

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie

**Einfluss einer Gewichtsabnahme im Rahmen von
Lebensstilinterventionen auf die Insulinsekretion
bei Typ-2-Diabetes-Risikoclustern**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Meier, Caroline Zoe**

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Stefan
2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. M. Thiel

Tag der Disputation: 15.12.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie und Relevanz des Diabetes mellitus Typ 2	7
1.2 Pathophysiologische Cluster zur individuelleren Risikoprädiktion	8
1.3 Messung der Insulinsekretion	12
1.4 Lebensstilinterventionen beim Typ-2-Diabetes	14
1.5 Fragestellung	15
2 Material und Methoden	16
2.1 IFIS-Studie	16
2.1.1 Studiendesign	16
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.1.3 Studienablauf	18
2.2 TULIP-Studie	20
2.2.2 Studiendesign	20
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.2.4 Studienablauf	22
2.3 Clustering	23
2.4 Methoden	24
2.4.1 OGTT	24
2.4.2 Hyperglykämischer Clamp mit anschließender Arginingabe	25
2.4.3 MRI-basierte Quantifizierung von Körperfettkompartimenten und Leberfettanteil	27
2.4.4 Analytische Methoden	27
2.4.5 Insulinsensitivität	28
2.4.6 Insulinsekretion	28
2.4.7 Disposition index	29
2.5 Statistische Auswertung	30

3	Ergebnisse	30
3.1	IFIS-Studie	30
3.1.1	Übersicht	30
3.1.2	Insulinsekretion im Clamp	34
3.2	TULIP-Studie	36
3.2.1	Übersicht	36
3.2.2	Einfluss von langfristiger Gewichtsabnahme	43
3.2.3	Gewichtsverlauf und 2-Stunden-Blutzucker im Cluster 5 unter langfristiger Gewichtsabnahme	50
3.2.4	Statistische Modelle	52
4	Diskussion	63
4.1	Insulinsensitivität	63
4.2	Hyperglykämischer Clamp und Insulinsekretion	67
4.2.1	Arginingabe	68
4.3	Insulinsekretion in der TULIP-Studie	70
4.4	Limitationen	72
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	75
7	Erklärung zum Eigenanteil	84
8	Danksagung	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: C-Peptidmittelwerte zu Beginn und nach dem Interventionszeitraum über den zeitlichen Clampverlauf im Cluster 3. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts.....	34
Abbildung 2: C-Peptidmittelwerte zu Beginn und nach dem Interventionszeitraum über den zeitlichen Clampverlauf im Cluster 5. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts.....	35
Abbildung 3: Gewichtsverlauf der Probanden mit $\geq 3\%$ Gewichtsabnahme nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts.....	51
Abbildung 4: Verlauf von Körpergewicht und 2-Stunden-Blutzucker der Probanden des Clusters 5 mit $\geq 3\%$ Gewichtsabnahme. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts.....	52
Abbildung 5: Änderung des adjustierten und logarithmierten Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.	54
Abbildung 6: Änderung der adjustierten und logarithmierten Nüchternplasmaglukosewerte nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests. ...	54
Abbildung 7: Änderung der adjustierten und logarithmierten 2-Stunden-Plasmaglukosewerte nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.....	55
Abbildung 8: Änderung des adjustierten und logarithmierten Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda nach Clustern bei Gewichtsabnahme $< 3\%$. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.....	57
Abbildung 9: Änderung des adjustierten und logarithmierten Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda nach Clustern bei Gewichtsabnahme $\geq 3\%$. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.....	57
Abbildung 10: Änderung der adjustierten und logarithmierten Nüchternplasmaglukosewerte nach Clustern bei Gewichtsabnahme $< 3\%$.	

Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.....	58
Abbildung 11: Änderung der adjustierten und logarithmierten Nüchternplasmaglukosewerte nach Clustern bei Gewichtsabnahme $\geq 3\%$. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.....	58
Abbildung 12: Änderung der adjustierten und logarithmierten 2-Stunden- Plasmaglukosewerte nach Clustern bei Gewichtsabnahme $< 3\%$. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.....	59
Abbildung 13: Änderung der adjustierten und logarithmierten 2-Stunden- Plasmaglukosewerte nach Clustern bei Gewichtsabnahme $\geq 3\%$. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.....	59
Abbildung 14: Änderung der adjustierten und logarithmierten Insulinsekretion nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p- Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.	60
Abbildung 15: Änderung der adjustierten und logarithmierten Insulinsekretion nach Clustern bei Gewichtsabnahme $< 3\%$. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests. ...	62
Abbildung 16: Änderung der adjustierten und logarithmierten Insulinsekretion nach Clustern bei Gewichtsabnahme $\geq 3\%$. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests. ...	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Diabetesrisikocluster.....	11
Tabelle 2: Einteilungskriterien der Glukosetoleranz anhand der Plasmaglukosewerte.....	25
Tabelle 3: Übersicht der relevanten Parameter und p-Werte in den beiden Hochrisikoclustern zu Beginn und nach Intervention. Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung. p für zweiseitigen Test. * $p < 0.05$ für einseitigen Test. p	

Änderung adjustiert C3 vs. C5: # Alter, Geschlecht; § Alter, Geschlecht, Gewicht V0 und V4; § Alter, Geschlecht, ISI V0 und V4.....	33
Tabelle 4: Übersicht der relevanten Parameter aller Probanden über den Studienverlauf von zwei Jahren und der Nachuntersuchung nach 8-9 Jahren. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. ^a n=104; ^b n=106; ^c n=93; ^d n=99	37
Tabelle 5: Übersicht der relevanten Parameter im Niedrigrisikocluster sowie den Hochrisikoclustern über den Studienverlauf von zwei Jahren und der Folgeuntersuchung nach 8-9 Jahren. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. ^a n=104; ^b n=106; ^c n=93; ^d n=99.....	41
Tabelle 6: Prozentuale Verteilung von normaler Glukoseregulation, Prädiabetes und Typ 2 Diabetes. Angaben in Prozent in Bezug auf das jeweilige Cluster zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.	42
Tabelle 7: Übersicht der relevanten Parameter derer Probanden, die nach 8-9 Jahren ≥ 3% Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn abgenommen haben. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. ^a n=43; ^b n=35; ^c n=31; ^d n=31.....	46
Tabelle 8: Prozentuale Verteilung von normaler Glukoseregulation, Prädiabetes und Typ 2 Diabetes unter denjenigen Probanden, die nach 8-9 Jahren ≥ 3% Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn abgenommen haben. Angaben in Prozent in Bezug auf das jeweilige Cluster zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.	47
Tabelle 9: Übersicht der relevanten Parameter derer Probanden, die nach 8-9 Jahren < 3% Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn abgenommen haben. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. ^a n=61; ^b n=71; ^c n=62; ^d n=68.....	48
Tabelle 10: Prozentuale Verteilung von normaler Glukoseregulation, Prädiabetes und Typ 2 Diabetes unter denjenigen Probanden, die nach 8-9 Jahren < 3% Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn abgenommen haben. Angaben in Prozent in Bezug auf das jeweilige Cluster zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.	49

Abkürzungsverzeichnis

AUC	=	area under the curve
BMI	=	Body-Mass-Index
BZ	=	Blutzucker
c	=	Konzentration
FPG	=	Nüchtern-glukoseplasma-spiegel
FPI	=	Nüchtern-insulinplasma-spiegel
GIR	=	Glukose-infusionsrate
HDL	=	High Density Lipoprotein
HOMA	=	Homeostatic model assessment
IFG	=	impaired fasting glucose
IFIS	=	Intermittierendes Fasten zur Verbesserung der Insulinsekretion
IGI	=	insulinogenic index
IGT	=	impaired glucose tolerance
ISI	=	Insulinsensitivitätsindex
m	=	männlich
MARD	=	mild age-related diabetes
MOD	=	mild obesity-related diabetes
MRI	=	magnet resonance imaging; Magnetresonanztomographie
MW	=	Mittelwert
n	=	Anzahl der Probanden
NGT	=	normal glucose tolerance

OGTT	=	oraler Glukose-Toleranz-Test
SIDD	=	severe insulin deficient diabetes
SIRD	=	severe insulin resistant diabetes
TULIP	=	Tübinger Lebensstil Interventions Programm
w	=	weiblich
WHO	=	world health organization
V0/V1/V2	=	Ausgangsvisite/Visite1/Visite2
V4	=	Visite vier Wochen nach Studienbeginn (IFIS)

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Relevanz des Diabetes mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus Typ 2 geht weltweit mit einer vorzeitigen Sterblichkeit und reduzierter Lebensqualität einher (Jing et al., 2018) und stellt eine zunehmende Herausforderung für Gesundheitssysteme weltweit sowie die globale Wirtschaft dar. Während der Diabetes mellitus Typ 1 durch eine autoimmunbedingte Zerstörung der Betazellen des Pankreas zu einem absoluten Insulinmangel führt (DiMeglio et al., 2018), spielen beim Diabetes Typ 2 vor allem genetische Faktoren eine Rolle, die vor dem Hintergrund eines ungesunden Lebensstils mit zu wenig körperlicher Aktivität sowie Übergewicht die Entstehung der Volkskrankheit verursachen (Wu et al., 2014). Die Folgen für Gesundheit und Lebensqualität sind vielfältig und schwerwiegend. Hyperglykämien und Dyslipidämien führen zu Endothelschäden und erhöhen dadurch nicht nur erheblich das Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen (Galicia-Garcia et al., 2020), sondern auch für Nierenversagen, Polyneuropathien, Erblindungen (Faselis et al., 2020) und Amputationen (Malik et al., 2013), wodurch Diabetes vor allem in Industrienationen mittlerweile eine der führenden Todesursachen darstellt (Ahmad & Anderson, 2021).

Im Jahr 2021 litten in Europa etwa 61 Millionen Menschen an einem Typ-2-Diabetes, wobei die Zahl Schätzungen zufolge bis zum Jahr 2045 um 12 % auf 69 Millionen ansteigen soll. In anderen Regionen der Welt wird sogar ein noch dramatischerer Anstieg erwartet, so zum Beispiel in Afrika, wo ein Anstieg der Prävalenz um 57 % prognostiziert wird (Sun et al., 2022). Dieser exponentielle Zuwachs wird auch gesundheitspolitisch hochrelevant werden und weitreichende ökonomische Folgen nach sich ziehen. Denn zu den direkten Kosten, die sich aus der Patientenversorgung ergeben, addieren sich die indirekten Kosten durch Produktivitätsverluste, Arbeitsausfälle und vorzeitige Todesfälle. So werden für das Jahr 2030 Ausgaben in Höhe von über 2,1 Billionen US-Dollar prognostiziert, die Diabetes sowie seine Folgeerkrankungen verursachen sollen. Das wären 61% mehr als noch im Jahr 2015 sowie 2,2% des weltweiten Bruttoinlandsprodukts (Bommer et al., 2018). Daher ist es nicht nur von

gesundheitlicher, sondern auch von ökonomischer Relevanz, das vermeidbare Entstehen eines Diabetes zu verhindern.

Bevor sich ein Typ-2-Diabetes manifestiert, stellt sich zunächst ein Prädiabetes ein. Wird dieser rechtzeitig diagnostiziert, lässt sich ein Diabetes durch Lebensstiländerungen, die das relative Risiko um 40-70% senken, oft noch abwenden. Jedes Jahr entwickeln 5-10% der Menschen mit Prädiabetes einen Typ-2-Diabetes, wobei ebenfalls derselbe Prozentsatz zu einer normalen Stoffwechsellage zurückkehrt. Auch die Prävalenz des Prädiabetes steigt dramatisch an, so dass für das Jahr 2030 mit 470 Millionen betroffenen Menschen weltweit gerechnet wird (Tabák et al., 2012).

1.2 Pathophysiologische Cluster zur individuelleren Risikoprädiktion

Der Typ-2-Diabetes ist hauptsächlich durch zwei pathophysiologische Mechanismen charakterisiert: die inadäquate Insulinsekretion der Betazellen sowie die Insulinresistenz peripherer Gewebe. Es wird diskutiert, ob verschiedene Risikofaktoren und genetische Prädisposition zu einer Überstimulation der pankreatischen Betazellen führen, die in einer Hyperinsulinämie resultiert, welche wiederum Übergewicht und eine Insulinresistenz begünstigt und letztendlich zu einer Betazellerschöpfung führt, oder ob dysfunktionale Betazellen vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz ausschlaggebend bei der Entstehung des Diabetes sind, wobei die letztere Theorie die derzeit vorherrschende Meinung widerspiegelt (Esser et al., 2020).

Die letztlich ausschlaggebende Insuffizienz der Betazellen hat verschiedene pathophysiologische Ursachen. Liegt bereits eine Insulinresistenz im Gewebe vor, so entfällt der die Lipolyse hemmende Effekt auf die Adipozyten mit dem Resultat erhöhter freier Fettsäuren (Brunton, 2016). Gemeinsam mit der Hyperglykämie führt die Fettsäurebelastung zum Untergang der Betazellen durch oxidativen Stress und direkten Schaden am Endoplasmatischen Retikulum und den Mitochondrien (Lytrivi et al., 2020). Die damit induzierte Apoptose geht auch einher mit einer zunehmenden Inflammation der pankreatischen Inseln, welche durch eine vermehrte Lipidansammlung im Pankreas und Hepatokine verstärkt

wird (Gerst et al., 2017). Daneben konnten weitere Vorgänge wie ein Ungleichgewicht der Darmflora (Iatcu et al., 2021), aber auch eine hohe genetische Komponente (Meigs, 2019) im Zusammenhang mit einem Funktionsverlust der Betazellen beobachtet werden. Sowohl qualitative als auch quantitative Einbußen der Betazellmasse scheinen die Entstehung eines Typ-2-Diabetes voranzutreiben (Meier & Bonadonna, 2013), wobei ein verringertes Betazellvolumen sich nachgewiesenermaßen negativ auf Blutzuckerwerte und die C-Peptid-Glukose-Ratio auswirkt (Meier et al., 2009).

Die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen, denen ein ungesunder Lebensstil zugrunde liegt, entwickeln sich allmählich und führen vor der Manifestation des Typ-2-Diabetes zu einer prädiabetischen Stoffwechsellage, die laut WHO bei venösen Glukoseplasmaspiegeln zwischen 6,1 und 6,9 mmol/l im nüchternen Zustand und Spiegeln zwischen 7,8 und 11,0 mmol/l nach oralem Glukosetoleranztest vorliegt (World Health Organization & International Diabetes Federation, 2006). Bei Menschen mit Prädiabetes wurden ebenfalls eine Insulinresistenz sowie kurz vor der Diagnose des Diabetes ein Einbruch der Betazellfunktion beobachtet (Tabák et al., 2012).

Um die Stoffwechselerkrankung bestmöglich zu behandeln und um ein möglichst individuelles Risikoprofil bezüglich der diabetischen Komplikationen zu erhalten, sowie zur Einschätzung des Risikos, aus einem Prädiabetes tatsächlich einen Diabetes zu entwickeln, konnten Patientenkohorten mit unterschiedlichen pathophysiologischen Hauptmerkmalen identifiziert werden. Eine schwedische Arbeitsgruppe konnte bei Patienten mit Diabetes fünf Subphänotypen herausarbeiten, die ein unterschiedliches Ansprechen auf orale Antidiabetika sowie ein unterschiedliches Risikoprofil für diabetische Folgeerkrankungen wie Nephro- und Retinopathien aufweisen (Ahlqvist et al., 2018). Die Patienten des ersten Clusters leiden ähnlich den Patienten mit Typ-1-Diabetes an einem Autoimmundiabetes und weisen Antikörper gegen die glutamic acid decarboxylase auf. Cluster 2 wird als „severe insulin-deficient diabetes“ (SIDD) bezeichnet und ist charakterisiert durch einen niedrigen BMI und eine niedrige Insulinsekretion. Im Gegensatz dazu weisen Probanden des dritten Clusters

(severe insulin-resistant diabetes, SIRD) eine hohe Insulinsekretion, dafür aber auch eine hohe Insulinresistenz und einen hohen BMI auf. Der mild obesity-related diabetes (MOD) ist mit Übergewicht ohne relevante Insulinresistenz assoziiert und der mild age-related diabetes (MARD) zeigt ein höheres Alter bei Einsetzen der Krankheit sowie einen wenig progressiven Verlauf. Interessant dabei ist, dass Probanden, die dem Cluster 3 (SIRD) zugeordnet wurden, das höchste Nephropathierisiko aufweisen, was einen Zusammenhang von Insulinresistenz und Nierenerkrankungen nahelegt. Eine diabetische Retinopathie scheint hingegen hauptsächlich mit Insulinmangel und Hyperglykämien verbunden zu sein, da Probanden des zweiten Clusters (SIDD) das höchste Risiko einer Retinopathie unter allen Clustern aufweisen. Die Methode der Clustereinteilung hat sich somit als sinnvoll herausgestellt, um das Risiko diabetischer Komplikationen abzuschätzen, könnte aber außerdem von therapeutischer Relevanz sein. So wäre beispielsweise Metformin aufgrund der Steigerung der Insulinaufnahme peripherer Gewebe, die der Insulinresistenz entgegenwirkt (Herman et al., 2022), bei Patienten des dritten Clusters (SIRD) besonders angezeigt, um das hohe Risiko einer diabetischen Nephropathie zu senken. Dennoch wurde festgestellt, dass in diesem Probandenkollektiv die Anzahl an mit Metformin behandelten Patienten sehr niedrig war (Ahlqvist et al., 2018).

Auch für den Prädiabetes bzw. Menschen mit erhöhtem Risiko für einen Typ-2-Diabetes konnten in Anlehnung an die Diabetescluster sechs Subphänotypen identifiziert werden, die ein unterschiedliches Risiko aufweisen, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Anhand von Insulinsensitivität, Insulinsekretion, HDL-Cholesterol, Leberfettgehalt, Subkutanfettgehalt, viszeralem Fettanteil und einem polygenetischem Risikoscore für Diabetes Typ-2-Diabetes konnten folgende Cluster herausgearbeitet werden:

Tabelle 1: Charakteristika der Diabetesrisikocluster

Diabetesrisikocluster	Definitionseigenschaften	Gewicht	Insulinsensitivität	Insulinsekretion	Glukosetoleranz	Andere Eigenschaften
1	Niedriges Risiko	Übergewichtig	Durchschnittlich	Adäquat	Normal	
2	Sehr niedriges Risiko	Normal	Gut	Adäquat	Normal	
3	Betazellversagen	Übergewichtig /adipös	Etwas erniedrigt	Niedrig	Prädiabetisch	Erhöhtes Typ-2-Diabetesrisiko
4	Niedriges Risiko + Übergewicht	Übergewichtig	Gut	Adäquat	normal	
5	Insulinresistente Fettleber	Übergewichtig	Sehr niedrig	Niedrig	Prädiabetisch (meist IGT +/- IFG)	Überdurchschnittliches genetisches Typ-2-Diabetesrisiko, hoher Leberfettgehalt
6	Hoher viszeraler Fettgehalt + Nephropathie	Übergewichtig	Niedrig	Etwas erniedrigt	Normal oder prädiabetisch (IFG)	Niedriges genetisches Typ-2-Diabetesrisiko, hoher viszeraler und hohes Nierenbuchtfett

modifiziert nach (Wagner et al., 2021).

Am wichtigsten sind hierbei das dritte und fünfte Cluster, da sie mit dem höchsten Diabetesrisiko assoziiert sind.

Anhand der Diabetesrisikocluster lässt sich auch abschätzen, in welches Diabetescluster Patienten fallen werden, falls sie einen Diabetes entwickeln, und wie hoch somit ihr Risiko für diabetische Folgeerkrankungen sein wird. So korreliert beispielsweise das Diabetesrisikocluster 6 mit dem SIRD, während die Cluster 1 und 2 meist in den milde verlaufenden MARD übergehen. Cluster 3 und 5 weisen ein sehr hohes Risiko auf, einen Diabetes zu entwickeln, wobei Menschen des Clusters 3 vor allem einen MARD/MOD entwickeln und das

Cluster 5 mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines prognostisch ungünstigen SIRD einhergeht (Wagner et al., 2021).

1.3 Messung der Insulinsekretion

Für aussagekräftige Ergebnisse sind präzise Messungen der Insulinsekretion entscheidend. Dabei stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Eine in der Praxis einfach anwendbare Beurteilung der Insulinsekretion und Insulinresistenz ermöglicht das „Homeostatic model assessment“ (HOMA), das sich aus Nüchterninsulin- und Nüchternglukoseplasmaspiegeln berechnet (Matthews et al., 1985).

Um die glukosestimulierte Insulinfreisetzung und Insulinwirkung abzubilden, wird oft der orale Glukosetoleranztest (OGTT) herangezogen. Dabei werden, bislang meist noch bei wissenschaftlichen Fragestellungen, nach Trinken einer Glukoselösung in 30-Minuten-Intervallen Glukose-, Insulin- und C-Peptidwerte im Serum evaluiert, was nicht nur Rückschlüsse darauf zulässt, ob ein erhöhter Nüchternblutzucker vorliegt, sondern auch, ob eine Insulinresistenz und/oder eine Insulinsekretionsstörung vorliegen.

Eine noch präzisere, aufgrund ihres hohen Aufwands jedoch ausschließlich in der Forschung etablierte Methode zur Bestimmung der Insulinsekretion, stellt der hyperglykämische Clamp mit ggf. zusätzlicher Arginingabe dar. Dabei wird über eine variable 20%-Glukoseinfusion der Blutzucker für zwei Stunden auf 180 mg/dl „geclamt“ (künstlich fixiert) und anschließend ein Argininbolus appliziert. Dies bietet gegenüber dem OGTT den Vorteil, eine Aussage über die verschiedenen Phasen der Insulinfreisetzung treffen zu können. So kann innerhalb der ersten zehn Minuten nach Gabe eines Glukosebolus die erste Phase der Insulinfreisetzung, in der die von der Betazelle vorgefertigten Vesikel ausgeschüttet werden, beurteilt werden. Dann schließt sich die Phase der zweiten Insulinfreisetzung an, in der die Insulinspeicher ausgeschöpft werden und die Betazellen neues Insulin produzieren müssen. Durch den Argininbolus am Ende des Clamps wird die Betazelle einem weiteren Insulin-sekretagogem Stimulus ausgesetzt und maximal aktiviert.

Die Insulinsekretion hängt jedoch unweigerlich mit der Insulinsensitivität zusammen, weshalb diese auch immer erhoben werden sollte. Dieser Zusammenhang lässt sich grafisch durch eine Hyperbel und mathematisch durch den sog. Disposition Index ausdrücken, der das Produkt beider Variablen ist. Obwohl der Disposition Index somit in vielen Fällen ein gutes Maß für die Glukosetoleranz darstellt, ist seine Anwendung häufig problematisch. Würde man den Disposition Index beispielsweise als Screeningparameter verwenden, so würden Patienten mit einer ausgeprägten Insulinresistenz erst spät auffällig werden, da diese über eine lange Zeit durch eine erhöhte Sekretion ausgeglichen werden kann und die Patienten somit auf der hyperbolischen Kurve bleiben. Trotz initialem Verbleiben auf der Hyperbola entwickeln diese Menschen aber oft und schnell einen Typ-2-Diabetes (Stumvoll et al., 2003). Ein weiteres Problem ist, dass der hyperbolische Verlauf nur bei exakten Messmethoden gegeben ist und daher die präzise Erhebung der Insulinsensitivität und Insulinsekretion von großer Bedeutung ist. Deshalb wird in dieser Arbeit die Insulinsekretion vor allem durch die AUC C-Peptid/AUC Glukose-Ratio beschrieben, welche sich in einem Vergleich vieler Methoden der Insulinsekretionsberechnung aus Daten von Nüchternblutparametern und des oralen Glukosetoleranztests als beste Methode erwiesen hat (Herzberg-Schäfer et al., 2010), und direkt mit der Betazellmasse korreliert (Meier et al., 2009). In den statistischen Modellen wurde zudem stets auf die Insulinsensitivität adjustiert.

Als Messmethode der Insulinsekretion wurden in dieser Arbeit sowohl der OGTT als auch der häufig als Goldstandard bezeichnete hyperglykämische Clamp angewendet. Aufgrund seiner leichteren Durchführbarkeit ermöglichte der OGTT die Testung einer großen Probandenpopulation, während der zeitlich sowie personell aufwendige hyperglykämische Clamp in einer kleineren Patientenkohorte eingesetzt wurde, dafür aber höchst präzise Sekretionsdaten lieferte.

Sowohl beim OGTT als auch bei den Clampuntersuchungen wurde dabei das C-Peptid als Messgröße für die Insulinsekretion herangezogen. Dies hat den Hintergrund, dass das C-Peptid im Gegensatz zum Insulin einer konstanten

peripheren Clearance unterliegt und kaum von der Leber verstoffwechselt wird, wohingegen Insulin einem hohen First-pass-Metabolismus unterliegt und in seiner Clearance variabel ist (Jones & Hattersley, 2013). Das C-Peptid zirkuliert somit stabiler im Blut und wird daher zur Quantifizierung der Sekretionsleistung der Betazellen verwendet. Es entsteht in äquimolarer Menge wie das Insulin nach Abspaltung der Signalsequenz des Präproinsulins im Endoplasmatischen Retikulum über Prozessierung des Proinsulins im Golgi-Apparat sowie in den Sekretgranula (Liu et al., 2014).

1.4 Lebensstilinterventionen beim Typ-2-Diabetes

Da bei der Entstehung eines Typ-2-Diabetes Übergewicht und ein ungesunder Lebensstil eine wichtige Rolle spielen ist, ist eine Lebensstiländerung meist Bestandteil der Therapie. Menschen in einem prädiabetischen Stadium können, wie Ergebnisse der Tübinger Prediabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS-Studie) gezeigt haben, durch gesündere Ernährung und erhöhte körperliche Aktivität ihre Blutzuckerspiegel und Insulinresistenz senken und teilweise sogar ihre Insulinsekretion verbessern. In diesem Zuge ist auch der Leberfettgehalt von Bedeutung, der im Cluster 5 besonders stark ausgeprägt ist und möglicherweise noch einen größeren Einfluss auf die Betazellfunktion hat als das Körpergewicht (Wagner et al., 2023). Insgesamt zeigte sich unter den PLIS-Probanden, dass eine Lebensstilintervention die Entstehung eines Typ-2-Diabetes oft verhindern kann (Fritsche et al., 2021). Die schottische DiRECT-Studie konnte außerdem zeigen, dass eine Gewichtsabnahme geeignet ist, einen bereits manifesten Typ-2-Diabetes in Remission zu bringen (Lean et al., 2018) und die Betazellfunktion zu verbessern (Taylor et al., 2018).

Im Rahmen der Lebensstilinterventionen ist das intermittierende Fasten jüngst in den Fokus der Aufmerksamkeit geraten. So wurden in einer Studie Probanden, die ihre Nahrung innerhalb eines sechsständigen Zeitraums einnahmen und solche, die ihre Nahrung innerhalb eines zwölfständigen Zeitraums einnahmen untersucht und hinsichtlich Insulinsensitivität und Betazellfunktion verglichen. Dabei konnte vor allem ein Effekt auf die Insulinspiegel nachgewiesen werden,

wonach sowohl die Nüchterninsulinwerte als auch die Maximalinsulinwerte im OGTT signifikant gegenüber der Kontrollgruppe gesenkt werden konnten, was auf eine verbesserte Insulinsensitivität hindeutet. Eine Verbesserung der Betazellfunktion konnte ebenfalls anhand des Anstiegs des insulinogenic index gezeigt werden (Sutton et al., 2018). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass intermittierendes Fasten auch einen Ansatz in der Behandlung einer Fettlebererkrankung darstellen kann (Zhang et al., 2025). Weitere positive Effekte des intermittierenden Fastens auf beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen und Dyslipidämien sind ebenfalls wahrscheinlich (Dong et al., 2020) und bedürfen weiterer Studien.

1.5 Fragestellung

Aufgrund dieser Erkenntnisse sollen im Folgenden der Einfluss von Lebensstilinterventionen und Gewichtsabnahmen auf die Insulinsekretion bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko untersucht werden. Einen neuen Ansatz bietet dabei die aufgeschlüsselte Betrachtung anhand der Diabetesrisikocluster, um herauszustellen, bei welchen Probanden eine Lebensstilintervention besonders sinnvoll sein kann und welche Probanden eher therapieresistent sind und von anderen Therapieansätzen mehr profitieren würden. Hierzu wird in dem Tübinger Arm der Studie „Intermittierendes Fasten zur Verbesserung der Insulinsekretion“ (IFIS) die Insulinsekretion durch hyperglykämische Clampuntersuchungen mit Messungen der verschiedenen Phasen der glukoseinduzierten Insulinfreisetzung sowie anschließender Arginingabe präzise erhoben. Nach der Clusterzuteilung wird der Effekt einer Kalorienrestriktion auf die Änderung der Insulinsekretion in den pathophysiologischen Clustern untersucht. Da für diese aufwendige Methodik nur wenige Probanden zur Verfügung stehen, werden zusätzlich Daten der Längsschnittstudie des Tübinger Lebensstilinterventionsprogramms (TULIP) herangezogen. Der Langzeitverlauf der Insulinsekretion in den Diabetesrisikoclustern ist bis dato noch nicht untersucht worden und wird daher anhand der TULIP-Daten über einen Zeitraum von neun Jahren analysiert sowie zusätzlich im Kurzzeitverlauf von neun und 24

Monaten, in dem der Interventionserfolg sich am deutlichsten ausgewirkt hat. Teilergebnisse der in diesem Rahmen ausgewerteten TULIP-Ergebnisse wurden veröffentlicht in: Meier, C. Z., Wagner, R., Ganslmeier, M., Kantartzis, K., Heni, M., Peter, A., Juppertz-von Schwartzberg, R., Machann, J., Schick, F., Birkenfeld, A. L., Häring, H. U., Fritsche, A., & Stefan, N. (2026). Different Metabolic Responses to Long-term Weight Loss After Lifestyle Intervention Among Type 2 Diabetes Risk Clusters: Results From the TULIP Study. *Diabetes*, 75(6), 965–973. <https://doi.org/10.2337/db25-0757>

2 Material und Methoden

2.1 IFIS-Studie

2.1.1 Studiendesign

Bei der multizentrischen, stratifizierten, randomisierten und kontrollierten IFIS-Studie sollte erstmalig untersucht werden, ob intermittierendes Fasten sich auf die Insulinsekretion bei Probanden mit Hyperglykämie (Prädiabetes und Typ-2-Diabetes) auswirkt. Dabei wurde der Fokus auf die Hochrisikocluster 3 und 5 bei Prädiabetes und SIDD und SIRD bei Diabetes gelegt und anhand von hyperglykämischen Clamps die Insulinsekretion mittels an die Insulinsensitivität adjustiertem C-Peptid gemessen. Die den entsprechenden Clustern angehörigen männlichen sowie weiblichen Probanden wurden randomisiert in die Experimentalgruppe, in der intermittierendes Fasten und eine Kalorienrestriktion um 400 kcal durchgeführt wurden, sowie eine Kontrollgruppe, in der nur die Kalorienrestriktion um 400 kcal durchgeführt wurde, eingeteilt. Nach einem und sechs Monaten wurde erneut durch Clamps mit Arginingabe die Insulinsekretion erhoben. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf Menschen mit Prädiabetes bzw. erhöhtem Diabetesrisiko, weshalb nur die Daten dieser Probanden und nicht die der Patienten mit Diabetes verwendet wurden. Weiterhin wurden nur die Daten vor und nach der einmonatigen Intervention analysiert.

Alle Probanden wurden durch einen Studienarzt aufgeklärt und willigten schriftlich ein an der Studie teilzunehmen. Ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen liegt vor (Projekt-Nr.: 596/2020BO1).

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste eine diabetische oder prädiabetische Glukosestoffwechsellage vorliegen. Ein Studieneinschluss in die Gruppe der Diabetesrisikoprobanden konnte erfolgen, wenn die Probanden dem 3. oder 5. Diabetesrisikocluster zugeordnet werden konnten, ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhöhter Nüchternblutzucker (IFG) bei Werten zwischen 100 und 125 mg/dl
- Pathologische Glukosetoleranz (IGT) bei einem Blutzuckerwert von 140-199 mg/dl zwei Stunden nach Beginn des oralen Glukosetoleranztests
- HbA1c zwischen 5,4% und 6,4 %

In die Gruppe der Probanden mit Diabetes eingeschlossen werden konnten Probanden, die mit einem Typ-2-Diabetes diagnostiziert waren und die folgenden Kriterien erfüllten:

- Diagnose seit ≤ 5 Jahren
- Keine Insulin- oder Glitazontherapie
- HbA1c von 6,0-9,5 %
- Zuordnung zum Subphänotyp des SIDD oder SIRD

Für beide Gruppen galt:

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- BMI 22-45 kg/m²
- Unterschriebene Einverständniserklärung zur Studie

Traf eines der folgenden Kriterien zu, konnte kein Einschluss in die Studie erfolgen:

- Typ-1-Diabetes
- Vorliegen eines Nüchternblutzuckers von > 230 mg/dl beim Screening, Baselineuntersuchung oder während der Intervention
- Minderjährig/einwilligungsunfähig
- Schwanger/stillend
- Den Blutzucker beeinflussende Pharmakotherapie (bspw. Antidiabetika, Steroide)
- Hb-Wert ≤ 11.5 g/dl bei Männern und ≤ 10.5 g/dl bei Frauen
- Erkrankungen des Pankreas
- Schwere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (z. B. Schizophrenie, bipolare Störung)
- Maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren
- Schwere Leber-/Nierenerkrankung (Transaminasenerhöhung auf mehr als das Dreifache der oberen Norm; GFR < 50 ml/min/1,73 m²)
- Systemische Infektionen mit CRP-Anstieg (CRP > 1 mg/dl)
- Schwere diabetische Komplikationen (bspw. chronische Nephropathie, proliferative Retinopathie, symptomatische koronare Herzerkrankung)
- Teilnahme an anderen interventionellen Studien mit Erhalt von Prüfmedikation in den letzten 30 Tagen
- Keine Einwilligung in Informierung über zufällig entdeckte pathologische Befunde
- Zustand nach bariatrischer Operation
- Antibiotische Therapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss

2.1.3 Studienablauf

Nachdem die potenziellen Studienteilnehmer detailliert aufgeklärt worden waren, schriftlich eingewilligt hatten, hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden und in die Gruppen mit Prädiabetes und Diabetes stratifiziert worden

waren, wurde bei den Probanden mit Prädiabetes zunächst der HbA1c-Wert bestimmt und bei Werten zwischen 5,4 % und 6,4 % ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Bei tatsächlichem Vorliegen einer abnormen bzw. pathologischen Glukosetoleranz erfolgte die Einteilung in die Diabetesrisikocluster, wobei nur Probanden des Clusters 3 und 5 eingeschlossen wurden.

Probanden mit Typ-2-Diabetes unterzogen sich einer weiteren Blutentnahme, um nach den Diabetesclustern stratifiziert zu werden. Insgesamt wurden nur Teilnehmer mit einem SIDD oder einem SIRD bzw. aus dem 3. oder 5. Diabetesrisikocluster in die Studie eingeschlossen. Bei antidiabetischer Therapie erfolgte nach dem Screening eine Wash-out Periode von einer Woche bzw. von zwei Wochen bei wöchentlicher Applikation von GLP-1-Agonisten.

Nach der Ausgangsvisite, bei der anthropometrische Daten und Vital- sowie Laborwerte erhoben wurden, wurden die jeweiligen Subgruppen (SIDD/SIRD bzw. Diabetesrisikocluster 3/5) 1:1 randomisiert in eine intermittierende Fasten-Gruppe und eine Kontrolldiätgruppe eingeteilt. Es wurden zudem eine Genotypisierung bezüglich Diabetes- und Stoffwechselgenen, ein hyperglykämischer Clamp mit Arginingabe, eine (f)MRI-Untersuchung (nur bei Probanden ohne Kontraindikation), indirekte Kalorimetrie und Ernährungsberatung durchgeführt sowie optional eine Augenuntersuchung. Die Teilnehmer wurden darüber hinaus gebeten, eine Stuhlprobe abzugeben, Fragebögen auszufüllen und ein Ernährungstagebuch zu führen, und es wurde ein Glukosesensor appliziert. Im Verlauf fanden dann über vier Wochen hinweg für alle Probanden wöchentliche Ernährungsberatungen statt, bei denen die von den Probanden geführten Tagebücher thematisiert wurden. Während alle Studienteilnehmer eine tägliche Kalorienrestriktion um 400 kcal des individuellen Tagesbedarfs realisieren sollten, sollten die Teilnehmer der intermittierenden Fasten-Gruppe zusätzlich eine tägliche Fastenperiode von 16 Stunden umsetzen, wobei die erste Mahlzeit zwischen sechs und acht Uhr morgens eingenommen werden sollte.

Für die Interventionsphase wurde den Probanden ein Accerelometer ausgehändigt, welches die körperliche Aktivität aufzeichnete. Diese sollte für die Studie nicht geändert werden. Der bei der Ausgangsvisite applizierte Glukosesensor (CGM; Freestyle Libre™; Abbott Diabetes Care; Witney; UK) wurde bei den wöchentlichen Visiten ausgelesen, um das Einhalten der Fastenzeiten in der Interventionsgruppe zu überprüfen. Die Abschlussuntersuchung, bei der erneut die Untersuchungen der Ausgangsvisite durchgeführt wurden, fand nach vier Wochen statt und eine Nachbeobachtung nach sechs Monaten (Daten zum Zeitpunkt der aktuellen Analyse noch nicht vorliegend).

2.2 TULIP-Studie

2.2.2 Studiendesign

Im Rahmen der TULIP-Studie (Kantartzis et al., 2011) (Machann et al., 2010) (Haupt et al., 2010) (Schmid et al., 2017) wurden seit 2003 413 Probanden mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes in die prospektive unkontrollierte Längsschnittstudie eingeschlossen, bei der sie ein zweijähriges Lebensstilinterventionsprogramm durchliefen, von welchem die ersten neun Monate die intensivste Phase der Intervention darstellte. Von den 413 Probanden durchliefen 357 die neunmonatige Intervention und 300 die ganzen zwei Jahre. Die Probanden sollten dabei ihren Glukosestoffwechsel, der anhand eines OGTTs beurteilt wurde, verbessern, indem sie eine Lebensstilintervention erhielten. Dabei war es das Ziel, die Aufnahme von Fett auf einen Anteil von weniger als 30 % und die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren auf weniger als 10 % der Gesamtenergiezufuhr zu senken sowie die Aufnahme von Ballaststoffen auf 15 g pro 1.000 kcal zu erhöhen. Weiterhin sollten die Probanden mindestens drei Stunden pro Woche körperlich aktiv sein, wodurch eine Gewichtsabnahme von mehr als 5 % erreicht werden sollte. Zusätzlich zu den fest terminierten Folgeuntersuchungen nach 9 und 24 Monaten wurden die Teilnehmer ungefähr neun Jahre nach Studienbeginn schriftlich oder telefonisch zu einer Nachfolge-Untersuchung eingeladen. Hierbei nahmen 190 der

ursprünglichen Probanden teil. Der Hauptgrund für die Nichtteilnahme war eine unbekannte Adresse bzw. ein Verlust der Kontaktmöglichkeit. Ziel der Studie war und ist es Subphänotypen zu identifizieren, die möglicherweise nicht oder nur wenig von einer Lebensstilintervention profitieren.

Vor dem Einschluss in die Studie erfolgte eine detaillierte Aufklärung der Probanden über Ablauf, Ziele und Risiken der Studie, aus welcher die Probanden jederzeit freiwillig ausscheiden konnten. Eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde von allen Teilnehmern eingeholt und ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität liegt vor (Projekt-Nr.: 422/2002).

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Zielgruppe der TULIP-Studie waren Menschen mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Probanden

- zwischen 18 und 70 Jahren alt sein und
- mindestens einen erstgradig verwandten Patienten mit Typ-2-Diabetes haben oder
- Frauen einen Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte haben oder
- einen Body-Mass-Index (BMI) von über 27 kg/m² haben oder
- eine eingeschränkte Glukosetoleranz (Blutzucker 140-199 mg/dl 120 Minuten nach Einnahme von 75 g Glukose) aufweisen.

Nicht eingeschlossen werden durften Probanden mit

- bekanntem Typ-2-Diabetes
- symptomatischer koronarer Herzerkrankung, peripherer Gefäßerkrankung, endokrinologischer Störung (Hyper/Hypothyreose), maligner Erkrankung, Gerinnungsstörung oder Erkrankungen der Verdauungsorgane
- schweren psychischen Erkrankungen

- Einnahme von Medikamenten, die den Glukosestoffwechsel stark beeinflussen (ausgenommen Hormonersatz)

Ausschlusskriterien für die Magnet-Resonanz-Tomographie und Spektroskopie waren weiterhin:

- jegliche Art von Metall im und am Körper (z.B. Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Metallprothesen, implantierte magnetische Metallteile, einliegende Spirale, Metallsplitter/Granatsplitter, feste Zahnsperre, Akupunktur-Nadel, Insulinpumpe, Intraport etc.
- bei einer Feldstärke ab 3,0 T zusätzlich: Tätowierungen, permanenter Lidschatten
- eingeschränkte Thermosensorik oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung
- Anamnestisch nicht ausschließbare Kreislauferkrankung
- Gehörerkrankungen oder eine erhöhte Empfindlichkeit für laute Geräusche
- Ggf. Klaustrophobie

2.2.4 Studienablauf

Zunächst wurden an zwei Tagen, die maximal zwei Wochen auseinander lagen, basale Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden Größe, Gewicht, Körperfettanteil und -verteilung (mittels Magnetresonanztomographie und Spektroskopie) erhoben sowie mittels Blutentnahme Routineparameter, Leptin, Adiponektin, Ghrelin, Cortisol, Transcortin, ACTH, etc. bestimmt. Die Probanden wurden gebeten, morgens nüchtern zu erscheinen für die Durchführung eines OGTTs und standardisierte Fragebögen auszufüllen, die körperliche Aktivität, den Work-Sport-Freizeit-Index, Diäten, Essverhalten und das psychosoziale Profil (Studienausschluss bei schweren psychiatrischen Erkrankungen) abfragten. Bei Vorliegen eines unauffälligen 12-Kanal-EKGs in Ruhe wurde zusätzlich am ersten Untersuchungstag eine Fahrradergometrie durchgeführt, bei der die anaerobe Schwelle, die maximale Sauerstoffkapazität und die Ruhe-

sowie maximale Herzfrequenz ermittelt wurden, um einen individuellen Trainingsplan im aeroben Bereich erstellen zu können.

Am zweiten Untersuchungstag erfolgte dann bei einem Teil der Probanden ein sogenannter Botnia-Clamp, bei dem ein einstündiger intravenöser Glukosetoleranztest um einen zweistündigen hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamp ergänzt wurde, um die Betazellfunktion und die Insulinsensitivität zu untersuchen. Zur Bestimmung des respiratorischen Quotienten und des Energieumsatzes wurde vor und während der Durchführung des Clamps zusätzlich eine indirekte Kalorimetrie vorgenommen.

Für die Lebensstilintervention, der sich die Probanden unterziehen sollten, wurden die folgenden fünf konkreten Ziele formuliert:

- Gewichtsabnahme um mindestens 5% des Ausgangsgewichts
- weniger als 30% der Kalorienaufnahme in Form von Fett
- weniger als 10% der Kalorienaufnahme in Form von gesättigtem Fett
- mindestens 15 g Ballaststoffe pro 1000 kcal
- mindestens 3 Stunden sportliche Aktivität pro Woche

Realisiert werden sollten die Ziele durch Verstärkung in regelmäßigen Ambulanzbesuchen und Sportgruppentreffen, vierwöchentlichen Ernährungsberatungen und gezielten interdisziplinären Sportprogrammen. Um die Teilnehmer beim Erreichen der sportbezogenen Ziele zu unterstützen, wurden die zwei Programme „Fitnessstudio“ (Radfahren/Laufband) und „Lauftreff“ (Walking) angeboten, die vom sportmedizinischen Institut der Universität Tübingen erarbeitet wurden und unter Festlegung individueller Zielherzfrequenzen individuell angepasst wurden. Nach einer Phase der intensiven Lebensstilberatung von 9 Monaten wurden über den anschließenden Zeitraum von 15 Monaten die Intervalle der Lebensstilberatung stark reduziert.

2.3 Clustering

Die IFIS-Probanden wurden zu Studienbeginn und die TULIP-Probanden retrospektiv den Diabetesrisikoclustern zugeordnet. Die Kriterien dafür wurden in

Tübingen aus den Daten der TULIP-Studie entwickelt und in der Londoner Whitehall II Studie repliziert (Wagner et al., 2021). Das ursprüngliche Ziel der Whitehall II Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs von sozioökonomischem Status und verschiedenen Erkrankungen (Marmot & Brunner, 2005). Durch die Nutzung dieser Daten wurde die Testung der Clusterkriterien an einer Kohorte von 6810 Teilnehmern ermöglicht und somit die Signifikanz der Clusterkriterien bestärkt.

Diese sind öffentlich einsehbar und anwendbar und beinhalten die folgenden Messwerte (*Prediabetes subphenotypes*, o. J.):

- Geschlecht
- Hüftumfang
- BMI
- Taillenumfang
- Nüchternblutzucker
- 2-Stunden-Blutzuckerwert des OGTTs
- Nüchterninsulinwert
- 2-Stunden-Insulinwert des OGTTs
- Triglyzeride
- HDL-Cholesterin

2.4 Methoden

2.4.1 OGTT

Der OGTT wurde sowohl im Rahmen der IFIS- als auch der TULIP-Studie durchgeführt.

Dafür fanden sich die Probanden nach nächtlicher zehnstündiger Fastenperiode morgens nüchtern in der Studienzentrale ein, wo ein venöser Zugang (Abocath 20G) in die Ellenbeuge gelegt wurde, aus dem sodann eine basale Blutentnahme erfolgte. An ihren Essgewohnheiten und gewohnter körperlicher Aktivität sollten die Probanden a priori nichts ändern. Sie wurden dann gebeten, innerhalb zwei Minuten 300 ml einer standardisierten Glukoselösung (Dextro O.G.T. ®,

Hoffmann – La Roche AG) zu trinken, die 75 g Glukose enthielt, und während der Untersuchung auf Nikotinkonsum, Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität zu verzichten. Über die Venenverweilkanüle wurden dann basal sowie nach 30 min, 60 min, 90 min und 120 min die Glukose-, Insulin-, Proinsulin- und C-Peptidspiegel im Plasma bestimmt, wobei insgesamt etwa 4x20 ml Vollblut entnommen wurden. Bei der basalen Blutentnahme wurden außerdem Routinelaborparameter wie Blutbild, Elektrolyte, Blutfette und Leberenzyme bestimmt.

Anhand der erhobenen Blutzuckerwerte konnte die Glukosetoleranz dann gemäß den Kriterien der WHO in normale (NGT) und pathologische Glukosetoleranz (IGT) bzw. erhöhte Nüchternglukose (IFG) eingeteilt werden, wie in Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Einteilungskriterien der Glukosetoleranz anhand der Plasmaglukosewerte

Blutzuckerwerte	NGT	IFG	IGT	Diabetes*
nüchtern	< 7,0 mmol/l (< 126 mg/dl)	6,1 - 6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)	> 7,0 mmol/l (> 126 mg/dl)	≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl)
2h-Wert	< 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)		7,8 - 11,1 mmol/l (140-199 mg/dl)	≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)

*Diagnosestellung des Diabetes mellitus bei Erhöhung eines der beiden Werte. Modifiziert nach (World Health Organization & International Diabetes Federation, 2006).

2.4.2 Hyperglykämischer Clamp mit anschließender Arginingabe

Im Zuge der detaillierten Erhebung der Insulinsekretion wurden in der IFIS-Studie hyperglykämische Clamps mit anschließender Arginingabe durchgeführt (DeFronzo et al., 1979) (Fritsche et al., 2000) (Stumvoll et al., 2000). Dafür erschienen die Probanden morgens ebenfalls nüchtern in der Studienzentrale und erhielten venöse Zugänge (Abocath 20G) in beide Ellenbeugen. Dabei diente der eine Zugang der Infusion einer 20%-Glukoselösung sowie Jonosteril,

um Venenreizungen durch die Glukoselösung vorzubeugen, während über den Zugang auf der anderen Seite durch ein Heizkissen arterialisiertes Blut aus der Vene zur Bestimmung von Glukose-, Insulin- und C-Peptidwerten entnommen wurde. Im Falle eines Blutzuckers von über 220 mg/dl bei der Nüchternblutentnahme 15 Minuten vor Clampbeginn wurde dieser nicht durchgeführt. Bei Werten zwischen 160 und 220 mg/dl wurde vor der Glukoseinfusion ein Bolus Normalinsulin intravenös appliziert.

Der hyperglykämische Clamp wurde mit einem Bolus 20%-Glukoselösung begonnen, der sich nach folgender Formel berechnete (Fritsche et al., 2000) (Stumvoll et al., 2000):

$$\begin{aligned} &20\% - \text{Glukosebolus in ml} \\ &= (1,5 * (180 - \text{Nüchternblutzucker} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] \\ &\quad * \text{Körpergewicht}[\text{kg}]) / 200 \end{aligned}$$

Durch fünfminütliche Glukosemessungen mittels Blutentnahmen über den venösen Zugang wurde der Blutzucker überwacht und mittels stets adjustierter Infusionsraten der 20%-igen Glukoselösung auf 180 mg/dl über 120 Minuten geclamt. Während des Clamps wurden zusätzlich Blutentnahmen zur Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Glucagon und Proinsulin zu den Zeitpunkten -15, 0, 2.5, 5, 7.5, 10, 30, 60, 80, 100, 120, 122.5, 125, 127.5 und 130 Minuten nach Start durchgeführt. Nach 120 Minuten wurde außerdem ein Bolus von 5 g Arginin appliziert, um die Insulinsekretion maximal zu stimulieren. Danach wurde für 10 Minuten weiter geclamt, jedoch ohne erneute Anpassungen der Infusionsrate.

Nach Beendigung des Clamps erhielten die Probanden eine kohlenhydratreiche Mahlzeit und wurden unter regelmäßigen Blutzuckerkontrollen für weitere 45 Minuten überwacht.

2.4.3 MRI-basierte Quantifizierung von Körperfettkompartimenten und Leberfettanteil

Mittels MR-Imaging (MRI) wurden bei einigen Probanden die Körperfettkompartimente quantifiziert. Dafür wurden morgens vor dem OGTT am nüchternen Probanden MRI-Aufnahmen angefertigt und im Anschluss daran spektroskopische Messungen durchgeführt. Die Messung des viszeralen, des subkutanen und des Gesamtkörperfetts erfolgte mittels axialem umbilikalen T1-gewichteten MRI (Machann et al., 2010; Schwenger et al., 2010) durch einen „1.5 T whole-body-imager“ (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Die Volumina wurden anschließend nach (Machann et al., 2005) bestimmt. Der Leberfettgehalt wurde durch „proton magnetic resonance spectroscopy“ ermittelt (Machann et al., 2010).

2.4.4 Analytische Methoden

2.4.4.1 Glukose bettseitig

Um sowohl während der Clamp-Untersuchung als auch während des OGTTs den Blutzuckerspiegel zu überwachen, wurde zum einen das Gerät YSI 2300 STAT plus (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, CO, USA) verwendet, das nach der Glukose-Oxidase-Methode arbeitet, und zum anderen das Gerät Biosen C-line von EKF Diagnostics, das den Blutzuckerspiegel nach einer enzymatisch-amperometrischen Methode ermittelt.

2.4.4.2 Laborchemische Bestimmungen von Insulin, C-Peptid und Glukose

Die Plasmainsulin- und C-Peptidwerte wurden mittels Immunoassays durch das ADVIA Centaur XPT chemiluminescence Immunoassay System (Siemens Healthineers) ermittelt. Die Glukosewerte wurden am ADVIA XPT clinical chemistry analyzer (Siemens Healthineers) mittels der Hexokinase-Methode und eines immunoturbidimetrischen Assays bestimmt.

2.4.5 Insulinsensitivität

2.4.5.1 Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda

Die Insulinsensitivität wurde im OGTT anhand des Indexes nach Matsuda (Matsuda & DeFronzo, 1999) beurteilt. Dieser berechnet sich folgendermaßen:

$$ISI_{Matsuda} = \frac{10\,000}{\sqrt{(FPG * FPI) * (mGlc * mIns)}}$$

Hierbei bezeichnet FPG den Nüchternglukoseplasmaspiegel und FPI analog den Nüchterninsulinplasmaspiegel. Die mittlere Glukosekonzentration (mGlc) und die mittlere Insulinkonzentration (mIns) berechnen sich jeweils aus den Mittelwerten zu den Messzeitpunkten 0, 30, 60, 90 und 120 min nach OGTT-Start.

2.4.5.2 Insulinsensitivitätsindex Clamp

Für die Clampuntersuchungen wurde die Insulinsensitivität anhand des folgenden Indexes ermittelt:

$$ISI_{Clamp} = \frac{\overline{GIR}}{\overline{c_{Ins}}}$$

mit \overline{GIR} für den Mittelwert der Glukoseinfusionsrate und $\overline{c_{Ins}}$ für den Mittelwert der Plasmainsulinkonzentration in den Minuten 80-120.

2.4.6 Insulinsekretion

2.4.6.1 Insulinogenic index

Als Näherung für die Insulinsekretion wurde der Insulinogenic Index (Herzberg-Schäfer et al., 2010) bestimmt, der sich gemäß folgender Formel berechnet:

$$IGI = \frac{I_{30} - I_0}{G_{30} - G_0}$$

Hierbei stehen die Parameter I_0 und I_{30} für die Insulinplasmaspiegel und G_0 und G_{30} für die Glukoseplasmaspiegel zu OGTT-Start und 30 min nach Beginn.

2.4.6.2 AUC C-Peptid/AUC Glukose-Ratio

Zudem wurde der Quotient der Integrale über die Konzentrationskurven des C-Peptids und der Glukose herangezogen (Herzberg-Schäfer et al., 2010), der aufgrund geringerer Standardabweichungen besser zu interpretierende Werte lieferte und folgendermaßen gebildet wird:

$$\text{Insulinsekretion} = \frac{\text{AUC C - Peptid}_{0-120 \text{ min}}}{\text{AUC Glukose}_{0-120 \text{ min}}}$$

Im Folgenden bezieht sich der Begriff „Insulinsekretion“ stets auf diese Größe.

2.4.6.3 Bestimmung der Insulinsekretion im Clamp

Um die ersten beiden Phasen der glukosestimulierten Insulinfreisetzung während des Clamps zu untersuchen, wurden folgende Kenngrößen gebildet:

$$\begin{aligned} &1. \text{Phase (Summe)} \\ &= c_{C-Pep}(2,5 \text{ min}) + c_{C-Pep}(5 \text{ min}) + c_{C-Pep}(7,5 \text{ min}) \\ &+ c_{C-Pep}(10 \text{ min}) \\ &2. \text{Phase (MW)} = \frac{c_{C-Pep}(80 \text{ min}) + c_{C-Pep}(100 \text{ min}) + c_{C-Pep}(120 \text{ min})}{3} \end{aligned}$$

Zur Beurteilung der Arginin-stimulierten Insulinfreisetzung wurde der Mittelwert der C-Peptidwerte nach Arginingabe berechnet und die vorbestehende C-Peptidkonzentration subtrahiert:

$$\begin{aligned} &\text{Argininphase (MW)} \\ &= \frac{c_{C-Pep}(122,5 \text{ min}) + c_{C-Pep}(125 \text{ min}) + c_{C-Pep}(127,5 \text{ min}) + c_{C-Pep}(130 \text{ min})}{4} \\ &- c_{C-Pep}(120 \text{ min}) \end{aligned}$$

2.4.7 Disposition index

Die Insulinsekretion kann relativ zur Insulinsensitivität anhand des Disposition Indexes (Bergman et al., 2002) abgeschätzt werden. Er ist das Produkt aus

Insulinsensitivität und Insulinsekretion und berechnet sich somit folgendermaßen:

$$\text{Disposition index} = ISI_{Matsuda} * IGI$$

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Messwerte beider Studien erfolgte mit der kommerziell verfügbaren Software JMP (SAS Institute, Inc., Cary, NC; USA). Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (Tabellen) bzw. Standardfehler des Mittelwertes (Abbildungen) dargestellt, sofern nichts anderes angegeben ist. Der Student t-test wurde zum statistischen Vergleich und zur Bestimmung der Signifikanz zwischen zwei Gruppen mit normalverteilten Parametern verwendet. Zuvor wurden die Parameter mittels Shapiro-Wilk-W-Test auf Normalverteilung überprüft und die nicht normalverteilten Werte logarithmiert, um annähernde Normalverteilung zu erreichen. Zur Identifikation unabhängiger Zusammenhänge und zur Vorbeugung von Kovarianz erfolgten multivariate lineare Regressionsanalysen nach der Methode der kleinsten Quadrate, wobei das Signifikanzniveau (in vorliegender Arbeit durch den p-Wert beschrieben) auf 5% festgelegt wurde.

3 Ergebnisse

3.1 IFIS-Studie

3.1.1 Übersicht

Insgesamt wurden 25 Probanden mit Prädiabetes untersucht, von denen 14 der Interventionsgruppe und 11 der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Da die Probanden der intermittierenden Fastengruppe und der Kontrollgruppe ähnlich viel Gewicht verloren haben und die Gruppen für eine getrennte Analyse zu klein sind, wurden die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe nicht getrennt analysiert. Die Daten der Probanden vor und nach vierwöchiger Intervention sind

in der Tabelle 3 aufgeführt. Da die MRI-Messungen nicht bei allen Probanden durchgeführt wurden und die Datenmenge somit sehr klein ist, sind die Volumina der Körperfettkompartimente nicht aufgeführt.

Die Zahl der Probanden war mit 11 Teilnehmern im Cluster 3 und 14 Teilnehmern im Cluster 5 ungefähr ausgeglichen. Das Durchschnittsalter war mit 66 Jahren und einer Spannweite von 56-71 Jahren im Cluster 3 höher als im Cluster 5, in dem das Durchschnittsalter 58 Jahre mit einer Spannweite von 38-71 Jahren betrug. Obwohl das Ausgangsgewicht im Cluster 5 mit einem durchschnittlichen Wert von 95,3 kg etwas höher war als im Cluster 3 mit einem Durchschnittsgewicht von 91,1 kg, wurde in beiden Clustern eine ähnliche Gewichtsabnahme von 4,1 kg (Cluster 5) bzw. 4,7 kg (Cluster 3) erzielt.

Ebenso fiel in beiden Clustern die Nüchternblutglukose um 0,4 mmol/l ab bei höherem Ausgangswert im Cluster 5 (6,2 mmol/l) als im Cluster 3 (5,8 mmol/l). Der durchschnittliche 2-Stunden-Blutzuckerwert des oralen Glukosetoleranztests hingegen sank im Cluster 3 mit einer Änderung von 8,7 auf 7,4 mmol/l wesentlich stärker als im Cluster 5 mit einer Änderung von 9,0 auf 8,7 mmol/l.

Erwartungsgemäß war die Insulinsensitivität im Cluster 5 deutlich niedriger, konnte jedoch ebenfalls in beiden Clustern verbessert werden. So stieg der Durchschnittswert des Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda im Cluster 3 von 9,8 auf 13,8 und im Cluster 5 von 4,3 auf 6,6.

Die glukosestimulierte Insulinsekretion war während aller Phasen des hyperglykämischen Clamps sowohl vor als auch nach der Intervention im Cluster 5 höher als im Cluster 3 und fiel gemäß der verbesserten Insulinsensitivität nach dem Interventionszeitraum in beiden Clustern während beider Phasen ab, stieg hingegen in der Phase nach Arginingabe leicht an. So konnte in der ersten Phase nach Beginn des Clamps durch einen Glukosebolus im Cluster 3 ein Abfall um ca. 13 % und im Cluster 5 ein Abfall um 4 % der Insulinsekretion im Vergleich zu Studienbeginn verzeichnet werden. In der zweiten Phase, der „Plateauphase“, sank die Insulinsekretion im Cluster 3 etwa um 16 % und im Cluster 5 um 12 %. Die gemittelte Arginin-stimulierte Insulinsekretion stieg hingegen geringfügig um etwa 5 % im Cluster 3 und 1% im Cluster 5.

Die Probanden des Clusters 5 hatten somit zu Beginn nicht nur ein höheres Körpergewicht, höhere Blutzuckerwerte und eine schlechtere Insulinsensitivität als die Probanden des Clusters 3, sondern hatten auch eine geringere Änderung aller Parameter verglichen mit den Probanden des Clusters 3.

Tabelle 3: Übersicht der relevanten Parameter und p-Werte in den beiden Hochrisikoclustern zu Beginn und nach Intervention. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. p für zweiseitigen Test. *p<0.05 für einseitigen Test. p Änderung adjustiert C3 vs. C5: # Alter, Geschlecht; § Alter, Geschlecht, Gewicht V0 und V4; § Alter, Geschlecht, ISI V0 und V4

Charakteristikum	Cluster 3 V0	Cluster 3 V4	p	Cluster 5 V0	Cluster 5 V4	p	p (einseitig) Änderung nicht adjustiert Cluster3/5	p (einseitig) Änderung adjustiert Cluster 3/5
Geschlecht w/m	6/5			10/4			-	-
Alter (Jahre)	66±5	66±5		58±9	58±9		-	-
Intervention (ja/nein)	8/3			6/8			-	-
Gewicht (kg)	91,1±9,3	86,4±9,2	0,0003	95,3±18,9	91,2±19,3	<0,0001	0,59	#0,261
Nüchternblutglukose (mmol/l)	5,8±0,5	5,4±0,5	0,09*	6,2±0,6	5,8±0,5	0,01	0,43	§0,629
2-Stunden- Blutglukose (mmol/l)	8,7±1,4	7,4±2,3	0,05*	9,0±1,6	8,7±2,2	0,58	0,13	§0,126
ISI Matsuda	9,8±3,3	13,8±5,4	0,57	4,3±1,3	6,6±2,4	0,22	0,08	§0,745
ISI Clamp	0,05±0,01	0,07±0,03	0,01	0,03±0,02	0,03±0,02	0,27	0,05	§ 0,411
C-Peptid 1. Phase (Summe) (pmol/l)	3590±1978	3117±1209	0,31	4488±1542	4306±1634	0,18	0,48	§ 0,902
C-Peptid 2. Phase (MW) (pmol/l)	1560±652	1305±483	0,07*	2172±714	1914±578	0,04	0,29	§ 0,708
C-Peptid Argininphase (MW) (pmol/l)	1239±605	1298±618	0,50	1680±765	1713±458	0,79	0,34	§ 0,391

3.1.2 Insulinsekretion im Clamp

Zur spezifischeren Beurteilung der Insulinsekretion wurden sowohl vor als auch nach dem Interventionszeitraum Clampuntersuchungen durchgeführt. Dabei wurden zu festen Zeitpunkten C-Peptidkonzentrationen bestimmt und die Mittelwerte aller Probanden auf der zeitlichen Achse aufgetragen. Die Ergebnisse wurden dabei wieder nach Clustern, nicht aber nach Interventionsgruppe getrennt untersucht. Für das Cluster 3 ist der zeitliche Verlauf der C-Peptidwerte in Abbildung 1 und für das Cluster 5 in Abbildung 2 dargestellt.

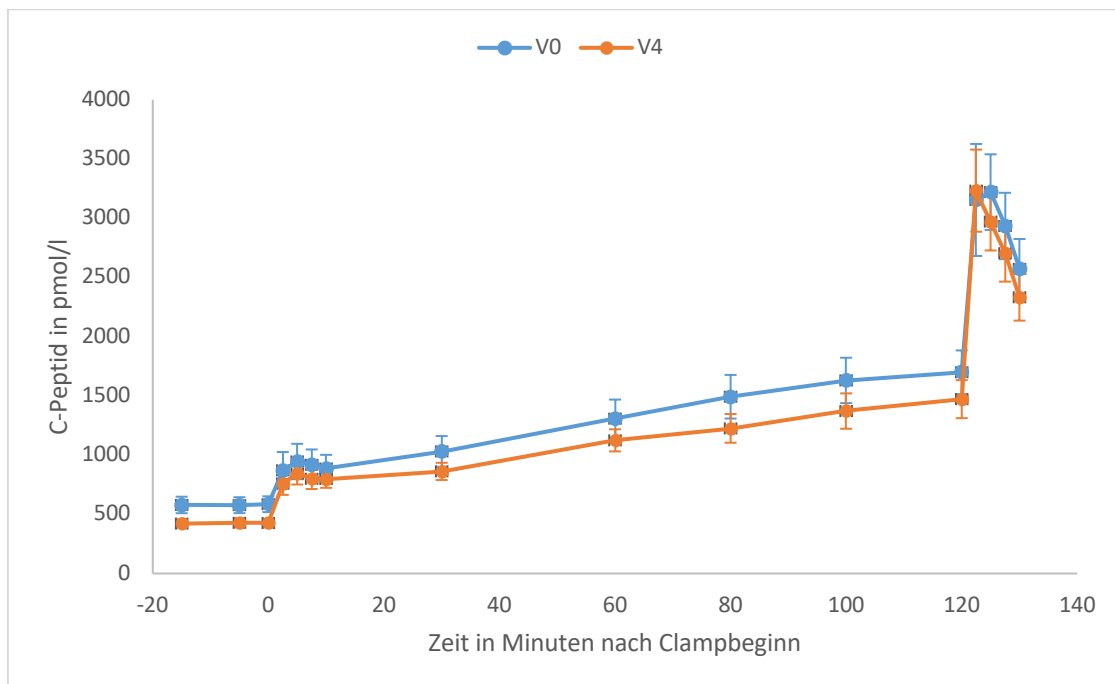


Abbildung 1: C-Peptidmittelwerte zu Beginn und nach dem Interventionszeitraum über den zeitlichen Clampverlauf im Cluster 3. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts.

Im Cluster 3 lag zu Interventionsbeginn ein durchschnittlicher Nüchtern-C-Peptidwert von 585,0 pmol/l vor. Fünf Minuten nach Gabe des Glukosebolus konnte dann ein ca. 38 %-iger Anstieg des C-Peptids auf 945,6 pmol/l verzeichnet werden.

Während der zweiten Phase des Clamps stieg das C-Peptid dann unter kontinuierlicher Glukosezufuhr nahezu gleichmäßig an bis zu einem Durchschnittswert von 1698,8 pmol/l bei 120 Minuten.

Nach der anschließenden Arginingabe wurde eine maximale Steigung von ca. 47 % erzielt mit maximalen C-Peptidwerten von durchschnittlich 3219,8 pmol/l zum Zeitpunkt 125 min, die nach Ablauf von weiteren 5 Minuten auf durchschnittlich 2571,3 pmol/l sanken.

Für die C-Peptidwerte des Clamps nach dem Interventionszeitraum lässt sich ein ähnlicher Verlauf beobachten, wobei die C-Peptidwerte insgesamt gesenkt werden konnten. So liegt der Nüchternwert nach Intervention ca. 27 % unter dem Nüchternwert vor Interventionsbeginn und das Maximum der ersten Phase etwa 11 % unterhalb des entsprechenden Ausgangswertes.

Am Ende der 2. Phase wurden ca. 13 % niedrigere Werte erzielt als vor Intervention. Nach Arginingabe nähern sich die Werte jedoch wieder an, wobei der Durchschnittswert des C-Peptids nach Intervention den Präinterventionswert zum Zeitpunkt 122,5 min sogar kurz geringfügig übersteigt, um danach wieder knapp unter den Ausgangswerten weiter zu verlaufen.

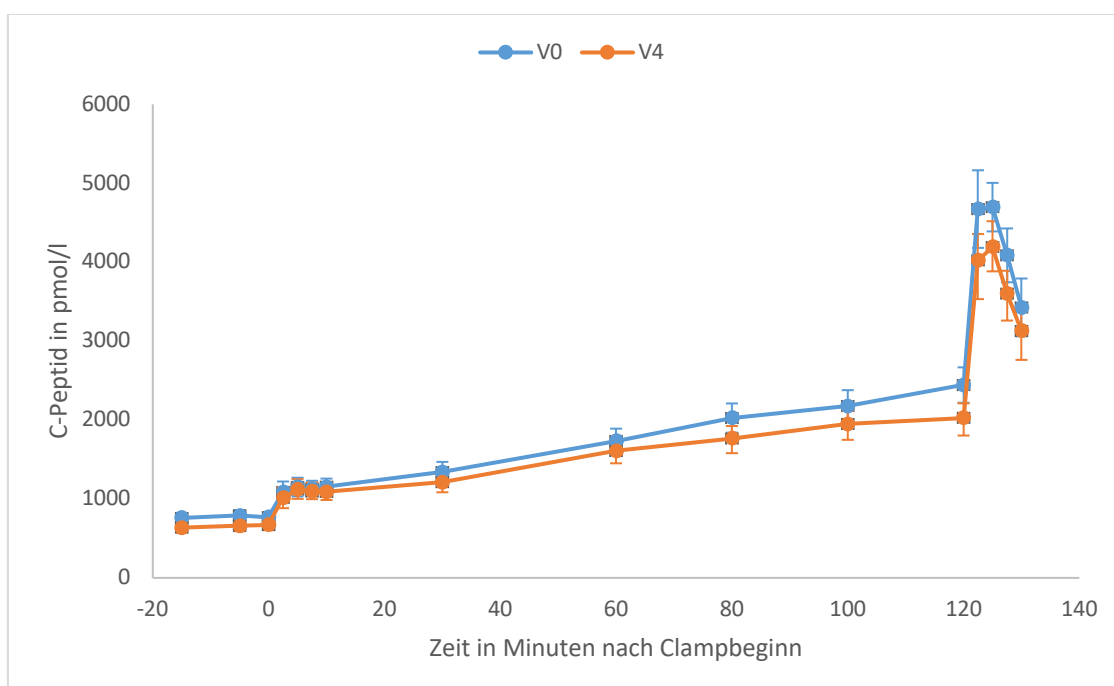


Abbildung 2: C-Peptidmittelwerte zu Beginn und nach dem Interventionszeitraum über den zeitlichen Clampverlauf im Cluster 5. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts.

Auch für das Cluster 5 wurden die C-Peptidmittelwerte auf der zeitlichen Achse aufgetragen und sind in Abbildung 2 abzulesen. Wie im Cluster 3 nahm die Insulinsekretion nach Intervention in den ersten beiden Phasen ab. So wurde

eine ca. 13 %-ige Senkung des C-Peptidnüchternwertes von 768,9 auf 670,2 pmol/l erzielt, wohingegen der Fünfminutenwert der ersten Clampphase lediglich um ca. 3 % abfiel.

Am Ende der zweiten Phase, also nach 120 min, zeigt sich dafür ein Abfall der C-Peptidmittelwerte von 17 % und auch das Arginin-stimulierte Maximum nach 125 min fällt mit einem Mittelwert von 4191,2 pmol/l um ca. 11 % geringer aus im Vergleich zum präkalorienrestriktiven Zustand.

Allerdings imponieren in der Gegenüberstellung der Cluster zu allen Zeitpunkten sowohl vor als auch nach Intervention deutlich höhere C-Peptidmittelwerte im Cluster 5 als im Cluster 3. So liegt der Nüchternwert nach Intervention im Cluster 5 ca. 36 % und der 125 min-Wert ca. 29 % über dem des Clusters 3. Prozentual fielen der Nüchternwert und das Maximum der ersten Phase im Cluster 3 stärker ab als im Cluster 5, während der 120min-Wert der zweiten Phase im Cluster 5 stärker sank als im Cluster 3.

3.2 TULIP-Studie

3.2.1 Übersicht

Das Folgende bezieht sich auf diejenigen Probanden der TULIP-Studie, die die Folge-Visite neun Jahre nach Beginn der Studie wahrgenommen haben, um sowohl den Kurzzeit- als auch den Langzeitverlauf der Cluster beurteilen zu können. Teile dieser Ergebnisse wurden veröffentlicht in: Meier, C. Z., Wagner, R., Ganslmeier, M., Kantartzis, K., Heni, M., Peter, A., Jumpertz-von Schwartzberg, R., Machann, J., Schick, F., Birkenfeld, A. L., Häring, H. U., Fritsche, A., & Stefan, N. (2026). Different Metabolic Responses to Long-term Weight Loss After Lifestyle Intervention Among Type 2 Diabetes Risk Clusters: Results From the TULIP Study. *Diabetes*, 75(6), 965–973. <https://doi.org/10.2337/db25-0757>

Die 190 Probanden aller Cluster (112 Frauen und 78 Männer) verloren binnen der ersten neun Monate ca. 3% ihres anfänglichen Körpergewichts, hatten aber zum Zeitpunkt der Nachfolge-Untersuchung nahezu das gleiche Körpergewicht

wie zu Studienbeginn (Tabelle 4). Die Gesamtkörperfettmasse stieg jedoch um ca. 13 % an und auch die Insulinsensitivität verschlechterte sich langfristig nach einer kurzzeitigen Verbesserung innerhalb der ersten neun Monate. Die Insulinsekretion fiel langfristig ebenfalls um ca. 12 % ab.

Tabelle 4: Übersicht der relevanten Parameter aller Probanden über den Studienverlauf von zwei Jahren und der Nachuntersuchung nach 8-9 Jahren. Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung. ^an=104; ^bn=106; ^cn=93; ^dn=99

Charakteristikum	Baseline	9 Monate	24 Monate	9 Jahre
Geschlecht (w/m)	112/78			
Alter (Jahre)	49 \pm 10	50 \pm 10	51 \pm 10	58 \pm 10
Körpergewicht (kg)	86,3 \pm 17,9	83,3 \pm 16,7	84,6 \pm 17,8	86,9 \pm 19,5
Körpergröße (cm)	170,4 \pm 9,1	170,5 \pm 9,1	170,4 \pm 9,1	169,7 \pm 9,3
BMI (kg/m ²)	29,7 \pm 5,4	28,6 \pm 5,0	29,1 \pm 5,5	30,1 \pm 5,9
Gesamtkörperfett (l) ^a	30,4 \pm 11,6	27,9 \pm 10,6	29,2 \pm 11,6	34,9 \pm 11,5
Viszerales Fett (l) ^b	3,5 \pm 2,1	2,9 \pm 1,9	3,2 \pm 2,1	4,8 \pm 2,7
Subkutanes Fett (l) ^c	9,0 \pm 4,7	7,9 \pm 4,3	6,8 \pm 4,2	12,6 \pm 5,4
Leberfettgehalt (%) ^d	6,0 \pm 6,9	4,1 \pm 4,1	4,8 \pm 5,2	6,1 \pm 5,5
Nüchternblutzucker (mmol/l)	5,3 \pm 0,5	5,2 \pm 0,5	5,3 \pm 0,5	5,7 \pm 0,8
2-Stunden-Blutzucker (mmol/l)	7,2 \pm 1,7	6,8 \pm 1,8	7,3 \pm 2,0	7,2 \pm 2,1
ISI Matsuda	11,9 \pm 6,4	13,7 \pm 7,1	12,4 \pm 7,3	8,4 \pm 5,1
IGI (0-30min)	132 \pm 104	156 \pm 338	135 \pm 102	163 \pm 132
AUC C-Peptid _{0-120min} /AUC Glukose _{0-120min}	303 \pm 86	302 \pm 93	297 \pm 87	266 \pm 85
Disposition index	1391 \pm 1498	1921 \pm 4350	1446 \pm 1060	1171 \pm 1032

Retrospektiv wurden die Teilnehmer zu Studienbeginn in oben beschriebene Cluster eingeteilt, wobei die Niedrigrisikocluster 1,2,4 und 6 (im Folgenden

gemeinsam als Niedrigrisikocluster bezeichnet) zusammengefasst und in Vergleich zu den einzelnen Hochrisikoclustern 3 und 5 gesetzt wurden.

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, war das Durchschnittsalter zu Studienbeginn im Niedrigrisikocluster mit 47 Jahren und einer Spannweite von 23 bis 69 Jahren am niedrigsten im Vergleich zu den Hochrisikoclustern 3 (Durchschnittsalter von 53 Jahren mit einer Spannweite von 32 bis 69 Jahren) und 5 (Durchschnittsalter von 54 Jahren mit einer Spannweite von 42 bis 69 Jahren).

Mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 96,4 kg wiesen die Probanden des Clusters 5 zu Studienbeginn das höchste Körpergewicht auf, verglichen mit dem Niedrigrisikocluster (84,9 kg) und dem Cluster 3 (83,0 kg), erzielten nach intensiver Intervention über 9 Monate aber auch die größte Gewichtsabnahme von durchschnittlich 6,2 kg. Im Gegensatz dazu haben im selben Zeitraum Probanden des Clusters 3 im Durchschnitt nur 2,9 kg und Probanden des Niedrigrisikoclusters nur 2,3 kg Körpergewicht verloren. Danach stieg das Durchschnittsgewicht wieder an und lag nach neun Jahren allein bei Probanden im Cluster 5 noch unterhalb des Ausgangsgewichts.

Erwartungsgemäß war auch die Gesamtkörperfettmasse bei Probanden des Clusters 5 am größten und der Fettgehalt der Leber mit zu Studienbeginn durchschnittlichen 14 % deutlich ausgeprägter als im Niedrigrisikocluster (4,4 %) und im Cluster 3 (6,3 %). Unter Adjustierung auf Alter und Geschlecht war der Leberfettgehalt im Cluster 5 zu Studienbeginn außerdem signifikant höher als im Niedrigrisikocluster ($p=0,006$) und dem Cluster 3 ($p=0,03$). Da die Stichprobengröße der Probanden mit vollständigen MRI-Daten jedoch sehr klein ist, sind die Daten nur deskriptiv aufgeführt ohne weitere statistische Analysen. Der Verlauf der Volumina der Körperfettkompartimente wie auch des Leberfettgehalts war jedoch in allen Clustern ähnlich, mit einer anfänglichen Reduktion und einer langfristigen Zunahme, außer im Cluster 5, wo der durchschnittliche Leberfettgehalt auch langfristig um ca. 12 % zurückging.

Für die unadjustierte Insulinsekretion, lagen zu Beginn im Niedrigrisikocluster (311) und im Hochrisikocluster 5 (321) höhere Werte vor als im Cluster 3 (256). Dies spiegelt die Sekretionsproblematik bei Probanden des Clusters 3 wider, was

auch durch den niedrigeren insulinogenic index (83) unterstrichen wird. Allein im Cluster 3 stieg der Durchschnittswert der Insulinsekretion nach neun Monaten an, auf 276, und verzeichnet nach neun Jahren den geringsten Abfall, lediglich um etwa 8 % im Vergleich zu den anderen Clustern.

Betrachtet man den Insulinsensitivitätsindex (ISI) nach Matsuda, so zeigen sich erwartungsgemäß niedrige Werte für das Cluster 5, dessen Sensitivität bei nur etwa einem Drittel der Sensitivität des Niedrigrisikoclusters liegt, was einen Erklärungsansatz für die hohe Sekretion im Cluster 5 bietet. Nach einer geringen Verbesserung während der Intervention liegt die Insulinsensitivität nach neun Jahren im Cluster 5 wieder beim Ausgangswert, während die Insulinsensitivität im Niedrigrisikocluster und im Cluster 3 deutlich abfällt und sich somit die initial bestehende Differenz zum Cluster 5 verringert.

Außerdem weist das Cluster 5 mit einem Wert von 5,8 mmol/l zu Studienbeginn sowohl den höchsten Nüchternblutglukosewert als auch den höchsten 2-Stunden-Glukosewert (9,1 mmol/l) im oralen Glukosetoleranztest auf, was auf die im Cluster 5 vorherrschende Hyperglykämie hindeutet. Im Kurzzeitverlauf von neun Monaten fallen in den Hochrisikoclustern sowohl der Nüchternblutglukosewert als auch der 2-Stunden-Glukosewert. Eine dauerhafte Verringerung der Glukosewerte im Vergleich zu den Ausgangswerten konnte nur für den 2-Stunden-Glukosewert in den Hochrisikoclustern erzielt werden (um 0,8 mmol/l im Cluster 3 bzw. 0,2 mmol/l im Cluster 5).

Aufgrund sehr hoher Standardabweichungen fällt eine Interpretation der Ergebnisse zum disposition index schwer, jedoch könnte dieser auf ein besseres Sensitivitäts-/Sekretionsverhältnis im Niedrigrisikocluster im Vergleich zu den Hochrisikoclustern hindeuten.

Die Probanden der TULIP-Studie hatten zwar alle ein erhöhtes Typ-2-Diabetes-Risiko, jedoch schlug sich dies nicht bei allen Teilnehmern in Form eines Prädiabetes nieder. Tabelle 6 ist zu entnehmen, dass in den Hochrisikoclustern, vor allem im Cluster 5, prozentual deutlich mehr Probanden einen Prädiabetes hatten als im Niedrigrisikocluster. In den Hochrisikoclustern zeigten sich zunächst Verbesserungen der Glukoseregulation, jedoch hatte bei der Nachfolge-

Untersuchung neun Jahre später ca. ein Viertel der Probanden einen manifesten Typ-2-Diabetes bekommen (24 % im Cluster 3 und 28 % im Cluster 5). Im Niedrigrisikocluster stieg der Prädiabetesanteil an und verdoppelte sich fast nach neun Jahren. Dafür entwickelten jedoch nur 4 % der Teilnehmer einen Typ-2-Diabetes.

Tabelle 5: Übersicht der relevanten Parameter im Niedrigrisikocluster sowie den Hochrisikoclustern über den Studienverlauf von zwei Jahren und der Folgeuntersuchung nach 8-9 Jahren. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. ^an=104; ^bn=106; ^cn=93; ^dn=99

Charakteristikum	Cluster 1,2,4,6 Baseline	Cluster 1,2,4,6 9 Monate	Cluster 1,2,4,6 24 Monate	Cluster 1,2,4,6 9 Jahre	Cluster 3 Baseline	Cluster 3 9 Monate	Cluster 3 24 Monate	Cluster 3 9 Jahre	Cluster 5 Baseline	Cluster 5 9 Monate	Cluster 5 24 Monate	Cluster 5 9 Jahre
Geschl. (w/m)	76/51				17/17				19/10			
Alter (Jahre)	47±10	48±10	49±10	56±10	53±9	54±8	55±8	62±9	54±7	55±7	56±7	62±8
Gewicht (kg)	84,9±20	82,6±18	83,6±20	86,5±22	83,0±11	80,1±11	81,2±12	83,4±13	96,4±13	90,2±12	93,0±13	92,8±13
Größe (cm)	171,1±9,1	171,1±9,2	171,1±9,1	170,4±9,4	171,8±8,0	171,8±8,0	171,8±7,9	171,1±7,8	165,9±8,9	165,9±8,9	165,9±8,9	165,1±9,2
BMI (kg/m ²)	28,9±5,4	28,1±5,2	28,4±5,6	29,6±6,2	28,1±2,7	27,1±2,7	27,5±3,2	28,4±3,7	35,1±4,5	32,8±4,2	33,9±4,7	34,1±4,6
Gesamtkörperfett (l) ^a	29,0±11,5	27,0±10,2	28,1±11,6	33,7±10,7	28,3±6,3	24,4±8,1	25,9±6,8	33,1±12,1	41,4±11,6	37,6±11,1	39,2±11,5	44,8±11,1
Viszerales Fett (l) ^b	3,2±2,1	2,7±1,8	2,9±2,1	4,5±2,7	3,6±1,6	2,8±1,7	3,2±1,8	5,0±2,4	5,1±1,7	4,5±1,7	4,7±2,1	6,4±2,4
Subkutanes Fett (l) ^c	8,7±4,7	7,6±4,4	6,6±4,1	12,0±5,1	7,6±2,1	6,0±2,6	5,4±2,1	11,4±5,6	13,0±5,4	11,9±3,4	10,3±5,1	17,3±5,1
Leberfettgehalt (%) ^d	4,4±5,0	2,9±3,0	3,7±4,0	4,6±4,1	6,3±7,5	5,3±4,4	4,4±4,0	7,1±5,0	14,0±8,4	8,7±5,3	10,9±7,4	12,3±7,7
Nüchtern-gluk. (mmol/l)	5,1±0,4	5,1±0,4	5,2±0,4	5,5±0,7	5,6±0,5	5,4±0,5	5,5±0,6	5,9±0,8	5,8±0,4	5,5±0,5	5,7±0,7	6,2±0,9
2h-Glukose (mmol/l)	6,3±1,1	6,3±1,3	6,6±1,5	6,6±1,6	8,8±1,4	7,8±1,9	8,2±2,1	8,0±2,6	9,1±1,3	8,2±2,2	9,0±2,1	8,9±2,1
ISI Matsuda	13,9±6,5	15,5±7,3	14±7,5	9,0±5,1	10,3±3,3	12,3±5,0	11,9±6,3	8,5±5,5	5,1±2,2	7,5±3,4	6,1±2,9	5,0±2,9
IGI (0-30min)	143±115	179±409	146±112	180±145	83±46	96±74	87±49	113±80	140±84	125±64	144±88	149±98

AUC C-Pep _{0-120min} /AUC	311±87	306±96	305±94	274±87	256±75	276±98	258±72	235±79	321±83	313±65	306±61	269±74
Disposition index	1719±17	2395±524	1728±114	1367±113	829±496	1056±64	974±626	824±513	624±333	865±619	766±399	677±687
	17	5	0	5		4						

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung von normaler Glukoseregulation, Prädiabetes und Typ 2 Diabetes. Angaben in Prozent in Bezug auf das jeweilige Cluster zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.

Glykämischer Status	Cluster 1,2,4,6 Baseline	Cluster 1,2,4,6 9 Monate	Cluster 1,2,4,6 24 Monate	Cluster 1,2,4,6 9 Jahre	Cluster 3 Baseline	Cluster 3 9 Mo-nate	Cluster 3 24 Mo-nate	Cluster 3 9 Jahre	Cluster 5 Baseline	Cluster 5 9 Mo-nate	Cluster 5 24 Mo-nate	Cluster 5 9 Jahre
Normale Glukose-regulation (%)	80	77	75	57	12	41	35	26	3	38	17	9
Prädiabetes (%)	20	23	24	39	88	53	56	50	97	55	66	63
Typ 2 Diabetes (%)	0	0	1	4	0	6	9	24	0	7	17	28

3.2.2 Einfluss von langfristiger Gewichtsabnahme

In Tabelle 7 sind unter den gleichen Gesichtspunkten nur die Daten jener Probanden aller Cluster abgebildet, die zur Folge-Visite nach neun Jahren noch 3% oder mehr ihres anfänglichen Körpergewichts verloren hatten; also jene Probanden, welche die Lebensstilmodifikation sehr gut über einen langen Zeitraum beibehalten konnten. Die Daten der übrigen Probanden sind in der Tabelle 9 abgebildet. Die Tabellen 8 und 10 zeigen außerdem die prozentuale Verteilung über den zeitlichen Verlauf von normaler Glukoseregulation, Prädiabetes und Diabetes innerhalb der Cluster.

In der Analyse der Daten derjenigen Probanden, die ihre 3%-Gewichtabnahme nach neun Jahren halten konnten (Tabelle 7), zeigt sich, dass die mittlere Gewichtsabnahme deutlich über den 3 % lag, und zwar bei ca. 8 % (Cluster 5) bzw. 9 % (Niedrigrisikocluster und Cluster 3). Das Gesamtkörperfettvolumen reduzierte sich zunächst in allen Clustern in den ersten neun Monaten, stieg aber langfristig im Cluster 5 etwas an und lag auch in den anderen Clustern nach neun Jahren nur etwas unter dem Ausgangswert. Der Leberfettgehalt hingegen ging im Niedrigrisikocluster und dem Cluster 5 in den ersten neun Monaten deutlich zurück (um ca. 46 % und 57%) und lag auch nach neun Jahren in allen Clustern unterhalb des Ausgangswerts. Die größten Änderungen waren auch hier im Niedrigrisikocluster und Cluster 5 zu beobachten, wo der Leberfettgehalt langfristig um ca. 40 % zurückging. Dies ist vor allem für die Probanden des Clusters 5 von Bedeutung, da diese stets die höchsten Werte aufwiesen mit einem anfänglichen durchschnittlichen Leberfettanteil von 13,1 %. Im Cluster 3 wurde der niedrigste Leberfettgehalt zwei Jahre nach Studienbeginn verzeichnet, jedoch wurde langfristig nur eine sehr geringe Verbesserung (von 7,7 % zu Studienbeginn auf 6,7 % zur Nachfolge-Untersuchung) beobachtet.

In Bezug auf die Nüchternblutzuckerwerte wurde nur im Cluster 3 ein langfristiger Rückgang (um 0,3 mmol/l) beobachtet. Im Niedrigrisikocluster kam es zu einem leichten Anstieg von 5,2 mmol/l auf 5,4 mmol/l. Die Probanden des Clusters 5 stiegen jedoch trotz hoher Ausgangswerte weiter mit dem Nüchternblutzucker an und lagen nach neun Jahren im Durchschnitt bei 6,4 mmol/l.

Der 2-Stunden-Glukosewert stieg im Niedrigrisikocluster langfristig nur um 0,1 mmol/l und sank im Hochrisikocluster 3 um 1,5 mmol/l. Im Hochrisikocluster 5 fiel der 2-Stunden-Glukosewert von 9,3 auf 8,8 mmol/l ab. Dabei ist aber auffallend, dass nach neun Jahren der 2-Stunden-Glukosewert im Cluster 5 mit einem Mittelwert von 8,8 mmol/l weit über den Mittelwerten der anderen Cluster liegt (7,1 mmol/l im Cluster 3 und 6,4 mmol/l im Niedrigrisikocluster). Das bestätigt, dass die Probanden im Cluster 5 trotz wichtiger und dauerhafter Gewichtsabnahme über einen sehr langen Zeitraum bereits einen Prädiabetes hatten, wie Tabelle 8 zu entnehmen ist. Leider entwickelte sich dieser Prädiabetes bei 41 % der Probanden des Clusters 5 über die neun Jahre zu einem Typ-2-Diabetes, während im Niedrigrisikocluster niemand und im Cluster 3 eine Person (10 %) einen Diabetes bekamen. Zu erwähnen ist außerdem, dass zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite zwei Probanden im Cluster 3 gemäß ihrer Blutzuckerwerte einen Diabetes hatten, der sich zur nächsten Visite bei beiden Probanden zurückentwickelte und sich schließlich bei der Nachfolge-Untersuchung nur noch bei einer Person manifestierte.

Passend zu den sinkenden Glukosewerten zeichnet sich eine Verbesserung der Insulinsensitivität vor allem im Cluster 3, aber auch im Cluster 5, ab. So stieg der ISI nach Matsuda zwischen Studienbeginn und Nachfolge-Untersuchung im Cluster 3 von 9,3 auf 12,4 und im Cluster 5 von 4,7 auf 5,7 an. Im Niedrigrisikocluster fiel der ISI von 14,2 auf 11,2 ab. Ähnlich wie für den 2-Stunden-Glukosewert bereits beobachtet, haben Probanden im Cluster 5 nach neun Jahren somit mit Abstand den schlechtesten Mittelwert bezüglich der Insulinsensitivität (5,7) im Vergleich zu Probanden des Clusters 3 (12,4) und des Niedrigrisikoclusters (11,2).

Die mittlere Insulinsekretion war nach neun Jahren in allen 3 Clustern vergleichbar (Niedrigrisikocluster: 242; Cluster 3: 235; Cluster 5: 248), wobei die Sekretion im Cluster 5 am stärksten abnahm (Ausgangswert: 322). Angesichts der ausgeprägten Insulinresistenz im Cluster 5 wäre zu erwarten, dass die Insulinsekretion doppelt so hoch wäre. Mit dem niedrigsten mittleren disposition index (688) haben Probanden des Clusters 5 nachweislich auch die schlechteste

Kompensation mittels vermehrter Insulinsekretion im Vergleich zu dem Cluster 3 (956) und dem Niedrigrisikocluster (1326).

In der Analyse der Daten derjenigen Probanden, die nach neun Jahren eine Gewichtsabnahme von weniger als drei Prozent ihres anfänglichen Körpergewichts hatten, war nachweisbar, dass die Entwicklung der meisten Parameter (Körpergewicht und -fettanteil, Blutzuckerwerte, Insulinsensitivität und Leberfettgehalt) schlechter war als bei Probanden mit Gewichtsabnahme. Eine Ausnahme stellt dabei der Nüchternblutzuckerwert des Clusters 5 dar, der bei den Probanden mit langfristiger Gewichtsabnahme nach neun Jahren stärker angestiegen war und 0,6 mmol/l über dem Wert der Probanden des Clusters 5 ohne 3%-Gewichtsabnahme lag.

Die Insulinsekretion im Sinne der AUC C-Peptid/AUC-Glukose-Ratio war hingegen bei der Nachfolge-Untersuchung bei den Probanden ohne Gewichtsabnahme in allen Clustern höher als bei den Probanden des Gewichtsabnahmekollektivs. Dafür entwickelten unter den Probanden mit Gewichtsabnahme im Niedrigrisikocluster und dem Cluster 3 weniger Menschen einen (Prä)diabetes. Im Cluster 5 hingegen bekamen unter langfristiger Gewichtsabnahme 41 % der Probanden einen Diabetes, während von den Probanden ohne Gewichtsabnahme nur 8% an einem Typ-2-Diabetes erkrankten.

Tabelle 7: Übersicht der relevanten Parameter derer Probanden, die nach 8-9 Jahren $\geq 3\%$ Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn abgenommen haben. Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung. ^an=43; ^bn=35; ^cn=31; ^dn=31

Charakteristikum	Cluster 1,2,4,6 Baseline	Cluster 1,2,4,6 9 Monate	Cluster 1,2,4,6 24 Monate	Cluster 1,2,4,6 9 Jahre	Cluster 3 Baseline	Cluster 3 9 Monate	Cluster 3 24 Monate	Cluster 3 9 Jahre	Cluster 5 Baseline	Cluster 5 9 Monate	Cluster 5 24 Monate	Cluster 5 9 Jahre
Geschl. (w/m)	18/15				5/5				14/3			
Alter (Jahre)	47\pm11	47 \pm 11	49 \pm 11	56 \pm 10	54\pm9	55 \pm 9	57 \pm 9	63 \pm 9	53\pm7	53 \pm 7	55 \pm 7	62 \pm 8
Gewicht (kg)	90,3\pm22	85,2 \pm 21	84,1 \pm 22	82,2 \pm 20	82,9\pm8	77,6 \pm 10	77,8 \pm 10	75,5 \pm 9	93,7\pm15	85,5 \pm 12	88,9 \pm 14	85,9 \pm 13
Größe(cm)	172,2\pm9,8	172,3 \pm 9,8	172,2 \pm 9,7	171,7 \pm 10,2	170,8\pm8,1	170,8 \pm 8,1	170,8 \pm 8,1	169,7 \pm 7,6	163,7\pm8,4	163,7 \pm 8,4	163,8 \pm 8,4	162,8 \pm 8,6
BMI (kg/m ²)	30,2\pm5,3	28,5 \pm 5,0	28,1 \pm 5,5	27,6 \pm 4,7	28,5\pm2,6	26,7 \pm 3,5	26,7 \pm 3,4	26,2 \pm 2,7	34,9\pm5,0	32,0 \pm 4,4	33,3 \pm 5,3	32,5 \pm 4,5
Gesamtkörperfett (l) ^a	34,5\pm14,3	30,3 \pm 13,3	30,7 \pm 16,3	32,3 \pm 11,9	24,9\pm3,8	18,9 \pm 8,4	21,5 \pm 6,2	23,5 \pm 5,5	42,0\pm13,3	36,7 \pm 12,4	39,8 \pm 12,6	43,0 \pm 13,1
Viszerales Fett (l) ^b	3,4\pm2,3	2,7 \pm 1,9	2,8 \pm 2,4	3,8 \pm 2,8	3,4\pm1,8	2,4 \pm 2,0	2,7 \pm 1,7	3,8 \pm 2,8	4,6\pm1,8	4,1 \pm 1,9	3,9 \pm 2,4	5,3 \pm 2,4
Subkutanes Fett (l) ^c	11,0\pm6,6	9,6 \pm 6,0	7,7 \pm 6,2	11,5 \pm 6,8	7,5\pm2,3	4,1 \pm 2,7	4,2 \pm 2,4	7,5 \pm 2,2	15,0\pm5,7	13,2 \pm 2,8	9,6 \pm 2,9	17,4 \pm 5,7
Leberfetthalt (%) ^d	5,4\pm5,8	2,9 \pm 3,3	2,7 \pm 3,5	3,2 \pm 2,5	7,7\pm7,6	7,4 \pm 4,0	3,2 \pm 3,1	6,7 \pm 4,0	13,1\pm10,4	5,6 \pm 4,2	8,0 \pm 8,8	7,9 \pm 6,4
Nüchtern-gluk. (mmol/l)	5,2\pm0,5	5,1 \pm 0,4	5,1 \pm 0,5	5,4 \pm 0,5	5,9\pm0,5	5,4 \pm 0,6	5,6 \pm 0,9	5,6 \pm 0,8	5,9\pm0,4	5,4 \pm 0,4	5,7 \pm 0,6	6,4 \pm 1,2
2h-Glukose (mmol/l)	6,3\pm1,3	6,2 \pm 1,4	6,5 \pm 1,5	6,4 \pm 1,2	8,6\pm1,5	8,0 \pm 2,3	7,9 \pm 2,1	7,1 \pm 2,3	9,3\pm1,5	7,8 \pm 2,5	9,5 \pm 2,3	8,8 \pm 2,5
ISI Matsuda	14,2\pm6,8	16,1 \pm 7,2	15,7 \pm 8,8	11,2 \pm 5,3	9,3\pm2,8	15,1 \pm 6,4	15,2 \pm 9,6	12,4 \pm 7,9	4,7\pm1,7	8,3 \pm 3,7	6,7 \pm 4,4	5,7 \pm 3,4
IGI (0-30min)	140\pm90	292 \pm 784	125 \pm 84	129 \pm 90	81\pm36	80 \pm 48	82 \pm 46	106 \pm 91	122\pm82	106 \pm 53	123 \pm 79	114 \pm 83

AUC C-Pepo- 120min/AUC Gluk _{0-120min}	306±97	307±104	293±89	242±90	269±84	273±110	251±77	235±102	322±83	300±64	289±68	248±72
Disposition index	1676±10	4100±1005	1718±122	1326±131	728±356	1098±75	1110±70	956±469	470±222	880±778	739±462	688±904
	39	9	5	2		5	6					

Tabelle 8: Prozentuale Verteilung von normaler Glukoseregulation, Prädiabetes und Typ 2 Diabetes unter denjenigen Probanden, die nach 8-9 Jahren $\geq 3\%$ Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn abgenommen haben. Angaben in Prozent in Bezug auf das jeweilige Cluster zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.

Glykämischer Status	Cluster 1,2,4,6 Baseline	Cluster 1,2,4,6 9 Mo- nate	Cluster 1,2,4,6 24 Mo- nate	Cluster 1,2,4,6 9 Jahre	Cluster 3 Baseline	Cluster 3 9 Mo- nate	Cluster 3 24 Mo- nate	Cluster 3 9 Jahre	Cluster 5 Baseline	Cluster 5 9 Mo- nate	Cluster 5 24 Mo- nate	Cluster 5 9 Jahre
Normale Glukose- regulation (%)	76	76	76	73	30	40	40	30	0	47	11	24
Prädiabetes (%)	24	24	24	27	70	40	60	60	100	47	65	35
Typ 2 Diabetes (%)	0	0	0	0	0	20	0	10	0	6	24	41

Tabelle 9: Übersicht der relevanten Parameter derer Probanden, die nach 8-9 Jahren < 3% Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn abgenommen haben. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. ^an=61; ^bn=71; ^cn=62; ^dn=68

Charakteristikum	Cluster 1,2,4,6 Baseline	Cluster 1,2,4,6 9 Monate	Cluster 1,2,4,6 24 Monate	Cluster 1,2,4,6 9 Jahre	Cluster 3 Baseline	Cluster 3 9 Monate	Cluster 3 24 Monate	Cluster 3 9 Jahre	Cluster 5 Baseline	Cluster 5 9 Monate	Cluster 5 24 Monate	Cluster 5 9 Jahre
Geschl. (w/m)	58/36				12/12				5/7			
Alter (Jahre)	47±10	48±10	49±10	56±10	53±9	54±9	55±8	61±9	56±8	56±8	58±8	63±9
Gewicht (kg)	83,1±19	81,7±18	83,4±19	87,9±22	83,1±12	81,1±12	82,7±13	86,7±14	100,1±7	96,7±9	98,9±7	102,4±7
Größe (cm)	170,7±8,9	170,7±8,9	170,7±8,9	169,9±9,2	172,2±8,1	172,2±8,1	172,2±8,1	171,6±7,9	169,0±9,1	169,0±9,1	169,0±9,1	168,3±9,3
BMI (kg/m ²)	28,4±5,4	27,9±5,3	28,5±5,6	30,3±6,6	27,9±2,8	27,2±2,5	27,8±3,1	29,4±3,7	35,2±3,7	33,9±3,8	34,8±3,8	36,4±3,9
Gesamtkörperfett (l) ^a	26,8±9,1	25,5±8,2	27,1±8,7	34,1±10,3	30,2±6,8	27,5±6,5	28,3±6,1	38,3±11,6	41,4±10,3	37,3±10,8	40,8±12,1	47,0±9,0
Viszerales Fett (l) ^b	3,1±2,6	2,7±1,7	3,0±2,0	4,8±2,7	3,6±1,6	3,1±1,6	3,5±1,9	5,6±2,0	5,6±1,6	4,9±1,5	5,4±1,5	7,4±2,0
Subkutanes Fett (l) ^c	7,8±3,5	6,9±3,3	6,1±2,8	12,3±4,4	7,8±2,2	7,0±2,2	6,1±1,7	13,4±5,8	9,4±2,4	9,4±3,6	11,5±8,2	17,2±4,8
Leberfettgehalt (%) ^d	4,0±4,8	2,9±2,9	4,0±4,2	5,1±4,5	5,7±7,7	4,3±4,4	5,0±4,4	7,3±5,6	14,9±6,6	11,7±4,6	13,7±4,7	16,7±6,4
Nüchtern-glukose (mmol/l)	5,1±0,4	5,2±0,4	5,2±0,4	5,6±0,7	5,5±0,4	5,4±0,4	5,5±0,5	6,1±0,8	5,7±0,5	5,5±0,6	5,7±0,8	5,8±0,4
2h-Glukose (mmol/l)	6,3±0,9	6,3±1,3	6,7±1,5	6,7±1,7	8,8±1,3	7,7±1,9	8,3±2,1	8,4±2,7	8,8±0,9	8,6±1,5	8,3±1,7	9,2±1,6
ISI Matsuda	13,8±6,5	15,3±7,4	13,4±6,9	8,3±4,8	10,7±3,4	11,1±3,9	10,5±3,8	6,8±3,1	5,6±2,8	6,4±2,9	5,2±1,9	4,1±1,8
IGI (0-30min)	144±123	139±93	154±120	196±157	84±50	103±83	89±51	116±77	165±85	152±71	173±94	196±100

AUC C-Pep _{0-120min} /AUC Gluk _{0-120min}	312±83	305±94	309±95	285±84	251±72	278±96	261±71	236±70	319±87	331±65	330±39	297±70
Disposition index	1735±1903	1796±1034	1732±1116	1381±1077	859±546	1039±609	917±596	766±531	831±362	844±305	803±304	663±184

Tabelle 10: Prozentuale Verteilung von normaler Glukoseregulation, Prädiabetes und Typ 2 Diabetes unter denjenigen Probanden, die nach 8-9 Jahren < 3% Körpergewicht im Vergleich zu Studienbeginn abgenommen haben. Angaben in Prozent in Bezug auf das jeweilige Cluster zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.

Glykämischer Status	Cluster 1,2,4,6 Baseline	Cluster 1,2,4,6 9 Monate	Cluster 1,2,4,6 24 Monate	Cluster 1,2,4,6 9 Jahre	Cluster 3 Baseline	Cluster 3 9 Monate	Cluster 3 24 Monate	Cluster 3 9 Jahre	Cluster 5 Baseline	Cluster 5 9 Monate	Cluster 5 24 Monate	Cluster 5 9 Jahre
Normale Glukose-regulation (%)	81	78	76	52	4	42	33	25	8	25	25	9
Prädiabetes (%)	19	22	23	43	96	58	54	46	92	67	67	83
Typ 2 Diabetes (%)	0	0	1	5	0	0	13	29	0	8	8	8

3.2.3 Gewichtsverlauf und 2-Stunden-Blutzucker im Cluster 5 unter langfristiger Gewichtsabnahme

Um die Dynamik des Gewichtsverlaufs der Probanden mit langfristiger 3 %-iger Gewichtsabnahme zu veranschaulichen und möglicherweise eine Erklärung für die schlechte Insulinsensitivität und Insulinsekretion im Cluster 5 trotz des großen Gewichtsverlusts zu finden, ist das mittlere Gewicht der Probanden mit langfristiger Gewichtsabnahme nach Clustern aufgeschlüsselt zu den drei Studienvisiten sowie der Nachfolgeuntersuchung in Abbildung 3 aufgetragen. Es lässt sich ablesen, dass das durchschnittliche Gewicht zu allen Zeitpunkten im Cluster 3 am niedrigsten und im Cluster 5 am höchsten war. In allen Clustern fällt das Gewicht innerhalb der ersten neun Studienmonate ab, woraufhin es in den Hochrisikoclustern im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Visite (9 Monate - 2 Jahre) wieder geringfügig ansteigt und schließlich zur Folgeuntersuchung neun Jahre nach Studienbeginn wieder abfällt, wohingegen das Durchschnittsgewicht im Niedrigrisikocluster kontinuierlich sinkt und keinen Schwankungen (jedenfalls nicht im Rahmen der Kontrolltermine erfasst) unterliegt. Die größten Gewichtsänderungen sind an der Kurve des Clusters 5 abzulesen mit einer anfänglichen Gewichtsabnahme in den ersten neun Monaten von 8,7 % und einem darauffolgenden Anstieg von 3,7 %, wohingegen Probanden des Clusters 3 initial 6,4 % Körpergewicht abnahmen und daraufhin zur nächsten Studienvisite ihr Gewicht mit einem Anstieg um nur 0,3 % nahezu konstant hielten.

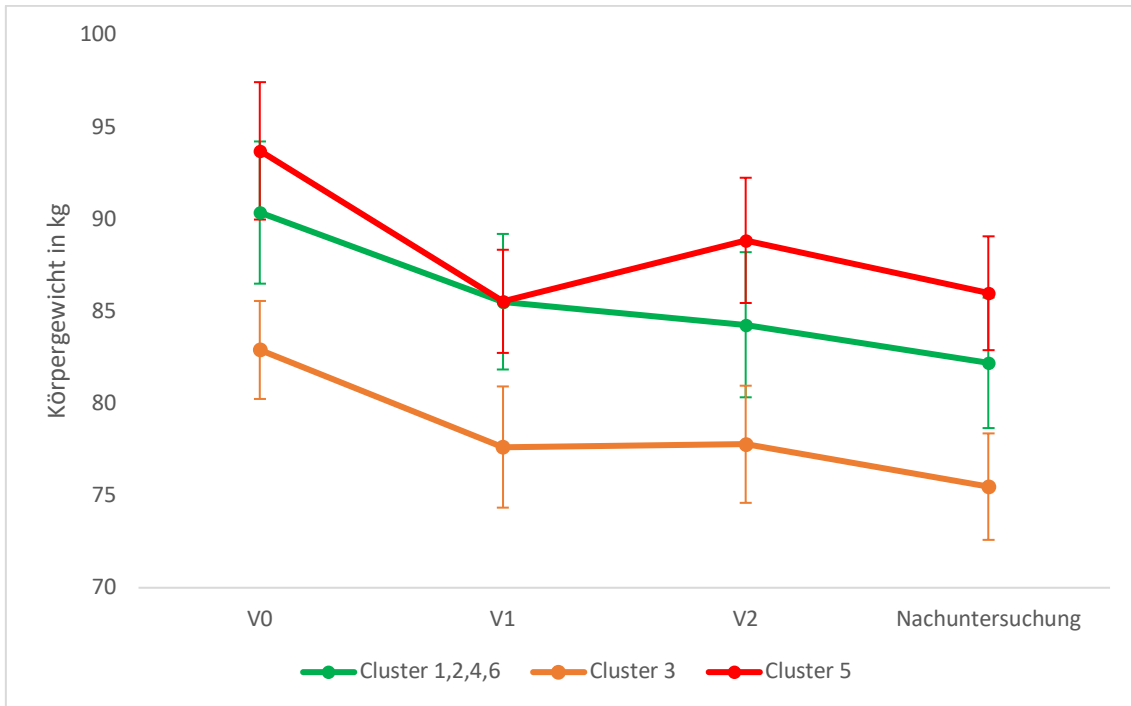


Abbildung 3: Gewichtsverlauf der Probanden mit $\geq 3\%$ Gewichtsabnahme nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts.

Um die Auswirkungen der Gewichtsschwankungen im Cluster 5 genauer zu untersuchen, ist der Gewichtsverlauf dieser Probanden in Abbildung 4 gemeinsam mit den Mittelwerten des 2-Stunden-Blutzuckers aufgetragen. Das Schaubild zeigt, dass ein Anstieg bzw. Abfall des Gewichts ebenfalls mit einem Anstieg bzw. Abfall des Blutzuckers einhergeht. Demnach fällt der 2-Stunden-Blutzucker bei der ersten Gewichtsabnahme zwischen Studienbeginn und der ersten Visite stark ab, steigt zur darauffolgenden Visite analog zum Gewicht an und sinkt zwischen der zweiten Visite und der Folgeuntersuchung schließlich erneut, ebenso wie das Gewicht. Dabei sind die Änderungen des Blutzuckers wesentlich ausgeprägter als die des Körpergewichts. Fällt das Gewicht in den ersten neun Studienmonaten um 8,8 %, so sinkt der 2-Stunden-Blutzucker um 16,1 %. Beim darauffolgenden Anstieg des Gewichts um 3,8 %, steigt der Blutzucker um 17,9 % und bei der Gewichtsabnahme zur Folgeuntersuchung reduziert sich das Gewicht um 3,4 %, wobei der Blutzucker um 7,3 % fällt.

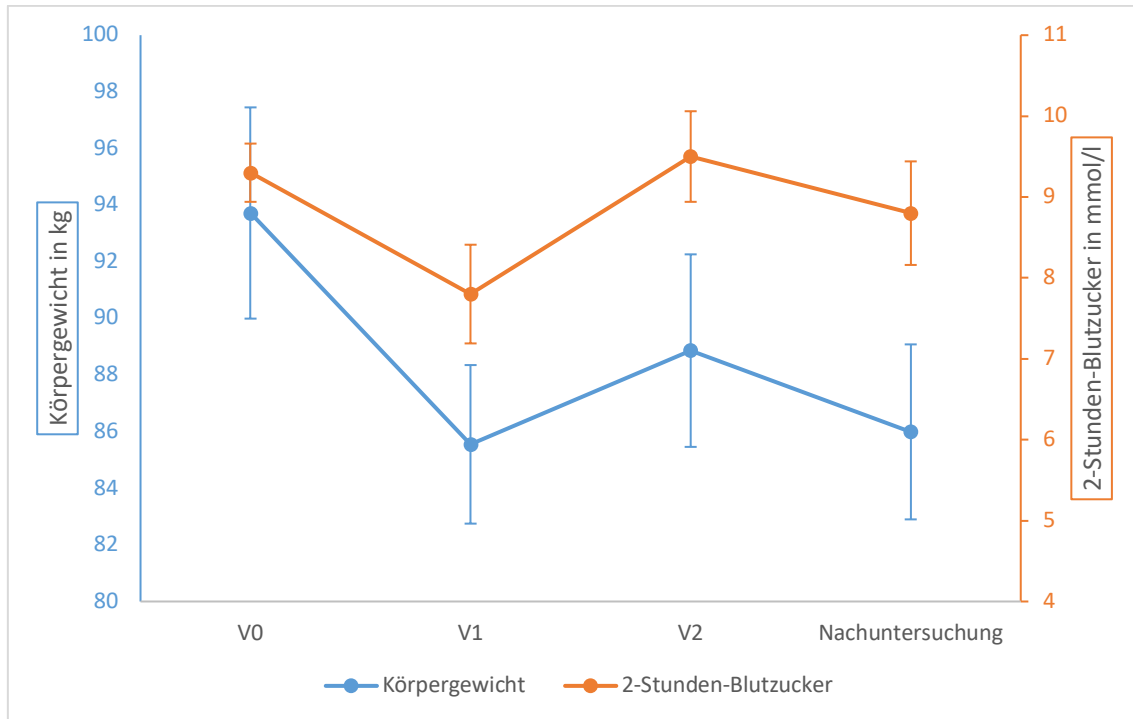


Abbildung 4: Verlauf von Körpergewicht und 2-Stunden-Blutzucker der Probanden des Clusters 5 mit $\geq 3\%$ Gewichtsabnahme. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts.

3.2.4 Statistische Modelle

3.2.4.1 Insulinsensitivität und Blutzuckerwerte

In multivariaten Modellen wurde der Einfluss der Clusterzugehörigkeit auf die langfristige Änderung der Insulinsensitivität und der Blutzuckerwerte im OGTT von der Ausgangsuntersuchung zur Folge-Visite nach neun Jahren untersucht. Dabei wurden multivariate Regressionsanalysen nach der Methode der kleinsten Quadrate für die Änderung der logarithmierten Insulinsensitivität nach Matsuda erstellt, die korrigiert wurden auf Alter, Geschlecht sowie den Ausgangswert der Insulinsensitivität. Ebenso wurden Modelle für die Änderung der Nüchternplasmaglukose zu Beginn des OGTTs ($\frac{BZ\ 0\ min_{Follow-up}}{BZ\ 0\ min_{Baseline}}$) und die 2-Stunden-Plasmaglukose zu Ende des OGTTs ($\frac{BZ\ 120\ min_{Follow-up}}{BZ\ 120\ min_{Baseline}}$) generiert und logarithmiert, wobei ebenfalls adjustiert wurde auf Alter, Geschlecht und den jeweiligen Ausgangswert. Die p-Werte wurden mittels zweiseitigen Student t-tests ermittelt, um die Unterschiede zwischen den Clustern zu untersuchen.

Die Insulinsensitivität verschlechterte sich in allen Clustern ohne signifikante Unterschiede zwischen den Clustern (Abbildung 5). Obwohl die absolute Insulinsensitivität im Cluster 5 fast gleich blieb, offenbart das adjustierte Modell eine stärkere Änderung als im Cluster 3, welches unadjustiert einen Abfall von ca. 17 % verzeichnet (Tabelle 5). Das Modell der Nüchternblutglukose (Abbildung 6) zeigt über alle Cluster hinweg einen Anstieg, der auch bereits im unbereinigten Zustand beobachtet werden konnte und im Cluster 5 am höchsten ausfällt. Die 2-Stunden-Blutzuckerwerte (Abbildung 7) hingegen sanken im Cluster 3 sowohl absolut als auch nach Adjustierung und stagnierten ungefähr im Niedrigrisikocluster. Im Cluster 5 offenbart das korrigierte Modell im Gegensatz zu den absoluten Werten einen Anstieg der 2-Stunden-Glukose, wodurch sich ein nahezu signifikanter Unterschied zwischen den Hochrisikoclustern ergibt ($p=0,0503$).

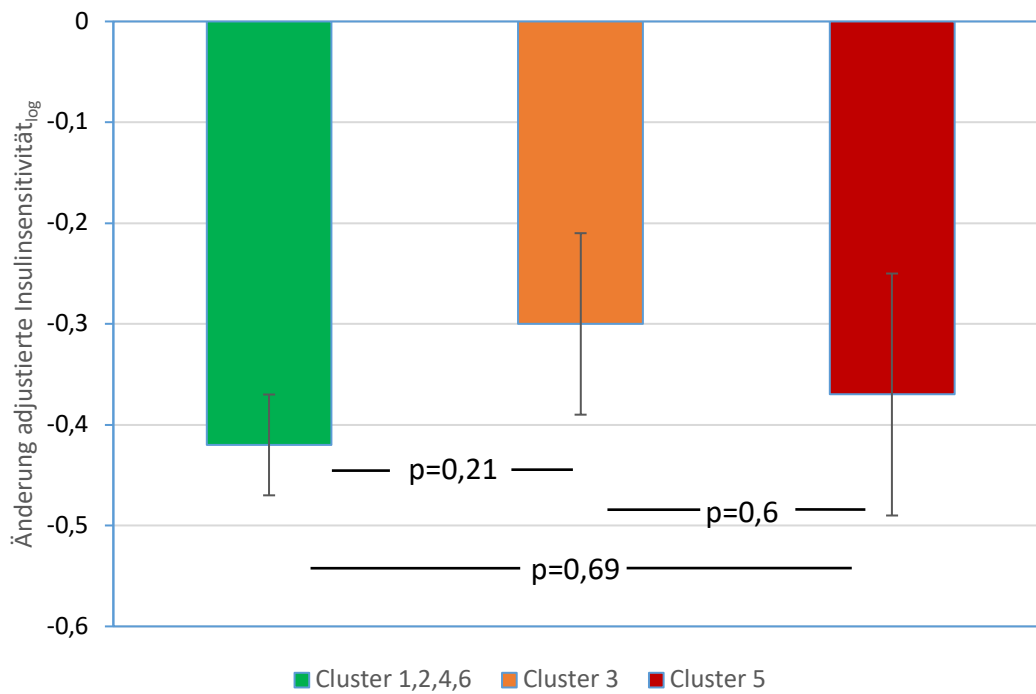


Abbildung 5: Änderung des adjustierten und logarithmierten Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

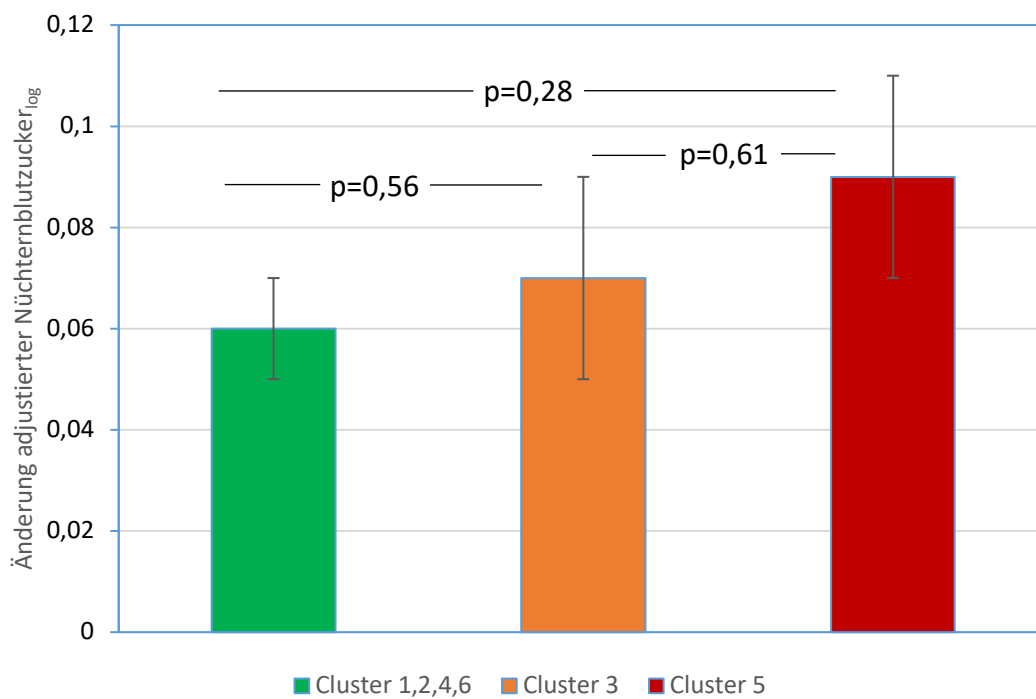


Abbildung 6: Änderung der adjustierten und logarithmierten Nüchternplasmaglukosewerte nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

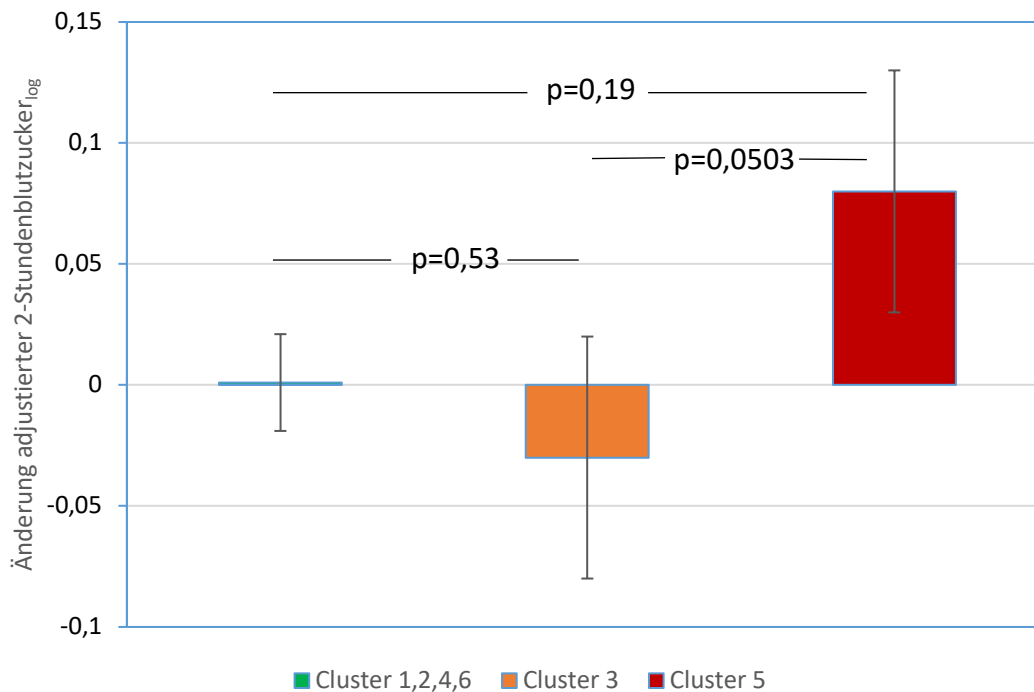


Abbildung 7: Änderung der adjustierten und logarithmierten 2-Stunden-Plasmaglukosewerte nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

3.2.4.1.1 Insulinsensitivität und Blutzuckerwerte unter langfristiger Gewichtsabnahme

In Hinblick auf den Einfluss einer Gewichtsabnahme auf die Insulinsensitivität und die Blutzuckerspiegel wurden obige Analysen erneut durchgeführt, wobei dieses Mal nur die Werte jener Probanden eingeschlossen wurden, die nach neun Jahren noch mindestens drei Prozent ihres anfänglichen Körpergewichts verloren hatten. Als Vergleichskollektiv dienten die übrigen Probanden ohne die definierte Gewichtsabnahme, für die selbige Analysen durchgeführt wurden.

Während in den Modellen der Insulinsensitivität (Abbildungen 8 und 9) unter den Probanden ohne langfristige Gewichtsabnahme der Abfall überall etwa gleich groß war und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Clustern vorliegen, stieg die Insulinsensitivität unter langfristiger Gewichtsabnahme einzig im Cluster

3 an und unterscheidet sich somit signifikant vom Niedrigrisikocluster ($p=0,046$) und vom Cluster 5 ($p=0,04$).

In den Modellen des Nüchternblutzuckers (Abbildungen 10 und 11) imponieren in beiden Probandengruppen signifikante Unterschiede zwischen den Hochrisikoclustern. Während im Kollektiv ohne Gewichtsabnahme der Nüchternblutzucker im Cluster 3 den höchsten Anstieg aller Cluster zu verzeichnen hat, insbesondere verglichen mit dem Cluster 5 ($p=0,04$), fällt er hingegen unter Gewichtsabnahme einzig im Cluster 3 ab und steigt dafür deutlich an im Cluster 5, womit auch hier ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Cluster 3 ($p=0,006$) und dem Niedrigrisikocluster ($p=0,02$) deutlich wird.

Ein signifikanter Unterschied beim 2-Stunden-Blutzuckerwert ist dagegen nur unter Gewichtsabnahme zwischen den Hochrisikoclustern zu verzeichnen ($p=0,02$), wobei der Wert im Cluster 3 stark abfällt, hingegen im Cluster 5 ansteigt (Abbildung 13). Ohne langfristige Gewichtsabnahme steigen die 2-Stunden-Blutzuckerwerte in allen Clustern an, mit der größten Änderung im Cluster 5 (Abbildung 12).

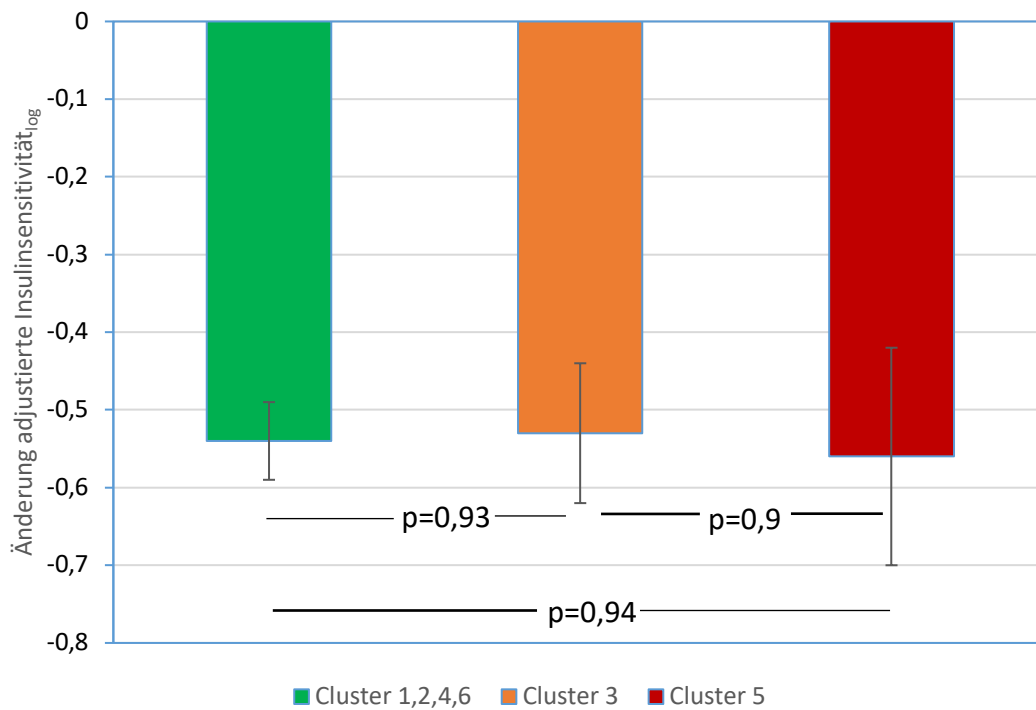


Abbildung 8: Änderung des adjustierten und logarithmierten Insulinsensitivitätsindexes nach Matsuda nach Clustern bei Gewichtsabnahme < 3 %. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

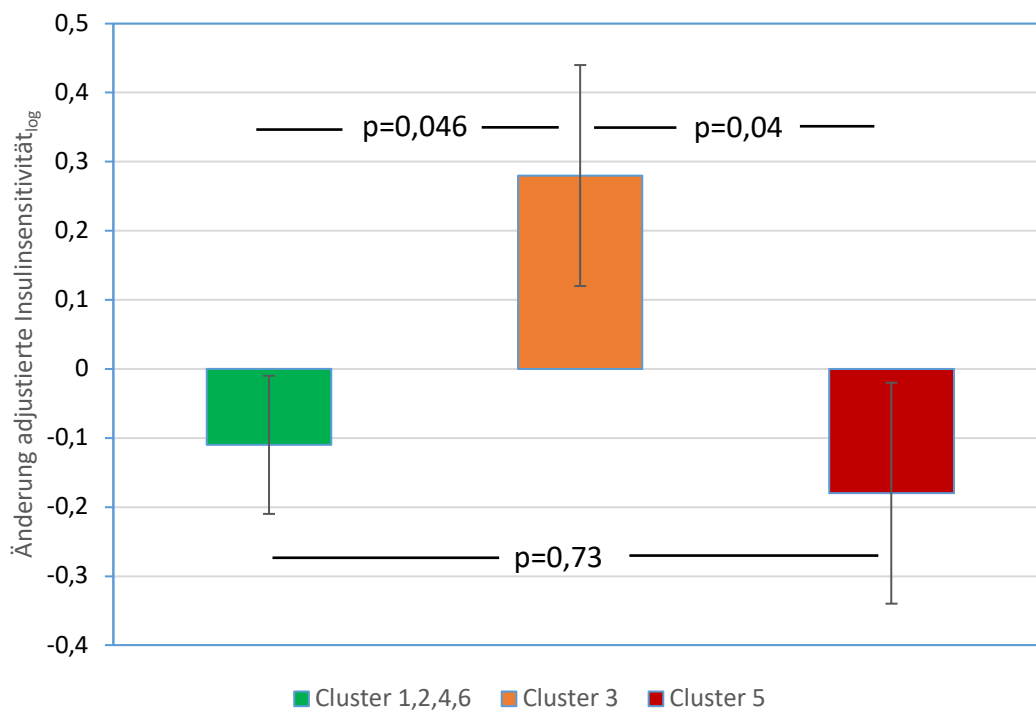


Abbildung 9: Änderung des adjustierten und logarithmierten Insulinsensitivitätsindexes nach Matsuda nach Clustern bei Gewichtsabnahme ≥ 3 %. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

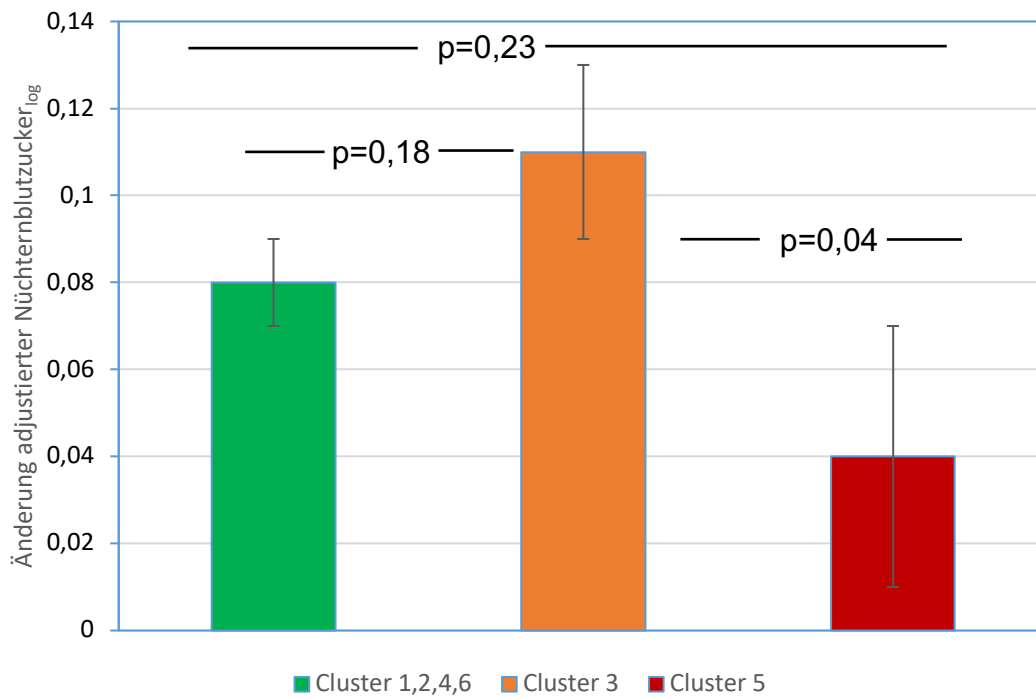


Abbildung 10: Änderung der adjustierten und logarithmierten Nüchternplasmaglukosewerte nach Clustern bei Gewichtsabnahme < 3 %. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

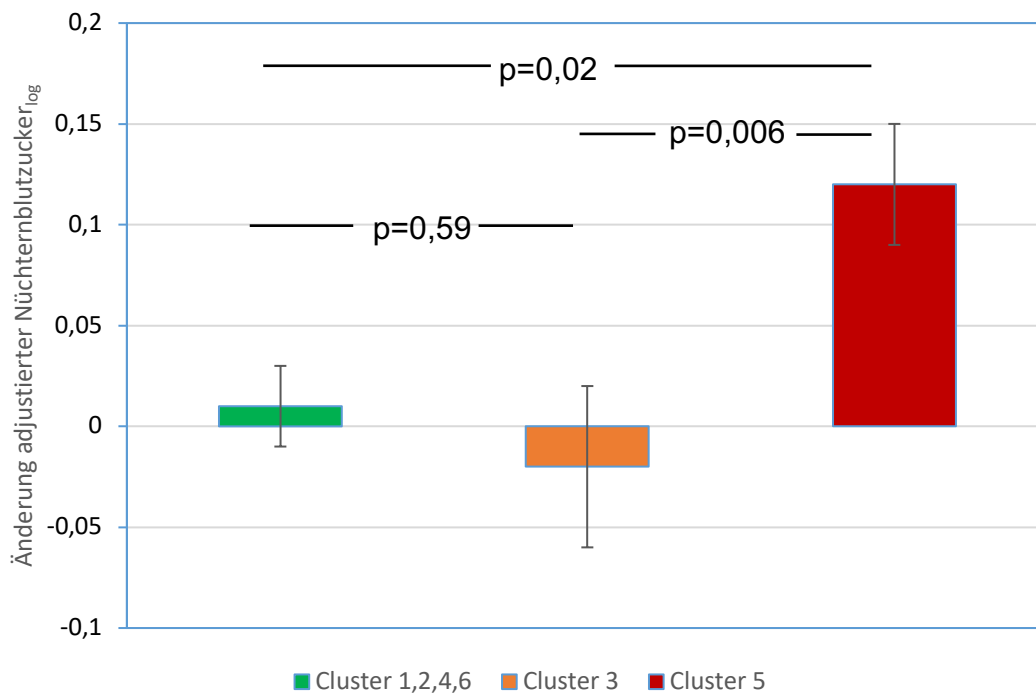


Abbildung 11: Änderung der adjustierten und logarithmierten Nüchternplasmaglukosewerte nach Clustern bei Gewichtsabnahme ≥ 3 %. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

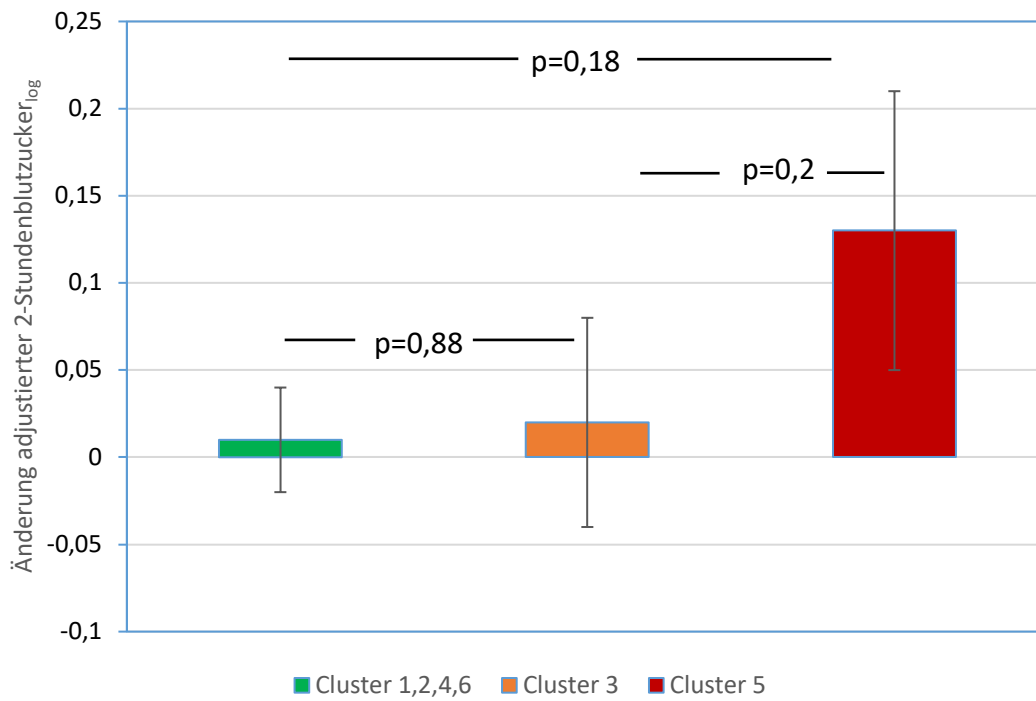


Abbildung 12: Änderung der adjustierten und logarithmierten 2-Stunden-Plasmaglukosewerte nach Clustern bei Gewichtsabnahme < 3%. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

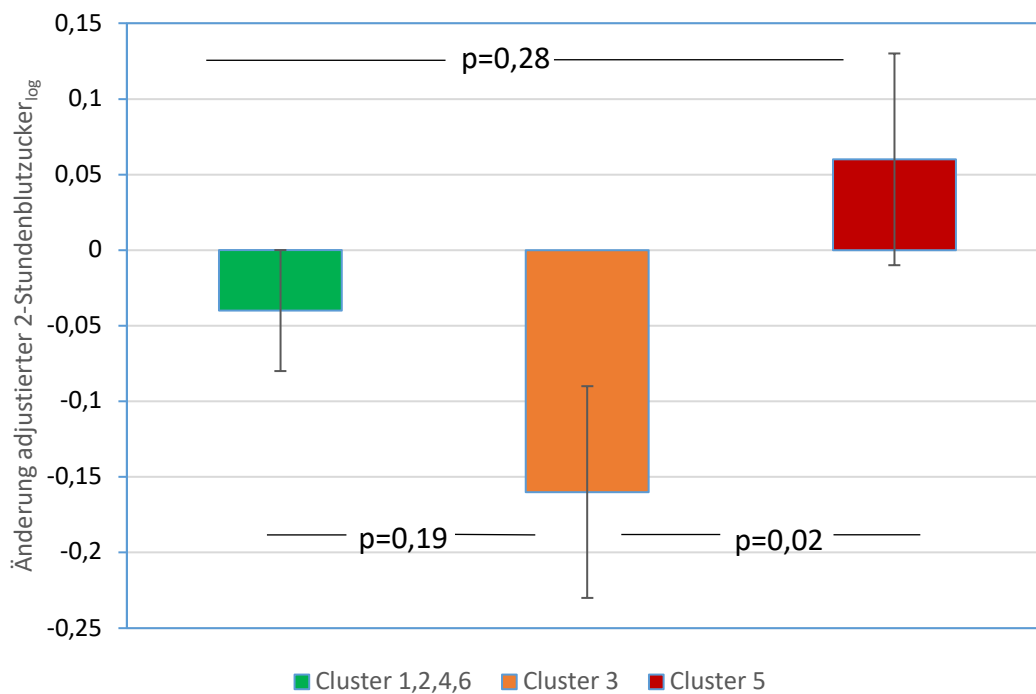


Abbildung 13: Änderung der adjustierten und logarithmierten 2-Stunden-Plasmaglukosewerte nach Clustern bei Gewichtsabnahme ≥ 3%. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

3.2.4.2 Insulinsekretion

Um den Einfluss der Clusterzugehörigkeit auf die Änderung der Insulinsekretion zu untersuchen, wurde der Quotient $\frac{\text{Insulinsekretion}_{\text{Follow-up}}}{\text{Insulinsekretion}_{\text{Baseline}}}$ ebenfalls logarithmiert und in multivariaten Modellen analysiert. Dabei wurde die zu prüfende Variable auf Alter, Geschlecht und ISI nach Matsuda zu beiden Zeitpunkten sowie zusätzlich auf den Baselinewert der Insulinsekretion korrigiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abbildung 14 dargestellt und zeigen, ähnlich wie die absoluten Werte, in allen Clustern einen Rückgang der Insulinsekretion mit der stärksten Änderung im Cluster 5.

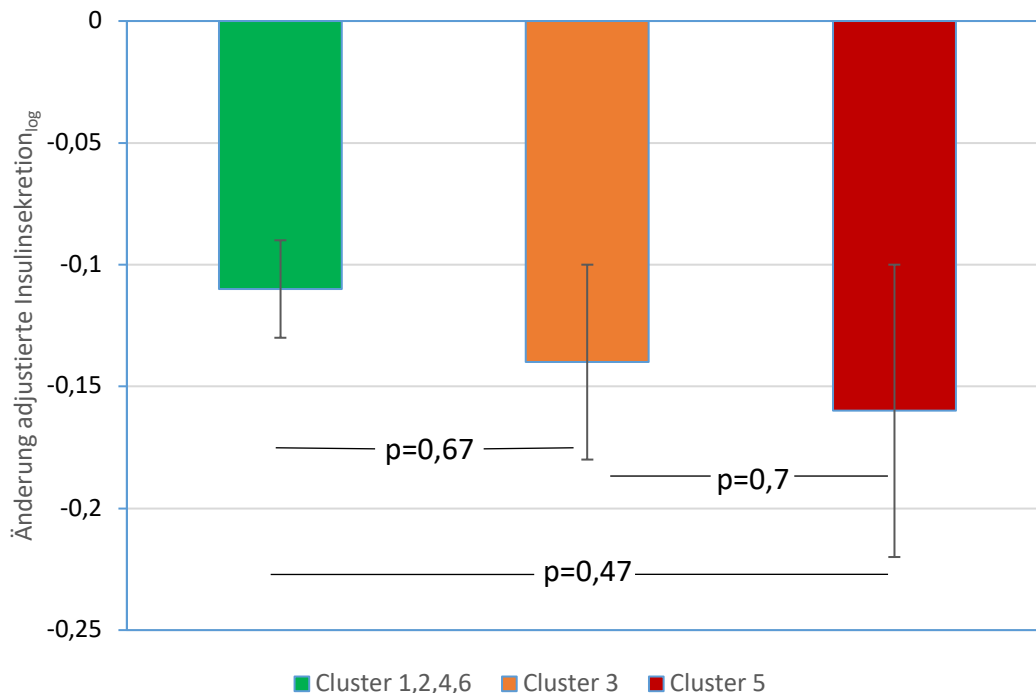


Abbildung 14: Änderung der adjustierten und logarithmierten Insulinsekretion nach Clustern. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

Erneut wurden die Analysen nach Gewichtsabnahme aufgeschlüsselt durchgeführt (Abbildungen 15 und 16). Dabei fiel die Sekretion analog zu den absoluten Werten auch im adjustierten Modell in allen Clustern beider Kollektive ab, wobei die Änderung im Kollektiv ohne 3%-Gewichtsabnahme im Cluster 3 am größten war und im Vergleichskollektiv mit langfristiger Gewichtsabnahme das Cluster 5 am stärksten an Sekretionsleistung einbüßt. Der einzige signifikante Unterschied liegt im Kollektiv der Probanden mit langfristiger Gewichtsabnahme,

bei dem die Sekretion des Clusters 5 signifikant mehr abnimmt als im Cluster 3 ($p=0,01$) und auch deutlich stärker als im Niedrigrisikocluster ($p=0,051$).

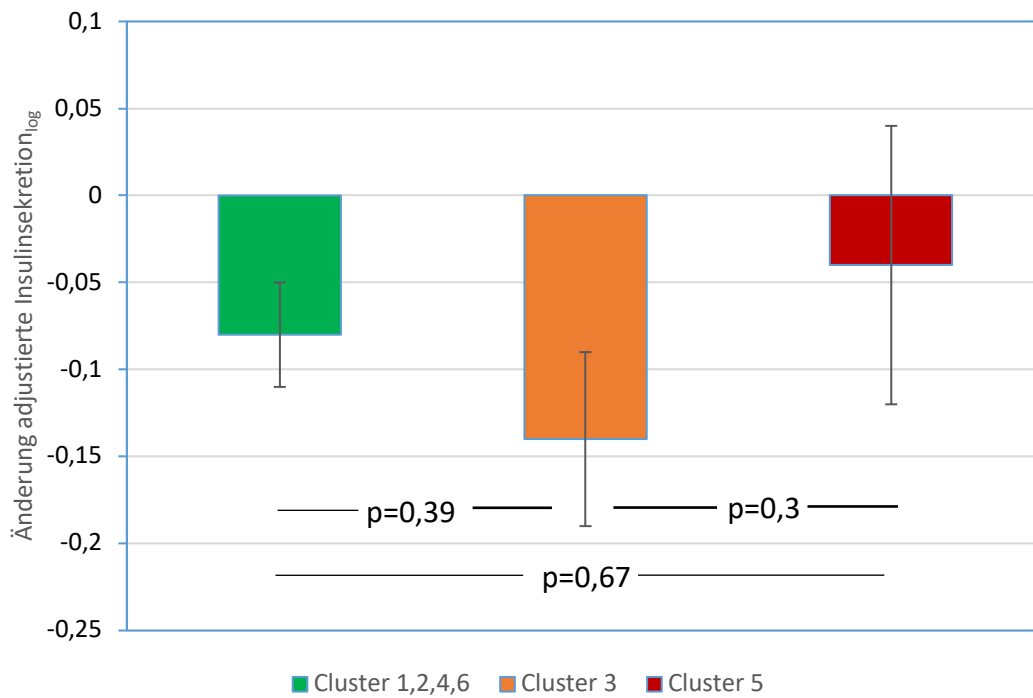


Abbildung 15: Änderung der adjustierten und logarithmierten Insulinsekretion nach Clustern bei Gewichtsabnahme < 3 %. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

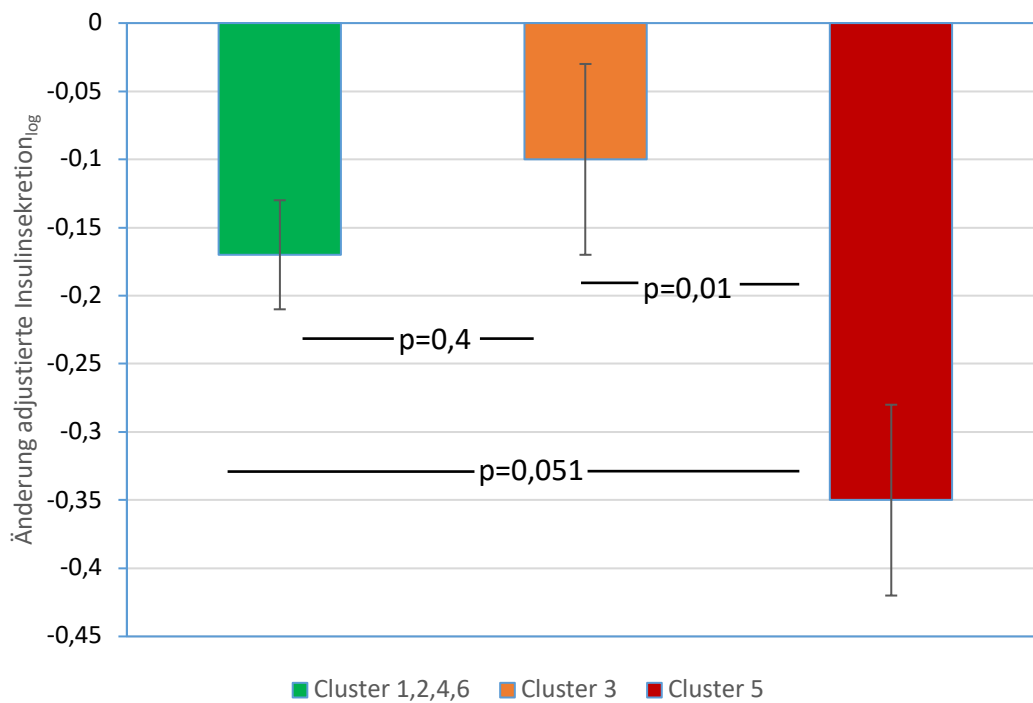


Abbildung 16: Änderung der adjustierten und logarithmierten Insulinsekretion nach Clustern bei Gewichtsabnahme ≥ 3 %. Angaben als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts. p-Werte entsprechend zweiseitigen t-tests.

4 Diskussion

Der positive Effekt von Ernährungsumstellungen und Lebensstiländerungen auf den Typ-2-Diabetes bzw. seine Entstehung wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht und belegt (Wagner et al., 2023) (Fritsche et al., 2021) (Lean et al., 2018). Ziel dieser Arbeit war es, den kurz- und langfristigen Einfluss von Lebensstilinterventionen und Gewichtsabnahme auf den Glukosestoffwechsel und die Insulinsekretion in den Hochrisikoclustern für Diabetes zu untersuchen unter der Fragestellung, welche der Cluster besonders von einer Lebensstilintervention profitieren und wie sich diese auf die metabolischen Parameter auswirkt. Hierfür wurde die Insulinsekretion durch Clampuntersuchungen in der IFIS-Studie detailliert erhoben und im Rahmen der TULIP-Studie durch ein großes Probandenkollektiv untermauert sowie um ein Langzeit-follow-up ergänzt.

4.1 Insulinsensitivität

In IFIS ließ sich eine Verbesserung der Insulinresistenz anhand der Änderung der Blutzuckerwerte und der Insulinsensitivitätsindices feststellen; dabei im Cluster 3 wesentlich ausgeprägter als im Cluster 5, trotz hier deutlich höherer Ausgangsblutzuckerwerte. Dies unterstreicht die im Cluster 5 vordergründige Problematik der mit Hyperglykämie einhergehende Insulinresistenz. In TULIP hingegen profitierten im neunmonatigen Intervall beide Cluster in ähnlichem Ausmaß in Hinblick auf die Verbesserung der Insulinresistenz. Im Cluster 5 fiel der 2-Stunden-Blutzuckerwert in TULIP sogar um 0,6 mmol/l stärker ab als in IFIS. Trotz der kurzzeitigen Verbesserung der Insulinresistenz deutet die Nachbeobachtung der Probanden der TULIP-Studie jedoch darauf hin, dass sich die Insulinresistenz des Clusters 5 nicht nachhaltig verbessern lässt. So nähert sich der 2-Stunden-Blutzuckerwert im Cluster 5 nach neun Jahren wieder stark dem Ausgangswert an, mit einer Differenz von nur 0,2 mmol/l, während der 2-Stunden-Wert des Clusters 3 immer noch 0,8 mmol/l unter dem Ausgangswert liegt. Im adjustierten Modell ist bei den Probanden des Clusters 5 sogar ein Anstieg der 2-Stunden-Blutglukose zu beobachten, was zeigt, dass sich die

Insulinresistenz weiter in einen pathologischen Zustand entwickelt hat. Auch die Insulinsensitivität nach Matsuda nahm sowohl nach den absoluten Werten als auch im adjustierten Modell ab, was diese Annahme bestätigt. Hingegen ist bei Probanden im Cluster 3 ablesbar, dass trotz geringfügiger Gewichtszunahme im Vergleich zum Ausgangsgewicht die korrigierte ebenso wie die unkorrigierte 2-Stunden-Blutglukose sinkt und – im Gegensatz zu den Probanden des Clusters 5 – die Teilnehmer in Bezug auf die Insulinresistenz langfristig von der Lebensstilintervention profitiert zu haben scheinen.

Dass das Cluster 5 sich im TULIP-Kurzzeitverlauf ähnlich wie das Cluster 3 verbesserte, jedoch in IFIS nicht, könnte daran liegen, dass das Vorliegen eines Prädiabetes kein Einschlusskriterium für die TULIP-Studie war. Zwar hatten dennoch fast alle TULIP-Teilnehmer des Clusters 5 einen Prädiabetes, jedoch war der Nüchternblutzucker bei ihnen 0,4 mmol/l niedriger und die Insulinsensitivität nach Matsuda etwas höher als bei den IFIS-Probanden des Clusters 5. Der Prädiabetes war also im Cluster 5 in TULIP weniger stark ausgeprägt als in IFIS, was der Grund dafür sein könnte, dass die TULIP-Probanden mehr von der Lebensstilintervention profitiert haben als die IFIS-Probanden. Andererseits könnte auch die Compliance der Teilnehmer für diesen Unterschied verantwortlich sein. Denn während im Cluster 5 der TULIP-Studie nach neun Monaten eine durchschnittliche Gewichtsreduktion um 6,4% des Körpergewichts erzielt wurde, verloren die IFIS-Teilnehmer des Clusters 5 nur 4,3 % ihres anfänglichen Körpergewichts. In einer Metaanalyse verschiedener Gewichtsabnahmestudien unter übergewichtigen Probanden mit Diabetes Typ 2 konnte gezeigt werden, dass sich erst eine Gewichtsabnahme > 5% signifikant auf HbA1c-Werte, Blutfette und Blutdruck auswirkt (Franz et al., 2015). Betrachtet man das TULIP-Kollektiv mit langfristiger Gewichtsabnahme um mindestens 3 %, so bestätigt sich diese These für das Cluster 3, da die Probanden im Durchschnitt 9 % des anfänglichen Körpergewichts abnahmen und eine normale Glukosetoleranz bei zuvor gestörter Glukosetoleranz (IGT) erreichten. Im Cluster 5 zeigt sich jedoch ein anderes Bild: Der Nüchternwert stieg deutlich an und der 2-Stunden-Blutzuckerwert sank nur geringfügig trotz des initial höchsten Wertes aller Cluster. So liegt der Mittelwert des 2-Stunden-Blutzuckers der Probanden

mit langfristiger Gewichtsabnahme im Cluster 5 nach neun Jahren 1,7 mmol/l über dem des Clusters 3. Unter Adjustierung demaskiert sich sogar ein latenter Anstieg des 2-Stunden-Blutzuckers im Cluster 5 mit signifikantem Unterschied zum Cluster 3. Vor diesem Hintergrund ist es ebenfalls nicht verwunderlich, dass 41 % der Probanden des Clusters 5 unter langfristiger Gewichtsabnahme einen Typ-2-Diabetes entwickelten. Es lässt sich somit zusammenfassen, dass sich die Glukoseregulation der Probanden des Clusters 5 trotz Lebensstilintervention und einer langfristigen Gewichtsabnahme von durchschnittlich 8 % deutlich verschlechterte und ein großer Teil der Probanden einen Diabetes bekam.

Im Rahmen der Ursachenforschung für das schlechte Ansprechen des Clusters 5 auf die Lebensstilintervention, ist es hilfreich, den Zeitraum zwischen Studienbeginn und Nachfolgeuntersuchung näher zu betrachten. Ein Marker für die Adhärenz an die Lebensstilintervention, also an eine gesündere Ernährung und ausreichend Bewegung, stellt dabei das Durchschnittsgewicht der Probanden dar. Abbildung 3 ist zu entnehmen, dass im Kollektiv der langfristigen 3%-igen Gewichtsabnahme die Probanden aller Cluster in den ersten neun Monaten Gewicht abnahmen, nach zwei Jahren wieder etwas an Gewicht zunahmten und schließlich zur Folgeuntersuchung wieder an Gewicht verloren. Am deutlichsten zeigen sich diese Schwankungen dabei unter den Probanden des Clusters 5, die zudem zu jedem Zeitpunkt das höchste Gewicht vorweisen. Abbildung 4 legt nun eine Korrelation des Gewichtsverlaufs mit der Kurve des 2-Stunden-Blutzuckers nahe. Schwankungen des Gewichts um ein paar Prozentpunkte scheinen starke Änderungen des 2-Stunden-Blutzuckers in dieselbe Richtung nach sich zu ziehen, und zwar sowohl bei einer Gewichtsabnahme als auch bei einer -zunahme. Obwohl die Probanden zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung ungefähr das gleiche Gewicht wie zum Zeitpunkt der stärksten Gewichtsabnahme, also neun Monate nach Studienbeginn, aufweisen (nur 0,4 kg höher), liegt der durchschnittliche 2-Stunden-Blutzuckerwert bei der Folgeuntersuchung 1 mmol/l über dem Wert nach neun Monaten. Dies deutet zwar darauf hin, dass eine Gewichtsabnahme sich zunächst günstig auf die Insulinresistenz auswirkt, wie in der Literatur bereits mehrfach beschrieben (Henry et al., 1985), auch im Zusammenhang mit

bariatrischen Operationen (Schauer et al., 2003; Stenberg & Thorell, 2020). Schwankt das Körpergewicht jedoch durch wiederholte Zu- und Abnahmen, so steigt der 2-Stundenblutzucker langfristig an. Dieser Zusammenhang des sogenannten „weight-cyclings“ mit Insulinresistenz konnte im Mausmodell bereits nachgewiesen werden (Simonds et al., 2018) und liegt möglicherweise an einem erhöhten Betazellstress durch Schwankungen im Fettsäure- und Cortisolspiegel. In verschiedenen Studien konnten weitere negative Auswirkungen von weight-cycling auf die Gesundheit beobachtet werden, so zum Beispiel eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (Rhee, 2017) sowie der Wahrscheinlichkeit, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln (Kataja-Tuomola et al., 2010).

Die Probanden des Clusters 5 hatten jedoch nicht nur das höchste Körpergewicht und damit verbunden die höchste Gesamtkörperfettmasse, sondern auch den mit Abstand höchsten Leberfettgehalt, welcher eng mit Insulinresistenz verknüpft ist (Angelico et al., 2005; Bae et al., 2010; Dongiovanni et al., 2018; Kumashiro et al., 2011). Die Fettleber beeinflusst die Freisetzung verschiedenster Proteine aus der Leber, welche wiederum über Prozesse wie Inflammation, Lipogenese und Lipolyse und die Oxidation freier Fettsäuren die Insulinantwort peripherer Gewebe regulieren können (Watt et al., 2019). Erfreulicherweise sprach der Leberfettgehalt in allen Clustern auf die Lebensstilintervention sehr gut an und ging selbst im Niedrigrisikocluster trotz zu Beginn schon niedriger Werte stark zurück. Dennoch hatten die Probanden des Clusters 5 zu jedem Zeitpunkt den höchsten Leberfettanteil, welcher somit vermutlich ebenfalls einen kausalen Faktor für die schlechte Insulinsensitivität darstellt. Eine Reduktion des Leberfettgehalts könnte daher ein therapeutisches Ziel in der Diabetesprävention bei diesen Probanden sein.

Nicht zuletzt weisen die Probanden des Clusters 5 auch ein hohes genetisches Risiko auf, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln (Wagner et al., 2021), weshalb die geringe Verbesserung der Insulinresistenz zudem dafür sprechen könnte, dass diese zu einem Großteil genetisch prädisponiert ist, wohingegen die Insulinresistenz des Clusters 3 möglicherweise eher durch den Lebensstil verursacht und somit durch dessen Änderung leichter beeinflussbar ist.

4.2 Hyperglykämischer Clamp und Insulinsekretion

Am Anfang der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes steht vor allem eine Beeinträchtigung der frühen Insulinausschüttung, die im hyperglykämischen Clamp durch die erste Phase der Insulinsekretion abgebildet wird (Weyer et al., 1999). Kommt es nicht zu einer adäquaten frühen Insulinantwort nach Glukosezufuhr, so fehlt die Hemmung der endogenen Glukoseproduktion der Leber (Luzi & DeFronzo, 1989), was die Hyperglykämie weiter vorantreibt (Mitrakou et al., 1992) und zu einer zeitlich verzögerten Hyperinsulinämie führt. Daher ist die Aufrechterhaltung der ersten Phase der Insulinfreisetzung von besonderer Bedeutung (Del Prato & Tiengo, 2001), um einerseits abschätzen zu können, wie weit die Individuen von einer Manifestierung eines Diabetes entfernt sind und andererseits an diesem Punkt therapeutisch anzuknüpfen. So konnten beispielsweise Probanden mit Typ-2-Diabetes durch eine Gewichtsabnahme ihren Diabetes in Remission bringen, wobei sich die Verbesserung der Betazellfunktion dabei am stärksten in der ersten Phase der Insulinsekretion niederschlug (Zhyzhneuskaya et al., 2020).

Im IFIS-Kollektiv zeigten sich während des hyperglykämischen Clamps durchgängig niedrigere C-Peptid-Werte im Cluster 3 als im Cluster 5. Dabei sanken die Nüchtern-C-Peptidwerte sowie die C-Peptidwerte der ersten Phase im Cluster 3 prozentual deutlich stärker als im Cluster 5, während die C-Peptidwerte der zweiten Phase im Cluster 5 stärker abfielen als im Cluster 3. Die fallenden C-Peptid-Werte sprechen jedoch in Zusammenschau mit der Lebensstilintervention und der Verbesserung der Insulinresistenz nicht für eine Verschlechterung der Insulinsekretion, sondern vielmehr für eine Reduktion der durch die Insulinresistenz bedingten Insulinübersekretion. Denn werden metabolische Gewebe wie Skelettmuskel, Leber und Fettzellen insulinresistent, so reagiert der Körper kompensatorisch zunächst mit einer vermehrten Insulinsekretion (Jia et al., 2016). Dieser Status resultiert schließlich in einem Einbruch der Insulinsekretion, da die Betazellen die anhaltend hohe Leistung der Insulinsynthese nicht auf Dauer aufrechterhalten können. Es kommt zum Betazellstress, der vor allem durch eine Funktionsstörung der Proteinsynthese und der Proteolyse fehlgefalteter Proteine im Endoplasmatischen Retikulum der

Betazellen gekennzeichnet ist (Kalwat et al., 2021). Da die Insulinresistenz jetzt nicht mehr durch die Insulin-Übersekretion kompensiert werden kann, kommt es nun zum Anstieg des Blutzuckerspiegels (Wysham & Shubrook, 2020). Durch die verminderte Insulinwirkung steigt aber nicht nur der Blutzuckerspiegel, sondern auch die freien Fettsäuren akkumulieren im Blut, da der inhibierende Effekt des Insulins auf die Lipolyse fehlt (Norton et al., 2022), was wiederum selbst negative Effekte auf Insulinsensitivität und -sekretion hat (Carpentier et al., 1999).

Da die erste Phase der Insulinsekretion im Clamp ein sehr wichtiges Maß der Betazellfunktion darstellt, und sich hier die Hypersekretion im Zuge einer gesteigerten Insulinsensitivität vor allem im Cluster 3 verbesserte, könnten diese Probanden prognostisch besonders profitiert haben und möglicherweise ihre Sekretion zukünftig noch länger aufrechterhalten als jene des Clusters 5. Andererseits wurde für die Probanden des Clusters 3 phänotypisch ein Sekretionsdefizit beschrieben, welches möglicherweise in der zweiten Phase, in der die vorgefertigten Insulinvesikel entleert sind und neues Insulin produziert werden muss, zum Ausdruck kommt: Aufgrund einer initial bereits eingeschränkten Insulinproduktionskapazität und somit geringer (aber dennoch) ausgeprägten Hypersekretion besteht ein weniger großer Verbesserungsspielraum als im Cluster 5. Umgekehrt könnte somit die Verbesserung der Hypersekretion in der zweiten Phase im Cluster 5 eine Entlastung bedeuten, die einer Erschöpfung der Betazellen entgegenwirkt.

Abschließend bleibt schwierig zu beurteilen, welches Cluster nun mehr von der vierwöchigen Lebensstilintervention profitiert hat, da beide Cluster im Rahmen einer Insulinresistenz vermehrt Insulin sezernieren, wodurch die tatsächlich vorhandenen Betazellreserven schwierig zu quantifizieren sind.

4.2.1 Arginingabe

Weiterhin ist es wichtig zu untersuchen, wie sich die Arginingabe auf die Insulinsekretion auswirkt. Der Mechanismus der Arginin-stimulierten Insulinsekretion ist noch nicht vollständig verstanden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Arginingabe im Rahmen einer Hyperglykämie zu einer vermehrten

Stickstoffmonoxidbildung führt, was mit einer verstärkten Insulinsekretion einhergeht (Schmidt et al., 1992). Dieser Mechanismus wurde sich in IFIS beim hyperglykämischen Clamp zu Nutze gemacht, in dem der Argininbolus am Ende des Clamps appliziert wurde, nachdem über ca. zwei Stunden der Blutzuckerspiegel auf ungefähr 180 mg/dl fixiert wurde. Zurzeit liegen nur wenige Ergebnisse zur Insulinsekretion nach Arginingabe bei Patienten mit Diabetes, bzw. Prädiabetes vor. In einer Studie wurde jedoch beobachtet, dass dieser Mechanismus in diabetischen Ratten eingeschränkt ist und die Insulinsekretion nach Arginingabe geringer ausfällt als in gesunden Ratten (Adeghate et al., 2001). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die Insulinsekretion nach Arginingabe bei Probanden mit Prädiabetes untersucht in Hinblick auf Unterschiede zwischen den Diabetesrisikoclustern 3 und 5.

In der IFIS-Studie war in beiden Clustern nach Intervention ein sehr geringer Anstieg der gemittelten Insulinsekretion nach Arginingabe in Relation zum durch die zweite Clampphase vorbestehenden Insulinspiegel zu beobachten. Eine schwedische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Einschränkung der Arginin-stimulierten Insulinfreisetzung mit der Erkrankungsdauer des Typ-2-Diabetes korreliert und ein Maß für die Betazellreserve darstellen könnte (Sjöstrand et al., 2014). Dass sich kaum ein Unterschied in der Arginin-stimulierten Insulinsekretion zwischen dem prä- und postinterventionellen Clamp zeigt, könnte somit daran liegen, dass ein Defizit in dieser Phase erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf eines Typ-2-Diabetes auftreten würde und bei Probanden mit Prädiabetes noch nicht nachweisbar ist. Der dennoch geringfügige Anstieg könnte möglicherweise an einer erhöhten Betazellkapazität aufgrund einer Verringerung des vormalig durch Glukose bedingten Betazellstresses liegen.

In hyperinsulinämischen Clampuntersuchungen konnte außerdem gezeigt werden, dass Insulin selbst die Insulinausschüttung bei adäquater Insulinsensitivität stimuliert (Anderwald et al., 2011; Mari et al., 2011). Auch die Insulinsekretion auf einen Argininstimulus fiel nach exogener Insulinzufuhr höher aus (Halperin et al., 2022). Dieser Mechanismus könnte auch in der IFIS-Studie

zum Tragen gekommen sein, da die konstante Glukosezufuhr während des Clamps eine konstante Insulinämie zur Folge hat. Da die Probanden ihre Insulinsensitivität verbessern konnten, könnte somit auch eine verbesserte Sensitivität der Betazellen auf Insulin während der zweiten Phase des Clamps für die gesteigerte Argininantwort verantwortlich sein. Dazu würde auch passen, dass die gemittelte Arginin-stimulierte Insulinsekretion im Cluster 3 zwar vor und nach Intervention ähnlich war, der Anstieg des C-Peptids im Schaubild (Abbildung 1) nach Arginingabe jedoch nach dem Interventionszeitraum kurzfristig höher ausfiel als vor dem Interventionszeitraum trotz allgemein niedrigerer C-Peptidspiegel. Für das Cluster 5 lässt sich dies nicht beobachten, was bestätigen würde, dass, wie auch die Ergebnisse der TULIP-Studie nahelegen, die Insulinsensitivität im Cluster 3 unter Lebensstilmodifikation bzw. Gewichtsabnahme deutlich mehr ansteigt als im Cluster 5.

4.3 Insulinsekretion in der TULIP-Studie

Bei Betrachtung der Insulinsekretion wurde in der ersten TULIP-Visite im Cluster 3 ein leichter Anstieg der Sekretion verzeichnet, der für eine Erholung der bereits vorgeschädigten Betazellen spricht. Im Cluster 5 konnte hingegen ein Rückgang der Sekretion beobachtet werden, der mit einer Verbesserung der Hypersekretion in Einklang zu bringen ist. Die Langzeitergebnisse sind leider nichtsdestotrotz ernüchternd und zeigen, dass der Abfall der Sekretion in beiden Hochrisikoclustern weder in der Gesamtgruppe noch unter langfristiger Gewichtsabnahme verhindert werden kann und beide Cluster im adjustierten Modell ähnlich stark an Sekretionsleistung verlieren. Da Cluster 5 jedoch zusätzlich die mit Abstand niedrigste Insulinsensitivität im Sinne eines niedrigen Insulinsensitivitätsindex sowie hohen Blutzuckerwerten aufweist, ist die niedrige Sekretion hier besonders problematisch und könnte langfristig Hyperglykämien und die Manifestation eines Typ-2-Diabetes nach sich ziehen. Wie bereits zuvor in Bezug auf die Insulinsensitivität festgestellt, könnte auch die schlechte Insulinsekretion im hohen Leberfettgehalt der Probanden des Clusters 5 begründet sein. Denn die Fettleber setzt Hepatokine wie Fetuin-A frei (Stefan

et al., 2023), welches unter anderem eine Inflammation im Pankreas bedingt und eine eingeschränkte Insulinsekretion zur Folge hat (Gerst et al., 2017). Diese Tatsachen in Verbindung mit den Langzeitergebnisse von TULIP legen somit nahe, dass die Fettleber eine entscheidende Rolle für die Betazellfunktion im Cluster 5 spielt. Damit einhergehend konnte in der Tübinger Prädiabetes Lebensstilinterventionsstudie (PLIS) gezeigt werden, dass Menschen mit Prädiabetes, die dem Cluster 5 zugeordnet werden, keine Verbesserung der Insulinsekretion zeigten, wenn eine fortgeschrittene Fettleber vorlag (Wagner et al., 2023). Somit könnte die Fettleber ein therapeutisches Ziel, vor allem bei Menschen, die dem Cluster 5 zugeordnet werden, darstellen.

Bei den nach Gewichtsabnahme aufgeschlüsselten Analysen lässt sich außerdem beobachten, dass die Insulinsekretion im Niedrigrisikocluster und Cluster 5 bei Probanden ohne langfristige Gewichtsabnahme weniger stark abfällt als im Kollektiv der Probanden, die auch neun Jahre später noch drei Prozent ihres anfänglichen Körpergewichts verloren hatten. Führt man sich nun erneut die Tabellen 7 und 9 sowie Abbildung 3 vor Augen, so zeigt sich, dass im Gewichtsabnahmekollektiv die Probanden des Niedrigrisikoclusters sowohl initial stark abnahmen (um 5,6%) als auch langfristig deutlich an Gewicht verloren (8,9%), wohingegen die Probanden des Vergleichskollektivs in den ersten Monaten der Studie sehr viel weniger abnahmen (1,7%) und langfristig an Gewicht zunahmen. Auch im Cluster 5 war die Gewichtsabnahme des ersten Studienintervalls unter den Probanden mit langfristiger Gewichtsabnahme höher sowie der weitere Gewichtsverlauf mit stärkeren Schwankungen verbunden als im Vergleichskollektiv, bei dem die Probanden nach der anfänglichen Gewichtsabnahme kontinuierlich wieder an Gewicht zunahmen. Dies deutet darauf hin, dass starke bzw. wiederholte Gewichtsabnahmen sich nicht nur negativ auf die Insulinsensitivität, sondern auch auf die -sekretion auswirken könnten. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass weight-cycling neben einer Erhöhung der Insulinresistenz auch zu erniedrigten AUC-Insulinwerten im hyperglykämischen Clamp führte und die Langerhans-Inseln betroffener Mäuse weniger für die Betazellfunktion wesentliche Transkriptionsfaktoren exprimieren und einen geringeren Insulingehalt aufweisen (Winn et al., 2022). Die Ergebnisse

der TULIP-Studie könnten somit ebenfalls dafür sprechen, dass Gewichtsschwankungen sich sowohl negativ auf die Insulinsensitivität als auch auf die Insulinsekretion auswirken und daher im Prozess einer Gewichtsreduktion möglichst vermieden werden sollten.

4.4 Limitationen

Die IFIS- und TULIP-Studien unterliegen Limitationen, die die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse einschränken könnten. So wurde beispielsweise das initial große Probandenkollektiv von TULIP durch Stratifizierung in viele Subgruppen unterteilt, die teilweise nur noch wenige Teilnehmer beinhalten. In IFIS sind die Gruppen ebenfalls, bedingt durch die aufwändigen Messmethoden, eher klein.

Ein weiteres Bias könnte sich aus der Tatsache ergeben, dass bei dem langen Nachbeobachtungszeitraum von TULIP (8-9 Jahre) Menschen, die zwischenzeitlich einen Diabetes entwickelt oder stark an Gewicht zugenommen haben, nicht zum Follow-up erschienen sind. Dies würde bedeuten, dass möglicherweise selektiert Probanden mit einem guten Ansprechen auf Lebensstilinterventionen nachuntersucht wurden und der Effekt von Lebensstilinterventionen in der Bevölkerung eigentlich geringer ist als in dieser Arbeit angenommen. Gleiches gilt für den Gewichtsverlauf, der möglicherweise im Querschnitt der Bevölkerung weniger positiv ausfällt.

5 Zusammenfassung

Der Typ-2-Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und durch seine steigende Prävalenz von zunehmender gesundheitlicher, aber auch ökonomischer Relevanz. Die Entwicklung der Diabetescluster bzw. der Diabetesrisikocluster zeigte, dass den einzelnen Subtypen teils unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen, die sowohl von prognostischer als auch von therapeutischer Konsequenz sind. Da der Manifestation eines Typ-2-Diabetes meist Jahrzehnte eines ungesunden Lebensstils vorangehen, ist es besonders wichtig, Menschen mit erhöhtem

Diabetesrisiko zu identifizieren und zu untersuchen, welchen Einfluss ein Lebensstilwandel auf den Metabolismus und möglicherweise das Vermeiden eines Typ-2-Diabetes haben kann.

Daher wurden im Rahmen von TULIP und IFIS Probanden mit erhöhtem Diabetesrisiko eingeschlossen, phänotypisiert und hinsichtlich Insulinresistenz und -sekretion unter Lebensstilintervention und Gewichtsabnahme untersucht. Der Fokus lag dabei auf den Diabetesrisikoclustern 3 und 5, da diese mit dem höchsten Diabetesrisiko verbunden sind, wobei Cluster 3 hauptsächlich ein Defizit in der Insulinsekretion aufweist und Cluster 5 hauptsächlich mit Übergewicht, Fettleber und Insulinresistenz assoziiert ist.

Beim Vergleich der IFIS-Ergebnisse mit dem neunmonatigen TULIP-Intervall stellte sich heraus, dass alle Probanden im Mittel etwas an Gewicht verloren hatten und durch die Intervention ihre Nüchtern- und 2-Stunden-Blutglukose senken konnten, wobei in IFIS die Probanden des Clusters 3, im Gegensatz zu den Probanden des Clusters 5, einen deutlich größeren Interventionserfolg in Bezug auf die Insulinresistenz vorweisen konnten. Dieses Ergebnis zeichnete sich auf lange Sicht schließlich auch unter den TULIP-Probanden ab, bei denen das Cluster 5 seine anfängliche Verbesserung der Insulinresistenz wieder stark einbüßte und die Insulinresistenz sich den Ausgangswerten annäherte.

Die Insulinsekretion stieg im Cluster 3 in TULIP kurzfristig an, nahm jedoch im langfristigen TULIP-Zeitraum und in IFIS in allen Clustern ab. Somit verschlechterte sich vor allem der metabolische Zustand des Clusters 5, da die Probanden sowohl in Hinblick auf die Insulinresistenz als auch die -sekretion kaum bzw. gar nicht von der Lebensstilintervention profitierten. Selbst eine langfristige Gewichtsreduktion konnte diese Entwicklung nicht aufhalten bzw. trug eventuell durch wiederholte Zu- und Abnahmen des Gewichts während des neunjährigen Zeitraums sogar negativ dazu bei, sodass fast die Hälfte der Probanden einen Typ-2-Diabetes entwickelte.

Die Ergebnisse zeigen, dass es sinnvoll ist, Menschen mit erhöhtem Typ-2-Diabetes-Risiko frühzeitig zu identifizieren und zu phänotypisieren, um eine Risikoprädiktion vornehmen und therapeutisch beraten zu können. Dabei würde

man Menschen des Niedrigrisikoclusters und des Clusters 3 empfehlen, ihr Gewicht zu reduzieren und ihren Lebensstil bezüglich Ernährung und Bewegung anzupassen, da sie vor allem hinsichtlich der Insulinsensitivität davon profitieren. Bei der Behandlung von Patienten, die unter das Diabetesrisikocluster 5 fallen, könnte die Fettleber einen therapeutischen Ansatz darstellen.

6 Literaturverzeichnis

- Adeghate, E., Ponery, A. S., El-Sharkawy, T., & Parvez, H. (2001). L-arginine stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *Amino Acids*, 21(2), 205–209. <https://doi.org/10.1007/s007260170028>
- Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M., Dorkhan, M., Carlsson, A., Vikman, P., Prasad, R. B., Aly, D. M., Almgren, P., Wessman, Y., Shaat, N., Spégel, P., Mulder, H., Lindholm, E., Melander, O., Hansson, O., Malmqvist, U., Lernmark, Å., ... Groop, L. (2018). Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(5), 361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- Ahmad, F. B., & Anderson, R. N. (2021). The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA*, 325(18), 1829–1830. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5469>
- Anderwald, C., Tura, A., Grassi, A., Krebs, M., Szendroedi, J., Roden, M., Bischof, M. G., Luger, A., & Pacini, G. (2011). Insulin Infusion During Normoglycemia Modulates Insulin Secretion According to Whole-Body Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*, 34(2), 437–441. <https://doi.org/10.2337/dc10-1137>
- Angelico, F., Del Ben, M., Conti, R., Francioso, S., Feole, K., Fiorello, S., Cavallo, M. G., Zalunardo, B., Lirussi, F., Alessandri, C., & Violi, F. (2005). Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(3), 1578–1582. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1024>
- Bae, J. C., Cho, Y. K., Lee, W. Y., Seo, H. I., Rhee, E. J., Park, S. E., Park, C. Y., Oh, K. W., Sung, K. C., & Kim, B. I. (2010). Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(11), 2389–2395. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.275>
- Bergman, R. N., Ader, M., Huecking, K., & Van Citters, G. (2002). Accurate assessment of beta-cell function: The hyperbolic correction. *Diabetes*, 51 Suppl 1, S212-220. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s212>
- Bommer, C., Sagalova, V., Heesemann, E., Manne-Goehler, J., Atun, R., Bärnighausen, T., Davies, J., & Vollmer, S. (2018). Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*, 41(5), 963–970. <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>
- Brunton, S. (2016). Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *The Journal of Family Practice*, 65(4 Suppl), supp_az_0416.
- Carpentier, A., Mittelman, S. D., Lamarche, B., Bergman, R. N., Giacca, A., & Lewis, G. F. (1999). Acute enhancement of insulin secretion by FFA in

- humans is lost with prolonged FFA elevation. *The American Journal of Physiology*, 276(6), E1055-1066.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.276.6.E1055>
- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American Journal of Physiology*, 237(3), E214-223.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- Del Prato, S., & Tiengo, A. (2001). The importance of first-phase insulin secretion: Implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 17(3), 164–174.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.198>
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, 391(10138), 2449–2462.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
- Dong, T. A., Sandesara, P. B., Dhindsa, D. S., Mehta, A., Arneson, L. C., Dollar, A. L., Taub, P. R., & Sperling, L. S. (2020). Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *The American Journal of Medicine*, 133(8), 901–907. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.030>
- Dongiovanni, P., Stender, S., Pietrelli, A., Mancina, R. M., Cespiati, A., Petta, S., Pelusi, S., Pingitore, P., Badiali, S., Maggioni, M., Mannisto, V., Grimaudo, S., Pipitone, R. M., Pihlajamaki, J., Craxi, A., Taube, M., Carlsson, L. M. S., Fargion, S., Romeo, S., ... Valenti, L. (2018). Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *Journal of Internal Medicine*, 283(4), 356–370.
<https://doi.org/10.1111/joim.12719>
- Esser, N., Utzschneider, K. M., & Kahn, S. E. (2020). Early beta cell dysfunction vs insulin hypersecretion as the primary event in the pathogenesis of dysglycaemia. *Diabetologia*, 63(10), 2007–2021.
<https://doi.org/10.1007/s00125-020-05245-x>
- Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2020). Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), 117–124.
<https://doi.org/10.2174/1570161117666190502103733>
- Franz, M. J., Boucher, J. L., Rutten-Ramos, S., & VanWormer, J. J. (2015). Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(9), 1447–1463. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.031>
- Fritsche, A., Stefan, N., Hardt, E., Schützenauer, S., Häring, H., & Stumvoll, M. (2000). A novel hyperglycaemic clamp for characterization of islet function in

- humans: Assessment of three different secretagogues, maximal insulin response and reproducibility. *European Journal of Clinical Investigation*, 30(5), 411–418. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00649.x>
- Fritsche, A., Wagner, R., Heni, M., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Lehmann, R., Peter, A., Dannecker, C., Fritsche, L., Valenta, V., Schick, R., Nawroth, P. P., Kopf, S., Pfeiffer, A. F. H., Kabisch, S., Dambeck, U., Stumvoll, M., Blüher, M., ... Häring, H.-U. (2021). Different Effects of Lifestyle Intervention in High- and Low-Risk Prediabetes: Results of the Randomized Controlled Prediabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS). *Diabetes*, 70(12), 2785–2795. <https://doi.org/10.2337/db21-0526>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gerst, F., Wagner, R., Kaiser, G., Panse, M., Heni, M., Machann, J., Bongers, M. N., Sartorius, T., Sipos, B., Fend, F., Thiel, C., Nadalin, S., Königsrainer, A., Stefan, N., Fritsche, A., Häring, H.-U., Ullrich, S., & Siegel-Axel, D. (2017). Metabolic crosstalk between fatty pancreas and fatty liver: Effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia*, 60(11), 2240–2251. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4385-1>
- Halperin, F., Mezza, T., Li, P., Shirakawa, J., Kulkarni, R. N., & Goldfine, A. B. (2022). Insulin regulates arginine-stimulated insulin secretion in humans. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 128, 155117. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155117>
- Haupt, A., Thamer, C., Heni, M., Ketterer, C., Machann, J., Schick, F., Machicao, F., Stefan, N., Claussen, C. D., Häring, H.-U., Fritsche, A., & Staiger, H. (2010). Gene variants of TCF7L2 influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 59(3), 747–750. <https://doi.org/10.2337/db09-1050>
- Henry, R. R., Scheaffer, L., & Olefsky, J. M. (1985). Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61(5), 917–925. <https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-917>
- Herman, R., Kravos, N. A., Jensterle, M., Janež, A., & Dolžan, V. (2022). Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1264. <https://doi.org/10.3390/ijms23031264>
- Herzberg-Schäfer, S. A., Staiger, H., Heni, M., Ketterer, C., Guthoff, M., Kantartzis, K., Machicao, F., Stefan, N., Häring, H.-U., & Fritsche, A. (2010). Evaluation of fasting state-/oral glucose tolerance test-derived measures of

- insulin release for the detection of genetically impaired β -cell function. *PloS One*, 5(12), e14194. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014194>
- Iatcu, C. O., Steen, A., & Covasa, M. (2021). Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*, 14(1), 166. <https://doi.org/10.3390/nu14010166>
- Jia, G., DeMarco, V. G., & Sowers, J. R. (2016). Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature reviews Endocrinology*, 12(3), 144–153. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.216>
- Jing, X., Chen, J., Dong, Y., Han, D., Zhao, H., Wang, X., Gao, F., Li, C., Cui, Z., Liu, Y., & Ma, J. (2018). Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1021-9>
- Jones, A. G., & Hattersley, A. T. (2013). The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine*, 30(7), 803. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>
- Kalwat, M. A., Scheuner, D., Rodrigues-Dos-Santos, K., Eizirik, D. L., & Cobb, M. H. (2021). The Pancreatic β -cell Response to Secretory Demands and Adaption to Stress. *Endocrinology*, 162(11), bqab173. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab173>
- Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Rittig, K., Machicao, F., Fritsche, A., Häring, H.-U., & Stefan, N. (2011). Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity. *Diabetologia*, 54(4), 864–868. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2006-3>
- Kataja-Tuomola, M., Sundell, J., Männistö, S., Virtanen, M. J., Kontto, J., Albanes, D., & Virtamo, J. (2010). Short-term weight change and fluctuation as risk factors for type 2 diabetes in Finnish male smokers. *European Journal of Epidemiology*, 25(5), 333–339. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9444-6>
- Kumashiro, N., Erion, D. M., Zhang, D., Kahn, M., Beddow, S. A., Chu, X., Still, C. D., Gerhard, G. S., Han, X., Dziura, J., Petersen, K. F., Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2011). Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(39), 16381–16385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113359108>
- Lean, M. E., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., Peters, C., Zhyzhneuskaya, S., Al-Mrabeh, A., Hollingsworth, K. G., Rodrigues, A. M., Rehackova, L., Adamson, A. J., Sniehotta, F. F., Mathers, J. C., Ross, H. M., McIlvenna, Y., Stefanetti, R., Trenell, M., ... Taylor, R. (2018). Primary care-led weight management for remission of type 2

- diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet (London, England)*, 391(10120), 541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
- Liu, M., Wright, J., Guo, H., Xiong, Y., & Arvan, P. (2014). Proinsulin entry and transit through the endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells. *Vitamins and Hormones*, 95, 35–62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800174-5.00002-8>
- Luzi, L., & DeFronzo, R. A. (1989). Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *The American Journal of Physiology*, 257(2 Pt 1), E241-246. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1989.257.2.E241>
- Lytrivi, M., Castell, A.-L., Poitout, V., & Cnop, M. (2020). Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes. *Journal of molecular biology*, 432(5), 1514–1534. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.09.016>
- Machann, J., Thamer, C., Schnoedt, B., Haap, M., Haring, H.-U., Claussen, C. D., Stumvoll, M., Fritsche, A., & Schick, F. (2005). Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 21(4), 455–462. <https://doi.org/10.1002/jmri.20292>
- Machann, J., Thamer, C., Stefan, N., Schwenzer, N. F., Kantartzis, K., Häring, H.-U., Claussen, C. D., Fritsche, A., & Schick, F. (2010). Follow-up whole-body assessment of adipose tissue compartments during a lifestyle intervention in a large cohort at increased risk for type 2 diabetes. *Radiology*, 257(2), 353–363. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092284>
- Malik, R. A., Tesfaye, S., & Ziegler, D. (2013). Medical strategies to reduce amputation in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 30(8), 893–900. <https://doi.org/10.1111/dme.12169>
- Mari, A., Tura, A., Natali, A., Anderwald, C., Balkau, B., Lalic, N., Walker, M., & Ferrannini, E. (2011). Influence of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance on In Vivo β -Cell Function. *Diabetes*, 60(12), 3141–3147. <https://doi.org/10.2337/db11-0827>
- Marmot, M., & Brunner, E. (2005). Cohort Profile: The Whitehall II study. *International Journal of Epidemiology*, 34(2), 251–256. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh372>
- Matsuda, M., & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22(9), 1462–1470. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1462>

- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, *28*(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Meier, C. Z., Wagner, R., Ganslmeier, M., Kantartzis, K., Heni, M., Peter, A., Jumpertz-von Schwartzberg, R., Machann, J., Schick, F., Birkenfeld, A. L., Häring, H. U., Fritsche, A., & Stefan, N. (2026). Different Metabolic Responses to Long-term Weight Loss After Lifestyle Intervention Among Type 2 Diabetes Risk Clusters: Results From the TULIP Study. *Diabetes*, *75*(6), 965–973. <https://doi.org/10.2337/db25-0757>
- Meier, J. J., & Bonadonna, R. C. (2013). Role of Reduced β -Cell Mass Versus Impaired β -Cell Function in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *36*(Suppl 2), S113–S119. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2008>
- Meier, J. J., Menge, B. A., Breuer, T. G. K., Müller, C. A., Tannapfel, A., Uhl, W., Schmidt, W. E., & Schrader, H. (2009). Functional Assessment of Pancreatic β -Cell Area in Humans. *Diabetes*, *58*(7), 1595–1603. <https://doi.org/10.2337/db08-1611>
- Meigs, J. B. (2019). The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Current Diabetes Reports*, *19*(8), 62. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1173-y>
- Mitrakou, A., Kelley, D., Mokan, M., Veneman, T., Pangburn, T., Reilly, J., & Gerich, J. (1992). Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*, *326*(1), 22–29. <https://doi.org/10.1056/NEJM199201023260104>
- Norton, L., Shannon, C., Gastaldelli, A., & DeFronzo, R. A. (2022). Insulin: The master regulator of glucose metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *129*, 155142. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155142>
- Prediabetes subphenotypes*. (o. J.). Abgerufen 25. Juli 2025, von <https://katsiaryna.shinyapps.io/clusters/>
- Rhee, E.-J. (2017). Weight Cycling and Its Cardiometabolic Impact. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, *26*(4), 237–242. <https://doi.org/10.7570/jomes.2017.26.4.237>
- Schauer, P. R., Burguera, B., Ikramuddin, S., Cottam, D., Gourash, W., Hamad, G., Eid, G. M., Mattar, S., Ramanathan, R., Barinas-Mitchel, E., Rao, R. H., Kuller, L., & Kelley, D. (2003). Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Annals of Surgery*, *238*(4), 467–484; discussion 84–85. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000089851.41115.1b>

- Schmid, V., Wagner, R., Sailer, C., Fritsche, L., Kantartzis, K., Peter, A., Heni, M., Häring, H.-U., Stefan, N., & Fritsche, A. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease and impaired proinsulin conversion as newly identified predictors of the long-term non-response to a lifestyle intervention for diabetes prevention: Results from the TULIP study. *Diabetologia*, *60*(12), 2341–2351. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4407-z>
- Schmidt, H. H., Warner, T. D., Ishii, K., Sheng, H., & Murad, F. (1992). Insulin secretion from pancreatic B cells caused by L-arginine-derived nitrogen oxides. *Science (New York, N.Y.)*, *255*(5045). <https://doi.org/10.1126/science.1371193>
- Schwenzer, N. F., Machann, J., Schraml, C., Springer, F., Ludescher, B., Stefan, N., Häring, H., Fritsche, A., Claussen, C. D., & Schick, F. (2010). Quantitative analysis of adipose tissue in single transverse slices for estimation of volumes of relevant fat tissue compartments: A study in a large cohort of subjects at risk for type 2 diabetes by MRI with comparison to anthropometric data. *Investigative Radiology*, *45*(12), 788–794. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181f10fe1>
- Simonds, S. E., Pryor, J. T., & Cowley, M. A. (2018). Repeated weight cycling in obese mice causes increased appetite and glucose intolerance. *Physiology & Behavior*, *194*, 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.05.026>
- Sjöstrand, M., Carlson, K., Arnqvist, H. J., Gudbjörnsdottir, S., Landin-Olsson, M., Lindmark, S., Nyström, L., Svensson, M. K., Eriksson, J. W., & Bolinder, J. (2014). Assessment of beta-cell function in young patients with type 2 diabetes: Arginine-stimulated insulin secretion may reflect beta-cell reserve. *Journal of Internal Medicine*, *275*(1), 39–48. <https://doi.org/10.1111/joim.12116>
- Stefan, N., Schick, F., Birkenfeld, A. L., Häring, H.-U., & White, M. F. (2023). The role of hepatokines in NAFLD. *Cell metabolism*, *35*(2), 236–252. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.01.006>
- Stenberg, E., & Thorell, A. (2020). Insulin resistance in bariatric surgery. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *23*(4), 255–261. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000657>
- Stumvoll, M., Fritsche, A., Stefan, N., & Häring, H. (2000). A 60 minute hyperglycemic clamp is sufficient to assess both phases of insulin secretion. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, *32*(6), 230–232. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978626>
- Stumvoll, M., Tataranni, P. A., Stefan, N., Vozarova, B., & Bogardus, C. (2003). Glucose allostasis. *Diabetes*, *52*(4), 903–909. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.4.903>

- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, *183*, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2018). Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metabolism*, *27*(6), 1212-1221.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>
- Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet (London, England)*, *379*(9833), 2279–2290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)
- Taylor, R., Al-Mrabeh, A., Zhyzhneuskaya, S., Peters, C., Barnes, A. C., Aribisala, B. S., Hollingsworth, K. G., Mathers, J. C., Sattar, N., & Lean, M. E. J. (2018). Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. *Cell Metabolism*, *28*(4), 547-556.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.003>
- Wagner, R., Heni, M., Kantartzis, K., Sandforth, A., Machann, J., Schick, F., Peter, A., Fritsche, L., Szendrödi, J., Pfeiffer, A. F. H., Schürmann, A., Blüher, M., Hauner, H., Seissler, J., Bornstein, S., Roden, M., Stefan, N., Birkenfeld, A. L., White, M. F., ... Fritsche, A. (2023). Lower Hepatic Fat Is Associated With Improved Insulin Secretion in a High-Risk Prediabetes Subphenotype During Lifestyle Intervention. *Diabetes*, *72*(3), 362–366. <https://doi.org/10.2337/db22-0441>
- Wagner, R., Heni, M., Tabák, A. G., Machann, J., Schick, F., Randrianarisoa, E., Hrabě de Angelis, M., Birkenfeld, A. L., Stefan, N., Peter, A., Häring, H.-U., & Fritsche, A. (2021). Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nature Medicine*, *27*(1), 49–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>
- Watt, M. J., Miotto, P. M., De Nardo, W., & Montgomery, M. K. (2019). The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocrine Reviews*, *40*(5), 1367–1393. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>
- Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M., & Pratley, R. E. (1999). The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, *104*(6), 787–794. <https://doi.org/10.1172/JCI7231>

- Winn, N. C., Cottam, M. A., Bhanot, M., Caslin, H. L., Garcia, J. N., Arrojo e Drigo, R., & Hasty, A. H. (2022). Weight Cycling Impairs Pancreatic Insulin Secretion but Does Not Perturb Whole-Body Insulin Action in Mice With Diet-Induced Obesity. *Diabetes*, *71*(11), 2313–2330. <https://doi.org/10.2337/db22-0161>
- World Health Organization & International Diabetes Federation. (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF consultation*. <https://iris.who.int/handle/10665/43588>
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, *11*(11), 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
- Wysham, C., & Shubrook, J. (2020). Beta-cell failure in type 2 diabetes: Mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgraduate Medicine*, *132*(8), 676–686. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1771047>
- Zhang, Z., Kong, A. P.-S., Wong, V. W.-S., & Hui, H. X. (2025). Intermittent fasting and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: The potential role of the gut-liver axis. *Cell & Bioscience*, *15*, 64. <https://doi.org/10.1186/s13578-025-01406-w>
- Zhyzhneuskaya, S. V., Al-Mrabeh, A., Peters, C., Barnes, A., Aribisala, B., Hollingsworth, K. G., McConnachie, A., Sattar, N., Lean, M. E. J., & Taylor, R. (2020). Time Course of Normalization of Functional β -Cell Capacity in the Diabetes Remission Clinical Trial After Weight Loss in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *43*(4), 813–820. <https://doi.org/10.2337/dc19-0371>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung Innere Medizin IV der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. N. Stefan durchgeführt.

Die Konzeption sowie Leitung der TULIP-Studie erfolgte durch Prof. H.-U. Häring, Prof. A. Fritsche und Prof. N. Stefan. Durchgeführt wurde die Studie von 2003 bis etwa 2014 nach einem positiven Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Tübingen und war somit bereits vor Beginn der Erstellung dieser Arbeit abgeschlossen.

Die IFIS-Studie wurde von Prof. A. Fritsche, Prof. N. Stefan, Prof. M. Roden, Dr. C. Dannecker und Fr. Schick ausgearbeitet und geleitet. Seit 2022 wird die IFIS-Studie entsprechend eines positiven Ethikvotums der Ethikkommission der Universität Tübingen durchgeführt.

Das Konzept zur Auswertung der Daten der IFIS-Studie und der TULIP-Studie im Rahmen der vorliegenden Dissertation habe ich unter Anleitung von Prof. N. Stefan erarbeitet.

Ich habe aktiv an der IFIS-Studie mitgewirkt und war an der Durchführung der hyperglykämischen Clamps, OGTTs und der Erhebung anthropometrischer Daten beteiligt. Einen Beitrag hierzu haben ebenfalls die Doktorandin J. Zierler, Dr. A. Vosseler und PD Dr. K. Kantartzis geleistet. Darüber hinaus habe ich die Studienzentrale der Abteilung Innere Medizin IV bei verschiedenen Studien unterstützt, die ähnliche Untersuchungen (OGTTs, Clamps, anthropometrische Datenerhebung) erforderten, jedoch nicht direkt mit meiner eigenen Forschung verknüpft waren.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Prof. N. Stefan und mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch meinen Betreuer und Doktorvater Prof. N. Stefan) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Meier, C. Z., Wagner, R., Ganslmeier, M., Kantartzis, K., Heni, M., Peter, A., Jumpertz-von Schwartzberg, R., Machann, J., Schick, F., Birkenfeld, A. L., Häring, H. U., Fritsche, A., & Stefan, N. (2026). Different Metabolic Responses to Long-term Weight Loss After Lifestyle Intervention Among Type 2 Diabetes Risk Clusters: Results From the TULIP Study. *Diabetes*, 75(6), 965–973. <https://doi.org/10.2337/db25-0757>

Tübingen, den

8 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Professor Dr. Norbert Stefan für die unermüdliche Unterstützung und zeitaufwendige Beratung und Hilfestellung. Seine wertvollen Anregungen und fachliche Expertise haben maßgeblich zum Erfolg meiner Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Studienzentrale bedanken, die an der Datenerhebung der TULIP sowie der IFIS-Studie beteiligt waren. Ohne sie wäre die Erstellung meiner Arbeit nicht möglich gewesen. Hierbei gilt mein Dank vor allem PD Dr. Konstantinos Kantartzis, der stets ein offenes Ohr für mich hatte.

Als meine persönliche Studienpatin und wissenschaftliche Begleitperson dieser Arbeit hat Fr. Prof. Dr. Karolin Thiel mich sowohl durch mein Studium als auch den Prozess der Anfertigung dieser Arbeit begleitet und mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Hierfür möchte ich Ihr an dieser Stelle ebenfalls von Herzen danken.

Außerdem danke ich meinem Onkel Juris Meier für seine fachlichen Anregungen sowie sein Feedback zu meiner Arbeit.

Zudem danke ich meiner Familie, insbesondere meinem Vater Mischa Meier für seine Verbesserungsvorschläge. Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Partner Niclas Schillo für seine technische Unterstützung und die naturwissenschaftliche Perspektive.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei der Stiftung der Deutschen Diabetes Gesellschaft bedanken für die finanzielle Unterstützung in Form des Promotionsstipendiums.

Mein Dank gilt selbstverständlich auch allen Probanden, die sich an der TULIP- und IFIS-Studie beteiligt haben und damit einen wichtigen Beitrag zur Forschung geleistet haben.