

Menschen mit Diabetes oder Fettlebererkrankung können weniger effektiv Energie aus Ketonkörpern gewinnen

Das hat direkte Auswirkungen auf die Stoffwechselgesundheit, wie Forschende des Deutschen Diabetes-Zentrums und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zeigen konnten.

Die Leber spielt eine zentrale Rolle für die Energiespeicherung und -versorgung des Körpers. Bei Typ-2-Diabetes und der Metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatotischen Lebererkrankung (MASLD, umgangssprachlich Fettleber) können die Mitochondrien – die Kraftwerke der Zellen – nicht mehr effizient zwischen verschiedenen Energiequellen wechseln. Forschende des Deutschen Diabetes-Zentrums (DDZ), der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) und des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) haben nun erstmals umfassend untersucht, wie gut Mitochondrien in Herz, Muskel, Leber und Niere die Abbauprodukte von Fetten – die Ketonkörper – für die Energiegewinnung nutzen. Normalerweise steigt die Konzentration von Ketonkörpern im Blut durch Fasten, körperliche Aktivität oder eine kohlenhydratarme Ernährung an. Die Studie zeigt, dass der ketonkörperbasierte Energiestoffwechsel bei Insulinresistenz wie zum Beispiel bei Typ-2-Diabetes und MASLD eingeschränkt ist und damit einen möglichen neuen Ansatzpunkt bietet, um den Energiestoffwechsel bei Diabetes gezielt zu verbessern.

Der Körper muss je nach Nährstoffangebot flexibel zwischen verschiedenen Energiequellen wechseln können. Ketonkörper sind kleine Moleküle, die die Leber aus Fettsäuren bildet, wenn wenig Glukose zur Verfügung steht. Sie sind somit ein alternativer Energieträger für Herz, Skelettmuskulatur, Nieren und weitere Organe. Ein erhöhter Ketonspiegel kann bei gesunden Menschen die Energieproduktion unterstützen. Entscheidend ist jedoch, ob die Mitochondrien in der Lage sind, diese Ketonkörper tatsächlich zu verwerten. „Ketonkörper sind mehr als nur ein alternativer Brennstoff unter bestimmten Bedingungen – sie sind ein wichtiger Energielieferant für sämtliche Lebensformen. In unserer Studie haben wir untersucht, ob die Mitochondrien von Menschen mit Diabetes oder Fettlebererkrankung sie weiterhin wirksam nutzen können“, sagt Professor Michael Roden, Wissenschaftlicher Direktor und Sprecher des Vorstands des DDZ und Direktor der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie am Universitätsklinikum Düsseldorf.

Den Ketonspiegel zu erhöhen, reicht für Menschen mit Typ-2-Diabetes möglicherweise nicht aus

Die Forschenden analysierten zahlreiche Gewebeproben von übergewichtigen Menschen mit und ohne Typ-2-Diabetes beziehungsweise mit und ohne MASLD. Mithilfe eines neuartigen Ansatzes, der auf der hochauflösenden Respirometrie basiert, konnten sie erstmals die mitochondriale Energieproduktion aus Ketonkörpern direkt messen. „Frühere Studien betrachteten lediglich die Konzentrationen von Ketonkörpern im Blut oder in Organen. Unser Ansatz bildet hingegen die ketonkörpergetriebene Energieproduktion der Mitochondrien in ihrer natürlichen zellulären Umgebung ab und liefert so ein wesentlich repräsentativeres Bild metabolischer Veränderungen“, erklärt Dr. Cesare Granata, leitender Autor sowie wissenschaftlicher Mitarbeiter am DDZ. Einbezogen wurden Teilnehmende und Daten aus mehreren Studien des DDZ und des UKD, darunter die BARIA-DDZ-Studie, die Deutsche Diabetes-Studie (GDS) und die METAB-HTx-Studie.

Warum der Ketonstoffwechsel bei Insulinresistenz besonders anfällig ist

Die Ergebnisse waren eindeutig: Sowohl bei Typ-2-Diabetes als auch bei MASLD erzeugen Mitochondrien weniger Energie aus Ketonkörpern. In Herz- und Skelettmuskelzellen übergewichtiger Menschen mit Typ-2-Diabetes und in Leberzellen übergewichtiger Personen mit MASLD zeigte sich im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen eine schlechtere Verwertung der Ketonkörper zur Energiegewinnung. „Interessanterweise war dieser Defekt stärker ausgeprägt als der allgemeine Rückgang der Mitochondrienfunktion. Das deutet darauf hin, dass der Ketonkörper-Stoffwechsel bei Insulinresistenz besonders anfällig ist“, sagt Dr. Elric Zweck, Erstautor und Gastwissenschaftler am DDZ sowie Forschungsgruppenleiter in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie am UKD und der HHU.

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Erhöhung des Ketonkörperspiegels allein möglicherweise nicht ausreicht, um die Energieproduktion zu verbessern, wenn die Mitochondrien diese nicht effizient verwerten können. Zukünftige therapeutische Ansätze sollten daher darauf abzielen, die Nutzung von Ketonkörpern durch die Mitochondrien zu verbessern und die metabolische Flexibilität wiederherzustellen. In anschließenden Studien möchte das Forschungsteam die zugrunde liegenden Mechanismen des veränderten Ketonkörper-Stoffwechsels weiter untersuchen, um mögliche Therapien zu finden.

Originalpublikation:

Titel: Impaired mitochondrial ketone body oxidation in insulin resistant states

Journal: EBioMedicine

Autoren: Zweck, E., Piel, S., Schmidt, J. W. et al.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.106007>