



Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

# Inkretine und GLP-1-Analoga

Winfried Keuthage<sup>1</sup>

*Bild: Lilly Pharma Holding GmbH*  
Bei Typ-2-Diabetes liegt häufig eine Kombination aus Insulinresistenz, Insulinsekretionsstörung mit fortschreitender Abnahme der Betazellmasse sowie eine gesteigerte Glukagonsekretion vor. Das humane Inkretinhormon GLP-1 ist in der Lage, diesen Störungen entgegenzuwirken, indem es bei Hyperglykämie die Insulinsekretion stimuliert und die Glukagonsekretion hemmt. Außerdem wird durch GLP-1 die Magenentleerung verzögert und zentralnervös das Sättigungsgefühl vermittelt. In Tiermodellen und in vitro verbessert GLP-1 die Betazellfunktion und vermehrt die Betazellmasse. Die biologische Halbwertszeit von GLP-1 ist gering, da es binnen weniger Minuten von dem Enzym DPP-4 inaktiviert wird. Therapeutisch stehen zurzeit 2 Wege zur Verfügung, um die günstigen Effekte von GLP-1 beim Typ-2-Diabetes zu nutzen: einerseits lang wirksame, DPP-4-resistente GLP-1-Rezeptoragonisten und andererseits DPP-4-Inhibitoren, welche das Enzym DPP-4 teilweise inaktivieren. Beide Substanzklassen senken den  $HbA_{1c}$ -Wert glukoseabhängig, das heißt sie weisen kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien auf.

**B**ei Typ-2-Diabetikern ist der Inkretineffekt gestört. Zur Therapie eignen sich daher sogenannte Inkretinmimetika und Inkretin-Verstärker. Neben den derzeit eingesetzten Substanzen befinden sich einige in klinischer Prüfung.

## ■ Der Inkretineffekt

Die orale Gabe von Glukose hat einen deutlich höheren Anstieg des Insulinspiegels im Blut zur Folge als die intravenöse Zufuhr der vergleichbaren Glukosemenge. Diese Verstärkung der Insulinausschüttung nach einer Mahlzeit wird als Inkretineffekt bezeichnet und lässt sich im wesentlichen mit der Stimulation der Darmhormone Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) und Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1), der sogenannten Inkretine, erklären. Bei Personen ohne Diabetes ist der Inkretineffekt für etwa 60% des postprandialen Insulinanstiegs verantwortlich [1]. Im Gegensatz dazu unterscheidet sich bei Personen mit Typ-2-Diabetes die Insulinausschüttung nach oraler und nach intravenöser Glukosegabe nicht wesentlich voneinander [2]. Der Verlust des Inkretineffektes ist somit wesentlich für die postprandial verminderten Insulinspiegel und erhöhten Blutglukosespiegel bei Typ-2-Diabetikern verantwortlich.

## ■ Wirkung von GIP und GLP-1 auf Blutglukose

Als Ursache des gestörten Inkretineffektes kommen theoretisch entweder Verminderungen in der

Sekretion von GIP und GLP-1 oder bei deren insulinotropen Wirkungen in Frage. Beim Typ-2-Diabetes ist GIP – auch in supraphysiologischen Dosen – nicht mehr in der Lage, die Insulinsekretion zu stimulieren. Demgegenüber kann eine kontinuierliche subkutane oder intravenöse GLP-1-Infusion den Blutglukosespiegel beim Typ-2-Diabetes senken [3]. An den Betazellen existieren Rezeptoren für GLP-1, welche bei Hyperglykämie die Insulinausschüttung vermitteln. Außerdem wird durch GLP-1 die bei Typ-2-Diabetes gesteigerte Glukagonsekretion gehemmt. Beide Effekte sind glukoseabhängig, das heißt dass sie sich lediglich bei Hyperglykämien auswirken und so nicht zu Hypoglykämien führen können.

## Weitere Effekte von GLP-1

Darüber hinaus hat GLP-1 eine Reihe weiterer günstiger Effekte bei Typ-2-Diabetes. GLP-1 verzögert die Magenentleerung, welche bei einem Teil der Typ-2-Diabetiker beschleunigt sein kann. Hierdurch kommt es zu einer verlangsamt Kohlenhydratabsorption und in der Folge zu günstigeren postprandialen Glukoseverläufen. Darüber hinaus wird durch die verlangsamte Magenentleerung das Völlegefühl vermehrt und die Nahrungsaufnahme reduziert [4]. Weiterhin ist GLP-1 als Neurotransmitter im Hypothalamus an der Steuerung des Sättigungsgefühls beteiligt.

<sup>1</sup> Diabetologische Schwerpunktpraxis, Münster

## ■ Betazellfunktion und -masse

Bei Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes ist nur noch ca. 50% der Betazellfunktion erhalten [5]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt die Betazellfunktion weiter kontinuierlich ab. In Tiermodellen und in vitro verbessert GLP-1 die Betazellfunktion und vermehrt die Betazellmasse. Dieses Phänomen lässt sich nur zum Teil durch Senkung der Glukosespiegel und in der Folge Verminderung der Glukosetoxizität an den Betazellen erklären. GLP-1 hemmt auch unmittelbar die beim Typ-2-Diabetes fortschreitende Apoptose der Betazellen. Außerdem regt GLP-1 im Tiermodell sowohl die Betazellneogenese als auch die Insulinbiosynthese in den Betazellen an [6]. Ob diese Phänomene auf den Menschen übertragbar sind, ist bislang aber noch nicht geklärt.

## ■ Alphaszellen

Neben Störungen der Betazellfunktion sind für den Typ-2-Diabetes auch Störungen der Alphaszelle der Langerhans-Inseln des Pankreas ursächlich. So finden sich nüchtern erhöhte Spiegel des in den Alphaszellen produzierten Glukagons. Darüber hinaus ist die nach einer Mahlzeit physiologisch zu beobachtende Suppression des Glukagons beim Typ-2-Diabetes vermindert. Beide Phänomene tragen zu den postprandial erhöhten Glukagon- und Blutglukosespiegeln beim Typ-2-Diabetes bei [7]. GLP-1 ist in der Lage, die bei Typ-2-Diabetes oftmals erhöhten Glukagonspiegel zu senken.

## ■ Inkretinbasierte Therapien GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren

GLP-1 selbst kann therapeutisch nicht eingesetzt werden, da es innerhalb weniger Minuten durch das im Plasma und endothelständig vorkommende Enzym Dipeptidylpeptidase IV (DPP-4) inaktiviert wird [8]. Daher bleiben 2 Möglich-

keiten, um die günstigen Effekte von GLP-1 beim Typ-2-Diabetes zu nutzen. Zum einen werden GLP-1 ähnliche Peptide („GLP-1-Rezeptoragonisten“, „Inkretinmimetika“ oder GLP-1-Analoga genannt) subkutan injiziert, welche sich nicht durch das Enzym DPP-4 inaktivieren lassen. GLP-1-Rezeptoragonisten wirken über eine Steigerung der GLP-1-Rezeptoraktivierung, welche aufgrund der langen Halbwertszeit im Vergleich zu GLP-1 deutlich anhaltender ist. Zum anderen ist die Anhebung der endogenen GLP-1-Spiegel durch Hemmung des Enzyms DPP-4 mittels der oralen Gabe sogenannter DPP-4-Inhibitoren (auch „Glipatine“ oder „Inkretin-Verstärker“ genannt) möglich. Beide Substanzklassen haben gemeinsam, dass sie ihren therapeutischen Effekt auf die Glukosespiegel lediglich bei Hyperglykämie entfalten und somit kein intrinsisches hypoglykämisches Potenzial in sich tragen [9].

## ■ Der erste GLP-1-Rezeptoragonist Exenatid

Der erste zugelassene GLP-1-Rezeptoragonist ist die Substanz Exenatid (Byetta®). Exenatid wurde erstmals als Exendin-4 im Speichel des Gilamonnsters entdeckt. Seine Aminosäure-Sequenzen sind zu 53% identisch mit dem humanen GLP-1. Die biologische Wirkdauer liegt bei ca. 5–7 Stunden, welches eine zweimal tägliche subkutane Injektion erforderlich macht. Die Standarddosierung beträgt zweimal 10 µg täglich. Exenatid ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff-Präparaten bei Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden kann.

### Wirksamkeit von Exenatid

Die HbA<sub>1c</sub>-Senkung unter Exenatid betrug in den klinischen Studien bei Ausgangswerten zwischen 8 und



8,5% im Durchschnitt ca. 1%-Punkt, wobei die HbA<sub>1c</sub>-Senkung auch 3 Jahre nach Therapiebeginn noch nahezu erhalten war. Zusätzlich bewirkte die Therapie mit Exenatid in den klinischen Studien bei den Completern eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich 5,3 kg in 3 Jahren bei einem Ausgangs-BMI zwischen 30 und 35 kg/m<sup>2</sup> [10].

### Sicherheit von Exenatid

Häufigste Nebenwirkung von Exenatid ist Übelkeit, die in der Regel im Laufe von Tagen oder wenigen Wochen verschwindet. Nur bei etwa 5% der Patienten ist die Übelkeit so ausgeprägt und anhaltend, dass sie die Therapie abbrechen [11]. Hypoglykämien werden nur unter der Kombination mit Sulfonylharnstoffstoffen beobachtet und durch diese verursacht.

### Akute Pankreatitis und Exenatid

Vereinzelt wurden unter Exenatid Fälle einer akuten Pankreatitis berichtet. Allerdings fehlt es bislang an einem plausiblen Mechanismus, der einen kausalen Zusammenhang zwischen GLP-1-Rezeptoragonisten und Pankreatitis-Entstehung erklären könnte. In einer retrospektiven Metaanalyse zeigte sich kein erhöhtes Pankreatitis-Risiko unter Exenatid [11].

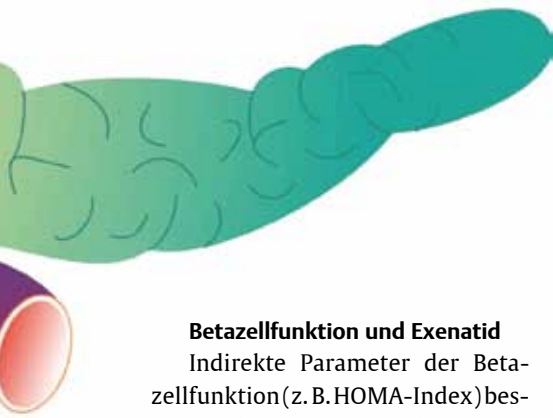


Bild: Thieme Verlagsgruppe

### Betazellfunktion und Exenatid

Indirekte Parameter der Betazellfunktion (z. B. HOMA-Index) verbessern sich unter Exenatid. Im Tiermodell zeigte Exenatid vergleichbare Effekte auf die Betazellen wie humanes GLP-1. Falls sich diese Ergebnisse in klinischen Endpunktstudien bestätigen, kann von einem positiven Einfluss von Exenatid auf die Progression des Typ-2-Diabetes ausgegangen werden.

### Liraglutid

Liraglutid (Victoza®) weist eine 97%ige Homologie zu humanem GLP-1 auf und ist seit 2009 zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff bzw. Glitazonen. Durch den Austausch einer Aminosäure (Arginin statt Lysin an Position 34) sowie eine Fettsäureseitenkette hat es im Gegensatz zu humanem GLP-1 eine lange biologische Halbwertszeit von ca. 13 Stunden und wird nur einmal täglich injiziert. Liraglutid ist unter anderem durch die Bildung Mizellen-ähnlicher Komplexe zum Teil vor dem Abbau durch das Enzym DPP-4 geschützt. Die tägliche Erhaltungsdosis beträgt 1,2 mg und kann auf maximal 1,8 mg gesteigert werden.

### Wirksamkeit von Liraglutid

Das breit angelegte Phase-III-Studienprogramm Liraglutid Effekt und Aktion bei Diabetes (LEAD) hat eine gute Wirksamkeit von Liraglutid in verschiedenen Phasen der Diabeteserkrankung gezeigt. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert sank im Verlauf von 26 Wochen im Durchschnitt um

1,25%-Punkte und das Körpergewicht um 2,6 kg.

### Sicherheit von Liraglutid

Die Angaben zur Häufigkeit von Übelkeit initial nach Beginn der Therapie mit Liraglutid schwanken je nach Studie und Dosierung zwischen 6 und 30%. In der Mehrzahl der Fälle verschwand diese Nebenwirkung in den ersten Behandlungswochen.

### C-Zell-Karzinom und Liraglutid

In Experimenten mit Nagetieren wurde beobachtet, dass Liraglutid zu bösartigen Veränderungen der C-Zellen in der Schilddrüse führen kann. Im Vergleich zu Nagetieren gibt es aber beim Menschen eine viel geringere Rezeptordichte humaner C-Zellen und die Exposition mit Liraglutid führt nicht zu einem messbaren Anstieg der Kalzitonspiegel. Insofern sind die tierexperimentellen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen. Andererseits ist ein erhöhtes Karzinomrisiko durch Liraglutid zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher auszuschließen, da C-Zell-Karzinome beim Menschen sehr selten sind.

### Betazellfunktion und Liraglutid

In klinischen Studien besserten sich unter Liraglutid Indikatoren der Betazellfunktion (z. B. im Homeostasis Model Assessment (HOMA)-Index) sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. systolischer Blutdruck, C-reaktives Protein) [12].

### Vergleichsstudie Liraglutid und Exenatid

In der LEAD-6-Studie erhielten Patienten über 26 Wochen zusätzlich zur Therapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Metformin/Sulfonylharnstoff-Kombination entweder einmal täglich Liraglutid (1,8 mg) oder zweimal täglich 10 µg Exenatid. Bei einem Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,2 bzw. 8,1% sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert unter Liraglutid signifikant stärker

(1,1%-Punkte) im Vergleich zu Exenatid (0,8%-Punkte; p < 0,05). Das Körpergewicht der Teilnehmer nahm jeweils um durchschnittlich etwa 3 kg ab. In beiden Gruppen berichteten etwa 25% der Teilnehmer wenigstens einmal von Übelkeit, wobei die Anteile nach 10 Wochen bei weniger als 10% in der Liraglutid-Gruppe und bei ca. 10% in der Exenatid-Gruppe lagen [13].

### Exenatid LAR

Eine Darreichungsform zur einmal wöchentlichen Injektion von Exenatid ist zurzeit unter dem Begriff long-acting release (LAR) in der klinischen Entwicklung. Diese Formulierung besteht aus einer Kombination injizierbarer Mikrosphären von Exenatid sowie einem biologisch abbaubaren medizinischen Polymer, welches eine langsame und gleichmäßige Wirkstofffreisetzung sicherstellt.

### Wirksamkeit und Sicherheit von Exenatid LAR

In einer 15-wöchigen Phase-II-Studie bei Typ-2-Diabetikern mit vorbestehender Metformintherapie und einem Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Wert von durchschnittlich 8,5% reduzierte einmal wöchentlich Exenatid LAR (0,8 mg oder 2,0 mg) den HbA<sub>1c</sub>-Wert um 1,4%-Punkte (0,8 mg) bzw. 1,7%-Punkte (2,0 mg). Das Körpergewicht sank unter Exenatid LAR 2,0 mg innerhalb von 15 Wochen um 3,8 kg, nicht aber unter Exenatid 0,8 mg [14].

### Vergleichsstudie Exenatid LAR und Exenatid

In einer 30-wöchigen Vergleichsstudie wurde die einmal wöchentliche Injektion von Exenatid LAR 2,0 mg mit der zweimal täglichen Injektion von Exenatid 10 µg verglichen. Bei einem durchschnittlichen Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,3% sank der HbA<sub>1c</sub> unter Exenatid LAR (minus 1,9%-Punkte) signifikant stärker als unter Exenatid zweimal täglich (minus 1,5%-Punkte)



Bild: MEV

te). Die Gewichtsreduktion war in beiden Gruppen nach 30 Wochen vergleichbar (Exenatid LAR  $-3,7$  kg vs. Exenatid  $-3,6$  kg). Auch unter Exenatid LAR kam es zu Beginn häufig zu Übelkeit (26,4%), allerdings seltener als unter Exenatid zweimal täglich und ohne Fälle von schwerer Übelkeit. An der Injektionsstelle trat unter Exenatid LAR häufig Juckreiz (17,6%) auf, welcher jedoch mild war und im weiteren Therapieverlauf fast vollständig zurückging. Schwere Hypoglykämien traten in beiden Gruppen nicht auf. Studienabbrüche infolge unerwünschter Wirkungen erfolgten unter Exenatid LAR bei 6,1% und unter Exenatid zweimal täglich bei 4,8% der Teilnehmer.

#### ■ Taspoglutid

Der einmal wöchentlich subkutan zu injizierende GLP-1-Rezeptoragonist Taspoglutid wird derzeit in Phase-III-Studien untersucht, wel-

che voraussichtlich noch in diesem Jahr abgeschlossen werden. Die Zulassung von Taspoglutid ist nicht vor Anfang 2011 zu erwarten.

#### Wirksamkeit von Taspoglutid

In einer Phase-II-Studie wurde über 8 Wochen entweder einmal wöchentlich 5, 10 bzw. 20 mg Taspoglutid oder 10 bzw. 20 mg alle 2 Wochen injiziert. Bei Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Werten von 7,9% sanken die HbA<sub>1c</sub>-Werte um jeweils 0,9 bis 1,2%-Punkte. Der maximale Effekt auf die Absenkung der Nüchtern-Blutglukosewerte konnte bereits innerhalb der ersten beiden Wochen erreicht und über 8 Wochen konstant gehalten werden. Das Körpergewicht sank im Laufe der 8 Wochen um durchschnittlich 2,8 kg [15].

#### Sicherheit von Taspoglutid

Unter 20mg Taspoglutid einmal wöchentlich trat bei 52% eine leichte bis mittelschwere Übelkeit und bei 22% Erbrechen auf. Meist bildeten sich diese unerwünschten Ereignisse binnen eines Tages zurück, sodass es bei lediglich 1,3% der Teilnehmer zum Studienabbruch aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen kam. Hypoglykämien wurden sporadisch berichtet [15].

#### ■ Albiglutid

Ebenfalls im Rahmen von Phase-III-Studien wird aktuell der GLP-1-Rezeptoragonist Albiglutid auf Wirksamkeit und Sicherheit getestet. Das Phase-III-Studienprogramm umfasst Albiglutid als Monotherapie und in Kombination mit anderen Blutglukose-senkenden Substanzen wie Metformin, Sulfonylharnstoffen, Glitazonen, Insulin und DPP-4-Inhibitoren und wird voraussichtlich über insgesamt 2–3 Jahre laufen.

#### Wirksamkeit von Albiglutid

In einer Phase-II-Studie über 16 Wochen erhielten die Patienten subkutane Injektionen mit entwe-

der Placebo oder Albiglutid wöchentlich (4, 15 oder 30 mg), zweiwöchentlich (15, 30 oder 50 mg) oder monatlich (50 oder 100 mg). Bei zuvor mit Metformin behandelten Patienten diente Exenatid statt Placebo als Vergleichssubstanz. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert sank unter Albiglutid 30 mg wöchentlich, 50 mg zweiwöchentlich bzw. 100 mg monatlich um 0,9%, 0,8% bzw. 0,9%-Punkte ( $p < 0,05$ ). Die HbA<sub>1c</sub>-Verminderung unter Placebo betrug 0,2%-Punkte und unter der Behandlung mit Exenatid 0,5%-Punkte. Ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 0,9–1,8 kg wurde bei allen Dosierungen beobachtet [16].

#### Sicherheit von Albiglutid

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen umfassten Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Unter 30 mg Albiglutid einmal wöchentlich traten bei weniger als 10% der Patienten Übelkeit und Erbrechen auf. Diese Symptome ließen nach der achten Behandlungswoche nach. Albiglutid zeigte außerdem kein intrinsisches Hypoglykämierisiko [16].

#### ■ Ausblick

Allen GLP-1-Rezeptoragonisten gemeinsam ist neben der deutlichen Senkung der Blutglukosewerte zusätzlich eine Senkung des Körpergewichts um mehrere Kilogramm. Sollten sich die tierexperimentellen Hinweise auf den Erhalt von Betazellmasse und -funktion auch beim Menschen bestätigen, stünde erstmals eine Therapie des Typ-2-Diabetes zur Verfügung, die gleichzeitig das Körpergewicht senken und die Progression des Typ-2-Diabetes aufhalten kann. Verbunden damit ist die Hoffnung, dass GLP-1-Rezeptorantagonisten in der Lage sind, die kardiovaskuläre Prognose bei Typ-2-Diabetes zu verbessern. Zahlreiche bereits laufende klinische Endpunktstudien werden hierzu in den nächsten Jahren fertiggestellt.

## Literatur

- 1 Nauck M et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492–498
- 2 Nauck M et al. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–54
- 3 Nauck M et al. Preserved incretin activity of glucagon like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301–307
- 4 Gallwitz B et al. The value of incretin based therapies. *Dtsch Med Wochenschrift* 2009; 134: 1062–1066
- 5 Holmann RR et al. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40 (Suppl): S21–S25
- 6 Farilla L et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149–5158
- 7 Unger R et al. Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1971; 285: 443–449
- 8 Deacon C et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide 1 are rapidly degraded from the NH2-terminus in Typ II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126–1131
- 9 Drucker DJ, Nauck MA et al. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705
- 10 Klonoff DC et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275–286
- 11 Gallwitz B et al. Benefit-risk assessment of exenatide in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 2010; 33: 87–100
- 12 Vilsboll T et al. Liraglutide: a new treatment for type 2 diabetes. *Drugs Today* 2009; 45: 101–113
- 13 Buse J et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6) *Lancet* 2009; 374: 39–47
- 14 Kim G et al. Effects of Once-Weekly Dosing of a Long-Acting Release Formulation of Exenatide on Glucose Control and Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1487–1493
- 15 Nauck M et al. Treatment With the Human Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Analog Taspoglutide in Combination With Metformin Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight in Patients With Typ 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone. *Diabetes Care* 2009; 32: 1237–1243
- 16 Rosenstock J et al. The Potential of Albiglutide, a Long-Acting GLP-1 Receptor Agonist, in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial Exploring Weekly, Biweekly and Monthly Dosing. *Diabetes Care* 2009; 32: 1880–1886

## Korrespondenz

Dr. med. Winfried Keuthage  
Diabetologische Schwerpunktpraxis  
Schwerpunktpraxis Ernährungsmedizin  
Düesbergweg 128  
48153 Münster  
E-Mail: dr@keuthage.de

[news.thieme.de/anmeldung](http://news.thieme.de/anmeldung)

*Immer auf dem Laufenden!*

**Nichts verpassen!**

Regelmäßig Thieme-Newsletter zu Ihren Fachgebieten: Neuerscheinungen, Aktionen, Preisermäßigungen und Kongresse

**Jetzt kostenlos anmelden!**

 **Thieme**