



Im kommenden Jahr tagt die EASD wieder in wärmeren Gefilden. Barcelona lässt schon einmal grüßen.

Wie Prof. Juan P. Frias vom Nationalen Forschungsinstitut in Los Angeles (USA) erklärte, sank unter der dualen Inkretin-Stimulation der HbA<sub>1c</sub> der 316 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Mittel um bis zu 2,4 %, das mittlere Körpergewicht um bis zu 11,3 kg (12,3 %). Geprüft wurde LY3298176 in einer Dosis von 1, 5, 10 und 15 mg, einmal wöchentlich subkutan injiziert. Die höheren Dosierungen (10 und 15 mg) wurden über 6 Wochen auftitriert, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern. Eine weitere Vergleichsgruppe erhielt den GLP1-Rezeptoragonist Dulaglutid in einer Dosis von 1,5 mg einmal wöchentlich subkutan als aktive Kontrolle.

Die Analyse nach 26 Wochen ergab eine dosisabhängige Wirksamkeit von LY3298176 auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert. Nach 26 Wochen wiesen 69,1 % der Patienten im 5 mg LY3298176 -Arm einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von unter 7,0 % auf, im 10 mg-Arm 90,0 % und im 15 mg-Arm 77,4 %. Bei Dulaglutid-Therapie lag der Anteil bei 51,9 %.

Auch das Gewicht der Patienten sank dosisabhängig bei LY3298176-Therapie und der Gewichtsverlust war in den beiden höheren Dosierungen signifikant ausgeprägter als bei Dulaglutid-Behandlung.

Die unerwünschten Wirkungen unter Therapie mit dem GIP-GLP1-Rezeptoragonisten entsprachen denen bei Therapie mit GLP1-Rezeptoragonisten. Hypoglykämien waren selten, schwere Hypoglykämien traten gar nicht auf. Die dominierenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen oder Diarrhö waren meist mild bis moderat ausgeprägt und transient. Sie traten vor allem zu Beginn der Therapie auf. Wie Frias berichtete, wurde eine weitere Phase-2b-Studie begonnen, um die Titration von LY3298176 zu optimieren und den Therapiestart verträglicher zu machen. In 2019 soll auch eine Phase-3-Studie anlaufen.

Friederike Klein

#### Literatur

1. Frias JP Nauck MA, Van J et al. Lancet 2018 Oct 4 [Epub ahead of print]

Quelle: Symposium „Single and combined stimulation of GIP and GLP-1 receptors in the treatment of diabetes.“ 4. Oktober 2018, 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018 in Berlin.

## Verdacht der Stoffwechselbeeinträchtigung durch hohen Konsum kalorienarmer Süßstoffe erhärtet sich

Der Konsum von kalorienarmen Süßstoffen kann die Darmflora verändern und darüber die Blutzuckerregulation beeinträchtigen. Dies fanden Professor Richard Young und sein Team von der Universität Adelaide in Australien zusammen mit anderen australischen Forschern heraus.

Vorherige Untersuchungen wiesen bereits darauf hin, dass eine regelmäßige Zufuhr größerer Mengen an Getränken, die mit kalorienarmen Süßstoffen gesüßt sind, mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes assoziiert ist. Die dieser Entwicklung zugrundeliegenden Mechanismen sind allerdings bisher noch nicht ganz klar.

Die Autoren der aktuellen Studie konnten kürzlich erst belegen, dass ein Zusatz von kalorienarmen Süßstoffen über einen Zeitraum von zwei Wochen zur Diät von gesunden Nichtdiabetikern bereits ausreicht, um klinisch relevante Veränderungen bei der Glukoseaufnahme zu erzeugen. Es blieb aber offen, ob eine Dysbalance des Darmmikrobioms beim Menschen an den abnormen Blutzuckerschwankungen beteiligt ist, wie es in Studien mit Nagern beobachtet werden konnte.

### Weniger Verdauungshelfer, mehr potenzielle Schädlinge

In die aktuelle Studie aufgenommen wurden 29 Nichtdiabetiker im Durchschnittsalter von 30 Jahren und mit einem mittleren Body Mass Index von 24 kg/m<sup>2</sup>. 15 Teilnehmer erhielten über zwei Wochen randomisiert dreimal am Tag eine Kapsel mit Placebo, 14 schluckten auf diese Weise täglich eine Süßstoffmischung aus 92 mg Sukralose und 52 mg Acesulfam-K, was etwa dem Konsum von 1,5 Litern eines Diätgetränkes entspricht. Es wurden vor und nach der Intervention Stuhlproben gesammelt, um die Zusammensetzung der Darmbakterien zu ermitteln.

Es stellte sich heraus, dass die Süßstoffkonsumenten am Ende zwar eine größere Variabilität im Mikrobiom aufwiesen, darin allerdings die gesundheitsförderlichen Bakterien *Eubacterium cylindroides* etwa signifikant ab-

genommen hatten. Weitere Bakterienstämme, die bei der Verdauung helfen, waren ebenfalls verringert, während 11 opportunistische Bakterienpopulationen des Darms, also potenzielle Krankheitserreger, sich vermehrt hatten.

### Regelmäßiger Süßstoffkonsum ist wohl klinisch relevant

Zusätzlich beobachtete man eine Abnahme von Bakterien der Gattung *Butyrivibrio*, was mit einem Abfall des Inkretins GLP-1 korrelierte, das bekanntlich an der Insulin- und der Blutzuckerregulation beteiligt ist. Die Aufgabe von *Butyrivibrio*-Bakterien scheint neben dem Proteinabbau der Aufschluss von Stärke und faserigem Pflanzenmaterial zu sein. Verschiedene Stämme verwerten bei Tieren gar Zellulose. Und nicht zuletzt konnten auch Veränderungen beim Vorkommen von mikrobiellen Genen festgestellt werden, die an der Verstoffwechslung von einfachen Zuckern wie Saccharose (Haushaltszucker) und Glukose beteiligt sind. „Die beobachtete Abnahme von fermentativen Bakterienpopulationen und Stoffwechselwegen, die Bakterien zur Energiegewinnung nutzen, begünstigt eine Verschlechterung der Fähigkeit des Körpers zur Glukoseregulation“, so die Studienautoren. „Unsere Ergebnisse bestärken die Annahme, dass kalorienarme Süßstoffe die Blutzuckerkontrolle bei Gesunden verschlechtern, indem sie sowohl die Regulierung der Glukoseaufnahme und -weiterverarbeitung als auch die Balance des Darmmikrobioms stören.“ Dies betone die klinische Relevanz von kalorienarmen Süßstoffen im Zusammenhang mit der Blutzuckerkontrolle. **red**

Quelle: Pressemeldung der EASD vom 3.10.2018 und Young ER L, Kreuch D, Mobegi F M et al. EASD Annual Meeting, abstract 241 „Low-calorie sweeteners disrupt the gut microbiome in healthy subjects in association with impaired glycaemic control“