

Metadata of the article that will be visualized online

Article Title	Wechselwirkung zwischen eingeschränkter Insulinsekretionskapazität und Insulinresistenz	
Journal Name	Die Diabetologie	
CopyrightHolder	The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature (This will be the copyright line in the final PDF)	
Author	Family name:	Würfel
	Particle:	
	GivenName:	Marleen
	Suffix:	
	Organization:	Universitätsklinikum Leipzig
	Division:	Medizinische Klinik III – Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie
	Address:	Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland
Author	Family name:	Tönjes
	Particle:	
	GivenName:	Anke
	Suffix:	
	Organization:	Universitätsklinikum Leipzig
	Division:	Medizinische Klinik III – Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie
	Address:	Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland
Corresponding Author	Family name:	Stumvoll
	Particle:	
	GivenName:	Michael
	Suffix:	
	Organization:	Universitätsklinikum Leipzig
	Division:	Medizinische Klinik III – Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie
	Address:	Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland
	Organization:	HI-MAG (Helmholtz München)
	Division:	Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung
	Address:	85764 Neuherberg, Deutschland
	Email:	Michael.Stumvoll@medizin.uni-leipzig.de
Schedule	Angenommen:	8. Januar 2024
	Online publiziert:	.
Zusammenfassung	<p>Insulin stellt das effektivste Hormon zur Regulation des Blutzuckerspiegels und damit zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase dar. Der Blutzucker wird physiologischerweise durch ein komplexes Zusammenspiel aus Insulinsekretion und -wirkung in engen Grenzen gehalten. Allerdings können genetische, intrauterine, medikamentöse oder umweltbedingte Einflussfaktoren sowohl die β-Zell-Funktion als auch die Insulinsensitivität in peripheren Organen so verändern, dass physiologische gegenregulatorische Mechanismen eine verringerte Insulinsekretion oder -wirkung nicht mehr kompensieren können. In der Folge kommt es zu einer veränderten Glukosetoleranz mit der Gefahr des Übergangs in einen manifesten Diabetes mellitus. Dessen Diagnose wird dann bei erhöhten Blutzuckerwerten nüchtern oder nach Glukosebelastung gestellt. Der Begriff Typ-2-Diabetes umfasst eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder. Diese Heterogenität beruht sowohl auf der Komplexität zugrunde liegender pathophysiologischer Mechanismen als auch auf der Variabilität ausgeprägter Phänotypen. Eine Unterteilung des Diabetes mellitus Typ 2 in klinisch relevante Cluster ist für die Entwicklung personalisierter Therapieregime und die Reduktion metabolischer Folgeschäden von Bedeutung. Aktuelle Therapiestrategien des Diabetes mellitus Typ 2 zielen sowohl auf eine Verbesserung der β-Zell-Funktion als auch eine Steigerung der Insulinsensitivität ab.</p>	

Abstract	<p>Insulin is the most effective hormone for regulating blood glucose levels and thus maintaining glucose homeostasis. Physiologically, blood glucose is kept within narrow limits by a complex interplay of insulin secretion and action. However, genetic, intrauterine, drug or environmental factors can alter both beta-cell function and insulin sensitivity in peripheral organs in a way that physiological counter-regulatory mechanisms can no longer compensate for either reduced insulin secretion or action. As a result, glucose tolerance is altered, with a risk of progression to overt diabetes mellitus. The diagnosis of diabetes mellitus is made when blood glucose levels are elevated in the fasting state or after glucose loading. The term "type 2 diabetes mellitus" encompasses a group of heterogeneous clinical pictures. This heterogeneity is based both on the complexity of underlying pathophysiological mechanisms, but also on the variability of distinct phenotypes. Classification of type 2 diabetes mellitus into clinically relevant clusters is important to develop personalized therapy regimens and to reduce metabolic complications. Current therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus aim at both improving beta-cell function and increasing insulin sensitivity.</p>
Keywords separated by '-'	<p>Insulinwirkung - Insulinsensitivität - Beeinträchtigte Glukosetoleranz - Diabetes mellitus Typ 2 - Beta-Zell-Dysfunktion</p>
Keywords separated by '-'	<p>Insulin secretion - Insulin sensitivity - Impaired glucose tolerance - Diabetes mellitus, type 2 - Beta-cell dysfunction</p>
Notes	<p>QR-Code scannen & Beitrag online lesen</p>

Wechselwirkung zwischen eingeschränkter Insulinsekretionskapazität und Insulinresistenz

Marleen Würfel¹ · Anke Tönjes¹ · Michael Stumvoll^{1,2}

¹ Medizinische Klinik III – Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

² Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung, HI-MAG (Helmholtz München), Neuherberg, Deutschland

Zusammenfassung

Insulin stellt das effektivste Hormon zur Regulation des Blutzuckerspiegels und damit zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase dar. Der Blutzucker wird physiologischerweise durch ein komplexes Zusammenspiel aus Insulinsekretion und -wirkung in engen Grenzen gehalten. Allerdings können genetische, intrauterine, medikamentöse oder umweltbedingte Einflussfaktoren sowohl die β -Zell-Funktion als auch die Insulinsensitivität in peripheren Organen so verändern, dass physiologische gegenregulatorische Mechanismen eine verringerte Insulinsekretion oder -wirkung nicht mehr kompensieren können. In der Folge kommt es zu einer veränderten Glukosetoleranz mit der Gefahr des Übergangs in einen manifesten Diabetes mellitus. Dessen Diagnose wird dann bei erhöhten Blutzuckerwerten nüchtern oder nach Glukosebelastung gestellt. Der Begriff Typ-2-Diabetes umfasst eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder. Diese Heterogenität beruht sowohl auf der Komplexität zugrunde liegender pathophysiologischer Mechanismen als auch auf der Variabilität ausgeprägter Phänotypen. Eine Unterteilung des Diabetes mellitus Typ 2 in klinisch relevante Cluster ist für die Entwicklung personalisierter Therapieregime und die Reduktion metabolischer Folgeschäden von Bedeutung. Aktuelle Therapiestrategien des Diabetes mellitus Typ 2 zielen sowohl auf eine Verbesserung der β -Zell-Funktion als auch eine Steigerung der Insulinsensitivität ab.

Schlüsselwörter

Insulinwirkung · Insulinsensitivität · Beeinträchtigte Glukosetoleranz · Diabetes mellitus Typ 2 · Beta-Zell-Dysfunktion

In diesem Beitrag

- Von der physiologischen Glukosehomöostase zur gestörten Glukosetoleranz
- Relevante Organe zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase
- Ursachen einer eingeschränkten β -Zell-Funktion
- Globale Variabilität in der Glukoseregulation und Glukosetoleranzstörung
- Einteilung des Typ-2-Diabetes in klinisch relevante Cluster

Die physiologische Glukosehomöostase wird durch komplexe Prozesse der Insulinsekretion und -wirkung kontinuierlich aufrechterhalten, wobei multiple intrinsische oder extrinsische Faktoren sowohl die Sekretionskapazität der β -Zellen als auch die Insulinsensitivität in peripheren Organen oder Geweben beeinflussen. Können gegenregulatorische Mechanismen eine Veränderung der β -Zell-Sekretionsfähigkeit oder der Insulinsensitivität nicht mehr kompensieren, drohen erhöhte Blutzuckerwerte bis hin zur Entwicklung

einer gestörten Glukosetoleranz und Manifestation eines Diabetes mellitus. Um optimale therapeutische Strategien in dessen Behandlung entwickeln zu können, ist es von essenzieller Bedeutung, die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen zu untersuchen, welche die Entwicklung einer Disbalance zwischen Insulinsekretion und -wirkung begünstigen und damit den Progress zum manifesten Diabetes mellitus Typ 2 fördern können.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

A

B

C

Von der physiologischen Glukosehomöostase zur gestörten Glukosetoleranz

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird bei erhöhten Blutzuckerwerten nüchtern oder nach Glukosebelastung gestellt. Insulin ist unter einer Vielzahl von Botenstoffen, die in die Glukosehomöostase eingreifen, das effektivste Hormon zur Regulation des Blutzuckerspiegels. Um den physiologischen Zustand der Normoglykämie zu erreichen, bedarf es eines umfassenden Zusammenspiels zwischen Insulinwirkung und -sekretion [11]. Bei gesunden Personen mit normaler Glukosetoleranz kann die β -Zelle adäquat auf einen erhöhten Insulinbedarf reagieren, d. h. die Beziehung zwischen β -Zell-Funktion und Insulinsensitivität bleibt im physiologischen Zustand konstant. Somit bewegen sich Menschen mit gesundem Stoffwechsel im Zustand der normalen Glukosetoleranz auf der in **Abb. 1** dargestellten hyperbolischen Beziehung zwischen β -Zell-Funktion und Insulinsensitivität. Abweichungen von der

Hyperbel treten immer dann auf, wenn die β -Zelle eine Reduktion der Insulinsensitivität nicht mehr kompensieren kann oder bei erhaltener Insulinempfindlichkeit geschädigt ist. Im Rahmen einer ausgeprägten Insulinresistenz (z. B. bei viszeraler Adipositas) können die Blutzuckerwerte durchaus normal sein, solange die β -Zelle nicht funktionell eingeschränkt ist und mit einer angemessen gesteigerten Insulinsekretion reagieren kann. Andererseits kann sich bei ausgezeichneter Insulinempfindlichkeit, aber geschädigter β -Zelle (z. B. LADA) ein Diabetes mellitus manifestieren. Übersteigt also der Insulinbedarf, z. B. bei einer ausgeprägten peripheren Insulinresistenz, die Sekretionsmöglichkeit der β -Zelle oder liegt eine primäre Funktionseinschränkung derselben vor, kommt es zum Blutzuckeranstieg mit eingeschränkter Glukosetoleranz und damit zu einer Abweichung von der Hyperbel nach unten. Bei zunehmender Verschlechterung der Insulinempfindlichkeit und gleichzeitig fortschreitender β -Zell-Dysfunktion ist keine Kompensation des erhöhten Insulinbedarfs durch die β -Zellen möglich, und es resultiert ein manifester Diabetes mellitus. Dabei spielen vielfältige molekulare und zelluläre Pathomechanismen eine Rolle (**Tab. 1**).

Ziel therapeutischer Maßnahmen ist es, den Weg auf die hyperbolische Kurve (**Abb. 1**) zurück zu ermöglichen. Dies kann einerseits durch Steigerung der Insulinsensitivität (z. B. körperliche Bewegung, gesunde Ernährung), andererseits durch Stärkung der β -Zell Funktion (z. B. Inkretine) erzielt werden.

Relevante Organe zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase

Neben dem Pankreas sind die Leber und die Muskulatur die wichtigsten Organe für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase. Während die Muskulatur den Hauptteil der Glukose aufnimmt und selbst metabolisiert, trägt die Leber zusätzlich durch die Fähigkeit der variablen endogenen Glukoseproduktion wesentlich zur Regulation der Nüchternblutzuckerwerte sowie der postprandialen Normoglykämie bei [2]. Die „twin cycle theory“ stellte den ersten Versuch dar, einen Zusammenhang

zwischen β -Zell-Dysfunktion und hepatischer Insulinresistenz infolge langjährig bestehender Fettakkumulation herzustellen [12]. Die Theorie besagt, dass langjähriger Kalorienexzess zur Akkumulation von Fett in der Leber führt und dort die Freisetzung von VLDL-Triglyzeriden fördert. Das wiederum induziert eine ektope Fettspeicherung, u. a. im Pankreas. Dort führt die Fettakkumulation zu einer veränderten β -Zell-Funktion, in Summe also einer gestörten Regulation des Blutzuckerspiegels mit Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2. Dabei gibt es hinsichtlich der Suszeptibilität gegenüber einer ektope Fettspeicherung interindividuelle Unterschiede.

Ursachen einer eingeschränkten β -Zell-Funktion

Insgesamt können verschiedene Ursachen zu einer Einschränkung der Möglichkeit zur Insulinproduktion in der β -Zelle führen. Als seltene Ursache wäre hier z. B. ein monogener autosomal-dominant vererbter MODY zu nennen [14]. Es gibt aber auch häufige Genvarianten, die die Kapazität zur Insulinsekretion im polygenen Kontext schwächen. Solche Varianten wurden in großen genomweiten Assoziationsstudien identifiziert, wobei jede Variante allein einen sehr kleinen klinischen Einfluss auf die β -Zell Masse oder -funktion hat, bei gleichzeitigem Auftreten von 10 oder 20 solcher Risikoallele aber durchaus auch individuell messbar wird [5].

» Intrauterine Faktoren können die spätere metabolische Gesundheit des Kindes beeinflussen

Aber nicht nur klassische Genetik, sondern auch intrauterine Faktoren können entscheidend für die spätere metabolische Gesundheit des Kindes sein. Beispielsweise wurde gezeigt, dass Neugeborene von Müttern mit Diabetes mellitus nicht nur ein höheres Geburtsgewicht, sondern auch ein 10fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes im jungen Erwachsenenalter haben [7]. Pathophysiologische Mechanismen, welche den Zusammenhang zwischen der intrauterinen Exposition gegenüber mütterlichem Diabetes und dem Typ-2-Diabetes-Risiko für

Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
FOXO1	„Forkhead box protein O1“
GAD	Glutamatdekarboxylase
GADA	Glutamatdekarboxylaseantikörper
GLP-1	„Glucagon-like peptide 1“
GLUT	Glukosetransporter
HbA _{1c}	Glykohämoglobin A _{1c}
IGT	Eingeschränkte Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“)
LADA	„Late/latent onset autoimmune diabetes in adults“
LPS	Lipopolysaccharid
MARD	„Mild age-related diabetes“
MOD	„Mild obesity-related diabetes“
MODY	„Maturity onset diabetes of the young“
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung („non-alcoholic fatty liver disease“)
NF- κ B	„Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“
POP	Persistierende organische Schadstoffe
SAID	„Severe autoimmune diabetes“
SGLT-2	Natrium-Glukose-Kotransporter 2 („sodium dependent glucose co-transporter 2“)
SIDD	„Insulin-deficient diabetes“
SIRD	„Severe insulin-resistant diabetes“
TCDD	2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin
VLDL	„Very low density lipoprotein“
ZnT8	Zinktransporter 8

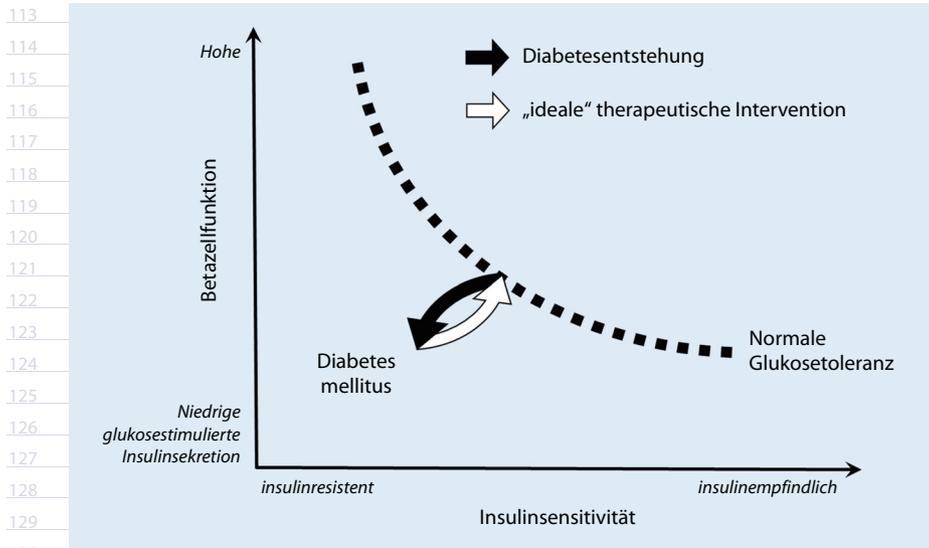


Abb. 1 ▲ Hyperbolische Beziehung zwischen β -Zell-Funktion und Insulinsensitivität, weitere Erläuterungen s. Text

die Kinder erklären, umfassen nach experimentellen Tierstudien den Einfluss von mütterlichem Diabetes auf die Entwicklung der pankreatischen β -Zell-Funktion sowie epigenetische Modifikationen spezifischer Gene, z. B. durch Methylierung bestimmter Genabschnitte [7].

Am längsten kennt man den Schädigungsmechanismus der β -Zelle durch hohe Glukosewerte an sich, die sog. Glukosetoxizität. Danach beeinträchtigt eine chronisch erhöhte Glukosekonzentration nicht nur funktionelle Glukosedetektionsvorgänge ungünstig (höherer Blutzuckeranstieg für gleiche Insulinausschüttung notwendig), sondern schädigt über zytotoxische Wege (intrazellulärer Stress, Inflammation, Autophagie und Apoptose) die β -Zellen nachhaltig. Diese Mechanismen sind teilweise reversibel, was besonders gut an der Honeymoonphase nach Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes ersichtlich ist, sich aber auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, die nach ausgeprägten hyperglykämischen Episoden mit hohem Bedarf an exogenem Insulin auch wieder ohne Insulin auskommen, beobachten lässt [3].

Auch omniprärente Umweltgifte in der Nahrungskette wie Dioxin, polychlorierte Biphenyle und Pestizide können über verschiedene Mechanismen eine Rolle bei der Diabetesentstehung spielen. Zu den meistuntersuchten persistierenden organischen Schadstoffen gehört c2,3,7,8-Tetrachloro-

dibenzo-p-Dioxin. Diesbezüglich wird v. a. eine verringerte Glukoseaufnahme in das Fettgewebe, die Leber und das Pankreas durch eine reduzierte Insulinproduktion und -sekretion aus den pankreatischen β -Zellen diskutiert [4].

Zudem kann eine Vielzahl von Medikamenten über unterschiedliche Angriffspunkte einen Diabetes verursachen. Glukokortikoide führen sowohl zu einer gesteigerten Glukoneogenese in der Leber und verminderten Glukoseaufnahme in Adipozyten und Muskulatur als auch zu einer gesteigerten Lipolyse in Adipozyten, einer supprimierten Insulinsekretion sowie der Entstehung von Insulinresistenz und Inflammation [9]. Die heutzutage vielfältig für zahlreiche onkologische Krankheitsbilder eingesetzten Checkpointinhibitoren können einen durch eine schwere Insulindefizienz gekennzeichneten Diabetes auslösen [10]. Dieser immunologisch vermittelte Diabetes verläuft ähnlich wie ein Typ-1-Diabetes [16].

Ein primärer β -Zell-Verlust tritt auch beim LADA auf [13]. Insgesamt weist dieser Ähnlichkeiten mit der Spätmanifestation eines Typ-1-Diabetes auf, jedoch verläuft hier die pankreatische β -Zell-Destruktion langsamer, später und oft nicht vollständig. Seine komplexe Pathogenese umfasst die Interaktion des angeborenen, erworbenen und auch des darmassoziierten Immunsystems, was den Einsatz gezielter Immunthe-

rapien in den Fokus klinischer Forschung rückt.

Globale Variabilität in der Glukoseregulation und Glukosetoleranzstörung

Es gibt global gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Besonderheit und Häufigkeit nichtautoimmuner Diabetesformen. Vor allem in einigen tropischen Regionen existiert eine Form der chronischen Pankreasinsuffizienz, welche als tropische chronische Pankreatitis bezeichnet wird [15]. Ätiologisch wird u. a. die sog. Cassava-Hypothese diskutiert. Dieser zufolge enthält das weit verbreitete Getreide Cassava zyanogene Bestandteile, welche unter normalen Ernährungsbedingungen durch den menschlichen Körper entgiftet werden, allerdings nicht unter einer Proteinmangelernährung. Eine Akkumulation der Zyanogene resultiert in einem Schaden des exokrinen und später endokrinen Pankreasgewebes, und im Ultraschall sieht man typische Mikrokalzifizierungen.

Als ein anderes Beispiel für die globale Variabilität der Blutzuckerregulationsstörungen sei eine besondere und ausschließlich bei der Inuitbevölkerung Grönlands gefundene Variante geschildert. Inuit ernährten sich über Jahrtausende praktisch kohlenhydratfrei ausschließlich von eiweiß- und fettreichen Meerestieren. Eine dortige breit angelegte Genetikstudie führte zur Entdeckung eines bisher und andernorts nicht bekannten Risikogens *TBC1D4* („TBC1 domain family member 4“), das die Glukoseaufnahme in den Muskel reguliert und in welchem die Inuit deutlich häufiger funktionseinschränkende Varianten tragen. Offenbar schützte die Variante bei traditioneller Ernährung durch Verminderung der Glukoseaufnahme in den Muskel vor einer Unterzuckerung des Gehirns und stellte bei ernährungsweisebedingt eher knappem Blutzuckergehalt einen Selektionsvorteil dar. Mit der Ankunft der typischen mitteleuropäischen/nordamerikanischen kohlenhydratreichen Ernährung führt die Variante vor dem Grundrauschen variabler β -Zell-Reserven jedoch gehäuft zu Diabetes mellitus [6].

Tab. 1 Multimodale Faktoren, welche zur β -Zell-Dysfunktion und Verringerung der Insulinsensitivität führen können		
Einflussfaktor	Mechanismus	
β-Zell-Dysfunktion		
Fetteiche Ernährung	„Twin cycle theory“: Akkumulation von Fett in der Leber gesteigerte Freisetzung von VLDL-Triglyzeriden ektope Fettspeicherung, u. a. im Pankreas veränderte β -Zell-Funktion Gesättigte Fettsäuren verursachen intrazelluläre Schäden in β -Zellen reduzierte Fähigkeit einer schnellen Reaktion auf steigende Glukosespiegel	
HPA-Achse	Glukokortikoide verändern β -Zell-Glukosemetabolismus durch reduzierte Expression des GLUT2 und der Glukokinase verringerte Glukoseaufnahme und Phosphorylierung der β -Zellen Glukokortikoide inhibierten β -Zell-vermittelte Insulinsekretion und induzieren relative Hypoinsulinämie	
Glukosetoxizität	Infolge dauerhaft erhöhter Blutglukose Verlust des akuten Stimulus der β -Zelle Hyperglykämie induziert Stress im endoplasmatischen Retikulum, oxidativen Stress, mitochondriale Dysfunktion, Inflammation, gestörte Autophagie in β -Zelle β -Zell-Dysfunktion und Apoptose	
Genetik	Überexpression von <i>REST</i> in sich entwickelnden β -Zellen erniedrigte β -Zell-Masse mit Entwicklung von Diabetes mellitus in Mäusen Missense-Variante im <i>SLC30A8</i> -Gen, kodierend für ZnT8 niedrigeres Risiko für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes (vermutlich durch bessere Insulinantwort und -sekretion nach Glukoseaufnahme)	
- MODY	Monogene Diabetesformen Junges Manifestationsalter (meist < 25 Jahre) Autosomal-dominanter Erbgang Erhalt der endogenen Insulinsekretion Kein Antikörperrnachweis Genetische Varianten mit erheblichem Einfluss auf Krankheitsverlauf und individuelles Therapieansprechen	
- LADA	Nachweis diabetesassoziierter Antikörper Spätmanifestation (> 30 Jahre) Ausbleibender Insulinbedarf 6 Monate nach Diagnosestellung β -Zell-Verlust, Eigenschaften des Typ-1- und Typ-2-Diabetes Genetische Ähnlichkeiten mit der Spätmanifestation eines Typ-1-Diabetes Individualisiertes Therapieregime Insulintherapie oder Kombination aus Insulin und anderen Medikamenten mit Einfluss auf den Glukosehaushalt Hauptziel der Therapie: Vermeidung metabolischer Folgeerkrankungen, Erhalt einer Insulinrestsekretion	
Fetale Entwicklung	Exposition gegenüber mütterlichem Diabetes als stärkstem Risikofaktor für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes im Jugendalter Reduzierte glukosestimulierte Insulinsekretion, verringertes β -Zell-Glukosemetabolismus nach Exposition gegenüber mütterlichem Diabetes mellitus	
Cassava-Diabetes	Cassava als Kohlenhydrat mit zyanogenen Bestandteilen Während Proteinmangelernährung Akkumulation der Zyanogene Entstehung einer tropischen chronischen Pankreatitis mit Manifestation eines fibrokalkulösen pankreatischen Diabetes Einfluss verschiedener Genvarianten möglich Insulindefizienz mit großen Schwankungen im Blutzuckerprofil Unvorhersehbare Hypoglykämien Keine Ketoseneigung	
Endokrine Disruptoren	17 β -Östradiol (E2)	Östrogenvermittelter akuter und chronischer Einfluss auf die β -Zelle; Hyperaktivierung von β -Zellen mit potenzieller Induktion peripherer Insulinresistenz und Glukoseintoleranz
	Xenoöstrogene (beispielsweise Bisphenol A, Nonylphenol und Diethylstilbestrol)	Veränderung der β -Zell-Funktion
	Organophosphate	Akkumulation von Azetylcholin im synaptischen Spalt mit konsekutiver Dauererregung der muskarinischen und nikotinischen Azetylcholinrezeptoren, möglicherweise direkter Effekt von Azetylcholin auf die Insulinsekretion
	c2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD)	Verringerte Glukoseaufnahme in das Fettgewebe, Leber und Pankreas durch reduzierte Insulinproduktion und -sekretion der β -Zellen
	Metalle (Kadmium, Quecksilber und Arsen)	Einfluss auf die β -Zell-Funktion durch Veränderungen der Insulintranskription und -sekretion
ICI-induzierter Diabetes	C-Peptid niedrig bis kaum messbar, HbA _{1c} -Wert oft nur mäßig erhöht Immunologisch bedingte β -Zell-Destruktion Einfluss genetischer Faktoren Häufig erhöhte Amylase- und Lipasewerte Bei ca. 50 % Autoantikörper nachweisbar Langfristige Therapie umfasst Insulinapplikation	

Tab. 1 (Fortsetzung)	
Einflussfaktor	Mechanismus
Verringerung der Insulinsensitivität	
<i>Fettreiche Ernährung</i>	Fettgewebhyperplasie und -hypertrophie Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Adipokine mit Einfluss auf Insulinsensitivität Chronische Aktivierung von NF-κB in der Leber Entwicklung eines subakuten Inflammationsgeschehens Entwicklung von Hyperglykämie mit konsekutiver Insulinresistenz Veränderte FOXO1-Regulation in der Leber erhöhter hepatischer Glukoseoutput
<i>HPA-Achse</i>	Hydrokortison supprimiert Insulinsekretion Hydrokortison induziert Glykogenolyse und Expression von Schlüsselenzymen der Glukoneogenese erhöhte endogene Glukoseproduktion Übermäßige Hydrokortisonausschüttung, z. B. in Stresssituationen, vermindert Insulinsensitivität der Zielzellen Hyperkortisolismus induziert Insulinresistenz durch Veränderung der Insulinrezeptorsignalisierung Chronische Glukokortikoidexposition reduziert insulinotrope Effekte von GLP-1 Chronische Glukokortikoidexposition führt zu Atrophie der Skelettmuskulatur sowie reduzierter Glykogensynthese
<i>Glukosetoxizität</i>	Hohe Glukoselevel induzieren Insulinresistenz in insulinabhängigen Geweben Veränderung des Insulinsignals
<i>Übergewicht und Adipositas</i>	Verringerte Kapazität zur Triglyzeridspeicherung ektope Fettspeicherung in Leber und Muskel (sog. Lipidtoxizität) Fettakkumulation in Adipozyten bewirkt Insulinresistenz im Fettgewebe ausbleibende Suppression der Lipolyse Freisetzung von freien Fettsäuren und Glycerol Förderung von Insulinresistenz in Leber und Muskel Chronisches Inflammationsgeschehen mit Makrophagenaktivierung und -infiltration Sekretion proinflammatorischer Adipokine, Zytokine, Chemokine
<i>Mikrobiom</i>	Veränderungen in der intestinalen Barriere durch fettreiche Ernährung Erhöhte LPS-Level bei Übergewicht Signalkaskade mit ausgeprägter Entzündungsantwort gesteigerte Expression von Zytokinen Erhöhte Level verzweigtkettiger Aminosäuren mit erhöhtem Typ-2-Diabetes-Risiko assoziiert Erniedrigte Butyratspiegel mit erhöhter Durchlässigkeit der intestinalen Membran assoziiert
<i>Muskulatur</i>	Veränderungen in der proximalen Insulinisierung Veränderung der Translokation des GLUT4 Verringerte Glykogensynthese Einfluss der Nonsense-Variante p.Arg684Ter des <i>TBC1D4</i> -Gens auf Erhöhung der Plasmaglukose- und Seruminsulinlevel verringerte insulinstimulierte Glukoseaufnahme in Muskel Akkumulation von intramyozellulären Lipiden assoziiert mit Insulinresistenz im Skelettmuskel
<i>Leber</i>	Hepatische Fettakkumulation reduziert Kontrolle der Plasmaglukoselevel und Insulinsensitivität, v. a. im Nüchternzustand hepatische Insulinresistenz mit erhöhter endogener Glukoseproduktion Anfall von Substraten für hepatische Glukoneogenese durch hyperinsulinämiebedingte Lipolyse im Fettgewebe und Laktatbildung im Muskel
<i>Lebensstil (Bewegungs-, Schlafmangel, Rauchen, mentaler Stress, niedriger sozioökonomischer Status)</i>	Erhöhung der Insulinresistenz durch Hyperinsulinämie und prolongiertes subakutes Inflammationsgeschehen Reduktion der Muskelmasse führt zu reduzierter Insulinsensitivität
<i>Hyperinsulinämie</i>	Verstärkte Glykolyse und Laktatbildung im Muskel gesteigerte hepatische Glukoneogenese und hepatische Lipogenese Abgeschwächter insulinvermittelter Effekt auf Glukosehomöostase (Insulinresistenz) verringerter Glukosetransport aus dem Blut in insulin-sensitive Organe wie Skelettmuskel, Leber- und Fettgewebe
<p><i>FOXO1</i> „forkhead box protein O1“, <i>GLP-1</i> „glucagon-like peptide-1“, <i>GLUT</i> Glukosetransporter, <i>HbA_{1c}</i> Glykohämoglobin A_{1c}, <i>HPA-Achse</i> Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, <i>ICI</i> Immunchekpointinhibitor, <i>LADA</i> „late/latent onset autoimmune diabetes in adults“, <i>LPS</i> Lipopolysaccharid, Aktivator von Toll-like-Rezeptor 4, <i>MODY</i> „maturity onset diabetes of the young“, <i>NF-κB</i> „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“, <i>p.Arg684Ter</i> Ersatz von Arginin an Stelle 684 durch ein Terminierungskodon, <i>REST</i> „RE1 silencing transcription factor“, <i>SLC30A8</i> „solute carrier family 30 member 8“, <i>TBC1D4</i> „TBC1 domain family member 4“, <i>VLDL</i> „very low density lipoprotein“, <i>ZnT8</i> Zinktransporter 8</p>	

Einteilung des Typ-2-Diabetes in klinisch relevante Cluster

Obige Beispiele der pathophysiologischen Mechanismen machen die Komplexität und Heterogenität der unter Diabetes mellitus Typ 2 pragmatisch zusammengefassten Vielzahl von Krankheiten deutlich. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, aber trotzdem klinisch relevant zu bleiben,

einigte man sich in den letzten Jahren auf eine Einteilung in gut definierbare Cluster (Tab. 2). Dabei werden Antikörperstatus, Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, BMI, HbA_{1c}, β-Zell-Funktion, Insulinresistenz sowie Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme berücksichtigt [1]. Insgesamt wurden 5 Untergruppen beschrieben, welche Charakteristika der Erkrankten und deren Risiko, bestimmte

diabetesbedingte Folgeerkrankungen zu entwickeln, widerspiegeln:

Cluster 1 ist durch eine frühzeitige Krankheitsmanifestation, einen niedrigen BMI, schlechte metabolische Kontrolle, Insulindefizienz und den Nachweis von GAD-Antikörpern gekennzeichnet, zusammengefasst unter dem Begriff „severe autoimmune diabetes“ (SAID). Unter dem „severe insulin-deficient diabetes“ (SIDD)

Tab. 2 Übersicht über 5 klinische Diabetescluster, deren Charakteristika, mögliche Komplikationen und Behandlungsoptionen. (Übersetzt und modifiziert aus [8])

Cluster	SAID	SIDD	SIRD	MOD	MARD	
Phänotyp	HbA _{1c}	Hoch	Hoch	Moderat	Moderat	Moderat
	Alter	Jung	Jung	Älter	Älter	Am ältesten
	BMI	Niedrig	Niedrig	Hoch	Übergewichtig	Hoch
	GADA	Positiv	Negativ	-	-	-
	ZnT8-Autoantikörper	Positiv	Negativ	-	-	-
	Insulindefizienz	++	++	±	±	±
	Insulinresistenz	+	+	+++	+	+
Ketoazidose zum Diagnosezeitpunkt	Häufig	Häufig	↓	-	-	
Komplikationen	Niedriges Risiko für frühe Komplikationen	Hohes Risiko für Retinopathie	Hohes Risiko für diabetische Nephropathie Höchste Prävalenz für NAFLD	Niedriges Risiko für Komplikationen	Niedriges Risiko für Komplikationen	
Behandlung	Insulin	42 % benötigen Insulin	29 % fehlbehandelt durch Metformin, benötigen oft Insulin	< 4 % benötigen Behandlung, um Insulinsensitivität zu verbessern	< 4 % Lebensstilmodifikation, Metformin	< 4 % Lebensstilmodifikation, Metformin

BMI Body-Mass-Index, *GADA* Glutamatdecarboxylaseantikörper, *HbA_{1c}* Glykohämoglobin A_{1c}, *MARD* „mild age-related diabetes“, *MOD* „mild obesity-related diabetes“, *NAFLD* nichtalkoholische Fettlebererkrankung („non-alcoholic fatty liver disease“), *SAID* „severe autoimmune diabetes“, *SIDD* „insulin-deficient diabetes“, *SIRD* „severe insulin-resistant diabetes“, *ZnT8* Zinktransporter 8

Tab. 3 Übersicht über therapeutische Ansatzpunkte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes

Wirkungsklasse/Medikament	Wirkmechanismus			
	β-Zell-Funktion	Insulinresistenz	Endogene Glukoseproduktion	Einfluss auf Körpergewicht
Biguanide	-	↓	↓	↓
Sulfonylharnstoffe	↑	-	↓	↑
SGLT-2-Hemmer	-	-	↓	↓
GLP-1-Analoga	↑	-	-	↓
Twinkretine	↑	-	-	↓
Triple-Agonisten	↑	-	-	↓
Insulin	↑	↓	↓	↑
Körperliche Bewegung, Essverhalten, Ernährungsgewohnheiten	-	↓	↓	↓

↑ positiver Einfluss, ↓ negativer Einfluss, - kein Einfluss, *GLP-1* „glucagon-like peptide 1“, *SGLT-2* Natrium-Glukose-Kotransporter 2 („sodium dependent glucose co-transporter 2“)

verschrieben. Patient*innen des Clusters 3 trugen während der Follow-up-Zeit nicht nur das höchste Risiko, eine chronische Nierenschädigung, sondern auch eine diabetische Nephropathie (definiert durch eine persistierende Makroalbuminurie) zu entwickeln. Vermutlich spielt auch eine individuelle genetische Veranlagung für die jeweiligen Subgruppen eine Rolle.

» Das Verständnis der Pathophysiologie ist für eine effektive Therapie entscheidend

Das Verständnis der Pathophysiologie ist nicht nur für die Früherkennung von Risikopatient*innen, sondern auch die Möglichkeit personalisierter Therapieregime und die Reduktion metabolischer Folgeschäden von entscheidender Bedeutung. Naheliegend ist eine möglichst präzise Therapie nah am jeweiligen Pathomechanismus. Das Ziel therapeutischer Maßnahmen sollte stets sein, zurück auf die hyperbolische Kurve, die die physiologische Beziehung zwischen Insulinsensitivität und β-Zell-Funktion beschreibt, zu gelangen (Abb. 1). Durch individuelle Maßnahmen wie körperliche Aktivität, erfolgreiche Gewichtsabnahme und gesundes Essverhalten sind eine Steigerung

werden in Cluster 2 GADA-negative Patient*innen subsumiert, die sich wie bei Cluster 1 durch eine frühe Krankheitsmanifestation, niedrigen BMI, niedrige Insulinsekretion und schlechte metabolische Kontrolle auszeichnen. Cluster 3 definiert einen „severe insulin-resistant diabetes“ (SIRD), gekennzeichnet durch Insulinresistenz und hohen BMI. Dagegen weisen Patient*innen des Clusters 4 zwar ebenfalls einen hohen BMI, allerdings keine Insulinresistenz auf und werden durch den Begriff „mild obesity-related diabetes“ (MOD) charakterisiert. Das Cluster 5

umfasst schließlich ältere Patient*innen, welche wie in Cluster 4 nur milde metabolische Veränderungen aufweisen (benannt als „mild age-related diabetes“ [MARD]). Im Vergleich zu anderen Clustern zeigten sich in weiteren Analysen in den Clustern 1 und 2 deutlich erhöhte HbA_{1c}-Werte. Zudem manifestierten sich in diesen beiden Clustern am häufigsten Ketoazidosen. Weiterhin wiesen Patient*innen des Clusters 3 eine erhöhte Prävalenz für die NAFLD auf. Zum Zeitpunkt der Analyse wurde Patient*innen der Cluster 1 und 2 am häufigsten Insulin

Interplay between impaired insulin secretory capacity and insulin resistance

Insulin is the most effective hormone for regulating blood glucose levels and thus maintaining glucose homeostasis. Physiologically, blood glucose is kept within narrow limits by a complex interplay of insulin secretion and action. However, genetic, intrauterine, drug or environmental factors can alter both beta-cell function and insulin sensitivity in peripheral organs in a way that physiological counter-regulatory mechanisms can no longer compensate for either reduced insulin secretion or action. As a result, glucose tolerance is altered, with a risk of progression to overt diabetes mellitus. The diagnosis of diabetes mellitus is made when blood glucose levels are elevated in the fasting state or after glucose loading. The term "type 2 diabetes mellitus" encompasses a group of heterogeneous clinical pictures. This heterogeneity is based both on the complexity of underlying pathophysiological mechanisms, but also on the variability of distinct phenotypes. Classification of type 2 diabetes mellitus into clinically relevant clusters is important to develop personalized therapy regimens and to reduce metabolic complications. Current therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus aim at both improving beta-cell function and increasing insulin sensitivity.

Keywords

Insulin secretion · Insulin sensitivity · Impaired glucose tolerance · Diabetes mellitus, type 2 · Beta-cell dysfunction

der Insulinsensitivität (Verschiebung nach rechts) und damit Rückkehr auf die Normalkurve möglich. Verbesserungen der β -Zell-Funktion (Verschiebung nach oben) sind ehrgeiziger und meist unvollständig. Allerdings gehen medikamentöse Ansätze wie inkretinbasierte Therapien in diese Richtung. Sie zielen auf eine Verbesserung der β -Zell-Funktion ab, um eine verringerte Insulinempfindlichkeit (z. B. durch Leberverfettung oder abnehmende Muskelmasse im Alter) kompensieren zu können. In dieser schematischen Darstellung würden SGLT-2-Hemmer eine Verbesserung entlang beider Achsen ermöglichen: Verbesserung der β -Zell-Funktion durch Abnahme der Glukosetoxizität und bessere (hepatische) Insulinwirkung durch den Kalorienverlust und Abnahme des Leber- und/oder viszeralen Fettanteils (■ Tab. 3).

Fazit für die Praxis³

- Normoglykämie resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel von Insulinsekretion und -wirkung.
- Erst wenn der Insulinbedarf die Sekretionsmöglichkeit der β -Zelle übersteigt, kommt es zum Anstieg des Blutzuckers mit konsekutiv eingeschränkter Glukosetoleranz und manifestem Typ-2-Diabetes.
- Neben Pankreas stellen sowohl Muskulatur als auch Leber wichtige Organe in der Regulation der Glukosehomöostase dar.
- Sowohl β -Zell-Funktion als auch Insulinsensitivität werden durch multiple und interindividuell verschiedene Faktoren beeinflusst.
- Bei gegebener klinischer Symptomatik und bestimmten Laborkonstellationen sollte auch an seltene Diabetesformen gedacht werden.
- Konkret definierte Cluster spiegeln nicht nur die Heterogenität des Typ-2-Diabetes wider, sondern bieten auch eine Chance für möglichst präzise Therapien nah am jeweiligen Pathomechanismus.
- Therapeutische Maßnahmen zielen sowohl auf eine Verbesserung der β -Zell-Funktion als auch auf eine Steigerung der Insulinempfindlichkeit ab.

Korrespondenzadresse



© Uni Leipzig/Antje Gildermeister

Prof. Dr. med. Michael Stumvoll

Medizinische Klinik III – Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland
Michael.Stumvoll@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M. Würfel, A. Tönjes und M. Stumvoll geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur¹

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spégel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L (2018) Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
2. Chadt A, Al-Hasani H (2020) Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Arch* 472:1273–1298. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>
3. Gleason CE, Gonzalez M, Harmon JS, Robertson RP (2000) Determinants of glucose toxicity and its reversibility in the pancreatic islet β -cell line, HIT-T15. *Am J Physiol Metab* 279:E997–E1002. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.5.E997>
4. Hectors TLM, Vanparys C, Van Der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, Covaci A, De Coen W, Blust R (2011) Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia* 54:1273–1290. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2109-5>
5. Kettunen JLT, Tuomi T (2020) Human physiology of genetic defects causing beta-cell dysfunction. *J Mol Biol* 432:1579–1598. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.12.038>
6. Moltke I, Grarup N, Jørgensen ME, Bjerregaard P, Treebak JT, Fumagalli M, Korneliussen TS, Andersen MA, Nielsen TS, Krarup NT, Gjesing AP, Zierath JR, Linneberg A, Wu X, Sun G, Jin X, Al-Aama J, Wang J, Borch-Johnsen K, Pedersen O, Nielsen R, Albrechtsen A, Hansen T (2014) A common greenlandic TBC1D4 variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 512:190–193. <https://doi.org/10.1038/nature13425>

- 393 7. Perng W, Oken E, Dabelea D (2019) Developmental
394 overnutrition and obesity and type 2 diabetes in
395 offspring. *Diabetologia* 62:1779–1788. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4914-1>
- 396 8. Prasad RB, Groop L (2019) Precision medicine in
397 type 2 diabetes. *J Intern Med* 285:40–48. <https://doi.org/10.1111/joim.12859>
- 398 9. Sharma VK Singh TG chronic stress and diabetes
399 mellitus: interwoven. *Pathol Curr Diabetes Rev*
400 16:546–556
- 401 10. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL,
402 Kluger H, Weiss SA, Gettinger S, Sznol M, Young A,
403 Rushakoff R, Lee J, Bluestone JA, Anderson M,
404 Herold KC (2018) Collateral damage: insulin-
405 dependent diabetes induced with checkpoint.
406 *Inhib Diabetes* 67:1471–1480. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0002>
- 407 11. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW (2005)
408 Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and
409 therapy. *Lancet* 365:1333–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
- 410 12. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N (2019) Under-
411 standing the mechanisms of reversal of type 2 diabetes.
412 *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:726–736. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2)
- 413 13. Tong Y, Yang L, Shao F, Yan X, Li X, Huang G, Xiao Y,
414 Zhou Z (2020) Distinct secretion pattern of serum
415 proinsulin in different types of diabetes. *Ann Transl*
416 *Med* 8:452. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.189>
- 417 14. Tosur M, Philipson LH (2022) Precision diabetes:
418 lessons learned from maturity-onset diabetes
419 of the young (MODY). *J Diabetes Investig*
420 13:1465–1471. <https://doi.org/10.1111/jdi.13860>
- 421 15. Unnikrishnan R, Mohan V (2020) Fibrocalculous
422 pancreatic diabetes. *Curr Diab Rep* 20:19. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01303-1>
- 423 16. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB (2021) Endocrine
424 Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *Nat*
425 *Rev Endocrinol* 17:389–399. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00484-3>

424 **Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick
425 auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeich-
426 nungen in veröffentlichten Karten und Instituts-
427 adressen neutral.

Fragen und Hinweise an den Autor

1 Seite 1, Spalte B-C (abstract-1)

Um die Auffindbarkeit des Beitrags zu verbessern, sind je fünf aussagekräftige Schlüsselwörter/Keywords (Deutsch/Englisch) gewünscht, die nicht bereits im Haupttitel des Beitrags enthalten sind. Bitte bestätigen Sie die Änderungen.

2

Nichtstandardsprachliche Abkürzungen werden bei Erstgebrauch in Beitragstitel, Zusammenfassung/Abstract, Abbildungslegenden, Tabellen und im Fazit erklärt. Abkürzungen des Fließtextes werden im alphabetisch sortierten Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Bitte bestätigen Sie die Ergänzungen.

3 Seite 2, Spalte B

Bitte prüfen Sie die Kürzung(en) der Abbildungslegende(n) und die diesbezügliche(n) Änderung(en) des Textes und berichtigen Sie diese ggf. (Abbildungslegenden sollten die Abbildung verständlich machen, aber möglichst kurz und prägnant sein, weitere Erläuterungen sind in den Text zu integrieren, Redundanzen zum Text sind zu vermeiden)

4 Seite 4, Spalte A-C (Tabelle 1_1_html)

Bitte prüfen Sie die Darstellung der Tabellen. Nutzen Sie dazu auch das PDF der vorläufigen Druckversion des Artikels. Die Datei finden Sie unter „Home“ (Symbol Haus) im Abschnitt „Download File“.

5 Seite 2, Spalte C

Bitte prüfen und bestätigen Sie alle eingefügten Eyecatcher (kurze, hervorgehobene Wiederholungen von Aussagen aus dem Fließtext; max. 100 Zeichen inkl. Leerzeichen, im eProofing grau hinterlegt dargestellt). Wenn Sie Änderungen vornehmen, beachten Sie bitte das Zeichenlimit. Überlange Eyecatcher werden gekürzt oder entfernt.

6 Seite 3, Spalte A

Bitte berücksichtigen Sie Folgendes: Bei Beiträgen, in denen kein generisches Maskulinum verwendet werden soll, sollten die Genderformen durchgehend bei allen Begriffen, die sich auf Männer und Frauen beziehen, genutzt werden und müssen zudem (Doppelungen, Schrägstrich, Unterstrich, Sternchen oder Binnen-l) im gesamten Beitrag (abgesehen von den ethischen Richtlinien) einheitlich formuliert werden, bitte prüfen und berichtigen Sie ggf. alle entsprechenden Textstellen sowie die evtl. vorgenommenen Änderungen

7 Seite 6, Spalte A-C (Tabelle 2_html)

In Tab. 2 wurden in bewusst leergelassene Zellen ein Strich (–) eingefügt. Bitte bestätigen Sie.

8 Seite 7, Spalte A

Bitte prüfen und berichtigen Sie ggf. die erforderliche Kürzung des Fazits (nicht mehr als 1000 Zeichen inklusive Leerzeichen, alle Abkürzungen müssen erneut erläutert werden)

9 Seite 7, Spalte B

Bitte prüfen Sie die Angaben zum Interessenkonflikt. Bei Änderungen liefern Sie bitte vollständige Sätze.

10 Seite 7, Spalte B

Bitte bestätigen oder ändern Sie die Angaben zur Einhaltung ethischer Normen.

11 Seite 7, Spalte C

Bitte prüfen Sie Ihre Referenzen auf Vollständigkeit und korrigieren Sie diese gegebenenfalls.