
NEWSLETTER

Studienzentrale

AUSGABE 6 / FEBRUAR 2023

NEUES AUS DER STUDIENZENTRALE DIABETOLOGIE



"LIEBE PROBANDINNEN UND PROBANDEN,

gerne möchten wir Ihnen in diesem Newsletter einen Überblick über unsere aktuellen Studien geben und Sie über die neusten Ergebnisse unserer Studienzentrale informieren. Dank Ihrer Teilnahme ist es uns unter anderem gelungen wichtige neue Erkenntnisse im Bereich der Präventionsforschung zu gewinnen (siehe Artikel: Subtypen bei Vorstufe des Diabetes). Außerdem möchten wir Sie über den aktuellen Stand der Leberforschung informieren und Ihnen eine wichtige, kommende Studie und deren Hintergründe vorstellen.

Ihr Studienteam Diabetologie "



DEUTSCHE STUDIE SCHWANGERSCHAFTSDIABETES (PREG-STUDIE)

Sie sind schwanger oder hatten in einer vorangegangenen Schwangerschaft einen Schwangerschaftsdiabetes?

Untersucht werden Schwangere mit und ohne Schwangerschaftsdiabetes sowohl in als auch ein, zwei, fünf und 10 Jahre nach der Schwangerschaft bezüglich ihres Blutzuckerstoffwechsels.

MEHR SEITE 4 →



Subtypen eines Prädiabetes. Bei Menschen mit Prädiabetes gibt es 6 abgrenzbare Subtypen (Cluster), die sich in der Krankheitsentstehung, dem Risiko für Diabetes und der Entwicklung von Folgeerkrankungen unterscheiden

SUBTYPEN BEI VORSTUFE DES DIABETES

Diabetes entsteht durch unterschiedliche Mechanismen. Nicht jeder Mensch mit einer Vorstufe der Erkrankung, einem sogenannten Prädiabetes, hat dasselbe Risiko, tatsächlich einen Diabetes zu entwickeln. Ein wesentlicher Grundgedanke unserer Präventionsforschung ist eine zuverlässige Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikopersonen für die Entwicklung der Erkrankung. Wir versuchen Hochrisikopersonen für Diabetes zu identifizieren, um anschließend intensive und möglichst präzise Präventionsmaßnahmen zu entwickeln. Grundvoraussetzung dafür ist es zunächst, die unterschiedlichen Mechanismen zu verstehen, die zum Diabetes führen.

Mechanismen verstehen und therapieren Die derzeitige Definition des Prädiabetes laut der Deutschen Diabetesgesellschaft spiegelt weder die oben genannten verschiedenen Mechanismen wider noch sagt sie präzise das Risiko für die zukünftige Diabetesentwicklung und geeignete Diabetespräventionsmaßnahmen voraus. Dies konnten wir aufgrund unserer Forschungsergebnisse

mit einer neuen Einteilung verbessern Bei fast 1000 Personen wurden in einer Tübinger Studie 6 verschiedene Gruppen, sogenannte „Cluster“ von Menschen mit einem Prädiabetes und verschiedenen Merkmalen, sogenannten „Subphänotypen“, identifiziert (siehe Abbildung unten). Zu dieser Clusteranalyse wurden Variablen wie Insulinsensitivität und Insulinsekretion aus oralen Glukosetoleranztests sowie im Kernspintomographen gemessene Körperfettverteilung, Leberfettgehalt und das genetische Diabetesrisiko verwendet. Drei der sechsidentifizierten Subphänotypen weisen ein erhöhtes Risikoprofil auf (Cluster 3, 5 und 6), aber nur Personen in den Clustern 3 und 5 haben auch ein stark erhöhtes Diabetesrisiko. Im Gegensatz dazu haben diejenigen in Cluster 6 ein moderates Risiko für Typ-2-Diabetes, aber ein erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen und eine erhöhte Gesamtmortalität. Die Studie zeigt also, dass bei der Diabetesentwicklung eine pathophysiologische Heterogenität besteht. Außerdem wird

eine besondere Risikogruppe beschrieben (Cluster 6), die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen aufweist, schon bevor der Diabetes mellitus manifestiert ist. Ferner hat das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung unter Leitung vom Tübinger Standort eine risikostratifizierte Interventionsstudie in mehreren deutschen Zentren (PLIS) bei 1105 Personen mit Prädiabetes durchgeführt. Hier wurden Menschen mit Prädiabetes mit hohem und niedrigem Diabetesrisiko differenziert behandelt. Die Studie zeigt, dass eine intensive Lebensstilintervention bei Hochrisikopersonen nach einem Jahr sowohl Glykämie, Insulinresistenz, Leberfett und kardiometabolisches Risiko verbessert.

Diese Erkenntnisse können nun in individuelle Präventionsstrategien übersetzt werden, um betroffene Menschen optimal zu unterstützen und um die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 zu verhindern bzw. der Entstehung von Komplikationen vorzubeugen.

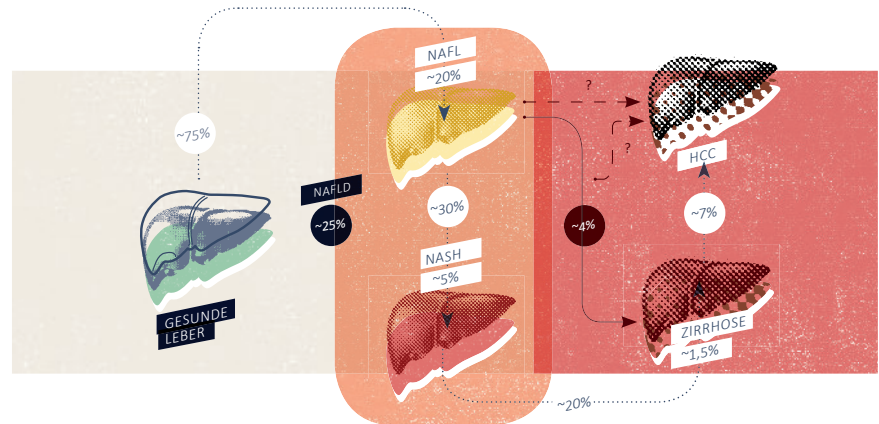
NEWSLETTER STUDIENZENTRALE – LIFETIME STUDIE

In Deutschland leidet ca. jeder 10. Erwachsene an Diabetes mellitus Typ 2 und jeder 5. hat bereits einen Prädiabetes, also eine Vorstufe des Diabetes. Vor dem Hintergrund, dass ca. 16 % aller Todesfälle in Deutschland auf einen Diabetes zurückzuführen sind, ist es wichtig Menschen mit erhöhtem Risiko, wie z.B. einem Prädiabetes, früh zu erkennen und auch zu behandeln. Häufig treten in Menschen mit Prädiabetes auch schon Nebenerkrankungen des Diabetes auf. Dies kann häufig eine frühe Form der Nierenschädigung sein, ohne, dass der/die Patient/in es bemerkt. Leider stehen uns bis heute keine Medikamente zur Verfügung, die bei diesen Menschen angewandt werden dürfen, obwohl es bereits gute Medikamente gegen eine Nierenschädigung gibt. Eine neue Substanzklasse dieser Medikamente sind die sog. SGLT-2 Inhibitoren, die auch bei Menschen mit Diabetes eingesetzt werden können.

In einer neuen Studie, der sog. LIFETIME Studie, möchten wir die Wirksamkeit dieser Medikamente schon bei sehr frühen Stadien der Nierenerkrankung in Menschen mit einem Prädiabetes untersuchen. Dafür suchen wir ab sofort Menschen mit erhöhtem Diabetes-Risiko (Übergewicht, erhöhte Blutzuckerwerte, Familienbelastung mit Diabetes). Von diesen werden wir insbesondere die Patienten/-innen mit einem sehr hohem Diabetes-Risiko und Frühstadium einer Nierenerkrankung identifizieren und in einer Placebo-kontrollierten Studie unter Anwendung des Medikaments Dapagliflozin in tgl. Einnahme über 2 Jahre untersuchen.

Sollte sich die Therapie bereits in Menschen mit Prädiabetes günstig auf Zeichen der Nierenfunktion/-schädigung auswirken, wird es möglicherweise in Zukunft möglich sein diese Medikamente auch für Patienten/-innen zur Verfügung zu stellen, ohne dass bereits ein Diabetes mellitus Typ 2 voll ausgeprägt sein muss.

NEUES ZUR NICHTALKOHOLISCHEN FETTLIEBERERKRANKUNG



In den vergangenen 10 Jahren ist die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) zunehmend in den Fokus als eine wichtige Erkrankung getreten. Sie ist nicht nur ein bedeutender Risikofaktor für Lebererkrankungen, wie Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom, sondern auch Ursache und Komplikation von Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes. Entsprechend diagnostiziert man die NAFLD am Häufigsten bei Patienten mit einem Typ 2 Diabetes. Das über die vergangenen Jahre sich angehäuften Wissen über die ursächlichen Zusammenhänge von NAFLD und Typ 2 Diabetes hat wegweisende Erkenntnisse gebracht, um beide Erkrankungen vorzubeugen und besser zu therapieren.

Heutzutage liegt eine NAFLD weltweit bei mehr als 25% der erwachsenen Bevölkerung vor. Die NAFLD ist auch die häufigste Ursache für neu aufgetretene und undifferenzierte Lebererkrankungen. In einer US-amerikanischen Studie, in der Patienten eine Leberbiopsie zur Abklärung der Lebererkrankung erhielten, hatten 75,7% der Patienten eine NAFLD. Im Gegensatz dazu waren die Häufigkeiten anderer Ursachen für die Lebererkrankungen verschwindend gering (Alkohol: 1,9%, Hepatitis C: 0%, Medikamente: 4,7%, Hämochromatose: 0,5%, Autoimmunhepatitis: 1,8%, Hepatitis B: 0%, Primäre biliäre Cholangitis: 1,2%, Morbus Wilson: 0%, Alpha-1-Antitrypsinmangel: 0%). Etwa ein Drittel der Menschen mit NAFLD entwickelt im Laufe ihres Lebens eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH). Während nur ein geringer Anteil (~4%) der Menschen mit einer

nichtalkoholischen Fettleber (NAFL) an einer Leberzirrhose erkrankt, ist dieser Anteil bei Menschen mit einer NASH mit etwa ~20% deutlich höher (Abbildung 1). Vor allem die Fibrose, welche bereits bei einer NAFL vorliegen kann, geht mit einer erhöhten Gesamt mortalität, und vor allem mit einer stark erhöhten Leberspezifischen Mortalität, einher. Die NAFLD verläuft chronisch und ist meist Folge von genetischen und verhaltensbedingten Ursachen.

Wir in Tübingen haben langjährig Erfahrung mit der Diagnostik und Therapie der Fettlebererkrankung. Aktuell führen wir dazu 2 Behandlungsstudien durch. Eine davon richtet sich an Menschen in der Frühphase einer Fettlebererkrankung, wo wir ein pflanzliches Arzneimittel in Tablettenform, einsetzen, welches bereits zur Therapie bei Lebererkrankungen zugelassen ist, oder ein Placebo. Dabei wird der Effekt von Essentiale® (Fettsäuren aus Sojabohnen) auf die Verbesserung der Fettlebererkrankung untersucht, was wir mit modernen Ultraschallmethoden durchführen. In der anderen Studie therapieren wir Menschen mit einer Fettlebererkrankung, die auch einen Typ 2 Diabetes haben und bereits eine Leberentzündung und einen fortgeschrittenen Leberumbau aufweisen. Mittels einer Leberbiopsie zu Beginn und am Ende der Studie untersuchen wir dabei ob und wie die zur Therapie des Typ 2 Diabetes zugelassenen Medikamente Empagliflozin (Jardiance®) und Semaglutid (Ozempic®), im Vergleich zu Placebopräparaten, zu einer Verbesserung der Fettlebererkrankung beitragen.

UNSERE AKTUELLEN STUDIEN IM ÜBERBLICK



DOPAMINE GENETICS-STUDIE

Sie wollen Gewicht abnehmen?

Untersucht die Gewichtsabnahme durch die Einnahme des Medikaments Bromocriptin in Abhängigkeit von einer bestimmten Genvariante.



PREG OFFSPRING

Untersucht werden Kinder zwischen 6 und 17 Jahren, deren Mütter Teilnehmerinnen der PREG Studie sind. Wir wollen herausfinden, ob und wie sich ein Schwangerschaftsdiabetes längerfristig auf die Entwicklung des Kindes auswirkt.



NUPREGDM-STUDIE

Sie sind in der Frühphase ihrer Schwangerschaft und haben ein erhöhtes Risiko für einen Schwangerschaftsdiabetes?

Untersucht werden Frauen mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftsdiabetes (d.h. Frauen mit vorhergehendem Schwangerschaftsdiabetes, Übergewicht, Diabetes in der Familie oder mit fortgeschrittenem Alter). Sie erhalten eine engmaschige Betreuung mit Ernährungsberatungen und Blutzuckerkontrollen während der gesamten Schwangerschaft.



8 WOCHEN-STUDIE

Sie haben Gewicht abgenommen und wollen dieses halten?

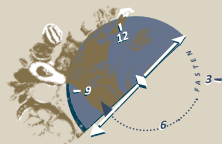
Die Studie untersucht bei Personen die im letzten Jahr mindestens 5% an Gewicht abgenommen haben ob die 8-wöchige Gabe von intranasalem Insulin einen Jo-Jo-Effekt verhindert oder eine weitere Gewichtsabnahme unterstützt.



KNOMA

Sie sind übergewichtig (BMI >30 kg/m²) oder sind übergewichtig und haben einen Diabetes mellitus Typ 2?

Untersucht wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Körpergewicht und -fettverteilung, dem Blutzuckerstatus und der Knochengesundheit. Dazu wird einmalig ein Blutzuckerbelastungstest sowie eine ausführliche MRT-Untersuchung durchgeführt.



INTERVALLFASTEN UND INSULINSEKRETION (IFIS)

Sie haben eine Vorstufe zum Diabetes (Prädiabetes) oder sind bereits an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt und wollen Ihr Gewicht reduzieren?

Untersucht wird der Effekt von intermittierendem Fasten, auch Intervallfasten genannt, auf den Blutzuckerstoffwechsel. Die Studie dauert 24 Wochen, und beinhaltet ausführliche Stoffwechseluntersuchungen sowie eine engmaschige Betreuung durch erfahrene Ernährungsberater.



COMBAT-T2-NASH

Sie haben eine Fettleber und einen Typ 2 Diabetes?

Dann können Sie in unserer Studie mitmachen, wo die nichtalkoholische Fettleber zunächst mittels Labor- und Ultraschallmethoden genau untersucht wird. Bei Menschen mit dem dabei bestehenden Verdacht einer nichtalkoholischen Fettleberentzündung (nichtalkoholische Steatohepatitis-NASH) und beginnender Fibrose wird dann das Lebergewebe im Rahmen einer Leberbiopsie genau charakterisiert. Anschließend werden die Effekte der zur Therapie des Typ 2 Diabetes zugelassenen Medikamente

Empagliflozin (Jardiance®) und Semaglutid (Ozempic®), im Vergleich zu Placebopräparaten auf die Verbesserung der Fettlebererkrankung untersucht.



OXIDISE

Sie haben einen Typ 2 Diabetes mellitus und werden bereits medikamentös behandelt?

Untersucht wird ob die Behandlung mit dem neuen Medikament Empagliflozin (Jardiance®) einen positiven Effekt auf die Funktionalität der Skelettmuskulatur hat. Dazu wird eine Vergleichsgruppe mit Insulin (Lantus®) therapiert. Die Studie dauert 12 Wochen und beinhaltet unter anderem eine Muskel- und Fettgewebsbiopsie.



ESSENTIALE FETTLER-STUDIE

Sie haben einen Typ 2 Diabetes, und/oder erhöhte Blutfettwerte und/oder sind adipös (BMI ≥30 kg/m²)?

Dann können Sie in unserer Studie mitmachen, wo die nichtalkoholische Fettleber zunächst mittels Labor- und Ultraschallmethoden genau untersucht wird. Falls Sie eine Fettleber haben und auch einen Verdacht auf eine beginnende Fibrose, dann erhalten Sie entweder Essentiale®, ein pflanzliches Arzneimittel in Tablettenform, welches bereits zur Therapie bei Lebererkrankungen zugelassen ist (zur Verbesserung des subjektiven Beschwerdebildes, wie Appetitlosigkeit, Druckgefühl im rechten Oberbauch, bei Verdacht auf Leberschäden), oder ein Placebo. Dabei wird der Effekt von Essentiale® auf die Verbesserung der Fettlebererkrankung untersucht.

BEI FRAGEN ODER INTERESSE AN LAUFENDEN STUDIEN SPRECHEN SIE UNS GERNE AN.

TEL.: 07071 29 80 687
MAIL: STOFFWECHSEL@MED.UNI-TUEBINGEN.DE
TUEBINGEN.DE

WIR FREUEN UNS AUF SIE.
IHR STUDIENTEAM