



Jeden Morgen um sieben Uhr bringt Magdalena Mozer ihre Gesundheit in Schwung. Eine Stunde wandert sie täglich durch die Felder bei Tübingen – im Auftrag der Forschung. Sie und andere Teilnehmer der PLIS-Studie sollen zeigen, was Risikopatienten mit leicht erhöhtem Blutzucker vor einem Typ-2-Diabetes schützt

Walken für die Wissenschaft

Forscher kennen den persönlichen Mix aus Vererbung und Lebensstil, **der zu Typ-2-Diabetes führt**, inzwischen sehr genau. Neue Therapien sollen die Erkrankung verhindern

Text **Beate Wagner** Fotos **Name Blindtext**

Zu ihrem neuen Leben kommt Magdalena Mozer ein bisschen wie die Jungfrau zum Kind. Ihr Ehemann liest in der Zeitung, dass die Universität Tübingen Menschen mit erhöhtem Blutzucker für eine Studie sucht. Die Untersuchung soll zeigen, wie sich Blutzucker und Gewicht durch Lebensstiländerungen bessern lassen. Seine Frau passt perfekt ins Studienprofil: Die 66-Jährige hat im nüchternen Zustand wie auch im Blutzuckertest leicht erhöhte Werte und ein paar Kilo zu viel auf den Hüften. Sie leidet aber noch nicht an einem manifesten Diabetes.

Seit Februar 2016 ist Mozer nun Probandin der „Prädiabetes Lebensstil Interventionsstudie“ (PLIS) – und fühlt sich schon fast wie ein neuer Mensch. „14,6 Kilogramm habe ich abgenommen, ohne

dass das schwerfiel“, sagt die Rentnerin. Sie ist erstaunt, wie effektiv es sein kann, nur ein paar Dinge im Leben zu ändern.

Mit kleinen Anpassungen viel erreichen

Jeden Morgen um sieben Uhr wandert Mozer mit ihren Nordic-Walking-Stöcken zügig eine Stunde durch die Felder. Nachmittags geht sie ab und an auf den Hometrainer, den sie verstaubt im Keller gefunden und „wiederbelebt“ hat. Fruchtgummi und andere Süßigkeiten braucht sie nicht mehr. Für sich und ihren Mann kocht sie täglich viel Gemüse, wenig Fleisch und Nudeln, von allem isst sie generell kleinere Portionen. Seitdem klappt es mit dem Abnehmen. „Wenn ich sehe, wie mein Körper profitiert, bin



Wenn ich sehe, **wie mein Körper profitiert**, bin ich motiviert«

Magdalena Mozer, 66

270 000 Menschen erhalten in Deutschland jedes Jahr die Diagnose Diabetes*

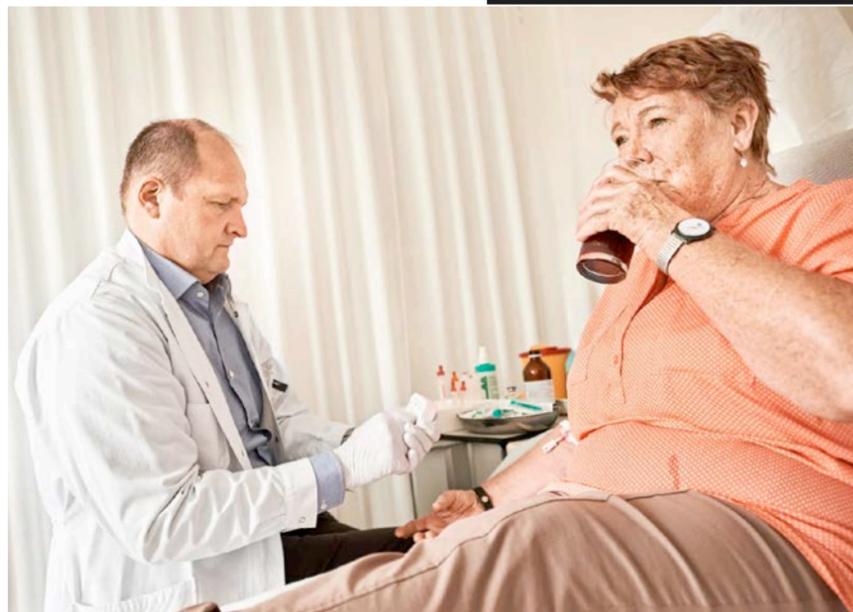
*Quelle: Deutsche Diabetes Gesellschaft

ich motiviert“, sagt die ehemalige Verwaltungsfachangestellte. Ob sich auch ihr Blutzucker gebessert hat, erfährt sie bei der ersten Zwischenuntersuchung nach sechs Monaten. Mozer ist schon jetzt sicher: „Mein neues Leben wird verhindern, dass ich an Diabetes erkrankte.“

Mit bundesweit 1150 Teilnehmern ist die PLIS-Studie eine Art groß angelegte Spurensuche. Sie wird vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) durchgeführt. Das DZD ist ein nationaler Verbund, der Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung bündelt, und wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Mit der PLIS-Studie wollen die Partner die Ursachen des Typ-2-Diabetes genauer kennen lernen. Einen einzelnen Erkrankungsgrund gibt es dabei wohl nicht. Eher scheint bei jedem Betroffenen ein individueller Mix aus Faktoren zum Ausbruch der Krankheit zu führen. Wer seine persönlichen Risiken kennt, kann sie effektiv begrenzen und der Zuckerkrankheit entgehen.

Ein Motiv für das große Forschungsinteresse sind die zunehmenden Krankheitszahlen. Das liegt auch am demografischen Wandel. Ab dem 50. Lebensjahr

Oraler Glukosetoleranztest: Magdalena Mozer trinkt eine Zuckerlösung, Studienleiter Norbert Stefan nimmt Blut ab. Die Blutzuckerwerte verraten, wie schnell und gut Mozers Körper die Glukose verarbeitet



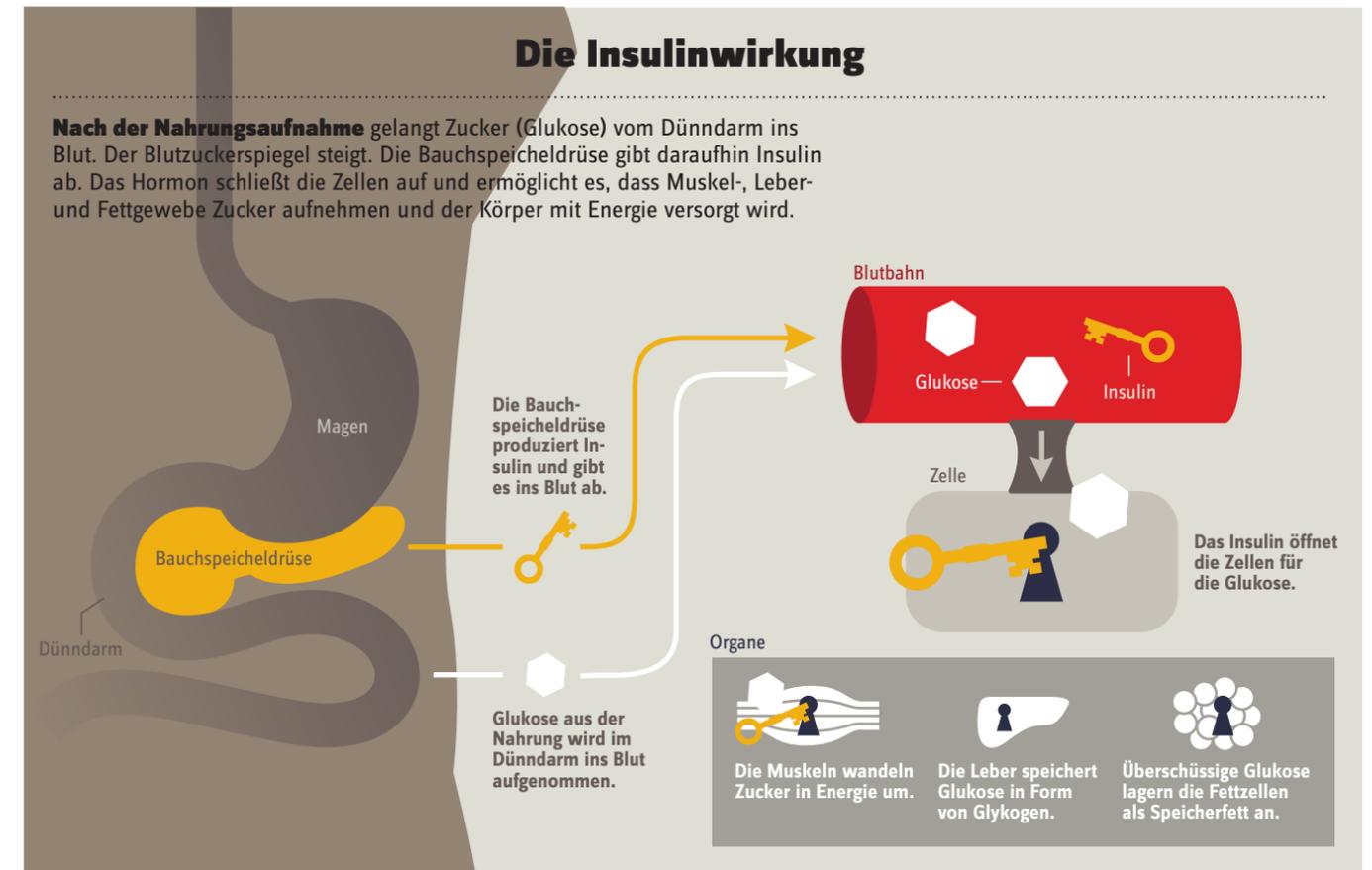
steigt das Diabetesrisiko sprunghaft an, bei den 70- bis 79-Jährigen ist jeder Fünfte betroffen. Experten sprechen längst von einer Epidemie: Mehr als sechs Millionen Menschen in Deutschland haben Diabetes, jährlich werden 270 000 Patienten neu diagnostiziert. Hinzu kommen schätzungsweise ein bis zwei Millionen, bei denen die Krankheit noch nicht erkannt worden ist. Seit Beginn des Jahrtausends haben sich die Zahlen nahezu verdoppelt. Weltweit sind nach Angaben der International Diabetes Federation (IDF) derzeit rund 415 Millionen Menschen zuckerkrank, rund 95 Prozent von ihnen haben Typ-2-Diabetes.

Viele Faktoren spielen eine Rolle

Bis der Stoffwechsel aus dem Gleis gerät, kommt immer einiges zusammen. So sind etwa 80 Prozent der Typ-2-Diabetiker bei der Diagnose übergewichtig. Neben der Nahrungsmenge kann auch die Zusammensetzung der Speisen das Erkrankungsrisiko entscheidend befördern. 150 Gramm rotes Fleisch täglich steigern beispielsweise die Gefahr, Diabetes zu entwickeln, um etwa 80 Prozent. Auch der Griff zum Glimmstängel erhöht die Wahrscheinlichkeit zu erkranken. Raucher haben ein doppelt so hohes Diabetesrisiko wie Nichtraucher.

Nicht alle Menschen sind gleich anfällig für Diabetes oder gleich empfindlich für seine Folgen wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder Krebs. Warum trifft die Stoffwechselstörung manche mit voller Wucht, während andere trotz ungesunder Lebensweise gänzlich verschont bleiben?

Die Antwort auf solche Fragen liefert ein Blick auf die genetischen Ursachen der Erkrankung, die Forscher immer besser verstehen. Mehr als 100 Gene bringen sie mittlerweile mit Diabetes und Übergewicht in Verbindung. Bisher erklären die identifizierten Genvarianten aber nur etwa fünf Prozent der familiären Vorbelastung. Dazu kommen so-



nannte epigenetische Markierungen – durch falschen Lebensstil entstandene Veränderungen der Genaktivität, die zum Teil bis in die nächste Generation hinein wirksam sind.

Wer seine Risiken kennt, kann früh gegensteuern

Bundesweit erforschen mehrere Wissenschaftler an den Standorten des DZD die Parameter, mit denen sich die persönliche Gefährdungslage einzelner Personen bestimmen lässt. Ihr Ziel ist es, Menschen künftig maßgeschneidert und vor allem früher behandeln zu können. „Wenn potenzielle Patienten lange vor Ausbruch der Erkrankung ihre individuellen Risiken kennen und wissen, wie sie diese abwenden können, lässt sich die zunehmende Verbreitung des Typ-2-Diabetes vielleicht eindämmen“, hofft Norbert Stefan, Leiter der experimentellen Diabetologie der Uni Tübingen. Nicht zuletzt schützt eine frühzeitige Therapie

Wie entsteht Diabetes?

Zucker kann nur schlecht oder gar nicht verwertet werden. Hinter Typ-1 und Typ-2 stecken unterschiedliche Auslöser.



Typ-2-Diabetes entsteht, weil die Zellen weniger gut auf Insulin reagieren. Ursachen sind erbliche Veranlagung, gepaart mit ungünstigen Lebensgewohnheiten wie Bewegungsmangel und Fehlernährung.



Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung. Das Immunsystem zerstört irrtümlich die Insulin produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Neben genetischen Veränderungen sind dafür auch Umwelteinflüsse, etwa Virusinfektionen, verantwortlich.

auch vor Folgeschäden. Denn schon der Prädiabetes mit erhöhten Zuckerwerten zwischen 100 und 125 mg/dl (5,6 bis 6,9 mmol/l) steigert das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Demenz und Krebs deutlich.

Für Magdalena Mozer aus Tübingen könnte die Teilnahme an der PLIS-Studie also ein echter Glücksfall sein. Das DZD-Projekt untersucht, mit wie viel Sport und welcher Ernährung Risikopatienten mit Fettleber, Bauchfett und/oder Insulinsekretionsstörung nicht nur Gewicht verlieren, sondern auch ihren Blutzucker effektiv senken können.

Beim Auswahlverfahren mussten die Probanden eine sechsstündige Untersuchung über sich ergehen lassen. Dabei führten die Mediziner einen Glukosetoleranztest durch und fertigten Magnetresonanz-Schnittbilder der Leber an, um deren Fettgehalt zu bestimmen. Je nach Ergebnissen ordneten sie die Teilnehmer unterschiedlichen Risikogruppen zu. Entsprechend ihrer Einstufung erhalten diese nun entweder ein moderates oder ein intensives Therapieprogramm mit Er- ▶

nährungsberatung und Sport. Erste Ergebnisse werden für das Jahr 2017 erwartet.

Bei der individuellen Risikobewertung und dem darauf abgestimmten Therapieplan profitieren die PLIS-Forscher von den Forschungsergebnissen anderer Teams im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung und dem interdisziplinären Austausch mit Kollegen. „Diabetes ist komplex, Antworten auf offene Fragen kann kein einzelner Wissenschaftler, keine Arbeitsgruppe oder keine Institution allein finden“, betont Martin Hrabé de Angelis, Vorstandsmitglied des DZD und Direktor des Instituts für Experimentelle Genetik am Helmholtz Zentrum München.

Forscher finden vier Hauptfaktoren

Wertvolle, wenn auch ernüchternde Erkenntnisse lieferte beispielsweise das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Tübinger Lebensmittelinterventionsprogramm (TULIP). In der Familienstudie verbesserten zwar zwei Drittel der 120 Probanden mit Prädiabetes ihre Blutzuckerwerte deutlich, nachdem sie Couch und Chips gegen Fitness und Gemüse eingetauscht hatten. „Aber wir konnten erstmals zeigen, dass 40 Prozent dem Diabetes trotz hohen Engagements wahrscheinlich langfristig nicht entkommen können“, berichtet der Tübinger Diabetologe Stefan, der die TULIP-Studie mit seinen Kollegen Andreas Fritsche und Hans-Ulrich Häring leitete.

Den sogenannten Non-Respondern gelingt es nicht, den Blutzucker effektiv zu senken, obwohl sie deutlich an Gewicht verloren hatten. „Nur mit sehr großem Einsatz entwickeln diese Menschen wahrscheinlich keinen Diabetes“, so Stefan. Diese Personen müssen also wesentlich mehr Sport treiben und abnehmen als andere, damit sich schützende Effekte einstellen.

Vier Faktoren sind nach jetzigem Forschungsstand dafür verantwortlich, dass sich manche Risikokandidaten trotz Lebensstiländerung nur schwer vor Diabe-

So schützen Sie sich vor Diabetes

Einen Teil des Krankheitsrisikos steuern die Gene. Den anderen haben Sie selbst in der Hand. Darauf kommt es besonders an:

Bauchfett

Speziell das Fett rund um die Taille erhöht die Gefahr, an Diabetes zu erkranken. Bauchfett produziert Botenstoffe und setzt schädliche Stoffwechselprozesse in Gang. Schon ein paar Kilo weniger senken die Gefahr deutlich.

Bewegung

Mindestens fünf Stunden körperliche Aktivität pro Woche halten Gewicht und Taillenumfang in Schach. Zudem verbessert Bewegung die Wirkung des Insulins im Körper.

Ernährung

Wer Brot, Nudeln, Reis oder Müsli aus Vollkorn wählt, erkrankt seltener an Diabetes. Rind-, Schweine- oder Lammfleisch treiben das Risiko dagegen in die Höhe. Die Gefahr steigt mit der Menge des Konsums.

Rauchen

Der blaue Dunst verursacht nicht nur Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Er erhöht auch signifikant das Diabetesrisiko. Fangen Sie am besten gleich mit dem Aufhören an.

tes schützen können: „Die insulinresistente Fettleber, das vermehrte Bauchfett und eine gestörte Produktion und Wirkung von Insulin“, benennt sie Diabetesforscher Stefan.

Genetische Variationen können die schädliche Entwicklung begünstigen. Ist beispielsweise die Substanz Fetuin-A aus der Leber erhöht und der Spiegel des Fettgewebshormons Adiponektin niedrig, dann reagieren die Körperzellen schlechter auf Insulin und produzieren mehr Entzündungsstoffe, die wiederum ursächlich an der Entstehung von Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt sind. „Mit diesen und anderen Biomarkern werden wir eines Tages das persönliche Diabetesrisiko besser vorhersagen und genauere Angaben zur Anpassung des Lebensstils machen“, hofft Norbert Stefan.

Die Gene machen krank oder bieten Schutz

Auch die Neigung zur insulinresistenten Fettleber, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Typ-2-Diabetes führt, zählen die Wissenschaftler zu den erblichen Faktoren. Für einige Betroffene kommt die Nachricht von ihrer Erkrankung wie ein Blitz aus heiterem Himmel. Denn sie sind weder übergewichtig, noch haben sie vermehrtes Bauchfett. „Für viele dieser schlanken Hochrisikopatienten ist es daher ein großer Schock, wenn sie erfahren, dass sie einen Diabetes haben“, so Stefan. Andere Menschen wiederum genießen besonderen genetischen Schutz: „Wer eine bestimmte Variante des sogenannten PNPLA3-Gens hat, dem droht trotz Fettleber keine Insulinresistenz und damit auch kein Diabetes“, erklärt der Experte.

Wissenschaftler unterscheiden heute zwischen den unveränderlichen Genen, die jede Generation der nächsten mit in die Wiege legt, und der Art und Weise, wie die im Erbgut gespeicherten Informationen abgelesen werden. Welche Gene im Laufe eines Lebens „angeschal-

tet“ werden und welche stumm bleiben, wird von Umwelt- und Lebensstilfaktoren beeinflusst. Diese sogenannten epigenetischen Faktoren können sogar über die Generationen hin wirksam sein. Dass man bei der Verteilung der Gesundheitschancen nicht das große Los gezogen hat, liegt also nicht nur am eigenen Verhalten, sondern unter Umständen auch am ungünstigen Lebensstil der Eltern.

Annette Schürmann, Grundlagenforscherin am Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE) in Potsdam, bewies, dass eine epigenetische Veränderung des Erbguts bei Mäusen Übergewicht wahrscheinlicher macht und Vorbote einer Leberverfettung ist. Ihr Forschungsteam bot genetisch identischen Mäusen fettreiches Futter an. Doch nur ein Teil der Tiere bekam eine



»
»
Eines Tages können wir das persönliche Risiko vorhersagen«

Norbert Stefan, Leiter der experimentellen Diabetologie an der Universität Tübingen

Fettleber. „Bei ihnen konnten wir in den Leberzellen epigenetische Veränderungen eines Gens sehen, das die Insulinempfindlichkeit beeinflusst und so zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes beiträgt – und zwar lange bevor die Leber verfettet“, erklärt Schürmann.

Auch bei einigen übergewichtigen Menschen wiesen die DZD-Forscher diesen epigenetischen Marker in Blutzellen nach. „Menschen mit einem epigenetisch veränderten IGF2BP2-Gen wollen wir zukünftig per Test herausfischen und rechtzeitig behandeln, sodass sich erst gar keine Fettleber entwickelt“, verdeutlicht Annette Schürmann den Sinn ihrer Forschung. Falsche Ernährung der Vorfahren kann der Auslöser für solche epigenetischen Veränderungen sein. Dies belegte wiederum ▶

ein Team am Institut für Experimentelle Genetik am Helmholtz Zentrum München. „Wir konnten nachweisen, dass ernährungsbedingte Fettleibigkeit und Diabetes sowohl über Eizellen als auch über Spermien epigenetisch an die Nachkommen vererbt werden“, berichtet Studienleiter Johannes Beckers. Ihre Forschungen führten die Wissenschaftler mit Mäusen durch, die durch zu viel fette Nahrung übergewichtig und zuckerkrank gemacht worden waren. Alle Nachkommen ließen die Forscher über künstliche Befruchtung von isolierten Eizellen und Spermien zeugen und von gesunden Leihmüttern austragen. So stellten sie sicher, dass Veränderungen bei den Nachkommen nur über diese Zellen weitergegeben wurden. Zusätzliche Faktoren wie etwa Verhaltensweisen der Eltern konnten die Forscher ausschließen.

Epigenetische Einflüsse werden weitervererbt

„Wir wissen jetzt, dass sowohl Eizellen als auch Spermien epigenetische Informationen weitergeben, die insbesondere bei den weiblichen Nachkommen zu einer starken Fettleibigkeit führen“, erklärt Genetiker Hrabé de Angelis das Forschungsergebnis. Bei den männlichen Nachkommen war hingegen der Blutzuckerspiegel stärker betroffen als bei den weiblichen Geschwistern.

„Diese Art der epigenetischen Vererbung einer durch Fehlernährung erworbenen Stoffwechselstörung könnte eine weitere wichtige Ursache für den weltweiten dramatischen Anstieg der Diabetesprävalenz seit den 1960er-Jahren sein“, erklärt der Direktor des IEG und Initiator der Studie. Die explosionsartige Zunahme der Diabeteszahlen lässt sich durch die Veränderung der Gene selbst nämlich kaum erklären – dazu ist der Anstieg zu steil.

Magdalena Mozer läuft derzeit täglich mit vielen Schritten dem Diabetes davon. Studienleiter Norbert Stefan



Beim Belastungstest auf dem Ergometer misst Diabetologe Norbert Stefan den Blutdruck und die Atemgase seiner Patientin Magdalena Mozer

95 % der Zucker- kranken haben Typ-2-Diabetes*

*Quelle: Universität Düsseldorf

ist ganz angetan, wie erfolgreich bei seiner Probandin bereits die Pfunde purzeln. „Nun sind wir alle gespannt, ob auch der bisher erhöhte Blutzuckerspiegel sich wie gewünscht nach unten bewegt“, sagt der Wissenschaftler. „Ich bin zuversichtlich, aber harte Daten dazu bekommen wir erst bei der nächsten Kontrolluntersuchung in ein paar Wochen.“

Die 66-Jährige selbst ist überzeugt davon, dass ihr Körper wie gewünscht mitspielen wird. Seit Beginn der Studie fühlt sie sich viel lebendiger. Zu ihrem neuen Lebensgefühl trägt auch das Wissen bei, dass ihre Gesundheit noch in ferner Zukunft davon profitieren wird, wenn Sport und gesunde Ernährung ab jetzt zu ihrem Alltag gehören werden – so selbstverständlich wie das Zähneputzen. ■

Fotos: xxxxxx/FOCUS-Magazin