

Studienprotokoll
zur Vorlage bei der Ethikkommission

Lebensstilintervention bei Prädiabetes
PLIS (Prediabetes Lifestyle Intervention Study)

Tübingen, 18.04.2012, Version 1.4

Leiter der Studie

Prof. Dr. med. Andreas Fritsche, Prof. Dr. med. Norbert Stefan

Paul Langerhans Institut Tübingen für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen.
Institut des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Otfried-Müller-Strasse
10, 72076 Tübingen, Deutschland.

Medizinische Klinik IV, Universität Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen,
Deutschland. Ärztl. Direktor der Klinik und Direktor des Instituts: Prof. Dr. med. H.-U. Häring
Telefon: 07071/29-80590, Fax: 07071/29-5974 Email: andreas.fritsche@med.uni-tuebingen.de

Weitere Beteiligte

Verbundpartner des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) e.V. und
Kooperationspartner:

- Deutsches Diabeteszentrum (DDZ), Leibniz-Institut in Düsseldorf
(Prof. Dr. M. Roden),
- Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Charité -
Hochschulmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin und Abteilung Klinische
Ernährung, Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE) Potsdam, Bergholz-
Rehbrücke (Prof. Dr. A. Pfeiffer)
- Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE) in Potsdam-Rehbrücke (Prof. Dr. H.-
G. Joost, Prof. Dr. M. Schulze)
- Medizinische Klinik und Poliklinik III Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU
Dresden (Prof. Dr. S. Bornstein)
- LMU München, Klinik für Diabetologie an der Medizinischen Klinik – Innenstadt, (Prof.
Dr. J. Seissler)
- Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung Innere Medizin I, Schwerpunkt Endokrinologie
und Stoffwechsel (Prof. Dr. P. Nawroth)

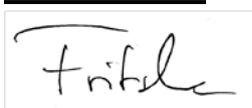
Titel der Studie

Individualisierte Lebensstilintervention bei Prädiabetes

Finanzierung

Finanzierung durch das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) e.V.

Unterschriften



Prof. Dr. med. A. Fritsche

Prof. Dr. med. N. Stefan

Prof. Dr. med. H.-U. Häring

1. Einleitung und Rationale für die Studie

1.1 Hintergrund

Mit im Jahre 2010 über 240 Millionen Betroffenen weltweit und einer Prävalenz von mehr als 7% der Bevölkerung in den meisten industrialisierten Ländern, hat der Diabetes Mellitus epidemische Ausmaße angenommen. In Deutschland geht man davon aus, dass jeder 13. bereits an einem Diabetes mellitus erkrankt ist (1). Man geht davon aus, dass bei weiteren 2 % der Bevölkerung der Diabetes noch unerkannt ist. Dazu hat eine wahrscheinlich sehr hohe Anzahl von Deutschen bereits eine Vorstufe des Diabetes, eine eingeschränkte Glukosetoleranz/und oder erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte („Prädiabetes“), und somit ein deutlich erhöhtes Diabetesrisiko. Über 90% der Erkrankten haben einen Typ 2 Diabetes oder „Altersdiabetes“. Durch die Verbreitung der modernen Lebensweise (wenig körperliche Aktivität, ungünstige fett- und kalorienreiche Ernährung, Übergewicht), die als Hauptursache für die Entstehung des Typ 2 Diabetes gehalten wird, ist ein weiterer Anstieg der Anzahl der Erkrankten in den nächsten Jahren zu erwarten. Für das Jahr 2025 rechnet man mit 380 Millionen Diabetespatienten weltweit, d.h. einem über 50%igen Anstieg. Der größte Anstieg wird in noch nicht oder weniger industrialisierten Ländern, in Afrika, Mittel- und Fernasien und Südamerika erwartet.

Die Diabetesepidemie ist mit erheblichen persönlichen und sozioökonomischen Folgen verbunden. Trotz der Versuche, die Komplikationen des Diabetes unter Kontrolle zu bekommen, stellt der Diabetes immer noch die häufigste Ursache für Erblindungen, chronische Niereninsuffizienz und Dialysebedarf und nichttraumatische Amputationen dar. Die Lebenserwartung bei Männern ist bei Typ 2 Diabetes um etwa 12 Jahre und bei Frauen um etwa 14 Jahre verringert. Besonders durch die Behandlung der Komplikationen, aber auch des erhöhten Blutzuckers und von Hypoglykämien werden enorme Kosten verursacht. Die jährlichen Kosten des Diabetes in den USA werden z.B. auf 135 Milliarden Dollar geschätzt. In der einzigen bisher bekannten Studie in 8 Europäischen Ländern (CODE-Studie) lagen 1999 die direkten medizinischen Kosten bei 29 Milliarden Euro (2).

Es ist somit offensichtlich, dass eine Diabetesprävention dringend erforderlich ist. In den vergangenen Jahren haben mehrere Studien einheitlich gezeigt, dass eine Prävention des Typ 2 Diabetes auch tatsächlich möglich ist. Diese Studien wurden bei Menschen mit einer eingeschränkten Glukosetoleranz (2h Blutzuckerwert im 75 g OGTT ≥ 140 und < 200 mg/dl) durchgeführt, die ein sehr hohes Risiko haben einen Diabetes zu entwickeln (3-6). All diese Studien nutzten einen Ansatz mit Kombination von vermehrter körperlicher Aktivität im Ausdauerbereich (z.B. mindestens 30-minütiger Dauer täglich). Dabei wurde vor allem Ausdauersport, wie z.B. Schwimmen, Fahrradfahren, Ballsportarten, Walking oder Laufen empfohlen. Weitere Ziele waren eine Verringerung des Körpergewichts um mehr als 5 %, eine Zufuhr von Fett weniger als 30 % der Nahrungsenergie, eine Zufuhr an gesättigten Fettsäuren von weniger als 10 % und eine Ballaststoffzufuhr von mehr als 15 g/1000 Kalorien. Die US-Amerikanische DPP Studie (Diabetes Prevention Program) und die Indische IDPP-1 Studie (Indian Diabetes Prevention Program) beinhalteten zusätzlich einen pharmakologischen Präventionsansatz mit Metformin (4,6). Der Erfolg dieser Studien hinsichtlich der Prävention von Typ 2 Diabetes war überraschend einheitlich. Mittels Lebensstilintervention konnte eine Reduktion des Risikos von 29 bis 58% erreicht werden.

Nachuntersuchungen hinsichtlich der Dauerhaftigkeit des Erfolges der Lebensstilintervention dokumentieren ebenfalls den positiven Effekt. In einer Finnischen Diabetespräventionsstudie (Diabetes Prevention Study, DPS) hatten Teilnehmer des Lebensstilinterventionsarms, die zum Abschluss der Studie keinen Diabetes entwickelten, trotz Beendigung der Studie eine geringere Inzidenz an Diabetes über eine weitere Beobachtungszeit von 3 Jahren als die Kontrollgruppe. Der Erfolg war mit einer Reduktion der Inzidenz um 34% geringer, aber der Effekt war weiterhin signifikant. Insgesamt betrug die relative Risikoreduktion der Diabetesinzidenz über den

gesamten Beobachtungsbereich in der Lebensstilinterventionsgruppe 43% (7), ähnlich wie der Effekt von 46% bei der Da Qing Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren in der Gruppe mit Kostumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität (5).

Im DPS Program war der anhaltende Effekt der Reduktion der Diabetesinzidenz stark abhängig vom Ausmaß des Weiterbestehens der Lebensstilintervention, vor allem der Gewichtsreduktion. Diese Veränderungen waren hauptsächlich abhängig von der Verbesserung der Insulinsensitivität, die eng mit der Änderung des Körpergewichts einherging (8). Andere gewichtsabhängige und gewichtsunabhängige Effekte der Lebensstilintervention scheinen ebenfalls relevant zu sein, sind aber nicht vollständig aufgeklärt. Darunter fällt vor allem die Betazellfunktion, da diese einen großen Einfluß auf das Ansprechen der Lebensstilintervention zu haben scheint.

Wie es schon in der DPP Studie für das Medikament Metformin gezeigt wurde, kann eine pharmakologische Intervention, wenn auch insgesamt weniger effektiv als die Lebensstilintervention, zur Prävention des Diabetes mellitus eingesetzt werden. Diesbezüglich haben sich neben Metformin auch Acarbose, Orlistat und Thiazolidinedione als erfolgreich herausgestellt (Tabelle 1). Weiterhin zeigen Inhibitoren des Renin-Angiotensin Aldosteron Systems und Pravastatin protektive Effekte auf die Inzidenz des Typ 2 Diabetes (9,10).

Hinsichtlich des Erfolges der Diabetesprävention mittels Lebensstilintervention entwickelten in der finnischen DPS Studie im Interventionszeitraum 27 von 265 Teilnehmern einen manifesten Diabetes. Sowohl in der DPS Studie als auch in der US-amerikanischen DPP Studie musste man folglich 7 Personen mit gestörter Glukosetoleranz über 3 Jahre mit einer Lebensstilintervention behandeln, um bei einer Person den Diabetes verhindern zu können (Tabelle 1). Ähnlich liegen die Ergebnisse für die in Indien durchgeführte IDDP Studie (6). Im Gegensatz zu diesen relativ guten Ergebnissen waren die „numbers needed to treat“ bei den pharmakologischen Interventionen deutlich höher (11-14) (Tabelle 1).

Studie	Intervention	Relative Risikoreduktion Prävention vs. Placebo (%)	Number needed to treat	Zeit (Jahre)
DPS	Lebensstil	58	7	3
DPP	Lebensstil	58	7	3
DPP	Metformin	31	14	3
I-DPP	Lebensstil	29	6	3
I-DPP	Metformin	26	7	3
I-DPP	Lebensstil+Metformin	28	7	3
Da Qing	Lebensstil	42	4,5	6
TRIPOD	Troglitazon	49	6	2,5
DREAM	Rosiglitaton	60	7	3
STOP-NIDDM	Acarbose	25	11	3
DPP	Metformin	31	14	3
XENDOS	Orlistat	37	10	4

Im Hinblick auf die eingeschränkten Ressourcen für das Gesundheitswesen muss also die Kosteneffektivität einer Lebensstilintervention erhöht werden. Die Behandlung von im Mittel 7 Menschen über drei Jahre mit intensiver Lebensstilintervention ist zu aufwändig und teuer, um bei nur einem Menschen den Diabetes zu verhindern. Es hat sich zudem gezeigt, dass bei Personen mit erhöhtem Risiko einige von der Intervention profitieren, es aber auch solche gibt, die weniger stark oder überhaupt nicht auf die Lebensstilumstellung ansprechen („Responders“ und „Non-Responders“). Es ist davon auszugehen, dass wenn in Zukunft die Unterscheidung der zwei Gruppen im Voraus gemacht wird, die konventionelle Lebensstilintervention bei der ersten

Gruppe effektiv ist, während die zweite Gruppe sogleich eine intensivierte Lebensstilintervention bekommen kann und somit in gleicher Masse profitiert. Zu diesem Zweck müssen Faktoren identifiziert werden, die den Erfolg der Lebensstilintervention voraussagen können. Einige dieser Faktoren wurden bereits von den oben genannten Studien beschrieben. Menschen mit relativ hoher Insulinsensitivität (Insulinwirkung) und hoher Insulinsekretion (Insulinausschüttung) zu Beginn der Intervention sprachen besser auf diese an. Dagegen waren hohe Blutkonzentrationen von Entzündungs- und Immunparametern Vorhersagefaktoren für ein eher schlechtes Ansprechen auf die Intervention. Auch verschiedene genetische Faktoren, die hauptsächlich die Insulinwirkung beeinflussen, hatten einen Vorhersageeffekt auf den Erfolg der Intervention.

1.2 Eigene Vorarbeiten

Im Tübinger Lebensstil-Interventionsprogramm (TULIP) ist dieses Konzept im Detail untersucht worden. Als Belege für dessen Bedeutung wurden Vorhersagefaktoren für den Erfolg einer Lebensstilintervention gefunden, die letzten Endes die individualisierte Vorbeugung (Prävention) des Typ 2 Diabetes besser ermöglichen könnten. An der TULIP-Studie nahmen über 400 Personen mit einem Risiko für Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen (Übergewichtige oder Adipöse und/oder erstgradige Verwandte von Patienten mit Typ 2 Diabetes und/oder früherer Schwangerschaftsdiabetes und/oder bekannte eingeschränkte Glukosetoleranz) teil. Diese wurden vor und nach einer Lebensstilintervention hinsichtlich des Glukose- und Lipidstoffwechsels, der Körperfettverteilung, Fettspeicherung in der Leber und im Skelettmuskel und früher Gefäßverkalkungszeichen mittels präziser Methoden, u.a. Ganzkörper-Magnetresonanztomografie und Magnetresonanzspektroskopie, untersucht (15,16). Die Ziele der Intervention richteten sich nach den oben beschriebenen Zielen der DPS-Studie. Nach Einwilligung der Probanden konnten wir auch den genetischen Hintergrund hinsichtlich möglicher Diabetes-Risiko-Genen untersuchen.

Nachuntersuchungen nach 9 Monaten und 2 Jahren konnten die allgemein positiven Ergebnisse der Lebensstilintervention auch auf einzelne für den Blutzuckerstoffwechsel relevante Parameter bestätigen. Bei der ersten Nachuntersuchung hatten die Probanden im Durchschnitt 2,7kg (ca.3%) an Gewicht, 8,7% an Gesamtkörperfett, 14,4% an viszeralem (Bauch-) Fettgehalt und sogar 30% an Leberfettgehalt abgenommen und ihre Insulinsensitivität und Fitness verbesserten sich um ca. 15% und 5%. Wie bei jeder längeren Lebensstilintervention waren die Ergebnisse nach 2 Jahren etwas weniger stark ausgeprägt. Gleichzeitig hat sich aber bestätigt, dass die Probanden unterschiedlich auf die Intervention ansprechen und dass es Probanden gibt, die sich trotz Befolgung der Empfehlungen („compliance“) sogar verschlechterten. Auf dieser Basis konnten in der TULIP-Studie wichtige, sowohl genetische- als auch Umwelt-Faktoren identifiziert werden, die den Erfolg der Lebensstilintervention voraussagen.

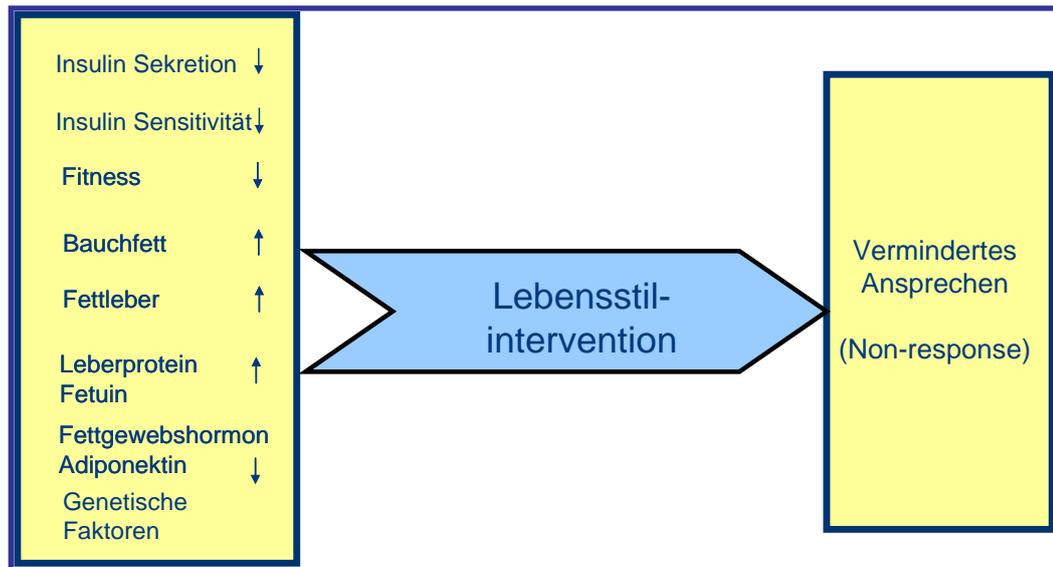


Abbildung 1: Auswahl von Ergebnissen der TULIP Studie (17-37): Faktoren, die mit einem verminderten Ansprechen auf Lebensstilintervention verbunden sind (Non-Response)

Von den in Abbildung 1 aufgeführten Faktoren sind Insulinsekretionsstörung, verminderte Insulinsensitivität und erhöhter Leberfettgehalt auch allgemeine Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus. Von daher sollen diese Faktoren dazu dienen, eine Hochrisikogruppe für Diabetes und für das Nichtansprechen auf eine konventionelle Lebensstilintervention zu definieren.

2. Zusammenfassende Beschreibung der Studie und Ziele der Studie

Die geplante Studie ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische Interventionsstudie bei der untersucht werden soll, ob eine intensive Lebensstilintervention einer konventionellen Lebensstilintervention überlegen ist bei Hochrisikogruppen für eine non-response hinsichtlich der Prävention des Diabetes. Darüber hinaus werden durch eine intensive Phänotypisierung Subgruppen mit erhöhtem Diabetesrisiko definiert und somit eine individuelle Diabetesprävention und Therapie ermöglicht.

Die Studie besteht aus einer intensiven Phänotypisierung bei der Baseline (Eingangs-)Untersuchung, bei der Menschen mit Prädiabetes identifiziert werden. Diese Hochrisikoprobanden werden randomisiert in drei Arme (konventionelle Lebensstilintervention, intensive Lebensstilintervention, Kontrolle ohne Lebensstilintervention), jeweils mit gleicher Probandenanzahl (n=200), deren Ergebnisse am Ende der Studie miteinander verglichen werden. Die Niedrigrisikoprobanden werden in zwei Arme randomisiert (konventionelle Lebensstilintervention, Kontrolle ohne Lebensstilintervention), jeweils mit gleicher Probandenanzahl (n=200).

Nach einer Screeninguntersuchung schließt sich in den Interventionsarmen eine 12 monatige Interventionsstudie an. Es werden die oben beschriebenen unterschiedlichen Therapiegruppen gebildet. Die Probanden in der intensiven Interventionsgruppe erhalten 16 Beratungstermine, die Probanden in der klassischen Lebensstilintervention erhalten 8 Beratungstermine, die Kontrollgruppe erhält eine einmalige Aufklärung über einen gesunden Lebensstil). Während der gesamten Studie erfolgt eine kontinuierliche Betreuung durch Ernährungsberater und Ärzte, die Teilnehmer müssen zusätzlich Ernährungs- und Bewegungsprotokolle sowie objektive Messungen dokumentieren.

Am Anfang und am Ende der Studie werden die Probanden umfangreich metabolisch charakterisiert. Dies gilt auch für die Probanden mit Prädiabetes, die sich nicht in der Hochrisikogruppe befinden und keine Intervention erhalten.

Follow-up Untersuchungen erfolgen nach 1, 2 und 3 Jahren.

Wissenschaftliche Ziele im Einzelnen:

Es gilt folgende Hypothesen zu testen:

- 1.) Bei Menschen mit Prädiabetes und hohem Risiko verbessert eine intensive Lebensstilintervention den postprandialen Blutzucker stärker als eine konventionelle Lebensstilintervention und eine Beobachtung ohne Lebensstilintervention.
- 2.) Menschen mit Prädiabetes und hohem Risiko zeigen mit und ohne Lebensstilintervention im Verlauf einen schlechteren postprandialen Blutzucker als Menschen mit Prädiabetes und niedrigerem Risiko.
- 3.) Menschen mit Prädiabetes und hohem Risiko, die durch eine Insulinsekretionsstörung gekennzeichnet sind, zeigen einen höheren postprandialen Blutzucker nach Lebensstilintervention als Menschen mit Prädiabetes und hohem Risiko, die durch eine Insulinresistenz mit erhöhtem Leberfettgehalt gekennzeichnet sind. Dieser Unterschied ist unabhängig von intensiver oder klassischer Lebensstilintervention.

Der Primäre Zielpunkt ist die postprandiale Glykämie (2 Stunden Blutzucker im 75g OGTT)
Sekundäre Zielpunkte sind Insulinsensitivität und Insulinsekretion im OGTT und Körperfettverteilung.

Weitere sekundäre Ziele der Studie sind eine tiefgehende Phäno-und Genotypisierung der Menschen mit Prädiabetes

- die metabolische/genetische Charakterisierung des Risikos für Typ 2 Diabetes
- die metabolische/genetische Charakterisierung der non-response auf eine Lebensstilintervention

3. Studienprotokoll

3.1 Studiendauer, zeitlicher Rahmen, Ablauf der Studie

Beginn der Studie (Intervention) voraussichtlich Anfang 2012, Dauer bis 2017

Der Ablauf der Studie ist im Flowchart (Abbildung 2) aufgeführt.

Die Probandeninformation und Einwilligung (informed consent) erfolgt vor allen studienbedingten Maßnahmen.

Bei der *Screeningvisite (V-1)* wird beim Proband/bei der Probandin ein Diabetesrisikotest (DRS, siehe Anhang)) durchgeführt. Eine Teilnahme an der Studie wird möglich, wenn im DRS eine Punktzahl größer 50 erreicht wird.

Nach Aufklärung und Unterschrift des Probanden wird ein Ernährungsprotokoll (Dokumentation über 3 Tage) ausgegeben.

Bei der *Baselineuntersuchung V0* werden Anamnese, körperliche Untersuchung, OGTT, Fitnessstestung und MRT durchgeführt. Die MRT Untersuchung kann auch 1-3 Tage nach dem OGTT durchgeführt werden und unterbleibt, wenn die Aufnahmekriterien (siehe 3.1.2.2) in die Interventionsstudie nicht erfüllt werden. Zusätzlich wird Blut für DNA abgenommen.

Anhand der OGTT Werte entscheidet sich, ob der Patient in die Studie aufgenommen werden kann. Dies soll geschehen, wenn ein Prädiabetes vorliegt (impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG) oder beides (siehe 3.1.2.2)

Die Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe entscheidet sich zwischen *V0 und V1*, wenn die Insulinwerte zur Berechnung der Insulinsensitivität und Insulinsekretion sowie die MRT Ergebnisse bezüglich Leberfettgehalt vorliegen. Die Laborwerte werden den Studienzentren vom Zentrallabor Tübingen übermittelt, die Leberfettwerte werden lokal vom zuständigen Radiologen ermittelt.

Wenn der Proband in die Hochrisikogruppe fällt, wird eine Randomisierung in eine

- Sub-Gruppe mit konventioneller Lebensstilintervention
- Sub-Gruppe mit intensiver Lebensstilintervention
- Kontrollgruppe (keine Lebensstilintervention)

durchgeführt (getrennt für jedes Studienzentrum) und das Ergebnis per email mitgeteilt.

Kriterien für die Hochrisikogruppe: A+B oder A+C oder A+B+C oder B+C

A) Verminderte Insulinsekretion	Disposition Index (Insulinogener Index * ISI <760
B) Insulinresistenz:	Insulinsensitivitätsindex (ISI) nach Matsuda/deFronzo <9,2
C) Erhöhtes Leberfett:	Magnetresonanztomographie >5,56%

Wenn der Proband in die Niedrigrisikogruppe fällt, so wird eine Randomisierung in

- Konventionelle Lebensstilintervention
- Kontrolle (keine Lebensstilintervention)

durchgeführt (getrennt für jedes Studienzentrum) und das Ergebnis per email mitgeteilt.

Kriterien für die Niedrigrisikogruppe: Kein A, oder B und C alleine.

A) Verminderte Insulinsekretion	Disposition Index (Insulinogener Index * ISI <760
---------------------------------	---

- B) Insulinresistenz: Insulinsensitivitätsindex (ISI) nach Matsuda/deFronzo <9,2
C) Erhöhtes Leberfett: Magnetresonanztomographie >5,56%

Zur Visite VI (1 Woche nach V0) liegen diese Informationen in den einzelnen Studienzentren vor und können dem Probanden mitgeteilt werden. Er wird randomisiert und erhält die entsprechende Intervention oder wird der Niedrigrisiko-Beobachtungsgruppe zugeteilt. Die Niedrigrisikogruppe ist definiert als Studienteilnehmer, die die Einschlusskriterien erfüllen, allerdings die Kriterien für die Hochrisikogruppe nicht erfüllen.

Bei VI erhalten die Probanden der Interventionsgruppen ferner einen Accelerometer zur Dokumentation der Bewegung und des Kalorienverbrauchs.

3.1.1 Rekrutierung / Rekrutierungsmechanismen

Freiwillige, die sich in den Studienzentren zu einer Diabetesuntersuchung vorstellen. Teilnehmer werden durch Probandenwerbung z.B. in der Tageszeitung oder durch Mund zu Mund Propaganda gewonnen oder durch gezieltes ansprechen von Menschen mit Prädiabetes, die in den einzelnen Studienzentren schon bekannt sind.

3.1.2.1 Einschlusskriterien Phänotypisierung

- Einwilligungsfähigkeit und unterschriebene Einverständniserklärung.
- Alter zwischen 18 – 75 Jahre
- im DRS Wert größer 50 erreicht wird.

3.1.2.2 Einschlusskriterien Interventionsstudie

Erhöhter Nüchternblutzucker (impaired fasting glucose (IFG), Nüchternblutzucker zwischen 99 und 126 mg/dl) und/oder pathologische Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance (IGT), 120 Minuten Blutzucker im oralen Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose zwischen 139 und 200 mg/dl).

3.1.3 Ausschlusskriterien

- bestehende Schwangerschaft, bzw. stillende Mutter
- BMI > 45 kg/m²
- Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- schwerwiegende Erkrankung wie z.B. eine symptomatische koronare Herzerkrankung
- schwerwiegende symptomatische maligne Erkrankung (Gewichtsabnahme von > 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate)
- schwere Leber- oder Nierenerkrankung (Transaminasenerhöhung auf das >3-fache der oberen Norm, GFR < 50 ml/min/1,73 m²)
- systemische Infektionen (CRP > 1 mg/dl)
- schwere psychische Erkrankungen
- Drogenmissbrauch
- Therapie mit Steroiden
- Potentiell unzuverlässige Probanden
- Kontraindikationen für Magnetresonanztomografie, wie
 - jegliche Art von Metall im und am Körper wie z.B.:
 - Herzschrittmacher
 - künstliche Herzklappen
 - Metallprothesen
 - implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)

- Spirale
- Metallsplitter/Granatsplitter
- feste Zahnsperre
- Akupunktur-Nadel
- Insulinpumpe
- Intraport etc.
- bei einer Feldstärke ab 3,0 T zusätzlich: Tätowierungen, permanenter Lidschatten
- Personen mit eingeschränkter Thermosensorik oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung
- Personen bei denen eine Kreislauferkrankung nach Befragung nicht ausgeschlossen werden kann
- Personen, die eine Gehörerkrankung oder eine erhöhte Empfindlichkeit für laute Geräusche angeben
- Bei geschlossenen Ganzkörpermagnetographen: Klaustrophobie

Im Zweifelsfalle zu einem der genannten Ausschlusskriterien wird von einer Untersuchung abgesehen.

Zusätzlich für die Spiroergometrie:

- Akutes Koronarsyndrom
- Höhergradige Herzrhythmusstörungen
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Akute Karditis
- Lungenembolie
- Akute Phlebothrombose der unteren Extremität
- Hyperthyreose (TSH)
- Hypokaliämie

Im Zweifelsfalle zu einem der genannten Ausschlusskriterien wird von einer Untersuchung abgesehen.

3.1.4 Anzahl der Studienteilnehmer

Insgesamt werden 1000 Probanden in die Interventionsstudie aufgenommen. Es wird damit gerechnet dass hierfür etwa 1500 Patienten gescreent werden müssen. Somit nehmen ca 500 Probanden lediglich an der Phänotypisierung teil, werden anschließend aber nicht in die Interventionsstudie aufgenommen. Die Dauer der Studie, also die Zeit von der schriftlichen Einwilligung des ersten Patienten bis zur Abschlussuntersuchung des letzten Patienten wird voraussichtlich 36 Monate ((März 2012 – März 2015)) sein.

3.1.5 Randomisierung

Erfüllt ein Teilnehmer alle Einschlusskriterien für die Interventionsstudie (siehe 3.1.2.2) und keines der Ausschlusskriterien, kann er an der Interventionsstudie teilnehmen. Die Randomisierung in konventionelle Lebensstilintervention, intensive Lebensstilintervention und Kontrollgruppe erfolgt, wenn zusätzlich Kriterien für high-risk Prädiabetiker vorliegen:

A+B oder A+C oder A+B+C oder B+C

A) Verminderte Insulinsekretion B) Insulinresistenz C) Erhöhtes Leberfett

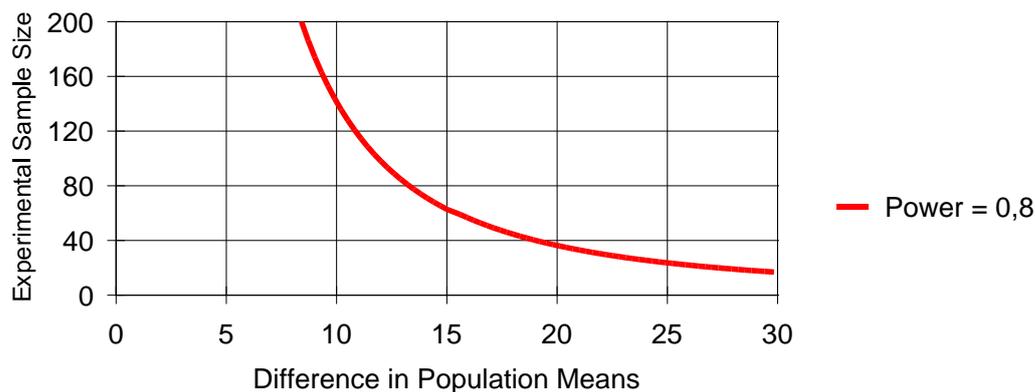
Die Randomisierung in konventionelle Lebensstilintervention und Kontrollgruppe erfolgt, wenn keine Kriterien für high-risk Prädiabetiker vorliegen.

Die Randomisierung wird anhand einer vorher festgelegten Randomisierungsliste nach Visite 0 vorgenommen, indem jedem eingeschlossenen Probanden die nächste freie Nummer auf der Randomisierungsliste zugewiesen wird. Die Randomisierung läuft dezentral an jedem Studienzentrum anhand von Randomisierungslisten, die zentral an der Universität Tübingen erstellt werden. Visite V0 und Beginn der Intervention sollten nicht mehr als 2 Wochen Abstand haben.

3.1.6 Fallzahlschätzung

Für die Hypothese 1 wird aus Untersuchungen der TULIP Studie und der DPS Studie (38) angenommen, dass der Unterschied zwischen klassischer und intensiver Lebensstilintervention bei 10 mg/dl Blutzucker bei einer Standardabweichung von 30 mg/dl liegen wird.

Damit sind 141 Probanden nötig, um diesen Unterschied zu detektieren. Anders ausgedrückt kann mit den geplanten 200 Probanden je Interventionsgruppe ein Unterschied in der postprandialen Glukose von 8 mg/dl detektiert werden.



alpha=0,05 sigma=30 M=1 design is Independent

3.2 Intervention

3.2.1 Übersicht über die Unterschiede zwischen den Studienarmen

Sowohl die intensive Lebensstilintervention wie auch die konventionelle Lebensstilintervention Bestehen aus folgenden Zielen:

- Reduktion des Körpergewichts um 5% bei übergewichtigen Probanden (BMI >25 kg/m²)
- weniger als 30% der Kalorienaufnahme durch Fett
- weniger als 10% der Kalorienaufnahme durch gesättigte Fettsäuren
- mehr als 15 g Ballaststoffe pro 1000 kcal Energieaufnahme

Die intensive Lebensstilintervention besteht aus 6 Stunden sportlicher, körperlicher Aktivität pro

Woche, davon die Hälfte angeleitete Aktivität. Die intensive Lebensstilintervention beinhaltet 16 Sitzungen pro Jahr mit einem/r Lebensstilberater/in.

Die konventionelle Lebensstilintervention besteht aus 3 Stunden sportlicher, körperlicher Aktivität pro Woche. Die konventionelle Lebensstilintervention beinhaltet 8 Sitzungen pro Jahr mit einem/r Lebensstilberater/in.

Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhalten die Ergebnisse ihrer Untersuchungen von Viste 0 mitgeteilt und eine 30 minütige einmalige Gesundheits/Lebensstilberatung. Hier wird auf die Ergebnisse des OGTT und der übrigen Laborwerte eingegangen und ein Zielgewicht empfohlen (-5%, wenn BMI >25 kg/m²)

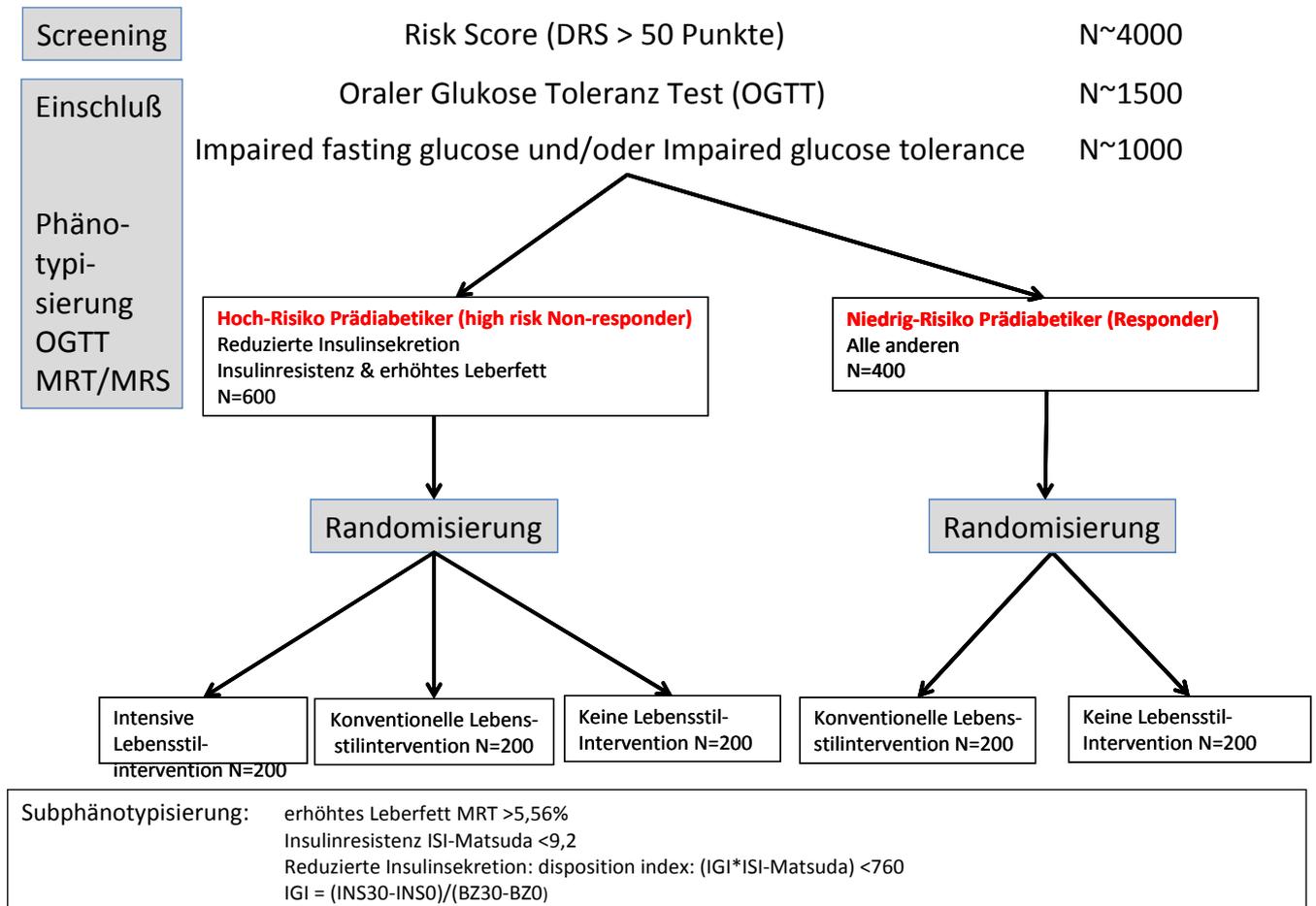
3.2.2 Überwachung der Interventionsmassnahmen / Motivation

Die Teilnehmer werden von Diätassistenten/innen betreut, die auch die Sportintervention überwachen. Die Dauer der Visiten beträgt zwischen 30 und 60 Minuten. Sie bestehen aus einer Ernährungsberatung anhand der 4 Tages Ernährungsprotokolle. Anhand der Beratung wird darauf hingewiesen, wie die Ernährungsziele erreicht werden können. Die Ernährungsprotokolle werden dezentral mit dem Programm „PRODI®“ (Version 5) ausgewertet. Ferner werden Accelerometerdaten ausgelesen und bewertet. An diesen sind die tägliche Aufzeichnungsdauer (Tragen des Accelerometers), die tägliche Bewegung (Alltagsbewegung) und der tägliche intensive Bewegung (Sport) abzulesen. In der Intensivgruppe sollen pro Woche 3 Stunden Alltagsbewegung und 3 Stunden Sport erreicht werden. Die Teilnehmer der Lebensstilintervention erhalten ein Accelerometer (Aipermotion 440), die Daten werden mit AiperView 440 auf Wunsch durch den Probanden selbst und bei der Visite ausgewertet.

Figure 1 Aipermotion 440



3.3. Übersicht über die Studie



3.5. Flow Chart Studienablauf

	V -1	V0	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	
W = Woche	W-1	W0	W0+	W1	W2	W3	W4	W6	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48	W52	2J	3J	
Diabetesrisikofragebogen	X																						
Probandeninfo, Einwilligung	X																						
Anamnese, Körperliche Untersuchung, Fragebogen		X											X							X	X	X	
Körperliche Untersuchung		X											X							X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse													X							X	X	X	
Randomisierung		X																					
Lebensstilberatung				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Ernährungsprotokolle	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sport/Kalorienprotokolle		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Körpergewicht, BMI, Hüfte, Taille, Körperfett, Blutdruck, Herzfrequenz		X											X							X	X	X	
OGTT		X											X							X	X	X	
Blutabnahme nüchtern		X											X							X	X	X	
MRT/MRS		X	(X)																	X	X	X	
DNA		X																					
Urin		X																					

In ROT sind Termine aufgeführt, die nur von den Teilnehmern der intensiven Lebensstilinterventionsgruppe durchgeführt werden müssen.

4. Untersuchungsmethoden im Einzelnen

4.1 Anamnese, Körperliche Untersuchung

Erhebung von anthropometrischen Daten wie Größe, Gewicht, Hüftumfang, Taillenumfang. Erhebung einer ausführlichen Anamnese und die Durchführung einer internistischen körperlichen Untersuchung.

4.2 Basale Blutentnahmen

Elektrolyte, Serumkreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT; GGT, Bilirubin, CRP, Eisen, Ferritin, TSH, Glucose, HbA1c, Insulin, C-Peptid, Cholesterin, Triglyceride, Blutbild, plasmatische Gerinnung, freie Fettsäuren, CRP, IL-6, Adiponektin, Ghrelin, Cortisol, jeweils 20 ml Blut.

4.3 Oraler Glukosetoleranztest

Die Untersuchung wird morgens um 8:00 Uhr nach einer nächtlichen Fastenperiode beim nüchternen Patienten durchgeführt. Es wird ein venöser Zugang (Abbocath 20G) in eine Ellenbogenvene gelegt. Nach einer basalen Blutabnahme trinkt der Proband 75g einer standardisierten Glukoselösung (OGTT Boehringer Mannheim). Das Probenentnahmeschema lautet: 30, 60, 90, 120 min (Entnahmevolumen: 4x20 ml Vollblut), bestimmt werden Glukose, Insulin, Proinsulin, C-Peptid.

4.4 Berechnung Insulinsensitivitätsindex (ISI) (39)

$10000/\text{QuadratWurzel}([\text{BZN}0]*[\text{INS}0]*([\text{BZN}0]+[\text{BZ}30]+[\text{BZ}60]+[\text{BZ}90]+[\text{BZ}120])/5)*([\text{INS}0]+[\text{INS}30]+[\text{INS}60]+[\text{INS}90]+[\text{INS}120])/5)$

BZ = Blutzucker 0, 30, 60, 90, 120 = Minuten im OGTT)

INS = Insulin

4.5 Berechnung Insulinogener Index (40)

$\text{IGI} = (\text{INS}30 - \text{INS}0) / (\text{BZ}30 - \text{BZ}0)$

4.6 DNA-Isolierung

Venöse Blutentnahme von 10 ml EDTA Blut für Genotypisierung.

4.7 Standardisierte Fragebögen für:

- Fragebogen zur körperlichen Aktivität, Berechnung von Work, Sport und Freizeit-Index (siehe Anhang)
- Fragebogen zum Essverhalten (FEV) (siehe Anhang)
- PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten (siehe Anhang)
- SCL-90-R (siehe Anhang)

4.8 Blutmenge und Lagerung der Blutproben

Die Blutmenge beträgt während der Initialphase der Studie (1 Jahr) ca. 310 ml, im zweiten und dritten Jahr jeweils nochmals 100 ml. Die Lagerung der Blut- und DNA-Proben werden mit einer ID-Nummer versehen und bei -80°C gelagert (voraussichtlich bis zu 15 Jahren). Zugang haben hier Dr. Fritsche und Dr. Stefan (Medizinische Klinik, Abteilung IV) und der Leiter des molekularbiologischen Labors sowie 2 MTA's, die für die Analyse zuständig sind.

4.9 Magnet-Resonanz-Tomographie und Spektroskopie

Genauere Mengenbestimmung der Körperfettkompartimente und Bestimmung ektoper Fettdepots, wie Leberfett.

Die Untersuchung wird morgens nüchtern, vor dem OGTT durchgeführt. Sie wird ungefähr 45-60 Minuten dauern. Die Person, welche die Ergebnisse auswertet, ist verblindet, das heisst sie weiss nicht, in welchem Studienarm sich der Proband befindet.

Vor den spektroskopischen Messungen werden Aufnahmen mittels MR-Imaging (MRI) angefertigt. Volumina der Fettgewebs-Kompartimente des Total-Körperfett (TAT), viszerales Fettgewebe (VAT) und abdominelles subkutanes Fettgewebe (SCAT) werden sorgfältig mittels axialem umbilikalem T1-gewichtetem MRI erfasst (27,41).

Der Leberfettgehalt wird mit "proton magnetic resonance spectroscopy" bestimmt mit Hilfe eines "3.0 T whole-body imager". (42)

Die Volumina der Fettgewebs-Kompartimente werden bestimmt wie in (43) beschrieben. Es wird ein 3 T whole body imager (Magnetom Sonata; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) verwendet oder ähnliche Geräte je nach Studienzentrum.

4.10 Bioelektrische Impedanz-Messung

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) dient der Bestimmung des Körperfettanteils. Mit einem schwachen Wechselstrom wird dabei über zwei Elektroden ein elektromagnetisches Feld im Körper aufgebaut. Über zwei weitere Elektroden im Inneren dieses Feldes wird der Spannungsabfall und die Phasenverschiebung der Signalspannung gemessen (Vierleitermessung).

4.11 Spiroergometrie zur Bestimmung der körperlichen Fitness

Bei der Spiroergometrie handelt es sich um eine Methode zur Bestimmung der Herz/Kreislauf/Lungen Leistungsfähigkeit, die etwa 20 min. dauert. Sie besteht aus einer Messung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlendioxidproduktion während körperlicher Belastung auf einem Fahrradergometer, an dem die Wattzahl laufend gesteigert wird (steile Rampe). Außerdem werden Blutdruck und Herzfrequenz während des gesamten Tests automatisch gemessen.

- Messgerät: ergometrics 800 S (Fahrradergometer); Ergoline GmbH & Co. KG, m. elektromagnetischem Bremszyklus
- Analyse – Software: MetaSoft CPX Software (lead display 3); CORTEX Biophysik GmbH

Die Probanden werden angewiesen eine Umdrehungszahl von 60 U/Min. während des gesamten Tests einzuhalten. Nach einer Aufwärmphase von ca. 2 Minuten bei 0 Watt, startet der Test mit einem Kraftaufwand von 20 Watt. Jede Minute folgt stufenweise Erhöhung des Widerstands um 40 Watt bis zur Erschöpfung. VO_{2max} wird als VO_2 (ml/min) pro Kilogramm fettfreie Körpermasse angegeben.

Abbruchkriterien:

Erschöpfung des Probanden, RR über 200 mm/Hg systolisch und 120 mmHg diastolisch, Herzschlag über 200 /Minute, nach Ermessen des betreuenden Arztes

5. Risiken für die Teilnehmer und Risiko-Nutzen-Abwägung

1. **Schmerzen** können bei Blutentnahmen und beim Legen von venösen Zugängen auftreten.
2. Es besteht ein theoretisches **Blutungsrisiko** aufgrund der venösen Punktion. Diese Gefahr ist jedoch als außerordentlich gering einzustufen. Sollte es doch einmal passieren, wäre mit einem „blauen Fleck“ zu rechnen, der praktisch immer folgenlos abklingt.
3. Es besteht ein theoretisches **Infektionsrisiko** durch die gelegten Verweilkanülen, das wir jedoch bei der vergleichsweise kurzen Liegezeit praktisch nie beobachten.
4. Es besteht prinzipiell das Risiko einer versehentlichen **arteriellen Fehlpunktion** mit höherem Blutungsrisiko als bei der Venenpunktion (führt häufiger zu „blauen Flecken“) und der **Verletzung von Hautnerven** mit Missempfindungen und Sensibilitätsstörungen.
5. Der **Blutverlust** beträgt insgesamt etwa 500 ml. Dies ist gering und sollte bei allgemeiner Gesundheit kein Problem darstellen. Bei allen Probanden wird im Verlauf Blutbild und Serum-Ferritin bestimmt.

Abbruchkriterium: jederzeit auf Wunsch des Probanden, auch ohne Angabe von Gründen

Erwarteter Nutzen:

Erkenntnisse über die Wirkung und Effektivität von Präventionsmaßnahmen bei Diabetes mellitus Typ 2

Da diese Studie einen bedeutenden Zuwachs an Wissen über die Pathogenese von Diabetes mellitus Typ 2 und anderen Erkrankungen erwarten lässt, denken wir, dass der zu erwartende Nutzen die insgesamt geringen Risiken rechtfertigt.

6. Zielkriterien

Der Primäre Zielpunkt ist die postprandiale Glykämie (2 Stunden Blutzucker nach OGTT)
Sekundäre Zielpunkte sind Insulinsensitivität und Insulinsekretion im OGTT und Körperfettverteilung)

Weitere sekundäre Ziele der Studie sind

- die metabolische/genetische Charakterisierung des Risiko für Typ 2 Diabetes
- die metabolische/genetische Charakterisierung der Non-response auf Lebensstilintervention

7. Datenschutz

Die Studie wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und GCP Richtlinien und den Grundsätzen des Deutschen Datenschutzgesetzes durchgeführt.

Die Daten werden ohne Namensnennung auf Papier und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet. Die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form (d.h. der Name des Probanden und anderer Identifikationsmerkmale wird durch eine Nummer ersetzt zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren). Die Liste, welcher Name welcher Nummer entspricht, wird verschlossen in jedem Studienzentrum aufbewahrt und ist nur dem principle investigator und jeweils einer zu benennenden Studienperson möglich. Für sämtliche erhobene Daten besteht ärztliche Schweigepflicht.

Eine Datenbank wird zentral für alle beteiligten Zentren erstellt (siehe unten).

Bei MRT Zufallsbefunden, werden die morphologischen Veränderungen den Patienten mitgeteilt und sie werden gebeten, diese weiter abklären zu lassen. Zufallsbefunde bei den genetischen Untersuchungen, die Auswirkungen auf das Leben der Studienteilnehmer oder seiner Familie/Angehörige haben, werden sich nicht ergeben.

Wenn Studienteilnehmer von der Studie zurücktreten, können sie entscheiden, ob ihre Daten gelöscht werden oder die bereits vorhandenen Daten bzw. Proben weiter verwendet werden dürfen.

7.1. Datenbank

7.1.1. Die Daten werden in Access-Datenbank erfasst. Sämtliche Daten werden hier elektronisch gespeichert. Diese Datenbank ist auf einem zentralen beim Deutschen Zentrum für Diabetesforschung lokalisiert. Hierzu wurde ein „Partnernetz“ (System Microsoft Sharepoint) aufgebaut, das erlaubt, gemeinsame Informationen, und Dokumente (zum Beispiel SOPs) zu verwalten. Ferner soll hier die gemeinsame Datenbank installiert sein.

Die Daten sollen zunächst über Hard-Copy CRFs erhoben werden und per Hand in die Datenbank eingegeben werden. Ein Aufbau eines eCRF (elektronische Case Record Form) für alle Studien und Implementierung im Partnernetz ist geplant. Hier soll auf das System des KKS Uni Düsseldorf verwendet werden. Ferner ist der Aufbau einer Softwarelösung zur direkten Übertragung von Labordaten aus Zentrallaboratorien in die zentrale Datenbank im Partnernetz geplant.

7.1.2. Die Probanden werden über neue Erkenntnisse umgehend informiert.

7.1.3. Die Speicherung erfolgt für 20 Jahre. Danach Vernichtung der durch Löschen der Festplatte.

7.2. Verschlüsselung

Die Speicherung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form (siehe oben). Eine Zuordnung der Daten zu den jeweiligen Probanden wird nur den beteiligten Untersuchern (Principle Investigator, pro Studienzentrum eine weitere zu benennende Person) möglich sein. Alle Beteiligten sind der ärztlichen Schweigepflicht unterstellt.

8. Wegeunfallversicherung

Eine Wegeunfallversicherung wird nicht abgeschlossen.

9. Literatur:

- (1) <http://www.dzd-ev.de/themen/diabetes-die-krankheit/zahlen/index.html>
- (2) DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
- (3) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350
- (4) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403
- (5) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV (1997) Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537-544
- (6) Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006 Feb;49(2):289-97.
- (7) Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1673-9.
- (8) Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindström J, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2003 Oct;52(10):2532-8.
- (9) Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001 Jan 23;103(3):357-62.
- (10) Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? *Minerva Endocrinol*. 2005 Sep;30(3):179-91.
- (11) Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002 Sep;51(9):2796-803.
- (12) DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 23;368(9541):1096-105.
- (13) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2072-7.
- (14) Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):155-61.
- (15) Stefan N, Fritsche A, Häring HU. Individualized prevention of type 2 diabetes *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2009; 52: 677-682.
- (16) Schäfer S, Kantartzis K, Machann J, Venter C, Niess A, Schick F, Machicao F, Häring HU, Fritsche A, Stefan N. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest*. 2007 Jul;37(7):535-43.
- (17) Stefan N, Kantartzis K, Häring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):939-60.
- (18) Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1609-16.
- (19) Müssig K, Staiger H, Machicao F, Häring HU, Fritsche A. Genetic variants affecting incretin sensitivity and incretin secretion. *Diabetologia*. 2010 Nov;53(11):2289-97.
- (20) Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev*. 2009 Oct;30(6):557-85.

- (21) Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, Königsrainer A, Königsrainer I, Kröber S, Niess A, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2009 Sep;58(9):1281-8.
- (22) Thamer C, Haap M, Heller E, Joel L, Braun S, Tschritter O, Haring H, Fritsche A. Beta cell function, insulin resistance and plasma adiponectin concentrations are predictors for the change of postprandial glucose in non-diabetic subjects at risk for type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2006 Mar;38(3):178-82.
- (23) Totsikas C, Röhm J, Kantartzis K, Thamer C, Rittig K, Machann J, Schick F, Hansel J, Niess A, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. Cardiorespiratory fitness determines the reduction in blood pressure and insulin resistance during lifestyle intervention. *J Hypertens*. 2011 Jun;29(6):1220-7
- (24) Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia*. 2011 Apr;54(4):864-8.
- (25) Thamer C, Machann J, Stefan N, Haap M, Schäfer S, Brenner S, Kantartzis K, Claussen C, Schick F, Haring H, Fritsche A. High Visceral Adipose Tissue Mass and High Liver Fat Content are Associated with Resistance to Lifestyle Intervention. *Obesity (Silver Spring)* 2007 Feb;15(2):531-8.
- (26) Kantartzis K, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia*. 2010 May;53(5):882-9.
- (27) Machann J, Thamer C, Stefan N, Schwenzer NF, Kantartzis K, Häring HU, Claussen CD, Fritsche A, Schick F. 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*. 2010 Nov;257(2):353-63.
- (28) Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Krober SM, Machicao F, Fritsche A, Haring HU. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care* 29:853-857, 2006
- (29) Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Häring HU, Schulze MB. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2762-7.
- (30) Stefan N, Schick F, Häring HU. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Dec 31;361(27):2675-6.
- (31) Haupt A, Thamer C, Heni M, Ketterer C, Machann J, Schick F, Machicao F, Stefan N, Claussen CD, Häring HU, Fritsche A, Staiger H. Gene variants of TCF7L2 influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2010 Mar;59(3):747-50.
- (32) Haupt A, Guthoff M, Schäfer SA, Kirchhoff K, Machicao F, Gallwitz B, Staiger H, Stefan N, Fritsche A, Häring HU. The inhibitory effect of recent type 2 diabetes risk loci on insulin secretion is modulated by insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1775-80.
- (33) Weyrich P, Stefan N, Haring HU, Laakso M, Fritsche A. Effect of genotype on success of lifestyle intervention in subjects at risk for type 2 diabetes. *J Mol Med*. 2007 Feb;85(2):107-17.
- (34) Stefan N, Machicao F, Staiger H, Machann J, Schick F, Tschritter O, Spieth C, Weigert C, Fritsche A, Stumvoll M, Häring HU. Polymorphisms in the Adiponectin Receptor 1 Gene are associated with Insulin Resistance and High Liver Fat. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2282-91.
- (35) Stefan N, Thamer C, Staiger H, Machicao F, Machann J, Schick F, Venter C, Niess A, Laakso M, Fritsche A, Häring HU. Genetic Variations in *PPARD* and *PPARGC1A* determine Mitochondrial Function and predict Changes in Aerobic Physical Fitness and Insulin Sensitivity during Lifestyle Intervention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1827-33.
- (36) Weyrich P, Machicao F, Reinhardt J, Machann J, Schick F, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A, Häring HU. SIRT1 genetic variants associate with the metabolic response of Caucasians to a controlled lifestyle intervention--the TULIP Study. *BMC Med Genet*. 2008 Nov 12;9:100.
- (37) Müssig K, Heni M, Thamer C, Kantartzis K, Machicao F, Stefan N, Fritsche A, Häring HU, Staiger H. The ENPP1 K121Q polymorphism determines individual susceptibility to the insulin-sensitising effect of lifestyle intervention. *Diabetologia*. 2010 Mar;53(3):504-9.
- (38) Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3230-6
- (39) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1462-70.
- (40) Herzberg-Schäfer SA, Staiger H, Heni M, Ketterer C, Guthoff M, Kantartzis K, Machicao F, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Evaluation of fasting state-/oral glucose tolerance test-derived measures of insulin release for the detection of genetically impaired β -cell function. *PLoS One*. 2010 Dec 2;5(12):e14194.
- (41) Schwenzer NF, Machann J, Schraml C, Springer F, Ludescher B, Stefan N, Häring H, Fritsche A, Claussen CD, Schick F. 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. *Invest Radiol*. 2010 Sep 8.

- (42) Machann et al. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: A comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized (1)H-MR spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2006 Apr;55(4):913-7.
- (43). Machann J et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 455-462