

Diabetes aktuell

Für die Hausarztpraxis

2017
15. Jahrgang

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Sonderdruck

Zum Thema

- Für eine Zukunft ohne Diabetes

Schwerpunkt

Translationale Forschung

- Diabetes und Epigenetik
- Das Gehirn als Schaltzentrale des Stoffwechsels
- Fettleber und Typ-2-Diabetes
- Humane Biomaterialbanken
- Wenn die Sportintervention nicht zum Erfolg führt
- Typ-1-Diabetesrisiko früh erkennen
- Intelligente Apps für mehr Bewegung

Verlag und Copyright:
© 2017 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0016-5751

Nachdruck nur mit
Genehmigung des
Verlages

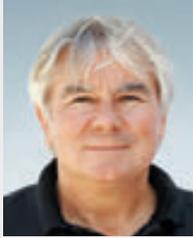


DZD
Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung



KARL Demeter Verlag





Hans-Ulrich Häring,
Tübingen



Martin Hrabě de Angelis,
München



Michael Roden,
Düsseldorf



Annette Schürmann,
Nuthetal



Michele Solimena,
Dresden

Für eine Zukunft ohne Diabetes

Immer mehr Menschen erkranken an Diabetes. Schon heute leiden nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) etwa 60 Millionen Menschen in Europa an einem Diabetes mellitus. In Deutschland sind etwa 6,7 Millionen Menschen von der Stoffwechselerkrankung betroffen. Und die Tendenz ist weiter steigend: Jedes Jahr erhalten 500 000 Menschen die Diagnose Diabetes (Versorgungsatlas 2017). Bis zum Jahr 2030 wird mit einem Anstieg auf 8 Millionen Erkrankte gerechnet. Diese Entwicklung stellt nicht nur das deutsche Gesundheitssystem vor große Herausforderungen.

Doch wie entsteht Diabetes mellitus? Welche Faktoren tragen dazu bei? Wie kann man die Erkrankung verhindern, therapieren oder gar heilen? Die Antworten auf diese Fragen kann keine Arbeitsgruppe, keine Institution alleine finden. Nur ein integrativer Forschungsansatz, der verschiedene Disziplinen vereint, vermag das komplexe Geschehen der Diabetesentstehung zu entschlüsseln. Es gilt, das vielschichtige Zusammenspiel von Genen, Lebensstil und Umweltfaktoren zu verstehen.

Deshalb arbeiten im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) Wissenschaftler unterschiedlicher Disziplinen wie Grundlagenforscher, Epidemiologen, Versorgungsforscher und Kliniker deutschlandweit gemeinsam an neuen personalisierten Präventions- und Therapiekonzepten. Durch diesen translationalen Forschungsansatz können Beobachtungen aus epidemiologischen Studien im Labor überprüft und die Ergebnisse aus dem Labor schneller in die klinische Anwendung überführt werden.

In dieser Ausgabe der *Diabetes aktuell* stellen wir einige aktuelle Ergebnisse aus der translationalen Diabetesforschung des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung vor. Beispielsweise weiß man seit einiger Zeit, dass an der Entstehung von Diabetes verschiedene Organe beteiligt sind. Lesen Sie, welche Rolle dabei das Gehirn und die Leber spielen, wie Organe untereinander interagieren („organ crosstalk“) und wie man diese Erkenntnisse für neue Therapieansätze nutzen kann.

In den Fokus der Forschung rückt derzeit auch das Thema Epigenetik. Wir untersuchen die genetischen und epigenetischen Aspekte beim Diabetes. Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen auf, dass die epigenetische Vererbung eine weitere wichtige Ursache für den weltweiten dramatischen Anstieg der Diabetesprävalenz seit den 1960er-Jahren sein könnte.

Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung hat eine ehrgeizige Vision. Wir wollen mit unserer Arbeit dazu beitragen, ‚eine Zukunft ohne Diabetes‘ zu ermöglichen. Dem DZD ist es gelungen, die Diabetesforschung mit einem interdisziplinären, translationalen Forschungsprogramm in Deutschland gezielt voranzutreiben und international mit in der ersten Reihe zu stehen. Darauf bauen wir weiter auf und arbeiten an neuen personalisierten Präventions- und Therapiekonzepten, um Diabetes künftig besser vorbeugen und behandeln zu können.

Als Sprecher des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung wünschen wir Ihnen eine spannende Lektüre!

Diabetes aktuell

Mai 2017 · 15. Jahrgang

3 **Zum Thema** | **Für eine Zukunft ohne Diabetes** Hans-Ulrich Häring, Martin Hrabě de Angelis, Michael Roden, Annette Schürmann, Michele Solimena

Schwerpunkt

5 **Epigenetik** | **Ernährungsgewohnheiten schlagen sich im Erbgut nieder – Epigenetische DNA-Veränderungen an etwa 200 Positionen** Johannes Beckers et al.

9 **Organ Crosstalk** | **Das Gehirn als Schaltzentrale des Stoffwechsels – Neue Angriffspunkte für die Diabetestherapie** Andreas Fritsche et al.

12 **Organ Crosstalk** | **Einfluss der Fettleber auf den Glukosestoffwechsel nicht unterschätzen – Neue Ansätze für die Diagnose und Behandlung** Norbert Stefan et al.

16 **Biobanken** | **Humane Biomaterialbanken mit großem Informationsgehalt – Wertvolle Werkzeuge für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze** Daniela Richter et al.

19 **Prävention** | **Wenn Sportintervention nicht zum Erfolg führt – Bedeutung der „richtigen“ Intervention** Anja Böhm, Cora Weigert

21 **Prävention** | **Die Freder1k-Studie: Typ-1-Diabetesrisiko früh erkennen – Grundlage für eine euroäische Primärpräventionsstudie** Angela Hommel und das Freder1k-Studien-Team

24 **Prävention** | **Neue technologische Möglichkeiten für die Prävention – AnkerSteps: eine intelligente App für mehr Bewegung** Peter E. H. Schwarz, Patrick Timpel

Service

28 **Impressum**



Ernährungsgewohnheiten schlagen sich im Erbgut nieder

Epigenetische DNA-Veränderungen an etwa 200 Positionen

Johannes Beckers^{1,2}, Harald Grallert^{1,2}, Annette Schürmann^{1,3}, Martin Hrabě de Angelis^{1,2}

- 1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg
- 2 Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, München
- 3 Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0043-110049

ZUSAMMENFASSUNG

Wer sich längere Zeit ungesund ernährt, verändert womöglich wichtige Schaltstellen in seinem Erbgut. Eltern steigern dadurch nicht nur das eigene Risiko auf Stoffwechselerkrankungen, sondern auch das ihrer Nachkommen. Verschiedene Studien des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) weisen darauf hin, dass die Ernährung als Umweltfaktor den Aktivitätszustand von Genen nachhaltig beeinflussen kann – zum Beispiel durch chemische Veränderungen der DNA-Bausteine. Wissenschaftler sprechen hier von Epigenetik (griechisch *epi*: auf, an, bei). So führt ein erhöhter Body-Mass-Index zu epigenetischen Veränderungen an fast 200 Stellen des Erbguts. Unter anderem können epigenetische Modifikationen eine Leberverfettung bei Maus und Mensch fördern.

Die Epigenetik ist eine „moderne“ Disziplin innerhalb der Genetik. Sie erforscht jene Eigenschaften von Genen, die nicht durch die DNA selbst, sondern durch deren Ablesebereitschaft in Erscheinung treten. Epigenetische Informationen werden durch Methylgruppen oder andere Biomoleküle vermittelt, die den Zugang zu bestimmten DNA-Sequenzen wie chemische Schlösser verwehren oder freigeben und so deren Aktivierbarkeit kontrollieren. Manche epigenetischen Markierungen ändern sich im Tages-Nacht-Rhythmus, andere bleiben dauerhaft bestehen, wieder andere werden über die Keimzellen an nachfolgende Generationen vererbt.

Welcher epigenetische Code sich bei einem Menschen etabliert und ob er sich im Laufe des Lebens verändert, bestimmen neben körpereigenen Signalstoffen auch die Ernährungsgewohnheiten und weitere Aspekte der Lebensführung. Wer sich längere Zeit ungesund ernährt, verändert womöglich wichtige Schaltstellen in seinem Erbgut und stellt dadurch auch die Weichen für die körperliche Entwicklung seiner Nachkommen.

Epigenetischer Einfluss – ja oder nein?

Am Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) wurden die Art und das Ausmaß der Vererbung epigenetischer Informationen genauer untersucht [1]. Als Tiermodell diente ein Mausstamm, dessen Individuen genetisch weitgehend identisch sind. Erhalten diese Mäuse eine besonders fettreiche Nahrung, werden sie übergewichtig und erkranken an einem Typ-2-Diabetes. In



Bild: PhotoDisc

früheren Untersuchungen setzten die Nachkommen erkrankter Mäuse im Vergleich zu Abkömmlingen gesunder Artgenossen schneller und mehr Fett an, wenn sie fettreiches Futter fraßen.

Folgendes Experiment sollte die Frage klären, wodurch diese gravierenden Unterschiede in der Entwicklung der F1-Generation ausgelöst werden: Eine Gruppe von Nagern bekam so lange fettreiche Kost, bis die Tiere adipös und zuckerkrank waren. Eine Gruppe von Kontrolltieren erhielt dagegen normales Futter und blieb entsprechend schlank und gesund. Durch die anschließende Verpaarung adipöser und normalgewichtiger Mäuse sollten 4 Gruppen von Nachkommen generiert werden: solche mit 2 adipösen oder 2 normalgewichtigen Eltern und solche mit nur 1 adipösen Elternteil.

Um epigenetische Einflüsse von anderen Wirkungen des elterlichen Organismus zu trennen, wählten die Forscher folgenden Versuchsansatz: Ausgewählte Eizellen und Spermien von adipösen oder normalgewichtigen Versuchstieren wurden *in vitro* fusioniert. Die künstlich gezeugten Embryonen ließ man anschließend von gesunden Mäusen austragen. Dadurch konnten die epigenetischen Wirkungen der mütterlichen und väterlichen Keimzellen separat betrachtet werden. Zudem war ausgeschlossen, dass sie von physiologischen Signalen des mütterlichen Organismus überlagert würden.

Dies zeigt eindeutig und erstmalig, dass die Vererbung erworbener Eigenschaften – in diesem Falle einer Fettleibigkeit, also eines entgleisten Metabolismus – tatsächlich durch epigenetische Mechanismen an nachfolgende Generationen weitergegeben werden (Abb. 1). Das geschieht sowohl über Eizellen als auch über Spermien.

Hoher BMI verändert den epigenetischen Code

Mögliche Zusammenhänge zwischen dem Body Mass Index (BMI) und epigenetischen Veränderungen überprüft jetzt ein internationales Forscherteam. Dazu untersuchten die Wissenschaftler in der bisher weltweit größten Studie dieser Art die Blutproben von über 10 000 Frauen und Männern aus Europa [2].

In einem ersten Schritt erfolgte eine epigenomweite Assoziationsstudie (EWAS) an 5387 Männern und Frauen, deren Daten im Rahmen von 3 bevölkerungsbasierten Kohortenstudien in Deutschland (KORA¹), Italien (EPICOR²) und Großbritannien (LOLIPOP³) erhoben worden waren.

1 KOoperative gesundheitsforschung in der Region Augsburg
2 European Prospective Investigation into Cancer and nutrition – Cardiovascular Section
3 LOnDon Life sciences prospective POPulation study

Dabei konnten 207 Genorte ermittelt werden, die abhängig vom BMI epigenetisch verändert waren – beispielsweise zeigte deren DNA ein auffälliges Methylierungsmuster (Abb. 1). 187 dieser 207 Kandidatengene konnten im Rahmen einer Folgestudie an weiteren 4874 Probanden bestätigt werden. Langzeitbeobachtungen lassen den Schluss zu, dass ein Großteil dieser epigenetischen Veränderungen eine Folge des Übergewichts waren und nicht etwa dessen Ursache [2].

Signifikante epigenetische Veränderungen fanden sich insbesondere bei einer Reihe von Genen, die am Fettstoffwechsel, am Stofftransport und bei Entzündungsvorgängen beteiligt sind. Identifizieren ließen sich zudem epigenetische Marker, die sich zur Risikoprognose eines Typ-2-Diabetes eignen. Die Ergebnisse geben Einblicke, welche Signalwege eine Adipositas beeinflusst, und eröffnen neue Strategien zur frühzeitigen Diagnose und möglicherweise Verhinderung eines Typ-2-Diabetes sowie dessen Folgeerkrankungen. Künftig wollen die Forscher auch im Rahmen der translationalen Forschungsarbeiten im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung untersuchen, wie sich die epigenetischen Veränderungen im Einzelnen auf die Aktivität der darunter liegenden Gene auswirken.

Methylierungsmuster bestimmen die Genaktivität

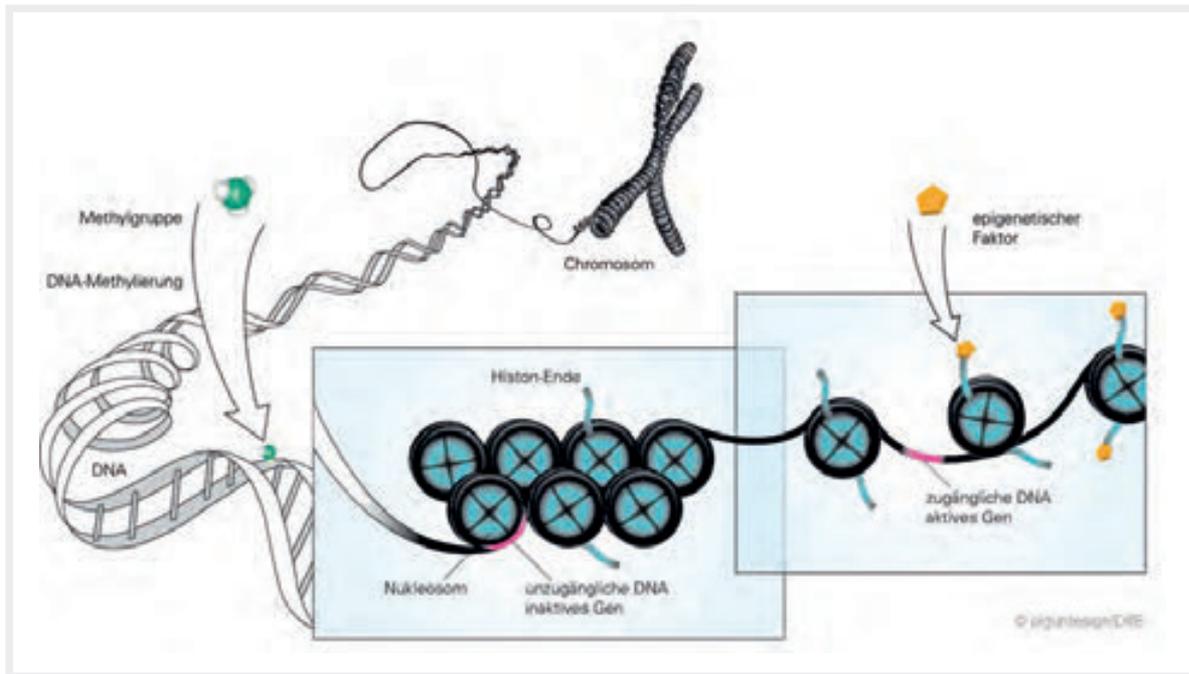
Am Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE) in Potsdam-Rehbrücke – einer Partnereinrichtung des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung – wurden 2 Gene identifiziert, die durch ernährungsbedingt veränderte Methylierungsmuster den Gesundheitszustand ihrer Träger in drastischer Weise beeinflussen:

- das Gen, das für das „insulin like growth factor binding protein 2“ (IGFBP2) codiert, und
- das Gen des Enzyms Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4).

Dazu waren genetisch identische Mäuse mit einer fettreichen Diät gefüttert und die gesundheitliche Entwicklung der Tiere dokumentiert worden. Interessanterweise nahmen manche Mäuse viel stärker zu als andere Tiere und bildeten zudem im Erwachsenenalter eine Fettleber aus.

Wie konnte es zu diesen fatalen Unterschieden bei genetisch identischen Mäusen kommen? Bei den zu Übergewicht neigenden Tieren war bereits im Alter von 6 Wochen das am Fettstoffwechsel beteiligte Gen IGFBP2 durch vermehrte Methylierungen epigenetisch verändert [3]. Dieses Gen codiert für ein Protein, welches an einen von 2 insulinähnlichen Wachstumsfaktoren bindet und an der Regulierung des Zuckerstoffwechsels beteiligt ist.

Durch verstärkte Methylierungen des IGFBP2-Gens wird dessen Aktivität eingeschränkt. Infolgedessen wurde das Genprodukt in der Leber der betroffenen Mäuse in deut-



► **Abb. 1** Ein hoher Body-Mass-Index verändert den genetischen Code – beispielsweise zeigt die DNA der entsprechenden Genorte ein auffälliges Methylierungsmuster.

lich geringeren Mengen produziert, bis schließlich der Zuckerstoffwechsel entgleiste. Auch in menschlichen Blutzellen von Personen, die unter krankhaftem Übergewicht litten und deren Zuckerstoffwechsel bereits gestört war, wiesen die Forscher dieselbe epigenetische Veränderung im humanen IGFBP2-Gen nach.

Epigenetische Veränderungen bedingen Leberverfettung

Aber auch epigenetische Veränderungen des DPP-4-Gens geben den Anstoß zu krankhaften Prozessen. Das Genprodukt, die Dipeptidylpeptidase 4, spaltet bestimmte Darmhormone wie zum Beispiel Inkretine und schränkt damit ihre Wirkung ein. Da Inkretine die Insulinsekretion verbessern, werden DPP-4-Inhibitoren und inkretinähnliche Substanzen in der Diabetestherapie verwendet. Verschiedene Untersuchungen weisen auch darauf hin, dass hohe Blutzuckerspiegel die körpereigene Bildung von DPP-4 anregen. Außerdem weisen Menschen, die von einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung betroffen sind, hohe DPP-4-Werte in der Leber und im Blut auf. Bislang war jedoch unklar, ob die erhöhten Enzymwerte die Folge einer Leberverfettung sind – oder aber deren Ursache [4].

Um diese Frage zu klären, untersuchte man am DIfE zunächst die Genregulation des DPP-4-Gens in Mäusen, die zu Übergewicht neigen. Obwohl alle Mäuse dieses Zuchtstammes genetisch identisch sind, nehmen doch einige Tiere trotz derselben fettreichen Ernährung viel stärker

zu als andere und entwickeln als Adulte mit etwa 20 Wochen eine Fettleber. Auch hier sind die Unterschiede in der Gewichtsentwicklung auf epigenetische Effekte zurückzuführen. Tatsächlich war das DPP-4-Gen bei den Mäusen, die ungewöhnlich schnell an Gewicht zulegten, bereits im Alter von 6 Wochen weniger stark methyliert als bei den schlanken Artgenossen.

Entsprechende Untersuchungen der Mäuse mit epigenetisch verändertem DPP-4-Gen zeigten, dass sowohl die Synthese des Enzyms im Lebergewebe als auch dessen Konzentration im Blut in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel deutlich anstiegen, noch bevor die Tiere eine Fettleber entwickelt hatten. Tatsächlich litten später nur die erwachsenen Tiere an einer Fettleber, deren DPP-4-Spiegel in der Leber aufgrund einer geringen Methylierung erhöht waren. Die veränderte epigenetische Regulierung des Gens führt also eindeutig zur Ausbildung einer Fettleber – und es ist nicht etwa umgekehrt eine Leberverfettung, welche die Enzymwerte ansteigen lässt.

Zeitfenster für Weichenstellung vermutet

Das Phänomen ist nicht auf Mäuse beschränkt: In Gewebeproben von Patienten mit starker Leberverfettung war das DPP-4-Gen ebenfalls weniger stark methyliert. Dabei korrelierte das Ausmaß der Leberverfettung mit dem Grad der Methylierung am DPP-4-Gen und mit der Menge des in der Leber produzierten Enzyms. Übergewicht scheint

also zu epigenetischen Veränderungen des DPP-4-Gens zu führen und den Leberstoffwechsel bereits in einem frühen Lebensalter negativ zu beeinflussen. So werden schon bei jungen Menschen die Weichen für eine spätere Leberverfettung gestellt.

Vermutlich gibt es bestimmte Zeitfenster, in denen sich epigenetische Informationen dauerhaft etablieren oder aber wieder zurückgenommen werden können. Diese Zeitfenster zu finden, ist eine der Herausforderungen der Zukunft. Fütterungsexperimente an Mäusen, die in einem sehr frühen Jugendstadium an einer Stoffwechsellage litten, deuten darauf hin, dass eine Ernährungsumstellung zum richtigen Zeitpunkt tatsächlich die Weichen in Richtung einer gesunden Entwicklung stellen kann. Das öffnet auch beim Menschen neue Möglichkeiten, die Entstehung von Adipositas und Diabetes durch gezielte Ernährung zu beeinflussen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenz



Prof. Dr. Johannes Beckers

Institut für Experimentelle Genetik
Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit
und Umwelt (GmbH)
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
beckers@helmholtz-muenchen.de



Prof. Dr. Annette Schürmann

Abteilung Experimentelle Diabetologie
Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke (DIfE)
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal
schuermann@dife.de

Literatur

- [1] Huypens P, Sass S, Wu M et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nature Genetics* 2016; 48: 497–499
- [2] Wahl S, Drong A, Lehne B et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature* 2016; 541: 81–86
- [3] Schwenk RW, Vogel H, Schürmann A. Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Molecular Metabolism* 2013; 2: 337–347
- [4] Baumeier C, Saussenthaler S, Kammel A et al. Hepatic DPP4 DNA methylation associates with fatty liver. *Diabetes* 2017; 66: 25–35



Das Gehirn als Schaltzentrale des Stoffwechsels

Neue Angriffspunkte für die Diabetestherapie

Andreas Fritsche^{1,2,3,4}, Martin Henj^{1,2,3,4}, Sofiya Gancheva^{1,5}, Hubert Preißl^{1,2,3,4}, Stephanie Kullmann^{1,2,3}, Hendrik Lehnert^{1,6}, Manfred Hallschmid^{1,2,3,7}, Matthias Tschöp^{1,3,8}, Jens Brüning^{1,9}, Michael Roden^{1,5,10}, Hans-Ulrich Häring^{1,2,3,4}

- 1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)
- 2 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 3 Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
- 4 Innere Medizin IV –Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie, Universität Tübingen
- 5 Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Düsseldorf
- 6 Abteilung Medizin 1, Universität Lübeck
- 7 Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Universität Tübingen
- 8 Institut für Diabetes und Adipositas, Helmholtz Diabetes Zentrum, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg
- 9 Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln
- 10 Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0043-110176

ZUSAMMENFASSUNG

Das Gehirn spielte in der Diabetesforschung lange keine Rolle, inzwischen ist es in den Fokus der Forscher gerückt. Denn Studien der vergangenen Jahre belegen: Das Gehirn ist ein insulinempfindliches Organ. So reagiert eine Reihe von Gehirngebieten auf Insulin – dazu zählen Areale, die für die Nahrungsaufnahme, den Stoffwechsel und das Gedächtnis wichtig sind. Vermutlich dämpft das Hormon im Gehirn den Hunger oder verstärkt die Sättigung nach dem Essen. Das Gehirninsulin verbessert auch die Wirkung des Hormons im übrigen Körper. Diese Arbeiten eröffnen neue Angriffspunkte in der Diabetestherapie.

Wissenschaftler der Universität Tübingen und Kollegen vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) widmen sich seit einigen Jahren einem in der Diabetesforschung zuvor eher vernachlässigten Organ, dem Gehirn. Um die insulinabhängigen Prozesse im Gehirn zu verste-



Bild: Fotolia, Fotograf/Grafiker: freshidea

hen, ist es wichtig, die typische Wirkung von Insulin in den anderen Geweben zu kennen. Nach der Nahrungsaufnahme wird das Hormon ins Blut abgegeben und zu den Organen transportiert. Hier dockt es an Zellrezeptoren an und ermöglicht so die Aufnahme der aus der Nahrung gewonnenen Glukose ins Zellinnere. Dort wird Glukose in Energie umgewandelt, woraufhin sich der Blutzuckerspiegel wieder normalisiert. Bereits bevor ein Patient die Symptome eines Typ-2-Diabetes zeigt, sinkt die Insulinempfindlichkeit der Organe.

Auch in vielen Gehirngebieten befinden sich Insulinrezeptoren. Trotz dieser bereits seit längerem bekannten Tatsache ist das Gehirn erst vor Kurzem mit der Entstehung des Typ-2-Diabetes in Zusammenhang gebracht worden. Das lag unter anderem daran, dass die Glukoseaufnahme in die Zellen des Gehirns im Gegensatz zu anderen Körpergeweben nicht vom „Türöffner“ Insulin abhängt. Daher galt es zunächst als unwahrscheinlich, dass Insulin im Gehirn eine für den Körperstoffwechsel bedeutsame Wirkung entfaltet.

Entscheidende Erkenntnisse

Wie trügerisch diese Annahme war, deckte ein Experiment im Jahr 2000 auf. Jens Brüning, heute Direktor des Kölner

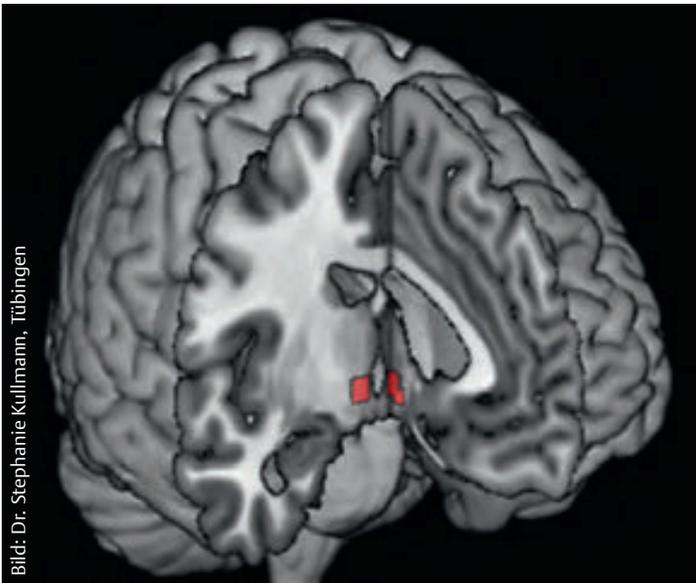


Bild: Dr. Stephanie Küllmann, Tübingen

▶ **Abb. 1** Insulin aktiviert den Hypothalamus im Gehirn.

Max-Planck-Instituts für Stoffwechselforschung und assoziierter Partner des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung, schaltete die Insulinrezeptoren im Gehirn von Mäusen aus. Daraufhin legten die Tiere rasant an Gewicht zu und entwickelten nicht nur im Gehirn, sondern im ganzen Körper eine Insulinresistenz und eine Fettstoffwechselstörung [1].

Insulinwirkung im Gehirn bedeutsam für den Körperstoffwechsel

Tatsächlich sind veränderte Reaktionen im Gehirn an der Entstehung der Ganzkörperinsulinresistenz beteiligt, die bei Typ-2-Diabetes eine zentrale Rolle spielt [2]. Um Insulin ohne Umweg über das Blut in das Gehirn zu bringen, bediente man sich eines Tricks: Insulin wurde in die Nase von freiwilligen Versuchsteilnehmern gesprüht. Von dort gelang es über die Riechnerven direkt in das Gehirn. Vor und nach dieser nasalen Insulingabe wurden der Zuckerstoffwechsel und die Insulinwirkung im gesamten Körper mit Zucker- bzw. Insulininfusionen gemessen (Clamp-Experimente). Nach der nasalen Insulingabe verbesserte sich die Zuckeraufnahme im Körper.

Um herauszufinden, in welchen Gehirnzentren der Stoffwechsel von Insulin gesteuert wird, wurde das Gehirn der Freiwilligen vor und nach der nasalen Insulingabe zusätzlich magnetresonanztomografisch untersucht. Demnach hängt die Änderung der Aktivierung des Hypothalamus durch Insulin (Abb. 1) mit der Verbesserung der Zuckeraufnahme in die Körperzellen zusammen.

Insulin wirkt aber auch auf eine Struktur im Schläfenlappen der Großhirnrinde. Dieses Areal ist für die Erkennung von Objekten zuständig und dämpft beispielsweise die Reaktion auf Nahrungsreize. Im Frontallappen der Großhirn-

rinde reduziert Insulin ebenfalls die Aktivität. Dort wird unter anderem die Hemmung der Nahrungsaufnahme vermittelt.

Weniger Nahrungsaufnahme nach Insulinspray

Um die Beziehung zwischen Gehirn und Insulin beim Menschen zu untersuchen, wurde kernspintomografisch gemessen, wie die Versuchsteilnehmer auf Fotos mit Essen reagieren. Nach einer Insulingabe sank die Gehirnaktivität beim Anblick dieser Fotos. Die Reaktion auf Bilder, in denen keine Nahrungsmittel zu sehen waren, blieb von der Insulingabe dagegen unbeeinflusst. Diese und weitere Erkenntnisse sind Hinweise, dass Insulin im Gehirn den Hunger nach dem Essen dämpft.

In einer Studie mit Studenten senkte in die Nase gesprühtes Insulin tatsächlich die Menge an verspeisten Schokoladenkeksen nach einer Hauptmahlzeit. Männliche Studenten, die sich 8 Wochen lang 4-mal täglich nasales Insulin applizierten, verloren daraufhin 1,3 kg ihres Körpergewichts [3].

Wechselspiel zwischen Gehirn und Leber

Insulinspray hat noch weitere Auswirkungen auf den Körper [4]. Es beeinflusst auch den Leberstoffwechsel, der eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes spielt: In die Nase gesprühtes Insulin verbessert bei gesunden Menschen den Energiestoffwechsel der Leber und reduziert die Speicherung von Fett in der Leber – und zwar unabhängig von der Insulinkonzentration im Blut. Patienten mit Typ-2-Diabetes reagieren nicht entsprechend, was auf einen Defekt der zentralnervösen Insulinwirkung hinweist.

Insulinempfindlichkeit des Gehirns sagt Gewichtsverlust voraus

Es liegt nahe, diese Erkenntnisse für Programme zur Diabetesprävention zu nutzen. Wissenschaftler haben daher die Insulinempfindlichkeit des Gehirns von Teilnehmern eines Interventionsprogramms zur Lebensstiländerung getestet. Fällt es Menschen, deren Gehirn besonders empfindlich auf Insulin reagiert, leichter, ihr Körpergewicht zu reduzieren? Tatsächlich wurde diese Vermutung bestätigt: Menschen mit hoher Insulinempfindlichkeit im Gehirn verloren deutlicher an Gewicht als weniger empfindliche.

Insulinresistenz des Gehirns – ein neuer Ansatz für die Diabetesprävention?

Insulin beeinflusst im Gehirn aber nicht bei allen Menschen das Körpergewicht. Bei übergewichtigen Personen scheint es nicht in vollem Maße auf Insulin anzusprechen – es ist insulinresistent. Momentan wird untersucht, wie die Insulinresistenz des Gehirns behandelt werden kann und ob dies ein neuer Ansatz für die Prävention und Behandlung von Übergewicht und Typ-2-Diabetes sein könnte.

Prägung im Mutterleib

Wann im Lauf des Lebens sich die Insulinempfindlichkeit im Gehirn von Übergewichtigen verschlechtert, ist noch unbekannt. Möglicherweise geschieht dies schon sehr früh. So verlangsamt ein Schwangerschaftsdiabetes die fetale Hirnreaktion nach einer Mahlzeit der Mutter. Das Team um Andreas Fritsche, Tübingen, hat dafür die Gehirn-Reaktionen von Föten auf akustische Reize gemessen, nachdem die Mutter Zuckersaft getrunken hatte.

Demnach scheint die verringerte Insulinempfindlichkeit der Mutter gemeinsam mit dem erhöhten Insulinspiegel des Fötus zu einer Insulinresistenz des fetalen Gehirns zu führen (Abb. 2). Möglicherweise wirkt sich diese frühe metabolische Prägung des Gehirns auf das spätere Risiko für Übergewicht und Diabetes aus [5].

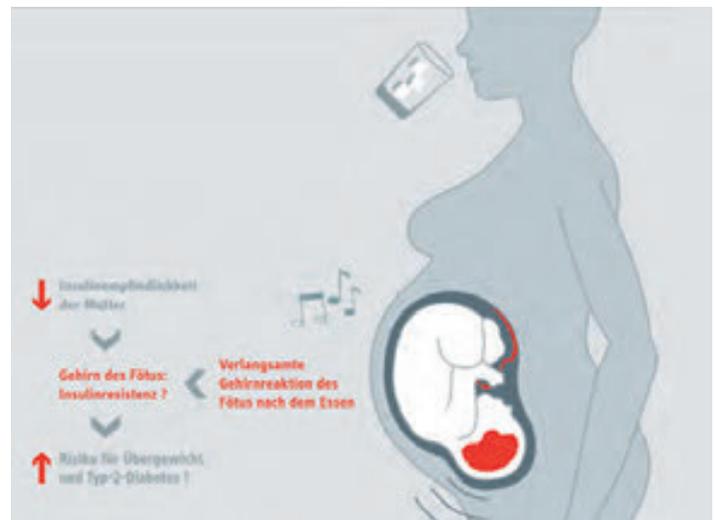
Neue Player im Gehirn

Noch sind wichtige grundlegende Fragen zum Zusammenspiel zwischen Gehirn und Stoffwechsel offen. So scheinen Stoffwechselprozesse im Körper nicht nur von Nervenzellen reguliert zu werden, sondern auch von anderen Zelltypen im Gehirn. Astrozyten beispielsweise, die früher als eher unbedeutende Stützzellen im Gehirn galten, reagieren sowohl auf Insulin wie auch auf Leptin und steuern darüber aktiv die Aufnahme von Zucker ins Gehirn [6].

Je differenzierter Forscher in das Gehirn blicken, desto mehr Schaltstellen für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes werden sichtbar. Ein weiteres Puzzleteil deckte ein internationales Team mit Beteiligung des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung Ende 2016 auf. Dopamin spielt bekanntermaßen für die Regulierung des Appetits eine bedeutende Rolle. Inwieweit könnte eine Variation im Dopamin-Rezeptor-Gen die Gefahr für Adipositas und Diabetes erhöhen?

Um diese Frage zu beantworten, wurden mehr als 5000 Menschen, darunter Teilnehmer der Tübinger Familienstudie, untersucht. Demnach besitzen sowohl Träger des Adipositas-Risiko-Gens FTO („fat mass and obesity associated“) als auch Träger einer ANKK1-Mutation (ANKK1 = „ankyrin repeat and kinase domain containing 1“), die mit einer geringeren Zahl von Dopamin-D2-Rezeptoren einhergeht, ein erhöhtes Risiko für einen größeren Bauchumfang, mehr Körperfett sowie eine geringe Insulinempfindlichkeit [7].

Die Auswirkungen eines veränderten FTO-Gens scheinen also von der Anzahl der Dopamin-D2-Rezeptoren abzuhängen. Ist ein Betroffener Träger beider Mutationen, erhöht sich sein Risiko, an Adipositas und Diabetes zu erkranken deutlich. Sind jedoch ausreichend Dopamin-D2-Rezeptoren vorhanden, wirkt sich eine FTO-Mutation weniger stark aus. Auch dieses neue Wissen weist zukünftigen Optionen in der Therapie und Prävention den Weg.



► **Abb.2** Wahrscheinlich ist die verringerte Insulinempfindlichkeit der Mutter bereits mit einer Insulinresistenz des fetalen Gehirns assoziiert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenz



Prof. Dr. Andreas Fritsche

Innere Medizin IV
 Universitätsklinikum Tübingen
 Otfried-Müller-Straße 10
 72076 Tübingen
 Andreas.Fritsche@med.uni-tuebingen.de

Literatur

- [1] Brüning JC, Gautam D, Burks DJ et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122–2125
- [2] Heni M, Wagner R, Kullmann S et al. Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes* 2014; 63: 4083–4088
- [3] Hallschmid M, Benedict C, Schultes B et al. Intranasal insulin reduces body fat in men but not women. *Diabetes* 2004; 53: 3024–3029
- [4] Gancheva S, Koliaki C, Bierwagen A et al. Effects of intranasal insulin on hepatic fat accumulation and energy metabolism in humans. *Diabetes* 2015; 64: 1966–1975
- [5] Linder K, Schleger F, Ketterer C et al. Maternal insulin sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. *Diabetologia* 2014; 57: 1192–1198
- [6] Garcia-Cáceres C, Quarta C, Varela L et al. Astrocytic insulin signaling couples brain glucose uptake with nutrient availability. *Cell* 2016; 166: 867–880
- [7] Heni M, Kullmann S, Ahlqvist E et al. Interaction between the obesity-risk gene FTO and the dopamine D2 receptor gene ANKK1/TaqIA on insulin sensitivity. *Diabetologia* 2016; 59: 2622–2631

Einfluss der Fettleber auf den Glukosestoffwechsel nicht unterschätzen

Neue Ansätze für die Diagnose und Behandlung

Norbert Stefan^{1,2,3}, Andreas F. H. Pfeiffer^{1,4}, Andreas L. Birkenfeld^{1,3,5,6}, Stephan Herzig^{1,7,8}, Annette Schürmann^{1,6}, Matthias Tschöp^{1,3}, Hans-Ulrich Häring^{1,2,3}, Michael Roden^{1,9,10}

- 1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)
- 2 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 3 Innere Medizin IV, Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie, Nephrologie, Angiologie und Klinische Chemie, Universitätsklinikum Tübingen
- 4 Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke
- 5 Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz-Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden und der Medizinischen Fakultät der TU Dresden
- 6 Studienzentrum für Metabolisch-Vaskuläre Medizin, GWT-TU Dresden GmbH
- 7 Institut für Diabetes und Krebs, Helmholtzzentrum München, Neuherberg
- 8 Joint Heidelberg-IDC Translational Diabetes Program, Universitätsklinikum Heidelberg
- 9 Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Düsseldorf

10 Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Bibliografie

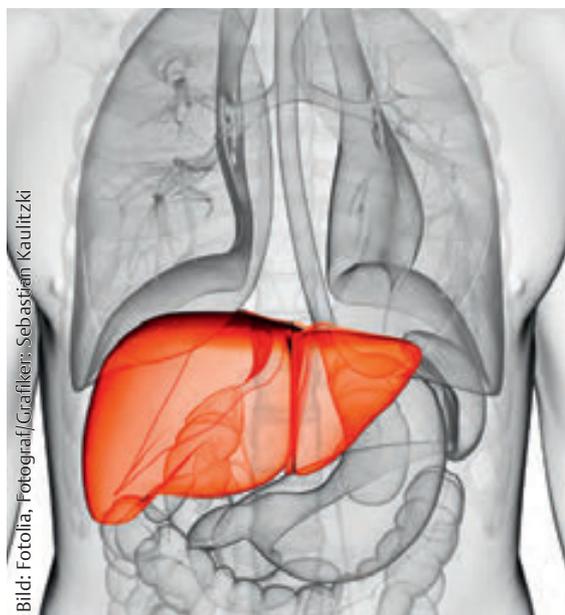
DOI 10.1055/s-0043-110190

ZUSAMMENFASSUNG

Die nicht alkoholische Fettleber gilt in Europa und den USA als die häufigste Ursache für chronische Lebererkrankungen. Experten gehen davon aus, dass in Europa bis zu 30 % der Bevölkerung davon betroffen sind. Zu viel Fett in der Leber führt dabei nicht nur zu einer chronischen Erkrankung der Leber, es hat auch einen negativen Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel und führt beispielsweise zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Aus diesem Grund rücken neue Möglichkeiten zur Therapie der Fettleber immer mehr in den Fokus. Dabei werden sowohl Ernährungsumstellungen als auch medikamentöse Ansätze berücksichtigt. Um den Zusammenhang zwischen Leber und Typ-2-Diabetes noch zielgerichteter zu untersuchen, baut das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung einen Forschungsschwerpunkt zum Thema Fettleber auf.

Etwa jeder dritte Erwachsene in den industrialisierten Ländern hat eine krankhaft verfettete Leber. Für diese Menschen erhöht sich nicht nur das Risiko, an fortgeschrittenen Lebererkrankungen wie Leberzirrhose und Leberkrebs

zu erkranken, sondern insbesondere ihr Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes. Vor allem die Ansammlung von Fett in der Leber begünstigt die Störung des Glukosestoffwechsels.



Ursache hierfür ist, neben einer vermehrten Produktion von Glukose, das veränderte Sekretionsverhalten der Fettleber. So produzieren Leberzellen vermehrt das Hepatokin Fetuin-A und geben es in den Blutkreislauf ab. Dieses Protein bindet an Insulinrezeptoren in der Muskulatur und Fettzellen und trägt so zu einer Insulinresistenz bei. Zudem binden gesättigte Fettsäuren an Fetuin-A. Dieser Komplex aktiviert proinflammatorische Signalwege, was eine Insulinresistenz verstärkt. Dadurch steigt der Blutzuckerspiegel dauerhaft an, und ein Typ-2-Diabetes kann entstehen.

Gefahren durch erhöhte Fetuin-A-Konzentrationen

Die Konzentration von Fetuin-A im Blut ist eng mit einer Insulinresistenz assoziiert: Menschen mit einem sehr hohen Fetuin-A-Blutwert haben ein um 75 % erhöhtes Diabetes-

risiko [1]. Dabei weisen neueren Untersuchungen zufolge insbesondere 3 Parameter auf ein erhöhtes Risiko hin, an Diabetes zu erkranken [2]:

- der Fetuin-A-Spiegel,
- der Fettleberstatus und
- die Fettsäurewerte.

Mitochondrien und nicht alkoholische Fettlebererkrankung

Stark übergewichtige Patienten mit einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung („nonalcoholic fatty liver disease“; NAFLD) weisen eine deutlich erhöhte Aktivität der Mitochondrien in der Leber auf. Mit dem weiteren Fortschreiten zur Fettleberentzündung (nicht alkoholische Steatohepatitis; NASH) nimmt die Leistung der Mitochondrien ab, der oxidative Stress aber zu. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Leber in frühen Stadien des Übergewichtes zuerst vermehrt überschüssiges Fett verbrennt. Dadurch wird sie aber überlastet, und die Erkrankung kann fortschreiten. Diese Erkenntnisse liefern neuartige Ansätze zur Vorbeugung und Behandlung von Fettlebererkrankungen, die in Zusammenhang mit Übergewicht und Typ-2-Diabetes auftreten [3].

Intervallfasten gegen die Fettleber

Doch wie lässt sich eine Fettleber behandeln? Fasten oder Änderungen im Lebensstil wie eine proteinreiche Ernährung (Abb. 1) können helfen, den Fettanteil in der Leber zu verringern. Beispielsweise reduziert ein Intervallfasten die Menge schädlicher Leberfette, die eine Insulinresistenz begünstigen. Übergewichtige, bereits insulinresistente Mäuse reagierten wieder empfindlicher auf Insulin und waren vor einem Typ-2-Diabetes geschützt. Zudem verbesserte das Intervallfasten bei den Tieren den Energiestoffwechsel der Muskulatur [4].

Wie lassen sich diese fastenbedingten Unterschiede in der Genaktivität von Leberzellen erklären? Speziell das Gen für das Protein GADD45β („growth arrest and DNA damage-inducible“) wird abhängig von der Ernährung unterschiedlich oft abgelesen: Je größer der Hunger, desto öfter produzieren die Zellen das Molekül [5]. Dabei ist GADD45β dafür zuständig, die Fettsäureaufnahme in der Leber zu steuern.

Mäuse, denen das Gen fehlt, haben ein höheres Risiko, eine Fettleber zu entwickeln. Stellt man das Protein aber wieder her, normalisiert sich der Fettgehalt der Leber. Zudem verbessert sich der Zuckerstoffwechsel.

Auch beim Menschen konnten die Wissenschaftler diese Ergebnisse bestätigen: Niedrige GADD45β-Spiegel gehen mit einer erhöhten Fettsäureanreicherung in der Leber und einem gesteigerten Blutzuckerspiegel einher. Diese neuen Ergebnisse wollen die Forscher nun nutzen, um therapeu-



Bild: Thieme Verlagsgruppe, Fotograf/Grafiker: Chris Meier

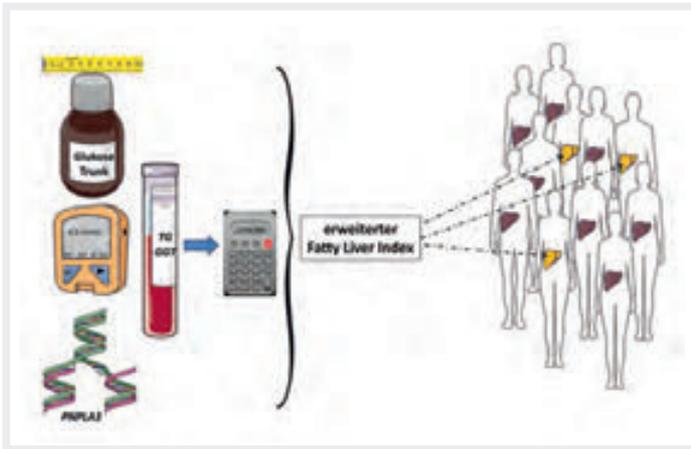
► **Abb. 1** Als eine Kost, die reich ist an Proteinen, können Linsengerichte das Leberfett „schmelzen lassen“.

tisch in den Fett- und Glukosestoffwechsel einzugreifen und die positiven Effekte von Nahrungsentzug mit Wirkstoffen nachzuahmen.

Eiweißreiche Kost lässt Fett in der Leber „schmelzen“

Gute Ergebnisse lassen sich auch mit einer Ernährungsumstellung erzielen: So verringerte eiweißreiches Essen ohne eine Einschränkung der Essensmenge das Leberfett von Menschen mit Typ-2-Diabetes innerhalb von 6 Wochen in einer aktuellen Studie um bis zu 48%. Dabei war es egal, ob die Kost vorwiegend auf pflanzlichem oder tierischem Eiweiß basierte, zudem hing die Reduktion des Leberfetts nicht von einer Gewichtsreduktion ab. Darüber hinaus verbesserte sich – trotz der erhöhten Proteinzufuhr – die Insulinempfindlichkeit, und es kam nicht zu der postulierten Aktivierung des mTOR-Signalwegs (mTOR = „mechanistic target of rapamycin“), der in tierexperimentellen Studien die Insulinresistenz bedingt.

Vor allem eine Reduktion der Lipolyse im Fettgewebe und der Lipogenese spielen dabei eine zentrale Rolle. Die Verbesserung des Stoffwechsels geht mit einer unerwarteten Reduktion des metabolischen Hormons Fibroblastenwachstumsfaktor-21 („fibroblast growth factor 21“; FGF-21) einher, was als Ausdruck eines verminderten Stoffwechselstresses (ER-Stress; ER = endoplasmatisches Retikulum) interpretiert wird [6]. Zukünftige Studien zielen auf die proteinbedingten Veränderungen der Genexpression, um die beteiligten Mechanismen besser zu verstehen und individuell in der Ernährungsberatung anwenden zu können.



► **Abb. 2** Der erweiterte Fatty Liver Index (FLI): Zusätzlich zu den Parametern Alter, Body-Mass-Index, Taillenumfang und den im Nüchternzustand im Blut gemessenen Werten für Triglyzeride und Gamma-Glutamyltranspeptidase umfasst der erweiterte FLI auch die Triglyzerid- und die Glukosewerte aus einem oralen Glukosetoleranztest zum Zeitpunkt 2 Stunden nach der Glukoseeinnahme sowie die für die Fettleber wichtigste Genvariante.

Entwicklung neuer Wirkstoffe

Derzeit wird auch an der Entwicklung neuer Wirkstoffe gearbeitet, um eine Fettleber künftig behandeln zu können. Ein wesentlicher Schritt in diese Richtung gelang im vergangenen Jahr: Mithilfe eines kombinierten Wirkstoffs konnte das Schilddrüsenhormon T3 vermehrt in die Leber eingeschleust werden.

Doppelhormon reduziert Nebenwirkungen auf Herz und Knochen

Bisher konnten die bereits seit Jahrzehnten bekannten Effekte von Schilddrüsenhormonen auf den Fettstoffwechsel aufgrund von Nebenwirkungen unter anderem auf Herz und Knochen nicht medizinisch genutzt werden. Um solche unerwünschten Effekte zu vermeiden, wurde das Schilddrüsenhormon T3 jetzt an Glukagon gebunden. Dieses neue Doppelhormon gelangt nur in Zellen, die über einen Glukagonrezeptor verfügen. Der Rezeptor für Glukagon wird überwiegend in der Leber ausgebildet, fehlt aber in Herz und Knochen. Das neue Molekül konzentriert also die positive Wirkung von T3 auf die Leber und minimiert dadurch unerwünschte T3-Effekte auf Herz und Knochen.

In fettleibigen Mäusen verringerte der neue Wirkstoff die schädlichen Cholesterinspiegel binnen weniger Tage. Zudem sank das Körpergewicht, während sich der Glukosestoffwechsel verbesserte – und dies ohne größere Nebeneffekte auf das Herz oder die Knochen. In weiteren Studien verbesserte das Molekül die klassischerweise mit einer Fettleibigkeit einhergehende Verfettung der Leber (Steatohepatitis) selektiv und deutlich [7].

Regulation des Energie- und Fettstoffwechsels

Ein anderer Ansatzpunkt zur möglichen Behandlung einer Fettleber hat sich in den vergangenen Jahren durch Unter-

suchungen zum Langlebigkeitsgen ‚Indy‘ („I’m not dead yet“) ergeben. Die verminderte Expression dieses Gens verlängert nicht nur die Lebenszeit bei Fadenwürmern und Tauflieden, sondern verringert auch die Körperfettmasse. Inzwischen wurde ein Mausstamm gezüchtet, in dem das Säugetier-Homolog von Indy (Slc13A5, mIndy) ausgeschaltet ist. Trotz einer fettreichen Ernährung nahmen diese Mäuse weniger zu als Mäuse mit dem Gen – und sie bildeten keinen Typ-2-Diabetes aus.

Außerdem kodiert das Gen für einen Transporter, der Zitrat aus dem Blut in die Zelle transportiert. Zitrat kann jedoch in der Leberzelle direkt in Fettsäuren umgewandelt werden. Passenderweise wiesen Mäuse ohne das Indy-Gen einen reduzierten Leberfettgehalt auf – ein Befund der in 2 unabhängigen Untersuchungen bestätigt werden konnte, in denen das Gen ausschließlich in der Leber ausgeschaltet wurde.

Bei Menschen ist eine niedrige Expression des Gens in der Leber mit Schlankheit und einem reduzierten Leberfettgehalt assoziiert, während eine höhere Expression mit Adipositas, Fettleber und Insulinresistenz verknüpft ist [8]. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass die pharmakologische Hemmung des Indy-Transporters (natriumgekoppelter Zitrattransporter; NaCT) mit sogenannten kleinen Molekülen („small molecules“) genutzt werden könnte, um die Fettleber und den Typ-2-Diabetes zu behandeln.

In der Tat konnte basierend auf diesen Befunden ein solcher „Indy-Blocker“ entwickelt und in Mäusen erprobt werden. Interessanterweise zeigten die Mäuse, die mit diesem Indy-Blocker behandelt wurden, ähnliche Eigenschaften wie die Indy-Knockout-Mäuse. Insbesondere wurden das Leberfett und der Blutzuckerspiegel reduziert [9]. Derzeit wird daran gearbeitet, den Indy-Blocker weiter zu optimieren, um ihn möglicherweise eines Tages zur besseren Therapie der Patienten mit Typ-2-Diabetes und Fettleber einsetzen zu können [10].

Neuer Index zur NAFLD-Diagnose

Um frühzeitig mit präventiven und therapeutischen Maßnahmen intervenieren zu können, muss die Fettleber jedoch rechtzeitig erkannt werden. Hierfür sind die Ultraschalluntersuchung der Leber und die Bestimmung der Leberwerte zwar geeignet, sie können die Fettleber aber meist nur in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostizieren. Aufwendigere Untersuchungen wie die Kernspinspektroskopie sind zwar aussagekräftiger, sie sind aber wegen der relativ hohen Kosten im klinischen Alltag nicht auf breiter Ebene einsetzbar. Daher arbeiten Wissenschaftler weltweit an einfachen und genauen Methoden, die für die Diagnose einer Fettleber besser geeignet sind.

Unter den verschiedenen Indizes, die dafür entwickelt wurden, hat sich der sogenannte „Fatty Liver Index“ (FLI)

bestehend aus den Parametern Alter, Body-Mass-Index, Taillenumfang und den im Nüchternzustand im Blut gemessenen Werten für Triglyzeride (TG) und Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT) als recht effektiv erwiesen. DZD-Forscher haben kürzlich einen verbesserten Index entwickelt. Hierfür haben sie zusätzlich zu den Parametern des FLI auch die Triglyzerid- und die Glukosewerte aus einem oralen Glukosetoleranztest zum Zeitpunkt 2 Stunden nach der Einnahme der Glukose sowie die für die Fettleber wichtigste Genvariante (rs738409 C>G in PNPLA3; „patatin-like phospholipase domain containing 3“) verwendet.

Anhand von Daten der TULIP¹-Studie konnten sie nun zeigen, dass man mit diesem neuen und erweiterten Fettleberindex nicht nur die Fettleber besser als mit dem bekannten Index diagnostizieren kann, sondern sich auch die Wahrscheinlichkeit für die Abnahme des Leberfettgehalts während einer Lebensstilintervention genauer vorher-sagen lässt [11].

Richtlinien für die klinische Praxis

Empfehlungen für die Diagnose und Therapie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung geben die „Clinical Practice Guidelines“. Diese Leitlinien sind das Ergebnis der gemeinsamen Arbeit der „European Association for the Study of the Liver“ (EASL), der „European Association for the Study of Diabetes“ (EASD) und der „European Association for the Study of Obesity“ (EASO). Auch Experten des Deutschen Zentrums für Diabeteseorschung wie Fritz Schick und Micheal Roden, der auch Koordinator von Seiten des EASD war, haben an der Erstellung mitgearbeitet [12].

Interessenkonflikt

Michael Roden hat Honorare von Eli Lilly, Novo Nordisk, Poxel S.A., Boehringer Ingelheim, Novartis, Astra Zenca, Sanofi-Aventis, Merck und GI Dynamics erhalten.

Die übrigen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenz



Prof. Dr. Norbert Stefan

Medizinische Klinik IV
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen
norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de



Prof. Dr. h.c. Michael Roden

Institut für Klinische Diabetologie
Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ)
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
michael.roden@DDZ.uni-duesseldorf.de



Prof. Dr. Andreas Birkenfeld

Paul-Langerhans-Institut Dresden des
Helmholtz-Zentrums München am Uni-
versitätsklinikum Carl Gustav Carus der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
andreas.birkenfeld@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- [1] Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 144–152
- [2] Stefan N, Schick F, Häring HU. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 2236–2238
- [3] Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 2015; 21: 739–746
- [4] Baumeier C, Kaiser D, Heeren J et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 566–576
- [5] Fuhrmeister J, Zota A, Sijmonsma TP et al. Fasting-induced liver GADD45β restrains hepatic fatty acid uptake and improves metabolic health. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 654–669
- [6] Mariya Markova, Pivovarova O, Hornemann S et al. Isocaloric diets high in animal or plant protein reduce liver fat and inflammation in individuals with type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2017; 152: 571–585.e8
- [7] Finan B, Clemmensen C, Zhu Z et al. Chemical hybridization of glucagon and thyroid hormone optimizes therapeutic impact for metabolic disease. *Cell* 2016; 167: 843–857
- [8] Von Loeffelholz C, Lieske S, Neuschäfer-Rube F et al. The human longevity gene homolog INDY and Interleukin-6 interact in hepatic lipid metabolism. *Hepatology* 2017; accepted manuscript online; 30 January 2017
- [9] Huard K, Brown J, Jones JC et al. Discovery and characterization of novel inhibitors of the sodium-coupled citrate transporter (NaCT or SLC13A5). *Sci Rep* 2015; 5: 17391
- [10] Willmes DM, Helfand SL, Birkenfeld AL. The longevity transporter mIndy (Slc13a5) as a target for treating hepatic steatosis and insulin resistance. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 208–209
- [11] Kantartzis K, Rettig I, Staiger H et al. An extended fatty liver index to predict non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab* 2017 Jan 12; pii: S1262–3636(16)30564-X. doi.org/10.1016/j.diabet.2016.11.006 [Epub ahead of print]
- [12] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402

Humane Biomaterialbanken mit großem Informationsgehalt

Wertvolle Werkzeuge für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze

Daniela Richter^{1,2}, Frank Josef Möller^{1,2}, Florian Ehehalt^{1,2,3}, Jürgen Weitz^{1,2,3}, Robert Wagner^{2,4}, Karsten Müssig^{2,5,6}, Michael Roden^{2,5,6}, Hans-Ulrich Häring^{2,4}, Volker Burkart^{2,5}, Susanne Ullrich^{2,4}, Michele Solimena^{1,2}

- 1 Paul Langerhans Institut Dresden des Helmholtz Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden und der Medizinischen Fakultät der TU Dresden (PLID)
- 2 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München-Neuherberg
- 3 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- 4 Abteilung für Pathophysiologie des Prädiabetes, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Krankheiten des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM)
- 5 Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 6 Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0043-110404

ZUSAMMENFASSUNG

Die Sammlung humanen Gewebes in Form einer Biobank birgt einen großen Informationsgehalt für verschiedenste wissenschaftliche Fragestellungen. Die „DZD Human Islet Biobank“ enthält pankreatisches Gewebe von metabolisch charakterisierten Patienten, die einer kompletten oder teilweisen Pankreatektomie unterzogen wurden. Um das Diabetesrisiko bzw. den Diabetesrisikostatus eines Patienten abzuschätzen, ermitteln die Forscher mit spezifischen Voruntersuchungen den individuellen Glukosetoleranzstatus. Zudem untersuchen sie die genetischen und funktionellen Eigenschaften der pankreatischen Inselzellen, welche Hormone ausschütten, die im direkten Zusammenhang mit der Blutglukoseregulation stehen. Direkte vergleichende Analysen humaner Proben nicht diabetischer, prädiabetischer und diabetischer Probanden können dazu beitragen, Biomarker zu identifizieren, die mit der Anfälligkeit für die Entwicklung sowie dem Fortschreiten des Diabetes korrelieren, wodurch sie für die Früherkennung oder die Entwicklung neuer blutglukosesenkender Therapien nutzbar wären.

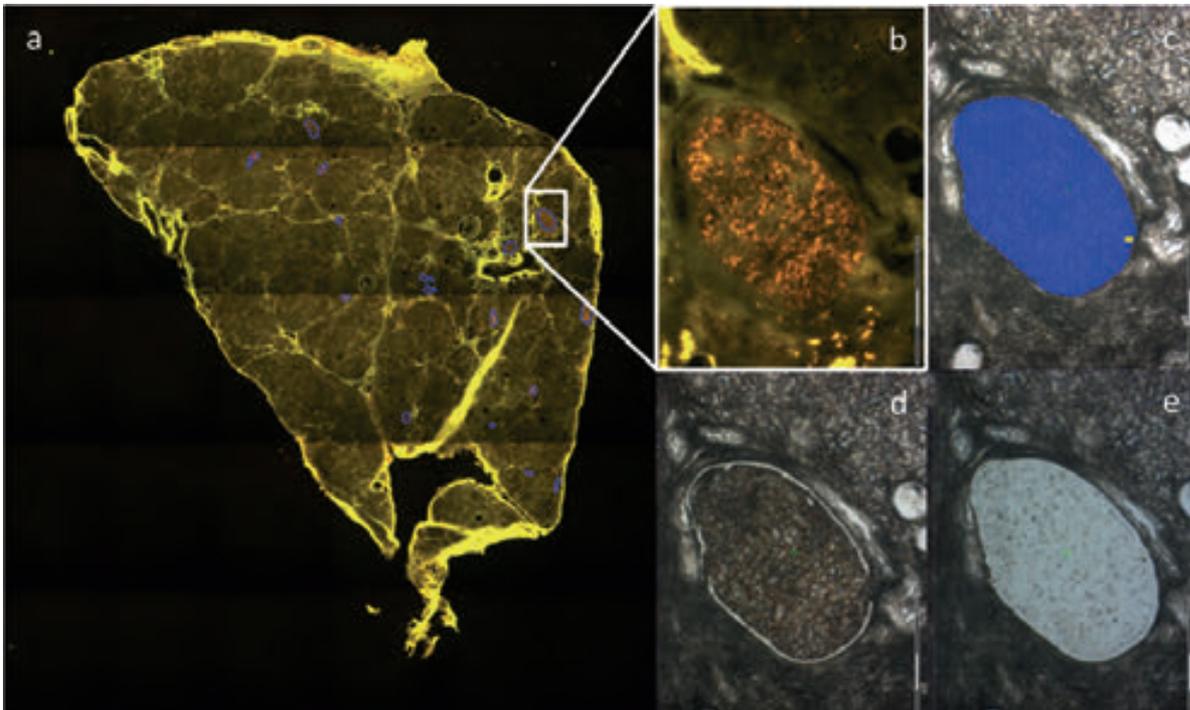


Bild: Fotolia, Fotograf: pp77

Sammlungen mit pflanzlichen und tierischen Biomaterialien gibt es in der wissenschaftlichen Forschung bereits seit Jahrhunderten. Jedoch hat sich in der medizinischen Forschung erst in den vergangenen 25 Jahren das Interesse und das Bewusstsein entwickelt, dass humane Biomaterialien wie Blut, Gewebe oder Genmaterial in Kombination mit biochemischen Analysedaten und klinischen Informationen ein nahezu unerschöpfliches Reservoir für wissenschaftliche Erkenntnisse sind – ein Potenzial von dem die Diabetesforschung bereits profitiert.

Zugang zu qualitätskontrollierten Biomaterialproben

Als humane Biomaterialbanken bezeichnet man im allgemeinen Sammlungen von flüssigen (Blut, Speichel, Urin) und/oder festen (Gewebe, Biopsien) Proben des menschlichen Körpers, welche mit personenbezogenen Daten sowie klinisch relevanten Informationen des Spenders (z. B. familiäre bzw. demografische Daten, lebensstilbezogene Informationen, Krankheitstyp bzw. -verläufe, genetische Daten) verknüpft sind [1].



► **Abb. 1** Übersichtsbild eines humanen Pankreasgewebeschnittes eines Patienten mit Typ-2-Diabetes (a). Die Langerhans'schen Inseln (orange fluoreszierend, blau markiert) sind für die Hormonausschüttung unter anderem von Insulin verantwortlich. Autofluoreszierende humane Betazellen innerhalb einer Langerhans'schen Insel (20-fache Vergrößerung) (b). Markierung der Inselzellen mittels Auswahlwerkzeug (20-fache Vergrößerung) (c). UV-Laser schneidet präzise in das Gewebe der zuvor markierten Inselstruktur (20-fache Vergrößerung) (d). Mittels Katapult-Impuls des UV-Lasers werden die ausgeschnittenen Inselzellen aus dem Gewebe isoliert und aufgefangen (20-fache Vergrößerung) (e).

Grundsätzlich unterscheidet man populationsbasierte und krankheitsspezifische Biomaterialbanken, wobei letztere Proben und Daten mit dem Ziel sammeln, bestimmte Erkrankungen wie zum Beispiel den Diabetes mellitus zu untersuchen. Durch den Zugang zu qualitätskontrollierten Biomaterialproben mit den zugehörigen Analyse- und klinischen Informationen wird es so in standardisierter Weise möglich, Krankheiten und deren Ursachen besser zu verstehen, besser zu diagnostizieren und künftig besser therapieren oder ihrer Entstehung vorbeugen zu können [1].

Im Jahr 2010 konnte am Paul Langerhans Institut Dresden (PLID) des Helmholtz Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden eine einzigartige, speziell für die Diabetesforschung konzipierte Biomaterialbank etabliert werden. Hier wird in enger Kollaboration mit der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden sowie 2 Partnern des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD), dem Institut für Diabetesforschung und Metabolische Krankheiten des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM) und dem Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf Spendermaterial von metabolisch charakterisierten Patienten

gesammelt, die einer kompletten oder partiellen Pankreatektomie unterzogen wurden.

Derzeit umfasst diese „Insel-Biobank“ komplette Probenätze von etwa 400 Patienten, wozu neben Pankreasgewebe (Abb. 1) auch Serum- und Plasmaproben jedes einzelnen Spenders zählen. Ziel ist es, die Biobank permanent weiter auszubauen, zum Beispiel durch Pankreata von Organspendern aus Kollaborationen europaweit agierender Diabetesforschungsnetzwerke (IMIDIA¹, RHAPSODY², INNODIA³).

Diabetesrelevante Parameter

Für die Diabetesforschung werden vor der Operation die routinemäßig erfassten klinisch relevanten Diagnosekriterien und Blutparameter zusätzlich durch diabetesassoziierte Blutwerte (Nüchternblutglukose, -proinsulin, -insulin, -C-peptid, HbA_{1c}-Wert, Inselzell-Autoantikörper) ergänzt. Wenn möglich, wird zudem ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Mit den Ergebnissen dieser Voruntersuchungen zum Glukosetoleranzstatus kann dann

- 1 Innovative Medicines Initiative for Diabetes
- 2 Risk Assessment and ProgreSsiOn of Diabetes
- 3 INNOvative approach towards understanding and arresting type 1 DIAbetes

der jeweilige Patient eindeutig einer der folgenden Gruppen zugeordnet werden:

- Stoffwechselgesunde,
- Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D),
- Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz und
- Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) mit kurzer (<1 Jahr) bzw. längerfristiger Erkrankungsdauer.

Ist der Diabetes erst kurz vor der Diagnose der Pankreasraumforderung aufgetreten, kann er direkt mit der Pankreaserkrankung zusammenhängen. In diesem Fall spricht man von einem „Typ-3-Diabetes“ (T3D) [2].

Die bei der Operation gewonnenen Proben des Pankreasgewebes werden im Anschluss für detailliertere Untersuchung weiterbearbeitet. Beispielsweise werden für Studien zur Analyse des (epi-)genetischen Profils zunächst die pankreatischen Inseln mittels standardisierter Laser-Capture-Mikroskopie-Protokolle aus dem Gesamtgewebe isoliert [3]. Dies soll Verunreinigungen mit exokrinem Gewebematerial vermeiden, welche die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungen stark beeinflussen können. Hergestellt werden zudem frische Schnitte des Pankreasgewebes für In-situ-Untersuchungen zur Physiologie der Inselzellen (Abb. 1) [4]. Außerdem erfolgen molekularbiologische Untersuchungen der pankreatischen Inseln unter anderem mittels RNA-Sequenzierung.

Identifizierung epigenetischer Unterschiede

Die finale Auswertung der erhaltenen Massendatensets des Patienten liefert eine persönliche, individuelle molekulare Signatur, die nun mit den Signaturen anderer Patienten abgeglichen werden kann. Durch den direkten Vergleich der Signaturen von Stoffwechselgesunden mit denen von Diabetespatienten (T1D, T2D bzw. T3D) oder Patienten mit gestörter Glukosetoleranz können zum

Beispiel spezifische (epi-)genetische Unterschiede identifiziert werden, die den jeweiligen Diabetestyp charakterisieren. Mit dieser Kenntnis sollen Biomarker etabliert werden, welche beispielsweise der Früherkennung dienen oder Ansatzpunkte für neue Therapien liefern.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenz



Prof. Dr. Dr. Michele Solimena

Molekulare Diabetologie

Paul Langerhans Institut Dresden des Helmholtz-Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden und der Medizinischen Fakultät der TU Dresden (PLID)

Fetscherstraße 74
01307 Dresden

michele.solimena@tu-dresden.de

Literatur

- [1] Jahns R, Neumann M, Geiger et al. Humane Biobanken. *Bayrisches Ärzteblatt* 2011; 66: 355
- [2] Ehehalt F, Sturm D, Rösler M et al. Blood glucose homeostasis in the course of partial pancreatectomy – evidence for surgically reversible diabetes induced by cholestasis. *PLoS One* 2015; 10: e0134140
- [3] Sturm D, Marselli L, Ehehalt F et al. Improved protocol for laser microdissection of human pancreatic islets from surgical specimens. *J Vis Exp* 2013; (71): pii: 50231. doi: 10.3791/50231
- [4] Marciniak A, Cohrs CM, Tsata V et al. Using pancreas tissue slices for in situ studies of islet of Langerhans and acinar cell biology. *Nat Protoc* 2014; 9: 2809–2222



Wenn Sportintervention nicht zum Erfolg führt

Bedeutung der „richtigen“ Intervention

Anja Böhm^{1,2,3}, Cora Weigert^{1,2,3}

- 1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)
- 2 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 3 Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0043-110470

ZUSAMMENFASSUNG

Die Veränderung des Lebensstils mit einer erhöhten körperlichen Aktivität ist eine der wirksamsten Maßnahmen zur Prävention eines Diabetes mellitus. Allerdings profitieren nicht alle Teilnehmer eines Sportprogramms in gleichem Maße von einem bestimmten Training in Bezug auf eine Verbesserung von Blutdruck, Blutfetten, Gewichtsverlauf, Muskelaufbau, Blutzuckerwerten – oder auch der Insulinsensitivität. Die Ergebnisse einer neuen Sportinterventionsstudie zeigen, dass das Ausbleiben einer Verbesserung der Insulinsensitivität nach einem 8-wöchigen Ausdauertraining an muskulären Entzündungs- und Reparaturmechanismen liegen könnte. Jetzt gilt es zu klären, welche Trainingsvarianten bei solchen „Non-Respondern“ einen besseren Präventionserfolg mit sich bringen.

Der Erfolg von Sportprogrammen und allgemein einer gesteigerten körperlichen Aktivität als Maßnahme zur Prävention des Diabetes mellitus ist unbestritten. Momentan geht man davon aus, dass mit einem geeigneten Trainingsprogramm jeder von Sport profitieren kann. Welche Bewegungsform, Dauer und Intensität jedoch für den Einzelnen die effektivste ist, ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschungen.

Nicht jeder profitiert von jedem Trainingsprogramm

Das ist insbesondere deshalb wichtig, weil nicht alle Teilnehmer eines Sportprogramms gleichermaßen davon profitieren: Bei circa 30 % der Trainierenden bleibt die positive Wirkung des gewählten Trainingsprogramms auf den Stoffwechsel aus [1], sie verbessern sich kaum bzw. eine weitere Verschlechterung kann mit dem Training nicht aufgehoben werden. Dieses fehlende Ansprechen findet sich in allen untersuchten Populationen und kann verschiedenste Endpunkte wie Blutdruck, Blutfette, Gewichtsverlauf, Muskelaufbau, Blutzuckerwerte oder auch die Insulinsensitivität betreffen. Allerdings bedeutet eine fehlende Verbesserung in einem Endpunkt nicht, dass eine „Non-Response“ in allen Endpunkten vorliegt [1, 2].

Probanden mit einer fehlenden Verbesserung der Insulinsensitivität genauer zu charakterisieren und die zugrunde liegenden molekularen Pathomechanismen zu untersuchen, war Ziel einer kürzlich durchgeführten Studie der Universitätsklinik Tübingen zusammen mit dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD).



Bild: Fotolia,
Fotograf/Grafiker: TonyRecena

20 untrainierte Probanden einer Hochrisikopopulation für Typ-2-Diabetes nahmen im Rahmen dieser Studie an einem kontrollierten, 8-wöchigen Ausdauertraining teil (bei 80 % der maximalen Sauerstoffkapazität [VO₂max], 3 Trainingseinheiten pro Woche, jeweils 30 Minuten Ergometer und 30 Minuten Laufband pro Einheit). Alle Probanden konnten dabei ihre körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen als individuelle Laktatschwelle, verbessern.

Anhand der Veränderung der Insulinsensitivität wurden 2 Gruppen, „Responder“ versus „Non-Responder“, definiert (jeweils 8 Probanden pro Gruppe). Vor und nach der Trainingsintervention wurden Muskelbiopsien am Oberschenkel entnommen und mittels einer Transkriptomanalyse untersucht. Dabei waren bei den „Respondern“ die zu erwartenden positiven Effekte auf Gene der Glukose- und Fettverbrennung zu sehen, während diese Anpassungen in den Muskeln der „Non-Responder“ signifikant reduziert waren. Dies konnte auch auf Proteinebene verifiziert werden [3].

Hemmung von Genen der Glukose- und Fettverbrennung

Um eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben der positiven Effekte im Muskel der „Non-Responder“ zu finden, wurde die transkriptionelle Antwort in diesen Probanden weiter untersucht. Dabei zeigten sich Hinweise auf die Aktivierung von Genen, die an muskulären Entzündungs- und Reparaturmechanismen beteiligt sind, wie zum Beispiel dem „transforming growth factor beta“ (TGF-β).

Für TGF-β wurde in weiteren Experimenten an humanen Muskelzellen anschließend eine Hemmung wichtiger Gene der Glukose- und Fettverbrennung nachgewiesen [3]:

- PPARGC1A – „peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha“: Das von diesem Gen codierte Protein ist ein transkriptioneller Kofaktor, der Gene des Energiestoffwechsels reguliert.
- PRKAA2 – „protein kinase, AMP-activated, alpha 2“: Das von diesem Gen codierte Protein ist eine katalytische Untereinheit der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK).
- TFAM – „transcription factor A, mitochondrial“: Das von diesem Gen codierte Protein zählt zu den wichtigsten mitochondrialen Transkriptionsfaktoren.
- HADHA – „hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase“: Dieses Gen codiert für die Alpha-Untereinheit eines mitochondrialen, trifunktionellen Proteins, das die letzten 3 Schritte der mitochondrialen Betaoxidation langkettiger Fettsäuren katalysiert.
- CPT1B – „carnitine palmitoyltransferase 1B“: Das von diesem Gen codierte Protein ist ein Schlüsselenzym der mitochondrialen Betaoxidation langkettiger Fettsäuren.

Auch eine kausale Verbindung von TGFβ zur reduzierten Insulinsensitivität (Reduktion der Insulinwirkung) konnte hergestellt werden – dies verweist auf einen muskulären Mechanismus, der zum Ausbleiben einer Verbesserung des Stoffwechsels beitragen kann [3]. Dass die in den Muskeln der Probanden mit einer fehlenden Verbesserung der Insulinsensitivität gefundenen aktivierten Gene mit Muskelregenerationsprozessen assoziiert sind, könnte dafür sprechen, dass diese Probanden von einem anderen Trainingsprogramm mit veränderter Intensität und Dauer profitieren könnten.

Weitere Studien müssen zeigen, welche Trainingsmodalitäten, eventuell mit medikamentöser Unterstützung, die muskuläre und systemische Anpassung in den „Non-Respondern“ positiv beeinflussen können, sodass sich die Stoffwechsellage verbessert und ein Präventionserfolg eintritt.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenz



Dr. Anja Böhm

Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie, Pathobiochemie und Klinische Chemie

Medizinische Klinik IV

Universität Tübingen

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

anja.boehm@med.uni-tuebingen.de



Prof. Dr. rer. nat. Cora Weigert

Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie, Pathobiochemie und Klinische Chemie

Medizinische Klinik IV

Universität Tübingen

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

cora.weigert@med.uni-tuebingen.de

Literatur

- [1] Böhm A, Weigert C, Staiger H, Häring HU. Exercise and diabetes: relevance and causes for response variability. *Endocrine* 2016; 51: 390–401
- [2] Stephens NA, Sparks LM. Resistance to the beneficial effects of exercise in type 2 diabetes: are some individuals programmed to fail? *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 43–52
- [3] Böhm A, Hoffmann C, Irmeler M et al. TGFβ contributes to impaired exercise response by suppression of mitochondrial key regulators in skeletal muscle. *Diabetes* 2016; 65: 2849–286

Die Freder1k-Studie – Typ-1-Diabetesrisiko früh erkennen

Grundlage für eine europäische Primärpräventionsstudie

Angela Hommel und das Freder1k-Studien-Team
DFG-Zentrum für Regenerative Therapien, Technische Universität
Dresden

Bibliografie:
DOI 10.1055/s-0043-110652

ZUSAMMENFASSUNG

Der Typ-1-Diabetes wird durch eine immunvermittelte Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas hervorgerufen und ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenzrate von Typ-1-Diabetes bei Kindern ist steigend. Heute ist eine

frühzeitige Einschätzung des Erkrankungsrisikos ebenso wie eine frühzeitige Diagnose des Typ-1-Diabetes durch genetische und immunologische Tests möglich. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, Komplikationen zu reduzieren und präventive Maßnahmen anzubieten. In der Freder1k-Studie werden Neugeborene daher begleitend zum regulären Neugeborenencreening auf ein möglicherweise erhöhtes genetisches Risiko für Typ-1-Diabetes getestet. Um die Diagnose frühzeitig stellen zu können, werden bei Vorliegen eines erhöhten genetischen Risikos die Kinder bis zum 4. Lebensjahr über eine Inselautoantikörper-Testung im Alter von 6 Monaten, 2 und 4 Jahren nachuntersucht. Dabei ist die Freder1k-Studie ein Modellprojekt, das die Grundlage für eine europäische Primärpräventionsstudie des Typ-1-Diabetes schaffen soll.



Bild: Fotolia, Fotograf/Grafiker: Engel

Der Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenz bei Kindern steigt kontinuierlich an. Jährlich erkranken 2300 Kinder in Deutschland neu [1]. Da sich die Autoimmunerkrankung schleichend entwickelt, fühlen sich auch betroffene Kinder noch lange wohl und wirken vollkommen gesund. Daher bleiben die Vorstadien eines Typ-1-Diabetes meist viele Jahre unerkannt, bis er sich schlagartig mit oftmals lebensbedrohlichen Symptomen äußert. Durch genetische und immunologische Tests kann heute das Erkrankungsrisiko bestimmt und eine frühe Diagnose des Typ-1-Diabetes gestellt werden, noch bevor Krankheitszeichen auftreten.

Primärprävention ist nur ein Ziel der Freder1k-Studie

Mit der Freder1k-Studie „Typ-1-Diabetes-Risiko früh erkennen“ wird Familien die Möglichkeit angeboten, ihr Kind im Rahmen des regulären Neugeborenencreenings auf das Risiko, einen Typ-1-Diabetes zu entwickeln, untersuchen zu lassen. Wird ein solches erhöhtes Risiko erkannt, kann ein Typ-1-Diabetes frühzeitig diagnostiziert werden. Dadurch lassen sich lebensbedrohliche Überzuckerungen und damit verbundene Schäden verhindern.

Erstmals können präventive Strategien zur Verhinderung des Typ-1-Diabetes entwickelt werden. Darüber hinaus sollen Umweltfaktoren identifiziert werden, welche die Entstehung des Typ-1-Diabetes bei Kindern begünstigen. Freder1k ist eine Studie der europäischen Initiative GPPAD, der „Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes“ [2]. In Sachsen wird die Studie durch das Center

DAS FREDER1K-STUDIEN-TEAM**Partner**

Center for Regenerative Therapies, Technische Universität Dresden (E. Bonifacio, P. Delivani, A. Hommel); Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden (R. Berner, S. Heinke, A. Naeke, M. Ruediger); Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg (C. Falk, F. Haupt, C. Winkler, C. Pecher, A.-G. Ziegler); Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig (W. Kiess); Medizinische Psychologie, Medizinische Hochschule Hannover (K. Lange)

**Screeninglabore**

Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Screeninglabor, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden (M. Stopsack); Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Universitätsklinikum Leipzig (U. Ceglarek, J. Thiery)

Freder1k-Kliniken

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden (K. Nitzsche, P. Wimberger); Diakonissen-Krankenhaus, Dresden (A. Werner, A. Zirkel); Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt; Dresden (G. Heubner); Städtisches Klinikum Dresden-Neustadt, Dresden (G. Heubner); Krankenhaus St.-Joseph-Stift, Dresden (A. Gatzweiler, R. Bergert); Oberlausitz-Klinikum GmbH Bautzen (P. Bießlich, U. Winkler, U. Schramm); Oberlausitz-Kliniken gGmbH Bischofswerda (R. Andretzky, U. Dziambor); Elblandkliniken-Meißen (S. Kahleys, K. N. Pargac); HELIOS Klinikum Pirna (D. Stadthaus, K. Haffner); Muldentalklinikum GmbH, Wurzen (K. Groeger); Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Leipzig AÖR (H. Thome, W. Kiess, H. Stepan); Kreiskrankenhaus Freiberg gGmbH (U. Zügge); DRK-Krankenhaus Lichtenstein (A. Popiela, K. Wagner); Kreiskrankenhaus Delitzsch GmbH Eilenburg (C. Fichtner, J. Wünsche); Klinikum Chemnitz gGmbH (L. Kaltofen, A. Hübler); DRK-Krankenhaus Chemnitz-Rabenstein (E. Gusenberg, A. Huster); Kliniken Erlabrunn gGmbH (E. Helwig); HELIOS-Klinikum Weißeritztal-Kliniken Freital (D. Stadthaus, F. Störmer); Lausitzer Seenland-Klinikum Hoyerswerda (P. Jesche); Klinikum Obergöltzsch Rodewisch (W. Hessel); HELIOS-Klinikum Aue (A. Süße, K. Praedicow); HELIOS-Vogtlandklinikum Plauen (S. Pötzsch, G. Teichmann); Klinikum St. Georg gGmbH (M. Borte).

Der amerikanische Helmsley Charitable Trust finanziert die Freder1k-Studie.

for Regenerative Therapies (CRTD) der Technischen Universität (TU) Dresden koordiniert, in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, dem Universitätsklinikum Leipzig sowie teilnehmenden Kliniken in Sachsen durchgeführt und durch die Medizinische Hochschule Hannover und dem Helmholtz-Zentrum München unterstützt.

Ermittlung des Diabetesrisikos beim Neugeborenen-Screening

Nach der Einwilligung durch ein Elternteil wird dem Neugeborenen im Rahmen des regulären Neugeborenen-Screenings am 2.–3. Lebenstag Kapillarblut abgenommen und auf eine separate „Freder1k-Filterpapierkarte“ getropft, die zusammen mit den regulären Neugeborenen-Screeningkarten an die Screeninglabore versandt wird. Aus dieser getrockneten Blutprobe wird die DNA des Neugeborenen extrahiert, daraus werden die Diabetesrisikoallele bestimmt und über diese genetische Analyse ein gegebenenfalls erhöhtes Diabetesrisiko ermittelt.

Zusätzlich wird das Vorliegen von Typ-1-Diabeteserkrankungsfällen in der Familie (gemeint sind erstgradig Verwandte) erfasst. Liegt ein erhöhtes Diabetesrisiko vor, wird den Familien auf freiwilliger Basis die Teilnahme an Untersuchungen im Alter von 6 Monaten, 2 und 4 Jahren angeboten. Im Rahmen dieser Nachuntersuchungen werden bestimmte Inselautoantikörper im Blut getestet, die auf eine frühe Form des Typ-1-Diabetes hinweisen.

Etwa 5 % der Kinder mit Risikogenen und ohne einen erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes entwickeln einen Typ-1-Diabetes [3]. Haben die Kinder neben Risikogenen jedoch auch einem erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes, verdoppelt sich diese Zahl: Etwa 10 % dieser Kinder entwickeln einen Typ-1-Diabetes [4, 5].

Bevölkerungsbasierte Analyse: Durchführbarkeit und Akzeptanz

Mithilfe der Freder1k-Studie soll die Durchführbarkeit und Akzeptanz der Testung von Neugeborenen auf ein erhöhtes

Typ-1-Diabetesrisiko bevölkerungsbasiert analysiert werden. Die Studie wird dabei folgende Merkmale erfassen:

- die Anzahl der Neugeborenen, die pro Monat teilnehmen und getestet werden,
- die Häufigkeit von Neugeborenen mit entsprechenden Risikogenen oder familiärer Belastung,
- den Anteil von Kindern, die das Angebot von Nachuntersuchungen annehmen, sowie
- die Frequenz von Kindern mit frühzeitiger Diabetesdiagnose.

Fazit

Die hier vorgestellte Freder1k-Studie soll die Grundlage für die Etablierung eines europaweiten Screenings zur Frühdiagnose und zur Prävention von Typ-1-Diabetes bieten.

Interessenkonflikt

Angela Hommel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenz



Dr. Angela Hommel

DFG-Zentrum für Regenerative Therapien
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 105
01307 Dresden
angela.hommel@crt-dresden.de

Literatur

- [1] Eehalt S, Dietz K, Willasch AM et al. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 15–20
- [2] Ziegler AG, Danne T, Dunger DB et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes – The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. *Mol Metab* 2016; 5: 255–262
- [3] Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care* 2015; 38: 989–996
- [4] Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037–4043
- [5] Valdes AM, Ehrlich HA, Carlson J et al. Use of class I and class II HLA loci for predicting age at onset of type 1 diabetes in multiple populations. *Diabetologia* 2012; 55: 2394–2401



Neue technologische Möglichkeiten für die Prävention

AnkerSteps – eine intelligente App für mehr Bewegung

Peter E. H. Schwarz^{1,2,3}, Patrick Timpel¹

- 1 Abteilung Prävention und Versorgung des Diabetes, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
- 2 Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz-Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden und der Medizinischen Fakultät der TU Dresden
- 3 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0043-110657

ZUSAMMENFASSUNG

Technologien wie E-Health, Big Data und soziale Netzwerke eröffnen neue Möglichkeiten zur Prävention von Typ-2-Diabetes. Forscher des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden arbeiten an der Entwicklung von Präventionsprodukten, die ein breites Segment in der Bevölkerung erreichen können und einen gesunden Lebensstil unterstützen. Ein Beispiel ist die App „AnkerSteps“. Sie motiviert die Nutzer, sich 10 000 Schritte am Tag zu bewegen. Die Entwicklung solcher intelligenter Apps bringt Experten und Leistungserbringer näher an die Risikoperson als je zuvor.

Soziale Netzwerke, Smartphones aber auch die Verfügbarkeit und Auswertung von „Big Data“, ermöglichen es, Interventionen für einzelne Patienten zu entwickeln, welche deren Bedarf intuitiv adressieren. Dies eröffnet nie dagewesene Chancen für die Behandlung, aber auch insbesondere die Prävention chronischer Erkrankungen. Wissenschaftler des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden arbeiten an der Entwicklung von Präventionsprodukten, die ein breites Segment in der Bevölkerung erreichen können und einen gesunden Lebensstil unterstützen. Mit neuen Anwendungen, wie smarten Apps, lassen sich neue Zielgruppen ansprechen und erreichen.



Bild: Fotolia, Fotograf/Grafiker: Trueffelpix

AnkerSteps – jeden Tag 10 000 Schritte

Vor diesem Hintergrund wurde zum Beispiel die App „AnkerSteps“ entwickelt. Diese intelligente App für mehr Bewegung soll den Nutzer dazu motivieren, jeden Tag 10 000 Schritte, also etwa eine Wegstrecke von 6,5 km, zurückzulegen – das notwendige Maß an Bewegung, um einem Diabetes und anderen chronischen Erkrankungen vorzubeugen. Die App wird mit einem Fitnesstracker bzw. einer Schrittzähler-App verbunden und registriert so das tägliche Maß an Bewegung. Zu finden ist AnkerSteps im App Store und im Play Store sowie unter www.ankersteps.com.

Jeder, der bei AnkerSteps mitmacht, bestimmt selbst einen Geldbetrag als Wetteinsatz. Schafft er die 10 000 Schritte innerhalb von 24 Stunden, behält er seinen Wetteinsatz und bekommt noch einen Gewinn obendrauf. Dieser Gewinn wird aus den Verlusten anderer AnkerSteps-Nutzer gezahlt, die ihr Ziel an diesem Tag nicht erreicht haben [1]. Die Entwickler gehen sogar noch einen Schritt weiter: AnkerSteps-Nutzer, die sich sozial engagieren wollen, können ihren Gewinn für einen guten Zweck spenden, wie zum Beispiel die Finanzierung von Spielplätzen oder sogenannten „Outdoor Gyms“.

Das „Präventionsdilemma“ geschickt umschiffen

Für viele Menschen mit chronischen Erkrankungsrisiken, aber auch für die „noch“ Gesunden ist Prävention ein Produkt, was nicht den eigenen intuitiven Bedarf deckt. Aus diesem Grund bleibt Prävention letztendlich für einen



► **Abb. 1** AnkerSteps – Motivation zur Bewegung. Die App soll insbesondere auch Menschen ansprechen, die von konventionellen Präventionskampagnen nicht erreicht werden.

Großteil unserer Bevölkerung unattraktiv [2]. Die Menschen dagegen, die vielfach schon einen gesunden und aktiven Lebensstil pflegen oder ohnehin bessere Gesundheitschancen aufweisen, sind an Präventionsprodukten interessiert, weil diese deren Bedarf adressieren. Diese 2 Gegenpole spiegeln das sogenannte Präventionsdilemma wider.

Die entwickelte App jedoch hat durch ihren spielerischen und intuitiven Ansatz sowie durch die Verbindung der Aussicht auf Gewinn mit der Angst Geld zu verlieren eine enorme Strahlkraft – auch für jene, die sonst von konventionellen Präventionskampagnen unerreicht bleiben. Dazu nutzt die App ein einfaches, effektives Motivationsmodell, das spielerisch veranlagte Personen mit ein bisschen Bewegungsinteresse motiviert, 10 000 Schritte am Tag zu laufen.

Zusätzlich bietet die App Features, um die Nutzer gezielt zu informieren und basierend auf ihrer eigenen Performance anzuregen, ihr Ziel zu erreichen. Über ein Beraterportal haben Diabetesberater oder Ärzte die Möglichkeit, ihre Patienten gezielt in einem geschlossenen Raum mit der App zu führen. Darüber hinaus ermöglicht ein Trainingsprogramm den Nutzern, denen das Anfangsziel von 10 000 Schritten zu viel ist, mit dem gleichen Modell auf ihrem gewohnten Level an Alltagsaktivitäten zu starten. Diese Nutzer werden anschließend über 16 Wochen mit einem täglich diskret steigenden Schritteziel an die 10 000 Schritte herangeführt. Dazu verknüpft AnkerSteps 6 Motivationsstrategien, wobei hier die Verlustversion – also der drohende Verlust des eigenen Wetteinsatzes – wohl die stärkste ist [3, 4].

Prävention muss gelebt werden!

Sowohl im Rahmen der Diabetesprävention als auch im Rahmen der Versorgung chronischer Erkrankungen wie einem Typ-2-Diabetes mellitus, lassen wir uns noch immer

zu stark von dem medizinischen, therapeutischen und versorgungsbezogenen Bedarf des Patienten treiben. Dieses Vorgehen erfasst jedoch nur einen Teil des Bedarfs. Die individuelle Situation des Patienten, insbesondere soziale, psychologische, literacy- und motivationsbezogene Aspekte, wird meist außer Acht gelassen.

Daher sind moderne Präventionsangebote zunehmend gefordert, nicht nur den rationalen Versorgungsbedarf zu decken, sondern darüber hinaus die Frage zu adressieren, was der Patient erfassen kann und bis zu welchem Grad er im Stande ist zu verstehen und die empfohlenen Angebote nachhaltig umzusetzen. Hierbei rückt vermehrt die Gesundheitskompetenz der Patienten in den Fokus [5, 6]. Zu diesem Umdenkprozess gehört auch, andere Zugangswege zur Zielgruppe zu nutzen und das Umfeld, in dem wir leben, uns bewegen und ernähren so zu verändern, dass Prävention und ein gesunder Lebensstil die bevorzugte Wahl wird [7, 8].

Dies impliziert, die Präferenzen und Prioritäten des Einzelnen zu (er-)kennen und diese in ein individuelles und dynamisches Therapiekonzept einzubauen. Moderne digitale Gesundheitsprodukte zeigen uns, wie wir mit simplen Tools intuitiv auf die Wünsche unserer Patienten reagieren können. Was noch fehlt sind Studiendesigns, um den erhofften Nutzen zu überprüfen. Außerdem wäre es durch verbindliche Standards für die Entwicklung von Apps sowie einheitliche Bewertungsmaßstäbe anhand von Indikatoren zur Bewertung von Gesundheits-Apps möglich, den Patienten qualitativ hochwertige Gesundheitsprodukte zu empfehlen.

Neue Chancen über intelligente Apps

Die Entwicklung intelligenter Apps bringt Experten und Leistungserbringer näher an die Risikoperson als je zuvor.

Ein Umdenken ist dennoch erforderlich. Ziel muss es sein, „Produkte“ zu entwickeln, die intuitiv den Bedarf eines Nutzers treffen. Wenn diese „Produkte“ dann eingesetzt werden und den Nutzer dazu bewegen, einen gesünderen Lebensstil zu pflegen, kann die nachhaltige Prävention chronischer Erkrankungen gelingen.

Dieses Feld ist neu und bietet eine Vielzahl bisher nicht da gewesener Chancen und Möglichkeiten, um Risikopersonen und Patienten zu erreichen und gezielt zu unterstützen. Die Beschäftigung mit diesem Thema und die Entwicklung von digitalen Strategien ist ein großes Abenteuer, das vielfältige Chancen eröffnet und unbedingt wert ist, exploriert zu werden.

Die App „AnkerSteps“ ist nur ein Beispiel, welches Potenzial in der Zusammenarbeit von Präventionsforschung, Medizin, Psychologie und Produktdesign steckt. Neben der Entwicklung derartiger Public-Health-Maßnahmen zur Prävention des Diabetes werden derzeit 4 weitere Strategien entwickelt und intensiv diskutiert, die – wenn sie auf nationaler Ebene umgesetzt werden – zum einen den Gesundheitszustand in der Bevölkerung verbessern, zum anderen aber auch eine nachhaltige Prävention chronischer Erkrankungen ermöglichen.

Zwar haben diese 4 Strategien im Gesundheitsausschuss auf wissenschaftlicher Ebene und in verschiedenen politischen und medizinischen Arbeitsgruppen einen sehr positiven Nachhall gefunden [7]. Die Umsetzung dieser Maßnahmen bedarf aber noch viel Energie, Durchhaltevermögen und das Überwinden von Widerständen [9].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenz



Prof. Dr. Peter E. H. Schwarz

Abteilung Prävention und Versorgung
des Diabetes
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
peter.schwarz@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- [1] Schwarz PEH. Development of business concepts to encourage clients to walk 10,000 steps a day. In: International Business. Leipzig/Barcelona 2015; ada business school barcelona and Leipzig Graduate School of Management, S. 57
- [2] Behrens M, Borchert P, Kress S. Früh übt sich oder Bewegung lohnt sich in jedem Alter. diabetesDE – Deutsche Diabetes Hilfe (Hrsg.). Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016 – Die Bestandsaufnahme (Vol. 1). Mainz: Kirchheim, 2016: S. 240–249
- [3] Kahneman D, Tversky A. Prospect theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica* 1979; 47: 263–291
- [4] Attema AE, Brouwer WBF, l'Haridon O. Prospect theory in the health domain: A quantitative assessment. *J Health Econ* 2013; 32: 1057–1065
- [5] Blüher S, Markert J, Herget S et al. Who Should We Target for Diabetes Prevention and Diabetes Risk Reduction? *Curr Diab Rep* 2012; 12: 147–156
- [6] National Center for Health Statistics. Healthy People 2010 Final Review. Hyattsville National Center for Health Statistics, 2012
- [7] Schwarz PE, Riemenschneider H. Slowing down the progression of type 2 diabetes: we need fair, innovative, and disruptive action on environmental and policy levels! *Diabetes Care* 2016; 39: S121–S126
- [8] Schwarz PEH, Timpel P, Landgraf R. Prävention des Typ2-Diabetes – Herausforderung und Vision. In: diabetesDE – Deutsche Diabetes Hilfe (Hrsg.). Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017 – Die Bestandsaufnahme. Mainz: Kirchheim, 2016: S. 22–33
- [9] Timpel P, Schwarz PEH. Diabetesprävention im hausärztlichen Bereich: Machbar, aber ausgebremst. *Dtsch Arztebl Perspektiven in der Diabetologie* 2016; 113: 30–32





Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) bündelt Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung und verzahnt Grundlagenforschung, Epidemiologie und klinische Anwendung. Ziel des DZD ist es, über einen neuartigen, integrativen Forschungsansatz einen wesentlichen Beitrag zur erfolgreichen, maßgeschneiderten Prävention, Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus zu leisten. Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) wurde 2009 auf Initiative des Bundes und des Ministeriums für Forschung und Bildung (BMBF) gegründet. Die Finanzierung erfolgt zu 90% über den Bund und zu 10% über die Länder. An den Partnerstandorten arbeiten mehr als 300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.

Partner im DZD sind das Deutsche Diabetes-Zentrum in Düsseldorf, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke, das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, das Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und das Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrum München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden.

Zur Komplettierung und Stärkung der wissenschaftlichen Kompetenz integrierte das DZD einzelne Diabeteswissenschaftler und -forschungsgruppen an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, München und Schleswig-Holstein als Assoziierte Partner. Weiterhin sind Wissenschaftler des ehemaligen Kompetenznetzes Diabetes mellitus Projektpartner im DZD.

www.dzd-ev.de



DZD
Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung

Gefördert von



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Bayerisches Staatsministerium für
Bildung und Kultur, Wissenschaft und Kunst



Ministerium für Innovation,
Wissenschaft und Forschung
des Landes Nordrhein-Westfalen



STAATSMINISTERIUM
FÜR WISSENSCHAFT
UND KUNST



Freistaat
SACHSEN

Impressum

Herstellung/Layout: Andreas Weise; Redaktion: Stephanie Schikora; Verlag: Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Für die Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort angegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf dem Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.