



Autofluoreszenzmessung der Haut



Innovatives und einfach anwendbares Verfahren zur Risikofrüherkennung von Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Nierenleiden und weiteren Krankheitsbildern

Juni 2020

Inhalt

1. Zusammenfassung	1
2. Hintergrund: Was sind AGEs?	1
3. Innovation: Autofluoreszenzmessung der Haut	2
4. Anwendungsbereiche in der Praxis	2
5. Ablauf der AGE-Wert-Bestimmung.....	3
6. Folgen zu hoher AGE-Konzentrationen.....	4
7. Ausgewählte Studienergebnisse	5
8. Wissenschaftliche Validierung	7
9. Kontakt und Ansprechpartner	8
10. Disclosure	9
11. Literatur.....	9

1. Zusammenfassung

Die Prävalenz alters- und lebensstilbedingter Erkrankungen, wie Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankungen, steigt und die Folgekosten für das Gesundheitssystem sind enorm. Bisherige Verfahren zur Risikofrüherkennung sind aufwendig und teilweise teuer. Die innovative Autofluoreszenzmessung der Haut ist ein einfaches, preiswertes und non-invasives Verfahren, das die Risikofrüherkennung von Diabetes und seinen Folgen, kardiovaskulären Erkrankungen und weiteren Krankheitsbildern deutlich verbessert.

2. Hintergrund: Was sind AGEs?

Dem Prinzip der Autofluoreszenzmessung der Haut (AFH) liegt die autofluoreszierende Eigenschaft einiger biologischer Substrate zu Grunde, wie bspw. der Advanced Glycation Endproducts, oder kurz AGEs. Sie gehören zu einer heterogenen Substanzklasse und sind Endprodukte einer Kette an chemischen Reaktionen (u. a. Maillard-Reaktion) zwischen Zucker (Glukose) und Eiweiß (Protein). Dieser Vorgang läuft kontinuierlich im Körper (endogen) ab und ist ein natürlicher Prozess des Alterns. Der Zucker kann jedoch die normale Funktion des Eiweiß beeinflussen und so Funktionsstörungen und Schädigungen im Gewebe, bspw. in Blutgefäßen, verursachen. Daher spielen AGEs eine zentrale Rolle bei der Entwicklung chronischer altersbedingter Krankheiten, wie Diabetes (1), Nierenversagen (2), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (3), Osteoporose (4) und Arthritis (5). Weil AGEs eine Halbwertszeit von 15–20 Jahren haben (6) und mikrovaskuläre Komplikationen auf bis zu 10 Jahre voraussagen können, spricht man auch vom „Langzeitgedächtnis“ für glykometabolischen und oxidativen Stress (7).

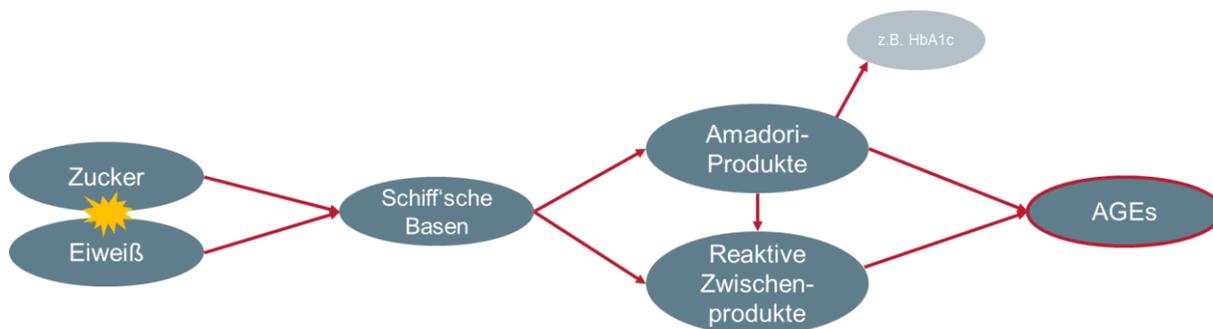


Abbildung 1: Entstehungsprozess von AGEs im Körper

Ein Teilprodukt dieses Entstehungsprozesses von AGEs ist das HbA1c, welches den aktuellen Standard in der Bestimmung der Blutzuckerspiegelhistorie darstellt (8). Dieses berücksichtigt allerdings nur die endogene Seite des Zuckerstoffwechsels, beschränkt auf die Glukose. AGEs erfassen zusätzlich die exogen aufgenommenen Glykationsprodukte sowie Fruktose- und Galaktose-modifizierte Strukturen (9).

AGEs kommen auch außerhalb des Körpers (exogen) in bestimmten Lebensmitteln vor. Deren Menge kann durch die Zubereitung um ein Vielfaches gesteigert werden. Besonders Braten, Grillen und Frittieren erhöhen den AGE-Wert von Lebensmitteln drastisch (10). Aber auch kohlenstoffhaltige Limonaden, wie bspw. Cola, enthalten viele AGEs. Durch den Verzehr dieser Lebensmittel werden etwa 10 - 30% der AGEs im Körper aufgenommen (11).

Eine schnelle Anhäufung von AGEs im Gewebe wird u.a. durch eine Blutzuckererhöhung verursacht – bereits in einer Phase, in der der Blutzuckerspiegel noch nicht fortwährend erhöht ist. Außerdem kann eine ungewöhnlich schnelle Ansammlung von AGEs durch oxidativen Stress (12), übermäßige Nahrungsaufnahme (13), Zigarettenrauch (14) und Nierenversagen (15) verursacht werden. Lebensmittel mit sehr hohem AGE-Gehalt begünstigen diese Entwicklung.

3. Innovation: Autofluoreszenzmessung der Haut

Mit den bisherigen Messverfahren war es kompliziert, AGEs im Gewebe zu messen. Die Methoden waren zeitaufwendig, ungenau, teuer und invasiv. Im Rahmen der innovativen Autofluoreszenzmessung der Haut ist die Messung nun innerhalb weniger Sekunden, zuverlässig, schmerzfrei und non-invasiv möglich (16). Hierbei kommt eine charakteristische Eigenschaft einiger (z. B. Pentosidin) aber nicht aller (z. B. Carboxymethyllysin) AGEs zum Tragen: die Autofluoreszenz.

Die Haut wird mit UV-Licht beleuchtet, das emittierte Licht mit einem Spektrometer aufgefangen und daraus ein individueller AGE-Wert errechnet. AGEs in der Haut sind sehr eng mit den AGE-Werten in anderen Zellen im Körper verknüpft. Ist das Niveau von AGEs in der Haut erhöht, ist dies auch an anderen Stellen, wie bspw. in der Blutgefäßwand, der Fall. Dann besteht ein erhöhtes vaskuläres Risiko (17).

4. Anwendungsbereiche in der Praxis

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Autofluoreszenz-Messung der Haut in folgenden Bereichen einen Mehrwert leisten kann.

Im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsbewertung:

- Risikofrüherkennung der Autoimmunkrankheit Typ-1-Diabetes (18)
- Risikofrüherkennung von Typ-2-Diabetes (19) und Verbesserung der Aussagekraft von FINDRISK (20)
- Risikofrüherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen, wie bspw. Herzinfarkt (19) (20) sowie von Mortalität (19)
- Risikofrüherkennung der Komponenten des metabolischen Syndroms, wie bspw. Bluthochdruck (21)
- Risikofrüherkennung von Nierenerkrankungen (15)
- Risikofrüherkennung einer geringen Knochendichte (22)
- Risikoeinschätzung bei Patienten, deren Medikation und BZ-Historie unklar sind (20)

Im Rahmen der Risikobewertung von Diabetespatienten:

- Risikofrüherkennung diabetesbedingter Folgeerkrankungen, wie bspw. Schlaganfall (23) (24), diabetische Neuropathie (25), oder diabetische Retinopathie (26)
- Berechnung des Patientenrisikos, Diabeteskomplikationen zu entwickeln (27) (28)
- Genauere Berechnung des kardiovaskulären Risikos zusammen mit dem UKPDS-Risiko-Score (28)
- Erweiterung der zeitlichen Aussagekraft des HbA1c-Wertes (29)
- Prädiktor für die Mortalität bei Hochrisiko-Patienten (28)

Im Rahmen der Risikobewertung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung:

- Risikofrüherkennung kardiovaskulärer Komplikationen (2)
- Einschätzung zum Stadium der Nierenerkrankung (2)
- Risikobewertung einer Transplantatabstoßung nach einer Nierentransplantation (30)

Durch ihre Unabhängigkeit von Tageszeit und Nüchternzustand des Patienten ist die Autofluoreszenzmessung flexibel und spontan einsetzbar. Auf den Mehrwert in der Risikofrüherkennung bei weiteren Krankheitsbildern, wie bspw. Lungenerkrankungen, Arthritis, Zirrhose oder Augenerkrankungen, soll an dieser Stelle nur hingewiesen werden.

5. Ablauf der AGE-Wert-Bestimmung



Abbildung 2: AGE Reader

Der AGE-Reader (Diagnoptics, Groningen, NL) verwendet eine der non-invasiven Messtechniken der Autofluoreszenz der Haut. Dabei wird der Unterarm des dominanten Arms des Patienten für ca. 15 Sekunden auf das Gerät gelegt und im Anschluss, nach Eingabe des Alters des Patienten, direkt das Ergebnis angezeigt.

Das Messergebnis wird mit den Referenzwerten gesunder Probanden verglichen und in einem farbcodierten Diagramm angezeigt (Farben entsprechen den Risikogruppen). Die grünen und gelben Bereiche zeigen an, dass kein erhöhtes Risiko besteht. Ein Ergebnis in den orangen oder roten Bereichen weist auf ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder sonstige Morbidität hin.

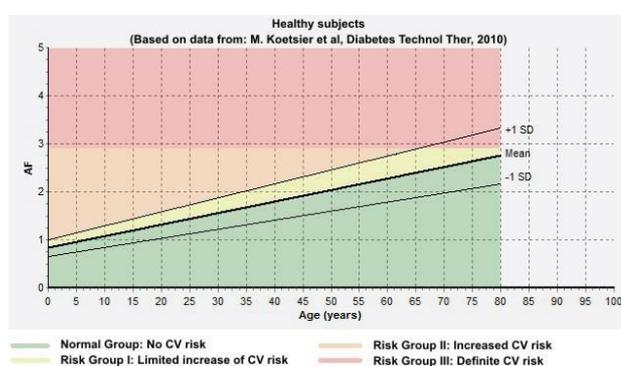


Abbildung 3: Ergebnisdigramm

Als Vorbereitung auf die Messung ist es wichtig, dass die Haut im Messbereich gesund, gleichförmig und frei von Tätowierungen, starker Pigmentierung, wie z. B. Muttermale und Sommersprossen, oder übermäßigem Haarwuchs ist. Auch sollten kurz vorher keine Hautcremes oder Substanzen mit fluoreszierenden Eigenschaften (wie bspw. Sonnenschutzmittel) aufgetragen worden sein. Kurzfristig haben Faktoren wie Mahlzeiten oder sportliche Aktivitäten keine Auswirkungen auf den AGE-Wert. Dies ermöglicht valide Messungen über den ganzen Tag hinweg, ohne Berücksichtigung des Tagesablaufs und des Nüchternzustands der gemessenen Person.

6. Folgen zu hoher AGE-Konzentrationen

Während sich AGEs im Laufe des Lebens ganz natürlich im Gewebe ansammeln, wird dieser Prozess bei Risikopersonen und Diabetes-Patienten beschleunigt. Eine zu hohe Ansammlung an AGEs weist auf ein erhöhtes Risiko für Diabetes (1), Herzinfarkt, Schlaganfall (30) und andere chronische altersbedingte Krankheiten hin. Auch bei bereits vorliegenden Erkrankungen liefert der AGE-Wert zuverlässige Hinweise auf das Risiko, Folgeerkrankungen zu entwickeln (27). Durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln können negative Folgen reduziert oder vermieden werden.

Durch Einsatz, bzw. Anpassung der Medikation und einen gesünderen Lebensstil (gesündere Ernährung, Verzicht auf Lebensmittel mit hohem AGE-Gehalt, mehr Bewegung, Rauchen aufhören) können AGEs gesenkt werden. Es wird empfohlen, diese alle 12 bis 18 Monate messen zu lassen, um Veränderungen frühzeitig feststellen zu können.

AGEs beeinflussen praktisch den gesamten Körper und Studien belegen den Zusammenhang eines erhöhten AGE-Niveaus mit diversen Erkrankungen. Die Wirkung von AGEs auf die verschiedenen Organsysteme ist im Folgenden dargestellt:

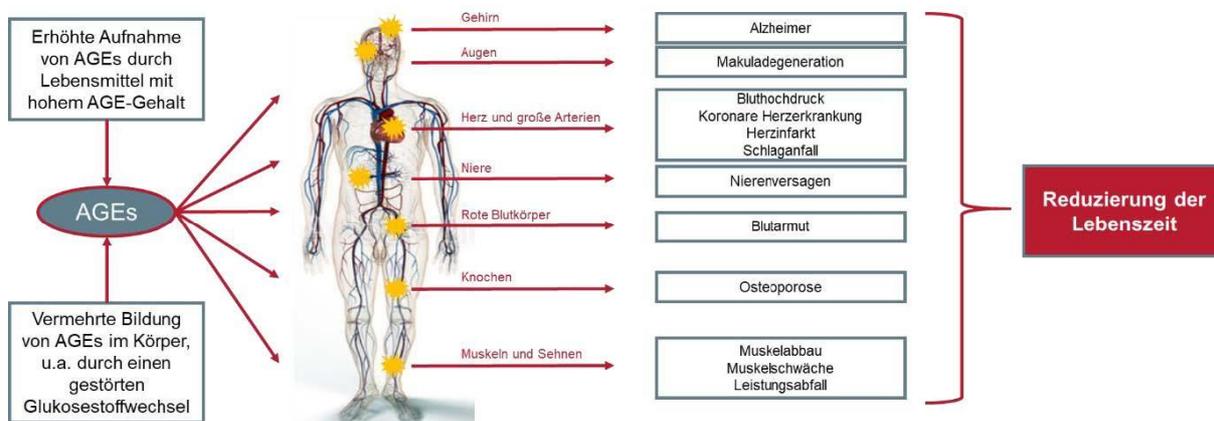
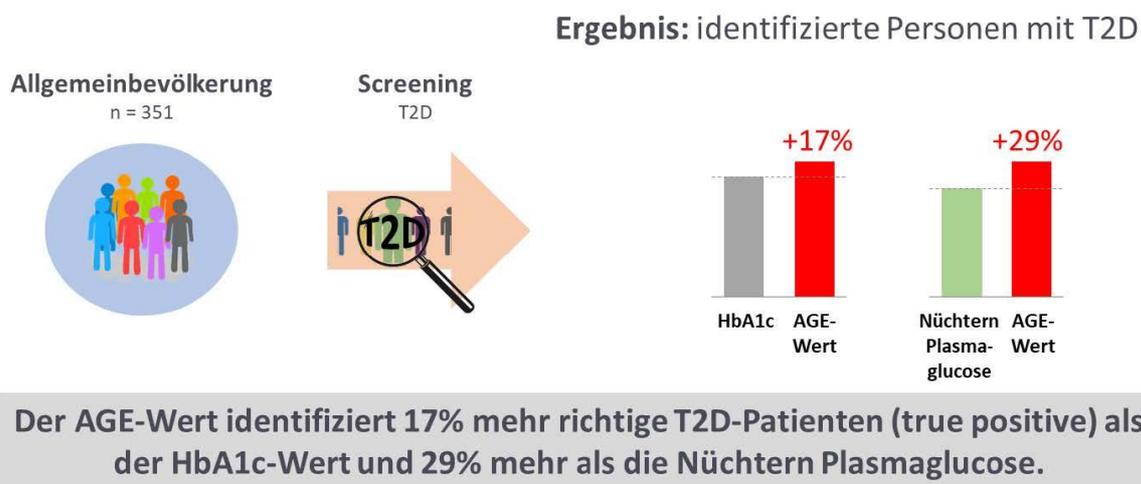


Abbildung 4: Wirkung von AGEs auf das menschliche Organsystem (31)

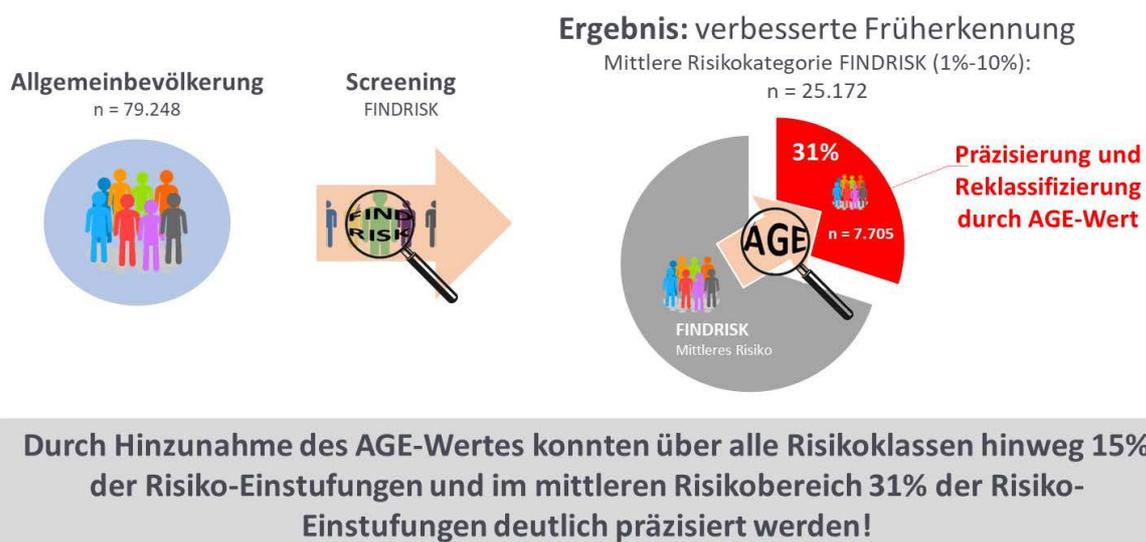
7. Ausgewählte Studienergebnisse

Im Folgenden sollen fünf ausgewählte Studienergebnisse den praktischen Nutzen der Autofluoreszenzmessung verdeutlichen:

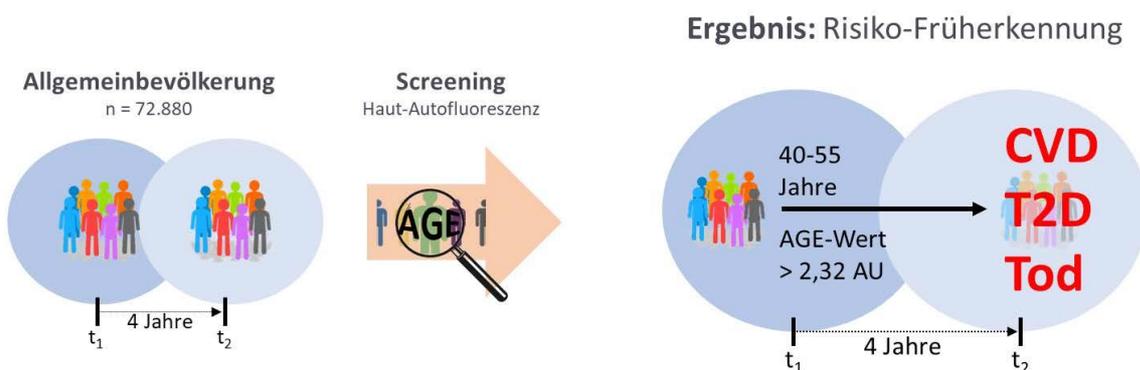
Verbesserung der Diabetes-Früherkennung (33)



Verbesserung der Diabetes-Früherkennung (20)

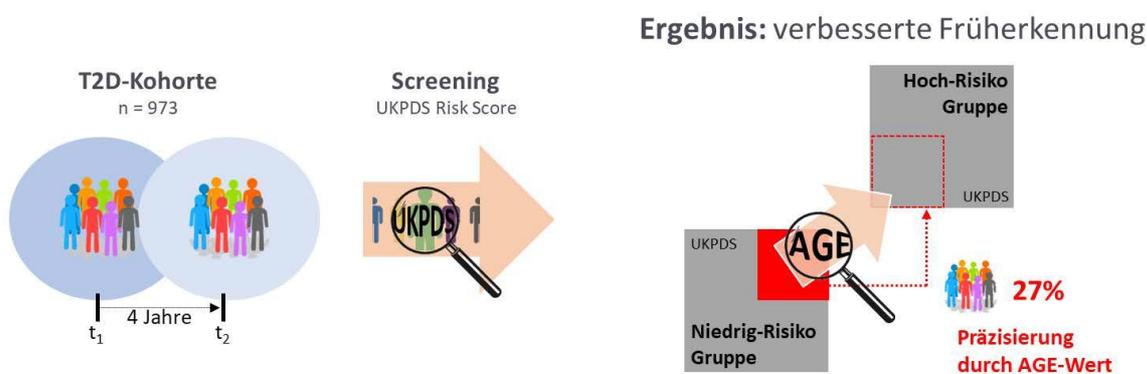


Früherkennung von CVD, T2 und Mortalität (19)



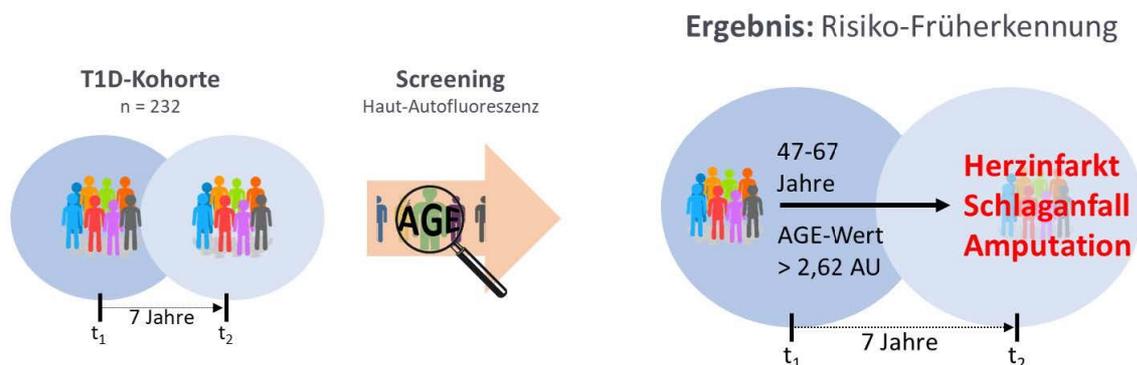
Jede/r Proband/in, die/der zu Beginn zwischen 40 und 55 Jahre alt war und einen AGE-Wert größer 2,32 AU aufwies, hatte innerhalb von 4 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis oder einen Typ-2-Diabetes ausgeprägt oder ist verstorben!

Verbesserung der kardiovaskulären Risikoeinschätzung bei T2D (28)



Durch Hinzunahme des AGE-Werts konnten 27% der Patienten mit geringem Risiko gemäß UKPDS Risk Score präzisiert und einer Hoch-Risiko-Gruppe zugeordnet werden.

Verbesserung der Früherkennung kardiovaskulärer Ereignisse bei T1D (34)



Jede/r Proband/in, die/der zu Beginn zwischen 47 und 67 Jahre alt war und einen AGE-Wert größer 2,62 AU aufwies, hatte innerhalb von 7 Jahren einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten oder musste sich einer Amputation unterziehen.

8. Wissenschaftliche Validierung

Seit seiner Einführung wurde der AGE Reader in über 170 Peer-Review-Publikationen validiert und wird in der klinischen Praxis und Forschung seit vielen Jahren in über 350 Kliniken auf der ganzen Welt eingesetzt. Nachfolgend finden Sie eine Auswahl wichtiger Publikationen in verschiedenen Bereichen.

Allgemeinbevölkerung:

[Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population.](#) Van Waateringe et al. Diabetologia 2018, 62(2): 269-280.

[Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study.](#) Van Waateringe R. et al. Eur J Clin Invest. 2016 Mar 22. Epub.

Diabetes:

[Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study \(UKPDS\) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus.](#)

Lutgers H. et al., Diabetologia, 2009; 52(5): 789-797.

[Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study.](#) Noordzij M.J. et al., Diabet Med. 2012 Dec; 29(12):1556-61.

[Skin Autofluorescence: A tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular disease.](#) Gerrits E. et al., Diabetes Care. 2008; 31: 517-521.

[Skin Autofluorescence – A Non-invasive Measurement for Assessing Cardiovascular Risk and Risk of Diabetes.](#) A. Stirban & L. Heinemann, European Endocrinology, 2014; 10(2):106–10. Full text available.

Atherosklerose:

[Skin Autofluorescence Is Associated With 5-Year Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease.](#) De Vos LC. et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Feb 13. Full text available.

Nierenerkrankung:

[Skin Autofluorescence and the Association with Renal and Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease Stage 3.](#) McIntyre N. et al., Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Sep 1. Epub. Full text available.

[Skin-Autofluorescence Is an Independent Predictor of Graft Loss in Renal Transplant Recipients.](#) Hartog J. et al., Transplantation, Volume 87, Number 7, April 15, 2009.

Technische Validierung:

[Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproducts accumulation.](#) Meerwaldt R et al., Diabetologia, 2004; 47:1324-1330.

9. Kontakt und Ansprechpartner

Wir freuen uns auf den weiteren Kontakt und stehen Ihnen für Rückfragen oder einen persönlichen Termin gerne zur Verfügung.

Gerd Herrmann

Geschäftsführer
VitaCellMedical GmbH

Mobil +49 1523 1739635
Fon +49 6333 9909030
E-Mail: gh@vitacellmedical.com

VitaCellMedical GmbH
Am Sonnenhang 44
D-67714 Waldfischbach-Burgalben
www.vitacellmedical.com

Geschäftsführer: Gerd Herrmann
Amtsgericht Zweibrücken, HRB 31974; USt.-ID: DE320753963

10. Disclosure

Die VitaCellMedical GmbH ist seit 2020 Vertriebspartner der Firma MSP bodmann GmbH für den AGE Reader mu (connect) in Deutschland.

11. Literatur

1. **Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., & Grune, T.** Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*. 2015, Bd. 5, 1, S. 194-222.
2. **McIntyre, N. J., Fluck, R. J., McIntyre, C. W., & Taal, M. W.** Skin Autofluorescence and the Association with Renal and Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease Stage 3. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011, Bd. 6, 10, S. 2356–2363.
3. **Stirban, A., Gawlowski, T., & Roden, M.** Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism*. 2014, Bd. 3, 2, S. 94-108.
4. **Sanguineti, R., Puddu, A., Mach, F., Montecucco, F., & Viviani, G. L.** Advanced Glycation End Products Play Adverse Proinflammatory Activities in Osteoporosis. *Mediators of Inflammation*. Article ID 975872, 2014, S. 9.
5. **Vlassara, H., Bucala, R.** Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes*. 1996, Bd. 45, 3, S. 65-66.
6. **Gerrits, E. G., Lutgers, H. L., Kleefstra, N., Groenier, K. H., Smit, A. J., Gans, R. O. B. et al.** Skin Advanced Glycation End Product Accumulation Is Poorly Reflected by Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients (ZODIAC-9). *J Diabetes Sci Technol*. 2008, Bd. 2, 4, S. 572–577.
7. **Genuth, S., Sun, W., Cleary, P., Sell, D. R., Dahms, W., Malone, J. et al.** Glycation and Carboxymethyllysine Levels in Skin Collagen Predict the Risk of Future 10-Year Progression of Diabetic Retinopathy and Nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications P. *Diabetes*. 2005, Bd. 54, 11, S. 3103-3111.
8. **Organization, World Health.** *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus - Abbreviated Report of a WHO Consultation*. Geneva, Switzerland : s.n., 2011. S. 1-25.
9. **Gugliucci, A.** Formation of Fructose-Mediated Advanced Glycation End Products and Their Roles in Metabolic and Inflammatory Diseases. *Advances in Nutrition*. 2017, Bd. 8, 1, S. 54-62.
10. **Goldberg, T., Cai, W., Peppia, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J., et al.** Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004, Bd. 104, 8, S. 1287-1291.
11. **Uribarri, J., Cai, W., Peppia, M., Goodman, S., Ferrucci, L., Striker, G. et al.** Circulating Glycotoxins and Dietary Advanced Glycation Endproducts: Two Links to Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007, Bd. 62, 4, S. 427-433.

12. **Baynes, J. W. & Thorpe, S. R.** Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999, Bd. 48, 1, S. 1-9.
13. **Koschinsky, T., He, C.-J., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C.** Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997, Bd. 94, 12, S. 6474-6479.
14. **Cerami, C., Founds, H., Nicholl, I., Mitsuhashi, T., Giordano, D., Vanpatten, S. et al.** Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997, Bd. 94, 25, S. 13915-13920.
15. **Arsov, S., Graaff, R., Oeveren, W. v., Stegmayr, B., Sikole, A., Rakhorst, G. et al.** Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013, Bd. 52, 1, S. 11-20.
16. **Meerwaldt, R., Graaff, R., Oomen, P. H. N., Links, T. P., Jager, J. J., Alderson, N. L. et al.** Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. 2004, Bd. 47, 7, S. 1324-1330.
17. **Stirban, A., & Heinemann, L.** Messung der Autofluoreszenz der Haut. *Diabetes Stoffw. Herz*. 2013, Bd. 22.
18. **Beyan, H., Riese, H., Hawa, M. I., Beretta, G., Davidson, H. W., Hutton, J. C. et al.** Glycotxin and Autoantibodies Are Additive Environmentally Determined Predictors of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2012, Bd. 61, 5, S. 1192-1198.
19. **Van Waateringe, RP, Fokkens, BT, Slagter SN et al.** Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population. *Diabetologia*. 2018, Bd. 62, 2, S. 269-280.
20. **Fokkens, B.T., Waateringe, R. P. v., Mulder, D. J., Wolffenbuttel, B. H. R., & Smit, A. J.** Skin autofluorescence improves the Finnish Diabetes Risk Score in the detection of diabetes in a large population-based cohort: The LifeLines Cohort Study. *Diabetes Metab*. 2017, Bd. pii, S. 1262-3636.
21. **Van Waateringe, R. P., Slagter, S. N., van Beek, A. P., van der Klauw, M. M., van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Graaff, R. et al.** Skin autofluorescence, a non-invasive biomarker for advanced glycation end products, is associated with the metabolic syndrome and its individual components. *Diabetol Metab Syndr*. 2017, Bd. 9, 42.
22. **Momma, H., Niu, K., Kobayashi, Y., Guan, L., Sato, M., Guo, H., et al.** Skin advanced glycation end-product accumulation is negatively associated with calcaneal osteo-sono assessment index among non-diabetic adult Japanese men. *Osteoporosis International*. 2012, Bd. 23, 6, S. 1673-1681.
23. **Lutgers, H. L., Graaff, R., Links, T. P., Ubink-Veltmaat, L. J., Bilo, H. J., Gans, R. O. et al.** Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006, Bd. 29, 12, S. 2654-2659.
24. **Noordzij, M. J., Mulder, D. J., Oomen, P. H., Brouwer, T., Jager, J., Castro Cabezas, M. et al.** Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study. *Diabet Med*. 2012, Bd. 29, 12, S. 1556-1561.

25. **Araszkiwicz, A., Gandecka, A., Nowicki, M., Uruska, A., Malińska, A., Kowalska, K. et al.** Association between small fiber neuropathy and higher skin accumulation of advanced glycation end products in patients with type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2016, Bd. 126, 11, S. 847-853.
26. **Bentata, R., Cougnard-Grégoire, A., Delyfer, M.N., Delcourt, C., Blanco, L., Pupier, E. et al.** Skin autofluorescence, renal insufficiency and retinopathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017, Bd. 31, 3, S. 619-623.
27. **Gerrits, E. G., Lutgers, H. L., Kleefstra, N., Graaff, R., Groenier, K. H., Smit, A. J. et al.** Skin Autofluorescence - A tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care.* 2008, Bd. 31, 3, S. 517-521.
28. **Lutgers, H. L., Gerrits, E. G., Graaff, R., Links, T. P., Sluiter, W. J., Gans, R. O. et al.** Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009, Bd. 52, 5, S. 789-797.
29. **Sugisawa, E., Miura, J., Iwamoto, Y., & Uchigata, Y.** Skin Autofluorescence Reflects Integration of Past Long-Term Glycemic Control in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013, Bd. 36, 8, S. 2339–2345.
30. **Hartog, J. W., Gross, S., Oterdoom, L. H., Ree, R. M. v., Vries, A. P. d., Smit, A. J. et al.** Skin-autofluorescence is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009, Bd. 87, 7, S. 1069-1077.
31. **Noordzij, M. J., Lefrandt, J. D., Loeffen, E. A. H., Saleem, B. R., Meerwaldt, R., Lutgers, H. L. et al.** Skin autofluorescence is increased in patients with carotid artery stenosis and peripheral artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2012, Bd. 28, 2, S. 431-438.
32. **Semba, R. D., Nicklett, E. J., & Ferrucci, L.** Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010, Bd. 65A, 9, S. 963-975.
33. **Maynard, J. D. et al.** Noninvasive Type 2 Diabetes Screening - Superior sensitivity to fasting plasma glucose and A1C. *Diabetes Care.* 2007, Bd. 30, 5, S. 1120-4.
34. **Blanc-Bisson, C. et al.** Skin autofluorescence predicts major adverse cardiovascular events in patients with type 1 diabetes: a 7-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018, Bd. 17, 82.
35. **Oelze, M., Kröller-Schön, S., Welschhof, P., Jansen, T., Hausding, M., Mikhed, Y. et al.** The Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Empagliflozin Improves Diabetes-Induced Vascular Dysfunction in the Streptozotocin Diabetes Rat Model by Interfering with Oxidative Stress and Glucotoxicity. *PLoS ONE.* 2014, Bd. 9, 11, S. e112394.
36. **Smit, A. J., Smit, J. M., Botterblom, G. J., & Mulder, D. J.** Skin Autofluorescence Based Decision Tree in Detection of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes. *PLoS ONE.* 2013, Bd. 8, 6, S. e65592.
37. **DiabetesDE, Deutsche Diabetes-Hilfe.** Diabetes in Zahlen. [Online] [Zitat vom: 29. 10. 2018.] https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes_/diabetes_in_zahlen.
38. **Jacobs, E., Hoyer, A., Brinks, R., Icks, A., Kuß, O., & Rathmann, W.** Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany. 2017, 34, S. 855-861.