zu den Glukose-Tagesverläufen aus dem multizentrischen DPV Register wurden eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren: Alter bei Diabetesbeginn  $\geq 6$  Monate, Diabetesdauer  $\geq 1$  Jahr und Behandlungsjahr ab 2016. Anhand von multivariablen fractional logistic regression models wurde der Zusammenhang zwischen dem Anteil der Glukosewerte im Zielbereich und der Jahreszeit sowie dem Wochentag untersucht (Adjustierung nach Geschlecht, Alter, Diabetesdauer, Migrationshintergrund und Behandlungsjahr). Wiederholte Messungen wurden berücksichtigt (Autoregressive Kovarianzstruktur).

**Ergebnisse** Wir untersuchten Daten von 7.881 Kindern und Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes (Median: Alter 13,0 Jahre, Diabetesdauer 4,2 Jahre, HbA1c 7,4%, 52% männlich, 89%  $\leq 18$  Jahre). Sowohl die Jahreszeit als auch der Wochentag hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die TIR. In den Wintermonaten war die TIR am niedrigsten (adjustierter Mittelwert 50,0% (95%-Konfidenzintervall: 49,4-50,6%)), im Sommer am höchsten (52,0% (51,5-52,5%),  $p < 0,001$ ). Im Verlauf der Woche konnte ein Anstieg von 49,8% (49,2-50,4%) am Montag auf 52,2% (51,1-53,3%,  $p < 0,001$ ) am Freitag beobachtet werden. Am Wochenende waren die Konfidenzintervalle generell breiter als unter der Woche (Samstag 52,2% (50,1-54,4%), Sonntag 51,9% (49,2-54,5%)).

**Schlussfolgerung** Daten aus der Versorgungsrealität von Menschen mit Typ-1-Diabetes zeigen, dass sowohl die Jahreszeit als auch der Wochentag die TIR beeinflussen. Mehr Bewegung in den Sommermonaten, meteorologische Einflüsse sowie Veränderungen in der Alltagsroutine am Wochenende könnten mögliche Erklärungsansätze liefern.

**Interessenkonflikt** Keine Interessenskonflikte

## 10. Adipositastherapie/Metabolische Chirurgie

### Regulation of the activin-follistatin hormonal system in relation to glucometabolic status in mice, in healthy humans and in obese individuals undergoing bariatric surgery

**Autoren** Perakakis N<sup>1</sup>, Kokkinos A<sup>2</sup>, Joshi A<sup>3</sup>, Peradze N<sup>3</sup>, Tentolouris N<sup>2</sup>, Ghaly W<sup>3</sup>, Tsilingiris D<sup>2</sup>, Alexandrou A<sup>4</sup>, Mantzoros C<sup>3</sup>

**Institut 1** Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Boston, United States; **2** Laiko General Hospital/Medical School of National and Kapodistrian University of Athens, First Department of Propaedeutic Internal Medicine, Athens, Greece; **3** Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Endocrinology, Diabetes, Metabolism, Boston, United States; **4** Laiko General Hospital/Medical School of National and Kapodistrian University of Athens, First Department of Surgery, Athens, Greece

DOI 10.1055/s-0041-1727511

**Objective** Activins and their inhibitors, follistatins, control muscle growth and are being developed therapeutically against obesity and T2D. We aimed to investigate the tissue-expression profile of the activins-follistatins in diet-induced obesity(DIO)-prone C57BL/6j and DIO-resistant A/J mice and to assess whether activins, similarly to our recent report for follistatin, are regulated by glucose or lipids and predict the metabolic improvement after bariatric surgery (BS) in humans.

**Methods** The expression of genes encoding activins, follistatins and their receptors were measured in white (WAT), brown (BAT) adipose tissue and skeletal muscle at 0, 3-4 and 8-10 weeks of high-fat diet (HFD) vs chow in C57BL/6j and A/J mice. Circulating activins were measured in a) healthy humans (n=32) during a 6h-oral and iv glucose and lipid intake, b) morbidly obese people undergoing gastric banding, Roux-en-Y bypass or sleeve gastrectomy in two clinical studies (n=14 and n=27).

**Results** Follistatin mRNA levels in WAT, BAT and muscle are 80-90% lower in A/J compared to C57BL/6j mice. In C57BL/6j, HFD increases the mRNA expression of follistatin and follistatin-like 3 and decreases of INHBA (encoding activin A) in WAT, whereas it increases the expression of INHBB (encoding activin B) in WAT and BAT. In humans, glucose intake downregulates circulating activin A,B and AB. Three months after BS, activin AB (~25%) and its ratio to follistatin increases and predicts the weight loss and improvement in insulin sensitivity six months postoperatively.

**Conclusion** The expression and circulation of activins-follistatins are related to glucometabolic status and predict metabolic outcomes prospectively after BS.

**Interessenkonflikt** Funding: The current study was funded by NIH K24DK081913 of Christos S. Mantzoros. Nikolaos Perakakis was funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) – 389891681 (PE 2431/2-1).

Conflict of interest: Christos S. M is advisor of Ansh Labs LLC

**Literatur** [1] Metabolic regulation of activins in healthy individuals and in obese patients undergoing bariatric surgery Perakakis N, Kokkinos A, Peradze N, Tentolouris N, Ghaly W, Tsilingiris D, Alexandrou A, Mantzoros CS, Diabetes Metab Res Rev. 2020:e3297. Epub 2020/ 02/07. doi: 10.1002/dmrr.3297. PubMed PMID: 32026536

[2] Follistatins in glucose regulation in healthy and obese individuals Perakakis N, Kokkinos A, Peradze N, Tentolouris N, Ghaly W, Tsilingiris D, Alexandrou A, Mantzoros CS, Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):683-90. Epub 2018/ 11/06. doi: 10.1111/dom.13572. PubMed PMID: 30393997; PMCID: PMC6368471.

[3] Physiology of Activins/Follistatins: Associations With Metabolic and Anthropometric Variables and Response to Exercise

Perakakis N, Mougios V, Fatouros I, Siopi A, Draganidis D, Peradze N, Ghaly W, Mantzoros CS.,

J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(10):3890-9. Epub 2018/ 08/08. doi: 10.1210/jc.2018-01056. PubMed PMID: 30085147; PMCID: PMC6179167.

### Circulating sDPP-4 is increased in human subjects with obesity and related metabolic abnormalities and is altered in subjects hospitalized for severe COVID-19 infection

**Autoren** Rohmann N<sup>1</sup>, Schlicht K<sup>1</sup>, Geisler C<sup>1</sup>, Hollstein T<sup>1</sup>, Knappe C<sup>1</sup>, Krause L<sup>1</sup>, Hagen S<sup>1</sup>, Beckmann A<sup>1</sup>, Seoudy AK<sup>1</sup>, Wietzke-Braun P<sup>1</sup>, Hartmann K<sup>1</sup>, Schulte D<sup>1</sup>, Türk K<sup>1</sup>, Beckmann J<sup>2</sup>, von Schönfels W<sup>2</sup>, Hägele FA<sup>3</sup>, Bösy-Westphal A<sup>3</sup>, Schwarz J<sup>4</sup>, Tran F<sup>5</sup>, Schunk D<sup>6</sup>, Junker R<sup>7</sup>, Bahmer T<sup>8</sup>, Rosenstiel P<sup>9</sup>, Franke A<sup>9</sup>, Schreiber S<sup>10</sup>, Laudes M<sup>1</sup>

**Institut 1** UKSH Kiel, University of Kiel, Division of Endocrinology, Diabetes and Clinical Nutrition, Department of Medicine 1, Kiel, Germany; **2** UKSH Kiel, University of Kiel, Department of General, Visceral, Thoracic, Transplantation, and Pediatric Surgery, Kiel, Germany; **3** Christian-Albrechts-University of Kiel, Institut of Human Nutrition and Food Science, Kiel, Germany; **4** UKSH Kiel, University of Kiel, Institute of Clinical Molecular Biology, Institute of Clinical Chemistry, Kiel, Germany; **5** UKSH Kiel, University of Kiel, Institute of Clinical Molecular Biology; Division of Pneumology, Department of Medicine 1, Kiel, Germany; **6** UKSH Kiel, University of Kiel, Interdisciplinary Emergency Center, Kiel, Germany; **7** UKSH Kiel, University of Kiel, Institute of Clinical Chemistry, Kiel, Germany; **8** UKSH Kiel, University of Kiel, Division of Pneumology, Department of Medicine 1, Kiel, Germany; **9** UKSH Kiel, University of Kiel, Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel, Germany; **10** UKSH Kiel, University of Kiel, Division of Endocrinology, Diabetes and Clinical Nutrition, Department of Medicine 1; Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727512

**Aims** Dipeptidylpeptidase is a key regulator of the incretin system. Initially, its soluble form (sDPP-4) was described as an adipokine mediating metabolic inflammation. This is recently questioned in mechanistic rodent studies. To further clarify sDPP-4's role in physiology and metabolic diseases, we examined sDPP-4 in a large human cohort and during weight-loss interventions. Like ACE2, sDPP-4 serves as a binding partner for certain corona-like viruses enabling virus entry. As metabolic diseases are major risk factors for the COVID-19 pandemic, we additionally examined sDPP-4 in patients suffering severe Sars-CoV-2 infection.

**Methods** sDPP-4 serum concentrations were measured using ELISA and related to various metabolic variables. Using a case-control-design, sDPP-4 was assessed in acute COVID-19 and sepsis infection.

**Results** sDPP-4 increased with body weight, insulin resistance and hypertriglyceridemia but reduced in type 2 diabetes and arterial hypertension. Altered serum concentrations appeared with impaired liver and kidney but not cardiac function. No association to systemic inflammation was observed. Having found increased sDPP-4 in obesity, surgical (gastric bypass/sleeve gastrectomy) and non-surgical weight-loss interventions revealed a significant association of sDPP-4 with the improvement of liver function but neither with changes in body weight nor fat mass. Complementary, the case control study revealed reduced sDPP-4 concentrations specific for COVID-19 infection.

**Conclusions** We suggest that sDPP-4 is rather related to hepatic abnormalities in obesity than primarily functioning as an adipokine. sDPP-4 is implicated in glucose and lipid metabolism, but not fundamentally in systemic inflammation. Additional to ACE-2, sDPP-4 might also have a regulatory role in COVID-19 infection.

**Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt.

**Literatur** Rohmann N, Schlicht K, Corinna G, Hollstein T, Knappe C, Krause L, Hagen S, Beckmann A, Seoudy AK, Wietzke-Braun P, Hartmann K, Schulte D, Türk K, Beckmann J, von Schönfels W, Hägele FA, Bony-Westphal A, Franke A, Schreiber S, Laudes M., Circulating sDPP-4 is increased in obesity and insulin resistance but is not related to systemic metabolic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 21;dgaa758. doi: 10.1210/clinem/dgaa758. Epub ahead of print. PMID: 33084870.

Schlicht K, Rohmann N, Geisler C, Hollstein T, Knappe C, Hartmann K, Schwarz J, Tran F, Schunk D, Junker R, Bahmer T, Rosenstiel P, Schulte D, Türk K, Franke A, Schreiber S, Laudes M., Circulating levels of soluble Dipeptidylpeptidase-4 are reduced in human subjects hospitalized for severe COVID-19 infections. *Int J Obes (Lond).* 2020 Nov;44(11):2335–2338. doi: 10.1038/s41366-020-00689-y. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32958905; PMCID: PMC7503441.

Varin EM, Mulvihill EE, Beaudry JL, Pujadas G, Fuchs S, Tanti JF, Fazio S, Kaur K, Cao X, Baggio LL, Matthews D, Campbell JE, Drucker DJ., Circulating Levels of Soluble Dipeptidyl Peptidase-4 Are Dissociated from Inflammation and Induced by Enzymatic DPP4 Inhibition. *Cell Metab.* 2019 Feb 5;29(2):320–334.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.10.001. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30393019.

Inn KS, Kim Y, Agerim A, Park U, Hwang ES, Choi MS, Kim YS, Cho NH., Reduction of soluble dipeptidyl peptidase 4 levels in plasma of patients infected with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virology.* 2018 May;518:324–327. doi: 10.1016/j.virol.2018.03.015. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29587190; PMCID: PMC7112025.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.

## Testosterontherapie führt zu nachhaltigem Gewichtsverlust bei hypogonadalen Männern mit Typ 2 Diabetes (T2DM): Langzeitergebnisse einer urologischen Registerstudie

**Autoren** Saad F<sup>1</sup>, Haider KS<sup>2</sup>, Haider A<sup>2</sup>

**Institut** 1 Bayer AG, Medical Affairs Andrology, Berlin, Germany; 2 Urologische Praxis, Urologie und Andrologie, Bremerhaven, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727513

**Einleitung und Fragestellung** Prävalenz von Hypogonadismus bei Männern mit T2DM und/oder Adipositas beträgt ca. 50%. Wir untersuchten den Einfluss der Testosteronbehandlung auf anthropometrische Parameter.

**Material und Methoden** In einer urologischen Registerstudie bei hypogonadalen Männern haben 361 T2DM. erhalten 152 Testosteron-Undecanoat 1000 mg alle 3 Monate (T-Gruppe), 183 erhalten Testosteron-Undecanoat-Injektionen alle 3 Monate (TU-Gruppe), 178 entschieden sich gegen diese Behandlung (KTRL). 12-Jahresdaten wurden analysiert. Die Unterschiede über die Beobachtungszeit wurden anhand eines gemischten Effektmodells für wiederholte Messungen verglichen, das für Alter, Gewicht, Bauchumfang, Blutdruck, Nüchtern-Blutzucker, Lipiden und Lebensqualität an der Baseline bereinigt wurde.

**Ergebnisse** Mittlere (mediane) Beobachtungszeit: 8,7 (10) Jahre. Mittleres Alter: T-Gruppe: 60,7 ± 5,5, KTRL: 63,0 ± 4,9 Jahre (p < 0,0001).

T-Gruppe: 86,6% waren adipös, 9,8% übergewichtig, 0,5% normalgewichtig. Das Gewicht nahm progressiv von 114,1 ± 14,0 um 22,5 ± 0,5 kg nach 12 Jahren ab. Der Gewichtsverlust betrug 19,7 ± 0,4%. KTRL: 73,1% waren adipös, 24,2% übergewichtig, 3,4% normalgewichtig. Das Gewicht nahm von 102,8 ± 14,2 kg um 8,5 ± 0,5 kg zu. Die Gewichtszunahme betrug 9,1 ± 0,4%.

T-Gruppe: der Bauchumfang fiel progressiv von 117,1 ± 14,4 um 13,6 ± 0,4 cm. KTRL: der Bauchumfang nahm von 116,9 ± 13,6 um 8,5 ± 0,4 cm zu.

T-Gruppe: der BMI fiel von 36,5 ± 4,5 um 7,4 ± 0,2 kg/m<sup>2</sup> nach 10 Jahren. KTRL: der BMI nahm von 33,4 ± 5,3 um 2,8 ± 0,2 kg/m<sup>2</sup> zu.

Bei keinem Patienten in der T-Gruppe wurde eine erneute Gewichtszunahme beobachtet.

Alle Änderungen waren statistisch signifikant (p < 0,0001). Alle Injektionen wurden in der Praxis verabreicht und dokumentiert. Die Adhärenz betrug 100%.

**Schlussfolgerungen** Langzeitbehandlung mit Testosteron bei hypogonadalen Männern mit T2DM verbesserte alle anthropometrischen Parameter nachhaltig im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe.

**Interessenkonflikt** F. Saad ist Berater für die Bayer AG und besitzt Aktien der Bayer AG. KS Haider und A Haider haben finanzielle Unterstützung zur Datenerfassung sowie Honorare von der Bayer AG erhalten.

## Metabolic health status determines short- and long-term health benefits of weight loss

**Autoren** Soll D, Gawron J, Spranger J, Mai K

**Institut** Charité – Universitätsmedizin Berlin, Endokrinologie und Stoffwechselforschung, Berlin, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727514

**Background** The limited long-term efficacy of lifestyle interventions calls for novel strategies to battle obesity and diabetes. While short-term effects of weight loss appear to be different in metabolically healthy obese (MHO) and metabolically unhealthy obese (MUO), respective long-term data is still missing. We investigated short- and long-term health effects of weight loss in MHO and MUO.

**Methods** We analysed 143 obese subjects (BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>, age ≥ 18 years) before and after a 3-month weight loss program, after another 12-month period of a randomized weight maintenance intervention, and after another 6 months without intervention. Subjects were retrospectively grouped into MHO and MUO by the presence of metabolic syndrome (IDF criteria). Quality of life (QoL), anthropometric, and metabolic parameters were continuously assessed using mixed effect model analyses.

**Results** Short- and long-term weight loss was not different in both groups. Weight loss-induced improvement of HOMA-IR was more pronounced in MUO than MHO after 3 months (MHO: 2.4 [95% CI: 1.9, 2.9] vs. 1.6 [1.1, 2.1], p = 0.004; MUO: 3.6 [3.2, 4.0] vs. 2.0 [1.6, 2.4], p < 0.001; p = 0.03 for inter-group comparison). After 18 months, the beneficial effect disappeared in MHO (2.0 [1.5, 2.6], p = 1.0), while it remained partially preserved in MUO (2.9 [2.4, 3.3], p = 0.002). Improvements in physical health status were maintained in MUO until the end of the trial, while respective short-term benefits in MHO disappeared throughout the trial.

**Conclusions** Our data demonstrate a greater weight loss-induced improvement of metabolism and QoL in MUO. As a long-term persistence of these benefits was found in MUO only, they might represent the primary target group for weight loss interventions.

**Interessenkonflikt** keine

## 11. Pädiatrische Diabetologie

### Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) bietet wirksame Blutzuckerkontrolle bei jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes (T1DM): die EDITION JUNIOR-Studie

**Autoren** Danne T<sup>1</sup>, Tamborlane W<sup>2</sup>, Malievsky O<sup>3</sup>, Franco D<sup>4</sup>, Kawamura T<sup>5</sup>, Demissie M<sup>6</sup>, Niemoeller E<sup>7</sup>, Goyeau H<sup>8</sup>, Wardecki M<sup>9</sup>, Battelino T<sup>10</sup>

**Institut** 1 Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrie III, Hannover, Germany; 2 Yale University School of Medicine, Department of Pediatrics, New Haven, United States; 3 Republican Children's Clinical Hospital, Department of Hospital Pediatrics, Ufa, Russian Federation; 4 CPCLIN Clinical Research Center, Medical Department, São Paulo, Brazil; 5 Osaka City University Graduate School of Medicine, Department of Pediatrics, Osaka, Japan; 6 Sanofi, Clinical Research, Frankfurt, Germany; 7 Sanofi, Global Projects Diabetes, Frankfurt, Germany; 8 Sanofi, Statistics, Chilly-Mazarin, France; 9 Sanofi, Clinical Research, Warschau, Poland; 10 University of Ljubljana, University Children's Hospital and Faculty of Medicine, Ljubljana, Slovenia

**DOI** 10.1055/s-0041-1727515

**Fragestellung** Untersuchung der Nichtunterlegenheit von Gla-300 vs. Gla-100 bei jungen Menschen mit T1DM im Alter von 6–17 Jahren bezüglich der HbA1c-Veränderung sowie Vergleich der Sicherheit und der sekundären Wirksamkeitseindpunkte.

**Methodik** Die vorliegende Studie (NCT02735044) war eine internationale, multizentrische, offene, zweiarmige Parallelgruppen-Studie der Phase 3b. Der Haupt-Behandlungszeitraum dauerte 26 Wochen. Die Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert der einmal täglichen Gabe von Gla-300 (n = 233) oder Gla-100 (n = 230) zugewiesen, unter Beibehaltung der vorherigen Mahlzeiten-Insulinaloga. Primärer Endpunkt war die HbA1c-Veränderung von Baseline bis Woche 26. Sekundäre Endpunkte umfassten die Änderung der Nüchternplasmaglukose (NPG) und die Blutzuckerzielwert-Erreichung (HbA1c < 7,5 % oder FPG ≤ 130 mg/dl [≤ 7,2 mmol/l]). Die Sicherheitsendpunkte schlossen Hypoglykämien sowie Hyperglykämien mit Ketose ein.

**Ergebnisse** Baseline-HbA1c und -NPG waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Nichtunterlegenheit von Gla-300 vs. Gla-100 bezüglich der HbA1c-Senkung von Baseline bis Woche 26 wurde nachgewiesen, bei vergleichbarer FPG-Änderung und Blutzucker-Zielerreichung. Inzidenz und Ereignisraten dokumentierter (≤ 70 mg/dl [≤ 3,9 mmol/l]) oder schwerer Hypoglykämien waren in den Behandlungsgruppen ähnlich. Numerisch weniger Teilnehmer der Gla-300- vs. der Gla-100-Gruppe meldete schwere Hypoglykämien (6,0 % vs. 8,8 %). Die Inzidenz jeglicher Hyperglykämie mit Ketose war numerisch niedriger mit Gla-300 vs. Gla-100 (6,4 % vs. 11,8 %). Keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsbedenken wurden identifiziert.

**Schlussfolgerungen** Die Ergebnisse zeigen, dass Gla-300 bei jungen Menschen mit T1DM eine ähnliche Blutzuckereinstellung ermöglichte wie Gla-100. Beide Insuline zeigten ähnliche Sicherheitsprofile, bei Gla-300 wurde jedoch ein Trend zu geringerem Risiko für schwere Hypoglykämien und für Hyperglykämien mit Ketose beobachtet.

Unterstützt durch Sanofi.

**Interessenkonflikt** Beratung, Vortragshonorare, oder Forschungsunterstützung: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, und Ypsomed  
Teilhaber: DreaMed Ltd.

## Änderung der Betreuungsmodalitäten nach Transfer aus der Kinderdiabetologie in die Erwachsenenmedizin bei Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 1. Ergebnisse einer Beobachtungsstudie über 20 Jahre (Tübinger Transferstudie)

**Autoren** Schweizer R<sup>1</sup>, Hayn C<sup>2</sup>, Lösch-Binder M<sup>2</sup>, Über J<sup>2</sup>, Neu A<sup>2</sup>  
**Institut** 1 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Tübingen, Germany; 2 Universitätsklinikum Tübingen Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Diabetologie, Tübingen, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727516

**Hintergrund** Eine kontinuierliche fachspezifische Betreuung von Menschen mit chronischen Erkrankungen ist wichtig und kann Morbidität und Mortalität verringern.

**Ziel** Analyse der Art der Betreuung von Menschen mit Typ 1 Diabetes nach Transfer in die Erwachsenen-Medizin und deren Einfluss auf die Stoffwechselqualität.

**Patienten und Methode** 224 Patient\*innen mit Typ 1 Diabetes, die in den letzten 20 Jahren in die Erwachsenenmedizin transferiert wurden, wurden jährlich angeschrieben und mittels standardisiertem Fragebogen zu Betreuungsmodalitäten und Stoffwechselergebnissen (HbA1c) befragt. Die Beantwortung der Fragen erfolgte auf freiwilliger Basis. 84,8% (N=190/224) der Patient\*innen haben einen oder mehrere Fragebögen beantwortet; 15,2% (N=34/224) gaben keine Rückmeldung.

**Ergebnisse** Zwei Jahre nach Transfer waren 91 % (N=109/120) der Patient\*innen in fachdiabetologischer Betreuung. Die Zahl nahm über die Jahre leicht ab zugunsten der hausärztlichen Betreuung auf 85,9% (N=67/78) nach 5 Jahren, 82,3% (N=42/51) nach 10 sowie 78,3% (N=18/23) nach 15 Jahren. Das Stoffwechselergebnis war nach 15 Jahren tendenziell besser in fachdiabetologischer Betreuung (HbA1c Median 7,0% vs. 7,2%. Bereich 5,6 bis 7,9% vs. 6,9 bis 7,7%). Im gesamten Beobachtungszeitraum ergibt sich über gemischte lineare Modelle errechnet ein signifikant besserer HbA1c-Wert für Patient\*innen in fachdiabetologischer Betreuung. Im Beobachtungszeitraum wechselten (vor allem in den ersten 3 Jahren) 41,2% der Patient\*innen ein oder mehrmals die Betreuung.

**Schlussfolgerung** Patient\*innen mit Typ 1 Diabetes tendieren nach Transfer in die Erwachsenenmedizin dazu, die fachspezifische Betreuung zu verlassen und sich in hausärztliche Behandlung zu begeben. Patient\*innen mit fachdiabetologischer Betreuung zeigen bessere Stoffwechselergebnisse. Eine Weiterbetreuung mit fachdiabetologischer Expertise wird deshalb nachdrücklich empfohlen.

**Interessenkonflikt** keine in Bezug auf das Thema

## Fit für die weiterführende Schule – Evaluation einer 2-tägigen Schulung

**Autoren** Böttcher I<sup>1</sup>, Remus K<sup>1</sup>, Pisarek N<sup>1</sup>, Lange K<sup>2</sup>, Kordonouri O<sup>1</sup>  
**Institut** 1 Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabeteszentrum für Kinder- und Jugendliche, Hannover, Germany; 2 Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727517

**Fragestellung** Die Studie\* evaluiert eine standardisierte, interdisziplinäre, alters- und entwicklungsadaptierte Schulung für Kinder mit Typ 1 Diabetes (T1D) im Alter von 9-12 Jahren vor dem Wechsel in eine weiterführende Schule.

**Methodik** Nach Einschluss und Randomisierung nahmen die Patienten vor dem Schulwechsel (Interventionsgruppe, IG) oder nach 12 Monaten (Wartekontrollgruppe, KG) an einer 2-tägigen Schulung teil. Initial sowie nach 12 Monaten wurden HbA1c, gesundheitsbezogene (KIDSCREEN) und diabetes-spezifische Lebensqualität (DISABKIDS) erfasst.

**Ergebnisse** 53 Kinder (IG 30; KG 23) nahmen teil. Die Gruppen waren initial hinsichtlich Geschlechterverteilung, T1D-Dauer, BMI, Therapieart und HbA1c (IG 7,2±0,8%, KG 7,4±0,6%; p=0,69) vergleichbar. Bei 50 nachuntersuchten Kindern ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied im mittleren HbA1c (7,8±1,5% vs. 7,6±1,0%; p=0,67). Jedoch stieg der Anteil der Kinder mit einem HbA1c < 7,5% in der IG von 50% auf 55%, in der KG fiel er von 52% auf 47%. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus Sicht der Kinder und Eltern zu Studienbeginn entsprach den Normwerten gesunder Kinder, sie verringerte sich nach 12 Monaten analog zur Hintergrundbevölkerung pubertätsbedingt. Die diabetes-spezifische Lebensqualität verbesserte sich in den 12 Monaten, ohne dass bedingt durch den kleinen Stichprobenumfang Unterschiede zwischen KG und IG nachweisbar waren.

**Schlussfolgerung** Das Schulungsangebot wurde sehr gut angenommen. Der Anteil der Kinder mit einem HbA1c < 7,5% konnte leicht angehoben werden. Jedoch kann diese Schulung mangelnde familiäre Unterstützung oder psychosoziale Belastungen einzelner 9-12-jähriger nicht kompensieren. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmenden war und blieb unbeeinträchtigt, diabetes-spezifische Belastungen gingen aus Sicht der Kinder zurück.

\*Die Studie wurde durch eine Projektförderung der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2016 unterstützt.

**Interessenkonflikt** kein Interessenkonflikt vorhanden



## Nutzung und Handling von Insulinpumpen-Zusatzfunktionen durch Kinder/Jugendliche mit Diabetes Typ 1

**Autoren** Dürrbeck S<sup>1</sup>, Kuniss N<sup>1</sup>, Kloos C<sup>1</sup>, Dost A<sup>2</sup>, Wolf G<sup>1</sup>, Kramer G<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Jena, Germany; 2 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727518

**Hintergrund** Die Studie untersuchte Nutzungsfrequenz und Handling von Insulinpumpen-Zusatzfunktionen sowie deren Assoziation mit der metabolischen Kontrolle bei Kindern mit Diabetes Typ 1 und deren Eltern.

**Methodik** In einer Hochschulklinik für Kinder- und Jugendmedizin wurden 49 nicht-schwangere pädiatrische Patienten (Alter 14,6 ± 4,3J (Range 3,6-20,7J)); Diabetesdauer 7,2 ± 3,7J; 49,0% weiblich; Insulinpumpendauer 4,8 ± 3,1J; HbA1c 7,9 ± 1,1%/62,9 ± 12,5 mmol/mol, FGM/CGM 71,4%, Schulungsteilnahme 100%) und deren begleitende Elternteile (n=33) eingeschlossen. Das Nutzungsverhalten verschiedener Insulinpumpen-Zusatzfunktionen (z.B. temporäre Basalratenänderung, Bolusvarianten/Basalratenprofile) wurde mittels strukturierter Interviews erfasst, der praktische Umgang mit der eigenen Insulinpumpe für Kinder/Eltern separat evaluiert.

**Ergebnisse** 31/49 (63,3%) der Kinder gaben an, ihre Insulinpumpe eigenständig bedienen zu können, 48,4% (15/31) konnte den Unterschied zwischen Bolusvarianten korrekt angeben, sowie 23,5% der Eltern (n=4/17), welche an der Bedienung der Insulinpumpe beteiligt waren. 31,1% der aktiven Kinder und 11,1% der Eltern beherrschten alle Zusatzfunktionen. Mindestens 1x/Woche nutzten Kinder/Eltern folgende Pumpenfunktionen: Bolusvarianten 47,9%, temporäre Basalratenänderung 59,2%, digitaler Speicher 57,1%, Boluskalkulator 28,6%, Basalratenprofile 20,4%. Mit einem niedrigeren HbA1c assoziiert war die Verwendung verschiedener Basalratenprofile (≥1x/Woche (n=10): 7,5 ± 0,4% vs. nie (n=39): 8,0 ± 1,2%; p=0,03). Studienteilnehmer, die den Boluskalkulator ≥3x/Woche anwendeten, berichteten über weniger schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe (n=13; 0 ± 0) gegenüber niedrigfrequenteren Nutzern (n=36; 0,1 ± 0,4 Hypoglykämien/Jahr; p=0,023), auch wenn die „Hypo-Abschaltung“ genutzt wurde (Nutzung (n=7): 0 ± 0; keine Nutzung (n=42): 0,1 ± 0,3 Hypoglykämien/Jahr; p=0,023). Ab einem Alter von 15,1 ± 2,1J erzielten Kinder gleiche/bessere Handling-Ergebnisse wie begleitende Elternteile.

**Schlussfolgerung** Den vollen Zusatzfunktionsumfang ihrer Insulinpumpe kennen und verwenden weniger als die Hälfte der Insulinpumpennutzer/Eltern. Die Anwendung verschiedener Basalratenprofile ist mit besserer metabolischer Kontrolle assoziiert, die von Boluskalkulators und „Hypo-Abschaltung“ mit weniger schweren Hypoglykämien.

**Interessenkonflikt** keiner

## Strukturierte und produktneutrale rtCGM-Schulung von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mit SPECTRUM: Ergebnisse der multizentrischen prospektiven CGM-TRAIN-Studie

**Autoren** Remus K<sup>1</sup>, Biester T<sup>1</sup>, Buchal G<sup>2</sup>, Deiss D<sup>3</sup>, Freckmann G<sup>4</sup>, Freiberg C<sup>5</sup>, Fürst-Burger A<sup>6</sup>, Heinemann L<sup>7</sup>, Holder M<sup>8</sup>, Schaaf K<sup>9</sup>, Klinkert C<sup>10</sup>, Schlüter S<sup>11</sup>, Thienel F<sup>12</sup>, van den Boom L<sup>2</sup>, von Blanckenburg P<sup>13</sup>, Wernsing M<sup>12</sup>, Wintergerst P<sup>4</sup>, Ziegler R<sup>14</sup>, Lange K<sup>15</sup>

**Institut** 1 Kinder- und Jugendklinik AUF DER BULT, Diabeteszentrum, Hannover, Germany; 2 DRK Kinderklinik Siegen, Diabeteszentrum, Siegen, Germany; 3 Medcover Berlin-Mitte MVZ, Berlin, Germany; 4 Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der

Universität Ulm, Ulm, Germany; 5 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Göttingen, Germany; 6 Diabetologische Schwerpunktpraxis Broitzem, Kinderheilkunde und Diabetologie, Broitzem, Germany; 7 Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany; 8 Olga Hospital, Kinderklinik, Stuttgart, Germany; 9 Elisabeth Krankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Essen, Germany; 10 Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Diabetes Schwerpunktpraxis, Herford,

Germany; 11 Diabetesschwerpunktpraxis Northeim, Diabetesschwerpunktpraxis Northeim, Northeim, Germany; 12 Christliches Krankenhaus Quakenbrück, Diabeteszentrum, Quakenbrück, Germany; 13 Sana Klinikum Hameln-Pyrmont, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hameln, Germany; 14 Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Münster, Germany; 15 Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727519

Welchen Einfluss hat die rtCGM-Schulung mit SPECTRUM(1) auf rtCGM-spezifisches Wissen, praktische Kompetenz, Therapiezufriedenheit und Akzeptanz eines rtCGM-Systems durch Jugendliche?

In zwölf Diabeteseinrichtungen wurden 60 Jugendliche (42% weiblich; Alter:14,8 ± 1,4 Jahre; Diabetesdauer:6,4 ± 4,2 Jahre) nach SPECTRUM geschult. Vor und nach der Schulung sowie sechs Monate später bearbeiteten sie einen evaluierten Wissenstest („rtCGM-Profi-Check“ (2)), danach einen praktischen Handlungstest, Fragebögen zur Zufriedenheit mit der Schulung und dem rtCGM-System sowie zur Bereitschaft ein rtCGM-System langfristig zu nutzen.

An den fünf Schulungsmodulen haben 57 Jugendliche regelmäßig teilgenommen, 52 an der Nachbeobachtung (drop-out-Rate 13%). Das rtCGM-spezifische Wissen verbesserte sich nach der Schulung signifikant (von 16,8 ± 7,8 auf 25,5 ± 6,8 von maximal 40 Punkten; n=57 p < 0,001; Cohen's d=1,13), nach sechs Monaten 27,0 ± 5,7 Punkte (n=52). Im Handlungstest wurden 12,5 ± 1,3 bzw. 13,1 ± 1,2 von maximal 14 Punkten erreicht. Die Zufriedenheit mit der Schulung betrug 1,2 ± 0,3 (Schulnotenskala 1-6; n=57). Die Zufriedenheit mit dem rtCGM-System (Skala 1-5; gering-hoch) betrug nach der Schulung und nach 6 Monaten jeweils 4,2 ± 0,6 (n=57 bzw. n=52). Die Bereitschaft zur Nutzung des rtCGM-Systems (Skala 1-7; gering-hoch) erreichte nach der Schulung 6,0 ± 0,9 Punkte (n=57), nach 6 Monaten 6,1 ± 1,0 Punkte (n=52). In den sechs Monaten vor der Schulung wurden 3 schwere Hypoglykämien berichtet, während der Nachbeobachtung kam es zu keinem Ereignis (n=60 bzw. n=52). Das mittlere HbA1c betrug initial 8,0 ± 1,4%, nach sechs Monaten 7,8 ± 1,4% (p=0,286).

Die SPECTRUM-Schulung hat sich in unterschiedlichen Settings für 13-18-Jährige bewährt. Jugendliche können damit auf eine nachhaltige Nutzung unterschiedlicher rtCGM-Systeme vorbereitet werden. Dies trägt zur Optimierung der Diabetestherapie, der Akzeptanz der Systeme und der Therapiezufriedenheit bei.

**Interessenkonflikt** In Bezug auf die vorgestellten Inhalte - der Effektivität eines Schulungsprogramms - besteht bei keinem Autor ein potentieller Interessenkonflikt.

**Literatur** [1] Gehr B, Holder M, Kulzer B, Thurm U, Siegmund T, Sahn C, Biermann E, Carstensen S, Freckmann G, Heinemann L, Kolossa R, Kerth E, Liebl A, Lohr R, Maier B, Remus K, Schulz-Braun M, Schlüter S, Wernsing M, Deiss D, Heidtmann B, Ludwig-Seibold C, von Sengbusch S, Wadien T, Ziegler R, Lange K., SPECTRUM Schulungs- und Behandlungsprogramm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit Typ 1 Diabetes, 2. aktualisierte Auflage. Verlag Kirchheim, Mainz (2017), S. 1-265.

[2] Schlüter S, Wernsing M, Rölver KM, Jördening M, Holder M, Freckmann G, Lange K., Development and statistical evaluation of a knowledge test for rtCGM „rtCGM-Profi-Check“. Diabetes Technology & Therapeutics 2020; 22 S1:354, 413

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 als (direkte) Nachkommen von Einwanderern

**Autoren** Marmulla L<sup>1</sup>, Zamani E<sup>2</sup>, Kettner F<sup>3</sup>, Vollhase J<sup>4</sup>, Jenetzky E<sup>5</sup>, Berger B<sup>5</sup>, Martin D<sup>6</sup>, de Sousa G<sup>1</sup>

**Institut 1** Universität Witten Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Dortmund, Witten, Germany; **2** Kinderklinik Dortmund/Universität Witten Herdecke, Pädiatrie/Fakultät für Gesundheit, Dortmund, Witten, Germany; **3** Universität Witten Herdecke/Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Fakultät für Gesundheit/Pädiatrie, Witten, Herdecke, Germany; **4** Praxis Dörte Hilgard Witten, Kinderendokrinologie, Witten, Germany; **5** Universität Witten Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Witten, Herdecke, Germany; **6** Universität Witten Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Witten, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727520

**Einleitung** Die Versorgungsqualität von Einwanderern und ihren direkten Nachkommen (E&N) mit Diabetes ist unbefriedigend (1), Ursachen hierfür sind z.B. der oft niedrigere sozio-ökonomischer Status, Sprachdefizite kulturelle und religiöse Einflüsse (2,3). Eine schlechtere Versorgungsqualität könnte sich auch auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gBLQ) von Kindern und Jugendlichen (Kuj) mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) auswirken.

**Patienten und Methode** Zwischen 2017 und 2020 wurden insgesamt 219 einheimische und eingewanderte Kuj (bzw. Kuj von Einwanderern) ab 6 Jahre und ihre Eltern an drei Standorten befragt. E&N wurde definiert, dass entweder die Kuj selbst oder ein oder beide Elternteile zugewandert sind.

Es wurden zwei Varianten der KINDL® Fragebögen eingesetzt, („generisches Hauptinstrument“; „Erkrankungs-Modul Diabetes“) (4,5) die einen Score zwischen 0 und 100 abbilden.

**Ergebnisse** Zwischen den Probanden E&N (N=83; 37,9%) und einheimische Kuj (N=136; 62,1%) konnte bezogen auf die gesamt- gBLQ statistisch keine Abweichung festgestellt werden (51,0 vs. 53,3; p=0,7272). Krankheitspezifisch hingegen schätzten die E&N ihre gBLQ signifikant höher ein, als die einheimischen Probanden (34,4 vs. 28,0; p=0,0438).

Die zum Zeitpunkt der Studie aktuellen HbA1c-Werte lagen bei Kuj von Einwanderern über denen der einheimischen Kuj. (8,1 % vs. 7,6%; p=0,0152).

**Schlussfolgerung** E&N im Kinder- und Jugendalter mit T1D haben eine vergleichbare gesundheitsbezogene und sogar bessere krankheitsspezifische Lebensqualität.

Allerdings liegen selbst bei Einheimischen die Hälfte aller HbA1c-Werte außerhalb der Zielmarke von 7,5%, die HbA1c Werte von E&N sind ein halber Prozentpunktes schlechter, welches ein Hinweis auf die schlechtere Versorgungsstruktur sein könnte, die jedoch nicht mit niedriger Lebensqualität einherzugehen scheint.

**Interessenkonflikt** Die Datenauswertung wurde durch eine Statistikerin (Frau Dr. med. Kottmann) unterstützt.

**Literatur** [1] Parmakerli-Czemmel B, Kavelage B, Demirtas A., Zur Lage der Migranten mit Diabetes mellitus in Deutschland. Diabetologie und Stoffwechsel 2007;2(1):46–52.

[2] Sultan M., Diabetes und Migranten. Besonderheiten der Behandlung. Kompendium Diabetes 2016;11:33–36.

[3] Sultan M., Diabetes bei Migranten. Was ist anders? PersDia 2016;2:10–12.

[4] Ravens-Sieberer U., Bullinger M., (1998a). Assessing health related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content-analytical results. Quality of Life Research, 7 (5), 399–407

[5] Ravens-Sieberer U., Bullinger M., (1998b). News from the KINDL-Questionnaire – A new version for adolescents. Quality of Life Research, 7, 653.

## Entwicklung und aktueller Stand der Versorgungsstrukturen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes in der Bundesrepublik Deutschland

**Autoren** Drozd I<sup>1</sup>, Bollow E<sup>2</sup>, Kapellen T<sup>3</sup>, Meissner T<sup>4</sup>, Holl RW<sup>5</sup>, Neu A<sup>6</sup>, Lange K<sup>1</sup>

**Institut 1** Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Germany; **2** Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany; **3** MEDIAN Klinik Bad Kösen, Kinderendokrinologie und Diabetologie, Bad Kösen, Germany; **4** Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Germany; **5** Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Germany; **6** Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Tübingen, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727521

Pädiatrische Leitlinien empfehlen eine multiprofessionelle stationäre und ambulante Betreuung für Kinder und Jugendliche mit Diabetes. Seit 1993 wurde der Stand der Versorgung in vier bundesweiten Umfragen durch die AGPD dargestellt. Die aktuelle Umfrage erfragt die Versorgung im Jahr 2019 durch Kinderkliniken, Rehabilitationskliniken und pädiatrische Diabetesschwerpunktpraxen.

Allen 355 deutschen Kinderkliniken, 12 Rehabilitationskliniken und 75 pädiatrischen Diabetesschwerpunktpraxen wurde ein Fragebogen postalisch oder elektronisch über den Verteiler der DPV-Initiative zugesandt. Darin wurde retrospektiv die Zahl der stationär und ambulant behandelten Kinder und Jugendlichen mit Diabetes, die Indikationen für stationäre Aufnahmen, Schulungsangebote und die Teamzusammensetzung erfragt. DPV-Mitglieder konnten der Nutzung ihrer Daten aus dem Register zustimmen.

Der Rücklauf betrug bei Kinderkliniken 90%, bei Rehabilitationskliniken 100%, 64% bei pädiatrischen Diabetesschwerpunktpraxen und 97% bei DPV-Mitgliedern. 176 Kinderkliniken betreuen Diabetespatienten ambulant und stationär, 32 nur stationär und 4 Kinderkliniken und 43 Schwerpunktpraxen nur ambulant, außerdem sind 10 Rehabilitationskliniken an der Diabetesversorgung beteiligt. Insgesamt wurden 3.421 Diabetesmanifestationen stationär (Median: 13; 1 – 82 je Klinik) und ambulant 26.614 junge Menschen behandelt (Median: 102; 4-767 je Klinik). Hinzu kamen ca. 4400 Patienten in Diabetesschwerpunktpraxen sowie 879 in Rehabilitationsmaßnahmen. An der stationären Akutversorgung waren in 149 Kliniken mindestens ein pädiatrischer Diabetologe beteiligt, in 169 ein Diabetesberater DDG, in 120 ein Diätassistent und in 145 ein Psychologe. Im ambulanten Setting waren nicht-ärztliche Berufsgruppen deutlich weniger beteiligt (< 50%).

Seit 1993 ist die Anzahl der stationären multiprofessionellen Diabetesteam kontinuierlich angestiegen. Im ambulanten Sektor stieg die Zahl der pädiatrischen Diabetesschwerpunktpraxen und der dort versorgten Patienten. Multiprofessionelle Teams im ambulanten Sektor fehlen dagegen vielfach.

**Interessenkonflikt** Alle Autoren bestätigen, dass bezogen auf den Inhalt des Abstrakts kein potentieller Interessenskonflikt besteht.

## Hybrid-Closed-Loop bei Kindern zwischen 2-14 Jahren: Internationale Konsensziele auch für Vorschulkinder erreichbar

**Autoren** von dem Berge T<sup>1</sup>, Remus K<sup>1</sup>, Biester S<sup>1</sup>, Reschke F<sup>1</sup>, Klusmeier B<sup>1</sup>, Pisarek N<sup>1</sup>, Adolph K<sup>1</sup>, Kordonouri O<sup>1</sup>, Thomas A<sup>2</sup>, Danne T<sup>1</sup>, Biester T<sup>1</sup>

**Institut 1** Kinder- und Jugendklinik AUF DER BULT, Diabetes-Zentrum, Hannover, Germany; **2** Medtronic, Forschung und Entwicklung, Pirna, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727522

**Hintergrund** Derzeit ist in Deutschland ein Hybrid-Automated Insulin Delivery-System (H-AID) mit CE-Kennzeichnung rezeptierbar (Medtronic670G). Es ist ab 7 Jahren und einer täglichen Gesamtinsulinmenge von 8 Einheiten zugelassen. Zur optimalen Stoffwechseleinstellung bei Typ-1-Diabetes empfiehlt eine

internationale Arbeitsgruppe eine Zeit im Zielbereich (Time in Range, TIR) zwischen 70-180 mg/dl von > 70% für alle Altersgruppen.

**Methoden** Wir führten eine monozentrische, zweiphasige Studie mit Kindern von 7-14 und < 7 Jahren durch. Alle Kinder und Eltern erhielten eine Schulung für das H-AID-System Medtronic670G nach dem hannoverschen Schulungskonzept „CHECK-IT“. Die Teilnehmer nutzten das System 8 Wochen mit „Predictive low glucose management“ Algorithmus (PLGM) oder 8 Wochen im „Auto-Modus“. Die Reihenfolge wurde zufällig festgelegt. Primärer Endpunkt war der prozentuale Anteil der erreichten TIR von 70-180 mg/dl.

**Ergebnisse** 20 Kinder im Alter von 2,5-6 Jahren und 17 Kinder im Alter von 7-14 Jahren schlossen die Studie ab; die Rekrutierung der jüngeren Gruppe wurde durch die Covid19-Pandemie frühzeitig beendet. Nach 8 Wochen H-AID betrug die TIR im 14-Tage-Profil 70,7 % im Vergleich zu 53,8 % nach PLGM in der älteren Gruppe, H-AID 73,9 % vs. PLGM 68,2 % bei Vorschulkindern.

**Schlussfolgerung** Wie bereits in anderen Studien gezeigt, ist die Anwendung des H-AID-Systems bei Kindern < 7 Jahren sicher. Die erzielte TIR war in unserer Studie höher als in vorherigen Publikationen. In beiden Gruppen wurden die besten Ergebnisse mit dem H-AID-System erzielt. Kleinkinder scheinen von der Therapiedurchführung durch ihre Eltern zu profitieren. Um eine sichere Anwendung und Verordnungsmodalitäten zu gewährleisten, ist eine CE-Kennzeichnung auch für Kleinkinder erforderlich.

**Interessenkonflikt** Potentielle Interessenkonflikte:

Vortragshonorare: Medtronic, NovoNordisk, Ypsomed, Sanofi  
Reisekostenunterstützung: Medtronic

**Literatur** Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Weinzierl SA, Phillip M., Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028. Epub 2019 Jun 8.

Torben Biester, Natasa Bratina, Karin Lange, Sarah Biester, Kerstin Remus, Andreas Thomas, Thomas Danne, Olga Kordonouri., Diabetesberatung zum Hybrid-AID-System bei Typ-1-Diabetes: neue Perspektiven und Therapieempfehlungen, *Diabetologie* 2020; 15: 147–156.

## Assoziation zwischen dem Risiko einer diabetischen Ketoazidose und der regionalen Inzidenz von COVID-19-Fällen und Todesfällen bei Kindern und Jugendlichen mit neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes während der ersten Welle der Pandemie in Deutschland

**Autoren** [Kamrath C<sup>1</sup>](#), [Rosenbauer J<sup>2</sup>](#), [Eckert A<sup>3</sup>](#), [Pappa A<sup>4</sup>](#), [Reschke F<sup>5</sup>](#), [Rohrer T<sup>6</sup>](#), [Mönkemöller K<sup>7</sup>](#), [Wurm M<sup>8</sup>](#), [Hake K<sup>9</sup>](#), [Raile K<sup>10</sup>](#), [Holl RW<sup>11</sup>](#)

**Institut** 1 Uniklinikum Giessen, Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Giessen, Germany; 2 Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany; 3 Ulm University, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany; 4 Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Pädiatrie, Aachen, Germany; 5 AUF der BULT Kinder- und Jugendkrankenhaus, Kinderendokrinologie und -Diabetologie, Hannover, Germany; 6 Uniklinik des Saarlandes, Homburg, Pädiatrie, Homburg, Germany; 7 Kinderklinik Amsterdamerstrasse, Kinderdiabetologie, Köln, Germany; 8 Krankenhaus Barmherzige Brüder, Pädiatrie, Regensburg, Germany; 9 Klinikum Müritz, Pädiatrie, Waren, Germany; 10 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Kinderendokrinologie und -Diabetologie, Berlin, Germany; 11 Universität Ulm, ZIBMT, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727523](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727523)

**Zielsetzung** Die Patientenversorgung wurde durch die Pandemie der Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) beeinträchtigt. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen dem regionalen Schweregrad der Pandemie und dem

Risiko einer diabetischen Ketoazidose bei Kindern mit neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes.

**Design und Methoden** Multizentrische Kohortenstudie basierend auf den Daten des Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) Registers. Wir analysierten Daten von 1.515 Kindern und Jugendlichen mit neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes zwischen dem 1. Januar und 30. Juni 2020 in Deutschland. Das monatliche relative Risiko (RR) für Ketoazidosen im Jahr 2020 wurde aus beobachteten und erwarteten Raten geschätzt. Die erwarteten Raten wurden aus Daten der Jahre 2000 bis 2019 mit Hilfe eines multivariablen logistischen Trendregressionsmodells abgeleitet. Der Zusammenhang zwischen der regionalen Inzidenz von COVID-19 und der Rate der Ketoazidose wurde durch Anwendung eines log-binomialen Mixed-Effect-Modells auf Grundlage wöchentlicher Daten untersucht, wobei Deutschland in fünf Regionen unterteilt wurde.

**Ergebnisse** In dieser Studie war die beobachtete versus erwarteter Häufigkeit der diabetischen Ketoazidose im April (RR, 1,96 [95% KI, 1,48-2,61]), Mai (RR, 1,89 [1,42-2,50]) und Juni (RR, 1,52 [1,11-2,08]) signifikant höher. Jeder Anstieg der regionalen wöchentlichen Inzidenz von COVID-19 um 50 Fälle oder ein Todesfall pro 100.000 Einwohner war mit einem Anstieg des RR für diabetische Ketoazidosen von 1,44 [95% CI, 1,09-1,91] bzw. 1,24 [1,10-1,39] assoziiert.

**Schlussfolgerung** Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eher Angst, die durch die lokale Schwere der Pandemie verursacht wird, als gesundheitspolitische Maßnahmen einer der Hauptgründe für die Vermeidung des Kontakts mit dem Gesundheitssystem war, was zu einer Verzögerung der Diagnose führte.

**Interessenkonflikt** Anstellungsverhältnis: Land Hessen

## Hat die Corona-Pandemie Einfluss auf die Anzahl und die Schwere der Ketoazidosen bei Manifestation und im Verlauf bei pädiatrischen Patienten mit T1D?

**Autoren** [Schneider F](#), [Hidding A](#), [Krause L](#), [Böswald M](#), [Ziegler R](#)

**Institut** St. Franziskus Hospital Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, Germany

**DOI** [10.1055/s-0041-1727524](https://doi.org/10.1055/s-0041-1727524)

**Einleitung** Sowohl Anzahl als auch Schwere der Ketoazidosen nahm in Deutschland während der Corona-Pandemie zu (Kamrath et al. 2020). Ziel war es, Werte bei stationärer Aufnahme bei Kindern mit bekanntem Diabetes mellitus Typ I und bei Manifestation aus den Jahren 2020 und 2019 zu vergleichen.

**Material** Eingeschlossen wurden Patienten\*innen mit einer Manifestation oder mit bekanntem Diabetes mellitus Typ I mit Hyperglykämie bzw. Ketoazidose (pH < 7,30). Es wurden die Parameter pH-Wert, BE, Ketone, Blutzucker, HbA1c, sowie Anamnesedauer in Tagen bei Manifestationen ausgewertet.

**Ergebnisse** In beiden Jahren wurden je 30 Kinder mit Manifestation aufgenommen, 2020 17 und 2019 5 Kinder mit Ketoazidose. Der pH-Wert in 2020 war niedriger als in 2019 (Mittelwert 7,26 vs. 7,34), ebenso der BE (Mittelwert -8,49 mmol/l vs. -5,22 mmol/l), die Ketone höher (MW 2020 3,69 mmol/l vs. 2,57 mmol/l) und ebenso der Blutzucker bei Aufnahme (MW 446 mg/dl: vs 381 mg/dl). Die Anamnesedauer war 2020 kürzer (Mittelwert 24 Tage) als 2019 (Mittelwert 38,13 Tage). Der HbA1c Wert war nicht unterschiedlich. Bei stationären Aufnahmen aufgrund einer Hyperglykämie bei bekanntem Diabetes mellitus Typ I zeigte sich nur ein relevanter Unterschied hinsichtlich des Blutzuckers bei Aufnahme (Mittelwert 2020 416 mg/dl vs. 352 mg/dl) sowie der Anzahl an Ketoazidosen, 2020 5/12 vs 2/10 in 2019.

**Diskussion** Anzahl und Schwere der Ketoazidosen bei Manifestation nahmen in unserem Kollektiv im Jahr 2020 zu; ebenso stationäre Aufnahmen bei bekanntem Diabetes mellitus Typ I. Es kann vermutet werden, dass dies mit der Corona Pandemie in Verbindung steht und einer zurückhaltenden Inanspruchnahme medizinischer Versorgung.

**Interessenkonflikt** Kein Interessenkonflikt.

**Literatur** Clemens Kamrath, Kirsten Mönkemöller, Torben Biester, Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801–804.

## Neue homozygote Mutation des INSR Gens 19:7167976 bei Neugeborenem mit hyperglykämischem Hyperinsulinismus

**Autoren** Schneider F<sup>1</sup>, Park C<sup>2</sup>, Domning E<sup>2</sup>, Franssen M<sup>2</sup>, Böswald M<sup>1</sup>, Ziegler R<sup>1</sup>, Frank T<sup>2</sup>

**Institut** 1 St. Franziskus Hospital Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, Germany; 2 St. Franziskus Hospital Münster, Klinik für Neonatologie und Kinderintensivmedizin, Münster, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727525

**Hintergrund** Das Donohue-Syndrom (Leprechaunismus) gilt als seltenes Krankheitsbild eines hyperglykämischen Hyperinsulinismus.

**Fallbericht** Ein hypotropher männlicher Säugling mit Hypertrichose, vermindertem subkutanen Fettgewebe, prominenten Augen, tiefstehenden Ohren, schmalen Thorax, ausladendem Abdomen, Hepatomegalie, Makropenis und Rektumprolaps wurde in der 37+1 SSW mit Geburtsgewicht von 1630g konsanguiner Eltern von bereits 5 gesunden Kinder aufgenommen. Bis auf SGA unauffälliger Schwangerschaftsverlauf und Geburt, unkomplizierte Primäradaptation. Ab dem 5. Lebenstag Polyurie, Glukosurie und Hyperglykämie. Hyperglykämien (> 450 mg/dl) wurden mit kontinuierlicher Glukosemessung gemessen. Die Therapie mit Sulfonylharnstoffen (max. 1,08 mg/kg/d) für 4 Wochen und subkutane Gaben von Insulin mittels Insulinpumpe (max. 4 IE/kg/d) führten nicht zur Normoglykämie. Präprandiale Hypoglykämien traten unter regelmäßigem Füttern nicht mehr auf. Zeitgleich mit Absetzen der Medikation reduziertes Trinkverhalten mit vegetativen Symptomen. Sonographisch wurde eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie nachgewiesen, die sich unter Propranolol-Therapie besserte. Nebenbefundlich Nephrokalzinose.

**Laborchemisch** Hyperinsulinämie (1750 mU/l), Elektrolytverschiebungen (Hypokaliämie, Hypernatriämie), zentrale Hypothyreose und kontinuierliche Erhöhung der GGT (bis 2000 U/l). Hohe Insulinkonzentrationen im Serum des Patienten, das Nichtansprechen der Therapie und der Phänotyp des Patienten führten zur genetischen Untersuchung. Hier fand sich ein unauffälliger Befund typischer Gene hinsichtlich eines neonatalen Diabetes (ABCC8, GCK, INS, KCNJ11, PDX1), aber eine noch nicht beschriebene homozygote Mutation im Insulinrezeptorgen INSR auf dem Chromosom 19 (19:7167976).

**Schlussfolgerung** Bei dem Neugeborenen mit phänotypischen Zeichen eines Donohue-Syndroms konnte eine neue Veränderung des INSR Gens nachgewiesen werden. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen bzw. Insulin führten nicht zur Normoglykämie. Individuelle Therapieversuche mit IGF-1 sind in Einzelfällen beschrieben. Der individuelle Verlauf des Patienten sowie genetische Untersuchungen der Geschwisterkinder sind abzuwarten.

**Interessenkonflikt** Keine.

## 12. Versorgungsforschung/ Gesundheitsökonomie/Qualitätssicherung

### Fünf Jahre anhaltende Reduktion von Major-Amputationen um über 50 % bei Menschen mit Diabetes mellitus nach multidisziplinärer Behandlung mit Zweitmeinung in einem Krankenhaus der Regel- und Notfallversorgung

**Autoren** Mertes B<sup>1</sup>, Geraldes R<sup>2</sup>, Miokovic B<sup>3</sup>, Piorkowski M<sup>4</sup>

**Institut** 1 MVZ Cardioangiologisches Centrum Bethanien und AGAPLESION Krankenhaus Bethanien, Diabetes, Frankfurt a. M., Germany; 2 AGAPLESION Frankfurter Diakonie Kliniken, Controlling, Frankfurt a. M., Germany; 3 MVZ Cardioangiologisches Centrum Bethanien und AGAPLESION Krankenhaus Bethanien, Gefäßchirurgie, Frankfurt a. M., Germany; 4 MVZ

Cardioangiologisches Centrum Bethanien und AGAPLESION Krankenhaus Bethanien, Angiologie, Frankfurt a. M., Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727526

**Hintergrund** In einem Krankenhaus der Regel- und Notfallversorgung mit 241 Betten und Fachabteilungen für Kardiologie, Diabetologie, Angiologie, Allgemein- und Gefäßchirurgie wurde im Jahr 2014 die Inzidenz von Major-Amputationen gezählt und als zu hoch befunden. Als Konsequenz wurde ein multidisziplinäres Behandlungskonzept mit Zweitmeinung eingeführt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Amputations-Inzidenz, die Schwere der Fälle und die Mortalität in der Kohorte von Menschen mit Diabetes mellitus und höherem Amputationsrisiko in den Jahren 2010 bis 2019 untersucht.

**Methoden** Anfang 2015 wurde ein verbindliches Behandlungskonzept eingeführt. Demnach erfolgen Amputationen erst nach Untersuchung der peripheren Neuropathie (Rydell-Seiffer-Stimmgabel, Metatarsus I), nach intraarterieller Angiographie mit Darstellung der Fußarterien und nach Zweitmeinung durch einen Angiologen oder Gefäßchirurgen, um gegebenenfalls die Beindurchblutung durch Angioplastie oder Bypasschirurgie zu verbessern. Die Koordination erfolgt durch einen Diabetologen. Die Kohorte setzt sich aus 8689 Fällen mit den Diagnosen ICD-10-GM E10-E14 und I70.2- und/oder G62-/G63.- zusammen, die in den Jahren 2010-2019 behandelt worden waren. Fallzahlen, Diagnosen, Prozeduren, Inzidenzen und Fallschwere-Indizes wurden anhand der DRG-Abrechnungen ermittelt.

**Ergebnisse** Die Inzidenz von Major-Amputationen verringerte sich statistisch signifikant im Mittel von 2,2 (2010-2014) auf 0,79 (2015-2019) pro Jahr und 100 Fälle (p=0,008). Die Inzidenz von Minor-Amputationen, die Mortalität und der Fallschwere-Index stiegen numerisch aber nicht statistisch signifikant an.

**Schlussfolgerungen** Das multidisziplinäre Behandlungskonzept mit Zweitmeinung führte in der untersuchten Kohorte zu einer nachhaltigen Reduktion von Major-Amputationen um über 50 %. Die Inzidenz von Minor-Amputationen, die Fallschwere und die Mortalität veränderten sich nicht statistisch signifikant.

**Interessenkonflikt** keine Interessenkonflikte vorhanden

### Auch bei FGM/CGM erfolgreicher durch Schulung

**Autoren** Berndt-Zipfel C, Maxeiner S, Kirst-Faller K, Behr A

**Institut** DHG Bosenheim, Bad Kreuznach, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727527

**Fragestellung** Schulungen gehören zu den wichtigsten Therapiemöglichkeiten bei Diabetikern. Unsere Hypothese ist, dass die Patienten durch Schulung FGM/CGM längerfristig erfolgreicher nutzen.

**Methodik** Seit 2018 führen wir bei FGM-Anwendern eine Schulung/Einweisung durch.

Wir werteten retrospektiv die HbA1c-Werte der Patienten, die 2018 an der Schulung/Einweisung teilgenommen haben vor, sowie 18M nach der Schulung aus. Ausgeschlossen wurden Schwangere/Weggezogene/Diabetesklinikaufenthaltpatienten.

Weiterhin werteten wir zum Vergleich zufällig/alphabetisch Patientendaten aus, die 2017 Freestyle-libre ohne Schulung bekommen hatten.

Die Analyse wurde mit Excel durchgeführt; HbA1c mit Laborgerät-BioRAD/DA4H367903.

**Ergebnisse** 62Patienten haben insgesamt an der Schulung/Einweisung teilgenommen. 34Patienten konnten ausgewertet werden. Durchschnittsalter 61J, 18Frauen/16Männer. Diabetesdauer 19,5J. 5Typ1/9LADA/20Typ2. Alle ICT-Therapie. HbA1c vor Schulung 7,75% nach 3Monaten HbA1c 7,46% (p=0,017); nach 6Monaten HbA1c 7,46%(p=0,043), nach 9Monaten HbA1c 7,47%(p=0,064), nach 12Monaten HbA1c 7,51%(p=0,09), nach 15Monaten HbA1c 7,33% (p=0,056), nach 18Monaten HbA1c 7,24%(p=0,11).

Vergleichsgruppe(ohne Schulung) 34Patienten 16Frauen/18Männer. Durchschnittsalter 57,5J, Diabetesdauer 23J; 11Typ1/13LADA/10Typ 2. HbA1c vor Libre 7,59%, nach 3Monaten 7,42%(p=0,12),(n=33), nach 6Monaten 7,44% (p=0,08),(n=34); 9Monaten 7,48%(p=0,21),(n=34); 12Monaten 7,29%(p=0,048),(n=31); 15Monaten 7,43%(p=0,17)(n=31); 18Monaten p= 7,36% (p=0,19),(n=29).



Der HbA1c verbesserte sich in der Libre+Schulung Gruppe signifikant in den ersten 6 Monaten und blieb bis 18 Monate deutlich 7,24% zu 7,75% -0,51% unter dem Ausgangsniveau. Im Mittel über alle Quartale gesehen eine HbA1c-Verbesserung von 7,75% auf 7,46% ( $p=0,0496$ ).

Während in der nur-Libre Gruppe lediglich nach 12 Monaten eine signifikante HbA1c-Verbesserung stattfand 7,29% gegenüber 7,59%. Im Schnitt aller untersuchten Zeiträume war die HbA1c-Verbesserung von 7,59% auf 7,43% ( $p=0,189$ ).

**Schlussfolgerung** Eine Schulung/Einweisung+Libre kann den HbA1c deutlicher verbessern, als nur eine Libre-Anwendung. Schulungen für FGM/CGM sollten bei allen Patienten durchgeführt/abrechenbar werden.

**Interessenkonflikt** keiner

## Einflussfaktoren schwerer Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Daten aus dem DMP Typ-2-Diabetes Nordrhein

**Autoren** Hagen B<sup>1</sup>, Groos S<sup>2</sup>

**Institut** 1 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, DMP-Projektbüro, Köln, Germany; 2 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, Fachbereich Evaluation und Qualitätssicherung, Köln, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727528

**Fragestellung** Auf Basis der Dokumentationsdaten des DMP Typ-2-Diabetes in Nordrhein aus dem Jahr 2019 wurden die Einflussfaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ermittelt.

**Methode** Die Prädiktoren wurden in separaten logistischen Regressionsmodellen bestimmt. Datenbasis war die letzte Folgedokumentation des Jahres 2019. Die Dokumentation einer schweren Hypoglykämie musste innerhalb des Jahres 2019 erfolgt sein.

**Ergebnisse** Innerhalb einer Gruppe von insgesamt 556.242 Patienten wurden bei 2.210 schwere Hypoglykämien dokumentiert. Unter Kontrolle von Alter, Geschlecht und DMP-Betreuungsdauer erwiesen sich eine Behandlung mit Insulin (Odds Ratio OR 11,27; 9,41–13,51) und das Vorliegen kardiovaskulärer und diabetischer Folgeerkrankungen (OR 1,85; 1,63–2,09) als größte Risikofaktoren, hingegen sank das Risiko deutlich bei dauerhafter Betreuung in einer DSP (OR 0,52; 0,44–0,62). Bei getrennter Analyse der bis zu 70-jährigen Patienten blieb der Einfluss der Komorbidität konstant (OR 1,85; 1,53–2,22), während der einer Insulintherapie etwas schwächer ausfiel (OR 10,51; 8,13–13,58), bei über 70-jährigen Patienten war der Einfluss der Komorbidität etwas schwächer (OR 1,76; 1,48–2,10); derjenige einer Insulintherapie etwas stärker (OR 12,19; 9,42–15,70). In den Analysen zeigte sich kein oder nur ein schwacher Einfluss der Höhe des HbA1c-Werts.

**Schlussfolgerung** Bei im DMP Typ-2-Diabetes betreuten Patienten sind die Verordnung von Insulin, die Komorbidität und die DSP-Betreuung hochsignifikante Prädiktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien, während kein systematischer Einfluss der Stoffwechseleinstellung nachweisbar war. Tendenziell waren hohe HbA1c-Werte bei bis zu 70-jährigen im DMP mit einem etwas geringeren, bei über 70-jährigen dagegen mit einem geringfügig höheren Risiko eines erhöhten Auftretens schwerer Hypoglykämien verknüpft.

**Interessenkonflikt** Es liegt keiner der unten genannten Konflikte vor.

## Zusammenhang von vorausgehendem HbA1c-Wert und nachfolgend neu auftretenden schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Daten aus dem DMP Typ-2-Diabetes Nordrhein

**Autoren** Hagen B<sup>1</sup>, Groos S<sup>2</sup>

**Institut** 1 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, DMP-Projektbüro, Köln, Germany; 2 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der

Bundesrepublik Deutschland, Fachbereich Evaluation und Qualitätssicherung, Köln, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727529

**Fragestellung** Mit den Dokumentationsdaten des DMP Typ-2-Diabetes aus Nordrhein im Jahr 2019 wurde untersucht, inwieweit der HbA1c-Wert von 2013 das Neuaufreten schwerer Hypoglykämien ab 2014 beeinflusst.

**Methode** Die Prädiktorenberechnung erfolgte in separaten logistischen Regressionsmodellen. Datenbasis war die letzte Folgedokumentation des Jahres 2019. Für alle Patienten wurde bestimmt, welcher HbA1c-Wert 2013 vorlag und ob seit 2014 erstmals eine schwere Hypoglykämie dokumentiert wurde.

**Ergebnisse** Innerhalb von 325.553 Patienten traten bei 5.949 Patienten schwere Hypoglykämien seit 2014 neu auf. Eine Behandlung mit Insulin (Odds Ratio OR 6,58; 5,87–7,37), ein hoher HbA1c (2013 > 8,5% OR 1,62; 1,46–1,79), ein hoher systolischer Blutdruck (2013  $\geq$  160 mmHg, OR 1,33; 1,15–1,53) und das Vorliegen diabetischer Folgeerkrankungen (OR 1,27; 1,18–1,38) als größte Risikofaktoren (Alter, Geschlecht und DMP-Betreuungsdauer kontrolliert). In separaten Analysen der bis zu 70-jährigen und der über 70-jährigen Patienten erwiesen sich die genannten Prädiktoren als ähnlich ausgeprägt (bis 70 Jahre: Insulin OR 6,14; 5,10–7,41; HbA1c > 8,5% OR 1,63; 1,41–1,88; RR  $\text{sys} \geq 160$  mmHg OR 1,32; 1,04–1,68; Komorbidität OR 1,25; 1,08–1,44; über 70 Jahre: Insulin OR 6,78; 5,87–7,82; HbA1c > 8,5% OR 1,62; 1,41–1,86; RR  $\text{sys} \geq 160$  mmHg OR 1,33; 1,10–1,60; Komorbidität OR 1,27; 1,16–1,40).

**Schlussfolgerung** Bei den DMP-Patienten sind die Insulinverordnung, ein früher hoher HbA1c- oder systolischer Blutdruckwert und die Komorbidität signifikante Prädiktoren für das spätere Neuaufreten schwerer Hypoglykämien, diese Einflüsse sind bei jüngeren Patienten ähnlich ausgeprägt wie bei älteren Patienten. Ein Zusammenhang zwischen früher niedrigen HbA1c-Werten und einem erhöhten Risiko des Neuaufretens schwerer Hypoglykämien ließ sich nicht nachweisen.

**Interessenkonflikt** Es liegt keiner der unten genannten Konflikte vor.

## Bewertung der Genauigkeit von 18 in Europa verfügbaren Blutzuckermesssystemen in Anlehnung an DIN EN ISO 15197:2015

**Autoren** Pleus S, Baumstark A, Jendrike N, Mende J, Schauer S, Haug C, Freckmann G

**Institut** Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727530

**Fragestellung** Hochwertige Blutzuckermesssysteme sind für eine angemessene Blutzucker-Selbstkontrolle erforderlich. In dieser Studie wurde die Systemgenauigkeit von 18 aktuellen marktverfügbaren Blutzuckermesssystemen unterschiedlicher Hersteller in Anlehnung an die internationale Norm DIN EN ISO 15197:2015 mit je einer Charge überprüft. Die Hersteller wurden anhand des Reagenzsystem-Marktanteils (z. B. Teststreifen) in Europa ausgewählt.

**Methodik** Jede Charge wurde mit 100 Kapillarblutproben von verschiedenen Probanden getestet und die Einhaltung des Genauigkeitskriteriums A der ISO 15197 ( $\geq 95\%$  der Ergebnisse innerhalb  $\pm 15\%$  oder  $\pm 15$  mg/dl der Ergebnisse der Vergleichsmethode für Blutzuckerkonzentrationen über bzw. unter 100 mg/dl), bestimmt. Je nach Referenzmethode des Herstellers wurde entweder Glukose-Oxidase (GOD) oder Hexokinase (HK) als Vergleichsmethode verwendet (GOD: YSI 2300 STAT Plus, YSI Incorporated, USA; HK: Cobas Integra® 400 plus, Roche Instrument Center, Schweiz).

**Ergebnisse** Insgesamt lagen bei 14 der 18 getesteten Blutzuckermesssysteme  $\geq 95\%$  der Ergebnisse innerhalb  $\pm 15\%$  oder  $\pm 15$  mg/dl der Ergebnisse der entsprechenden Vergleichsmethode des Herstellers. Für die einzelnen Systeme lagen zwischen 89% und 100% der Werte innerhalb dieser Grenzen. Innerhalb strengerer Grenzen von  $\pm 10\%$  oder  $\pm 10$  mg/dl wurden zwischen 71% und 99,5% der Werte gefunden; drei Blutzuckermesssysteme wiesen  $\geq 95\%$  der Werte in diesem Bereich auf.

**Schlussfolgerungen** In dieser Evaluierung erfüllten 14 von 18 getesteten Blutzuckermesssystemen das Systemgenauigkeitskriterium A der ISO 15197 mit

der getesteten Charge. Obwohl nur aktuelle marktverfügbare Blutzuckermesssysteme getestet wurden, erfüllten mehr als 20% die Anforderungen der DIN EN ISO 15197:2015 nicht.

**Interessenkonflikt** Die Studie wurde finanziert durch AgaMatrix Europe Limited, Großbritannien; Ascensia Diabetes Care Deutschland GmbH, Deutschland; Beurer GmbH, Deutschland; i-Sens GmbH, Deutschland; LifeScan Scotland Limited, Großbritannien; Roche Diabetes Care GmbH, Deutschland

## Genauigkeit der Bolusabgabe durch aktuelle Patch-Pumpen

**Autoren** Mende J<sup>1</sup>, Ziegler R<sup>2</sup>, Waldenmaier D<sup>3</sup>, Haug C<sup>1</sup>, Freckmann G<sup>1</sup>

**Institut 1** Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Germany;

**2** Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, n. a., Münster, Germany;

**3** Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Forschung & Entwicklung, Ulm, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727531

**Fragestellung** Patch-Pumpen, die ohne externes Infusionsset direkt am Körper angebracht werden, stellen eine Alternative zu herkömmlichen Insulinpumpen dar. In dieser Studie wurde die Genauigkeit aktueller Patch-Pumpen bei der Bolusabgabe untersucht und mit einer bereits etablierten Patch-Pumpe verglichen.

**Methodik** Getestet wurden die Accu-Chek® Solo Mikropumpe (Roche) [Solo] und A6 TouchCare® Pumpe (Medtrum) [A6]. In einem Laborexperiment basierend auf dem Standard IEC 60601-2-24 wurde die Genauigkeit von Bolusabgaben für 0,2 Einheiten, 1 Einheit, sowie 10 Einheiten untersucht. Jede Pumpe wurde in 9 Wiederholungen getestet, wobei jeweils 25 (für 0,2 Einheiten und 1 Einheit) bzw. 12 (für 10 Einheiten) aufeinanderfolgende Bolusabgaben erfolgten, die einzeln gewogen wurden. Eine Abweichung von über  $\pm 15\%$  von der bei der voreingestellten Dosis erwarteten Gewichtszunahme wurde als relevant angesehen. Für den bereits zuvor getesteten Omnipod® (Insulet) wurde das Datenset um die Messungen für 0,2 Einheiten Bolusabgaben erweitert.

**Ergebnisse** Die Anzahl einzelner Abgaben innerhalb  $\pm 15\%$  lag für Solo zwischen 88% und 100%, für A6 zwischen 40% und 100% und bei Omnipod zwischen 57% und 100%. Dabei war die Anzahl der Abgaben innerhalb dieser Grenzen bei größeren Bolusdosen höher. Im Durchschnitt über alle Abgaben war die Abweichung vom Zielwert bei allen Pumpen und Bolusgrößen kleiner als 5%.

**Schlussfolgerung** Wie bereits für herkömmliche Insulinpumpen beobachtet, nimmt auch bei Patch-Pumpen die Abgabegenauigkeit bei kleineren Insulindosen ab. Unterschiede zwischen verschiedenen Patch-Pumpen sind vor allem dann erkennbar, wenn die Ergebnisse nicht gemittelt werden, sondern die Streuung zwischen den einzelnen Bolusabgaben betrachtet wird. Bei kleineren Bolusdosen waren die Abweichungen einzelner Bolusabgaben mit Solo am geringsten.

**Interessenkonflikt** Studienfinanzierung durch Roche Diabetes Care GmbH.

## Genauigkeit der Insulinabgabe und Okklusionserkennung bei aktuellen Patch-Pumpen

**Autoren** Ziegler R<sup>1</sup>, Waldenmaier D<sup>2</sup>, Mende J<sup>3</sup>, Haug C<sup>3</sup>, Freckmann G<sup>3</sup>

**Institut 1** Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Münster, Germany; **2** Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Forschung & Entwicklung, Ulm, Germany; **3** Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727532

**Fragestellung** Die Genauigkeit der Basalratenabgabe und die Erkennung von Okklusionen wurde bei zwei neuen Patch-Pumpen untersucht. Die Ergebnisse wurden mit einer bereits etablierten Patch-Pumpe verglichen.

**Methodik** Die Accu-Chek® Solo Mikropumpe (Roche) [Solo] und die A6 TouchCare® Pumpe (Medtrum) [A6] wurden basierend auf dem Standard IEC 60601-2-24 mit je 9 Wiederholungen getestet. Bei Basalraten von 1,0 Einheiten/h und 0,1 Einheiten/h über 72h, sowie für einzelne 1-h-Fenster, wurden mittels einer mikrogravimetrischen Methode Abweichungen von der erwarteten Gewichtszunahme ermittelt. Für diese Basalraten wurde zusätzlich die Zeit bis zur Okklusionserkennung geprüft. Zum Vergleich dienten zuvor publizierte Ergebnisse für Omnipod® (Insulet).

**Ergebnisse** Bei der Basalrate von 1,0 Einheiten/h lag die mittlere Abweichung über die gesamte Zeit zwischen -2% (Solo) und +3% (A6) (Omnipod +1%) bei 0,1 Einheiten/h zwischen -5% und +5% (Omnipod +12%). Bei Betrachtung von klinisch relevanten einzelnen 1-h-Fenstern lagen 98% (Solo) bzw. 60% (A6) bei 1,0 Einheiten/h (Omnipod 81%) und 51% bzw. 48% bei 0,1 Einheiten/h (Omnipod 32%) innerhalb von  $\pm 15\%$ .

Die mittlere Zeit für die Okklusionserkennung betrug 2h 57min (Solo) und 7h 26min (A6) bei 1,0 Einheiten/h (Omnipod 3h 38min). Bei 0,1 Einheiten/h dauerte dies für Solo 35h 11min, für A6 ertönte innerhalb 72h kein Alarm (Omnipod 34h 30min).

**Schlussfolgerung** Bei der höheren Basalrate gab es keine relevanten Abweichungen der über die 72h abgegebenen Gesamtmengen; bei der niedrigeren Basalrate waren die Abweichungen bei den beiden neuen Pumpen etwas geringer. Die Abweichungen einzelner 1-h-Fenster waren bei Solo am geringsten. Bei der niedrigeren Basalrate wurde eine Okklusion von keiner der Pumpen frühzeitig erkannt.

**Interessenkonflikt** Honorare/Advisory Boards von Abbott, Ascensia, AstraZeneca, Berlin Chemie, Dexcom, Lilly, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care.

Studienfinanzierung durch Roche Diabetes Care GmbH.

## DIAVAC-Survey

**Autoren** Lippmann-Grob B<sup>1</sup>, Haak T<sup>2</sup>, Hermanns N<sup>3</sup>

**Institut 1** Bad Mergentheim, Germany; **2** Diabetes-Klinik Bad Mergentheim, Klinik, Bad Mergentheim, Germany; **3** Diabetes Zentrum Mergentheim, FIDAM, Bad Mergentheim, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727533

Die Impfquote gegen Influenza ist in der Population der Menschen mit Diabetes niedrig.

Ziel der Untersuchung war die Identifikation von Faktoren, die mit einer höheren Rate von Influenza-Impfungen bei Menschen mit Diabetes mellitus assoziiert sind, die zur Neueinstellung des Diabetes mellitus bzw. zur Behandlung von Begleit-/Folgeerkrankungen stationär aufgenommen werden.

**Methodik** Alle neu vom 6. August bis einschl. 5. Dezember 2018 (4 Monate) in die Klinik aufgenommenen Patienten erhielten einen Fragebogen zum Thema.

**Ergebnis** Von 1480 Patienten wurden 885 auswertbare Fragebögen zurückgegeben. 340 Befragte waren entweder im Jahr 2017 oder 2018 geimpft oder planten die Impfung noch für die laufende Saison („Impfbefürworter“), bei 545 Befragten lag die letzte Impfung mindestens in der vorletzten Grippesaison („Skeptiker“). Dazu wurden klinische Parameter korreliert.

Die „Impfbefürworter“ waren 6 Jahre älter als die „Skeptiker“ (54,3 gegen 48,2 Jahre), hatten länger Diabetes (17,9 gegen 14,9 Jahre), einen um 0,25 Prozentpunkte besseren HbA1c, eine höhere UACR (74,5 gegen 37,7 mgAlbumin/g Krea) und eine niedrigere GFR (82,8 gegen 92,6 ml/min); die letzte Impfung der „Befürworter“ war 2017, bei den „Skeptikern“ 2014, die Impffrequenz in den letzten 5 Saisons 4 gegen 0,9, die Einstellung zur Impfung auf einer 10-Punkte-Analog-Skala bei 8,7 gegen 4,3. Bzgl. Geschlecht und Diabetesdauer wurden keine Unterschiede gefunden.

**Fazit** „Impfbefürworter“ sind etwas älter als die „Skeptiker“, haben etwas länger Diabetes, sind etwas besser eingestellt, haben eher eine (beginnende?) Nephropathie, lassen sich regelmäßig impfen und sind überzeugt(er) von der Impfung.

**Interessenkonflikt** Für dieses Thema bestehen keine Interessenskonflikte.

## Erfassung arzneimittelbezogener Risikofaktoren von Typ-2-Diabetespatienten an der Schnittstelle ambulant-stationär

**Autoren** Pohl M<sup>1</sup>, Jung R<sup>2</sup>, Scherneck S<sup>3</sup>

**Institut** 1 Schwanen Apotheke Offenbach, Krankenhausversorgung, Offenbach am Main, Germany; 2 Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt am Main, Endokrinologie und Diabetologie, Frankfurt am Main, Germany; 3 TU Braunschweig, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Braunschweig, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727534

**Fragestellung** Die leitliniengerechte Behandlung des Typ-2-Diabetes (T2D) erfordert häufig eine Polymedikation, was das Auftreten von arzneimittelbezogenen Problemen (ABP) begünstigt und den Therapieerfolg beeinträchtigt. Dies betrifft insbesondere Patienten, die aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung stationär aufgenommen werden müssen. Die Datenlage zur Häufigkeit dieser Faktoren ist nach wie vor unzureichend. Daher wurden die Art und Häufigkeit von ABP und Risikofaktoren im Einnahmeverhalten bei diesem Patientenkollektiv nach Aufnahme auf eine diabetologische Schwerpunktstation im Rhein-Main-Gebiet systematisch erfasst.

**Methodik** ABP wurden mittels einer erweiterten Medikationsanalyse analysiert und klassifiziert. Sowohl das Einnahmeverhalten als auch das Wissen über die eigene Erkrankung wurden anhand einer strukturierten Befragung dokumentiert sowie deskriptiv ausgewertet und anschließend mit dem HbA1c-Wert bei stationärer Aufnahme korreliert.

**Ergebnisse** Von März bis August 2019 wurden 60 Patienten (26 Frauen, 34 Männer, Durchschnittsalter 64 Jahre, durchschnittlicher HbA1c-Wert 9,7 %) in die Studie eingeschlossen. 53 Patienten wiesen eine Polymedikation auf (≥ 5 Arzneimittel). Bei 49 Patienten wurden insgesamt 137 klinisch relevante ABP identifiziert (unzweckmäßige Auswahl: 31 %, Wechselwirkungen: 29 %, falscher Einnahmezeitpunkt: 22 %).

Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen HbA1c-Werten und Problemen im Einnahmeverhalten sowie der Anzahl an einzunehmenden Arzneimitteln bestimmt werden. 65 % der Patienten war es wichtig, möglichst wenige Arzneimittel einzunehmen. 18 % der Patienten war nicht bekannt, was der HbA1c-Wert beschreibt.

**Schlussfolgerung** Die Studienergebnisse zeigen, dass Polymedikation und Probleme im Einnahmeverhalten erwartungsgemäß einen wichtigen Risikofaktor bezüglich des Erreichens des HbA1c-Zielwertes darstellen. Im nächsten Schritt soll durch ein erweitertes Entlassmanagement (Einbindung einer Stationsapothekerin) das Einnahmeverhalten der Patienten optimiert und die Auswirkungen auf den HbA1c-Zielwert untersucht werden.

**Interessenkonflikt** keine vorhandenen Interessenskonflikte

## Zusatztherapie mit SGLT2-Inhibitoren bei Menschen mit Typ-1-Diabetes in der Versorgungsrealität

**Autoren** Lanzinger S<sup>1</sup>, Seufert J<sup>2</sup>, Danne T<sup>3</sup>, Kalscheuer H<sup>4</sup>, Kopp F<sup>5</sup>, Kress S<sup>6</sup>, Fasching P<sup>7</sup>, Holl RW<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany; 2 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Germany; 3 Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany; 4 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Endokrinologie/Diabetologie, Medizinische Klinik I, Lübeck, Germany; 5 Universitätsklinikum Augsburg, Diabeteszentrum, Augsburg, Germany; 6 Vinzentius-Krankenhaus, Diabeteszentrum, Landau, Germany; 7 Wilhelminenspital, 5. Medizinische Abteilung, Wien, Austria

**DOI** 10.1055/s-0041-1727535

**Fragestellung** Seit 03/2019 ist Dapagliflozin als Zusatztherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes (T1D) mit einem BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> in Europa zugelassen. Bislang gibt es wenige Daten zur Verwendung von SGLT2-Inhibitoren bei T1D aus der Versorgungsrealität. Ziel dieser Auswertung war, ein Vergleich klinischer

Parameter zwischen T1D mit SGLT2 und T1D ohne SGLT2 sowie die Untersuchung des Verlaufs unter SGLT2-Therapie.

**Methodik** Personen mit T1D aus dem multizentrischen DPV Register wurden eingeschlossen. Pro Patient wurde das aktuellste Behandlungsjahr (ohne SGLT2) oder das Jahr vor und 3-15 Monate nach SGLT2-Therapiebeginn betrachtet. Unterschiede in relevanten Zielgrößen zwischen T1D mit SGLT2-Therapiebeginn und T1D ohne SGLT2-Therapie wurden mittels multivariabler linearer und negativ binomialer Regressionsmodellen untersucht.

**Ergebnisse** Derzeit sind 144.602 Menschen mit T1D in DPV dokumentiert. Davon werden 397 zusätzlich mit SGLT2-Inhibitoren therapiert (95% off-label, Median Alter 50,6 Jahre (Q1-Q3

37,9-60,6), Diabetesdauer 12,7 Jahre (3,2-23,6), BMI 28,7 kg/m<sup>2</sup> (24,3-33,4), HbA1c 8,3% (7,3-9,4)). HbA1c und BMI waren signifikant höher bei T1D mit SGLT2-Therapiebeginn (8,6%

(95%-Konfidenzintervall 8,5-8,8), 27,6 kg/m<sup>2</sup> (27,1-28,1)) im Vergleich zu T1D ohne SGLT2-Therapie (8,1% (8,1-8,2), 23,9 kg/m<sup>2</sup> (23,8-23,9)). Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Insulindosis/kg, Ereignisraten an schweren Hypoglykämien und DKAs gefunden. Nach 1,1 Jahren

(1,0-1,2) im Median unter SGLT2-Therapie reduzierte sich der HbA1c (n=174) um 0,7% (0,4-1,0)), der BMI blieb konstant.

**Schlussfolgerung** Ergebnisse aus dem DPV Register zeigen eine SGLT2-Zusatztherapie bei T1D mit schlechter Stoffwechseleinstellung und einem hohen BMI. Weitere Untersuchungen anhand längerer Verlaufsdaten aus der Versorgungsrealität sind notwendig, um aussagekräftige Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von SGLT2-Inhibitoren bei T1D zu erhalten.

**Interessenkonflikt** keine Interessenskonflikte

## Regionale Unterschiede und Trends in der Therapie von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes sowie Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes – eine Analyse der DPV und DIVE Daten 2012-2020

**Autoren** Lanzinger S<sup>1</sup>, Bramlage P<sup>2</sup>, Geist S<sup>3</sup>, Khodaverdi S<sup>4</sup>, Danne T<sup>5</sup>, Holl RW<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany; 2 Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin, Cloppenburg, Cloppenburg, Germany; 3 Praxis Dres. Düngfelder und Geist, Fachärzte für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kaiserslautern, Germany; 4 Klinikum Hanau, Zentrum für Kinderdiabetes (DDG), Hanau, Germany; 5 Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany

**DOI** 10.1055/s-0041-1727536

**Fragestellung** Anhand von Registerdaten können Veränderungen in der Diabetestherapie auf zeitlicher und regionaler Ebene abgebildet werden. Ziel dieser Auswertung war, den zeitlichen Verlauf innovativer Diabetestherapien von 2012-2020 bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes sowie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes darzustellen. Darüber hinaus untersuchten wir den aktuellen Stand regionaler Unterschiede in der Therapie auf Bundeslandebene in Deutschland.

**Methodik** Menschen mit Typ-2-Diabetes ≥ 18 Jahre oder Typ-1-Diabetes < 18 Jahre, die in den Registern DPV und DIVE dokumentiert sind wurden eingeschlossen (Behandlungsjahre 2012-2020). Der Anteil an neuen Antidiabetika (GLP-1 Analoga, DPP-4-, SGLT-2-Inhibitoren) bei Typ-2-Diabetes und die Verwendung von Insulinpumpen sowie kontinuierlichen Glukosemonitoring Systemen (CGMS) bei Typ-1-Diabetes wurden anhand von multivariablen logistischen Regressionsmodellen untersucht. Wiederholte Messungen bei der Trendauswertung wurden berücksichtigt („Variance Components“ Kovarianzstruktur).

**Ergebnisse** Bei 294.572 dokumentierten Typ-2-Diabetes-Patienten stieg der Anteil an neuen Antidiabetika von 34% im Jahr 2012 auf 69% 2020. Größte regionale Unterschiede zeigen sich aktuell (2019-2020) zwischen Thüringen (49% GLP-1, DPP-4, SGLT-2) und Mecklenburg-Vorpommern (79% GLP-1, DPP-4, SGLT-2). Bei 51.833 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes nahm die

Insulinpumpentherapie kontinuierlich zu (2012 37%, 2020 56%, 2019-2020: Baden-Württemberg 42%, Niedersachsen+Bremen 62%). Der Anteil an CGMS lag bis 2015 bei < 2%, ab 2016 konnte ein deutlicher Anstieg auf 68% (2020) beobachtet werden (2019-2020: Brandenburg+Berlin 42%, Schleswig-Holstein +Hamburg 77%).

**Schlussfolgerung** Die Ergebnisse aus den Registern DPV und DIVE zeigen eine deutliche Zunahme der Nutzung neuer Antidiabetika bei Typ-2-Diabetes sowie einen Anstieg an Insulinpumpentherapie oder CGMS bei Typ-1-Diabetes < 18 Jahren. Darüber hinaus wurden deutliche Unterschiede in der Diabetestherapie zwischen den Bundesländern in Deutschland beobachtet.

**Interessenkonflikt** keine Interessenskonflikte

## Dysfunktion des Screenings auf diabetische Retinopathie am Beispiel einer Kohorte von 265 gesetzlich versicherten Patienten einer großstädtischen Diabetes-Schwerpunktpraxis

**Autoren** Mertes B<sup>1</sup>, Gödde S<sup>1</sup>, Piorkowski M<sup>2</sup>, Bali HE<sup>1</sup>, Weber I<sup>1</sup>, Oikawa S<sup>1</sup>, Lehmler E<sup>1</sup>, Mertes LP<sup>1</sup>, Kramer G<sup>3</sup>, Kuniß N<sup>3</sup>, Müller UA<sup>4</sup>

**Institut** 1 Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Diabetes, Frankfurt a. M., Germany; 2 Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Angiologie, Frankfurt a. M., Germany; 3 Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Jena, Germany; 4 Zentrum für ambulante Medizin, Universitätsklinikum Jena, Endokrinologie und Diabetologie, Jena, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727537

**Hintergrund** Um Menschen mit Diabetes mellitus vor Sehverlust und Erblindung durch diabetische Retinopathie (DR) zu bewahren, ist eine regelmäßige Fundoskopie erforderlich. Trotz Patientenaufklärung und Weiterleitung wurde in einer Diabetes-Schwerpunktpraxis die ophthalmologische Befund-Rückmeldung bestimmt und als zu niedrig befunden. Ziel war, diese Beobachtung zu objektivieren.

**Methoden** Zwischen Mai und Oktober 2019 wurde eine Kohorte von 265 gesetzlich Versicherten mit Diabetes mellitus (95% Typ-2-Diabetes; Alter 62 ± 13,2 Jahre; Diabetesdauer 11,1 ± 8,5 Jahre, HbA1c 7,4 ± 1,0%) Leitliniengerecht an eine/n Ophthalmologen/in weitergeleitet (Überweisungsschein mit Auftrag „Fundoskopie bei Diabetes mellitus, Befund erbeten“, vollständig ausgefüllten Dokumentationsbogen „Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt“ sowie vorbereiteter Dokumentationsbogen „Augenfachärztliche Mitteilung“). Die Diabetes-Schwerpunktpraxis befindet sich im Zentrum einer Metropolregion, im Umkreis von 30 km sind 401 Vertrags-Ärzte für Augenheilkunde niedergelassen.

**Ergebnisse** Alle Patienten wurden nach 7,9 ± 2,5 Monaten zu ihrer augenärztlichen Untersuchung befragt. Bei 191 (75%) Patienten war eine Fundoskopie erfolgt. Der augenärztliche Befund ging von 119/191 (62%) dieser Patienten in der Diabetes-Schwerpunktpraxis ein (119/265 [46%] der Kohorte). Bei 10/119 (8%) der untersuchten Patienten wurde eine bereits bekannte, bei 6/119 (5%) eine neu aufgetretene DR diagnostiziert. Bei 158/191 (83%) dieser Patienten war die Überweisung von der Augenarztpraxis angenommen worden, 48/191 (19%) von ihnen leisteten trotzdem eine Zuzahlung von 63,4 ± 12,6 Euro.

**Diskussion** Das Screening auf DR einschließlich Befund-Rückmeldung erfolgte trotz Leitlinien-gerechter Weiterleitung bei weniger als der Hälfte der Kohorte. Dabei sind Prävalenz und Inzidenz der DR hoch. Trotz Überweisung im GKV-System leisteten viele Patienten eine Zuzahlung. Um diese Dysfunktion zu beenden, sollten gesetzlich Versicherte Zugang zur Non-Mydriatischen Fundus-fotographie erhalten. Dadurch könnte die Fundoskopie in der Diabetes-Schwerpunktpraxis erfolgen.

**Interessenkonflikt** Keine Interessenskonflikte vorhanden.

## Choosing an insulin injector by a structured, pharmaceutical-neutral curriculum and an informed shared decision-making process in 349 insulin-naive patients with diabetes mellitus

**Autoren** Mertes B<sup>1</sup>, Gödde S<sup>1</sup>, Kramer G<sup>2</sup>, Kloos C<sup>2</sup>, Piorkowski M<sup>3</sup>, Hendrowasito A<sup>1</sup>, Baseler P<sup>1</sup>, Bali HE<sup>1</sup>, Kuniß N<sup>2</sup>

**Institut** 1 Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Diabetes, Frankfurt a. M., Germany; 2 Department of Internal Medicine III, Jena University Hospital, Endocrinology and Metabolic Diseases, Jena, Germany; 3 Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Angiologie, Frankfurt a. M., Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727538

**Background** The national guideline for diabetes mellitus claims to involve patients in their decision-making on therapy. Unfortunately, no structured, pharmaceutical-neutral curriculum is available to guide patients in this shared decision-making (SDM) process regarding the insulin injector. The aim of the study was to evaluate which injector patients chose after SDM process and the reasons for their choice.

**Methods** We developed a curriculum for SDM process to choose an insulin injector for insulin-naive patients with diabetes mellitus, which took place immediately before the start of the initial treatment with insulin. It was conducted by a physician or diabetes educator with no conflicts of interest. All available human short-acting disposable insulin injectors (A, B and C) were handed out for try-out accompanied by individual counselling. The patients could independently select their injector and were asked immediately afterwards about the criteria for their selection. The process lasted 3 minutes approximately.

**Results** 349 consecutive patients (94% diabetes type 2; age 58.6 ± 13.4 years; HbA1c 10.4 ± 2.1%) were included. Injector A was selected by 10.0%, B by 61.9% and C by 28.1% of patients. Criteria for selection were design (41.8%), general impression (23.5%), dose window (7.7%), dose selection dial (7.4%), most practical (6.6%) and other (13%). Selection was not associated with age, diabetes type, diabetes duration, BMI, HbA1c, concomitant diseases, diabetes-related complications or the physician/diabetes educator.

**Discussion** Insulin-naive patients chose their own insulin injector within a newly developed structured SDM process to meet the national guideline for diabetes mellitus. Main selection criteria were design and practicability.

**Interessenkonflikt** Keine Interessenskonflikte vorhanden

## Bewertung der Genauigkeit von Blutzuckermesssystemen, die von Krankenkassen zur Verordnung empfohlen werden, in Anlehnung an DIN EN ISO 15197:2015

**Autoren** Pleus S, Baumstark A, Jendrike N, Mende J, Freckmann G  
**Institut** Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727539

**Fragestellung** Eine angemessene und sichere Blutzucker-Selbstkontrolle setzt ausreichend leistungsfähige Blutzuckermesssysteme voraus. Anhand von Krankenkassen-Infobriefen über die wirtschaftliche Verordnung von Blutzuckermesssystemen wurden 7 Blutzuckermesssysteme identifiziert, deren Systemgenauigkeit in Anlehnung an die internationale Norm DIN EN ISO 15197:2015 mit je einer Teststreifen-Charge überprüft wurde. Das Erfüllen der Norm-Anforderungen ist eine Voraussetzung für die Erlangung des CE-Zeichens bzw. das Inverkehrbringen in der EU.

**Methodik** Für jede Charge wurde die Einhaltung des Genauigkeitskriteriums A der ISO 15197 (≥95% der Ergebnisse innerhalb ± 15 mg/dl oder ± 15% der Ergebnisse der Vergleichsmethode für Blutzuckerkonzentrationen unter bzw. über 100 mg/dl) anhand von 100 Kapillarblutproben verschiedener Probanden untersucht. Als Vergleichsmethode wurde eine Glukose-Oxidase-(GOD-) Methode (YSI 2300 STAT Plus; YSI Incorporated, USA) eingesetzt, da die



Referenzmethode aller Hersteller GOD-basiert war. Ausschlusskriterien wie erhöhter/erniedrigter Hämatokrit oder Medikamenteneinnahme wurden gemäß Herstellerinformationen der Messsysteme berücksichtigt.

**Ergebnisse** Von den 7 untersuchten Blutzuckermesssystemen zeigten 4 Systeme mit der getesteten Charge  $\geq 95\%$  der jeweils 200 Messergebnisse innerhalb von  $\pm 15$  mg/dl oder  $\pm 15\%$  der Vergleichsmethodenergebnisse (95%, 95%, 96% bzw. 100%). Bei den anderen 3 Systemen lagen 66%, 87% bzw. 89% der Messergebnisse innerhalb dieser Grenzen.

**Schlussfolgerungen** Das Systemgenauigkeitskriterium A der ISO 15197 wurde in dieser Evaluierung von 4 von 7 Blutzuckermesssysteme mit der getesteten Charge erfüllt. Demnach erfüllten ca. 40% der Blutzuckermesssysteme, deren Verschreibung aufgrund von Rabattverträgen der Krankenkassen vorgesehen ist, die Anforderungen der DIN EN ISO 15197:2015 mit der getesteten Charge nicht. Die unabhängige Untersuchung der Systemgenauigkeit von Blutzuckermesssystemen könnte wesentlich dazu beitragen, dass die Krankenkassen die Qualität von Blutzuckermesssystemen zuverlässig beurteilen können.

**Interessenkonflikt** Die Studie wurde vom Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm (IfDT) finanziert. Stefan Pleus ist Angestellter beim IfDT.

## Sozialräumliche Einflüsse auf den Zugang zu Diabetestechnologie in Deutschland von 2016 bis 2019: eine DPV-Analyse

**Autoren** Auzanneau M<sup>1</sup>, Rosenbauer J<sup>2</sup>, Maier W<sup>3</sup>, von Sengbusch S<sup>4</sup>, Hamann J<sup>5</sup>, Kapellen T<sup>6</sup>, Freckmann G<sup>7</sup>, Schmidt S<sup>8</sup>, Lilienthal E<sup>9</sup>, Holl RW<sup>1</sup>

**Institut** 1 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Germany; 2 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät/Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Germany; 3 Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen (IGM), Neuherberg, Germany; 4 UKSH Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Lübeck, Germany; 5 Kinderkrankenhaus St. Marien gGmbH, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Landshut, Germany; 6 Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Germany; 7 Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Institut für Diabetes-Technologie, Ulm, Germany; 8 Kliniken Dritter Orden gGmbH, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Pädiatrische Nephrologie, München, Germany; 9 Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital, Bochum, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727540

**Fragestellung** Immer mehr Patienten mit Typ-1-Diabetes verwenden in Deutschland Insulinpumpen oder Systeme zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM). Allerdings wurden sozialräumliche Disparitäten beschrieben. Wir analysierten die Entwicklung der Nutzung von Insulinpumpen und CGM auf Bundeslandebene, sowie die Entwicklung des Zusammenhangs mit regionaler Deprivation.

**Methodik** Eingeschlossen wurden 37.798 zwischen 2016 und 2019 im DPV-Register dokumentierte Patienten mit Typ-1-Diabetes < 26 Jahren. Die Verteilung der Nutzungshäufigkeit von Insulinpumpen und CGM auf Bundeslandebene wurde anhand logistischer Regressionsmodelle, adjustiert für Geschlecht, Altersgruppe, Diabetesdauer, Migrationshintergrund, für 2016 und 2019 ermittelt. Der Zusammenhang über die Zeit mit regionaler Deprivation (German Index of Multiple Deprivation 2010 auf Kreisebene, Quintile) wurde anhand adjustierter logistischer Regressionsmodelle untersucht.

**Ergebnisse** Wie 2016 war die Verwendung von Insulinpumpen 2019 besonders hoch in Niedersachsen (67,8%) sowie Brandenburg (65,7%) und niedrig in Bayern (51,7%) sowie Baden-Württemberg (47,1%). Der Zusammenhang von

Pumpennutzung mit regionaler Deprivation folgte jedes Jahr einem ähnlichen komplexen Muster, war aber nicht signifikant. Die regionale Verteilung der CGM-Nutzung änderte sich in diesem Zeitraum dagegen deutlich, mit der niedrigsten Zunahme in Berlin (13,9%-46,8%) und der stärksten in Hamburg (7,8%-85,6%) sowie in Sachsen-Anhalt (17,0%-85,9%) und Sachsen (11,7%-80,6%). Bis 2018 wurde CGM mit steigender regionaler Deprivation signifikant weniger verwendet ( $p < 0,001$ ). In 2019 wurde dieser Zusammenhang nicht mehr beobachtet.

**Schlussfolgerung** Im Gegensatz zur Nutzung von Insulinpumpen hat sich die Nutzung von CGM auf Bundeslandebene zwischen 2016 und 2019 signifikant verändert. Der Zusammenhang von CGM-Nutzung mit regionaler Deprivation nahm im Laufe der Jahre ab und bestand 2019 nicht mehr.

Partnerprojekt Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

**Interessenkonflikt** Keine Interessenkonflikte

## Deterioration of type 2 diabetes mellitus and associated risk factors – a retrospective cohort study based on German claims data, 2008-2019 (WINDSOR-study)

**Autoren** Witte J<sup>1</sup>, Batram M<sup>2</sup>, Müller-Wieland D<sup>3</sup>, Seitz L<sup>4</sup>, Mathey E<sup>4</sup>, Gollan R<sup>5</sup>, Greiner W<sup>6</sup>

**Institut** 1 Universität Bielefeld, Gesundheitsökonomie, Bielefeld, Germany; 2 Bielefeld University, Department for Economics, Bielefeld, Germany; 3 University Hospital RWTH Aachen, Department of Medicine I, Aachen, Germany; 4 Novo Nordisk Pharma GmbH, Market Access and Public Affairs, Mainz, Germany; 5 Novo Nordisk Pharma GmbH, Clinical, Medical & Regulatory, Mainz, Germany; 6 Bielefeld University, Department for Health Economics and Health Care Management, Bielefeld, Germany  
DOI 10.1055/s-0041-1727541

**Introduction** This study investigates the prevalence and incidence of Type 2 diabetes (T2DM) deterioration and examines factors that influence the risk of disease progression.

**Methods** Analyses were based on a claims database, representing 13% of the German statutory health insurance population (BARMER). We consider a time horizon of twelve years (2008-2019). Analyses are performed separately for prevalent and incident patients. Patients aged  $\geq 18$  years are included based on either a broad (only diagnosis-based) or narrow (based on diagnosis and T2DM-related drug therapy) definition. Deterioration is defined as a treatment intensification or T2DM related complications. For the prevalence cohort, the yearly prevalence of deterioration stratified by age and sex were computed. In the incidence cohort deterioration is quantified quarterly and analyzed jointly across all years under study. With an offset for each patient's follow-up time, a negative binomial model is used to compute the rate-ratio of deterioration.

**Results** Up to 505 thousand patients are included in the prevalence cohort and up to 44 thousand patients in the incidence cohort. The overall annual rate of deterioration-events per newly diagnosed patient is 0.15/year which on average results in one deterioration event every 6.6 years. In the incidence cohort, a large share of patients does not experience any deterioration (42.4%) within the observational period.

**Conclusion** No methodological standards are available for estimating the epidemiology of disease progression in patients with T2DM. The WINDSOR study contributes to the development of data-based approaches to defining patient cohorts, considering disease progression and deterioration.

**Interessenkonflikt** DMW reports personal fees from the Novo Nordisk Pharma GmbH for advisory board during the conduct of the study. JW, MB and WG declare no financial and non-financial relationships and activities and no conflicts of interest. EM, LS and RG are employees of the Novo Nordisk Pharma GmbH and do own shares.

## 13. Andere Themen

### Glucoseverbrauch von Nebennierenrindenzellen unter verschiedenen Bedingungen in vitro

**Autoren** [Lembke M](#), [Müller K](#), [Almansor S](#), [Willenberg HS](#)

**Institut** [Universitätsmedizin Rostock, Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Rostock, Germany](#)

**DOI** [10.1055/s-0041-1727542](#)

**Fragestellung** Über den Verbrauch von Glucose in Zellkulturmodellen existieren mehr hypothetische oder empirisch abgeleitete als datenbasierte Erkenntnisse. Ziel unserer Arbeiten ist es, die Glucosekonzentration von im Medium kultivierter Zellen in Abhängigkeit von der Zeit unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen.

**Methodik** Eine definierte Anzahl an NCI-H295R-Zellen wurde in einer 24-Well-Zellkulturplatte mit jeweils 2,5 ml DMEM/F12-Medium ausgesät. Die Glucosekonzentration wurde kontinuierlich durch einen auf der Zellkulturplatte angebrachten Dexcom-G6-Sensor für 10 Tage gemessen. Die Inkubation der Zellen fand bei 37°C und 5 % CO<sub>2</sub> statt. Es erfolgten Medienwechsel bei 72 Std., 144 Std. und 192 Std. sowie zum Versuchsende eine Zellzahlbestimmung. Neben dem Grundversuch wurden auch Versuche durchgeführt, die jeweils Zusätze von Dexamethason, Forskolin und Kaliumchlorid im Medium enthielten.

**Ergebnisse** Über die Zeit betrachtet nahm die Glucosekonzentration kontinuierlich ab, wobei diese Abnahme bis zu jedem neuen Mediumwechsel stärker ausfiel. Die Glucosekonzentration verzeichnete ihre stärkste Abnahme im Grundversuch ohne Zusatz und ihre geringste Abnahme im Versuch mit Dexamethason bzw. nach dem 3. Mediumwechsel im Versuch mit Kaliumchlorid. Die Zellzahl nahm am stärksten im Grundversuch und am wenigsten beim Kaliumchloridversuch zu.

**Schlussfolgerungen** Mit einem Anstieg der Zellzahl war eine stärkere Abnahme der Glucose zu konstatieren. Die stärkste Glucoseabnahme wurde beim Grundversuch festgestellt, wo sich die Zellzahl auch am meisten vervielfachte. Beim Kaliumchloridversuch hingegen wurde die zweitniedrigste bzw. nach dem 3. Mediumwechsel die niedrigste Glucoseabnahme verzeichnet, was mit der geringsten Endzellzahl korreliert. Der Glucoseverbrauch war somit abhängig von den Zellen an sich, der steigenden Zellzahl, aber auch von den unterschiedlichen Mediumzusätzen.

**Interessenkonflikt** Es gibt keine.

### Genetic variation in a patient with a rare syndrome of severe insulin resistance

**Autoren** [Nikolic A](#)

**Institut** [Deutsches Diabetes-Zentrum \(DDZ\), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf, Germany](#)

**DOI** [10.1055/s-0041-1727543](#)

**Introduction** Diabetes mellitus is a multifactorial, polygenic disease and genetic factors influence on onset, progression and comorbidities. Exome analyses in patients with extreme phenotypes with severe insulin resistance is a promising tool to identify genetic variation that may relate to metabolic alterations. This project aimed to determine i) putative causative variants, and ii) patterns of common variants in a patient with a rare syndrome of severe insulin resistance.

**Methods** Exome sequencing data were generated using Nextera hybridization capture based exome enrichment sequenced on a NextSeq550 platform. Raw data were analysed and mapped against hg19 human genome release using the GATK pipeline. Data analyses were performed using Ingenuity® Variant Analysis™ software.

**Results** The female patient showed a complex phenotype with acrogeria, scleroderma and adiposity (BMI 25.6) concentrated to abdomen and neck. Cushing syndrome was excluded. Inner organs, thyroid gland, rheumatism

status or reproductive hormone were normal. Consistent with acrogeria syndromes, the patient showed pathological glucose-tolerance and persistent increasing insulin secretion (500 U/l) in oGTT at 2 h. HbA1c (4.3 %) was in normal range, but HOMA IR (3.2  $\mu$ U/mmol/l/2) indicated insulin resistance. Exome sequencing revealed no unique gene variant but indicated the accumulation of common and rare variants in metabolic relevant pathways in combination with some deleterious variants in metabolically related genes.

**Conclusion** Not genetic variation of a single gene, but the accumulation of genetic variations in distinct pathways/networks, that may in sum account for the severe insulin resistance syndrome is pivotal to understanding the individual pathophysiology in insulin resistance syndromes.

**Interessenkonflikt** No conflict of interest

**Literatur** [Nikolic A](#)1,2, [Fahlbusch P](#)1,2, [Jacob S](#)1,2, [Al-Hasani H](#)1,2, [Müller-Wieland D](#)3, [Kotzka J](#)1,2, [Knebel B](#)1,2

[1] Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Heinrich-Heine Universität, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Düsseldorf, Deutschland

[2] Deutsches Zentrum für Diabetes Forschung (DZD), München-Neuherberg, Deutschland

[3] Clinical Research Center, Abteilung für Innere Medizin I, Universitätsklinik Aachen, Deutschland

### Differential effects of protein intake versus intake of a defined oligopeptide on FGF-21 in obese human subjects in vivo

**Autoren** [Geisler C](#)<sup>1</sup>, [Pohlschneider D](#)<sup>1</sup>, [Schlicht K](#)<sup>1</sup>, [Hartmann K](#)<sup>1</sup>, [Köpke J](#)<sup>1</sup>, [Tiede A](#)<sup>1</sup>, [Settgast U](#)<sup>1</sup>, [Türk K](#)<sup>1</sup>, [Knappe C](#)<sup>1</sup>, [Schulte DM](#)<sup>1</sup>, [Altmann K](#)<sup>2</sup>, [Clawin-Rädecker I](#)<sup>2</sup>, [Lorenzen PC](#)<sup>2</sup>, [Schreib S](#)

**Institut** [1 University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Division of Endocrinology, Diabetes and Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine 1, Kiel, Germany; 2 Max Rubner-Institute, Federal Research Institute of Nutrition and Food, Department of Safety and Quality of Milk and Fish Products, Kiel, Germany; 3 University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel and Kiel University, Department of Internal Medicine 1 and Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel, Germany; 4 Kiel University, Department of Food Technology, Kiel, Germany](#)

**DOI** [10.1055/s-0041-1727561](#)

**Introduction** Protein intake is one driver of circulating FGF-21 levels. The study aimed to gain deeper insight into the regulation of FGF-21 by protein intake in obese human subjects.

**Subjects and Methods** FGF-21 serum concentrations were measured in 246 obese subjects +/- type 2 diabetes mellitus (T2DM) and related to the nutritional protein intake. Additionally, the effect of a novel oligopeptide ( $\beta$ -casein hydrolysate) on FGF-21 was examined in vitro in liver cells and in vivo in a human intervention study including 40 obese subjects in a cross-over design.

**Results** In the cohort analysis, FGF-21 serum concentrations were significant lower with higher protein intake in obese subjects without T2DM but not in obese subjects with T2DM. No association was found for the dietary amount of methionine. While global protein intake in obesity was inversely associated with FGF-21, incubation of HepG2 cells with a  $\beta$ -casein oligopeptide increased FGF-21 expression in vitro. This stimulatory effect was also present in vivo, since in the clinical intervention study treatment of obese subjects with the  $\beta$ -casein oligonucleotide for 8 weeks significantly increased FGF-21 serum levels from  $t_0=23.86$  pg/ml to  $t_8=30.54$  pg/ml ( $p=0.000$ ), while no increase was found for placebo.

**Main conclusions** While the total nutritional protein intake is inversely associated with FGF-21 serum levels, a purified and defined oligopeptide is able to induce FGF-21 serum levels in humans. These findings suggest a differential role of various components of protein metabolism on FGF-21, rather than this factor being solely a sensor of total nutritional protein intake.

**Interessenkonflikt** Kein Interessenkonflikt.

## Improved glycaemic variability during a running competition compared to resting condition in people with type 1 diabetes - a case control study

**Autoren** Müller A<sup>1</sup>, Eckstein ML<sup>2</sup>, Ziko H<sup>1</sup>, Treiber G<sup>1</sup>, Mader J<sup>1</sup>, Kojzar H<sup>1</sup>, Maria A, Obermayer A<sup>1</sup>, Pferschy P<sup>1</sup>, Sourij C<sup>1</sup>, Tripolt N<sup>1</sup>, Moser O<sup>2</sup>, Sourij H<sup>1</sup>

**Institut** 1 Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Graz, Austria; 2 Universität Bayreuth, Exercise Physiology and Metabolism, Bayreuth, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727562

**Background** Increased glycemic variability (GlyV) was shown to be associated with harmful effects on disease specific outcomes in type-1-diabetes (T1D). Exercise might be able to mitigate GlyV due to an increased physiological glucose uptake. We aimed to examine effects of a running competition on GlyV in people with T1D compared to healthy controls.

**Material and Methods** 24 people participated in this study (12 T1D (2 females)/12 healthy (6 females), age: 39 ± 9 years, BMI: 24.0 ± 3.1 kg/m<sup>2</sup>, duration competition: 94 ± 45 min). Continuous glucose monitoring system was used to assess GlyV for the 1-day pre-, during and 1-day post-competition period. Two-way ANOVA was used for group comparison (T1D vs. healthy), repeated measures one-way ANOVA was used for analysis within the respective group in GlyV (p < 0.05).

**Results** GlyV was significantly higher in people with T1D compared to healthy individuals for the pre-, during and post-competition period (p < 0.001). Within the group of T1D, GlyV was significantly different for the three periods (p < 0.001) and concurrently lowest during competition vs. pre- and post-competition period (pre: 31.2 ± 8.5%, during: 18.5 ± 10.3%, post: 34.2 ± 10.5%; p < 0.01). Also in healthy individuals, GlyV was significantly different for the three periods (p < 0.001) and was found to be lowest during competition vs. pre- and post-competition period (pre: 15.4 ± 5.4%, during: 7.0 ± 3.3%, post: 16.6 ± 3.6%, p < 0.01).

**Conclusion** This study showed that GlyV was improved in both groups during a running competition. Larger studies with repeated exercise bouts are needed for assessing the chronic effects on GlyV.

**Interessenkonflikt** kein Interessenkonflikt

## FGF21, not GCN2, contributes to cortical bone remodeling due to protein and methionine restriction

**Autoren** McNulty M<sup>1</sup>, Castaño-Martínez T<sup>2</sup>, Morrison C<sup>3</sup>, Schürmann A<sup>2</sup>, Laeger T<sup>4</sup>

**Institut** 1 Indiana University School of Medicine, Department of Anatomy, Cell Biology, & Physiology, Indianapolis, United States; 2 German Institute of Human Nutrition, Department of Experimental Diabetology, Nuthetal, Germany; 3 Pennington Biomedical Research Center, Neurosignaling, Baton Rouge, United States; 4 University of Potsdam, Physiology and Pathophysiology of Nutrition, Nuthetal, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727563

**Background** Restriction of dietary protein/methionine is developing as an alternative approach to treat obesity and glucose intolerance due to increased levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21). The study aimed to evaluate these dietary restrictions on bone microarchitecture in lean and obese mice, and to clarify whether FGF21 and general control nonderepressible 2 (GCN2) kinase influence the effect of dietary protein restriction on bone.

**Methods** Adult wild-type (WT), Fgf21-KO, and Gcn2-KO mice were fed a normal-protein (18kcal%; CON) or low-protein (4kcal%; LP) diet for 2 (not Gcn2-KO) or 27 weeks. New Zealand obese (NZO) mice were fed high-fat diets (protein, 16kcal%) providing methionine at control (0.86%) or low levels (0.17%) for 9 weeks. Long bones from the hind limbs were collected and analyzed by micro-computed tomography in view of changes in trabecular and cortical architecture.

**Results** In WT mice, LP feeding increased circulating FGF21 levels and cortical bone porosity, and reduced cortical thickness, area, and polar moment of inertia significantly in comparison to the CON diet in the long-term. In Fgf21-KO mice, but not in Gcn2-KO mice with elevated plasma FGF21 levels on the LP diet, all these effects were absent. Bone morphology changes did not occur after a 2-weeks dietary protein restriction. In NZO mice, methionine restriction led to a higher bone fragility under high-fat diet conditions when FGF21 was increased in the circulation.

**Conclusion** The reduction in bone microarchitecture following long-term dietary protein/methionine restriction appears to be mediated by FGF21 in the cortical bone.

**Interessenkonflikt** keine

## Dose-Effect of a 6-week treatment with PEP2DIA on sucrose tolerance in Goto-Kakizaki (GK) rats

**Autoren** Boulrier A<sup>1</sup>, Augier J<sup>1</sup>, Romelard A<sup>1</sup>, Kergoat M<sup>2</sup>, Nijman A<sup>2</sup>

**Institut** 1 Ingredia Nutritional, R&D, Arras, France; 2 Metabrainresearch, R&D, Maisons-Alfort, France

DOI 10.1055/s-0041-1727564

This abstract has been withdrawn, with the following statement by the authors:

The publication strategy of Ingredia has evolved and we prefer not to publish animal studies.

## Determinants of adherence to a high-protein and high-unsaturated fatty acids dietary intervention: 1-year results of the NutriAct randomized controlled multi-center trial

**Autoren** Pletsch-Borba L<sup>1</sup>, Wernicke C<sup>1</sup>, Apostoloupolou K<sup>1</sup>, Spira D<sup>1</sup>, Pohrt A<sup>2</sup>, Hornemann S<sup>3</sup>, Gerbracht C<sup>3</sup>, Pfeiffer AFH<sup>1</sup>, Spranger J<sup>1</sup>, Mai K<sup>1</sup>

**Institut** 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Endokrinologie und Stoffwechsel, Berlin, Germany; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health, Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Berlin, Germany; 3 German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Human Study Center, Berlin, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1727565

**Background** NutriAct is a 36-month randomized controlled multi-center trial designed to assess the effects of a high-protein and high-unsaturated fatty

acids (UFA) food pattern on healthy aging. We aimed to determine assess determinants of a successful modulation of dietary pattern after 12 months. Methods: 502 participants were randomized into control group including dietary recommendations of the German Nutrition Society or to intervention group, where a food pattern based on high intake of predominantly plant proteins, UFA and fiber (NutriAct pattern) was implemented. Food intake was assessed by 3-day food records at months 0, 3, 6 and 12. Weight loss was not aimed. Results: Participants with complete food records at baseline were included (242 intervention, 246 control (median age 66y, 37% males)). At baseline, BMI was related to higher protein and saturated fatty acids and lower fiber intake. The intervention resulted in higher intake of protein, mono- and polyunsaturated fatty acids (MUFA, PUFA) and fiber, and lower carbohydrate and saturated fatty acid consumption ( $p < 0.001$ ). While individuals already at baseline closer to the NutriAct pattern also achieved a diet closer to the proposed pattern at month 12, the strongest changes of dietary behavior were seen in those with dietary patterns further away from the proposed pattern at baseline. Attendance to nutritional sessions was crucial to change PUFA, MUFA, fiber and carbohydrate intake. Conclusions: A successfully modification of dietary pattern was achieved by the intervention within 12 months. Baseline diet and attendance to nutritional sessions were substantial determinants predicting these changes.

**Interessenkonflikt** keine.



## Namenverzeichnis / Authors' Index

### A

Aberle J S49  
 Adamczewski H S35  
 Adolfsson P S57  
 Adolph K S70  
 Aga-Barfknecht H S25  
 Aigner U S2, S13  
 Akhyari P S50  
 Albrecht M S52  
 Alexandre K S8  
 Alexandrou A S66  
 Al-Hasani H S22, S24, S42, S44  
 Allison D S5  
 Almansor S S20, S78  
 Alshafei M S27  
 Altenhofen D S24  
 Altmann K S78  
 Altmeier M S2  
 Alvarez Ramos L S46  
 Ament C S36, S37, S58  
 Anderson D S43  
 Anderson J S3  
 Anker SD. S47  
 Anker SD S47, S50  
 Apostoloupoulou K S79  
 Arends D S29, S30, S31  
 Arndt S S17, S18  
 Aroda V S7, S8  
 Aroda VR S17  
 Aronson R S12  
 Artime E S47  
 Aso LM S53  
 Augier J S79  
 Augustin M S41  
 Auzanneau M S39, S77  
 Aziz F S64

### B

Bächle C S39  
 Bachmann S S65  
 Baeumlner J S3  
 Baghnavi F S26  
 Bahmer T S66  
 Bailey TS S9  
 Bakris GL S48  
 Bali HE S76  
 Bals-Pratsch M S36  
 Baltrusch S S20  
 Bärenz F S31  
 Baseler P S76  
 Bassy M S55  
 Batram M S77  
 Battelino T S67  
 Bauer I S33  
 Bauer R S4  
 Baumstark A S4, S73, S76  
 Beckmann A S66  
 Beckmann J S66  
 Behr A S19, S65, S72  
 Beil A S4  
 Benyaminov D S10  
 Berard Lori S7  
 Bergenstal RM S17  
 Berger B S70  
 Berndt-Zipfel C S19, S65, S72  
 Best F S36  
 Bethel A S13  
 Bhosekar V S9  
 Biester S S70  
 Biester T S17, S61, S62, S69, S70  
 Billings LK S17  
 Binsch C S24  
 Birgel M S49

Birkeland KI S43  
 Birkenfeld AL S5, S7, S23, S32, S33  
 Bischler T S32  
 Blicher TM S5  
 Blonde L S7  
 Blümel S S21  
 Bodegard J S43  
 Bódis K S42  
 Boeken U S50  
 Boelle E S8  
 Boettcher C S14  
 Bolli GB S6, S8  
 Bollow E S70  
 Bönhof GJ S52  
 Bonora E S13  
 Borrell M S15  
 Bosnyak Z S5, S6, S8  
 Böswald M S53, S71, S72  
 Bosy-Westphal A S66  
 Botros FT S3  
 Böttcher I S68  
 Boulier A S79  
 Boye K S2, S13  
 Brachs M S31  
 Brachs S S31  
 Bradtke N S16  
 Braig C S16  
 Bramlage P S75  
 Brandes J S30  
 Brandner L S64  
 Brette S S5, S6  
 Breuer M S33  
 Britsemmer JH S26  
 Brix F S30  
 Brockmann G S29, S30, S31  
 Brockmann G S29, S30, S31  
 Brodesser S S40  
 Brueckmann M S50  
 Bruhwylter J S8  
 Brüning D S20, S24  
 Brunner T S18, S19  
 Bruns T S32  
 Buchal G S62, S69  
 Buck S S4  
 Bue-Valleskey J S12  
 Burkart V S42, S52  
 Busch RS S9  
 Buse J S4  
 Bütetfisch C S24  
 Butler J S14, S50  
 Buzzetti R S5

### C

Caro J S15  
 Castaño-Martinez T S79  
 Castillo K S39  
 Castro JP S21  
 Castro R S5, S6  
 Catzeddu S S26  
 Chadt A S22, S24  
 Chang A S63, S64  
 Chang AM S12  
 Charbonnel B S8  
 Cheng A S8  
 Cherney DZI S48  
 Child CJ S42, S46  
 Chlup R S10  
 Cho JJ S12  
 Christiansen ASL S17  
 Chua GN S47  
 Chudoba C S21  
 Claessen H S41  
 Clauter M S54

Clawin-Rädecker I S78  
 Conget I S15  
 Cornel B S60  
 Costea TC S45, S53  
 Coutant DE S12  
 Cox D S13

### D

Dambeck U S11, S44  
 Damen M S24  
 Danne T S6, S12, S15, S55, S61, S63, S67, S70, S75  
 Dannecker C S23  
 Davies M S5  
 DC Fischer S20  
 De La Torre C S52  
 De Luca V S27  
 de Sousa G S70  
 Deenadayalan S S5  
 Dehn-Hindenberga A S34  
 Deiss D S62, S69  
 Del Prato S S7  
 Delgado E S15  
 Delpero M S29, S30  
 Demetrowitsch T S30, S32  
 Demissie M S67  
 Desalvo DJ S64  
 Dettmer R S20  
 Deutsch A S10  
 Dierks M-L S34  
 Dietlein M S41  
 Dietzel A S19  
 Dille M S44  
 Dischinger U S32, S33  
 Dolensek J S25  
 Domning E S72  
 Donatsky AM S17  
 Dore R S26  
 Dorenkamp M S27  
 Dost A S14, S69  
 Dreidax F S11  
 Dresen S S29  
 Drozd I S70  
 Düfer M S27  
 Dugic A S16  
 Dürrbeck S S14, S69

### E

Eberle C S36, S37, S39, S58, S59  
 Eckert A S53, S71  
 Eckstein M S64  
 Eckstein ML S34, S79  
 Edelman S S5  
 Eder S S41  
 Edwards SS S12  
 Eggers B S45  
 Ehrmann D S54, S55, S56, S57, S59, S60, S61  
 Eickelschulte S S22  
 Elvert R S31  
 Enderle J S51  
 Ensenaer R S35  
 Epping J S46  
 Eriksson J S4  
 Eriksson JW S43  
 Etter T S17

### F

Fahlbusch P S44  
 Fasching P S75  
 Fassnacht M S32, S33  
 Federici MO S2, S13  
 Fehm T S35  
 Festa A S61

Filippatos GS S50  
 Fillips K S11  
 Fitchett D S14, S47  
 Fleming T S46  
 Flore T S21  
 Forlenza G S64  
 Forst T S8  
 Franco D S67  
 Frank T S72  
 Franke A S30, S66  
 Franssen M S72  
 Freckmann G S4, S59, S62, S69, S73, S74, S76, S77  
 Freemantle N S9  
 Freiberg A S29  
 Freiberg C S62, S69  
 Frias J S7, S13  
 Frias JP S10  
 Friedel H S41  
 Fritsche A S23, S32, S33, S39  
 Fritsche L S23, S33  
 Fromm C S28  
 Früh E S24  
 Früh EH S20  
 Fürst-Burger A S69

## G

Gagliardino JJ S5  
 Galuschka L S55  
 Garal-Pantaler E S43  
 Garcia-Pérez LE S2, S13  
 Garvalov BK S52  
 Gaus B S21  
 Gawron J S67  
 Geier A S33  
 Geißler C S26, S40, S66, S78  
 Geißler K S18  
 Geist S S75  
 Gentilella R S2  
 George JT S14, S47  
 Geraldés R S72  
 Gerbracht C S11, S79  
 Gerdes C S44  
 Gerety G S42  
 Gerhardt B S31  
 Geyer K S38  
 Geyer S S46  
 Ghaly W S66  
 Gimenez M S15, S46  
 Giorgino F S2, S13  
 Gödde S S76  
 Godfrey R S27  
 Goergens S S11, S12  
 Gohlke B S14  
 Goldenberg R S17  
 Goldstein T S10  
 Gollan R S77  
 Gölz S S64  
 Gondolf T S10  
 Görigk S S24  
 Gottmann P S25  
 Goyeau H S6, S67  
 Gräfe V S35  
 Grammes J S54  
 Greiner GG S35  
 Greiner W S77  
 Gresch A S27  
 Grohmann C S49  
 Gröne C S49  
 Groos S S49, S73  
 Groten T S37  
 Gruber B S30  
 Grupe K S35, S38  
 Guerci B S2, S13  
 Guerra S S60

Günster C S41  
 Guntermann C S55  
 Günther J S38  
 Gupta RA S9  
 Gurgul-Convey E S20  
 Gutknecht D S36  
 Gutwin D S44

## H

Haack M S34  
 Haak T S17, S54, S55, S56, S57, S61, S74  
 Hadjiyianni I S63  
 Hägele FA S66  
 Hagen B S49, S73  
 Hagen S S66  
 Haider A S16, S67  
 Haider KS S16, S67  
 Hake K S71  
 Hallahan N S25  
 Haluzik M S4, S8  
 Hamacher A S25  
 Hamann J S77  
 Hanke A S11  
 Hankir M S32, S33  
 Hansen O S10  
 Hantel S S47  
 Hardy T S12  
 Häring H-U S23  
 Hartmann K S30, S32, S40, S66, S78  
 Hartvig NV S57  
 Hartwig S S22, S44  
 Hasinger J S32  
 Hauffe R S21  
 Haug C S4, S73, S74  
 Hauner H S38  
 Hauser M S4, S5  
 Hayn C S68  
 He X S12  
 Heckel T S32  
 Heerspink HJL S48  
 Heidtmann B S61  
 Heinemann L S59, S60, S61, S62, S69  
 Heitmann E S2, S13  
 Hellman J S57  
 Hellwig M S28  
 Hendrowasito A S76  
 Heni M S23, S32, S33  
 Henle T S28  
 Henneke L S32  
 Henry R S7  
 Herder C S40, S52  
 Herebian D S24, S25  
 Hermanns N S54, S55, S56, S57, S59, S60, S61, S74  
 Herwig R S24  
 Herzog G S33  
 Hesse D S29, S30, S31  
 Hettler S S52  
 Hidding A S71  
 Hiller J S45, S53  
 Hirsch IB S63, S64  
 Hoff S S4  
 Hoffmann F S41  
 Hoffmann J S38  
 Hoffmann P S64  
 Hoffmann T S25  
 Hofmann T S65  
 Holder M S62, S69  
 Holl RW S2, S17, S39, S65, S70, S71, S75, S77  
 Hollmann T S35  
 Hollstein T S66  
 Holst I S9  
 Honsek C S11  
 Horn P S50  
 Hornemman S S79

Hosoi T S21  
 Huang Y S7  
 Hummel J S23  
 Hummel M S2, S36  
 Huyett L S63  
 Huyett LM S63, S64  
 Hwang JH S42

## I

Icks A S39, S41  
 Ihle P S35  
 Ikegami H S6  
 Inzucchi SE S14, S47, S48  
 Issei K S43

## J

Jacob S S44  
 Jähnert M S21, S25  
 Jamal W S47, S50  
 James-Todd T S36  
 Jandeleit-Dahm K S41  
 Jantscher A S34  
 Jantz J S63, S64  
 Jelenik T S50  
 Jendrike N S4, S73, S76  
 Jenetzky E S70  
 Jensen-Kroll J S30  
 Ji C S7  
 Johansen OE S47  
 Johnson J S12  
 Jonas W S25  
 Jones L S62  
 Jörns A S20  
 Joschko V S22  
 Joshi A S66  
 Jost N S60  
 Jung H S2  
 Jung R S60, S75  
 Jüngling U S35  
 Junker R S66  
 Jurišić-Eržen D S5

## K

Kaas A S57  
 Kabiri M S31  
 Kabisch S S11, S44  
 Kadowaki T S43  
 Kalscheuer H S75  
 Kalthéuner M S35  
 Kamann S S4  
 Kamrath C S71  
 Kanehl P S62  
 Kannt A S31  
 Kao K S64  
 Kapellen T S65, S70, S77  
 Karges W S2, S39  
 Karusheva Y S42  
 Kaspers S S47  
 Kastl F S52  
 Kawamura T S67  
 Kelm M S50  
 Kender Z S46  
 Kergoat M S79  
 Kerner W S45  
 Kerres T S35  
 Kesavadev J S6  
 Kettnaker F S70  
 Keuthage W S15, S63  
 Khodaverdi S S75  
 Kienhöfer J S9  
 Kilian R S39  
 Kipper S S15  
 Kirchner H S26  
 Kirst-Faller K S72  
 Kleinridders A S21

Klemen MS S25  
Klinkert C S69  
Klöcker N S25  
Klonoff DC S17  
Kloos C S14, S18, S19, S44, S49, S69, S76  
Klüppelholz B S35  
Klusmeier B S70  
Knappe C S30, S40, S66, S78  
Knebel B S24, S42, S44  
Knudsen NN S57  
Koch A S25  
Koch M S41  
Koch S S27  
Koitka-Webe A S48  
Kojzar H S79  
Kokkinos A S66  
Kopf S S46  
Köpke J S78  
Kopp F S75  
Kordonouri O S17, S55, S68, S70  
Köster K-A S29  
Kostow S S61  
Köth D S60  
Kothmann J S16  
Kotzka J S44  
Kotzka Jörg S42  
Kousholt A S5  
Kramer A S28  
Kramer G S14, S69, S76  
Kraus BJ S48  
Krause F S31  
Krause L S66, S71  
Kress S S2, S75  
Kretz N S52  
Kretzschmar Y S15  
Kröger J S64  
Kromer R S49  
Kryk M S16  
Kubiak T S54  
Kühn R S31  
Kullmann S S32  
Kulzer B S54, S55, S56, S57, S59, S60, S61  
Kuniß N S76  
Kuniss N S14, S69  
Kupriyanova Y S42  
Kuß O S35  
Kvitkina T S41

## L

LaBell ES S12  
Lackner H S34  
Laeger T S79  
Laimer M S36  
Lakshmanan MC S3  
Landry J S11  
Lange K S34, S46, S55, S59, S62, S68, S69, S70  
Lange U S35  
Lange V S31  
Lanzinger S S2, S14, S39, S65, S75  
Lappe V S35  
Lassner D S50  
Lauand F S5, S6, S8, S63  
Laubner K S2, S36  
Laudes M S30, S32, S40, S66  
Lawall H S41  
Lebek S S24  
Lebrec J S2  
Lehmann T S18, S19, S44  
Lehmler E S76  
Lehnert H S26  
Lehr S S22, S44  
Leipe E S31  
Leiser B S22  
Lembke M S78  
Lenzen S S27

Leohr J S12  
Leve V S35  
Lichtenberg A S50  
Lieb W S51  
Liebmann M S35, S38  
Lienhard M S24  
Lilienthal E S77  
Link M S4  
Linnebjerg H S12  
Lippmann-Grob B S74  
Liu F S26  
Liu M S3  
Lobmann R S41  
Loghin C S11  
Löhnert M S59  
Lorenzen PC S78  
Lortz S S28  
Lösch-Binder M S68  
Loske J S60  
Lowack I S14  
Lowen S S63  
Luciani DS S25  
Ludvik B S9  
Lund SS S47  
Ly TT S63, S64  
Lynn FC S25

## M

Maalmi H S40, S52  
Machann J S11, S44  
Mader J S79  
Mai K S28, S67, S79  
Maier W S77  
Malfertheiner SF S36  
Maliivsky O S67  
Malik RE S13  
Manfras B S52  
Mangas MA S15  
Manig F S28  
Manning M S12  
Mantzoros C S66  
Marcus K S45  
Mårdby AC S57  
Maria A S79  
Markgraf D S42  
Marmulla L S70  
Marquardt E S55  
Martin D S70  
Martin J S11  
Marx N S50  
Masur K S45  
Mathey E S77  
Mathieu C S8  
Matsuhisa M S6  
Mattern K S19  
Mattern Y S45  
Mattheus M S14, S48  
Maxeiner S S19, S65, S72  
McCrimmon R S5  
McNulty M S79  
Meadows ES S12  
Mehmeti I S20, S28  
Meier JJ S3  
Meissner T S14, S39, S70  
Melas-Melt L S8  
Mende J S73, S74, S76  
Menon AA S9  
Merger S S2  
Mertes B S72, S76  
Mertes LP S76  
Metzner V S33  
Meyer A S34  
Meyer D S38  
Michalsen A S28  
Mikuta M S22

Milicevic Z S13  
Miokovic B S72  
Mitchell B S47  
Moennig E S42  
Moertl M S34  
Mohebian K S29, S31  
Mokosch S S18  
Moller JB S57  
Mönkemöller K S61, S71  
Mönning E S46, S47  
Morales C S15  
Morgenstern J S46  
Morrison C S79  
Morsi M S27  
Moser O S34, S64, S79  
Motz W S45  
Mrowietz U S30  
Mrugala J S25  
Mühdorfer S S16  
Müller A S61, S79  
Müller I S55  
Müller K S20, S78  
Müller N S14, S18, S19, S44, S49  
Müller UA S44, S76  
Müller-Wieland D S8, S44, S77

## N

Narres M S41  
Nasiry M S27  
Naudorf M S2  
Naujok O S20  
Nawroth P S46  
Nellen-Helmuth N S65  
Neu A S68, S70  
Neuenschwander M S40  
Nian C S25  
Nicholls C S9  
Niemoeller E S6, S67  
Niemöller E S7  
Nijman A S79  
Nikolic A S44, S78  
Niwolik I S20  
Nolte C S45  
Norhammar A S43  
Norrbäck K S2, S13  
Novikova E S18

## O

Obermayer A S79  
Obstfelder I S4  
Oetjen E S29  
Ofstad AP S14, S50  
Oikawa S S76  
Osterhoff M S11, S44  
Otter S S25  
Otterstein A S18  
Otto C S32  
Otto T S2  
Ouwens DM S31  
Owens M S24  
Ozawa K S21

## P

Packer M S50  
Papousek I S34  
Pappa A S71  
Park C S72  
Päth G S26  
Pätzold S S28  
Pauluschke-Fröhlich J S33  
Pavel M S2  
Peradze N S66  
Perakakis N S66  
Pesta D S50  
Petermann S S16

Peters A S6  
 Pfeifer MA S38  
 Pfeiffer AFH S11, S28, S31, S44, S79  
 Pferschy P S79  
 Pfohl M S9, S15  
 Philis-Tsimikas A S8  
 Piechot A S25  
 Pieperhoff S S10  
 Pignot M S43  
 Pilorget V S5, S6  
 Piorkowski M S72, S76  
 Pisarek N S68, S70  
 Pivovarov-Ramich O S28, S31  
 Plaumann M S36  
 Pletsch-Borba L S79  
 Pleus S S4, S73, S76  
 Plötz T S27  
 Pocock S S47, S50  
 Pocock SJ S50  
 Podgorski G S17  
 Pohl M S75  
 Pohlschneider D S30, S78  
 Pohorec V S25  
 Pohrt A S79  
 Polack J S31  
 Pollom R S12  
 Polonsky W S12  
 Ponce-Ibarra A S12  
 Ponikowski P S50  
 Pozzili P S6  
 Pratley R S4  
 Preissl H S32, S33  
 Priesterroth L S54, S56  
 Prikulis R S46

## Q

Qiu J S52  
 Quinlan T S11

## R

Raab R S38  
 Raccah D S7  
 Raile K S71  
 Ramanathan B S5  
 Ramik Z S10  
 Rami-Merhar B S61  
 Raslova K S17  
 Rath M S21  
 Rathmann W S40, S52  
 Ratjen I S51  
 Ratter J S40  
 Rauh K S38  
 Rayner B S3  
 Reinauer C S65  
 Reindel J S45  
 Reinecke H S27  
 Remus K S62, S68, S69, S70  
 Renard E S6  
 Rentz A S47  
 Reschke F S70, S71  
 Rimbach G S51  
 Ritter I S48  
 Ritter K S21  
 Rizi EP S17  
 Rod M S42  
 Roden M S40, S50, S52  
 Rodrigues R S55  
 Rohmann N S30, S66  
 Rohrer T S71  
 Romelard A S79  
 Roos T S59, S60, S61  
 Rosak C S60  
 Rosenbauer J S39, S71, S77  
 Rosenfeld F S37  
 Rosenstiel P S66  
 Rosenstock J S5, S7, S8

Roser P S49  
 Rosilio M S2, S13  
 Rössler A S34  
 Rövenich K S60  
 Rudovich N S31  
 Ruf S S31  
 Ruff J S53  
 Rühlemann M S30  
 Ruiz LN S13  
 Rustenbeck I S19, S20, S21, S24, S27  
 Rychlik RPT S41

## S

Saad F S16, S67  
 Sabatini PV S25  
 Sachno A S44  
 Safieddine B S46  
 Sanjay B S42  
 Sanz M S25  
 Sapin H S2, S13  
 Saremi A S3, S7  
 Saßmann H S34  
 Sattar N S14, S48  
 Schaaf K S69  
 Schallschmidt T S24  
 Schauer S S4, S73  
 Scheiber D S50  
 Scheling V S31  
 Schell M S21  
 Scherneck S S35, S38, S75  
 Schiemann T S40  
 Schirrmann F S62  
 Schleger F S33  
 Schlesinger S S40  
 Schlicht K S30, S32, S40, S66, S78  
 Schloot N S2, S40  
 Schlüter S S59, S62, S69  
 Schmid F S56  
 Schmid SM S2  
 Schmidt J S30, S45  
 Schmidt S S77  
 Schmid-Zalaudek K S34  
 Schmitt A S54, S55, S56, S57  
 Schnaidt SY S50  
 Schnee J S50  
 Schneider F S53, S71, S72  
 Schneider H S10  
 Schneider N S33  
 Scholz O S25  
 Schöttler H S65  
 Schreib S S78  
 Schreiber S S30, S40, S66  
 Schulte D S40, S66  
 Schulte DM S30, S78  
 Schulte Y S24  
 Schultheiss HP S50  
 Schulz C S26  
 Schulze T S19, S27  
 Schumacher F S21  
 Schunk D S66  
 Schuppelius B S28  
 Schürmann A S25, S79  
 Schwab N S18  
 Schwandt A S61  
 Schwarz J S66  
 Schwarz K S30, S32  
 Schweitzer L S26  
 Schweitzer MA S15  
 Schweizer R S68  
 Seidel U S51  
 Seitz L S77  
 Selinski S S39  
 Semler K S55  
 Seoudy AK S66  
 Settgast U S30, S78  
 Settles J S42  
 Seufert J S5, S6, S7, S26, S75  
 Seyfried F S32, S33  
 Shaffer S S47  
 Shehadeh N S7  
 Shimada A S5  
 Siegel E S39  
 Simon J S15, S17  
 Sleeman JP S52  
 Soll D S67  
 Souhami E S7  
 Sourij C S79  
 Sourij H S34, S64, S79  
 Spaepen E S42  
 Speckmann T S25  
 Sperlich S S46  
 Spies C S36  
 Spies M S38  
 Spira D S79  
 Spitzer M S49  
 Spranger J S31, S67, S79  
 Springer C S24  
 Stachow R S14  
 Stahl-Pehe A S39  
 Stecher L S38  
 Steckhan N S28  
 Stefan N S23  
 Stella P S3, S8  
 Stichling S S36, S37, S39, S59  
 Sticht C S52  
 Straßburger K S40  
 Strassburger K S42, S52  
 Stratmann B S45, S53  
 Ströhl J S18  
 Suhrkamp I S30  
 Suico JG S42  
 Sullivan SD S9  
 Sussebach C S6  
 Szczerba E S40  
 Szendroedi J S40, S42, S50, S52

## T

Tabak AG S3  
 Taeye N S26  
 Tamborlane W S67  
 Tauschmann M S64  
 TC Dunn S64  
 Tentolouris N S66  
 Thienel F S17, S69  
 Thomas A S70  
 Thrasher J S9  
 Thuresson M S43  
 Tiede A S78  
 Tigges W S41  
 Timm J S45  
 Tinahones F S3  
 Tittel SR S2, S14, S36  
 Tombois C S55  
 Toshitaka Y S43  
 Tran F S66  
 Treiber G S34, S79  
 Treibmann S S28  
 Trenkamp S S40  
 Tripolt N S79  
 Tschöpe D S45, S53  
 Tsilingiris D S66  
 Tsimikas AP S9  
 Türk K S30, S40, S66, S78  
 Tuttle KR S3

## U

Ubbelohde E S32  
 Uber J S68  
 Unger J S10  
 Urva S S11



## V

Vaduganathan M S14  
van den Boom L S69  
Veit R S32  
Verma S S14  
Vesper I S17  
Vianna AGD S6  
Vienneau T S63, S64  
Viljoen A S10  
Vogel H S25  
Voges H S17  
Vollhase J S70  
von Blanckenburg P S62, S69  
von dem Berge T S55, S70  
von Eynatten M S48  
von Hanstein A-S S27  
von Schönfels W S66  
von Sengbusch S S77  
Vortherms J S17  
Vosseler A S23

## W

Wagner J S34  
Wagner L S32  
Wagner R S23  
Waldenmaier D S4, S74  
Walter U S34  
Wang Q S46  
Wang W S12  
Wanner C S14, S47, S48  
Wardecki M S67  
Wardelmann K S21  
Warnke K S21  
Waschina S S40

Weber I S76  
Weber KS S51  
Wegner V S18, S19  
Weilguni B S64  
Weinstock RS S63, S64  
Weir MR S48  
Weiss M S33  
Welters A S25  
Werner C S44  
Werner T S11  
Wernicke C S79  
Wernitz A S21  
Wernsing M S69  
Weschenfelder F S37  
Westenfeld R S50  
Westerbakka J S8, S9  
Westrup D S17  
Wiedenmann T S57  
Wietzke-Braun P S66  
Wiggers R S27  
Wijayasinghe N S10  
Wilk A S41  
Willenberg HS S18, S20, S78  
Wilmot E S6, S63  
Wintergerst P S59, S62, S69  
Witte J S77  
Wolf G S14, S44, S69  
Wolkersdorfer M S42  
Wolpert H S12  
Woo VC S9  
Woodward DB S3  
Wörmeyer L S25  
Wosch F S36  
Wosch FJ S2

Wu J S7, S9  
Wunderlich S S14  
Wünsch B S27  
Wurm M S71  
Wysham C S3

## Y

Yan Y S46  
Yard B S52  
Yi X S26  
Yu Z S13

## Z

Zaharia OP S40, S42, S52  
Zálešáková H S10  
Zamani E S70  
Zannad F S50  
Zapletalová J S10  
Zeller C S50  
Zeller H S17  
Zhang M S46  
Zhang Q S12  
Ziegler D S52  
Ziegler J S65  
Ziegler R S15, S53, S62, S69, S71, S72, S74  
Ziko H S79  
Zimmermann AG S3  
Zimmer-Rapuch S S13  
Zinman B S9, S14, S47, S48  
Zscherper L S18  
Zschornack E S4  
Zweck E S50