

Forschen für eine Zukunft ohne Diabetes

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung

Hans-Ulrich Häring^{1,6}, Martin Hrabé de Angelis^{2,6}, Hans-Georg Joost^{3,6}, Michael Roden^{4,6}, Michele Solimena^{5,6}

¹ Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Tübingen

² Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, München

³ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Potsdam

⁴ Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf

⁵ Paul Langerhans Institut, Universitätsklinikum C.G.C. der Technischen Universität Dresden, Dresden

⁶ Mitglied im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

Mit Gründung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) rückt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Volkskrankheiten in den Fokus der medizinischen Wissenschaften. Im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) arbeiten Grundlagenforscher und Kliniker eng vernetzt an innovativen und individualisierten Präventions- und Therapiestrategien gegen den Diabetes mellitus.

Die stetig wachsende Zahl der Menschen mit Diabetes stellt das Gesundheitssystem in Deutschland in den kommenden Jahren vor große Herausforderungen [1, 2]. Mit dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) gründete das Bundesministerium für Forschung und Bildung (BMBF) 2009 einen nationalen Forschungsverbund. Grundlagenforscher, Epidemiologen und Kliniker gehen eng vernetzt den Ursachen des Diabetes auf den Grund. Das übergeordnete

Ziel ist es, individualisierte Strategien zu entwickeln, die es möglich machen, Diabetesrisiken frühzeitig zu erkennen um zu verhindern, dass eine Diabeteserkrankung entsteht oder voranschreitet (Abb. 1).

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung

Im DZD sind 5 Partner: das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, das Deutsche Diabetes-Zentrum in Düsseldorf (DDZ), das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIFE), das Paul Langerhans Institut des Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden und das Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM). Die Geschäftsstelle des DZD ist am Helmholtz Zentrum München angesiedelt (Abb. 2).

Ein Deutsches Zentrum der Gesundheitsforschung

Das DZD ist eines von 6 Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), die das Herzstück des Rahmenprogramms Gesundheitsforschung des BMBF bilden. Universitäre und außeruniversitäre Forschung wird gebündelt, um gemeinsame translationale Forschungsprogramme für wichtige Volkskrankheiten zu ermöglichen. Neben dem Diabetes sind das Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Lungenerkrankungen und Infektionserkrankungen. „Die Deutschen Zentren sollen entscheidend dazu beitragen, die translationale Forschung, also den Transfer von Forschungsergebnissen aus dem Labor in die breite medizinische Versorgung und somit zu den Patienten zu beschleunigen“, fasst Prof. Annette Schavan, Bundesministerin für Bildung und Forschung, das wesentliche Ziel des Programms zusammen. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf der personalisierten Medizin: Auf

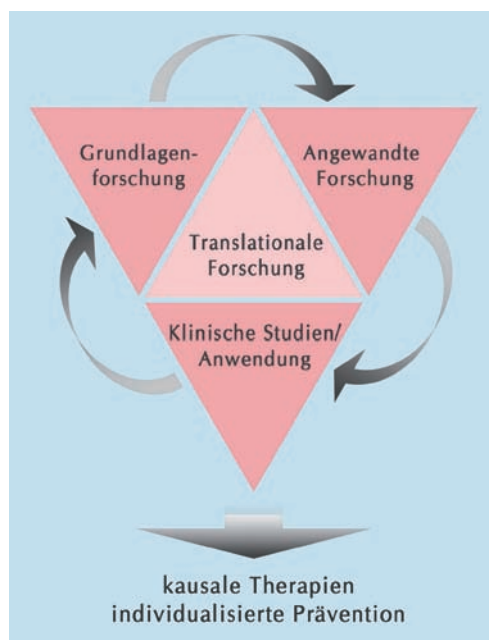


Abb. 1 Translationale Forschung im DZD zum Wohle des Patienten.

den Patienten zugeschnittene Interventionen sollen eine wirksamere Prävention und Therapie ermöglichen und so die erwartete Kostenexplosion im Gesundheitssystem verhindern.

Breitgefächerte Diabetesexpertise

Durch den Zusammenschluss von 5 national auf dem Gebiet der Diabetesforschung führenden Forschungseinrichtungen wird im DZD aufgrund der hohen Expertise in unterschiedlichen Disziplinen ein großer wissenschaftlicher Mehrwert erreicht.

Am Helmholtz Zentrum München beschreiten die Wissenschaftler durch einen integrativen Forschungsansatz neue Wege. Aus Sicht verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen wie Genetik, Epidemiologie, Immunologie, Stammzellforschung und Systembiologie nähern sich die Münchener Wissenschaftler der Aufklärung komplexer Forschungsfragen im Bereich des Diabetes. Die vorhandene High-Tech-Infrastruktur, wie z.B. die Metabolomics Plattform, schafft für die Wissenschaftler ausgezeichnete Voraussetzungen. So wird ein umfassenderes Verständnis der vielschichtigen Erkrankung erreicht, was letztlich zu völlig neuartigen Ansätzen für Therapie, Diagnose und Prävention des Diabetes führen wird. Zusammen mit dem DIfE hat das Helmholtz Zentrum München die „Deutsche Diabetes Mausklarin“ aufgebaut.

Forschungsmittelpunkt am DIfE in Potsdam sind ernährungsbedingte Krankheiten und somit besonders auch der Typ-2-Diabetes. Basierend auf den epidemiologischen Daten der EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Potsdam-Studie hat das DIfE den Deutschen Diabetes-Risiko-Test® gestaltet, der die Identifizierung von Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko vereinfacht. Zudem haben die Forscher am DIfE Mausmodelle entwickelt, mit denen die genetische Grundlage des Diabetes aufgeklärt sowie am Menschen erhobene Befunde validiert werden. Diese Untersuchungen bilden eine wertvolle Grundlage zum tieferen Verständnis von Entstehung und Verlauf der Erkrankung und werden deshalb zu neuen therapeutischen Strategien führen.

Das DDZ in Düsseldorf vernetzt als interdisziplinäre Einrichtung molekulare und zellbiologische Grundlagenforschung mit klinischen und epidemiologischen Forschungsansätzen. Das DDZ verfolgt das Ziel, neue Ansätze zur Prävention, Früherkennung und Diagnostik des Diabetes zu entwickeln. Darüber hinaus sollen sowohl die Therapie des Diabetes und die Behandlung seiner Komplikationen als auch die epidemiologische Datenlage verbessert werden. In umfangreichen klinischen Studien und Kooperationen wird z.B. untersucht, wie sich Diabetes im Laufe der Zeit beim Menschen verändert und wie sich

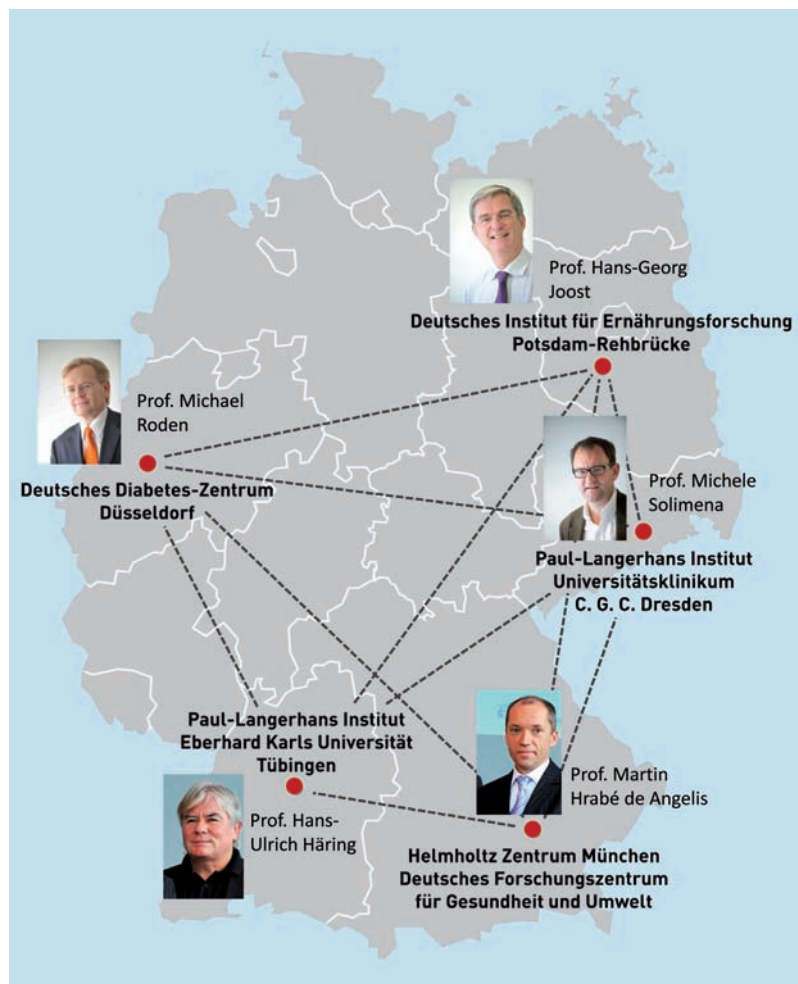


Abb. 2 Partner des DZD mit jeweiligen Standortsprechern.

der Krankheitsverlauf beeinflussen lässt. Hierfür stehen neueste Verfahren zur Verfügung, z.B. die nicht-invasive multinukleäre Magnetresonanzspektroskopie, die eine direkte Bestimmung von Stoffwechselprodukten in Leber, Muskel und Gehirn erlaubt.

Am IDM in Tübingen sind die Entwicklung nicht-invasiver Methoden zur verbesserten Beurteilung des individuellen Diabetesrisikos und personalisierte Diabetesprävention und Diabetestherapie Ziel. Dabei stehen Untersuchungen zur wirksameren Prävention des Typ-2-Diabetes, zur Pathophysiologie des Prädiabetes und das Themenfeld Verhaltensneurobiologie und Metabolismus im Vordergrund.

Zentrales Ziel des PLID ist es, mit den Möglichkeiten der regenerativen Medizin die Zerstörung oder eingeschränkte Funktion der Betazellen zu therapieren sowie eine Immuntherapie des Typ-1-Diabetes zu entwickeln. Dadurch wollen die Wissenschaftler zukünftig den Diabetes verhindern bzw. heilen. Herausragend ist die Rolle des PLID als einziges deutsches Transplantationszentrum, das bei Diabetespatienten mithilfe von Insel-Transplantationen die körpereigene Insulinproduktion teilweise wiederherstellt.

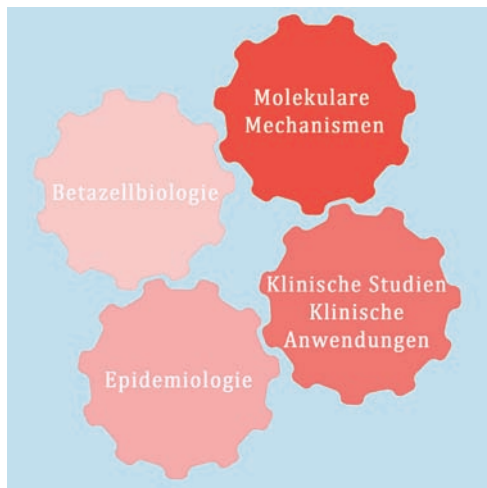


Abb. 3 Vernetzte Forschungsschwerpunkte des DZD.

Zukunftsweisende Netzwerkprojekte

Am DZD umfasst das Forschungsprogramm Verbundprojekte zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes in den Bereichen klinische Studien, Epidemiologie, molekulare Mechanismen des Diabetes und Biologie der Betazelle (Abb. 3). Die enge Zusammenarbeit der Partner ermöglicht eine effiziente, insbesondere aber standardisierte und qualitätskontrollierte Vorgehensweise zur Erreichung der Forschungsziele in den multizentrischen klinischen Interventionsstudien, den Kohortenstudien sowie in der experimentellen Forschung. Die Ausrichtung und Qualität der Forschungsvorhaben und der Ergebnisse wird in regelmäßigen Begutachtungen durch einen wissenschaftlichen Beirat und durch externe, international besetzte Gremien geprüft.

Klinische Studien

In dem Forschungsprogramm Klinische Studien wird die Effektivität von Präventions- und Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit von physiologischen Merkmalen, wie z. B. die Fettverteilung, und von Biomarkern untersucht [3].

Durch die Beteiligung aller 5 Standorte des DZD gelingt es, qualitativ hochwertige Studien nach einheitlichen Protokollen mit einer großen aussagekräftigen Anzahl an Studienteilnehmern durchzuführen. Aktuell werden Probanden aufgenommen.

Unter der Koordination des IDM in Tübingen arbeiten die Partner des DZD mit der Deutschen Prädiabetes-Interventionsstudie (PLIS) an individualisierten Präventionsstrategien für Menschen mit einem erhöhten Risiko für einen Typ-2-Diabetes [4, 5]. Bisher wurden bereits 800 Probanden in die Studie eingeschlossen und phänotypisiert. So gelang den Tübinger Wissenschaftlern die Identifizierung unterschiedlicher Subtypen von Prädiabetikern: Sie unterschieden bereits im Vorfeld der Diabeteserkrankung Patienten mit Insulinresistenz und Leberverfettung, Insulinresistenz ohne

erkennbare Leberverfettung oder mit frühzeitig gestörter Insulinsekretion [6, 7]. Dieses heterogene Bild weist darauf hin, dass nur individuell abgestimmte Präventionsmaßnahmen zu einer erfolgreichen Vorsorge führen können. In der aktuellen PLIS-Studie vergleichen die DZD Wissenschaftler die Effektivität unterschiedlicher Präventionsprogramme im Bereich Ernährung, körperliche Bewegung oder Medikation über einen mehrjährigen Zeitraum. Dank der Entwicklung von High-Tech-Methoden im Gebiet der Metabolomics und der bildgebenden Verfahren, die im DZD weiterentwickelt wurden, können die Ergebnisse in Relation zu verschiedenen Biomarkern gesetzt werden. Diese Studie verspricht, ein neues Verständnis über die Wirksamkeit von präventiven Maßnahmen in Bezug auf genetische und phänotypische Merkmale zu liefern.

Neue Erkenntnisse zu der Sekundärprävention erwarten sich die DZD-Forscher von der Deutschen Diabetes-Studie (DDS), die das DZD in Düsseldorf initiierte. Ziel ist die detaillierte Charakterisierung eines neu manifestierten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und die Beobachtung des Krankheitsverlaufs über mehrere Jahre, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung von Folgeschäden. Der Einfluss einzelner Faktoren wie Lebensstil, weitere Erkrankungen oder genetische und metabolische Parameter auf den Krankheitsverlauf stehen im Fokus der Untersuchungen. So hoffen die Wissenschaftler, zukünftig das Risiko für einzelne Sekundärerkrankungen bei definierten Patientengruppen besser bestimmen zu können und rechtzeitig Vorsorge zu ermöglichen. Bis dato konnten bereits über 500 neu diagnostizierte Diabetespatienten eingeschlossen werden. In dem Beitrag „Die Deutsche Diabetes Studie – Identifizierung von Subtypen des Typ-2-Diabetes zur individualisierten Therapie und Prävention von diabetischen Komplikationen“ auf Seite 111 präsentiert Dr. Bettina Nowotny Details zur DDS-Studie. Darüber hinaus soll in einer Interventionsstudie der Effekt einer Diätmodifikation auf den Energiestoffwechsel bei Typ-2-Diabetes untersucht werden, der an der Entstehung der Erkrankung wesentlich beteiligt ist [8].

Des Weiteren arbeiten die Partner in München und Dresden an der Entwicklung einer Impfstrategie zur Prävention eines Typ-1-Diabetes bei Kindern mit einem erhöhten Risiko [9].

Molekulare Mechanismen des Diabetes

Die Entstehung des Diabetes ist ein komplexer Prozess, der über Jahre – ja sogar Jahrzehnte – durch ein vielschichtiges Zusammenspiel von individuellen genetischen Voraussetzungen, Lebensstil und Umweltfaktoren zu einem gestörten Glukosestoffwechsel und in der Folge zur Erkrankung führt [10]. Genetische und metabolische

Untersuchungen zeigen, dass es sich beim Typ-2-Diabetes um eine Erkrankung mit heterogenen Ursachen handelt. Um eine zielgerichtete, wirksame Prävention und Therapie zu erreichen, ist ein detailliertes Wissen sowohl über die Genetik und die Stoffwechselwege auf Ebene der Zelle als auch des Organismus notwendig. Dieses Verständnis wird vor allem in Mausmodellen mit genetisch bedingtem Diabetes erworben [11]. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der Vergleich von Diabetes-empfindlichen und Diabetes-resistenten Mausstämmen, da hierdurch neue Therapien gegen die fortschreitende Betazellzerstörung gefunden werden können. In der Deutschen Diabetes Mauslinik werden durch die standardisierte Phänotypisierung von über 30 unterschiedlichen Mausmodellen Diabetesgene identifiziert und ihre Funktion analysiert [12]. Systembiologische Ansätze, bei denen mithilfe von Methoden wie Metabolomics oder Transcriptomics komplette menschliche Stoffwechselprofile en bloc analysiert werden, lassen Rückschlüsse darauf zu, wie Diät, körperliche Bewegung, Stress oder andere externe Faktoren auf den Organismus von Diabetes- oder Prädiabetespatienten und letztlich auf die genetische Gesamtaktivität in den unterschiedlichen Organsystemen wirken.

Ein wichtiges Bindeglied könnten dabei epigenetische Faktoren sein, die unter Umständen erklären, wie es bestimmte Umweltfaktoren schaffen, die genetische Regulation der Zellen zu beeinflussen. Die Epigenomics bilden entsprechend einen weiteren Schwerpunkt der molekularen Forschung am DZD in den nächsten Jahren, wie Dr. Harald Grallert und seine Kollegen in dem Artikel „Genetik und Epigenetik des Typ-2-Diabetes“ ab Seite 123 näher ausführt.

Erkenntnisse über die Rolle einzelner Stoffwechselprozesse und Moleküle sollen erlauben, zielgerichtet neue Medikamente zu entwickeln bzw. Substanzbibliotheken nach neuen Wirkstoffen zu durchsuchen.

Zu den spannendsten Fragen der molekularen Diabetesforschung gehört die Klärung des Zusammenspiels von Stoffwechsel und Gehirn. So analysieren DZD-Forscher derzeit die Bedeutung von Insulinrezeptoren im Gehirn. Kommt es bei Diabetespatienten zu einer Insulinresistenz, dann scheint diese über Insulinrezeptoren im Gehirn den Appetit zu beeinflussen und das Sättigungsgefühl abzuschwächen. Bei Diabetikern, die übergewichtig sind, wäre dies ein Teufelskreis, der sich in Zukunft möglicherweise therapeutisch durchbrechen lässt [13].

Epidemiologie

In umfangreichen epidemiologischen Studien ist es in den letzten Jahren gelungen, eine zunehmend große Zahl an biologischen Markern, wie

z.B. die Fettverteilung, Entzündungswerte, sowie Daten zu Ernährung und Lebensstil in Zusammenhang mit einem erhöhten Diabetesrisiko zu setzen. Die Partner im DZD verfügen dank Studien, wie z.B. der MONICA-/KORA- oder der prospektiven EPIC-Potsdam-Studie über große Biobanken. Der Forschungsverbund ermöglicht aufgrund erweiterter technischer Möglichkeiten eine komplexe Analyse dieser Proben, mit denen die DZD Wissenschaftler neuen Biomarkern auf der Spur sind bzw. das Wissen über bereits bekannte mögliche Risikomarker vertiefen [14].

Der Deutsche Diabetes-Risiko-Test® ermöglicht es, Risikopatienten für die Entwicklung eines Diabetes frühzeitig ohne invasive Diagnostik zu identifizieren. Er könnte mittelfristig die Grundlage für eine ärztliche Vorsorgeuntersuchung zu Stoffwechselerkrankungen im mittleren Erwachsenenalter sein. Auf Basis des individuellen Testergebnisses können auf die jeweilige Person zugeschnittene Empfehlungen zu Ernährung, körperlicher Bewegung und Gewichtskontrolle gegeben werden. Das Ziel ist eine an den einzelnen Menschen und seine spezielle Situation angepasste Primärprävention von Diabeteserkrankungen.

Im Rahmen des Forschungsprogramms Epidemiologie wollen DZD Wissenschaftler die Aussagekraft des Deutschen Diabetes-Risiko-Test® durch den Einsatz von geeigneten Biomarkern in den kommenden Jahren weiter verbessern. Einen detaillierten Überblick über die epidemiologische Forschung bieten Prof. Dr. Matthias Schulze und Prof. Dr. Annette Peters in „Epidemiologische Forschung im Rahmen des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung“ ab Seite 118.

Biologie der Betazelle

Um den Diabetes an der Wurzel zu packen, ist eine Erhaltung bzw. eine Wiederherstellung der Betazellfunktion im Patienten essenziell. Die Wissenschaftler am DZD erforschen die molekularen Mechanismen und deren Störungen mit Mausmodellen ebenso wie mit humanem Gewebe. Ziel ist die Identifizierung von Substanzen, die positiv in diese Regulation eingreifen und zu Diabetesmedikamenten entwickelt werden können.

Sind die Betazellen unwiederbringlich zerstört, können nur noch eine Pankreas- bzw. eine Inselzelltransplantation die körpereigene blutzuckerabhängige Insulinsekretion wiederherstellen [15]. Aufgrund der kurzen Lebenszeit der transplantierten Zellen/Organe in den Empfängern ist der Erfolg derzeit nicht von Dauer. Die immunsuppressive Begleittherapie stellt eine zusätzliche Belastung des Patienten dar. Da für eine Inselzelltransplantation bis zu 3 Bauchspeicheldrüsen benötigt werden, herrscht zudem ein

Research for a Future without Diabetes – German Center of Diabetes Research

By the establishment of the new networks of six German Centres for Health Research (DZG) the German Federal Ministry of Education and Research aims to create excellent research conditions for combating the most widespread diseases. In the German Center of Diabetes Research (DZD) the best researchers from universities and research institutions work side by side on improved prevention and innovative therapies for patients with an elevated risk or suffering from diabetes mellitus.

Key words

diabetes research – translational research – diabetes prevention – diabetes therapy – DZD

dramatischer Mangel an Spenderorganen. Am DZD entwickelt man Techniken, die das Spendermaterial möglichst schonend und effektiv für eine Transplantation aufbereiten [16].

Das Problem sowohl des limitierten Spendergewebes als auch der Suppression des Immunsystems würde eine Stammzelltherapie lösen. Die DZD Forscher arbeiten zum einen an einer gezielten medikamentösen Stimulation, welche die körpereigenen Stammzellen zur Ausbildung von Betazellen anregt, zum anderen an der Ausdifferenzierung von isolierten Stammzellen zu Betazellen, die transplantiert werden.

Gelebtes DZD

Im interdisziplinären Umfeld des DZD wird eine übergreifende, translationale Forschung im wissenschaftlichen Alltag konkret gelebt. Forschungsaufenthalte der Wissenschaftler an Partnerinstituten sowie regelmäßige Workshops und eine Online-Kollaborationsplattform, das DZD-PartnerNet, vereinfachen und intensivieren die interne Zusammenarbeit und Kommunikation. Eigene DZD-Fördermittel, die neue standortübergreifende Forschungsvorhaben finanzieren, unterstützen Netzwerkaktivitäten des wissenschaftlichen Nachwuchses, welcher durch die Instituts- und Disziplinen-übergreifende Zusammenarbeit die Möglichkeit hat, über den Rand der eigenen Arbeit zu blicken.

Fazit

Diabetes gehört mit ca. 6 Millionen diagnostizierten Fällen und sehr hohen Dunkelziffern zu den häufigsten Volkskrankheiten in Deutschland. Nicht nur der Diabetes sondern auch die Folgeerkrankungen schränken die Lebensqualität der Patienten erheblich ein. Die Behandlung stellt Ärzte und Gesundheitssysteme gleichermaßen vor Herausforderungen: Die Gesundheitssysteme durch die massiven Kosten, die Ärzte, weil grundlegende und wirksame Heilungsmöglichkeiten bislang fehlen. Um dank einer zukunftsweisenden Diabetesforschung neue Therapien zu erforschen und die Versor-

gung zu verbessern, hat das BMBF im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung im Jahr 2009 gegründet.

Durch die enge Kooperation der Grundlagenforscher und Kliniker im DZD bestätigt sich schon jetzt, dass die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung schneller in präklinische und klinische gemeinsame große innovative Netzwerkprojekte übergeführt werden konnten. Nun gilt es, die aufgebauten Kooperationen und Strukturen zu vertiefen und die Ergebnisse im Sinne der translationalen Forschung möglichst rasch dem Patienten zu Gute kommen zu lassen.

Literatur

- 1 Hauner H, Koster I, Von Ferber L. Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998–2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the AOK in Hesse/KV in Hesse. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2632–2637
- 2 Schulze MB, Rathmann W, Giani G, Joost HG. Diabetesprävalenz – Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. *Dtsch Arztlbl* 2010; 107. A 1694–1696
- 3 Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 679–692
- 4 Stefan N, Fritsche A, Häring H. Individualisierte Prävention des Typ-2-Diabetes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2009; 52: 677–682
- 5 Weyrich P, Stefan N, Häring HU, Laakso M, Fritsche A. Effect of genotype on success of lifestyle intervention in subjects at risk for type 2 diabetes. *J Mol Med* 2007; 85: 107–117
- 6 Stefan N, Häring HU. The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes* 2011; 60: 2011–2017
- 7 Schafer SA, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Kantartzis K. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93 Suppl 1: S9–24
- 8 Szendroedi J, Phielix E, Roden M. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 92–103
- 9 Boerschmann H, Walter M, Achenbach P, Ziegler AG. Survey of recent clinical trials of the prevention and immunointervention of type 1 diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 350–354
- 10 Joost HG. Pathogenesis, risk assessment and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Obes Facts* 2008; 1: 128–137
- 11 Joost HG. The genetic basis of obesity and type 2 diabetes: lessons from the new zealand obese mouse, a polygenic model of the metabolic syndrome. *Results Probl Cell Differ* 2010; 52: 1–11
- 12 Fuchs H, Gailus-Durner V, Adler T et al. Mouse phenotyping. *Methods* 2011; 53: 120–135
- 13 Kullmann S, Heni M, Veit R et al. The obese brain: Association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 1052–1062; Epub 2011, Apr. 21
- 14 Illig T, Gieger C, Zhai G et al. A genome-wide perspective of genetic variation in human metabolism. *Nat Genet* 2010; 42: 137–141
- 15 Schloot NC, Roden M, Bornstein SR, Brendel MD. Recent advances in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 172–175
- 16 Ludwig B, Ziegler CG, Schally AV et al. Agonist of growth hormone-releasing hormone as a potential effector for survival and proliferation of pancreatic islets. *PNAS* 2010; 107: 12623–12628

Korrespondenz

Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung
Geschäftsstelle
Ingolstädter Landstr. 1
85764 Neuherberg
E-Mail: contact@dzd-ev.de

Autorenerklärung

Die Autoren erklären,
dass für diesen Artikel
kein Interessenkonflikt besteht.