

Schäfer S, Fritsche A

Genetik und Umwelt in der Pathogenese und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus

Genes and environment in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes mellitus

Abteilung Innere Medizin IV, Universitätsklinik Tübingen

Zusammenfassung

Die Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 hat sich zu einer weltweiten Epidemie entwickelt. Pathophysiologische Grundlagen der Erkrankung sind die Insulinsekretionsstörung der Beta-Zellen des Pankreas und die Insulinresistenz verschiedener Gewebe. Beide Faktoren unterliegen genetischen Einflüssen und Umwelteinflüssen. Durch Lebensstilintervention lässt sich Typ 2 Diabetes verhindern. Der Erfolg der Lebensstilintervention ist individuell unterschiedlich und wird ebenfalls durch Umwelt- und Genetikfaktoren beeinflusst. Genauere Kenntnisse der Komponenten aus Umwelt und Genetik, die zum Diabetes mellitus Typ 2 führen, und deren Interaktion sollten zukünftig eine individualisierte und erfolgreiche Prävention ermöglichen.

Schlüsselwörter: Diabetes, Übergewicht, Bewegung, Insulinsekretion, Insulinresistenz

Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine häufige Erkrankung, die inzwischen epidemische Ausmaße angenommen hat. Es wird geschätzt, dass im Jahr 2010 weltweit 220 Millionen und im Jahr 2030 weltweit 366 Millionen Erkrankte gezählt werden (22). Um diese bedrohliche Erkrankung behandeln und Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können, muss die komplexe Pathogenese verstanden sein. Zu den pathogenetischen Grundlagen des Typ 2 Diabetes gehört die Insulinsekretionsstörung und die Insulinresistenz (11). Bei den Pathomechanismen liegen sowohl Umwelteinflüsse wie auch genetische Einflüsse zu Grunde (Abbildung 1). Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich sowohl die Insulinsekretion als auch die Insulinsensitivität, ohne dass es jedoch unbedingt zu einem Diabetes mellitus kommt (Abbildung 1, gestrichelte Linien). Erst bei Vorliegen von ungünstigen Umwelteinflüssen oder ungünstigen genetischen Grundlagen ist dieser Prozess der Verschlechterung von Insulinsekretion und Insulinsensitivität beschleunigt, es kommt über ein Stadium der gestörten Glukosetoleranz zum manifesten Typ 2 Diabetes mellitus. Für die Entwicklung hin zum manifesten Diabetes mellitus ist die Insulinsekretion relativ zur Insulinsensitivität entscheidend. Dies verdeutlicht Abbildung 2, bei gesunden Personen (grün

Summary

The incidence of type 2 diabetes mellitus is increasing worldwide, and the disease has reached epidemic dimensions. The pathophysiology of the disease consists of impaired insulin secretion of the beta cell and impaired insulin sensitivity of different tissues. Life-style intervention programs are able to prevent the manifestation of type 2 diabetes mellitus. The benefit from life-style intervention, however, differs individually and depends on environmental as well as genetic factors. Better knowledge of the environmental and genetic factors leading to type 2 diabetes as well as their interaction should help to create individualized and successful prevention programs.

Key words: Diabetes, overweight, exercise, insulin secretion, insulin resistance

markiert) kann die Betazelle eine Insulinresistenz durch vermehrte Insulinsekretion ausgleichen. Bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz (gelb markiert) oder bei Typ 2 Diabetespatienten (rot markiert) gelingt dies nicht mehr. Eine gestörte Betazellfunktion ist daher der entscheidende Faktor für die Manifestation eines Diabetes mellitus während die Insulinresistenz die treibende Kraft der Diabetes-epidemie darstellt und stark mit Umweltfaktoren wie Übergewicht und Bewegungsmangel assoziiert ist.

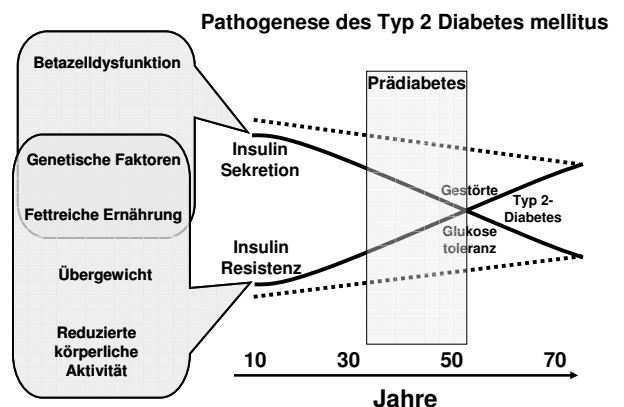


Abbildung 1: Pathogenese des Typ 2 Diabetes (Erklärung im Text).

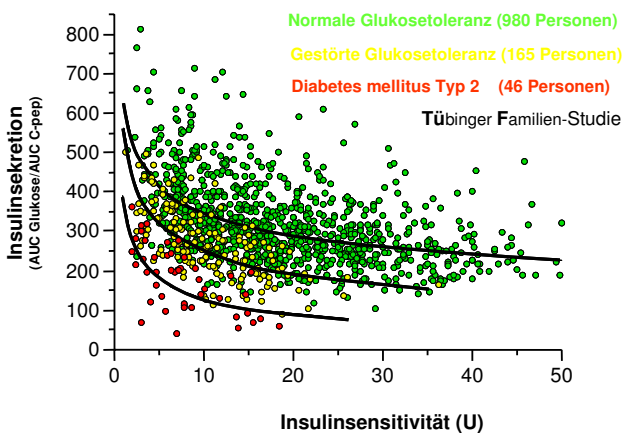


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Typ 2 Diabetes, der Insulinsensitivität und der Insulinsekretion (Erklärung im Text).

Genetik des Typ 2 Diabetes

Austausch einzelner Nukleotide in der DNA, sogenannte „Single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), sind für ca. 90 % der Variabilität der menschlichen DNA verantwortlich. Diese Polymorphismen kommen mit der Häufigkeit von ca. 1:350 SNP pro untersuchtem Basenpaar vor, und zwar in kodierenden und nicht kodierenden Regionen des menschlichen Genoms (2). SNPs in Kandidatengenen, die mit Diabetes mellitus Typ 2 oder mit diabetesassoziierten Stoffwechselstörungen einhergehen, wurden in den letzten Jahren intensiv erforscht. Es ist zu erwarten, dass mehrere SNPs in verschiedenen Kandidatengenen zusammenkommen müssen, um einen Diabetes auszulösen. Außerdem spielen Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umweltinteraktionen eine Rolle. So konnte nicht für alle bekannten SNPs in allen untersuchten Populationen ein erhöhtes Diabetesrisiko gezeigt werden. Es kristallisiert sich jedoch eine Liste von Polymorphismen heraus, die eindeutig mit einem deutlich erhöhten Diabetesrisiko einhergehen. Zu dieser Liste gehören der Pro12Ala Polymorphismus im PPAR γ 2-Gen, eine Reihe von Polymorphismen im CAPN10-Gen, der Glu23Lys Polymorphismus im KCNJ11-Gen sowie Polymorphismen im TCF7L2-Gen (4, 5, 6, 7). Der Pro12Ala Polymorphismus im PPAR γ 2-Gen beeinflusst die Insulinresistenz, während die beiden letztgenannten Polymorphismen mit Störungen in der Insulinsekretion einhergehen. Zu der Gruppe von Polymorphismen in Genen, die die Insulinsekretion beeinflussen und ein eindeutiges Diabetesrisiko beinhalten, gehören auch die sogenannten MODY Gene (4). Für die häufigen Polymorphismen im PPAR γ 2 (Prävalenz ca. 25 %), KCNJ11 (Prävalenz ca. 35 %) und im TCF7L2-Gen (Prävalenz ca. 40 %) wird geschätzt, dass das populationsbezogene Diabetesrisiko für die Polymorphismusträger bei 25, 15 und 21 % liegt (6, 8, 9). Existierten diese Polymorphismen nicht, so wäre die Diabeteshäufigkeit um die jeweiligen Prozentzahlen geringer.

Trotz des zunehmenden Wissens über das genetische Risiko für den Typ 2 Diabetes mellitus sind wir derzeit noch nicht in der Lage, eine individuelle Risikovorhersage treffen

zu können. Mit zunehmendem Verständnis von Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umweltinteraktion könnte aber eine bessere und individuellere Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes möglich sein.

Umwelt und Typ 2 Diabetes

Die Haupt-Umweltfaktoren, die das Risiko für einen Typ 2 Diabetes ausmachen, sind eine kalorienreiche ballaststoffarme Nahrungsaufnahme, eine mangelnde regelmäßige körperliche Bewegung und das daraus resultierende Übergewicht (22). Aber auch Faktoren wie „Stress“ und „Urbanisation“ oder „Verwestlichung des Lebensstils“ sind Faktoren, die für den weltweiten Anstieg der Diabeteshäufigkeit verantwortlich gemacht werden (22).

Prävention des Typ 2 Diabetes

Im letzten Jahrzehnt wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass Diabetesprävention erfolgreich möglich ist (7, 15, 21). Alle diese Studien wurden bei Menschen mit gestörter Glukosetoleranz durchgeführt und beinhalteten eine Kombination aus Steigerung der körperlichen Aktivität und Reduktion der Kalorienaufnahme mit dem Ziel der Gewichtsabnahme. Das „Diabetes Prevention Program“ (DPP) und das „Indian Diabetes Prevention Program“ (IDPP-1) beinhalteten auch einen Studienarm mit Metformingabe (7, 15). Die Lebensstilintervention zeigte in all diesen Studien eine Risikoreduktion für das Neuauftreten von Diabetes mellitus zwischen 29 und 58 % gegenüber der Kontrollgruppe ohne Lebensstilintervention.

Wodurch wird der Erfolg einer Lebensstilintervention bestimmt?

Es gibt sowohl Menschen, die sehr auf die Lebensstilintervention ansprechen, die sogenannten „Responder“, als auch Menschen, die als sogenannte „Non-Responder“ nicht von einer Lebensstilintervention profitieren, und dies, obwohl beide Gruppen eine gleichermaßen hohe Compliance zeigen, also die Präventionsmaßnahmen gleich intensiv durchführen. Es wirft sich deshalb die Frage auf, welche Faktoren, z.B. metabolischer oder genotypischer Natur, den Erfolg einer Lebensstilintervention bestimmen und vorhersagen können. In der Gruppe der „Responder“ ist erwartungsgemäß die Motivation der Teilnehmer und die sich daraus ergebende Compliance bezüglich sportlicher Aktivität und Ernährungsumstellung stark mit dem Erfolg der Typ 2 Diabetesprävention verbunden (9, 10). Das Ausmaß des Gewichtsverlustes, die Verbesserung der Insulinsensitivität und der Erhalt der Insulinsekretionskapazität sind außerdem für den Erfolg einer Lebensstilintervention entscheidend (6). Weiterhin führt die Steigerung der körperlichen Aktivität sowohl im Rahmen eines aeroben als auch eines kraftorientierten Ausdauertrainings eigenständig auch bei fehlender Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität und der glykämischen Stoffwechsellaage (1, 8).

Um effektive Lebensstilinterventionsprogramme zu entwickeln, die vollkommen auf die individuellen Belange

einer Risikoperson für eine Typ 2 Diabetes Erkrankung zugeschnitten sind, muss aber noch mehr über die Mechanismen bekannt werden, welche das Ansprechen oder das „Nicht-Ansprechen“ der Lebensstilintervention bestimmen. Hierzu ist eine äußerst genaue Phänotypisierung von Personen notwendig. Mit diesem Hintergrund wurde im Sommer 2003 die TULIP-Studie ins Leben gerufen. „TULIP“ steht für Tuebinger-Lebensstil-Interventions-Programm. Das Hauptziel der Studie besteht in der Identifizierung prädiktiver Parameter für die Ansprechwahrscheinlichkeit und die Notwendigkeit einer Lebensstilintervention in Risikogruppen für Typ 2 Diabetes mellitus. Die Studie schließt deshalb Personen mit einem Risikoprofil für Typ 2 Diabetes mellitus ein. Die Probanden erfahren eine 2-jährige Lebensstilmodifikation (regelmäßiger Ausdauersport und kalorienreduzierte Ernährung) in Anlehnung an die finnische Diabetespräventionsstudie (21).

Während des Studienverlaufes findet eine sorgfältige diabetesspezifische Phäno- und Genotypisierung der Probanden statt. Dabei wird unter anderem ein OGTT durchgeführt, Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang gemessen und die individuelle anaerobe Schwelle der Probanden bestimmt. Da die Körperfettverteilung und vor allem die ektopische Fettspeicherung für das Diabetesrisiko und die Diabetesprävention eine wichtige Rolle spielt (17), wird außerdem das Verhältnis von subkutanem zu viszeralem Fettanteil sowie der Anteil der intrahepatozellulären und intramyozellulären Lipide bestimmt (12, 17).

Ein gutes Maß für eine sich entwickelnde Arteriosklerose ist die endotheliale Gefäßfunktion und der Flexibilitätsgrad der Gefäße, welche durch die Messung der Intimadicke der Aa. brachiales und der Aa. carotides sowie der flussassoziierten Vasodilatation (funktioneller arterieller Durchmesser) bestimmt werden. Neben diesen auch in der Praxis durchführbaren Basisuntersuchungen, finden auch Spezialuntersuchungen statt, welche beispielsweise eine präzise Bestimmung von Insulinsensitivität und Insulinsekretionskapazität erlauben. Durch die Koppelung dieser aufwendigen klinisch-experimentellen Untersuchungen mit den einfachen Tests, welche auch in der täglichen Praxis durchführbar sind (z.B. OGTT, Serum- und DNA-Analyse) soll eine direkte, sinnvolle, aussagekräftige und verlässliche Anwendung auch in der praktischen Diabetes-Präventivmedizin entstehen.

Die Auswertung der Ergebnisse der ersten Zwischenuntersuchung, welche nach 9 Monaten stattfindet, zeigte bei den Probanden eine mittlere signifikante Abnahme des Body-Mass-Index um 3 %, eine signifikante Reduktion des viszeralen Körperfettanteiles um 12 % und eine deutliche Abnahme der intrahepatozellulären Lipide um 33 %. Die Glukosetoleranz verbesserte sich im Mittel um signifikante 7 %. Bei der Bestimmung der Insulinsensitivität ergab sich eine Verbesserung um 17 %. Dabei bestimmten die Abnahme im Body-Mass-Index, die Abnahme des viszeralen Körperfettanteils und die Abnahme der intrahepatozellulären Lipide unabhängig voneinander das Ausmass der Insulinsensitivitätssteigerung. Je stärker die Abnahme des BMIs, des

viszeralen Körperfettes oder des Leberfettes ausgeprägt war, desto größer war die Steigerung der Insulinsensitivität nach Lebensstilintervention. Interessanterweise konnte unsere Arbeitsgruppe auch zeigen, dass Personen mit einem hohen viszeralen Körperfettanteil oder hohen Leberfettanteil vor Beginn der Lebensstilintervention sich nach Intervention nur deutlich weniger in der Insulinsensitivität verbesserten als Personen mit niedrigeren Ausgangswerten (20). Dies zeigt an, dass der Erfolg einer Lebensstilintervention auch von Ausgangsbedingungen abhängt und somit einzelne Personen einer intensiveren Lebensstilintervention oder vielleicht sogar pharmakologischer Ansätze bedürfen, um eine Verbesserung der Insulinsensitivität und des Glucosestoffwechsels zu erreichen.

Eines der ersten genetischen Ergebnisse der Studie ist die Identifizierung eines genetischen Prädiktors für den Erfolg von Lebensstilintervention und von Mechanismen, die für diesen Erfolg von Bedeutung sind (18). Wir konnten zeigen, dass Änderungen im Gen des Adiponektinrezeptors 1 (ADI-POR1) die Verbesserung der Insulinsensitivität voraussagen und noch spezifischer die Abnahme des Leberfettanteiles nach Lebensstilintervention. Adiponektin ist ein im Fettgewebe gebildetes Peptidhormon, das den Glukose- und Fettmetabolismus reguliert. Niedrige Adiponektinspiegel sind mit Insulinresistenz und erhöhtem Typ 2 Diabetes Risiko assoziiert. Nur Träger des „Wildtyp-Allels“ des häufigen Polymorphismus im Promotor des ADIPOR1 konnten Ihren Leberfettgehalt reduzieren und Ihre Insulinsensitivität nach 9-monatiger Lebensstilintervention verbessern, wohingegen Träger des selteneren Allels weniger erfolgreich waren (heterozygote Träger) oder überhaupt nicht auf die Lebensstilintervention ansprachen (homozygote Träger). Bemerkenswerterweise ist das unterschiedlich gute Ansprechen auf Lebensstilintervention unabhängig vom Ausmaß des Gewichtsverlustes und der Compliance bezüglich der Lebensstilintervention.

Zusammenfassung

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 hat epidemische Ausmaße angenommen. Als Ursachen sind sowohl Umwelteinflüsse als auch genetische Faktoren zu nennen. Bei der Manifestation des Diabetes mellitus ist das Verhältnis von Insulinsekretion zur Insulinsensitivität entscheidend. Beide verschlechtern sich physiologischerweise mit dem Alter. Durch das gleichzeitige Vorliegen von ungünstigen Umwelteinflüssen oder ungünstigen genetischen Grundlagen ist dieser Prozess der Verschlechterung von Insulinsekretion und Insulinsensitivität beschleunigt und es kommt zur früheren Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2. Dabei spielt vor allen Dingen die verminderte Insulinsensitivität (Insulinresistenz) eine entscheidende Rolle. Sie ist signifikant assoziiert mit kalorienreicher ballaststoffarmer Nahrungsaufnahme, mangelnder regelmäßiger körperlicher Bewegung und dem daraus resultierenden

Übergewicht. Einer eigenständigen Verminderung der Insulinsekretion liegen vor allen Dingen genetische Veranlagungen zugrunde. Eine gestörte Betazellfunktion kann sich hingegen auch durch eine über einen längeren Zeitraum bestehende kompensatorisch gesteigerte Insulinproduktion auf dem Boden einer Insulinresistenz entwickeln. Genauso kann eine Insulinresistenz auch durch genetische Veränderungen gefördert werden.

Eine Diabetesprävention ist durch Lebensstilintervention mit Steigerung der körperlichen Bewegung und Ernährungsmassnahmen möglich. Eine Abnahme des Körpergewichtes, eine Reduktion des viszeralen Körperfettanteiles und des Leberfettes resultieren dabei in einer verbesserten Insulinsensitivität und Glukosetoleranz. Neben Motivationsaspekten und dem Ausmaß der erreichten Gewichts- und Körperfettreduktion bestimmen Ausgangsbedingungen (Körperfett vor Beginn der Lebensstilintervention) und genetische Faktoren den Erfolg einer Lebensstilintervention. Beispielsweise sprechen Träger des selteneren Allels im Promotor des ADI-POR1 weniger erfolgreich (heterozygote Träger) oder überhaupt nicht auf die Lebensstilintervention an (homozygote Träger).

Außerdem spielen Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umweltinteraktionen eine Rolle. Ein zunehmend besseres Verständnis der pathogenetischen Grundlagen aus Umwelt und Genetik soll in Zukunft eine individualisierte Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes ermöglichen.

Literatur

1. Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, Tremblay A, Bergman RN, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C; Heritage Family Study: Effects of exercise training on glucose homeostasis: the Heritage Family Study. *Diabetes Care* 28 (2005) 108-114.
2. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, Shaw N, Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Nemes J, Ziaugra L, Friedland L, Rolfe A, Warrington J, Lipshutz R, Daley GO, Lander ES: Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 22 (1999) 231-238.
3. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D: TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 355 (2006) 241-250.
4. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnússon KP, Walters GB, Pálsdóttir E, Jónsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K: Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 38 (2006) 320-323.
5. Hansen L, Pedersen O: Genetics of type 2 diabetes mellitus: status and perspectives. *Diabetes Obes Metab* 7 (2005) 122-135.
6. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, Haffner SM, Andres R, Saudek C, Edelstein SL, Arakaki R, Murphy MB, Shamooh H: Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention on metformin. *Diabetes* 54 (2005) 2404-2414.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 (2002) 393-403.
8. König D, Deibert P, Dickhuth H-H, Berg A: Bewegungstherapie bei Diabetes mellitus Typ II – metabolische Grundlagen und evidenzbasierte Empfehlungen. *Dtsch Z Sportmed* 57 (2006) 242-247.
9. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikstrom K, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Ilanne-Parikka P, Louheranta A, Hamalainen H, Rastas M, Salminen V, Cepaitis Z, Hakumaki M, Kaikkonen H, Harkonen P, Sundvall J, Tuomilehto J, Uusitupa M: Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 54 (2005) 158-165.
10. Lindstrom J, Peltonen M, Tuomilehto J: Lifestyle strategies for weight control: experience from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Proc Nutr Soc* 64 (2005) 81-88.
11. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Nissen M, Isomaa B, Forsen B, Homstrom N, Saloranta C, Taskinen MR, Groop L, Tuomi T: Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 54 (2005) 166-174.
12. Machann J, Thamer C, Schoedt B, Haap M, Haring HU, Claussen CD, Stumvoll M, Fritsche A, Schick F: Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging* 21 (2005) 455-462.
13. O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ: Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning? *Science* 307 (2005) 370-373.
14. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20 (1997) 537-544.
15. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V: The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 49 (2006) 289-297.
16. Schwanstecher C, Schwanstecher M: Nucleotide sensitivity of pancreatic ATP-sensitive potassium channels and type 2 diabetes. *Diabetes* 51 Suppl 3: (2002) S358-362.
17. Stefan N, Machann J, Schick F, Claussen CD, Thamer C, Fritsche A, Haring HU: New imaging techniques of fat, muscle and liver within the context of determining insulin sensitivity. *Horm Res* 64 Suppl 3 (2005) 38-44.
18. Stefan N, Machicao F, Staiger H, Machann J, Schick F, Tschritter O, Spieth C, Weigert C, Fritsche A, Stumvoll M, Haring HU: Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. *Diabetologia* 48 (2005) 2282-2291.
19. Stumvoll M, Haring H: The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 51 (2002) 2341-2347.
20. Thamer C, Machann J, Stefan N, Haap M, Schäfer S, Schnödt B, Kantartz K, Claussen C, Schick F, Haring H, Fritsche A: High Visceral Adipose Tissue Mass and High Liver Fat Content are Associated with Resistance to Lifestyle Intervention. *Obesity* 15 (2007) 531-538.
21. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344 (2001) 1343-1350.
22. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414 (2001) 782-787.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

Ernährungsmedizin und Prävention

Otfried-Müller-Straße 10

Medizinische Klinik IV

72076 Tübingen

e-Mail: andreas.fritsche@med.uni-tuebingen.de