



**DZD**  
Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung

**DZG** DEUTSCHE ZENTREN  
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung

# Jahresbericht



2020



## .....> VISION

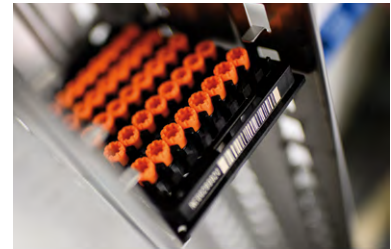
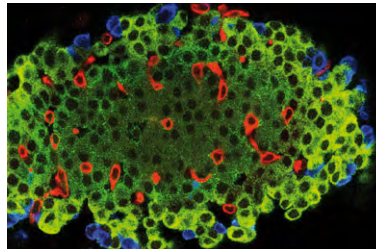
*Forschen für eine Zukunft ohne Diabetes*

## MISSION .....>

*Die Mission des DZD ist die Erforschung und Entwicklung innovativer, präziser Strategien zur Prävention, Früherkennung und Behandlung von Menschen mit Prädiabetes oder Diabetes.*

*Unser Ziel ist es, die Lebensqualität zu verbessern und diabetesbedingte Komorbiditäten, Komplikationen und vorzeitige Sterblichkeit zu reduzieren.*

- 4 **Vorwort**
- 6 **DZD auf einen Blick**
- 8 **Über das DZD**



### **Höhepunkte und Publikationen / Forschungserfolge**

- 10 Highlights 2020
- 12 Translationale Forschung für eine Zukunft ohne Diabetes
- 14 Betazellfunktion kann wiederhergestellt werden
- 15 Fehlfunktion der Betazellen kennzeichnet Diabetes-Entstehung
- 16 Insulinwirkung im Gehirn bestimmt die Fettverteilung im Körper
- 17 Epigenetische Veränderungen gehen Ausbruch von Diabetes voraus
- 18 Empagliflozin: So bekommt die Leber ihr Fett weg
- 19 Früherkennungstest für Typ-1-Diabetes
- 20 Coronavirus SARS-CoV-2 und Diabetes
- 21 Preise und Publikationen

### **Forschungsprogramm DZD Academies**

- 22 Einfluss von Genetik und Epigenetik auf die Entstehung von Diabetes
- 24 Schutz und Regeneration der Betazellen
- 26 Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes
- 28 Insulinwirkung und -resistenz im Gehirn
- 30 Diabetes und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- 32 Prävention des Typ-2-Diabetes
- 34 Folgeerkrankungen des Diabetes

### **Forschungsinfrastrukturen**

- 36 Multicenterstudien
- 38 Zentrale Plattformen
- 40 DZDconnect – Ganzheitliche Datenintegration
- 42 Gemeinsam interdisziplinär forschen
- 44 Nachwuchsförderung: Vernetzen, lernen, weiterkommen
- 46 Junge Talente im Interview
- 48 Menschen mit Diabetes aktiv einbeziehen
- 49 Aktiv kommunizieren und informieren
- 52 DZD Grants
- 53 Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

### **Daten und Fakten**

- 54 Finanzen und Personal
- 56 Organisation und Gremien
- 58 DZD-Partner

- 63 Impressum

# GEMEINSAM SCHNELLER VOM LABOR ZUM PATIENTEN

Die Gesundheitsforschung steht derzeit vor besonders großen Herausforderungen: Während die COVID-19-Pandemie so schnell wie möglich eingedämmt werden muss, darf die wachsende Bedrohung durch andere Volkskrankheiten wie u.a. Diabetes nicht vernachlässigt werden. Es gilt vielmehr gerade jetzt, die Volkskrankheiten im Blick zu behalten. Denn Studien deuten darauf hin, dass die Menschen in Deutschland während der Lockdowns u.a. aufgrund von fehlender Bewegung und ungesünderer Ernährung zugenommen haben. Übergewicht, zu wenig Sport und zu viel ungesundes Essen können zur Entstehung von Volkskrankheiten wie dem Typ-2-Diabetes beitragen. Schon vor der Pandemie gingen Experten davon aus, dass in den kommenden Jahren mehr Menschen an Diabetes erkranken und die Zahlen von derzeit fast 8 auf bis zu 12 Millionen im Jahr 2040 steigen können.

Um dieser Entwicklung entgegen wirken zu können, werden neue wirksame Präventionsmaßnahmen und innovative Behandlungsformen gebraucht. Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) bündelt die Kompetenz der führenden deutschen Forschungseinrichtungen und Universitäten auf dem Gebiet der Stoffwechsel- und Diabetesforschung, um präzise Ansätze zur Prävention, Diagnostik und Therapie des Diabetes zu entwickeln. Ziel der engen interdisziplinären und standortübergreifenden Zusammenarbeit ist es, die Translation zu beschleunigen, damit die Menschen schneller von neuen Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung profitieren.

Im vergangenen Jahr hat das DZD einige entscheidende Meilensteine erreicht. So konnten in der Vorstufe des Diabetes (Prädiabetes) sechs unterschiedliche Subtypen identifiziert werden, die ein unterschiedlich hohes Risiko für die Entwicklung der Stoffwechselerkrankung und schwerwiegender Folgeerkrankungen haben. Bereits 2019 war es Forscherinnen und Forschern des DZD gelungen, in der Deutschen Diabetes-Studie verschiedene Diabetes-Subtypen mit unterschiedlichen Risiken für Komplikationen zu identifizieren. Diese Ergebnisse sind wichtige Schritte in Richtung Präzisionsmedizin.



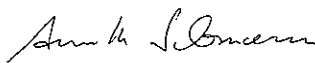
Prof. Dr. Dr. h.c. mult.  
Martin Hrabě de Angelis  
DZD-Vorstand



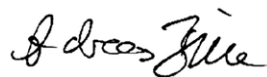
Prof. Dr. Dr. h.c. mult.  
Michael Roden  
DZD-Vorstand



Prof. Dr. Dr. Michele Solimena  
DZD-Vorstand



Prof. Dr. Annette Schürmann  
DZD-Sprecherin



Prof. Dr. Andreas Birkenfeld  
DZD-Sprecher



Dr. Astrid Glaser  
DZD-Geschäftsführerin

Die Digitalisierung ist ein zentrales Thema im DZD. Um die wertvollen gesundheitsrelevanten Daten, die uns u.a. Multicenterstudien, Kohorten und epidemiologische Langzeitstudien liefern, besser nutzen zu können, haben wir den Bereich Bioinformatik und Datenmanagement DZDconnect aufgebaut. Mithilfe von neuen innovativen Informationstechniken wie Graphtechnologien, Artificial Intelligence (AI) und Machine Learning können wir Daten aus unterschiedlichen Quellen miteinander verbinden und auswerten. Das ermöglicht uns, die Volkskrankheit Diabetes in einer neuen Dimension zu erforschen.

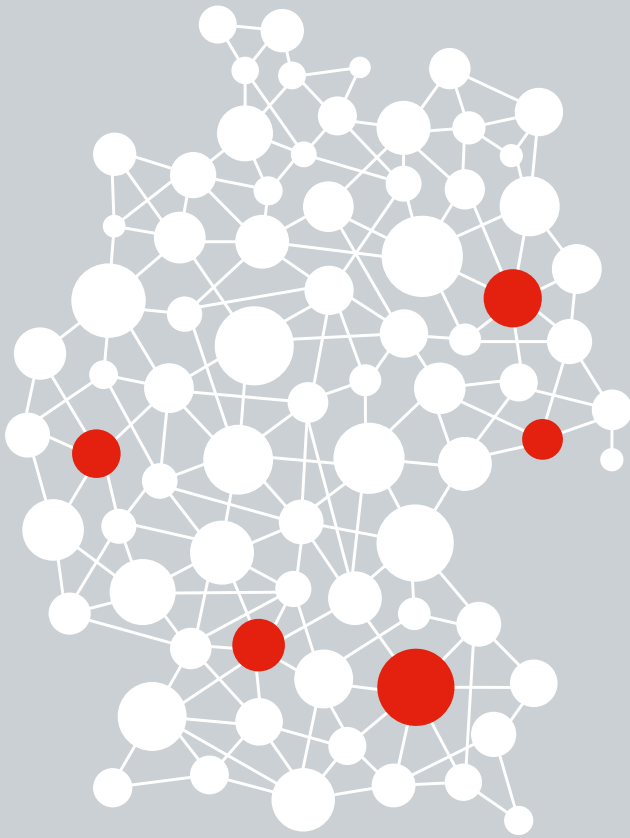
Junge Talente zu fördern und für die translationale Diabetesforschung zu gewinnen, ist ein wichtiges Anliegen des DZD. Daher bauen wir unser Nachwuchsprogramm DZD NEXT kontinuierlich aus und bieten gemeinsame Aktivitäten mit internationalen Organisationen an. In 2020 haben wir u.a. die International DZD Diabetes Research School als Webinarreihe angeboten. An der Veranstaltung nahmen 170 an Diabetes- und Metabolismusforschung interessierte Nachwuchsforschende teil.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit des DZD ist es, die Bevölkerung umfassend über Diabetes zu informieren. Im vergangenen Jahr ist das nationale Diabetesinformationsportal [diabinfo.de](http://diabinfo.de) online gegangen. Auf [diabinfo.de](http://diabinfo.de) finden Interessierte verlässliche und wissenschaftlich geprüfte Informationen rund um die Themen Prävention und Leben mit Diabetes.

Im Fokus unserer Arbeiten steht immer der Mensch. Unser Ziel ist es, Diabetes vorzubeugen, die Lebensqualität von Menschen mit Diabetes zu verbessern und diabetesbedingte Folgeerkrankungen und vorzeitige Sterblichkeit zu vermeiden. Der aktuelle Jahresbericht zeigt, welche Möglichkeiten und Chancen die Zusammenarbeit von Grundlagen- und klinischer Forschung hier eröffnet und gibt einen Überblick über unsere Forschungsschwerpunkte und Erfolge.

# DZD AUF EINEN BLICK

> 400 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler arbeiten im DZD interdisziplinär zusammen.



22 Preise und Auszeichnungen im Jahr 2020 für DZD-Forschende, darunter zwei ERC Starting Grants und ein ERC Consolidator Grant.



European Research Council

Das DZD ist ein nationales Zentrum mit 5 Partnern, 5 assoziierten Partnern und 6 Projektpartnern.



> **188.000** Proben in Biobanken.

> 5.100

Menschen nehmen an klinischen Multicenterstudien des DZD teil.



In 7 Forschungsschwerpunkten untersucht das DZD die drängendsten Fragen der Diabetesforschung.

478 Publikationen (2020) in Fachzeitschriften mit externer Begutachtung.



22 Beiträge in Print und Online-Medien pro Woche über das DZD und seine Partner.



150 junge Talente nutzen das DZD NEXT Programm für Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler.

# TRANSLATIONALE DIABETESFORSCHUNG

**Eine Zukunft ohne Diabetes – das ist das ehrgeizige Ziel des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD).** Um diese Vision verwirklichen zu können, bündelt das DZD die Kompetenz der führenden deutschen Forschungseinrichtungen und Universitäten auf dem Gebiet der Stoffwechsel- und Diabetesforschung. Ziel ist es, die Erkenntnisse und Ergebnisse der Diabetesforschung möglichst schnell vom Labor zum Patienten zu bringen (Translation).

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die Menschen jeden Alters betreffen kann. In Deutschland sind fast 8 Millionen Menschen daran erkrankt. Annähernd 373.000 Menschen leiden an einem Typ-1-Diabetes – davon etwa 32 000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Etwa 95 Prozent der Diabetespatientinnen und -patienten haben einen Typ-2-Diabetes. Die Erkrankungszahlen steigen: Jedes Jahr erhalten bis zu 600.000 Menschen zum ersten Mal die Diagnose Diabetes mellitus. Bis zum Jahr 2040 könnten bis zu 12 Millionen Menschen an der Stoffwechselerkrankung leiden.

## Interdisziplinäre Zusammenarbeit – gemeinsam forschen

Diese dramatischen Zahlen machen deutlich, wie dringend neue wirksame Präventionsmaßnahmen und innovative Behandlungsformen benötigt werden. Im DZD arbeiten mehr als 400 Expertinnen und Experten unterschiedlicher Disziplinen wie Grundlagenforschung, Epidemiologie, Versorgungsforschung und Klinik gemeinsam daran, dieser Diabetes-Epidemie entgegenzuwirken. Ziel ist es, das vielschichtige Geschehen der Diabetesentstehung zu entschlüsseln und neue präzise Präventions- und Therapiekonzepte zu entwickeln, das heißt die passende Behandlung für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit. Hier hat das DZD wichtige Forschungsschritte erreicht: So konnten u.a. Subtypen des Prädiabetes und des Typ-2-Diabetes identifiziert werden (siehe Seite 12). Das sind erste wichtige Schritte in Richtung Präzisionsmedizin.

Diabetes kann zu verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen führen. Um solche Folgen künftig vermeiden bzw. hinauszögern zu können, gilt es zu erkennen, welche Patienten ein hohes Risiko für Komplikationen haben und neue Therapieansätze zu entwickeln. Mit Hilfe von genetischen, zellbiologischen und tierexperimentellen Techniken klären die Forschenden die molekularen Mechanismen des Diabetes auf. So konnten neue Gene identifiziert werden, die mit Diabetes assoziiert sind, sowie epigenetische



*Etwa acht Millionen Menschen in Deutschland (2020) sind an Diabetes erkrankt. Bei gleichbleibender Entwicklung wird damit gerechnet, dass bis zum **Jahr 2040 bis zu 12 Millionen Menschen** daran leiden können.*

und biochemische Regulationswege geklärt werden. Die Auswirkungen von Umwelt, Lebensstil und Genen auf die Entstehung des Diabetes untersucht das DZD in großen Bevölkerungsstudien. Es konnten bereits neue Biomarker gefunden werden, die zukünftig die Diagnose des Diabetes verbessern könnten.

Aktuelle Studien zeigen, dass das Gehirn eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit spielt. DZD-Forschende untersuchen den Zusammenhang zwischen Gehirn und Stoffwechsel. Weiterer Schwerpunkt ist es, die Zerstörung der Betazellen zu stoppen bzw. Betazellen zu ersetzen. DZD-Forschende arbeiten zudem daran, neue Wirkstoffkandidaten und Angriffspunkte für innovative Medikamente zu entdecken, zu validieren und weiterzuentwickeln.



Im Bereich des Typ-1-Diabetes gilt es, die Mechanismen zu entschlüsseln, die zur Entstehung der Autoimmunerkrankung führen, sowie Marker zu identifizieren, die eine frühe Diagnose ermöglichen, und Therapien zur Prävention von Typ-1-Diabetes zu entwickeln.

Forschungsschwerpunkte (Academies) sind:

- Prävention des Typ-2-Diabetes
- Folgeerkrankungen des Diabetes
- Einfluss von Genetik und Epigenetik auf die Entstehung von Diabetes
- Ursachen und Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung
- Insulinwirkung und -resistenz im Gehirn
- Schutz und Regeneration der Betazellen
- Typ-1-Diabetes – Autoimmunerkrankung vermeiden

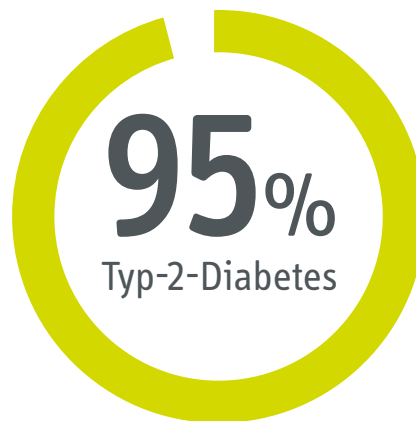
#### Junge Talente fördern

Mit einem eigenen Programm zur Nachwuchsförderung trägt das DZD zur Ausbildung von international konkurrenzfähigen jungen Forschenden bei. DZD NEXT bietet jungen Talenten aus Medizin und Naturwissenschaften spezielle Programme und Kurse an, die wichtige Aspekte der translationalen Diabetesforschung vermitteln. Dazu gehören u.a. die internationale Diabetes Research School, das DZD NEXT Young Talent Program, die DZD Awards und Forschungsförderungen (siehe Seite 44).

#### Aktiv kommunizieren und informieren

Durch zahlreiche wissenschaftliche Beiträge in internationalen und nationalen Fachzeitschriften sowie Vorträge und Poster-Präsentationen bei Fachkongressen wie zum Beispiel dem Diabeteskongress der DDG informiert das DZD Ärzte und Ärztinnen, Diabetesberatende und Forschende über aktuelle Ergebnisse seiner translationalen Forschung.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit des DZD ist es, umfassend über Diabetes sowie Diabetes-Prävention zu informieren. Darum wurde auch das nationale Diabetesinformationsportal [diabinfo.de](http://diabinfo.de) aufgebaut – ein qualitätsgeprüftes und unabhängiges Internetangebot rund um die Erkrankungsgruppe Diabetes mellitus. Die Informationen auf [www.diabinfo.de](http://www.diabinfo.de) richten sich an Menschen mit Diabetes, an Menschen mit einem besonderen Diabetes-Risiko sowie an deren Angehörige. Darüber hinaus bietet das Diabetesinformationsportal auch Informationen für Fachkreise.



*Etwa 95 Prozent der Diabetespatientinnen und -patienten haben einen Typ-2-Diabetes.*

Jedes Jahr bis zu **600.000 Neuerkrankungen** des Typ-2-Diabetes.

**600.000**  
Neuerkrankungen

#### Fakten zum DZD

Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Es bündelt Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung und verzahnt Grundlagenforschung, Epidemiologie und klinische Anwendung.

Gründungsmitglieder und Partner im DZD sind:

- Deutsches Diabetes-Zentrum DDZ, Düsseldorf
- Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke DIfE
- Helmholtz Zentrum München
- Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrum München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und der Medizinischen Fakultät der TU Dresden

Fünf assoziierte Partner an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, Lübeck und München sowie Projektpartner erweitern das Kompetenzspektrum des DZD.

Gründung: 2009

Förderung: 90% über Bund (BMBF),  
10% über beteiligte Länder

[www.dzd-ev.de](http://www.dzd-ev.de)

# HIGHLIGHTS 2020

**DZDconnect ausgezeichnet:** Das Projekt „Graphs to Fight Diabetes“ des DZD hat einen bytes4diabetes-Award 2020 gewonnen.

**Public Health:** Auswertung der Fr1da-Studie legt Screening von Kindern auf Inselzellen-Autoantikörper zur deutlichen Verringerung von diabetischen Ketoazidosen nahe (Ziegler et al., JAMA).

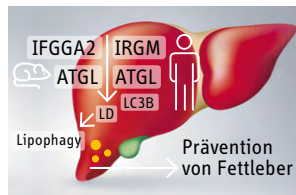


**COVID\*Graph:** Das DZD beteiligt sich am Aufbau des COVID-19 Knowledge Graph, in dem öffentlich zugängliche Informationen zu COVID-19 sowie Datensätze aus Genom- und molekularbiologischen Datenbanken verknüpft und anschaulich dargestellt werden.

**COVID-19 und Volkskrankheiten:**

Die gleichzeitige Bekämpfung der COVID-19-Pandemie und der großen Volkskrankheiten: Ein Balanceakt für die biomedizinische Forschung (Zeggini et al., Cell).

**NAFLD:** Eine weitere genetische Ursache für die nicht-alkoholische Fettleber entdeckt (Schwerbel, et al., Journal of Hepatology).



**Neuartige in-situ-Plattform enthüllt:**

Bereits in frühen Phasen des Typ-2-Diabetes nimmt die Funktion der Beta-zellen ab (Cohrs et al., Cell Reports).

**Gehirn und Stoffwechsel:** Insulin-Sensitivität des Gehirns bestimmt Körpergewicht und Fettverteilung (Kullmann et al., Nature Communications).



**Transkriptionsgedächtnis:**

Zellen geben metabolisches Transkriptionsgedächtnis an ihre Nachkommen weiter (Bheda et al., Molecular Cell).

Januar

Februar

März

April

Mai

Juni



**„diabinfo.de“ geht online:** Das neue nationale Diabetesinformationsportal informiert Öffentlichkeit, Patienten und Fachkreise evidenzbasiert und industrieunabhängig rund um Diabetes-Prävention und -Therapie.

**Wiederherstellung der Betazell-Funktion:** Neue Medikamentenkombination stellt Betazellfunktion im Tiermodell wieder her – Potenzial für Diabetes-Remission (Sachs et al., Nature Metabolism).



**ERC Starting Grants:** Maria Rohm und Michael Menden erhalten ERC Starting Grants. Dotiert ist der Förderpreis für junge Forschende mit jeweils bis zu 1,5 Millionen Euro.

**DZD Diabetes Research School:** Erfolgreicher Start als Online-Format mit 6 Top-Referenten und 179 jungen Talenten aus aller Welt.

**Neuer Diabetes-Marker:** Epigenetische Veränderungen gehen dem Ausbruch von Diabetes voraus (Ouni, et al., Diabetes).

**Auszeichnung:** Der DZD-Wissenschaftler Jens Brüning erhält den Ernst Schering Preis 2020 und wird von der European Association for the Study of Diabetes (EASD) mit dem EASD/Novo Nordisk Foundation Diabetes Prize for Excellence geehrt.



**Virtuelle DDG-Herbsttagung:** DZD beteiligt sich mit Vorträgen und stellt u.a. diabinfo.de vor. Gleich mehrere DZD-Forscherinnen und -Forscher werden mit Preisen und Förderungen geehrt.

**Virtueller Weltdiabetestag:** Etwa 8.000 Interessierte nehmen an der Online-Veranstaltung mit medizinischen Fachvorträgen (u.a. von DZD-Forschenden) teil bzw. rufen die Videos des Events auf.

**Fettleber:** DZD-Forschende entschlüsseln, wie Eiweiß vor Leberfett schützt (Xu, et al., Liver International).

**1. Virtuelles DZD Community Meeting:** Erfolgreicher Start des neuen Online-Formats, um alle DZD-Forscherinnen und -Forscher über Neuigkeiten und aktuelle Forschungsergebnisse zu informieren.



August

Oktober

Dezember

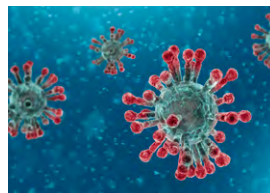
Juli

September

November

**Biomarker:** Risiko für Diabetes-Folgeerkrankungen steigt bei erhöhten Werten für NT-proBNP (Birukov, et al., Diabetes Care).

**Genetische Ursache:** Schutzmechanismus für Insulinresistenz im Gehirn entdeckt (Schriever, et al., J Clin Invest).



**COVID-19:** Screening auf SARS-CoV-2-Antikörper in der Fr1da-Studie zeigt eine sechsfach höhere SARS-CoV-2-Expositionsrate bei Kindern in Bayern (Hippich et al., Med).

**Prädiabetes-Subtypen:** Sechs Subphänotypen identifiziert, die sich in der Krankheitsentwicklung, dem Diabetesrisiko und der Entwicklung von Folgeerkrankungen unterscheiden (Wagner et al., Nature Medicine).

**Risikofaktoren des Diabetes:** Studie zeigt Zusammenhang zwischen langfristiger Luftverschmutzung, Adipositas und Neuropathie (Herder et al., Environmental Health Perspectives).

# TRANSLATIONALE FORSCHUNG FÜR EINE ZUKUNFT OHNE DIABETES

**Subtypen bei Vorstufe des Diabetes entdeckt.** Bei Menschen im Vorstadium des Typ-2-Diabetes gibt es Subtypen, die sich in der Krankheitsentstehung, dem Risiko für Typ-2-Diabetes und der Entwicklung von Folgeerkrankungen unterscheiden. Die neue Einteilung soll künftig helfen, durch gezielte Vorbeugung das Erkrankungsrisiko zu senken.

Diabetes entwickelt sich nicht von einem Tag auf den anderen. Oft durchlaufen die Menschen eine längere Vorstufe des Diabetes (Prädiabetes), in der die Blutzuckerwerte bereits erhöht, sie aber noch nicht krank sind. Bisher ließ sich nicht vorhersagen, welche Patienten einen manifesten Diabetes entwickeln und ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen haben oder wer nur eine harmlose Form von leicht höheren Blutzuckerwerten ohne bedeutsames Risiko aufweist. Ein Forscherteam des DZD identifizierte mit Hilfe einer Clusteranalyse bei Menschen mit Prädiabetes sechs verschiedene Untergruppen mit unterschiedlichem Risiko für Diabetes und Folgeerkrankungen.

## **Prädiabetes: Sechs unterschiedliche Subtypen identifiziert**

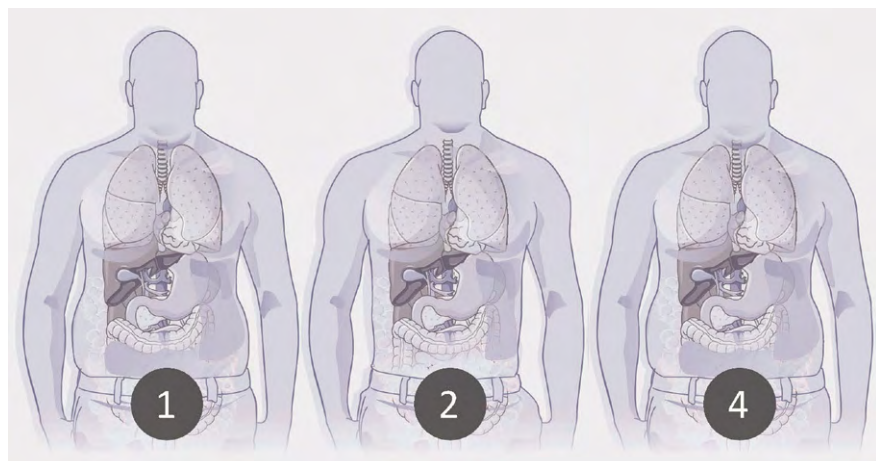
Das Team untersuchte den Stoffwechsel von noch als gesund geltenden Menschen mit Prädiabetes. Die knapp 900 Frauen und Männer stammten aus der Tübinger Familienstudie sowie der Studie des Tübinger Lebensstilprogramms und wurden in den vergangenen 25 Jahren wiederholt intensiv untersucht. Durch diese umfangreichen Erhebungen erhiel-

ten die Forschenden Informationen über Art und Menge der Zucker- und Fettmoleküle im Blut, den Fettgehalt der Leber, die Verteilung des Körperfetts sowie die Ausprägung bestimmter Gene, die für das Diabetesgeschehen entscheidend sind. Diese Daten wurden einer Clusteranalyse unterzogen. **Das Fazit: Anhand bestimmter Merkmale lassen sich sechs klar voneinander abgrenzbare Cluster unterscheiden, die als Subtypen des Prädiabetes gelten können.**

Drei der neu identifizierten Subtypen (Cluster 1, 2 und 4) zeichnen sich durch ein niedriges, die übrigen drei (Cluster 3, 5 und 6) durch ein erhöhtes Diabetes-Risiko aus. Vertreter der Subtypen 1 und besonders 2 gelten als gesund und haben ein niedriges Risiko, an Komplikationen zu erkranken. Den Subtyp 4 bilden übergewichtige Personen, deren Stoffwechsel jedoch noch relativ gesund ist.

Die anderen Subtypen gehen mit einem erhöhten Risiko für Diabetes oder gravierende Folgeerkrankungen einher: Menschen, die dem Subtyp 3 zugeordnet werden, bilden

Bei Menschen mit Prädiabetes gibt es sechs klar abgrenzbare Subtypen (Cluster), die sich in der Krankheitsentstehung, dem Risiko für Diabetes und der Entwicklung von Folgeerkrankungen unterscheiden. Drei der neu identifizierten Subtypen (Cluster 1, 2 und 4) zeichnen sich durch ein niedriges, die übrigen drei (Cluster 3, 5 und 6) durch ein erhöhtes Risiko für Diabetes und Folgeerkrankungen aus.





zu wenig Insulin und sind deshalb stark gefährdet, einen Diabetes zu entwickeln. Menschen vom Subtyp 5 haben eine ausgeprägte Fettleber und ebenfalls ein sehr großes Diabetesrisiko, weil ihr Körper resistent gegen die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin ist. Betroffene mit einem Prädiabetes vom Subtyp 6 haben ein deutlich höheres Risiko, dass ihre Nieren Schaden nehmen – noch bevor ihre Diabeteserkrankung offensichtlich wird. In dieser Gruppe ist auch die Sterblichkeit höher.

Doch lässt sich die Einteilung in sechs Prädiabetes-Subtypen auch in anderen Kohorten bestätigen? Um das zu untersuchen, haben die Forschenden das Verfahren auf beinahe 7000 Probanden der Whitehall II Kohorte in London ausgeweitet und dort ebenfalls die sechs Untertypen des Prädiabetes identifiziert.

### Schritt in Richtung Präzisionsmedizin

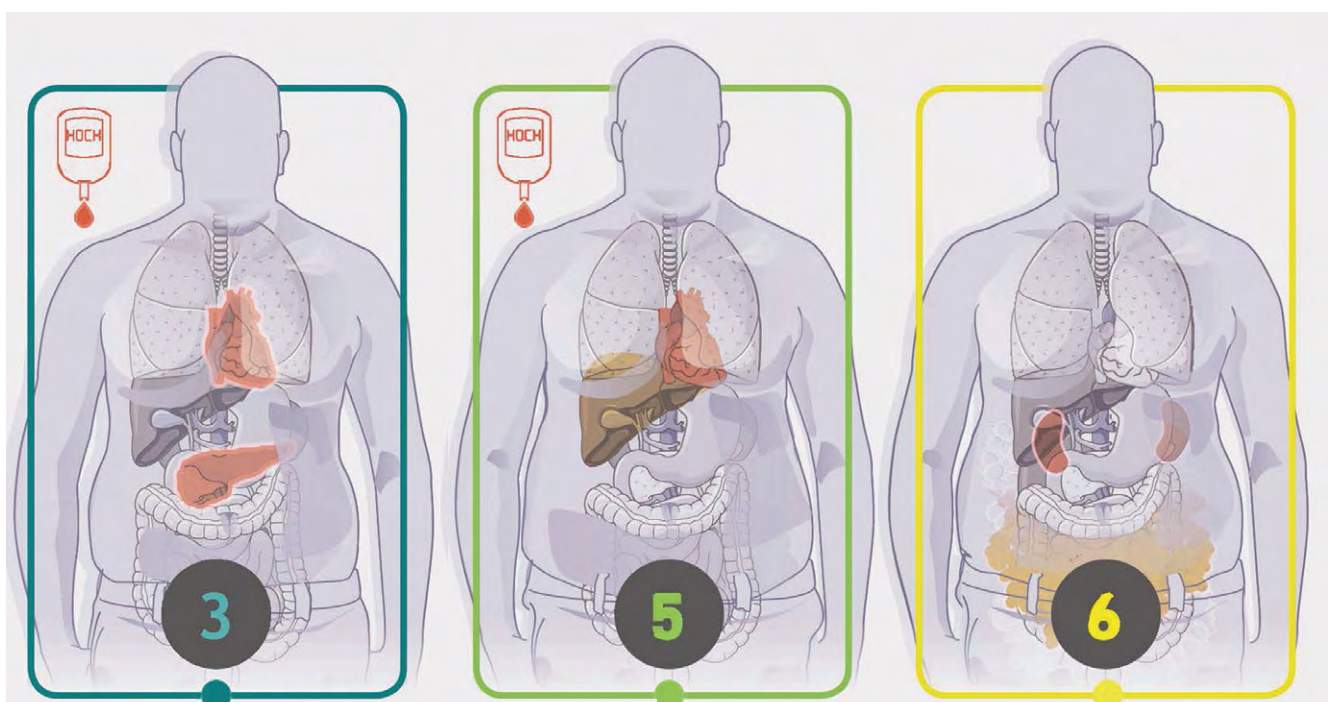
„Durch die Klassifizierung in Subtypen können wir künftig präziser als bisher abschätzen, ob jemand ein niedriges oder hohes Risiko für Diabetes oder eine Nierenerkrankung hat. Diesen Menschen wollen wir künftig Präventionsstrategien aufzeigen, damit sie den weiteren Verlauf ihrer Stoffwechselstörung positiv beeinflussen können“, erklärt Robert Wagner vom Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen.

Wie das am besten gelingen kann, will das DZD an mehreren hundert Personen untersuchen, die den Subtyp 3 oder 5 verkörpern und ein hohes Risiko haben, an Diabetes zu erkranken. Dazu sollen demnächst an den DZD-Studiencentren in Berlin, Düsseldorf, Dresden, Heidelberg, Köln, Leipzig, Lübeck, München und Tübingen Männer und Frauen mit Prädiabetes vom Subtyp 3 und 5 als Probanden gewonnen werden. Es ist geplant, dass die Hälfte der Studiengruppe zu bestimmten Zeiten fastet, die andere Hälfte erhält eine klassische Diät. Die neue Studie soll dazu beitragen, präzise Präventions- und Therapiestrategien für Menschen mit hohem Diabetesrisiko zu entwickeln.

### Gezielter vorbeugen und behandeln

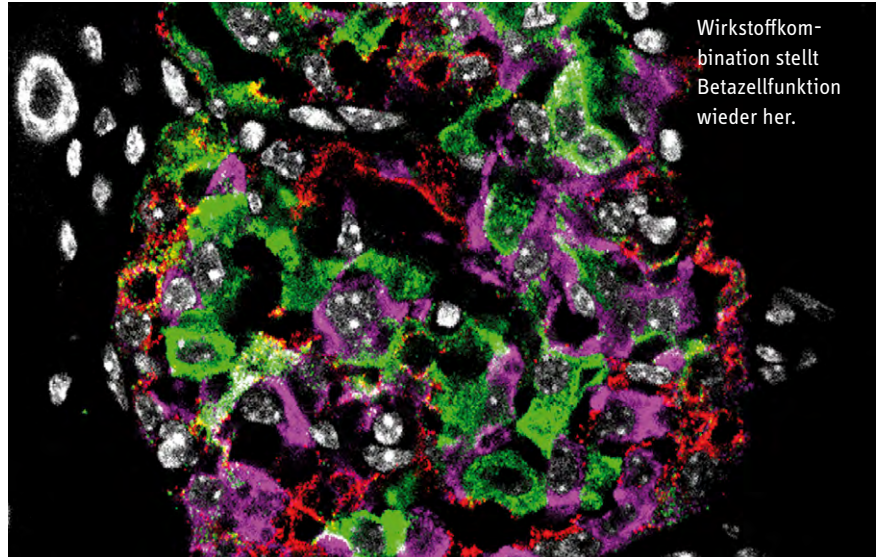
Ein wichtiges Ziel des DZD ist es, die passende Behandlung für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit zu finden. Im letzten Jahr haben wir berichtet, dass es Forscherinnen und Forschern des DZD bereits gelungen ist, in der Deutschen Diabetes Studie verschiedene Diabetes-Subtypen mit unterschiedlichen Risiken für Folgeerkrankungen zu identifizieren. Diese Ergebnisse und die aktuelle Entdeckung von Subtypen im Vorstadium des Typ-2-Diabetes sind wichtige Schritte in Richtung einer Präzisionsmedizin bei Diabetes und seiner Begleiterkrankungen.

**Original-Publikation:** Wagner, R et al.: Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. Nature Medicine, DOI: 10.1038/s41591-020-1116-9



# BETAZELLFUNKTION KANN WIEDERHERGESTELLT WERDEN

**Eine der Ursachen von Diabetes** liegt in der Dedifferenzierung von Insulin-produzierenden Betazellen, also dem Verlust der Zellidentität. Im Tiermodell gelang es einer Forschungsgruppe, die Betazellfunktion mithilfe einer neuen Wirkstoffkombination wiederherzustellen.



Unter bestimmten Bedingungen fallen Betazellen in einen weniger differenzierten Zustand zurück und verlieren damit ihre Identität und die meisten ihrer Funktionen. Fehlfunktionen der Betazellen sind – wie Untersuchungen des DZD zeigen (S.15) – ein Kennzeichen der Diabetesentstehung. Bisherige Therapien sind nicht in der Lage, den Prozess aufzuhalten. Einer Forschungsgruppe gelang es nun erstmals, durch eine neue Kombinationstherapie eine Redifferenzierung herbeizuführen und die Funktion der Betazellen wiederherzustellen.

Die Gruppe arbeitete an einem Mausmodell mit Streptozotocin-induziertem Diabetes. Das Toxin tötet die Insulin-produzierenden Betazellen ab und löst schweren Diabetes aus. Injizierten die Forschenden jedoch mehrere niedrige Dosen des Toxins, überlebten einige Betazellen. Diese Betazellen waren dedifferenziert. Anhand des Modells prüften die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verschiedene Wirkstoffe darauf, ob sie die Funktion der dedifferenzierten Betazellen wiederherstellen konnten oder nicht.

## **Erfolgreiche Wirkstoffkombination GLP-1/Östrogen und Insulin**

Das Ergebnis: Besonders effektiv ist die Gabe eines Konjugats aus dem Glucagon-ähnlichen Peptid-1 (GLP-1) und Östrogen (bereitgestellt von Novo Nordisk) und einem langwirkenden Insulin. Damit konnten bessere Erfolge als

bei einer Behandlung mit den einzelnen Wirkstoffen erzielt werden. Dies zeigte sich sowohl in der Normalisierung des Blutzuckergehalts (Glykämie) und der Glukosetoleranz als auch in der Erhöhung des Insulingehalts der Bauchspeicheldrüse sowie der Anzahl der Betazellen. Dies eröffnet neue Wege für eine mögliche Abschwächung des Diabetes.

Die neue Wirkstoffkombination GLP1/Östrogen löste auch in hohen Dosen bei Tierversuchen keine systemische Toxizität aus – eine Voraussetzung für mögliche zukünftige klinische Tests. Erste Untersuchungen zeigen zudem, dass die Wirkstoffkombination auch bei menschlichen Betazellen wirkt: GLP-1/Östrogen, aber nicht GLP-1 oder Östrogen allein, haben die Funktion der Betazellen in menschlichen Zellen sogar dann erhöht, wenn die pankreatischen Inseln Zytokin-Stress ausgesetzt sind – ein Zustand, der die Funktion der Betazellen beeinträchtigt.

„Dies ist die erste Studie, die eine Betazell-Redifferenzierung durch eine gezielte pharmakologische Intervention nachweist“, sagt Prof. Dr. Heiko Lickert, Direktor des Instituts für Diabetes- und Regenerationsforschung am Helmholtz Zentrum München und einer der Koordinatoren der DZD-Akademie zu Betazellen.

**Original-Publikation:** Sachs, S. et al.: *Targeted pharmacological therapy restores  $\beta$ -cell function for diabetes remission*. Nature Metabolism, DOI: doi.org/10.1038/s42255-020-0171-3.

# FEHLFUNKTION DER BETAZELLEN KENNZEICHNET DIABETES-ENTSTEHUNG

**Bereits in einer frühen Phase der Typ-2-Diabetes-Pathogenese verschlechtert sich die Funktion der Insulin-produzierenden Betazellen. Die Anzahl der Betazellen ist in diesem Stadium unverändert.**

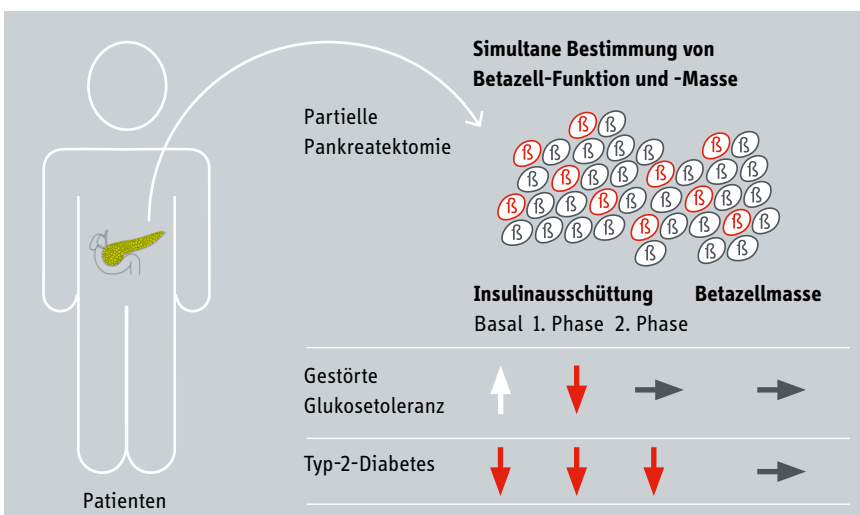
Typ-2-Diabetes ist nicht nur durch Insulinresistenz gekennzeichnet, sondern auch dadurch, dass die Bauchspeicheldrüse weniger Insulin bildet. Bislang war jedoch unklar, ob der unzureichende Insulinspiegel während der Entwicklung der Erkrankung auf eine Fehlfunktion der Betazellen oder auf den Verlust der Betazellmasse zurückzuführen ist. Um hier neue Erkenntnisse zu gewinnen, setzten DZD-Forschende eine neuartige in situ-Plattform zur Untersuchung der menschlichen Bauchspeicheldrüse bei der Diabetes-Pathogenese ein.

Die Gruppe nutzte für ihre Untersuchungen frisch entnommenes Pankreasgewebe, um die Funktion der Betazellen in ihrer ursprünglichen Organumgebung zu analysieren und das Betazellvolumen zu ermitteln. Die untersuchten Gewebe stammten von Spendern, die vor der Entfernung der Bauchspeicheldrüse metabolisch phänotypisiert worden waren. Die Untersuchung umfasste dabei Menschen ohne Diabetes (ND), Personen mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT) sowie Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D) und repräsentierte damit das gesamte Entwicklungsspektrum der T2D-Pathogenese.

Nach der Herstellung von 120µm dicken Gewebeschnitten wurde die glukoseinduzierte Insulinsekretion unter nahezu physiologischen Bedingungen im Gewebe der Probanden quantifiziert und parallel an benachbarten Schnitten die 3D-Zellmorphologie untersucht. Mit diesem neuen in situ-Ansatz für menschliche Pankreasgewebsschnitte war es erstmalig möglich, gleichzeitig die Betazellmasse und -funktion zu untersuchen und diese mit dem Diabetesstatus der Patienten zu korrelieren.

„Unsere Daten zeigen, dass die Betazellen bereits in frühen Stadien der T2D-Pathogenese, in denen die Probanden eine beeinträchtigte Glukosetoleranz aufweisen, aber noch nicht diabetisch sind, eine signifikante funktionelle Verschlechterung und Erschöpfung aufweisen. Demgegenüber bleibt die Anzahl der Betazellen des untersuchten Gewebes in diesem Stadium des Krankheitsverlaufs unverändert“, fasst Prof. Dr. Stephan Speier vom DZD-Partner Paul-Langerhans-Institut Dresden (PLID) zusammen. „Unsere Ergebnisse legen somit eine Funktionsstörung der Betazellen als ein erstes Merkmal der Diabetes-Entwicklung nahe.“

**Original-Publikation:** Cohrs, CM et al.: *Dysfunction of Persisting  $\beta$ -Cells is a Key Feature of Early Type 2 Diabetes Pathogenesis* Cell Rep. DOI: doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.033



Die Studie verwendete Pankreasgewebsschnitte von metabolisch phänotypisierten Probanden, die sich einer Pankreatektomie unterziehen, um die Pathogenese der Betazellen bei der Entwicklung von Typ-2-Diabetes zu beurteilen. Sie zeigen eine Betazell-Dysfunktion als ein frühes Kennzeichen der Pathogenese von Typ-2-Diabetes, die sich als erhöhte Basal- und fehlende Glukose-stimulierte Insulinsekretion in der ersten Phase manifestiert, obwohl die Betazellmasse erhalten bleibt. Quelle: PLID

# INSULINWIRKUNG IM GEHIRN BESTIMMT DIE FETTVERTEILUNG IM KÖRPER

**Die Insulinwirkung im Gehirn bestimmt nicht nur den Erfolg einer Lebensstil-Intervention, sondern auch, wo im Körper Fett eingelagert wird.**

Wie ungesund Körperfett ist, hängt vor allem davon ab, wo es gespeichert wird. Lagert sich Fett im Bauch an, ist das besonders ungünstig. Dort setzt das Fettgewebe zahlreiche Botenstoffe frei, die sich unter anderem auf den Blutdruck auswirken und Entzündungen auslösen können. Wenn sich Fett an Po, Oberschenkeln und Hüften anlagert, hat das dagegen keine bekannten negativen Auswirkungen auf die Gesundheit.

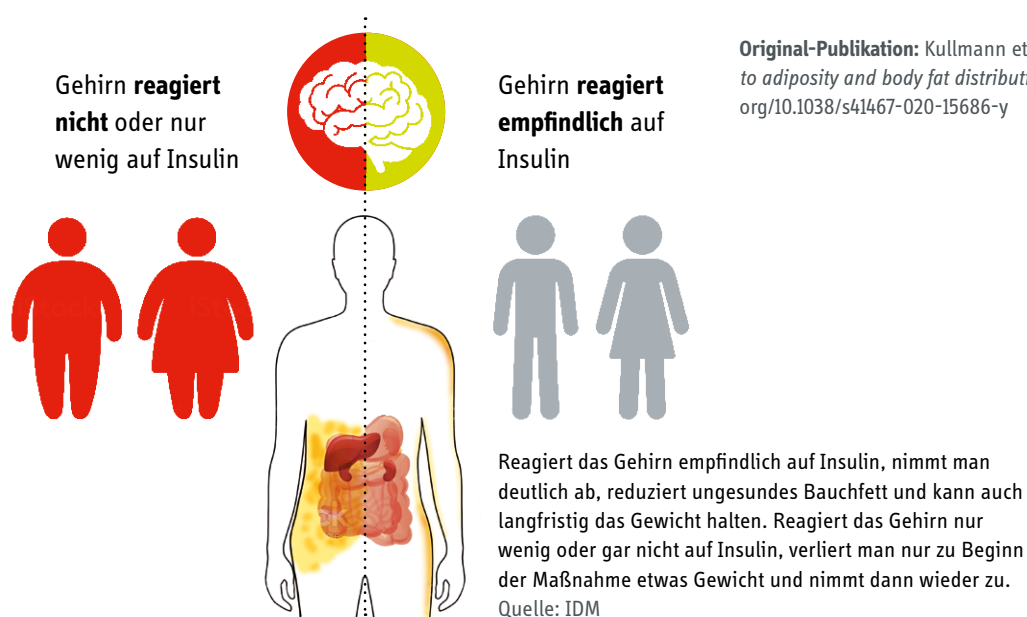
Bisher ist aber unklar, warum die Fettspeicherung nicht bei allen Menschen am gleichen Ort erfolgt. Untersuchungen im Tübinger Lebensstil-Interventionsprogramm deuteten darauf hin, dass die Insulinwirkung im Gehirn hier eine wichtige Rolle spielen könnte. Reagierte das Gehirn empfindlich auf das Hormon, verloren die Menschen deutlich Gewicht und entwickelten eine gesündere Fettverteilung. Wie sich die Insulin-Sensitivität des Gehirns langfristig auf die Verteilung des Körperfetts und das Gewicht auswirkt, untersuchten DZD-Forschende in einer Langzeitstudie. Dazu untersuchten sie 15 Menschen über einen Zeitraum von neun Jahren, bei denen vor Beginn einer 24-monatigen Lebensstil-Intervention die Insulin-Sensitivität im Gehirn bestimmt wurde.

## Hohe Insulin-Sensitivität im Gehirn mit Reduktion des Bauchfetts assoziiert

Dabei zeigte sich, dass Insulinwirkung im Gehirn nicht nur das Körpergewicht, sondern auch die Verteilung von Fett im Körper bestimmt. Reagiert das Gehirn empfindlich auf das Hormon, nimmt man deutlich ab, reduziert ungesundes Bauchfett und kann auch langfristig das Gewicht halten. Personen mit einer Insulin-Resistenz des Gehirns zeigten nur in den ersten neun Monaten des Programms eine leichte Gewichtsabnahme. Danach stiegen das Körpergewicht und das Bauchfett wieder deutlich an.

„Unsere Studie zeigt einen neuen und zentralen Mechanismus, der die Fettverteilung beim Menschen steuert“, fasst Prof. Dr. Martin Heni vom DZD-Partner Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Universität Tübingen (IDM) die Ergebnisse zusammen. Da Fett im Bauchraum nicht nur bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes eine Rolle spielt, sondern auch das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs erhöht, können die Studien-Ergebnisse vielleicht auch neue Ansätze für Therapieoptionen über Stoffwechselerkrankungen hinaus eröffnen.

**Original-Publikation:** Kullmann et al.: *Brain insulin sensitivity is linked to adiposity and body fat distribution*. Nature Communications, DOI: doi.org/10.1038/s41467-020-15686-y





# EPIGENETISCHE VERÄNDERUNGEN GEHEN AUSBRUCH VON DIABETES VORAUSS

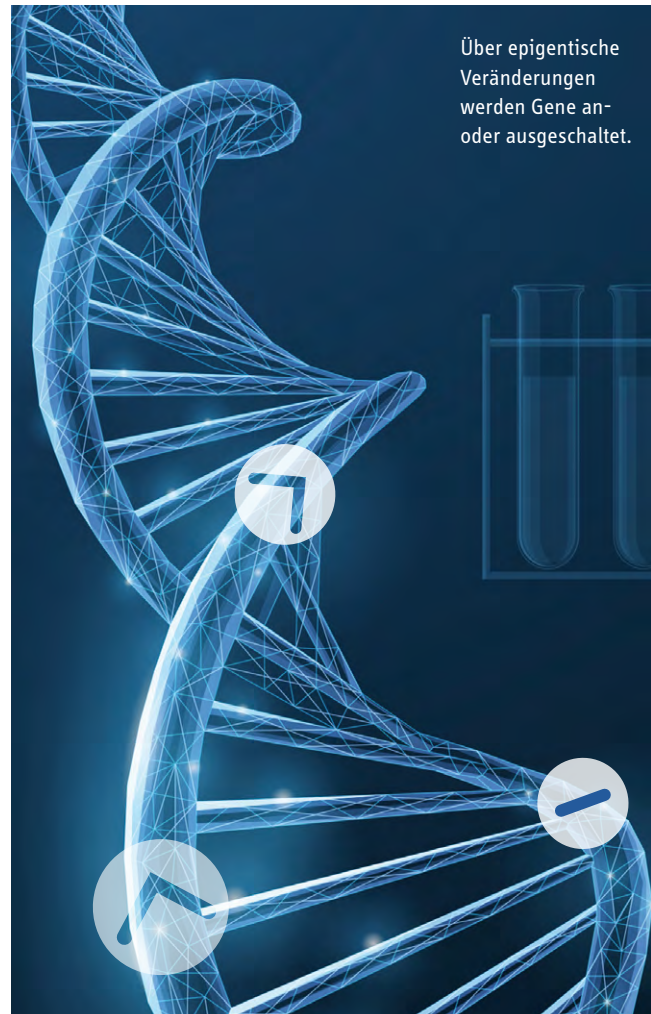
**Bereits einige Jahre vor der Diagnose eines Typ-2-Diabetes** lassen sich bei den Betroffenen epigenetische Veränderungen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse feststellen. Diese Erkenntnisse könnten helfen, weitere diagnostische Marker für Typ-2-Diabetes zu entwickeln.

Um die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes zu vermeiden, ist es wichtig, Menschen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko frühzeitig zu erkennen. Das DZD untersuchte, inwieweit die Entwicklung der Stoffwechselerkrankung mit epigenetischen Veränderungen in den Zellen der Langerhans-Inseln in der Bauchspeicheldrüse einhergehen. Die Epigenetik erforscht jene Eigenschaften von Genen, die nicht durch die DNA selbst, sondern durch deren Ablesebereitschaft in Erscheinung treten. Wie eine Art Schalter können Methylgruppen oder andere Biomoleküle die Aktivität von Genen ein- oder ausschalten. Aktuellen Forschungsergebnissen zufolge kann auch der Lebensstil zu epigenetischen Veränderungen am Genmaterial führen.

Das Forscherteam um Prof. Dr. Annette Schürmann und Dr. Meriem Ouni identifizierte fast 500 Kandidaten-Gene, die im Tiermodell bei erhöhtem Diabetes-Risiko frühe Veränderungen in der DNA-Methylierung und im Expressionsmuster in den Langerhans-Inseln zeigten. Danach prüfte es, welche dieser Veränderungen sich auch beim Menschen vor einer Diabetes-Diagnose nachweisen lassen.

## **Mögliche neue diagnostische Marker für Typ-2-Diabetes**

Dazu suchte das Team um Prof. Dr. Matthias Schulze in Blutzellen von Teilnehmenden der EPIC-Potsdam-Studie (270 Kontrollen und 270 inzidente Typ-2-Diabetesfälle im Schnitt 3,8 Jahre vor der Diagnose) nach ähnlichen epigenetischen Veränderungen. Bei 105 Genen zeigten sich epigenetische Modifikationen, die mit der späteren Diabetes-Diagnose in Zusammenhang standen. Ein Großteil dieser Veränderungen ist auch in den Langerhans-Inseln von Typ-2-Diabetes-Betroffenen festzustellen.



Über epigenetische Veränderungen werden Gene an- oder ausgeschaltet.

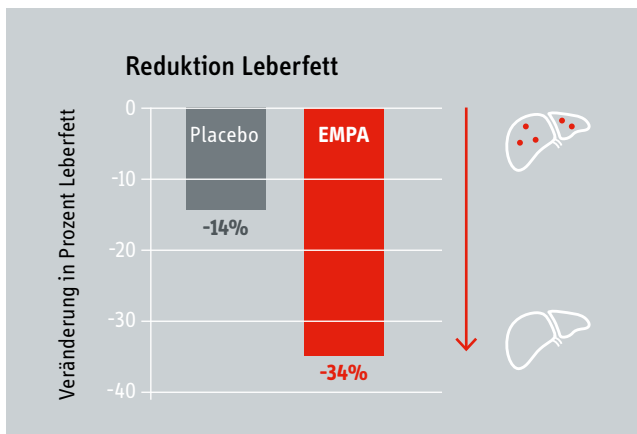
„Unsere Erkenntnisse können dazu beitragen, künftig einige dieser Veränderungen als diagnostische Marker für Typ-2-Diabetes zu verwenden“, sagt DZD-Sprecherin Prof. Dr. Annette Schürmann vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE).

Als nächstes wollen die Forscherinnen und Forscher untersuchen, ob sich durch Diäten oder bestimmte Medikamente ungünstige DNA-Methylierungsmuster korrigieren lassen. Zudem wollen sie prüfen, ob sich die identifizierten Marker in den verschiedenen Diabetes-Subtypen unterscheiden.

**Original-Publikation:** Ouni, M. et al.: *Epigenetic Changes in Islets of Langerhans Preceding the Onset of Diabetes*. *Diabetes*, DOI: doi.org/10.2337/db20-0204

# EMPAGLIFLOZIN: SO BEKOMMT DIE LEBER IHR FETT WEG

**Jüngste Untersuchungen zeigen**, dass das Antidiabetikum Empagliflozin den Leberfettgehalt bei Typ-2-Diabetes wirksam senken kann. In der Zukunft könnte das Präparat als Unterstützung zur Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bei Personen mit Diabetes herangezogen werden.



Bei Patienten und Patientinnen mit Typ-2-Diabetes mit kurzer Krankheitsdauer und guter Stoffwechselkontrolle reduziert Empagliflozin effektiv Fett in der Leber.

Die nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung (non-*alcoholic fatty liver disease*, kurz: NAFLD) ist mittlerweile die häufigste chronische Lebererkrankung in der westlichen Welt und unter den führenden Ursachen für Leberversagen und Lebertransplantationen. Besonders betroffen sind Menschen mit Typ-2-Diabetes. Etwa 70 Prozent aller Personen mit Typ-2-Diabetes haben eine NAFLD und bei bis zu 20 Prozent entwickelt sich eine klinisch bedeutsame Fibrose (krankhafte Vermehrung des Bindegewebes in der Leber mit zunehmendem Funktionsverlust). Die NAFLD steht zudem nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch für chronische Nierenerkrankungen und diabetische Neuropathie in Verbindung, sowie mit erhöhter Sterblichkeit. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer NAFLD und Typ-2-Diabetes steigen diese Risiken weiter an. Bislang gibt es keine allgemein anerkannte medikamentöse Behandlungsempfehlung für die nicht-alkoholbedingte Fettleber.

**Deshalb untersuchten mehrere DZD-Standorte in einer klinischen Studie** die Auswirkungen des Medikaments Empagliflozin (EMPA) auf den Leberfettgehalt bei Personen mit Typ-2-Diabetes und guter Stoffwechselkontrolle sowie kurzer Krankheitsdauer. Das Antidiabetikum Empagliflozin gehört zu den sogenannten SGLT2-Inhibitoren und sorgt dafür, dass mehr Glukose aus dem Blut über den Harn ausgeschieden wird, indem das Transporteiweiß SGLT2 – welches in der Niere zur Rückgewinnung der Glukose aus dem Harn dient – gehemmt wird.

## **EMPA senkt den Leberfettgehalt bei gut kontrolliertem Typ-2-Diabetes**

Die Ergebnisse der klinischen Studie zeigen, dass Empagliflozin wirksam den Leberfettgehalt bei Typ-2-Diabetes senken und auch einen gewissen Gewichtsverlust (durch die vermehrte Kalorienausscheidung in Form von Glukose über die Nieren) herbeiführen kann. „Die Befunde geben zusätzlich Aufschluss darüber, dass der Arzneistoff die Harnsäurekonzentration im Blut senkt und die Spiegel des Fettgewebshormons Adiponektin erhöht – was eine verbesserte Funktion des Fettgewebes sowie des Fettstoffwechsels der Leber bewirkt“, erläutert Dr. Sabine Kahl vom DZD-Partner Deutsches Diabetes-Zentrum in Düsseldorf. So trägt der unter Empagliflozin-Behandlung auftretende Gewichtsverlust zur Reduktion des Leberfettgehalts bei, aber auch die Adiponektin-vermittelten Mechanismen könnten hier eine unabhängige Rolle spielen. Somit kann Empagliflozin zur frühzeitigen Behandlung der nicht-alkoholbedingten Fettleber bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im klinischen Alltag beitragen.

**Original-Publikation:** Kahl, S, et al.: *Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial*. *Diabetes Care*. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-0641>

# FRÜHERKENNUNGSTEST FÜR TYP-1-DIABETES



**Mit dem Screening auf Insel-Autoantikörper ist es erstmalig möglich, die Erkrankung zu diagnostizieren, bevor erste Symptome von Typ-1-Diabetes auftreten (präsymptomatische Stadien).**



Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Jugendlichen – mit teilweise lebensbedrohlichen Folgen. Damit der Typ-1-Diabetes früh behandelt werden kann, ist es wichtig, die Krankheit so früh wie möglich zu erkennen. Dazu ist eine entsprechende Diagnostik im Kindesalter notwendig. Diese kann helfen gefährliche Stoffwechsellentgleisungen (diabetische Ketoazidose) zu vermeiden und der Entwicklung schwerwiegender Folgeerkrankungen, wie etwa Herz-Kreislauf-Krankheiten oder einer Schädigung der Nieren, vorzubeugen.

In der Fr1da-Studie haben Forscherinnen und Forscher um Prof. Anette-Gabriele Ziegler vom DZD-Partner Helmholtz Zentrum München den weltweit ersten Früherkennungstest für Typ-1-Diabetes eingesetzt und die Auswirkungen untersucht. Dazu testeten sie von 2015 bis 2019 bayernweit 90.632 Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren auf das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen Insulin-produzierende Betazellen (Insel-Autoantikörper).

## **Diagnose über Insel-Autoantikörper**

Ein präsymptomatischer Typ-1-Diabetes lässt sich mit dem Nachweis von mindestens zwei Insel-Autoantikörpern im Blut diagnostizieren. Das Vorhandensein dieser Antikörper weist darauf hin, dass das körpereigene Immunsystem die Insulin-produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse angreift – die Ursache für Typ-1-Diabetes. Bereits Jahre bevor erste Erkrankungssymptome auftreten, können diese Antikörper im Blut erkannt werden.

Die Kinder, die Antikörper im Blut aufwiesen, stufte die Forschungsgruppe in einem neuartigen Ansatz in drei Stadien ein: Stadium 1 (Normoglykämie), Stadium 2 (Dysglykämie) oder Stadium 3 (klinischer Typ-1-Diabetes). Diese Einstufung ermöglicht eine individuelle Verlaufskontrolle und Behandlung der Kinder.

## **Diabetische Ketoazidose verhindern**

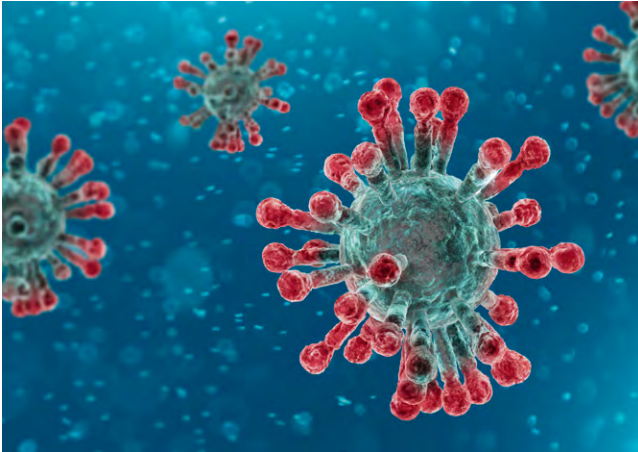
Die Untersuchung der 90.632 Kinder ergab bei 280 Kindern (0,31 Prozent) einen präsymptomatischen Typ-1-Diabetes. Von diesen 280 Kindern entwickelten 24,9 Prozent einen klinischen Typ-1-Diabetes (Stadium 3). Da die Familien vorab über das Risiko informiert und sensibilisiert waren, konnte in den meisten Fällen eine gefährliche Stoffwechsellentgleisung vermieden werden. Nur zwei Kinder entwickelten eine diabetische Ketoazidose.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Früherkennungstest das Fortschreiten von präsymptomatischem Typ-1-Diabetes zur gefährlichen diabetischen Ketoazidose verhindern kann. Die Studie liefert somit die Grundlage, neue Richtlinien für künftige Diagnoseverfahren zu formulieren und eine Empfehlung hinsichtlich einer Aufnahme des Screenings in den Leistungskatalog der Regelvorsorge zu diskutieren.

**Original-Publikation:** Ziegler, A. et al.: *Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany.* JAMA, DOI:10.1001/jama.2019.21565

# CORONAVIRUS SARS-COV-2 UND DIABETES

**Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung beteiligt sich an verschiedenen Forschungsinitiativen und Studien zum Coronavirus SARS-CoV-2. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf dem Thema COVID-19 und Diabetes.**



Die medizinische Forschung und klinische Versorgung sind bei der Bekämpfung der SARS-CoV-2-Pandemie besonders gefordert. Gemeinsam mit den anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) hat das DZD u.a. die Suche nach geeigneten Medikamenten für eine Behandlung von COVID-19 unterstützt. Zudem beteiligt sich das DZD an dem Aufbau des Fallregister Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS). Dort werden klinische Daten von Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion gesammelt. Alle DZG arbeiten in dem von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie gemeinsam mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung initiierten Projekt zusammen – mit dem jeweiligen Fokus auf Krebs-, Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel-, Infektions-, Lungen- beziehungsweise neurodegenerative Erkrankungen. So können z.B. auch Fragestellungen untersucht werden, ob und wie Vorerkrankungen den Krankheitsverlauf beeinflussen. Das DZD hat wichtige Diabeteswerte zusammengestellt, die in LEOSS erfasst werden und beteiligt sich an den Partnerstandorten an der Rekrutierung von Patienten. Ein Ziel ist es, festzustellen, wie sich Übergewicht und Diabetes auf den Verlauf der Erkrankung auswirken.

Auswertungen aktueller Studien zeigen bereits, dass starkes Übergewicht, Diabetes und erhöhte Blutzuckerwerte das Risiko für schwere Verläufe von COVID-19 erhöhen. Das DZD

hat ein COVID-Register aufgebaut und untersucht, welchen Einfluss Prädiabetes und Diabetes auf die Mortalität haben.

## **Mehr Infektionen bei Kindern als bekannt**

Flächendeckende Antikörpertests gegen das neue Coronavirus SARS-CoV-2 können helfen, realistische Werte über die Infektionshäufigkeit mit dem Erreger zu erhalten. Forschende der Screening-Studie „Fr1da plus“, die Kinder in Bayern auf ein Frühstadium von Typ-1-Diabetes testen, haben Blutproben aus der Studie auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 getestet. Das Ergebnis: In Bayern waren deutlich mehr Kinder mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infiziert als gemeldet – während der ersten Welle waren es sechsmal mehr Kinder und während der zweiten Welle (zwischen Oktober 2020 und Februar 2021) drei- bis viermal so viele.

## **COVID\*Graph und diabinform.de: Wissen sichtbar machen**

In dem Projekt COVID\*Graph werden öffentlich zugängliche Literaturquellen, Patentschriften zu COVID-19 sowie Datensätze aus Genom- und molekularbiologischen Datenbanken verknüpft und in einem Knowledge Graph anschaulich dargestellt. Ziel ist es, Forschenden dabei zu helfen, sich schnell und effizient in den vielfältigen Daten zu COVID-19 zurechtzufinden. An dem Projekt ist das DZD Daten- und Wissensmanagement-Team federführend beteiligt. Da Menschen mit Diabetes eine höhere Inzidenz für schwere Komplikationen unter einer SARS-CoV-2-Infektion haben, erweitern DZD-Forschende u.a. die Datenintegrationstechnologie um diabetesrelevante Daten.

Wichtig ist es auch, Menschen mit Diabetes gezielt zu informieren. Daher hat das nationale Diabetesinformationsportal [diabinform.de](https://diabinform.de) eine Sonderseite zu „Diabetes und Coronavirus“ aufgebaut, dort werden u.a. häufige Fragen zur der Thematik beantwortet.

Dieses sind einige wenige Beispiele, die zeigen, wie das DZD mit seiner Forschung dazu beiträgt, die Pandemie zu bekämpfen. Auch im Jahr 2021 arbeitet das DZD weiter daran.



# PREISE UND PUBLIKATIONEN

**Das interdisziplinäre und translationale Vorgehen** des DZD hat auch in 2020 zu ausgezeichneten wissenschaftlichen Leistungen geführt.

## Publikationen

Das zeigt die hohe Anzahl an Publikationen in renommierten Fachzeitschriften. Die Anzahl der Publikationen in Fachzeitschriften mit externer Begutachtung lag im vergangenen Jahr bei 478. Die vollständigen Listen der Publikationen des DZD sind zu finden unter: [www.dzd-ev.de/aktuelles/publikationen-im-fokus](http://www.dzd-ev.de/aktuelles/publikationen-im-fokus)

## Preise, Auszeichnungen und Ehrungen

Preisträger	Auszeichnung
Prof. Dr. Jens Brüning, Köln	Novo Nordisk Foundation Diabetes Prize for Excellence (EASD); Ernst Schering Preis
Prof. Dr. Carolin Daniel, München	Nils-Ilja-Richter Preis 2019, IUIS Early Career Research Prize in Vaccinology
Mohamed Elhadad, München	Paul Dudley White International Scholar Award
Dr. Louise Fritsche, Tübingen	Hellmut-Mehnert-Projektförderung
Dr. Sofyia Gancheva, Düsseldorf	Silvia-King-Preis
Prof. Dr. Reinhard Holl, Ulm	DDG-Ehrennadel in Gold
Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis, München	IMPC Award of Excellence
Dr. Alexander Jarasch, München	bytes4diabetes-Award
Dr. Sabine Kahl, Düsseldorf	Förderpreis 2020 der Dr. Eickelberg-Stiftung für Biomarker-Forschung
Dr. Natalie Kraemer, München	Novo Nordisk Future Leader Award (EASD)
Prof. Dr. Heiko Lickert, München	Werner-Creutzfeldt-Preis
Dr. Michael Menden, München	ERC Starting Grant
Manuela Neuenschwander, Düsseldorf	Stephan-Weiland-Preis 2020
Dr. Meriem Ouni, Potsdam-Rehbrücke	Silvia-King-Preis
Prof. Dr. Paul Pfluger, München	ERC Consolidator Grant
Dr. Maria Rohm, München	ERC Starting Grant
Prof. Dr. Matthias Tschöp, München	EMBO Mitgliedschaft
Oana Patricia Zaharia, Düsseldorf	Förderpreis der DDG
Prof. Dr. Dan Ziegler, Düsseldorf	Hans-Christian-Hagedorn-Projektförderung
Elric Zweck, Düsseldorf	Menarini-Projektförderung

# EINFLUSS VON GENETIK UND EPIGENTIK AUF DIE ENTSTEHUNG VON DIABETES

Koordination: Annette Schürmann, Johannes Beckers, Martin Hrabě de Angelis



**Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes (T2D)** werden durch ein Zusammenspiel von genetischen und epigenetischen Faktoren sowie dem Lebensstil verursacht.

Um neue Kandidaten-Gene für Diabetes zu identifizieren, haben DZD-Forschende im Rahmen des Internationalen Mouse Phenotyping Consortiums (IMPC) Stoffwechselfunktionen von Mausmodellen untersucht, denen jeweils ein genau ausgewähltes Gen fehlte. So konnten sie 974 Gene identifizieren, deren Verlust Auswirkungen auf den Zucker- und Fettstoffwechsel haben. Durch den Abgleich mit an Menschen erhobenen Genom-Daten zeigte sich, dass 23 Gene offenbar eine Rolle bei Diabeteserkrankungen beim Menschen spielen. In einem zweiten Ansatz wurden durch Kreuzungen die Genome von fünf Mausstämmen (Collective Diabetes Cross, CDC) mit unterschiedlichem Diabetesrisiko gemischt, die Nachkommen im Hinblick auf ihr Genom, Körpergewicht, Glukosekonzentrationen und verschiedene Stoffwechselfparameter untersucht und u.a. mittels bioinformatischer Analysen 15 neue Krankheitsgene identifiziert, von denen die meisten auch beim Menschen relevant sind.

## Neue Kandidaten-Gene

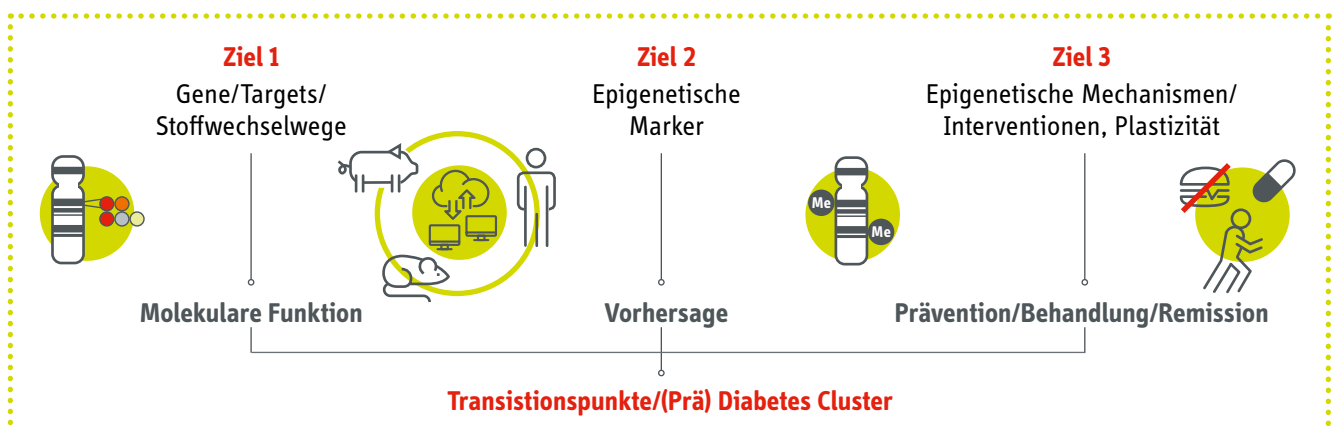
Derzeit wird weiter untersucht, welche Funktionen die Gene haben, die durch das Overlay von IMPC-, bzw. CDC- und Humandaten identifiziert wurden. Ein Beispiel sind die Notch-Liganden Delta-like 1 (DLL1) und DLL4, die spezifisch in Betazellen exprimiert werden. Ihr Verlust in adulten

Betazellen verbessert die Glukosetoleranz, die glukose-stimulierte Insulinsekretion und die Hyperglukagonämie werden erhöht, während die Überexpression der intrazellulären Domäne von DLL1 gegenteilige Effekte induziert.

Forschende des DZD haben basierend auf dem CDC neue Gene entdeckt, die bei der Entstehung einer Fettleber eine Rolle spielen. Die drei neuen Gene sorgen bei Menschen bzw. bei Mäusen für die Produktion regulatorischer Proteine der Familie der immun-assoziierten GTP-asen, die einer Fettansammlung in der Leber entgegenwirken. Eine genetische Veränderung führt jedoch dazu, dass weniger dieser Proteine gebildet werden.

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zeigten u.a., dass das Gen DUSP8 mit T2D assoziiert ist. Untersuchungen des DZD deuten darauf hin, dass bei Männern eine genetische Variante des Gens die Reaktion des Gehirns auf das Hormon Insulin beeinträchtigt und so das Risiko für T2D erhöhen kann.

Bei der Gewichtsreduktion durch Lebensstil-Interventionen bei Kindern mit Übergewicht oder Adipositas scheinen Gene nur eine geringe Rolle zu spielen. Das ist das Ergeb-



nis einer DZD-Studie. Bei der Untersuchung von ca. 1.200 Kindern während eines stationären Lebensstil-Interventionsprogramms wurden nur 5 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) identifiziert, die signifikant mit einer Reduktion des Körpergewichts als Reaktion auf eine Lebensstil-Intervention assoziiert sind.

### Epigenetische Veränderungen

Doch nicht nur der genetische Code selbst beeinflusst das Diabetesrisiko. Verschiedene Studien des DZD zeigen, dass der Lebensstil den Aktivitätszustand von Genen verändert (Epigenetik). Im vergangenen Jahr konnte das DZD nachweisen, dass sich bereits einige Jahre vor der Diagnose eines T2D bei den Betroffenen epigenetische Veränderungen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse feststellen lassen (s. auch Seite 17). Diese Erkenntnisse könnten helfen, weitere diagnostische Marker für Typ-2-Diabetes zu entwickeln.

DZD-Forschende konnten bereits im Tiermodell zeigen, dass der elterliche Lebensstil durch epigenetische Mechanismen den Phänotyp der Nachkommen beeinflusst. Untersuchungen im Jahr 2020 deuten darauf hin, dass es noch weitere transgenerationale Mechanismen gibt. Die Ergebnisse sollen 2021 publiziert werden.

### Behandlung von epigenetischen Störungen

Die Erforschung von Behandlungsmethoden für epigenetisch verursachte Störungen ist ein wichtiger Aspekt der Academy. DZD-Forschende haben Veränderungen bei DNA-Methylierungen identifiziert, die die Aktivität von Genen im Skelettmuskel von Adipösen nach bariatrischer Chirurgie beeinflussen und die zur Verbesserung der Insulinempfindlichkeit beitragen. Es gilt zu klären, welche anderen, nicht-invasiven Interventionen vergleichbare epigenetische Effekte auslösen. Um dies untersuchen zu können, aber auch die Umkehrung der epigenetischen Übertragung von Adipositas und Hyperglykämie über Generationen hinweg zu analysieren, arbeitet das DZD an der Etablierung eines geeigneten Mausmodells.

Körperliches Training erhöht die Glukoseaufnahme im Skelettmuskel und verbessert die glykämische Kontrolle. Ein wichtiger Regulator ist HDAC, der die Transkription von Glucosetransportern kontrolliert. Niedrigere HDAC5-Spiegel tragen zur trainingsvermittelten Verbesserung der Insulinsensitivität bei.

### Erreichtes

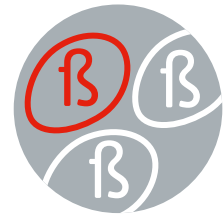
- Identifikation von epigenetischen Veränderungen in Langerhans-Inseln vor dem Auftreten von T2D. (mögliche neue diagnostische Marker für T2D).
- Neue Gen-Funktionen entdeckt: DLL1- und DLL4-vermittelte Notch-Signalisierung ist essentiell für die Homöostase adulter Pankreasinseln. IRGM bzw. Ifgga2/4 induzieren die Lipophagie und erhöhen so den Fettabbau in der Leber.
- Projektstart zum Aufbau eines Mausmodells für die Umkehrung der epigenetischen Übertragung von Adipositas und Hyperglykämie über Generationen hinweg.

### Ziele 2021

- Identifizierung weiterer für den Stoffwechsel relevanter Gene und Klärung ihrer molekularen Funktion.
- Identifizierung neuer Faktoren für die generationsübergreifende Vererbung.
- Beginn der Untersuchung von Unterschieden der microRNAs und DNA-Methylierungsmuster in Prädiabetes-Clustern sowie in den Diabetes-Clustern SIDD und SIRD.
- Datenanalyse von epigenetisch vererbten Markierungen.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# SCHUTZ UND REGENERATION DER BETAZELLEN

Koordination: Michele Solimena, Heiko Lickert, Annette Schürmann



**Bei Typ-1-Diabetes sowie im fortgeschrittenen Stadium des Typ-2-Diabetes gehen die Insulin-produzierenden Betazellen verloren** bzw. funktionieren nicht mehr richtig. Bislang gibt es keine Möglichkeit, das Fortschreiten des Betazellverlusts aufzuhalten oder umzukehren. Das DZD arbeitet u.a. an Verfahren, um die Betazellen besser zu schützen bzw. sie wiederherzustellen oder zu ersetzen.

Dazu untersucht das DZD molekulare Mechanismen, die zum Versagen der Betazellen führen, arbeitet an verbesserten Protokollen zur Differenzierung von Stammzellen in Betazell-ähnliche Zellen sowie an neuen Ansätzen zur Betazell- bzw. Inselzell-Transplantation. Zudem forscht es an pharmakologischen Therapien zum Schutz, zur Wiederherstellung oder Regeneration von funktioneller Betazellmasse.

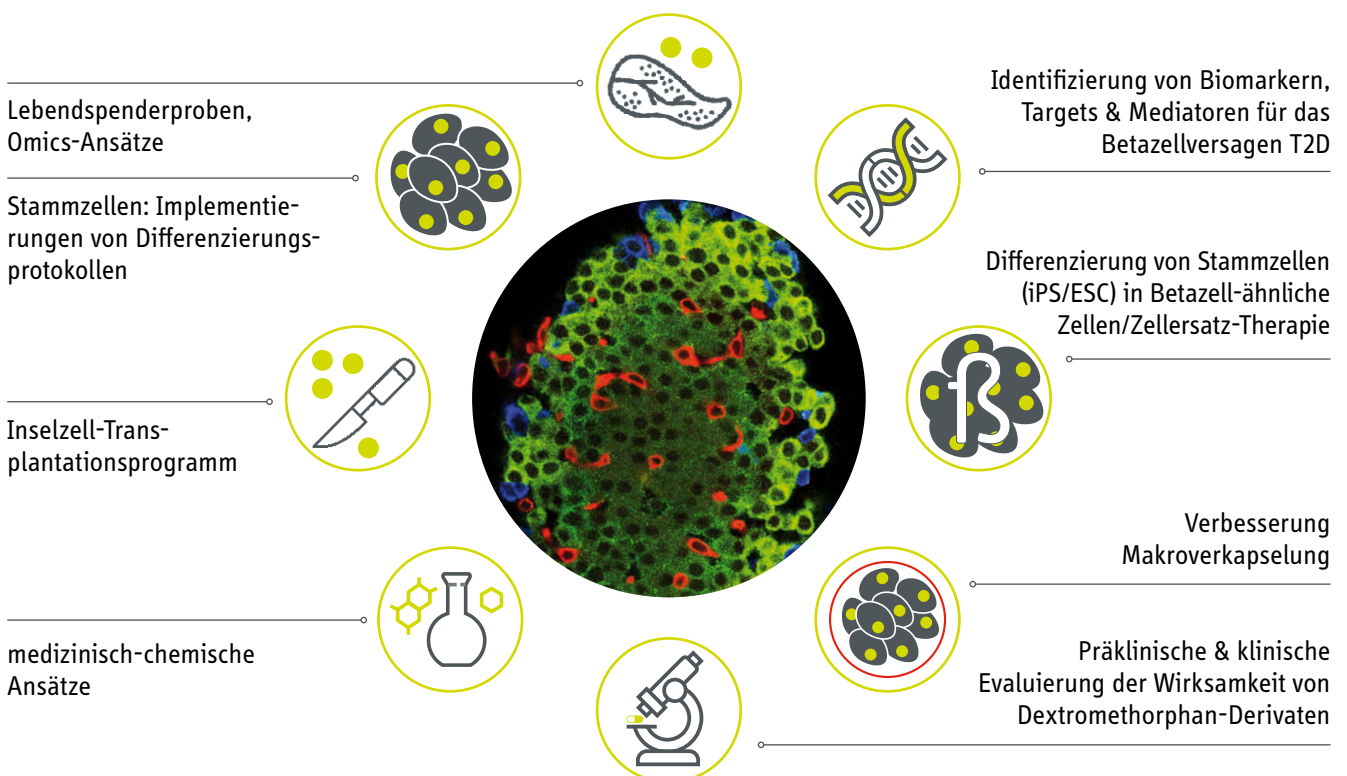
## **Einzige Biobank für pankreatisches Gewebe**

Um Einblicke in die Mechanismen zu gewinnen, die für das Fortschreiten der Betazell-dysfunktion bei Typ-2-Diabetes verantwortlich sind, baut das DZD die „Human Islet

Biobank“ auf. Darin werden pankreatisches Gewebe und Blutproben von metabolisch charakterisierten Lebendspendern gesammelt, die sich einer kompletten oder teilweisen Entfernung der Pankreas unterzogen haben. Verschiedene Forschungsprojekte arbeiten bereits mit den in der Biobank gesammelten Proben, um mit ihrer Hilfe neue Erkenntnisse insbesondere über die Pathogenese des Typ-2 Diabetes zu gewinnen.

## **Regeneration von Betazellen**

Unter anderem mit Hilfe von Proben dieser Biobank konnte das DZD im vergangenen Jahr erstmals zeigen, dass sich be-





reits in einer frühen Phase der Typ-2-Diabetes-Pathogenese die Funktion der Insulin-produzierenden Betazellen verschlechtert (siehe Seite 15). Um dieser Dedifferenzierung der Betazellen entgegen zu wirken, eignet sich womöglich eine neue Wirkstoffkombination. Forscherinnen und Forscher des DZD konnten erstmals in Mäusen mit chemisch induziertem T1D nachweisen, dass die Kombination von GLP-1 und Östrogen die Redifferenzierung und eine Wiederherstellung der Funktion der Betazellen ermöglicht. Dies eröffnet neue Wege für eine mögliche Diabetes-Remission (siehe Seite 14).

### Betazellersatztherapie

Das DZD arbeitet an verschiedenen Ansätzen, um Betazellen besser zu schützen bzw. sie wiederherzustellen oder zu ersetzen. Ein Ansatz sind regenerative Verfahren, bei denen aus Stammzellen Insulin-produzierende Betazellen generiert werden. So verbesserten DZD-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler u.a. ein *in-vitro*-Protokoll zur Differenzierung pluripotenter Stammzellen in Betazellen mit besserer Glukoseregulation und Insulinproduktion. Dies ist ein wichtiger Schritt in Richtung Betazellersatztherapie.

### Transplantationen und künstliche Bauchspeicheldrüse

Eine andere Möglichkeit, die körpereigene Insulinproduktion wiederherzustellen, ist die Transplantation einer funktionsfähigen Bauchspeicheldrüse bzw. deren Inselzellen. Trotz erheblicher Fortschritte in diesem Gebiet begrenzen der Mangel an Spenderorganen und die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression die Möglichkeiten einer Transplantation. Forschende des DZD arbeiten deswegen auch an der Entwicklung einer künstlichen Bauchspeicheldrüse, einem sog. Bioreaktor. Der Bioreaktor enthält gesunde funktionale Inselzellen, die selbstständig den Blutzuckerspiegel messen und passgenau Insulin produzieren.

### Pharmakologische Therapien

Untersuchungen zeigen, dass der Wirkstoff Dextromethorphan Inselzellen der Bauchspeicheldrüse schützt und den Blutzucker senken kann. Das DZD arbeitet daran, Dextromethorphan so zu verändern, dass es antidiabetisch und Betazell-protektiv wirkt, ohne das zentrale Nervensystem zu beeinflussen. Ein erstes Ziel in diesem Projekt wurde erreicht, es wurden zwei US-Patente für solche Moleküle erteilt.

## Erreichtes

- Identifikation der Betazellfunktion als ein frühes Kennzeichen der Pathogenese von Typ-2-Diabetes.
- Wiederherstellung der Betazellfunktion durch eine Kombination von Medikamenten im Tiermodell.
- Publikation eines verbesserten *in-vitro*-Protokolls zur Differenzierung pluripotenter Stammzellen in Betazellen mit besserer Glukoseregulation und Insulinproduktion.
- Genetische Modifikation von Schweinen: Inselzellen hemmen das Immunsystem lokal. Langfristiges Ziel ist es, Xenotransplantationen zu ermöglichen.
- Publikation der Studienergebnisse zur Identifizierung der durch das Hepatokin Fetuin-A bei der Differenzierung von Betazellen veränderten Signalwege.

## Ziele 2021

- Kartierung des Transkriptoms und Epigenoms von pankreatischen Inseln bzw. Betazellen hinsichtlich ihrer Glukosetoleranz.
- Aufklärung der Differenzierungs- und Reifungsmechanismen von Betazellen.
- Weiterer Ausbau des Inselzelltransplantationsprogramms.
- Identifikation neuer Targets zur Erhöhung der Betazell-Insulinsensitivität.
- Optimierung des Wirkstoffs Dextromethorphan (DXM) zur Verhinderung der Diabetes-Progression ohne Nebenwirkungen auf das Gehirn.
- Untersuchung von Inselzellen von Menschen mit COVID-19 auf SARS-CoV-2-Infektionen.

- Ziel erreicht ○ Laufendes Projekt

# AUTOIMMUNERKRANKUNG TYP-1-DIABETES

Koordination: Carolin Daniel, Anette-Gabriele Ziegler, Ezio Bonifacio



*Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die vor allem im Kindes- und Jugendalter auftritt. Ziel ist es, die der Krankheit zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen und so Therapien zu entwickeln, die gezielt auf das Immunsystem einwirken, um Immundefekte zu korrigieren und die Zerstörung der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse zu verhindern.*

Typ-1-Diabetes (T1D) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der die körpereigene Immunabwehr Autoantikörper bildet und die Insulin-produzierenden Zellen zerstört. Die Forschung der T1D Academy umfasst den gesunden Zustand, den präsymptomatischen T1D (Nachweis von Autoantikörpern ohne Symptome) und frühe Stadien der symptomatischen Erkrankung.

### Risikomarker und Subtypen des Typ-1-Diabetes

Das Team hat bereits einen genetischen Risiko-Score entwickelt und diesen in verschiedene Bevölkerungs-Screenings in Europa eingeführt. Zudem werden umfassende Risikoabschätzungen für Autoantikörper bei genetisch gefährdeten Kindern durchgeführt. Auswertungen der Fr1da-Studie belegen, dass ein Screening von Kindern auf Autoantikörper dazu beitragen kann, diabetische Ketoazidosen zu vermeiden (siehe Seite 19).

In der aktuellen COVID-19-Pandemie werden die Ressourcen der Typ-1-Diabetes Academy auch über ihr eigentliches Forschungsfeld hinaus eingesetzt. So wurden und werden

etablierte Typ-1-Diabetes-Studien für Kinder genutzt, um die Proben auch auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 zu screenen. In zwei aktuellen Studien, die sich mit Immunmechanismen befassen, konnte die Bedeutung früher Veränderungen von T-Zellen und deren Beitrag zur Entwicklung der Autoimmunität gegen Inselzellen nachgewiesen werden.

Um die menschliche T1D-Pathogenese zu untersuchen und die Heterogenität der Bauchspeicheldrüse zu verstehen, hat das Team eine Plattform für humane Pankreas-Gewebschnitte etabliert. In einer Proof-of-Concept-Studie konnte nun gezeigt werden, dass sich menschliche Pankreasgewebeschnitte eignen, um die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen von T1D in einem in situ Setting zu untersuchen und ein detailliertes Profil der Pankreaspathologie jedes Spenders zu erstellen.

**Entwicklung von immunmodifizierenden Therapiestrategien**  
Regulatorische T-Zellen (Tregs) verhindern bei gesunden Menschen überschießende Immunreaktionen. In Auto-



#### Marker für T1D-Risiko und Subtypen

- Präsymptomatische Erkrankung
- Subtypen
- Heterogenität des Pankreas



#### Entwicklung von immunmodifizierenden Therapiestrategien

- Mausmodelle
- Neue Targets und Mechanismen



#### Einfluss von Umwelt-Risikofaktoren

- Virale Infektionen
- Entzündungen

immunerkrankungen wie z.B. T1D sind sie jedoch in ihrer Funktion eingeschränkt. In zwei aktuellen Studien konnte die Bedeutung früher Veränderungen von T-Zellen und deren Mitwirkung an der Entwicklung der Inselzell-Autoimmunität nachgewiesen werden. Das weist auf eine potenziell ursächliche Rolle der frühen Treg-Plastizität und -Instabilität für die Immunaktivierung und -progression hin.

Darüber hinaus konnten durch die Analyse der zugrundeliegenden Mechanismen der Autoimmunität potenzielle Zielmoleküle für zukünftige immunmodifizierende Therapieansätze identifiziert und neue Mausmodelle für die präklinische Prüfung dieser Strategien entwickelt werden.

### Einfluss von Umwelt-Risikofaktoren auf das Immunsystem

Als Umwelttrigger für T1D stehen u.a. frühe virale Infektionen und mütterlicher T1D in Verdacht. DZD-Forschende untersuchen, wie Immunzellen und Betazellen in der frühen Kindheit verändert werden. Die Modelle umfassen die Interaktion zwischen Immunzellen und Betazellen in der Bauchspeicheldrüse des Zebrafisches und der Maus während der frühen postnatalen Entwicklung, Auswirkungen von Coxsackievirus-B-Infektionen auf Betazellen, frühkindliche Immunität bei Nachkommen von Müttern mit und ohne T1D und angeborene Immunalterung bei kindlichen Immunzellen.

Studien an Zellen von genetisch gefährdeten Kindern bestätigten den Zusammenhang zwischen Virusinfektionen und Autoimmunität. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass verschiedene metabolische und mitochondriale Belastungen, die während einer Infektion auftreten können, weitreichende Auswirkungen auf die T-Zellen haben.

Frühere Ergebnisse weisen auf das Vorhandensein einer Interferon (IFN)-Signatur bei T1D hin, die in der Lage ist, eine chronische Entzündung zu induzieren und die Funktion der Betazellen zu beeinträchtigen. Im vergangenen Jahr konnte gezeigt werden, dass die Expression von Typ-1-Interferon-Antwortmarkern mit der Immuninfiltration und viralen Infektion bei T1D verbunden ist. Die Ergebnisse sollen 2021 publiziert werden.

### Erreichtes

- Auswertung und Publikation zur Fr1da-Studie (Screening von mehr als 90.000 Kindern in Bayern auf Autoantikörper): Nachweis von mindestens zwei Inselzell-Autoantikörpern im Blut eignet sich zur Diagnose eines präsymptomatischen T1D und kann helfen, diabetische Ketoazidosen zu vermeiden.
- Untersuchung auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 in der Fr1da-Studie zeigte, dass in der ersten Welle der Pandemie etwa sechsmal mehr Kinder in Bayern infiziert waren als gemeldet.
- Identifikation von T-Zell-spezifischen Immunmechanismen in frühen Stadien der Inselautoimmunität.
- Untersuchung der Beta- und Alphazellfunktion in Pankreasgewebsschnitten von jungen Organspendern zeigte die Expression von Interferon-Antwortmarkern in den Inselzellen bei Spendern mit T1D.

### Ziele 2021

- Identifizierung von altersbedingten Risiken für Inselzell-Autoimmunität bei Kindern mit einem erhöhten genetischen Risiko.
- Fortsetzung der Untersuchung der Proben aus der Fr1da-Studie auf Antikörper gegen SARS-CoV-2.
- Vorbereitung der Fr1da-Studie in Sachsen: Screening auf präsymptomatischen T1D.
- Ziel erreicht  Laufendes Projekt

# INSULINWIRKUNG UND -RESISTENZ IM GEHIRN

Koordination: Hubert Preißl, Jens Brüning, Cristina García Cáceres, Martin Heni



**Bei der Entstehung von Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes spielt das Gehirn eine wichtige Rolle.** Das DZD untersucht den Zusammenhang zwischen Gehirn und Stoffwechsel. Die Forschung erstreckt sich über die gesamte Lebensspanne – vom Fötus bis zum älteren Menschen.

Das Gehirn ist das wichtigste Steuerungsorgan für Verhalten, Kognition und Stoffwechsel. Die Academy arbeitet daran, die kausale Interaktion von Gehirn und peripheren Organen zu entschlüsseln, um die spezifischen hirnbezogenen Pathomechanismen des Diabetes zu entdecken und Übergangspunkte beeinträchtigter Gehirnprozesse speziell bei (Prä-)Diabetes-Subtypen zu definieren.

Die Mitglieder der Academy haben Zugang zu modernsten Neuroimaging-Tools für Tiere und Menschen. Die Academy konzentriert sich auf die folgenden Hauptziele:

- 1 Identifizierung des Verlaufs der Insulinresistenz des Gehirns während der Pathogenese des Diabetes.
- 2 Aufklärung von Glia/Neuron-Interaktionen und Neurozirkulationen, die an der ZNS-Stoffwechselkontrolle beteiligt sind, und Klärung ihrer klinischen Bedeutung beim Menschen.
- 3 Entschlüsselung des pathophysiologischen Zusammenhangs von Diabetes mit Kognition und wichtigen Komplikationen wie Neurodegeneration und psychiatrischen Erkrankungen.

## **Auswirkungen der Insulin-Resistenz im Gehirn**

Die Insulinwirkung im Gehirn hat einen entscheidenden Einfluss darauf, wo Fett im Körper gespeichert wird. Reagiert das Gehirn empfindlich auf das Hormon, verlieren die Menschen nicht nur mehr Gewicht, sondern weisen auch eine gesündere Fettverteilung auf – es wurde weniger ungesundes viszerales Fett (Bauchfett) gespeichert. Auch langfristig wirkt sich die Insulin-Sensitivität auf die Verteilung des Körperfetts aus (siehe Seite 16). Es mehren sich zudem Hinweise, dass Entzündungen im Hypothalamus zur Adipositas-assoziierten Insulin-Resistenz in diesem Bereich beitragen.

## **Genetische Ursachen**

Aber auch genetische Ursachen können für die Entstehung einer Insulin-Resistenz im Gehirn prädisponieren. DZD-Forschende haben herausgefunden, dass bei Männern eine genetische Variante des Gens DUSP8 die Reaktion des Gehirns auf das Hormon Insulin beeinträchtigt und so das Risiko für Typ-2-Diabetes erhöhen kann.

Aber auch die periphere Insulin-Sensitivität hat einen Einfluss auf das Gehirn. Untersuchungen zeigen, dass eine Insulin-Resistenz im Körper den kognitiven Abbau begünstigt, speziell im Bereich des Gedächtnisses. Behandlungen des Diabetes, die die Insulin-Sensitivität verbessern, könnten daher das Potenzial haben, den kognitiven Abbau bei Patienten mit Diabetes zu verzögern oder sogar zu verhindern.

## **Wechselwirkung des mütterlichen Stoffwechsels mit der Gehirnentwicklung im Fötus**

Wann sich die Insulin-Empfindlichkeit im Gehirn von Übergewichtigen verändert, ist noch nicht bekannt. Wichtige Weichenstellungen könnten jedoch schon sehr früh erfolgen. Die Entwicklung des Menschen beginnt in der Gebärmutter – sowohl die physiologische als auch die metabolische und kognitive Entwicklung. In grundlagenwissenschaftlichen Studien untersucht das DZD, wie genau die mütterliche Ernährung das Verhalten der Nachkommen im späteren Leben beeinflussen kann.

Erste Ergebnisse zeigen, dass bei fetthaltiger Fütterung von Mäusemüttern während der Säugeperiode bestimmte Schaltkreise der Jungen nicht richtig ausreifen, die den Appetit unterdrücken. Aktuelle Untersuchungen zeigen zudem, dass eine fetthaltige Ernährung der Mäusemütter während der Säugeperiode auch eine lang anhaltende Veränderung der Genexpression im Gehirn der Nachkommen auslöst.



### Veränderte Gehirnreaktion in der Pathogenese von Diabetes

#### Ursachen



Mechanismen diabetesbedingter Veränderungen in Neuronen und Astrozyten.



Fetale Ursprünge des Diabetes.



#### Folgen



Kartierung der Neurokreisläufe zur ZNS-abhängigen Steuerung des gesamten Stoffwechsels.

#### Behandlung der Insulin-Resistenz im menschlichen Gehirn

#### Astrozyten und Neuronen

Noch sind viele Fragen zum Zusammenspiel zwischen Gehirn und Stoffwechsel offen. Untersuchungen deuten darauf hin, dass essentielle Stoffwechsel- und Verhaltensprozesse nicht nur über Nervenbahnen reguliert werden, sondern auch von anderen Zelltypen im Gehirn wie zum Beispiel Astrozyten. DZD-Forschende konnten zeigen, dass diese auf Insulin und Leptin reagieren und darüber aktiv die Aufnahme von Zucker ins Gehirn steuern. Auch diese Zellen können eine Insulin-Resistenz entwickeln, mit ungünstigen Auswirkungen auf das ganze Organ.

Aber auch ein weiterer Zelltyp scheint eine wichtige Rolle zu spielen: Studien zeigen, dass die kurzfristige Fütterung von Mäusen mit einer fettreichen Diät bestimmte Neuronen aktiviert (PNOCARC-Neuronen). Werden diese Neuronen entfernt, fressen die Mäuse weniger und sind vor Fettleibigkeit geschützt.

#### Erreichtes

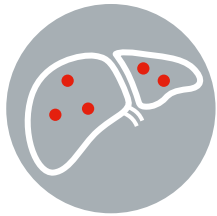
- Untersuchungen zeigen, dass die Insulinsensitivität des Gehirns mit Adipositas und Körperfettverteilung verbunden ist.
- Identifizierung genetischer Ursachen für Insulin-Resistenz im Gehirn.
- Fortsetzung der Rekrutierung von Teilnehmern für die Dopamine Action on Metabolism Depending on Genetic Heterogeneity (DAG)-Studie. Wegen der Corona-Pandemie konnte die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen werden.

#### Ziele 2021

- Untersuchung der Wirkung von Empagliflozin auf die Insulin-Sensitivität des Hypothalamus bei Menschen mit Prädiabetes.
- Untersuchung der Rolle von Astrozyten bei der Kontrolle des Energiestoffwechsels im Gehirn bei physiologischer und diätetischer Adipositas.
- Generierung von Astrozyten-spezifischen Knockout-Mauslinien.
- Sonderausgabe "Gehirn und Diabetes" in Frontiers in Endocrinology (Herausgeber: Preissl/García Cáceres/Lippert).
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# DIABETES UND NICHT-ALKOHOLISCHE FETTLIEBER-ERKRANKUNG

Koordination: Michael Roden, Andreas Birkenfeld, Norbert Stefan



**Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes** erhöhen das Risiko einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) und weiterer Komplikationen. Zu viel Fett in der Leber hat aber auch einen negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel und kann zur Entwicklung eines T2D beitragen. Das DZD untersucht den Zusammenhang zwischen NAFLD und T2D.

NAFLD ist mittlerweile die häufigste Lebererkrankung in westlichen Ländern – Tendenz weiter steigend. In Deutschland leiden etwa 18 Mio. Menschen an NAFLD, davon haben etwa 3,3 Mio. eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). NAFLD ist eine Begleit- und Folgeerkrankung des T2D – mehr als 70 % aller Menschen mit T2D weisen auch eine NAFLD auf. Andererseits erhöht sich für Menschen mit NAFLD nicht nur das Risiko, fortgeschrittene Lebererkrankungen wie Leberzirrhose und Leberkrebs zu entwickeln, sondern auch das Risiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und T2D zu erkranken.

## Identifizierung von Biomarkern

Um die Risiko-Stratifizierung zu verbessern, arbeiten DZD-Forschende an der Identifizierung von Biomarkern sowie genetischer und epigenetischer Faktoren. Dies soll die Diagnose von NAFLD in einem frühen Stadium ermöglichen, und dadurch das weitere Fortschreiten der Krankheit aufhalten oder sogar rückgängig machen können. DZD-Forschende konnten nachweisen, dass die Variante eines Gens mit dem kürzlich beschriebenen Diabetes-Subtyp des schweren insulinresistenten Diabetes (SIRD) zusammenhängt, der mit einem erhöhten Risiko für Fettlebererkrankungen assoziiert ist. Außerdem gelang die Charakterisierung von spezifischen epigenetischen Modifikationen und miRNA-Expressionsprofilen bei NAFLD.

## Mechanismen erkennen

Ein weiterer Schwerpunkt ist es, Mechanismen zu erkennen, die zur Pathogenese und Progression der NAFLD und ihrer Komorbiditäten beitragen. Im vergangenen Jahr haben die Forschenden des DZD einen neuen Mechanismus iden-

tifiziert, der zur Pathogenese von NAFLD beitragen kann. Die Gene *IRGM*, *Ifgga2* und *Ifgga4* sorgen bei Menschen bzw. bei Mäusen für die Produktion regulatorischer Proteine der Familie der immun-assoziierten GTPasen, die einer Fettsammlung in der Leber entgegenwirken (siehe auch Seite 22). Die Proteine steigern den spezifischen Abbau von Fett in der Leber (Lipophagie). Bei Menschen, aber auch bei Mäusen mit einer Fettleber, werden die Gene jedoch deutlich weniger abgelesen.

## Fettleber behandeln

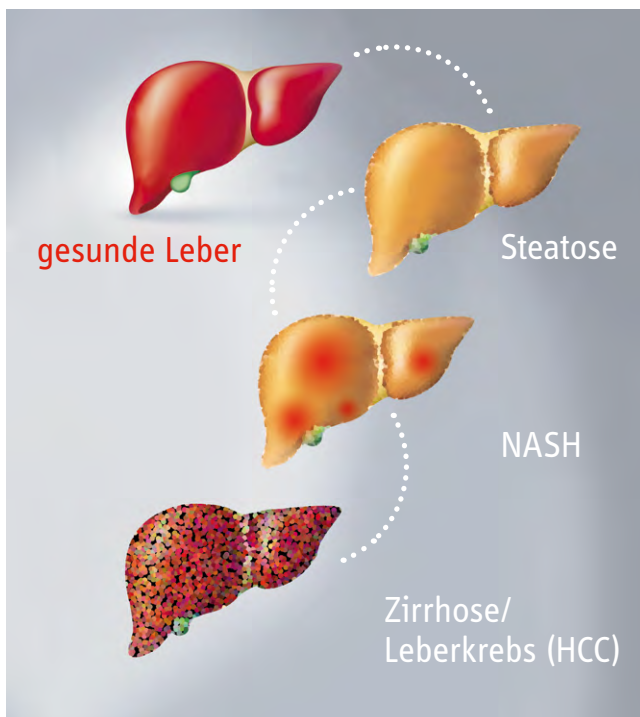
Das DZD erforscht medikamentöse Ansätze zur Behandlung von Fettlebererkrankungen. In einer randomisierten Phase-4-Studie konnte gezeigt werden, dass der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin (EMPA) im Vergleich zu einem Placebo den Leberfettgehalt bei Patienten mit T2D senkt (siehe Seite 18). Im vergangenen Jahr hat das DZD die COMBAT\_T2\_NASH-Studie weiter vorbereitet. In der Multicenterstudie soll untersucht werden, wie sich eine Behandlung mit dem GLP1-Rezeptoragonisten Semaglutid und Empagliflozin bzw. eine Empagliflozin-Monotherapie im Vergleich zu einem Placebo auf die NASH bei T2D auswirkt (siehe auch Multicenterstudien). Die COMBAT\_T2\_NASH erhielt die behördliche Zulassung und es konnten 23 Studienzentren rekrutiert werden.

## Spezielle Diäten helfen Leberfett zu reduzieren

Neue Behandlungskonzepte setzen auch auf Gewichtsabnahme und diätetische Ansätze. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien haben bereits das Potenzial von Ernährungsumstellungen zur Reduktion des Leberfettgehalts aufgezeigt. Insbesondere eine eiweißreiche, kalorien-

- 1 Identifizierung von Biomarkern zur Verbesserung der NAFLD-Risikostratifizierung und/oder des Screenings bei (Prä-)Diabetes.
- 2 Identifizierung der wichtigsten pathogenetischen Pfade der NAFLD bei (Prä-)Diabetes.
- 3 Erprobung von Lifestyle- und pharmakologischen Behandlungskonzepten der NAFLD bei (Prä-)Diabetes.

reduzierte Ernährung kann das schädliche Leberfett zum Schmelzen bringen – und zwar effektiver als eine eiweißarme Kost. DZD-Forschende konnten die Wirksamkeit einer eiweißreichen Diät zur Senkung des Leberfettgehalts vor bariatrischer Operation zeigen.



NAFLD bezeichnet ein Spektrum von Lebererkrankungen wie Steatosis, Steatohepatitis (NASH) bis zur Fettleberzirrhose.

## Erreichtes

- Aufdeckung der Assoziation des PNPLA3-Risikoallels (G) mit dem SIRD-Diabetes-Cluster, das mit einem erhöhten Risiko für NAFLD verbunden ist.
- Identifizierung des murinen Ifgga2/4 (humanes IRGM) als Inhibitor einer Fettleberentwicklung (NAFLD).
- Aufbau der Studienkoordination und des Qualitätsmanagements gemäß ICH-GCPE6 (R2) für die Studie COMBAT\_T2\_NASH.
- Erhalt der Genehmigung durch die Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen zur Durchführung von COMBAT\_T2\_NASH und erfolgreiche Rekrutierung von 23 Studienzentren.
- In Studien in Tiermodellen, die parallel zu den COMBAT\_T2\_NASH-Studien durchgeführt werden, konnte gezeigt werden, dass der Wirkstoff Liraglutid die Steatose und die Expression von entzündungs- und fibrosebezogenen Genen verbesserte.

## Ziele 2021

- Start der Studie COMBAT\_T2\_NASH.
- Beginn von Untersuchungen der Rolle der Autophagie (Mitophagie, Lipophagie) und deren Induktion zur Prävention und Behandlung der NAFLD.
- Start der Implementierung der TM6SF2- und PNPLA3-Genotypisierung für die zukünftige NAFLD-Risikobewertung im klinischen Umfeld.
- Ziel erreicht  Laufendes Projekt

# PRÄVENTION DES TYP-2-DIABETES

Koordination: Andreas Fritsche, Sofiya Gancheva, Andrea Icks, Matthias Schulze



**Menschen mit einer Vorstufe des Diabetes (Prädiabetes)** unterscheiden sich in ihrem Blutzuckerstoffwechsel und zeigen unterschiedliche Verläufe: 5 bis 10 von Hundert dieser Menschen entwickeln jährlich einen Diabetes, andere haben wieder normale Blutzuckerwerte. Das DZD arbeitet daran, die unterschiedlichen Subtypen zu identifizieren und für diese eine präzise Vorbeugung zu entwickeln.

Der Forschungsschwerpunkt Prävention hat zwei übergeordnete Ziele:

- 1 Mechanismen verstehen und therapieren, welche die Entwicklung von Diabetes fördern und das Ansprechen oder Nichtansprechen auf die Diabetesprävention bestimmen.
- 2 Übertragung individualisierter Diabetes-Früherkennung und -Vorbeugung auf das Gesundheitssystem und die allgemeine Bevölkerung.

Um diese Ziele zu erreichen, untersuchen die Forscherinnen und Forscher grundlegende Mechanismen, die für Präventionsprozesse unerlässlich sind. So testen sie in klinischen Studien und betreiben Versorgungsforschung zur Umsetzung von Prävention im öffentlichen Gesundheitswesen.

## Prädiabetes-Subtypen identifiziert

Bisher ließ sich bei Menschen mit einem Prädiabetes nicht vorhersehen, ob sie die Stoffwechselerkrankung entwickeln und Risiken für schweren Folgeerkrankungen haben, oder ob sie nur eine harmlose Form mit leicht höheren Blutzuckerwerten aufweisen. Eine zuverlässige Einteilung in

Hoch- und Niedrigrisikopersonen für Typ-2-Diabetes (T2D) ist aber entscheidend, um der Stoffwechselerkrankung gezielt vorbeugen zu können.

Hier ist dem DZD ein wichtiger Durchbruch gelungen: In einer Kohorte von etwa 900 Personen konnten sechs klar abgrenzbare Subtypen (Cluster) identifiziert werden. Die Ergebnisse konnten in der Whitehall-II-Kohorte validiert werden (siehe auch Seite 12).

Das DZD führt zudem mehrere Studien durch, um Pathomechanismen und Prädiktoren des Diabetes zu identifizieren. Dazu werden u.a. auch im DZD groß angelegte prospektive Kohortenstudien (EPIC-Potsdam, KORA, NAKO Gesundheitsstudie) ausgewertet. So konnten neue Prädiktoren für Typ-2-Diabetes wie zirkulierende Proteine, Plasmaglycane und Lipide gefunden werden.

Mit dem Deutschen Diabetes-Risiko-Test (DRT) können Erwachsene einfach und unkompliziert ihr individuelles Risiko ermitteln, innerhalb der kommenden fünf Jahre an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken. Das DRT-Modell wurde nun um den Blutzuckerparameter HbA1c erweitert, wobei das Modell in einer bundesweit repräsentativen Studie (GNHIES98-Kohorte) validiert wurde. Die Academy arbeitet zudem an





einem erweiterten Modell für eine kardiovaskuläre Risikovorhersage. Darüber hinaus wurde in der Online-Studie DIRIKO untersucht, wie sich verschiedene Formen der Risikokommunikation zum DRT auf die Risikowahrnehmung und die Bereitschaft zur Verhaltensänderung auswirken.

In einer cluster-randomisiert durchgeführten Studie wurde der DRT zusätzlich zum routinemäßigen Check-up 35 in primärärztlichen Praxen eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass der DRT hilft, Menschen mit einem hohen Risiko für T2D zu identifizieren.

### Diabetes-Prävention im öffentlichen Gesundheitssystem implementieren

Bei der Untersuchung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses der Diabetesprävention wurden Schwellenwerte vom DRT, die ein erhöhtes Risiko anzeigen, evaluiert. Hier zeigte sich, dass eine Lebensstilintervention bei Personen mit einem 5-Jahres-Risiko für Diabetes von mindestens 5% kosteneffektiv ist, wenn der Risikotest und eine Untersuchung des Blutzuckerspiegels in Kombination zur Identifizierung dieser Hochrisikogruppe herangezogen werden. Ein gut etabliertes entscheidungsanalytisches Diabetes-Modell wurde für die ökonomische Evaluation in der deutschen Bevölkerung angepasst. Dazu wurden deutsche Daten zu Krankheitskosten und dem Risiko von Komplikationen des Diabetes ausgewertet. Derzeit wird an der Implementierung der Diabetesprävention in die deutsche Routineversorgung gearbeitet. DZD-Vertreter engagieren sich im Fachbeirat für die Aufklärungskampagne der BZgA sowie bei diabinfo.de. Dort ist der Diabetes-Risiko-Test ein wichtiger Bestandteil.

Um die neuen Forschungsergebnisse auch in den diabetologischen Praxen bekannter zu machen, wurde ein Sonderheft der Fachzeitschrift "Der Diabetologe" zum Thema Prävention gestaltet.

## Erreichtes

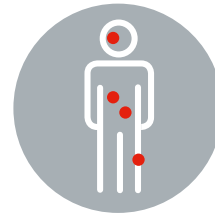
- Identifikation von 6 Subtypen des Prädiabetes und Publikation der Ergebnisse.
- Vorbereitung einer Interventionsstudie bei Risikosubphänotypen von Patienten mit Prädiabetes und Diabetes (IFIS).
- Identifizierung neuartiger Diabetes-Risikofaktoren durch Untersuchung von (omics) Biomarker-Profilen in Kohortenstudien (EPIC, KORA).
- Erweiterung des Diabetes-Risiko-Tests für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (teilweise erreicht).
- In der PLIS-Studie (Langzeit-Follow-up) konnte die Evidenz für risikostatifizierte Prävention gezeigt werden.
- Aufbau eines DZD-COVID-19-Registers zur Untersuchung der Mortalität bei Prädiabetes und Diabetes.

## Ziele 2021

- Start der IFIS-Studie (Intermittierendes Fasten zur Verbesserung der Insulinsekretion).
- Analyse von Patientenbedürfnissen und -präferenzen.
- Planung einer Interventionsstudie (SGLT2-Hemmung zusätzlich zur Lebensstil-Intervention bei Risikosubphenotypen mit Prädiabetes).
- Untersuchung der Rolle von Diabetes und Diabetes-Prävention für den Verlauf der COVID-19-Krankheit.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# FOLGEERKRANKUNGEN DES DIABETES

Koordination: Stephan Herzig, Annette Peters, Dan Ziegler



**Gefäßerkrankungen, Augenerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, Schlaganfall, Herzinfarkt** und gelegentlich auch Krebs – Diabetes kann zu verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen führen. Das DZD erforscht neue Wege zur Prävention, zur verbesserten Behandlung oder sogar zur Heilung von Folgeerkrankungen von Typ-1- und Typ-2-Diabetes.

**Ziel 1:**

Anfälligkeit vorhersagen

Stratifizierung nach dem Risiko für Komplikationen

Identifizierung der zugrundeliegenden Mechanismen

**Ziel 2:**

Identifizierung und Bewertung neuer Therapien

Komplikationen vorbeugen oder rückgängig machen

**Ziel 3:**

Neue Diabetes-Komplikationen identifizieren und charakterisieren

Die herkömmliche Unterscheidung in nur zwei häufige Diabetes-Typen (Typ-1- und Typ-2-Diabetes) spiegelt die vielfältigen Ursachen und unterschiedlichen Auswirkungen eines gestörten Glukosestoffwechsels nicht angemessen wider. Die Entdeckung von Diabetes-Subtypen, die sich auch im Risiko für Folgeerkrankungen unterscheiden, schafft eine wichtige Grundlage für eine präzisere Prävention und Therapie von Komplikationen.

Das DZD arbeitet daran, die den Diabetes-Subtypen zugrundeliegenden metabolischen Prozesse zu entschlüsseln, die zur Entwicklung von Folgeerkrankungen beitragen. Zudem untersucht das DZD regelmäßig Probanden der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam-Kohorte und der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)-Kohorte, um den glykämischen Status der Teilnehmer zu aktualisieren, biologische Proben zu sammeln und Informationen über Risikofaktoren und diabetesbedingte Komplikationen zu erfassen.

## Neue Risikofaktoren für Komplikationen

Dem DZD ist es im vergangenen Jahr gelungen, gleich mehrere neue Biomarker für Komplikationen zu entdecken. Das zirkulierende Peptid NT-proBNP ist ein klassischer diagnostischer und prognostischer Marker für Herzinsuffizienz. Höhere NT-proBNP-Plasmaspiegel, die vor der Diagnose des Diabetes gemessen wurden, steigern aber auch das Risiko für mikrovasculäre und makrovasculäre Komplikationen.

Untersuchungen in der „German Diabetes Study (GDS)“ ergaben, dass bei Personen mit kürzlich aufgetretenem Typ-2-Diabetes (T2D) höhere Plasmaspiegel spezifischer Lipidmetabolite eng mit einer kardialen autonomen Dysfunktion verbunden sind. Dies kann darauf hinweisen, dass ein gestörter Lipidstoffwechsel bei der frühen Entwicklung einer kardialen autonomen Neuropathie bei T2D eine Rolle spielt.

In einem Konsortium aus fünf Kohortenstudien und in der KORA-Studie wurden mehrere Metaboliten identifiziert,

die mit der Nierenfunktion bei T2D und mit dem Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung bei Personen mit Hyperglykämie bzw. normaler Glukosetoleranz assoziiert sind.

In einem translationalen Ansatz wiesen Forscherinnen und Forscher des DZD einen Zusammenhang zwischen systemischen Konzentrationen von Magnesium und Methylglyoxal (einem hochreaktiven Molekül) mit dem Risiko für eine distale sensomotorische Polyneuropathie (DSPN) nach. Diese Ergebnisse stützen die Rolle von oxidativem Stress bei der Entstehung sowie der Progression der diabetischen Neuropathie und zeigen einen möglichen neuen pathogenetischen Mechanismus auf.

Luftschadstoffe werden seit einigen Jahren als Risikofaktoren des T2D und seiner – meist auch Adipositas-assoziierten – Begleiterkrankungen diskutiert. Untersuchungen des DZD zeigen, dass Luftverschmutzung das Risiko für das Auftreten von DSPN bei adipösen Menschen erhöht.

### Neue Therapien zur Prävention von Komplikationen

Um Diabetes zukünftig besser behandeln zu können und Diabetes-Komplikationen effektiver vorzubeugen, arbeitet das DZD an neuen pharmakologischen Therapien. Die Forschenden kombinieren u.a. verschiedene Hormone in einem einzigen hochwirksamen Wirkstoff. Diese neuen Wirkstoff-Kandidaten verbessern nicht nur die Blutzuckerwerte, sondern reduzieren das Gewicht und Körperfett deutlich stärker als bislang verfügbare Therapien. Derzeit werden sie in klinischen Studien der Phase 2 und 3 untersucht.

Das DZD untersucht auch den therapeutischen Einfluss von Fastentherapien auf diabetesbedingte Funktionsstörungen und Langzeitkomplikationen. Die Forschenden vergleichen verschiedene Fastenprotokolle und erstellen ein vergleichendes Bild aller Proteine in verschiedenen Organen. 2020 konnten mehrere Studien zum intermittierenden Fasten abgeschlossen werden.

### Identifizierung neuer Komplikationen

Diabetes kann auch zu Folgeerkrankungen führen, die nicht zu den „klassischen“ mit Diabetes assoziierten Komplikationen zählen. Dies sind z.B. Lungen- oder Leberfibrosen und Krebs. Bislang sind jedoch die Mechanismen, die diesen Assoziationen zugrunde liegen, nicht bekannt. Eine neue Studie zeigte, dass bei Diabetes die DNA-Reparatur beeinträchtigt ist, was schließlich zu einer Fibrose führen kann. Die Wiederherstellung der Fähigkeit zur DNA-Reparatur stoppt nicht nur die Progression, sondern kann sogar Entzündungen und Fibrosen reduzieren.

### Weitere Mitglieder der Academy

Alexander Bartelt  
Martin Heni  
Christian Herder  
Susanna Hofmann  
Natalie Krahmer  
Haifa Maalmi  
Timo Müller  
Peter Nawroth  
Maria Rohm  
Matthias Schulze  
Annette Schürmann  
Norbert Stefan  
Julia Szendrödi  
Barbara Thorand  
Rui Wang-Sattler

### Erreichtes

- Entdeckung neuer Biomarker und Risikofaktoren für Komplikationen bei Diabetes mit Hilfe des maschinellen Lernens.
- Aufbau und Start von Proof-of-Principle-Studien für neue therapeutische Fastenprotokolle und Kombinationstherapien.
- Rolle von DNA-Schäden und -Reparatur in der Pathogenese und Rückbildung von Organfibrosen identifiziert.

### Ziele 2021

- Beendigung der Fasten-nachahmenden ketogenen Diät-Studie (eine 6-monatige Fastenperiode und danach eine 3-monatige Periode des „normalen gesunden Lebensstils“ und Start der Analyse).
- Identifikation von Biomarkern für Polyneuropathie (DSPN) und Publikation der Ergebnisse.
- Untersuchung zur Wirkung des Hormons GIP bei der Regulierung des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme.
- Präklinische Validierung neuer RNA-Therapeutika.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# MULTICENTERSTUDIEN

Koordination: Michael Roden, Andreas Birkenfeld

**Um präzise Präventions- und Therapiemaßnahmen, d. h. die passende Behandlung für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit zu entwickeln (Precision Medicine), führt das DZD große klinische Multicenterstudien durch. Es haben bereits mehr als 5.100 Probandinnen und Probanden an den Studien teilgenommen.**

Das DZD arbeitet an Studien zur Prävention und Therapie von Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes, zu Schwangerschaftsdiabetes, zu Folgeerkrankungen, zur Behandlung von Fettleber bei Diabetes bzw. Insulin-Resistenz im Gehirn. Die Multicenterstudien werden an bis zu zehn Studienorten in Deutschland durchgeführt. Zusätzlich werden an den Studienstandorten monozentrische, wissenschaftsinitiierte Studien (IITs) durchgeführt.

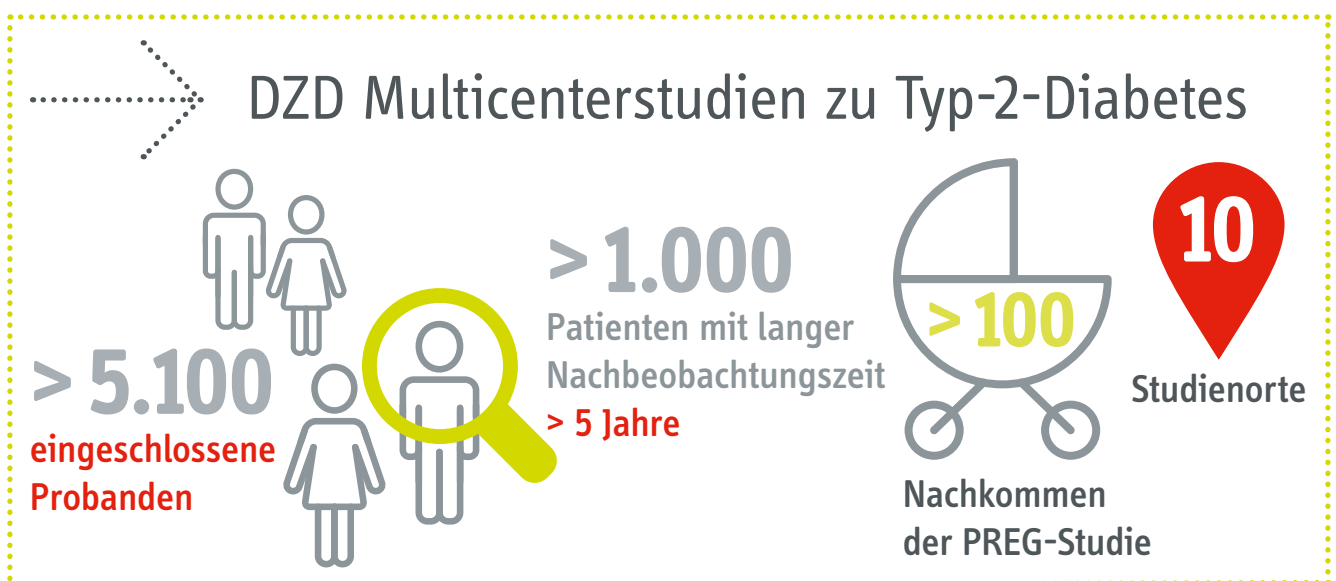
## DZD-Plattform für klinische Studien

Koordiniert werden die Studien über die DZD-Plattform für klinische Studien, die an der Geschäftsstelle des DZD angesiedelt ist. Diese standardisierte Einheit zielt auf die kontinuierliche Verbesserung der Compliance und Datenqualität in den klinischen Studien des DZD ab, indem sie die Studienleitungen bei der Koordination und Administration der Studien unterstützt. Im Jahr 2020 fanden fünf webbasierte Treffen mit dem Clinical Study Board statt, um die Protokolle der neuen DZD-Multicenterstudien, die Harmonisierung der Standard Operating Procedures (SOPs) zu

diskutieren und zu finalisieren. 2020 wurden auch wichtige Vorarbeiten für die Etablierung eines Basisdatensatzes geleistet. Ziel ist es, die studienübergreifende standardisierte Datenerfassung weiter zu verbessern und die Vergleichbarkeit, Nutzbarkeit und Qualität der Daten zu erleichtern. Das DZD Clinical Study Board besteht aus mindestens zwei Vertretern jedes Studienstandortes und wird von Prof. Michael Roden und Prof. Andreas Birkenfeld geleitet.

## Studie zur Diabetesprävention (PLIS, Follow up)

In der abgeschlossenen multizentrischen Prädiabetes-Lebensstil-Interventions-Studie (PLIS) setzte sich das DZD die Entwicklung personalisierter Vorsorgemaßnahmen zum Ziel. Für die PLIS-Studie konnten 1.145 Patienten rekrutiert werden. Um diese wertvolle Kohorte wissenschaftlich weiter zu verfolgen, wurde die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer auf eine Langzeitbeobachtung verlängert. 250 Probanden haben den 6-Jahres-Follow-up wahrgenommen.





Studienärzte	
	Matthias Blüher
	Gesine Flehmig
	Andreas Fritsche
	Hans Hauner
	Martin Heni
	Stefan Kabisch
	Sabine Kahl
	Zoltan Kender
	Stefan Kopf
	Svenja Meyhöfer
	Andreas Lechner
	Andreas Pfeiffer
	Sebastian Schmid
	Peter Schwarz
	Norbert Stefan
	Julia Szendrödi
	Ingo Weigmann
	Anette-Gabriele Ziegler

### Studie zu Folgeerkrankungen

(Deutsche Diabetes-Studie, GDS)

Patienten mit einem neu diagnostizierten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes werden in dieser Studie über zehn Jahre hinweg untersucht. So können frühzeitig auftretende Warnzeichen für spätere Komplikationen entdeckt und alle zugelassenen Therapieverfahren parallel miteinander verglichen werden. Auch der Einfluss der Erbanlagen auf den Verlauf der Erkrankung wird untersucht. Ende 2020 waren 2.050 Probanden eingeschlossen, 650 waren bereits beim 5-Jahres- und 170 beim 10-Jahres-FollowUp vorstellig. Die Rekrutierung wurde auf 2.500 Probanden erweitert.

### Deutsche Gestationsdiabetes Studie (PREG)

An Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes) leiden Frauen, bei denen man eine Störung im Glukosestoffwechsel erstmalig während der Schwangerschaft diagnostiziert. Meist verschwindet der Diabetes nach der Geburt, allerdings haben die Betroffenen ein erhöhtes Risiko, später an Typ-2-Diabetes zu erkranken. In dieser Studie werden schwangere Frauen mit und ohne Schwangerschaftsdiabetes über insgesamt zehn Jahre nachuntersucht, um so frühzeitig Diabetes-Vorstufen festzustellen und vorbeugende Maßnahmen anzubieten. Das Ziel ist es, 800 Frauen zu Schwangerschaftsbeginn zu rekrutieren. Ende 2020 waren 73 % des Rekrutierungsziels erreicht.

### DAG-Studie

Das Gehirn hat einen entscheidenden Einfluss auf das Essverhalten und damit auch auf das Körpergewicht. Hier spielt insbesondere das Belohnungssystem (dopaminerge System) eine entscheidende Rolle. Aber auch bestimmte Gene haben eine Wirkung auf unser Körpergewicht. Ein wichtiges Risikogen beeinflusst das Belohnungssystem im Gehirn. In der Studie wird untersucht, ob dieses Gen die Wirkung von Dopamin im Gehirn verändert. Diese Studie wird deutschlandweit in vier Studienzentren durchgeführt. Es konnten 85 Teilnehmende eingeschlossen werden.

**COMBAT\_T2\_NASH:** In der Studie soll die Wirksamkeit moderner Antihyperglykämie-Medikamente bei T2D-Patienten und -Patientinnen mit NASH untersucht werden, um neue Behandlungsstrategien festzulegen.

**IFIS-Studie:** Die Studie untersucht, welchen Einfluss Intervallfasten auf die Insulin-Ausschüttung hat. (Intermittent Fasting to Improve Insulin Secretion).

## Erreichtes

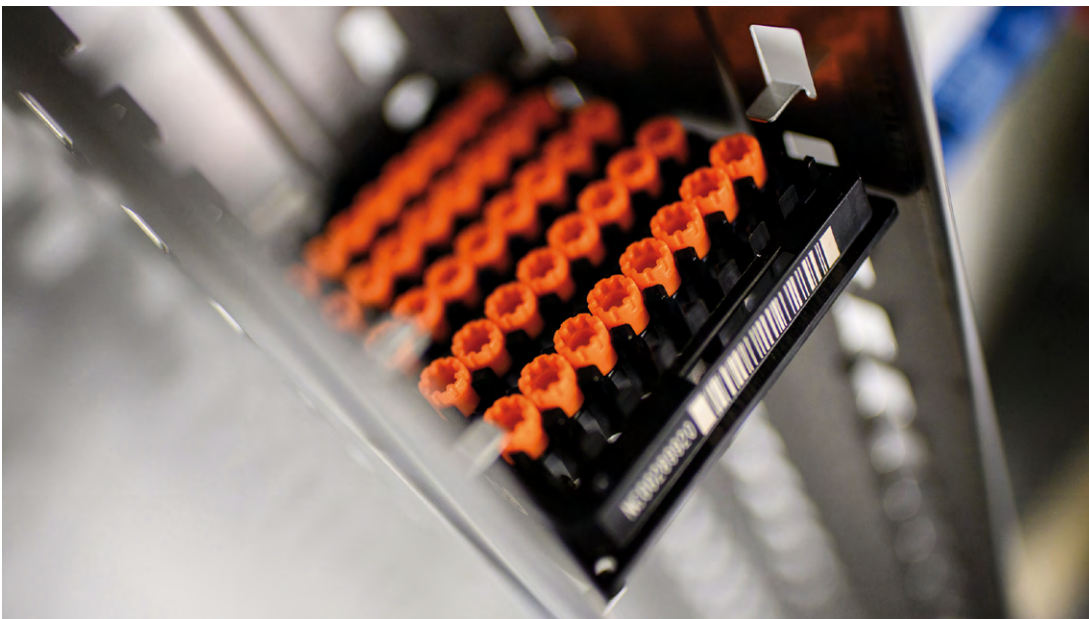
- Trotz der massiven Einschränkungen durch die Corona-Pandemie konnten 96 Teilnehmende für GDS, PREG und DAG rekrutiert werden.
- Design der Multicenterstudie (Combined Active Treatment in Type 2 Diabetes with NASH) fertig gestellt. Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Wegen der Corona-Pandemie wurde der Rekrutierungsstart auf 2021 verschoben.
- Design der Multicenterstudie IFIS (Intermittent Fasting to Improve Insulin Secretion) fertiggestellt. Wegen der Corona-Pandemie wurde der Rekrutierungsstart auf 2021 verschoben.

## Ziele 2021

- Genehmigung der IFIS durch Ethikkommission.
- Rekrutierungsstart der Multicenterstudien COMBAT\_T2\_NASH und IFIS.
- Fortführung der Rekrutierung für alle Studien GDS, PREG und DAG.
- Definition eines Basisdatensatzes für Studien des DZD.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# ZENTRALE PLATTFORMEN

*Für eine erfolgreiche translationale biomedizinische Forschung sind technologische Plattformen auf dem neuesten Stand der Technik Grundvoraussetzung. Daher stärkt das DZD gezielt den Ausbau von Forschungsinfrastrukturen für Schlüsseltechnologien an den DZD-Standorten und richtet zentrale Serviceeinrichtungen ein.*



Probenrack mit bis zu 96 Einzelröhrchen mit Bioproben.

Der Zugang zu modernsten Forschungsinfrastrukturen ist zentral für den Erfolg der translationalen Forschungsstrategie des DZD. Dazu gehören präklinische Modelle, Geno- und Phänotypisierung, epidemiologische Kohorten, klinische Studien und Biobanken, Hochdurchsatz-Screening-Plattformen sowie Bildgebungsinfrastrukturen. Die DZD-Infrastrukturen stehen allen DZD-Forschenden zur Verfügung.

## **Präklinische Modelle**

Zur Entwicklung von neuen Therapiekonzepten ist ein tiefes Verständnis der Pathologie des Diabetes im Menschen und in Tiermodellen unerlässlich.

- Deutsche Diabetes-Mausklinik: Standardisierte Mausmodelle mit Fokus auf der Erforschung von Stoffwechselstörungen und Diabetes.
- Großtiermodelle: Schweinemodell zur Translation von Forschungsergebnissen hin zum Menschen.
- Zebrafisch als Modell zur Entwicklung und Regeneration der Langerhans'schen Inseln.

## **Infrastrukturen für die translationale Forschung**

Die erfolgreiche Translation von Forschungsergebnissen sowie die Entwicklung von neuen Therapien wird im DZD durch vielfältige Infrastrukturen und zentrale Plattformen unterstützt:

- Klinische Studienplattform: Zentrales Studien- und Datenmanagement der klinischen Studien des DZD (siehe auch Seite 36).
- DZD Imaging Unit: Ganzkörper-MRT, lokalisierte MR-Spektroskopie, funktionelle & quantitative MRT des Gehirns, fetale Magnetoenzephalographie und verwandte Techniken für Neugeborene und Kinder, kombinierte MRI/PET-Gehirnbildgebung.
- Kohorten: Große Bevölkerungsstudien (Kohortenstudien) liefern Erkenntnisse zum Einfluss von Genen, Umwelt und Lebensstil (KORA- und EPIC-Potsdam-Studien mit 18.000 bzw. 27.500 Probanden). Epidemiologische Kohortenstudien dienen als Basis für Daten und Proben zu Diabetes. Die DZD-Prädiabeteskohorte umfasst mehr als 8.100 Patientinnen und Patienten zur Entwicklung personalisierter Präventionsstrategien für Typ-2-Diabetes.

- DPV-Register: In dieser Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation befinden sich Daten von mehr als 640.000 Patientinnen und Patienten.
- High-Throughput-Screening-Plattform.
- GMP-Facility: Labore entsprechend dem Standard nach GMP (Good Manufacturing Practice) ermöglichen die Vorbereitung von Zellen und Gewebe für die klinische Anwendung, wie z. B. Transplantation.

### Geno- und Phänotypisierung

Moderne Technologien ermöglichen eine detaillierte Erfassung des Genoms, des Proteoms und Metaboloms. Darüber lassen sich molekulare Signaturen des Diabetes und die damit assoziierten Veränderungen während der Krankheit feststellen. Mithilfe leistungsfähiger bildgebender Verfahren werden physiologische Parameter (Phänotyp) erfasst. Hier verfügt das DZD über eine Plattform bildgebender Verfahren für den präklinischen und klinischen Bereich (DZD Imaging Unit).

### DZD Biobank

Das DZD verfügt über wichtige, etablierte Biodatenbanken wie die PLIS Biobank (149.000 Proben), GDS Biobank (30.000 Proben), PREG Biobank (9.000 Proben) und die Pankreas-Insel-Biobank (750 Proben). Derzeit wird die zentrale DZD Biobank als eine wertvolle Ressource für zukünftige DZD Diabetes- und Metabolismusforschung aufgebaut.

### Computational Biomedicine Group

Neben dem DZD-Datenmanagement (siehe Seite 40) stärkt die Computational Biomedicine Group die Bioinformatik und Datenanalyse im DZD. Seit 2019 leitet Dr. Michael Menden die Computational Biomedicine Group. Er ist unabhängiger Junior-Gruppenleiter am Institut für Computational Biology (ICB) des Helmholtz Zentrum Münchens und ERC Starting Grant-Preisträger im Jahr 2020.

Die Computational Biomedicine Group arbeitet an der Etablierung der Künstlichen Intelligenz (KI) und fortgeschrittenen computergestützten Analysen im DZD. Ziel ist dabei zu helfen, das große Potenzial der Bioinformatik und KI in der Diabetesforschung stärker zu nutzen. Ein Schwerpunkt ist dabei auch die Ausbildung der nächsten Generation von Diabetes-Forschenden in den Bereichen KI, Umgang und Visualisierung von Daten, Grundlagen der Statistik und maschinelles Lernen (ML).

Die Computational Biomedicine Group ist eine Anlaufstelle für DZD-Forschende, um z. B. Forschungsprojekte mit KI zu ermöglichen. In den vergangenen Jahren konnten bereits einige gemeinsame Forschungsprojekte umgesetzt werden.

So war die Computational Biomedicine Group u.a. an fünf Publikationen des DZD beteiligt. Derzeit arbeitet die Gruppe mit Forschenden des DZD an innovativen Methoden der Systembiologie und des maschinellen Lernens, um das Risiko für periphere Neuropathien und schmerzhafte Neuropathie auf Basis von Multi-omics-Charakterisierungen besser vorhersagen zu können. Weiterhin sollen Signalwege und Mechanismen identifiziert werden, die der Degeneration und Regeneration von Betazellen zugrunde liegen.

Darüber hinaus schafft die Computational Biomedicine Group eine wichtige Verbindung zu den etablierten Bioinformatik- und Statistik-Core-Facilities des ICB.

### DZD Online Tools

Das DZD hat eigene Algorithmen entwickelt für die genetische Analyse. Diese stehen als Open-Science-Ressource der Wissenschaft kostenfrei zur Verfügung (miR-QTL-Scan und grafische Darstellungen von Quantitative Trait Loci, QTL).

### Erreichtes

- Konzept der DZD Biobank wurde bei der Ethikkommission eingereicht.
- Start der Erarbeitung eines DZD-Basisdatensatzes.
- Daten-Management der PLIS neu aufgesetzt.

### Ziele 2021

- Positives Votum der Ethikkommission für die DZD Biobank.
- Finalisierung des DZD-Basisdatensatzes.
- Entwicklung fortschrittlicher Methoden der Systembiologie und des maschinellen Lernens zur Vorhersage des Risikos für periphere Neuropathie und schmerzhafte Neuropathie.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# DZDCONNECT – GANZHEITLICHE DATENINTEGRATION



**MRT-Aufnahmen, Blutwerte, klinische Studien, Bioproben, genetische Analysen und noch viel mehr** – das DZD erfasst zahlreiche Daten aus unterschiedlichsten Quellen. Um diese Informationen standortübergreifend besser analysieren und die Daten den Forscherinnen und Forschern zur Verfügung stellen zu können, hat das DZD ein Daten- und Wissensportal eingerichtet.

Diabetes mellitus gehört zu den sehr gut erforschten Volkskrankheiten und dennoch gibt ihr komplexes Zusammenspiel von Ursachen, Begleitumständen und Folgen der Wissenschaft immer noch Rätsel auf. Allein am DZD untersuchen mehr als 400 Forscherinnen und Forscher aus unterschiedlichen Blickwinkeln Risiko, Entstehung, Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten der komplexen Stoffwechselstörung Diabetes. Dabei entsteht eine Vielzahl von Daten, die sich im Hinblick auf die Forschungsgrundlage, die Disziplin, die Spezies und den Datentypen stark unterscheiden. Um das Entstehen der Erkrankung gemeinsam erforschen zu können, ist es wichtig, diese unstrukturierten Daten vielseitig nutzbar zu machen und sie in wiederverwendbarer Form zu speichern und zugänglich zu machen (FAIR-Prinzipien – Findable, Accessible, Interoperable, Reuseable).

## Weitere Datenquellen integrieren

Das Datenmanagement am DZD stellt sich der Herausforderung, die vielfältig gewonnenen Daten aufzubereiten. Ziel ist es dabei, sie gemäß den Datenschutzrichtlinien allen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern am DZD standortübergreifend und zuverlässig zur Verfügung zu stellen. Neben den intern gewonnenen Daten werden zusätzlich wichtige externe Quellen für die Diabetesforschung in den Datenbestand integriert und besser zugänglich gemacht. Dazu zählen neben biomedizinischen Literatur-Datenbanken wie PubMed auch Gen- und Proteindatenbanken oder standardisierte Datenbanken zu Krankheiten und Stoffwechselprozessen.

## Daten vernetzen und auswerten

Da es sich um sehr viele und gleichzeitig stark vernetzte Daten handelt, hat sich ein Graphdatenbanksystem als ideale Speicherform erwiesen. Mit der Graphdatenbank

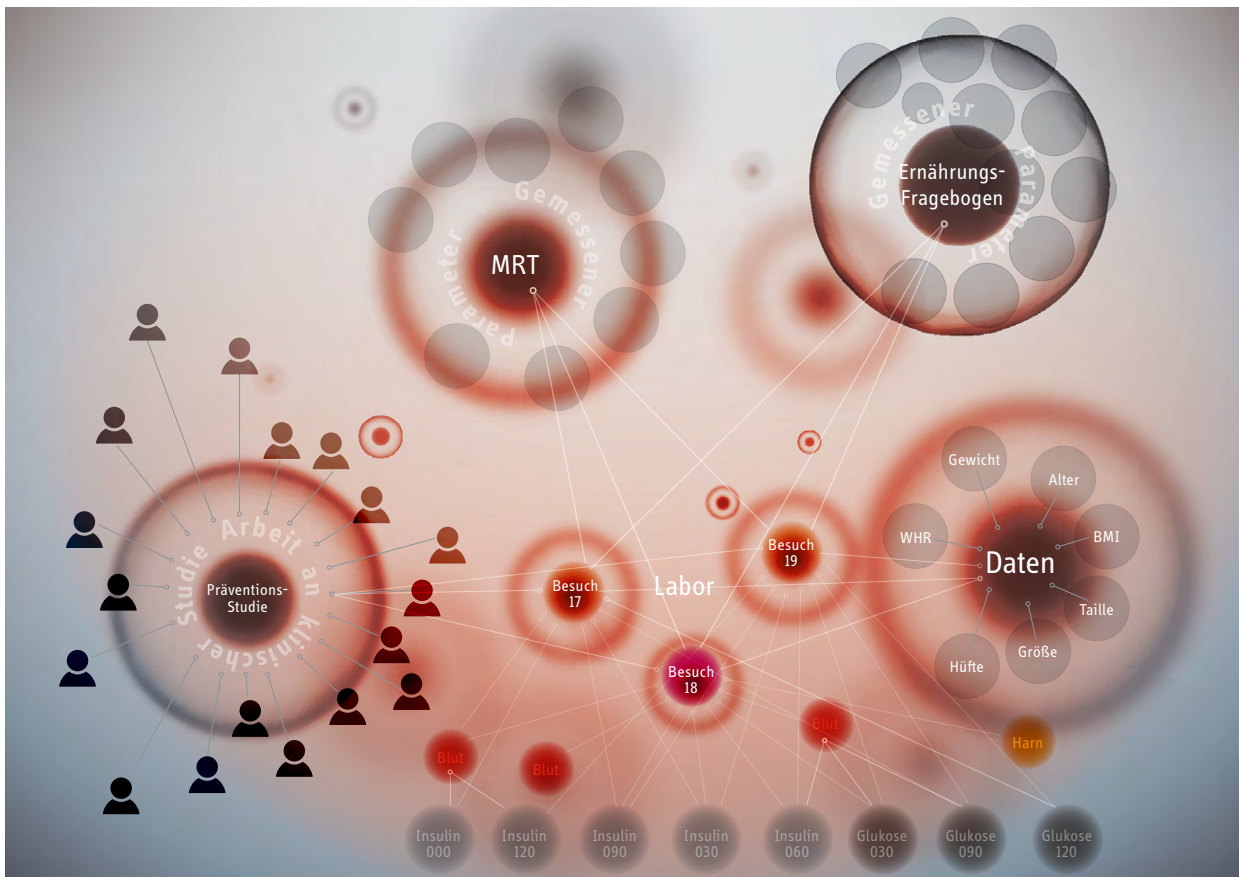
DZDconnect stellt das DZD seinen Forschenden einen Wissens-Graphen zur Verfügung, der alle relevanten internen und externen Quellen integriert und dabei den Schwerpunkt auf die Verknüpfung der Datenpunkte legt. DZDconnect basiert auf der innovativen Graphdatenbanktechnologie Neo4j. Anders als die gebräuchlichen relationalen Datenbanken speichert ein Graph das gewonnene Wissen nicht in einzelnen Tabellen oder Listen, sondern als Wissens-Netzwerk, in dem unterschiedliche Quellen nahtlos verbunden sind.

## Schnelle Suche

DZDconnect lässt sich dank der Graphstruktur nicht nur schnell durchsuchen, sondern bietet auch die Möglichkeit zur Herstellung von neuen Zusammenhängen. Muster lassen sich erkennen und Ähnlichkeiten feststellen. Ein speziell trainierter Algorithmus kann heuristische Prognosen treffen und Hinweise auf zukünftige Zusammenhänge geben. Das kann vor allem im Zusammenhang mit evidenzbasierter Prävention eine zentrale Rolle spielen. So lassen sich künftig bislang verborgene Muster aufdecken: Warum erkranken manche Menschen an Diabetes, andere nicht? Welche Rolle spielen dabei Gene, Ernährung, Bewegung und Umweltfaktoren? Die Verknüpfung unterschiedlicher Datensätze kann hier grundsätzlich neue Antworten liefern und helfen, z. B. Subtypen des Diabetes oder neue Marker für eine Vorstufe der Stoffwechselerkrankung zu entdecken.

In der translationalen Forschung und in der Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus wurden in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte erzielt. Dieses Wissen zu verknüpfen und gemeinsam nutzbar zu machen, ist eine der großen zukünftigen Herausforderungen – und die Motivation hinter dem Wissens-Graphen DZDconnect.





## Erreichtes

- Integration von Fachliteratur-Datenbanken und bio-medizinischen Daten in den Knowledge Graph sowie besserer Zugang zu den Informationen (Natural Language Processing, NLP).
- 35+ Artikel (nicht peer-reviewed) in renommierten Fachzeitschriften wie Forbes Magazin, Digital Health, HIMSS, Journal for Clinical Studies, Ärzteblatt, ZDnet, Linux Magazin.
- Gewinn des bytes4diabetes Award für das Projekt „Graphs to Fight Diabetes“.
- Mitinitiator des COVID\*Graphs (Opensource), einer gemeinnützigen Zusammenarbeit aus Forschung, Softwareentwicklung, Datenwissenschaft und Medizin, die Werkzeuge bereitstellt, um sich schnell und effizient in den COVID-19-Datensätzen zurechtzufinden. (April 2021 wurde COVID\*Graph Teil von HealthECCO).

## Ziele 2021

- Vorbereitung der Installation von Brückenköpf(en) bei DZD-Partnern.
- Überführung von klinischen Daten in ein klinisches Datenbanksystem mit Implementierung von interaktiven Dashboards und automatischer Analyse der Rohdaten.
- Zusammenführung der Daten von präklinischen Modellen und Daten aus der Klinik.
- Nutzung der im COVID\*Graph etablierten Verfahren und Daten für das DZD.
- Aufbau der DZG übergeordneten Datenmanagement-Arbeitsgruppe.
- Gestaltung eines Schwerpunkts zum Thema Big Data in der Diabetologie in der medizinischen Fachzeitschrift „Der Diabetologe“.

● Ziel erreicht    ○ Laufendes Projekt

# GEMEINSAM INTERDISZIPLINÄR FORSCHEN

**Eine enge Zusammenarbeit und ein intensiver interdisziplinärer Austausch sind die Grundpfeiler für eine erfolgreiche Translation.** Um dies auch während der Corona-Pandemie gewährleisten zu können, hat das DZD erfolgreich neue Meeting-Strukturen für Forschung, Zusammenarbeit und Kommunikation etabliert.



Nur ein offener, kreativer und konstruktiver Dialog zwischen Grundlagenforschern und Klinikern öffnet den Weg zu neuen Forschungsansätzen. Mit seinen Strukturen und Maßnahmen fördert das DZD ganz gezielt die Vernetzung der DZD-Partner untereinander sowie die Kooperation mit exzellenten externen Forschungsgruppen.

## Interne Kommunikation

Aufgrund der Corona-Pandemie war die Einführung neuer Meeting-Formate und -Strukturen für Forschung, Zusammenarbeit und Kommunikation erforderlich. Um in Kontakt zu bleiben und wissenschaftliche Ergebnisse, Projekte und Ideen auszutauschen, wenn ein persönliches Treffen nicht möglich ist, führt das DZD Videokonferenzen durch, sowohl virtuelle Treffen für kleinere Gruppen als auch die neu eingeführten „Community Meetings“ für größere Gruppen. Die DZD „Community Meetings“ – eine Reihe von 90-minütigen Webkonferenzen – hat das DZD eingerichtet, um alle DZD-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler über Neuigkeiten, Aktuelles aus der Forschung und neue Ergebnisse zu informieren. An jedem Community Meeting

nahmen im Schnitt mehr als 140 Forschende teil. Die Community Meetings fanden im Juli, September und November statt.

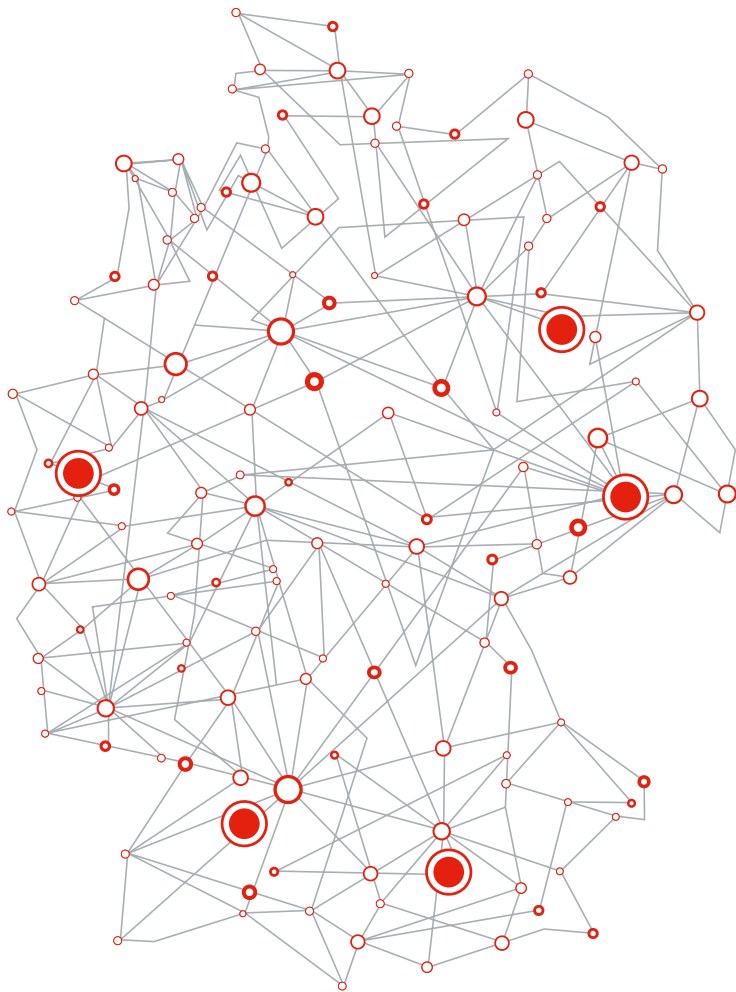
## Face-to-Face-Meetings, Webkonferenzen und Newsletter

Zur Umsetzung des DZD-Forschungsprogramms und zur Weiterentwicklung der Akademien fanden neben den 14-tägigen Videokonferenzen der DZD Sprecher, zwei Strategiemeeetings, ein virtuelles Treffen mit dem Research Coordination Board (RCB) und regelmäßige Webkonferenzen der Mitglieder der einzelnen Academies sowie des Clinical Study Board, des Biobanking Board und des DZD Datenmanagement Board statt.

Darüber hinaus erhalten alle DZD-Mitglieder monatlich den Newsletter „DZD Info for Scientists“ bzw. den Newsletter DZD NEXT für den wissenschaftlichen Nachwuchs.

## Gut vernetzt

Das DZD trägt aktiv zur deutschlandweiten Vernetzung in der medizinischen Forschung bei. Es arbeitet eng mit den



anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) zusammen (siehe Seite 53). Forschende des DZD sind auch maßgeblich an dem diabetesrelevanten Bereich der NAKO-Gesundheitsstudie beteiligt, der größten deutschen Bevölkerungsstudie zur Erforschung von Volkskrankheiten. Zudem arbeiten DZD-Forschende an der Nationalen Diabetes-Surveillance des Robert Koch-Instituts (RKI) mit.

Das DZD steht im engen Kontakt zur Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). DZD-Forschende sind dort in zahlreichen Arbeitsgruppen und Gremien vertreten. Das DZD ist in der nationalen Aufklärungskampagne der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aktiv – das DZD, das Helmholtz Zentrum München und das Deutsche Diabetes-Zentrum (DDZ) sind Träger des von der BZgA initiierten nationalen Diabetesinformationsportals **diabinfo.de**. Als Mitglied der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF) unterstützt das DZD die kontinuierliche Verbesserung von Organisation und Infrastruktur von medizinischer Forschung in kooperativen Strukturen.

### Internationale Kooperationen

Das DZD ist Mitglied bei EURADIA, der Allianz für europäische Diabetesforschung. Darüber hinaus kooperiert es mit dem französischen Institut für Gesundheit und medizinische Forschung INSERM/AVIESAN, dem spanischen Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), der Danish Diabetes Academy (DDA) und dem schwedischen Diabetes Center der Lund University. In der translationalen Stammzellforschung zu Typ-1-Diabetes gibt es eine strategische Allianz zwischen dem Helmholtz Zentrum München und dem Novo Nordisk Foundation Center for Stem Cell Biology (DanStem) an der Universität Kopenhagen. Zudem sind das DZD und die DZD-Partner an zahlreichen internationalen Netzwerken und Kooperationen beteiligt – wie dem International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC), der globalen Plattform für Diabetes- und Adipositasforschung InterConnect, der globalen Plattform zur Prävention von Typ-1-Diabetes GPPAD oder dem Netzwerk nPOD für Pankreasorganspender mit Diabetes.

### Kooperationen mit der Industrie

Die Industrie im Gesundheitsbereich ist ein wichtiger Kooperationspartner des DZD. Zur Weiterentwicklung von Wirkstoffen arbeitet das DZD mit verschiedenen Pharmaunternehmen zusammen – wie Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi Aventis. Das DZD ist assoziierter Partner im europäischen Netzwerk EIT Health. EIT Health umfasst Mitglieder aus dem akademischen Bereich, dem öffentlichen Sektor und der Industrie. Es bringt Organisationen entlang der gesamten Wertschöpfungskette zusammen, um ein gesundes Leben zu fördern, aktives Altern zu unterstützen und die Gesundheitsversorgung zu verbessern. Im Jahr 2020 war das DZD an einem von EIT Health geförderten Projekt beteiligt: „Integrated Personalized Diabetes Management Goes Europe“ (iPDM-GO) wird von Roche geleitet. Partner des DZD sind Mitglied des IMIDIA-Konsortiums, in dem sich europäische akademische Institutionen, große Pharma- und Biotech-Unternehmen zusammengeschlossen haben, um neue Wege zur Regeneration, Erhaltung und zum Schutz von Insulin-produzierenden Betazellen zu identifizieren.

Nachwuchsförderung:

# VERNETZEN, LERNEN, WEITERKOMMEN

*Junge Forschende brauchen Unterstützung. Das Förderprogramm DZD NEXT hilft talentierten Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern des DZD dabei sich fortzubilden, zu vernetzen und die nächsten Karriereschritte zu gehen. Damit trägt das DZD auch dazu bei, den Wissenschaftsstandort Deutschland für Nachwuchskräfte attraktiv zu machen.*

Weitermachen wie bisher war 2020 nicht möglich. Nirgendwo. Der Ausbruch der Corona-Pandemie verlangte auch vom DZD NEXT Förderprogramm viel Flexibilität: „Wir mussten uns völlig neu orientieren, um die verschiedenen Programme zur Förderung, internationalen Vernetzung und Karriereentwicklung online weiterführen zu können“, berichtet Dr. Brigitte Fröhlich, Leiterin von DZD NEXT. „Bereits geplante Veranstaltungen wurden abgesagt oder in den virtuellen Raum verlegt und es galt, innovative Formate zu entwickeln und neue Kommunikationsplattformen zu erproben.“ Trotz der Einschränkungen, welche die Pandemie mit sich brachte, gelang es, die etablierten Programme – die DZD Diabetes Research School, die DZD Awards und die Stipendien des DZD – fortzuführen und die virtuelle Kommunikation zu verstärken.

## Ein Programm, drei Ziele

Das DZD NEXT Programm steht allen Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftlern – vom Master-Studierenden bis zum Nachwuchsgruppenleitenden – offen, die in einer der DZD-Partnerorganisationen tätig sind. Voraussetzung für die Teilnahme und Förderung ist die Mitgliedschaft bei DZD NEXT, für alle bis 40 Jahre. Derzeit nutzen 150 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler – darunter 121 Doktoranden, Postdocs und 12 Nachwuchsgruppenleiter und -gruppenleiterinnen – die Angebote. Diese zielen darauf ab, Erfahrungen in internationalen Forschungsprogrammen zu sammeln, ein nationales beziehungsweise internationales Netzwerk aufzubauen und durch spezielle Förderprogramme die Karrierechancen zu verbessern.

## Erfolgreich durch die Pandemie

Da 2020 keine Präsenzveranstaltungen stattfinden konnten, lag der Fokus von DZD NEXT auf virtuellen Angeboten. Um den Austausch der jungen Talente zu verstärken, wurde eine Gruppe in LinkedIn gegründet, einem etablierten

sozialen Netzwerk für berufliche Kontakte. Dieses „DZD NEXT Network“ enthält Informationen zu den Programmangeboten sowie Stellenausschreibungen und gibt Veranstaltungshinweise. Aktive und auch ehemalige Teilnehmende können das Netzwerk nutzen, um in Verbindung zu bleiben, ihre Forschung vorzustellen und zu diskutieren.

Seit 2019 informiert DZD NEXT seine Mitglieder regelmäßig per E-Mail mit den DZD NEXT News. In 2020 erschienen acht Ausgaben, die neben allgemeinen Karrierethemen, Veranstaltungs- und Literaturhinweisen vor allem Informationen zu Aktivitäten von DZD NEXT geboten haben.

## Kooperation im virtuellen Raum

Die enge Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Einrichtungen konnte 2020 virtuell weitergeführt werden. Von der Arbeitsgruppe „Nachwuchsförderung und Karrierewege“ der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung DZG wurde im Februar ein Workshop zum Thema Wissenschaftskommunikation durchgeführt, an dem DZD NEXT Mitglieder teilnehmen konnten. Die jungen Forschenden bekamen hier Anregungen, wie sie Wissenschaftsthemen für ein breites Publikum aufbereiten und in den sozialen Medien verbreiten können. Bei der Herbsttagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft DDG, die 2020 online stattfand, wurden Stipendien auch an DZD NEXT Mitglieder vergeben. Diese Stipendien beinhalten unter anderem die Teilnahme an speziellen Veranstaltungen der Arbeitsgruppe „Nachwuchs“. Das DZD und die Dänische Diabetes-Akademie DDA öffneten für Mitglieder der jeweils anderen Organisation Zugänge zu Seminaren und Veranstaltungen, so dass die Kooperationen zwischen der DDA und dem DZD weiter stattfinden konnten. Weiterhin findet eine enge Zusammenarbeit mit den Graduiertenprogrammen der DZD-Partner statt, wie der Helmholtz Diabetes School und dem Graduiertenkolleg Vivid, das federführend vom DDZ durchgeführt wird.



### Lernen von den Besten

Die internationale „DZD Diabetes Research School 2020“ wurde als Webinar an sechs Nachmittagen zwischen dem 29. September und dem 15. Oktober durchgeführt. An der Veranstaltung nahmen 170 an Diabetes- und Metabolismusforschung interessierte Doktorandinnen und Doktoranden, Postdocs sowie forschende junge Ärztinnen und Ärzte teil und konnten ihr persönliches Netzwerk erweitern. Einige hatten die Möglichkeit, in Kurzvorträgen ihre Arbeit vorzustellen und mit den Teilnehmenden zu diskutieren. Als Gastredner traten sechs international renommierte Expertinnen und Experten auf: Philipp Scherer und Kathleen Page (beide USA), Marit Eika Jørgensen (Dänemark), Colin Dayan (Vereinigtes Königreich, UK), Miriam Cnop (Belgien) und Bente K. Pedersen (Dänemark). Das Spektrum der wissenschaftlichen Vorträge reichte von der Bedeutung des größten endokrinen Organs, des Fettgewebes, über die Auswirkung von fruktosereicher Ernährung auf das Gehirn, bis hin zu Einblicken in praxisnahe epidemiologische Forschung in Grönland, oder Immuntherapien, die neue Möglichkeiten zur Prävention von Typ-1-Diabetes eröffnen.

### Sprungbrett für junge Talente

Speziell für Nachwuchsgruppenleiterinnen und -gruppenleiter wurde 2020 das „DZD NEXT Young Talent Program“ ins Leben gerufen. 18 Forscherinnen und Forscher bewarben sich um die Förderung, mit der jeweils eine Postdoc-Stelle zwei Jahre lang finanziert werden kann. Die Bewerbungen wurden in einem zweistufigen Evaluierungsprozess bewertet. Vier Wissenschaftlerinnen und Wissen-

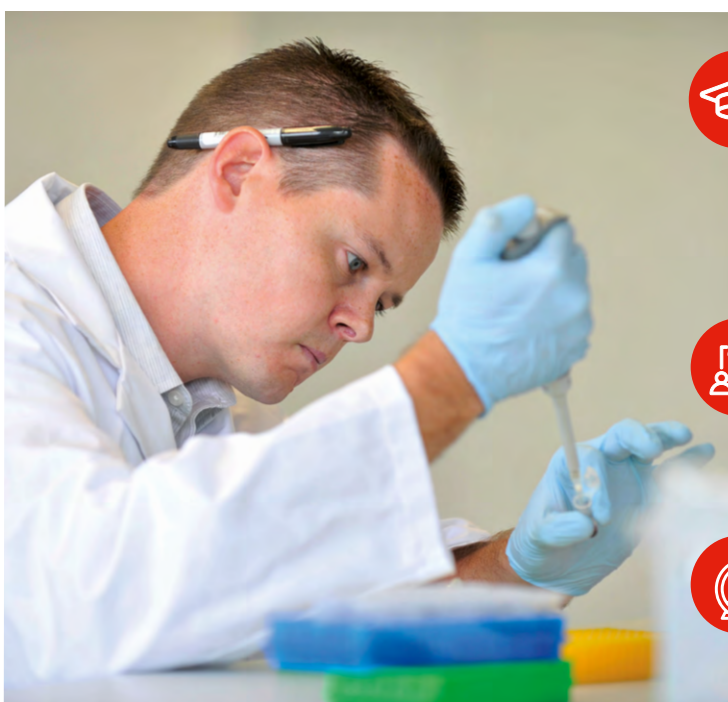
schaftler wurden am Ende ausgewählt: Stephanie Kullmann, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) Tübingen, Max Kleinert und Rachel Lippert, Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE) Potsdam, Teresa Rodriguez-Calvo, Helmholtz Zentrum München.

### Ausgezeichnete Forschung

Nationale und internationale Zusammenarbeit ist die Grundvoraussetzung für erfolgreiche Forschung. Das DZD fördert Netzwerke und neue Kooperationen durch die finanzielle Unterstützung von Konferenzbesuchen oder Kursen. Da Präsenzveranstaltungen nicht stattfinden konnten, gab es vermehrt Stipendien für Online-Trainings. Auf die feierliche Überreichung der DZD Awards 2020 musste verzichtet werden. Aber wie schon in den Jahren zuvor, erhielten neun junge Forscherinnen und Forscher die Auszeichnung für wissenschaftlich herausragende Vorträge und Poster. Erstmals geehrt wurden, mit einem eigenen Award, Leistungen in der Wissenschaftskommunikation.

### Exzellente wissenschaftliche Begleitung

Wissenschaftlich begleitet wurde das Nachwuchsförderprogramm 2020 durch das DZD NEXT Board, in dem die fünf Partnerinstitute, die assoziierten Partner sowie die DZD-Geschäftsstelle repräsentiert sind: Dr. Nadja Brehme (Geschäftsstelle), Prof. Dr. Ünal Coskun (Dresden), Dr. Brigitte Fröhlich (Geschäftsstelle), Prof. Dr. Christian Herder (Düsseldorf), Dr. Wenke Jonas (Potsdam), Prof. Dr. Henriette Kirchner (Lübeck), Prof. Dr. Cora Weigert (Tübingen) und Dr. Anja Zeigerer (München).



#### Nächste Karriereschritte

Unterstützung der jungen Talente auf allen Karrierestufen – vom Master-Studierenden bis zum Nachwuchsgruppenleitenden – mit Fördermitteln und Programmen für eine zukünftige wissenschaftliche Unabhängigkeit.



#### Professionelles Netzwerk

Vernetzung von jungen und renommierten Forschenden auf nationaler und internationaler Ebene, um ein nationales beziehungsweise internationales Netzwerk aufzubauen.



#### Kompetenz in translationaler Forschung

Qualifikation zur Überbrückung der Lücke zwischen Forschung und medizinischer Anwendung.

## JUNGE TALENTE IM INTERVIEW



### Prof. Henriette Kirchner

*erforscht im Center of Brain, Behavior and Metabolism (CBBM) und dem Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck epigenetische Einflüsse auf den Stoffwechsel. Seit 2020 ist die Ernährungswissenschaftlerin Professorin für epigenetische Regulation des Leberstoffwechsels und Mitglied des DZD NEXT Boards.*

**Welchen Einfluss hatte DZD NEXT auf Ihre Karriere?** Das DZD NEXT Programm war für mich ein Glücksfall. Als ich 2016 nach Lübeck kam, um mit einem Emmy-Noether-Stipendium der DFG eine Arbeitsgruppe aufzubauen, kannte ich in Deutschland kaum jemanden. Ich hatte in den USA promoviert und war dann als Postdoc in Stockholm gewesen. Weil die Universität zu Lübeck ein assoziierter Partner des DZD ist, bekam ich dort die Einladung zu DZD NEXT und bin sofort Mitglied geworden. Durch die Teilnahme an verschiedenen Kursen und Workshops konnte ich mir schnell ein Netzwerk aufbauen. Bei einer dieser Veranstaltungen habe ich übrigens die Kolleginnen und Kollegen in München besser kennengelernt, mit denen ich seit Jahren kooperiere. Seitdem führen wir mehrere gemeinsame Forschungsprojekte durch.

**Sie sind 2020 Mitglied des DZD NEXT Boards geworden.**

**Was reizt Sie an dieser Aufgabe?** Mein Ziel war es immer, mich ins DZD zu integrieren und auch Aufgaben wahrzunehmen. Jetzt vertrete ich im Board die assoziierten Partner des DZD. Dabei habe ich schon viel gelernt über die Struktur des DZD, die Entscheidungsprozesse und Ressourcen, über die ich noch nicht so gut Bescheid wusste. Es ist für mich absolut faszinierend, da hinter die Kulissen zu schauen.

**Ihr nächstes Ziel?** Eigentlich habe ich mein Karriereziel schon erreicht: Ich bin vor meinem 40. Geburtstag zur Professorin berufen worden. Wissenschaftlich habe ich aber noch einiges vor: Ich möchte die epigenetischen Mechanismen verstehen, die dazu führen, dass Menschen – bedingt durch Vererbung oder Lifestyle – ein erhöhtes Diabetes-Risiko haben. Damit hoffe ich einen Beitrag zu neuen Therapieansätzen leisten zu können.



### Dr. Sofiya Gancheva

*arbeitet als Oberärztin an der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie am Universitätsklinikum Düsseldorf und am Deutschen Diabetes-Zentrum. Als forschende Ärztin untersucht sie die Rolle von Stoffwechselveränderungen der Leber bei Typ-2-Diabetes. Ein weiterer Schwerpunkt ihrer Forschung sind die Auswirkungen von Adipositas-Chirurgie auf Stoffwechsel und Insulinresistenz.*



## Dr. Raffaele Gerlini

*ist Postdoc im Institut für Experimentelle Genetik am Helmholtz Zentrum München. Dort leitet er die Metabolismus-Abteilung der German Mouse Clinic.*

**Inwieweit ist das DZD NEXT Programm für junge forschende Ärztinnen und Ärzte interessant?** Die Förderung schafft Freiheit. Wer finanzielle Unterstützung für seine Forschung erhält, der kann seine Themen frei wählen. Die DZD NEXT Förderprogramme, wie z.B. die DZD Grants, eröffnen jungen Ärztinnen und Ärzten die Möglichkeit, neue Ansätze zu verfolgen.

**Inwieweit haben Sie persönlich vom DZD NEXT Programm profitiert?** Für mich waren vor allem die Workshops eine großartige Erfahrung: Ich habe dort viele junge Kolleginnen und Kollegen kennengelernt, die in der Diabetesforschung tätig sind. Aus diesen Kontakten entwickeln sich oft Kooperationsprojekte.

Außerdem bieten diese Workshops jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die einzigartige Chance, die Stars der Diabetesforschung kennenzulernen: Auf Kongressen kommt man an diese renommierten Professoren normalerweise gar nicht ran. Aber bei den Workshops nehmen sie sich Zeit, stellen ihre Ergebnisse vor und beantworten Fragen. Ich persönlich hatte sogar schon das Glück, Prof. Sreekumaran Nair von der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota bei der DZD International Diabetes Research School kennenzulernen und seinen Vortrag als Moderatorin einleiten zu dürfen. So kamen wir ins Gespräch und sind bis heute in Kontakt geblieben.

**Sind solche Kontakte hilfreich für die weitere Karriereplanung?** Es geht hier einfach um die Sichtbarkeit. Es ist wichtig, dass die Ergebnisse junger Forschender wahrgenommen werden. Da hilft ein Netzwerk enorm, in dem man sich austauschen kann, Feedback und auch Wertschätzung bekommt. Auch Preise tragen zur Sichtbarkeit bei. Als ich 2016 den DZD NEXT Award bekommen habe, ist das Interesse an meiner Arbeit enorm gestiegen. So etwas ist für junge Forschende sehr wichtig.

### **An welchem Punkt Ihrer Karriere war das DZD NEXT Programm für Sie hilfreich?**

DZD NEXT hat mir einen neuen Blickwinkel auf die Welt der Forschung eröffnet: Als ich von Neapel nach München gekommen bin, um am Helmholtz Zentrum zu promovieren, fand in München gerade die DZD Research School statt. Ich durfte teilnehmen und war sehr beeindruckt davon, wie Forschende aus der ganzen Welt zusammenkamen, ihre Ergebnisse teilten und sich austauschten. Es war meine erste Begegnung mit dieser internationalen Community. Und das erste Mal, dass ich führenden Expertinnen und Experten begegnet bin, die bereitwillig alle Fragen beantwortet haben. An der Research School habe ich im Laufe der Jahre noch mehrmals teilgenommen, immer viel gelernt und wichtige Kontakte geknüpft.

### **Konnten Sie auch in Ihrer Forschung von den DZD NEXT Angeboten profitieren?**

Das DZD NEXT Programm unterstützt und fördert junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die mit neuen Erkenntnissen einen Beitrag zur Erforschung und Therapie von Diabetes leisten wollen. Das ist einzigartig und ich finde es sehr gut: Es gibt den Forschenden die Chance, Risiken einzugehen und ihre Sichtbarkeit zu erhöhen. Ich selbst habe in einer Gruppe gearbeitet, die dank der Hilfe des DZD tatsächlich neue Gene identifizieren konnte, von denen bisher nicht bekannt war, dass sie die Gesundheit des Stoffwechsels beeinflussen.

### **Sie wollen daraus neue Ansätze für Therapien entwickeln?**

Ich versuche jetzt Erkenntnisse aus der Mausforschung in die Klinik zu übertragen. In einer DZD NEXT Webinar-Reihe, an der ich kürzlich teilgenommen habe, habe ich mehr über die Umsetzung von präklinischer Forschung in die klinische Praxis gelernt, wie man industrielle Produkte entwickelt und patentiert, welche Voraussetzungen für die klinische Entwicklung von Therapeutika erfüllt sein müssen und wie man Produkte vermarktet. Diese Aspekte sind, zusammen mit der Kommunikation der eigenen Wissenschaft, von großer Bedeutung, um die Forschung von „bench to bedside“ zu bewegen.

# MENSCHEN MIT DIABETES AKTIV EINBEZIEHEN

***Ziel des DZD ist es, Diabetes vorzubeugen** und Menschen mit Diabetes präzise zu behandeln und Folgeerkrankungen zu vermeiden. Damit die Bedürfnisse und Interessen von Menschen mit Diabetes dabei besser berücksichtigt werden können, bezieht das DZD verstärkt Patientinnen und Patienten ein.*

Klinische Studien sind wichtig für den medizinischen Fortschritt. In der Regel sind Patientinnen und Patienten nur als Studienteilnehmende beteiligt. Das DZD hat damit begonnen, Probanden stärker einzubinden und informiert z. B. Studienteilnehmende in Tübingen in einem Newsletter über die Studienergebnisse. Zudem finden jährliche Treffen mit Probanden und Probandinnen statt, in denen über die Studienergebnisse informiert wird und Menschen mit Diabetes ihre Erfahrungen und Wünsche einbringen können.

## **Patientenperspektive kennenlernen**

Um die Patientenperspektive im Sinne einer patientenorientierten Versorgung und Präzisionsmedizin besser zu berücksichtigen, hat das DZD u.a. erfasst, welche Informationen Menschen mit Prädiabetes und Diabetes brauchen und wie viel Zeit sie für gesundheitsbezogene Aktivitäten benötigen. In der KORA-Studie konnten vier Klassen von Personen mit unterschiedlichen Informationsbedürfnissen identifiziert werden, die sich vor allem in Alter, Bildungsjahren, Diabetestyp, Diabetesdauer, diabetesbezogenen Komorbiditäten, Rauchverhalten und Zeitpräferenz unterscheiden. Informationen sollten daher spezifisch für die unterschiedlichen Gruppen aufbereitet werden. Erhebungen in der KORA-Studie zeigen zudem, dass Menschen mit Diabetes im Schnitt 2,5 Stunden pro Woche für Selbstmanagement-Aktivitäten aufwenden. DZD-Forschende haben darüber hinaus untersucht, welche Informationen Menschen mit einem kürzlich diagnostizierten Diabetes (GDS-Teilnehmer) benötigen. Hier ist das Interesse an Diabetesforschung sowie Diabetes-Therapie besonders groß.

Menschen mit Diabetes treiben aber auch selber Entwicklungen in der Diabetesforschung bzw. -therapie voran – etwa bei der Weiter-Entwicklung und -Nutzung von Closed-Loop-Systemen, die automatisiert bei Bedarf Insulin abgeben. An dem Projekt "TeQfor1 – Auswirkungen technischer Systeme auf die eigene Lebensqualität von Menschen mit Typ-1-Diabetes" des KIT arbeiten Forschende des DZD mit.

## **Umfassend und verständlich informieren**

Ein wichtiges Anliegen des DZD ist es, Menschen mit Diabetes umfassend zu informieren. Deshalb wurde das nationale Diabetesinformationsportal [diabinfo.de](http://diabinfo.de) aufgebaut. Schon vor dem Start des Portals wurden Patientinnen und Patienten u.a. über Runde Tische und Befragungen beim Welt Diabetesstag aktiv miteinbezogen. So konnte ein auf die Bedürfnisse der Zielgruppe abgestimmtes Portal aufgebaut werden.

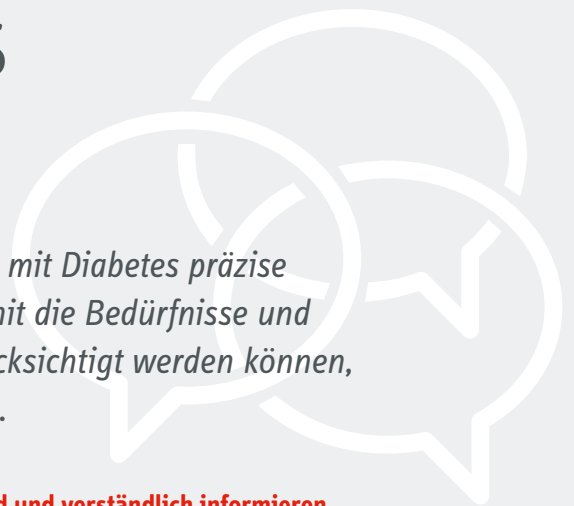
## **Citizen Science-Projekt**

Das DfE und das DZD haben bereits vor einigen Jahren den DfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST® (DRT) entwickelt. Doch wie nehmen Teilnehmende des Tests ihr Risiko wahr? Welche Form der Risikokommunikation eignet sich am besten? Diese Fragen wurden in dem webbasierten Citizen Science-Projekt DIRIKO untersucht. Erste Analysen deuten darauf hin, dass das wahrgenommene Diabetes-Risiko bei einem großen Teil der Nutzenden nicht mit dem objektiven Risiko übereinstimmt – insbesondere Männer unterschätzen ihr Risiko. Die Ergebnisse sollen helfen, die Risikodarstellung und damit auch das Verständnis des Testergebnisses zu verbessern.

## **Patientenperspektive erfassen**

In den kommenden Jahren will das DZD die Patientenbeteiligung noch weiter intensivieren. So ist u.a. der Aufbau eines Patienten- und Bürgerbeirats in Vorbereitung. Um die Meinungen, Wünsche, Sorgen, Ängste und Erwartungen von Bürgerinnen und Bürgern in der Forschung stärker berücksichtigen zu können sowie um bestehende Forschungslücken besser zu identifizieren, hat der DZD-Partner Deutsches Diabetes-Zentrum bereits im vergangenen Jahr einen „BürgerInnenbeirat“ gegründet.

Außerdem arbeitet das DZD mit den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung gemeinsam an neuen Wegen, um Patienten und Patientinnen auch in der datengetriebenen Forschung besser einzubinden und zu ermächtigen.





# AKTIV KOMMUNIZIEREN UND INFORMIEREN

*Ein starker Schwerpunkt des DZD liegt auf der Kommunikation, um Menschen mit Diabetes, Fachkreise und Interessierte über seine wissenschaftlichen Leistungen, Forschungsaktivitäten und seine translationale Arbeit zu informieren.*

**WELT-DIABETES-TAG · 14. NOVEMBER**

**SCHÜTZE DICH  
VOR TYP-2-DIABETES**

**Wie hoch ist Dein Risiko?  
Teste Dich auf [www.diabinfo.de](http://www.diabinfo.de)**

Angaben von: BZgA, DDZ, Helmholtz Zentrum München, Diabetesnetz Deutschland  
Initiiert von: Diabetesnetz Deutschland  
Gefördert durch: BZgA, Helmholtz Zentrum München

Die Pandemie hat die Kommunikation des DZD vor neue Herausforderungen gestellt. Geplante Veranstaltungen, Messen und Konferenzen konnten nicht wie gewohnt stattfinden und die mediale Aufmerksamkeit lag vor allem auf dem Thema COVID-19 – andere Gesundheitsforschungsthemen wurden nur wenig aufgegriffen. Um dennoch über aktuelle Ergebnisse aus der translationalen Diabetesforschung in den Medien zu informieren, hat das DZD im vergangenen Jahr verstärkt auch auf eine direkte Zusammenarbeit mit Fach- und Special-Interest-Zeitschriften gesetzt.

Das nationale Diabetesinformationsportal [diabinfo.de](http://diabinfo.de) bietet seit Anfang 2020 Informationen rund um die Stoffwechselerkrankung Diabetes.

**diabinfo**  
Das Diabetesinformationsportal

LEBEN MIT DIABETES | NEWSLETTER | DIABETES VORBEUGEN | FACHKREISE | DE | TR |

**.Leben mit Diabetes**

Neudiagnose Diabetes | Typ-1-Diabetes | Typ-2-Diabetes | Schwangerschaftsdiabetes | Andere Diabetesformen | Info-Ecke

**SARS-CoV-2 / COVID-19**  
**Diabetes und Coronavirus**  
Erfahren Sie mehr über das Coronavirus SARS-CoV-2 und was bei Diabetes zu beachten ist.  
Coronavirus SARS-CoV-2

So hat das DZD gleich drei Schwerpunkte für die medizinische Fachzeitschrift „Der Diabetologe“ erstellt zu den Themen „Prävention“, „Lebererkrankungen“ und „Neues aus der Diabetesforschung“. Im „Diabetes Journal“, dem wichtigsten Print-Magazin für Menschen mit Diabetes, hat das DZD zudem einen 10-seitigen Themenschwerpunkt gestaltet. Dort wurden in verschiedenen Artikeln und Meldungen aktuelle Forschungsergebnisse des DZD vorgestellt, wie z. B. Diabetes-Cluster, Arbeit an neuen Therapien und Digitalisierung.

### Informationen zu „Diabetes und Corona“

Gleichzeitig war es wichtig, zu Fragen rund um das Thema Diabetes und COVID-19 zu informieren. Gerade in Zeiten einer Pandemie ist es wesentlich, dass Menschen mit Diabetes verlässliche und wissenschaftlich geprüfte Informationen erhalten. Auf dem nationalen Diabetesinformationsportal [diabinfo.de](https://diabinfo.de) wurde dafür die Rubrik „Diabetes und Coronavirus“ mit aktuellen Informationen und Antworten auf häufig gestellte Fragen zur der Thematik eingerichtet. Mit Interviews, Artikeln und Meldungen in der „diabetes zeitung“ (Medium der Deutschen Diabetes Gesellschaft) hat das DZD auch Diabetologen und Ärztinnen über aktuelle Erkenntnisse informiert. Zudem haben wir auf der Webpage des DZD auf einer Sonderseite die Forschungsaktivitäten des DZD zu Diabetes und dem Coronavirus SARS-COV-2 zusammengestellt.

### Öffentlichkeit und Menschen mit Diabetes

Ein besonderes Anliegen des DZD ist es, die allgemeine Öffentlichkeit und Menschen mit Diabetes zu informieren. Hierbei übernimmt das Anfang des Jahres 2020 gestartete nationale Diabetesinformationsportal [diabinfo.de](https://diabinfo.de) eine entscheidende Rolle. Das Portal ist ein gemeinsames Angebot des DZD, des Helmholtz Zentrums München und des Deutschen Diabetes-Zentrums. Initiiert wurde es von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Auf [diabinfo.de](https://diabinfo.de) finden Interessierte verlässliche und wissenschaftlich geprüfte Informationen, die zum Teil multimedial (Podcasts + Videos) aufbereitet sind. Das Portal wurde seit dem Start kontinuierlich ausgebaut. Für Menschen mit Migrationshintergrund stehen große Teile auch in türkischer Sprache zur Verfügung. Im Juli startete die diabinfo-Podcastreihe. In den etwa zehnminütigen Hörbeiträgen informieren Expertinnen und Experten des DZD rund um das Thema Diabetes-Prävention. Außerdem bietet das Portal Coaching-Videos an. Seit Herbst 2020 ist das Unterportal „Informationen für Fachkreise“ online, das sich an Diabetesberaterinnen und -berater wendet. Im Oktober 2020 hat das Portal die HONCode-Zertifizierung erhalten.

### Medien und Presse

Auch in Zeiten der COVID-19-Pandemie ist es wichtig, umfassend über aktuelle Ergebnisse aus der Diabetesforschung zu informieren. Das DZD hat Presseinformationen, Meldungen (52), Newsletter (9) und Fachartikel zu aktuellen Forschungshighlights veröffentlicht. Das DZD ist ein wichtiger Ansprechpartner für Medien, die über die Diabetesforschung publizieren. Forscherinnen und Forscher unterstützen die Kommunikation des DZD und stehen für Interviews und Fragen der Medien zur Verfügung. Die

gezielte Medienarbeit führte zu zahlreichen Print- und Online-Artikeln. Im vergangenen Jahr wurde jede Woche in 22 Beiträgen (Print und Online) über das DZD berichtet.

### Internet und Social Media

Alle Informationen und Neuigkeiten des DZD sind auf der DZD-Webseite [dzd-ev.de](https://dzd-ev.de) in deutscher und englischer Sprache verfügbar. Im vergangenen Jahr hat das DZD seine Forschungsseiten auf [dzd-ev.de](https://dzd-ev.de) überarbeitet. Auf den neugestalteten Seiten werden die sieben DZD-Academies einschließlich multimedialer Inhalte vorgestellt. Wichtig ist uns auch die direkte Kommunikation u. a. über verschiedene Social-Media-Kanäle. Das DZD verfügt über einen eigenen Twitter-Account (@DiabResearch). Der Kanal wird hauptsächlich von Journalisten, Forschungsverbänden, Multiplikatoren und Forschenden genutzt. Wissenschaftliche Nachrichten und Pressemitteilungen werden im DZD LinkedIn-Account veröffentlicht. Dieses Angebot ist in englischer Sprache.

### Fachpublikum – national und international

Das DZD ist ein wichtiger wissenschaftlicher Ansprechpartner für Fachmedien im Bereich Diabetes und Stoffwechsel. In verschiedenen Fachzeitschriften (u.a. in Info\_Diabetologie, diabetes zeitung, Der Privatarzt, Diabetes und Stoffwechsel) gestaltet das DZD regelmäßig feste Rubriken.

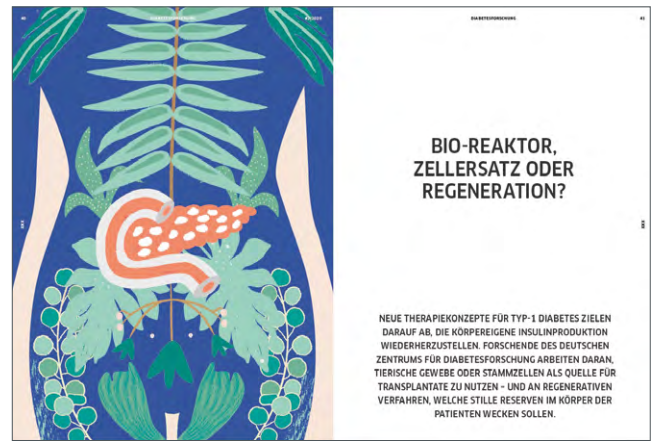
Bedingt durch die Corona-Pandemie verlagerte sich das Kongresswesen hin zu Online-Veranstaltungen. DZD-Wissenschaftlerinnen und -wissenschaftler waren nichtsdestotrotz zahlreich vertreten und auch [diabinfo.de](https://diabinfo.de) beteiligte sich mit inhaltlichen Beiträgen ebenso wie mit einem virtuellen Messestand bei der DDG Herbsttagung. Zahlreiche Experten des DZD hielten Fachvorträge bei dem virtuellen Kongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) Ende September 2020. Dort wurde auch der DZD-Forscher Jens Brüning mit dem Diabetes Prize for Excellence ausgezeichnet.

### Virtueller Weltdiabetestag

Beim Internet-basierten Weltdiabetestag beteiligte sich das DZD mit einer Präsentation zu Typ-1-Diabetes und Videos zu den Themen Diabetes und Diabetesprävention ([diabinfo.de](https://diabinfo.de)). Zudem unterstützt [diabinfo.de](https://diabinfo.de) das Projekt "Fit in Gesundheitsfragen" (Gemeinschaftsprojekt des DZD-Partners Helmholtz Zentrum München und des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg), das Lehrer in Online-Seminaren praxisnahes Wissen zur Stärkung der Gesundheitskompetenz von Schülern vermittelt und interaktives Lehrmaterial für Schulen zur Verfügung stellt.



In dem gemeinsamen DZG-Magazin SYNERGIE steht translationale Forschung im Fokus.



**DZG-Magazin SYNERGIE**

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung kommunizieren auch gemeinsam. Das prominenteste Produkt ist das Magazin SYNERGIE. Seit 2019 erscheinen jeweils zwei Ausgaben pro Jahr. Das Magazin kann kostenlos abonniert werden unter [dzg-magazin.de](http://dzg-magazin.de). 2020 standen die Themen „Diagnose“ und „Therapie“ im Fokus. Die Themen des Magazins werden auch über die Social-Media-Kanäle Instagram und Facebook verbreitet.

# HERAUSRAGENDE FORSCHUNGSIDEEN ALS KOOPERATIONSPROJEKTE

*Mit den DZD Grants werden in einem kompetitiven Verfahren vielversprechende standortübergreifende Forschungsvorhaben mit mindestens zwei DZD-Partnern gefördert. Der wissenschaftliche Beirat begutachtet die Anträge. Der interdisziplinäre Austausch innerhalb des DZD bildet eine ideale Grundlage für innovative Hypothesen.*

## DZD Grants für die Jahre 2020 und 2021 (alle 2020/2021)

Titel	Principal Investigator (PI)
Circadian regulation of skeletal muscle insulin sensitivity by TBC1D1 isoforms	Kenneth Allen Dyar, Helmholtz Zentrum München; Alexandra Chadt, DDZ
The role of glucocorticoid signaling in age-related adipose tissue dysfunction and metabolic disorders	Nina Henriette Uhlenhaut, Helmholtz Zentrum München; Tim Julius Schulz, DIFE
Cell free DNA as a biomarker of type 2 diabetes and diabetic complications	Bilgen Ekim Üstünel, UKH; Stefan Kopf, UKH; Dominik Lutter, DDZ
Defining glypicans as insulin binding proteins mediating tissue selective insulin action	Siegfried Ussar, Helmholtz Zentrum München; Ünal Coskun, PLID
Regulation of motivational drive by sensory food perception	Marc Tittgemeyer, MPI; Soyoung Park, DIFE
The potential of fasting regimens to improve beta-cell function, insulin sensitivity and energy metabolism in skeletal muscle and the heart of diabetes patients with increased risk of diabetes complications	Julia Szendrödi, bis 2020 DDZ, ab 2021 UKH; Alba Sulaj; UKH
Characterization of the cellular and molecular regulatory principles of insulin- and leptin signaling in the hypothalamus and olfactory bulb	Sophie Marie Steculorum, MPI; Paul Pfluger, Helmholtz Zentrum München
Single-cell RNA-seq-based identification of cell-type specific diabetes genes in pancreatic islets of obese mice	Mandy Stadion, DIFE; Heiko Lickert, Fabian Theis, beide Helmholtz Zentrum München
Novel regulators for the etiology and reversal of hepatic steatosis in mice and men	Sonja Schriever, Helmholtz Zentrum München; Andreas Peter, IDM
Unraveling the role of oxytocin in glucose homeostasis: from basic insights to clinical interventions	Manfred Hallschmid, IDM; Cristina García Cáceres, Matthias Tschöp, beide Helmholtz Zentrum München

## DZD NEXT Grants für herausragende Projekte von jungen Talenten (alle 2021/2022)

Titel	PI
The crosstalk between the duodenum and the pancreas: Profiling the immune system to identify the role of the gut in the pathogenesis and prevention of type 1 diabetes	Maria Teresa Rodriguez-Calvo, Helmholtz Zentrum München
Impact of gestational diabetes mellitus treatments on brain development	Rachel Nicole Lippert, DIFE
Keeping of the momentum: enhancing brain health to prevent T2D and its complications	Stephanie Kullmann, IDM
CRISPR-mediated simultaneous activation of endogenous Gdf15 and ucpl in skeletal muscle to treat insulin resistance and obesity	Maximilian Kleinert, DIFE



# DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

**Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung** ist es, die Volkskrankheiten wirksamer bekämpfen zu können. Mit dem Aufbau der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) haben Bund und Länder dafür die Voraussetzungen geschaffen.

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sind langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen, wie etwa Max-Planck-, Helmholtz- und Leibniz-Instituten, und Universitäten mit Universitätskliniken. Das DZD ist eines der sechs DZG, die in den Jahren 2009 bis 2012 auf Initiative des Bundesforschungsministeriums ins Leben gerufen wurden. Sie bündeln vorhandene Kompetenzen und leisten so einen maßgeblichen Beitrag zur Schließung von Wissenslücken und zur Verbesserung von Prävention, Diagnose und Therapie der häufigen Krankheitsbilder. Die Zentren widmen sich folgenden Krankheiten: Krebs (DKTK), neurodegenerativen Erkrankungen (DZNE), Infektionskrankheiten (DZIF), Diabetes (DZD), Lungenerkrankungen (DZL) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DZHK). Zwei weitere Zentren für Kinder- und Jugendgesundheit und für Psychische Gesundheit sind in Gründung.

Die strategische Zusammenarbeit der führenden Forscherinnen und Forscher in den DZG stärkt den Wissenschaftsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb und erhöht dessen Attraktivität für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland deutlich. Die Bündelung verschiedener Disziplinen und Kompetenzen führte bereits zu einer deutlich erhöhten internationalen Sichtbarkeit der translationalen, klinisch-anwendungsorientierten Forschung in Deutschland.

**Die sechs DZG arbeiten von Beginn an eng zusammen,** um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen. In den DZG-Foren (vier Sitzungen im Jahr 2020) steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit der DZG im Fokus. In den vergangenen Jahren wurde die DZG übergreifende Zusammenarbeit weiter ausgebaut und u.a. Arbeitsgruppen für Biobanking, Künstliche Intelligenz, Datenmanagement, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit, Prävention, Globale Gesundheit und Regulatorische Aspekte klinischer Studien (Akteursfähigkeit) aufgebaut. Ende 2020 wurde ein Strategiepapier für die zukünftige



Zusammenarbeit der DZG und zum Einsatz von Fördermitteln verabschiedet.

2020 haben die DZG verschiedene Corona-Projekte gemeinsam durchgeführt – beispielsweise den Aufbau einer europaweiten Datenbank zur Erfassung von klinischen Daten und Biomaterialien von Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die eine wichtige Grundlage für Forschungsprojekte darstellt. Im Rahmen der Nachwuchsförderung wurde im vergangenen Jahr gemeinsam mit dem Nationalen Institut für Wissenschaftskommunikation ein Kurs für junge Talente in den DZG zur Wissenschaftskommunikation angeboten.

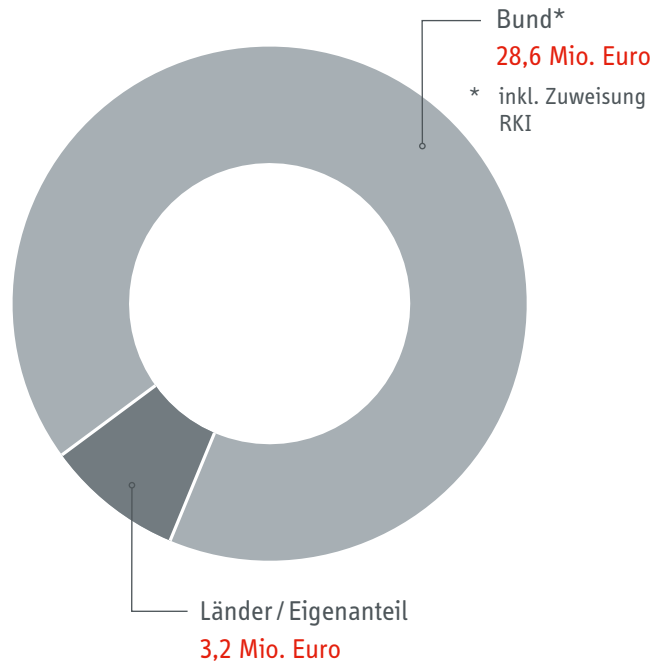
**Um die Abgeordneten des Bundestages über die erfolgreiche Arbeit der DZG zu informieren** und sich mit den Parlamentariern auszutauschen, war für das Jahr 2020 ein Parlamentarischer Abend geplant, der leider kurzfristig auf Grund der Pandemie abgesagt werden musste. Es wurde ein kurzer Image-Trailer zu den DZG und deren Mission produziert. Dieser Trailer wird bei Online-Veranstaltungen der DZG und auf den Webseiten der DZG eingesetzt. Anfang 2019 erschien erstmals das gemeinsam konzipierte Gesundheitsforschungsmagazin SYNERGIE – als hochwertiges Printprodukt sowie als Online-Ausgabe. 2020 sind zwei weitere Ausgaben erschienen.

# FINANZEN UND PERSONAL

## Finanzen

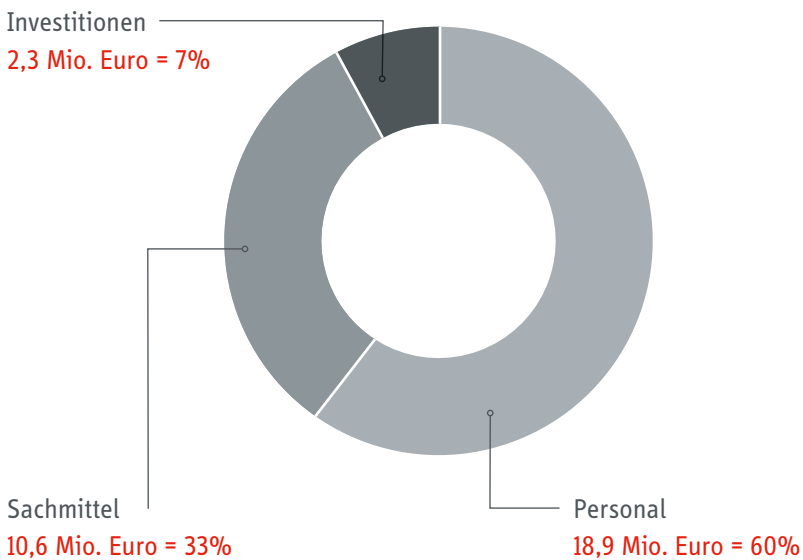
Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) hatte im Jahr 2020 Ausgaben in Höhe von insgesamt 31,8 Mio. Euro (vorl. Stand: 27.07.2021). Davon stammen 28,6 Mio. aus Bundesmitteln und 3,2 Mio. aus Landesmitteln bzw. Eigenanteilen der Partner. Das Fördermittelmanagement (FMM) am Helmholtz Zentrum München leitete die Mittel im Rahmen der Projektförderung an die DZD-Partner weiter. Die von den Partnern erstellten Zwischen- und Verwendungsnachweise für 2020 werden vom FMM geprüft.

## Gesamtförderung 2020



## DZD Finanzdaten 2020

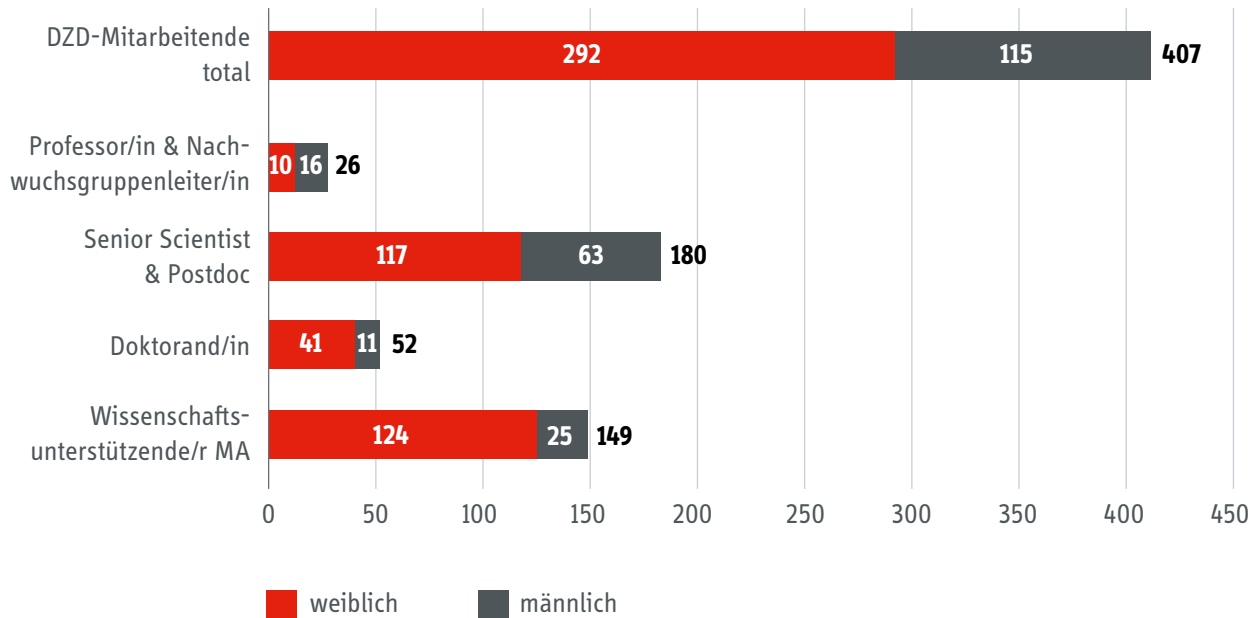
Ist-Ausgaben 2020 in € und %



## DZD-Verein

Die Geschäftsstelle des DZD wird durch Mitgliedsbeiträge finanziert. Im vergangenen Jahr standen dem DZD-Verein einschließlich Spendeneinnahmen und Mittelvortrag 1,33 Mio. Euro zur Verfügung. Die Ausgaben betragen 1,04 Mio. Euro. Sie verteilen sich zu 62,5% auf Personal, 36% Sachmittel und 1,5% Investitionen. Der Jahresabschluss wurde durch die Wirtschaftsprüfungsgesellschaft Deloitte geprüft.

## Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter DZD 2020



### Personal

2020 wurden mit DZD-Geldern insgesamt 407 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter finanziert, davon 258 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und 149 wissenschaftsunterstützende Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Der Beitrag von weiteren Mitarbeitenden zu den DZD-Projekten wurde aus Eigenmitteln der DZD-Partner finanziert.

### Neue Professuren und Arbeitsgruppen

Im vergangenen Jahr hat Michael Laxy vom Helmholtz Zentrum München eine W2-Professur der TUM erhalten. Ünal Coskun (PLID) hat eine W2-Professur für Membranbiochemie und Lipidforschung in Dresden übernommen. Anthony Gavalas (PLID) ist zum Professor (W2) für Stammzellen in der Entwicklung und Erkrankung des Pankreas ernannt worden. Eine Professur für Molekulare und Experimentelle Ernährungsmedizin an der Universität Potsdam hat André Kleinridders (DifE) erhalten. Die Ernährungswissenschaftlerin Henriette Kichner (UKSH) ist zur Professorin für epigenetische Regulation des Leberstoffwechsels berufen worden. Dr. Dominik Pesta (DDZ) hat eine W1-Juniorprofessur für Translationale Stoffwechselforschung beim DLR in Köln übernommen. Die Nachwuchswissenschaftlerin Dr. Rachel Lippert konnte als Leiterin der neu geschaffenen Nachwuchsgruppe „Neuronale Schaltkreise“ am DifE

gewonnen werden. Lippert und ihr Team untersuchen am Mausmodell grundlegende Prozesse zur Verarbeitung von Nahrungsreizen im Gehirn.

### Chancengleichheit

Das DZD und seine Partner setzen sich für die Chancengleichheit für Frauen und Männer sowie für eine familienfreundliche Personalpolitik ein. Um die Vereinbarkeit von Familie und Beruf zu fördern, werden Teilzeitbeschäftigung, Kinderbetreuungseinrichtungen, Dual-Career-Maßnahmen und eine chancengerechte Besetzung von Gremien und Begutachtungsgruppen angeboten. Während der Lockdowns konnten die Beschäftigten die Arbeitszeit flexibler gestalten. Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung und das Deutsche Diabetes-Zentrum in Düsseldorf sind durch das „audit berufundfamilie“ zertifiziert, das Helmholtz Zentrum München durch die „European Charter for Researchers“ und den „Code of Conduct for the Recruitment of Researchers“.

Der Frauenanteil der DZD-finanzierten Stellen beträgt mehr als 70%. Besonders erfreulich ist der hohe Frauenanteil von 65% bei den Senior Scientists und Postdocs, von sogar 79% bei den Doktorandinnen. Der Frauenanteil in der Gruppe Professor/in und Nachwuchsgruppenleiter/in liegt inzwischen bei 38%.

# ORGANISATION UND GREMIEN

**Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) wurde 2009 in der Rechtsform eines Vereins gegründet.** Fünf gleichberechtigte wissenschaftliche Forschungseinrichtungen (fünf Partner) bilden das DZD. Organe des DZD e.V. sind die Mitgliederversammlung, der Vorstand, die Kommission der Zuwendungsgeber und der wissenschaftliche Beirat.

**Wissenschaftliche Partner sind die folgenden außeruniversitären Forschungsinstitute und Universitätskliniken:**

**Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf**

Sprecher: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Michael Roden

**Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam**

Sprecherin: Prof. Dr. Annette Schürmann

**Helmholtz Zentrum München**

Sprecher: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Martin Hrabě de Angelis

**Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden**

Sprecher: Prof. Dr. Dr. Michele Solimena

**Eberhard-Karls-Universität Tübingen**

Sprecher: Prof. Dr. Andreas Birkenfeld

Die assoziierten Partner erweitern die Expertise im DZD:

- Prof. Dr. Jens Brüning, Universität Köln und Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung
- Prof. Dr. Sebastian Schmid, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck
- Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Nawroth, ab Februar 2021 Prof. Dr. Julia Szendrödi, Universitätsklinikum Heidelberg
- Prof. Dr. Michael Stumvoll, Universitätsklinikum Leipzig
- Prof. Dr. Eckhard Wolf, Ludwig-Maximilians-Universität München

## **Mitgliederversammlung**

Die Mitgliederversammlung wählt als zentrales Entscheidungsorgan des DZD den Vorstand, entscheidet über die Neuaufnahme von Mitgliedern, verantwortet die wissenschaftliche Strategie im DZD und entscheidet über die Ausrichtung des Vereins. Mitglieder sind die fünf Partner des DZD, die Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren und die Leibniz-Gemeinschaft.

**Sitzung:** 19. März 2020

## **DZD-Vorstand**

Je ein Vertreter der Helmholtz-Gemeinschaft (Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis), der Leibniz-Gemeinschaft (Prof. Dr. Michael Roden) und der Universitäten (Prof. Dr. Dr. Michele Solimena) bilden den DZD-Vorstand. Strategische Entscheidungen trifft der erweiterte Vorstand, der sich aus den fünf Sprechern der Partnerinstitute zusammensetzt.

## **Wissenschaftlicher Beirat (SAB)**

Bei der strategischen Entwicklung des DZD-Forschungsprogramms wird das DZD von einem wissenschaftliche Beirat beraten. Der Beirat wird von sechs Mitgliedern aus der internationalen akademischen und industriellen Diabetesforschung gebildet.

## **Mitglieder des Beirats:**

- Prof. Dr. Domenico Accili, Columbia University, USA
- Prof. Dr. Fatima Bosch, Universität Autònoma Barcelona (UAB), Spanien
- Prof. Dr. Marit Jørgensen, Steno Diabetes Center, Kopenhagen, Dänemark. Ab April 2021 Universität Grönland
- Prof. Dr. Edward Leiter, The Jackson Laboratory, USA
- Dr. Michael Mark, Boehringer Ingelheim, Deutschland
- Prof. Dr. Ulf Smith, Universität Göteborg, Schweden (Sprecher des Beirats)

**Beiratssitzung (virtuell):** 17. – 18. Dezember 2020

## **Kommission der Zuwendungsgeber**

Als Gremium der Geldgeber steht die Kommission der Zuwendungsgeber dem Verein zur Seite. Zuwendungsgeber des DZD sind der Bund und diejenigen Länder, die Sitz der DZD-Standorte sind. Der Bund und jedes Land senden Vertreter in die Kommission der Zuwendungsgeber. Den Vorsitz übernimmt der Vertreter des Bundes. 2020 wurde pandemiebedingt die Kommission im Frühjahr schriftlich über alle Fördermaßnahmen informiert, im Herbst fand eine Videokonferenz statt. Beschlüsse wurden im schriftlichen Umlaufverfahren gefasst. Die Mittel des DZD stellen zu 90 % der Bund und zu 10 % die jeweiligen Bundesländer.





**Vertreter des Bundes:**

MinR Dr. Jan Grapentin, André Wecker

**Vertreter der Länder:**

Dr. Annerose Beck, Sachsen

Dr. Florian Leiner, Bayern

Dr. Beate Müller, Nordrhein-Westfalen

Dr. Karin Schwarzenbacher, Baden-Württemberg

Katrin Pörksen, Brandenburg

**Sitzung als Videokonferenz:** 01. Oktober 2020

**Geschäftsstelle**

Dr. Astrid Glaser ist Geschäftsführerin des DZD e. V. und leitet die Geschäftsstelle mit Sitz am Helmholtz Zentrum München. Das Team der Geschäftsstelle ist auf Weisung des DZD-Vorstands zuständig für die Organisation und Administration des DZD-Vereins. Dazu gehören u. a. Vertrags- und Rechtsangelegenheiten, die wissenschaftliche Koordination, Aufbau von relevanten Strukturen wie Biobanken, Datenmanagement, klinische Studien, Nachwuchsförderung, Kooperationen sowie die interne und externe Kommunikation.

**Fördermittelmanagement**

Das Fördermittelmanagement des DZD ist am Helmholtz Zentrum München verankert und wird von Dr. Florian Mertes geleitet. Die Abteilung verwaltet die finanziellen Mittel, die der Bund dem DZD zur Verfügung stellt, und ist verantwortlich für die Weiterleitung an die DZD-Partner. Dabei prüft das Fördermittelmanagement die Gewährung von Zuwendungen, Mittelumwidmungen sowie Zwischen- und Verwendungsnachweise.

**Research Coordination Board**

Das Research Coordination Board (RCB) setzt sich aus 40 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zusammen – den fünf DZD-Sprechern, weiteren sechs Vertretern pro DZD-Partner sowie einem Vertreter pro assoziiertem Partner. Aufgabe des RCB ist es, das wissenschaftliche DZD-Programm weiterzuentwickeln. Prof. Dr. Julia Szendrödi und Prof. Dr. Hubert Preißl leiten das Research Coordination Board.

**Sitzung (virtuell):** 27. November 2020

**Research Coordination Board**

DDZ	DIFE	HMGU	IDM	PLID	Associates
H. Al-Hasani	T. Grune	S. Herzig	A. Birkenfeld	E. Bonifacio	J. Brüning
C. Herder	S. Park	M. Hrabě de Angelis	A. Fritsche	S. Bornstein	S. Schmid
A. Icks	A. Pfeiffer	H. Lickert	M. Heni	U. Coskun	J. Szendrödi
S. Kahl	A. Schürmann	A. Peters	A. Peter	A. Gavalas	M. Stumvoll
E. Lammert	T. Schulz	R. Schneider	H. Preißl	B. Ludwig	E. Wolf
M. Roden	M. Schulze	M. Tschöp	N. Stefan	M. Solimena	
S. Schlesinger	J. Spranger	A.-G. Ziegler	C. Weigert	S. Speier	

(Stand Mai 2021)

**DifE** Deutsches Institut  
für Ernährungsforschung  
Potsdam-Rehbrücke

**DDZ**  
Deutsches Diabetes-Zentrum



Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus



EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



**HelmholtzZentrum münchen**

Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

- DZD Partner | DZD Partners
- DZD Assoziierte Partner | DZD Associated Partners
- DZD Projektpartner | DZD Project Partners
- DZD Geschäftsstelle | DZD Head Office

# PARTNER IM DZD

*Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) e. V. ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Es bündelt Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung und verzahnt Grundlagenforschung, Epidemiologie und klinische Anwendung. Die fünf Partner und Gründungsmitglieder sind:*

## Deutsches Diabetes-Zentrum (Düsseldorf)

**Standortsprecher: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Michael Roden**



Diabetes erforschen – Menschen helfen: Das Deutsche Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf ist eine interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die molekulare und zellbiologische Grundlagenforschung mit klinischer und epidemiologischer Forschungsexpertise eng miteinander verzahnt.

Das DDZ koordiniert die multizentrische DZD-Studie Deutsche Diabetes-Studie (GDS). Die Kohorte der GDS-Studie wird an allen DZD-Partnerstandorten erfasst. Zudem ist das DDZ wichtiger Partner bei weiteren DZD-Studien, wie zum Beispiel der Studie zum Schwangerschaftsdiabetes (PREG), EMLIFA und COMBAT\_T2\_NASH.

Das DDZ arbeitet an experimenteller Genetik im Zell- und Tiermodell. Im Menschen gewinnen DDZ-Forschende Erkenntnisse mithilfe von Magnetresonanz-Bildgebung und -Spektroskopie. Zudem führen die Expertinnen und Experten am DDZ populationsbasierte Studien zur deskriptiven Epidemiologie der beiden Diabetestypen und deren Komplikationen sowie zur Verbesserung der Prävention, Früherkennung und zur medizinischen Versorgung von Diabetespatienten durch.

2020 wurde am Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie (IVG) des DDZ ein BürgerInnenbeirat gegründet, um u.a. die Meinungen, Wünsche, Sorgen, Ängste und Erwartungen der BürgerInnen in der Forschung stärker berücksichtigen zu können und den Ausbau der partizipativen Forschung zu unterstützen.

Das DDZ wurde 2020 von der berufundfamilie Service GmbH bereits zum vierten Mal mit dem Zertifikat zum audit berufundfamilie ausgezeichnet.

Im vergangenen Jahr hat Dr. Dominik Pesta eine W1-Juniorprofessur für Translationale Stoffwechselforschung im DLR-Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin, Abteilung Muskel- und Knochenstoffwechsel angetreten.

## Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke

**Standortsprecherin: Prof. Dr. Annette Schürmann**



Als international renommierte Forschungseinrichtung für ernährungsassoziierte Erkrankungen ist das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) einer der fünf Gründungspartner des DZD. In Kooperation mit anderen DZD-Partnern erforschen DIfE-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler u.a. die Pathogenese des Typ-2-Diabetes, um neue Strategien zur Prävention und Therapie dieser Erkrankung zu entwickeln. Hierzu nutzen sie ein breites naturwissenschaftliches, epidemiologisches und medizinisches Methodenspektrum.

Einen besonders innovativen Forschungsansatz verfolgt das DIfE gemeinsam mit dem Helmholtz Zentrum München mit der Deutschen Diabetes-Mausklinik. So verwenden die Forschenden Mausmodelle, um Gene zu identifizieren, die mit Diabetes assoziiert sind, und diese funktionell zu charakterisieren. Auf diese Weise erhalten sie Einblick in die molekularen Mechanismen, die an der Diabetesentstehung

beteiligt sind. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen trägt dazu bei, neue Ansätze für Arzneimitteltherapien zu entwickeln.

Zudem untersuchen Epidemiologen des DIfE mithilfe der Studiendaten der EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Potsdam-Studie die Zusammenhänge zwischen Lebensstil, Biomarkern und Diabetes-Risiko. Diese Studie ist eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie mit mehr als 27.500 Teilnehmenden. Basierend auf den Daten dieser Kohortenstudie haben DIfE-Forscher den DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST® entwickelt. Als präzises Screening-Werkzeug steht der Test als interaktive Online-Version und als Papierfragebogen in mehreren Sprachen zur Verfügung. Weiterhin ist das DIfE mit seiner Expertise für klinische Studien an den Humanstudien des DZD beteiligt.

André Kleinridders hat 2020 die Professur für Molekulare und Experimentelle Ernährungsmedizin an der Universität Potsdam übernommen. Die Nachwuchswissenschaftlerin Dr. Rachel Lippert ist die Leiterin der neu geschaffenen Nachwuchsgruppe „Neuronale Schaltkreise“ am DIfE. Lippert und ihr Team untersuchen am Mausmodell grundlegende Prozesse zur Verarbeitung von Nahrungsreizen im Gehirn.

---

## Helmholtz Zentrum München

---

### **Standortsprecher:**

**Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Martin Hrabě de Angelis**



Die Erforschung des Diabetes ist einer der thematischen Schwerpunkte am Helmholtz Zentrum München. In den vergangenen Jahren wurde dieser Bereich durch die Gründung des „Helmholtz Diabetes Center“ und die Berufung international renommierter Expertinnen und Experten sowie durch den gezielten Ausbau des Forschungsumfeldes für die Erforschung metabolischer Erkrankungen weiter gestärkt. 2020 konnte das Zentrum sein 60-jähriges Bestehen feiern. Die offiziellen Feierlichkeiten finden 2021 statt.

Die Forschenden am Helmholtz Zentrum München beleuchten in enger Kooperation mit den DZD-Partnern die multifaktorielle Erkrankung Diabetes in einem integrativen, systemischen Forschungsansatz aus Sicht verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen wie Genetik, Epidemiologie, Immunologie, Stammzellforschung und Systembiologie. Die Diabetesforschung am Helmholtz Zentrum München widmet sich den wichtigsten Typen dieser Erkrankung, Typ-1-, Typ-2- und Gestationsdiabetes, sowie den Ursachen wie metabolische und immunologische Störungen. Weitere Schwerpunkte sind die Entwicklung und Regeneration von Insulin-produzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse. Mit der Metabolomics-Plattform, einem Genomanalysezentrum, der Deutschen Diabetes-Mausklinik und der KORA-Kohorte bringt das Helmholtz Zentrum München modernste Technologieplattformen in den DZD-Forschungsverbund ein. Die Forschenden am Helmholtz Zentrum München arbeiten eng mit klinischen Partnern der beiden Münchener Eliteuniversitäten, der TUM und der LMU, sowie den DZD-Partnern zusammen. Mit Sitz der DZD-Geschäftsstelle sowie des Fördermittelmanagements am Helmholtz Zentrum München ist die professionelle Administration des DZD gewährleistet.

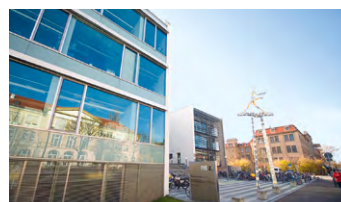
Gemeinsam mit dem DDZ und dem DZD hat das Helmholtz Zentrum München das 2020 gestartete Diabetesinformationsportal **diabinfo.de** aufgebaut und betreut es. Im vergangenen Jahr hat Michael Laxy eine W2-Professur der TUM erhalten.

---

## Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrum München am Universitätsklinikum der TU Dresden

---

### **Standortsprecher: Prof. Dr. Dr. Michele Solimena**



Im Zuge der Gründung des DZD wurde 2009 am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden das Paul-Langerhans-Institut Dresden (PLID) gegründet. Seit mehr als zehn Jahren ist die Diabetesforschung eine



der Säulen der Medizinischen Fakultät in Dresden. 2015 wurde das PLID eine Außenstelle des Helmholtz Zentrum München.

Zentrales Ziel der DZD-Projekte am PLID ist, die Zerstörung der Betazellen zu verhindern bzw. eine unzureichende Insulinausschüttung zu therapieren. Herausragend ist außerdem die Rolle des PLID als einziges deutsches Transplantationszentrum für humane pankreatische Inselzellen.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den DZD-Partnern wird im PLID großgeschrieben. Die enge Verknüpfung von Experten verschiedener Fachdisziplinen (wie Genetik, Immunologie, Zell- und Entwicklungsbiologie) mit den klinischen Abteilungen „Innere Medizin“ und „VTG-Chirurgie“, DZD-Kolleginnen und -Kollegen der Deutschen Diabetes-Mausklinik sowie den Stammzellexpertinnen und -experten garantiert eine translationale Ausrichtung der Forschung. Die exzellente Forschungsinfrastruktur am Dresdner Standort stellt die Basis für zukünftige wissenschaftliche Spitzenleistungen. Zum Beispiel erleichtert der Aufbau einer Biobank mit Proben von humanen Inseln der Bauchspeicheldrüse die Diabetesforschung direkt am Menschen und kann zur Entwicklung von neuen Medikamenten führen.

Im vergangenen Jahr hat Ünal Coskun eine W2-Professur für Membranbiochemie und Lipidforschung erhalten. Anthony Gavalas hat eine W2-Professur für Stammzellen in der Entwicklung und Erkrankung des Pankreas übernommen.

---

## Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

---

**Standortsprecher: Prof. Dr. Andreas Birkenfeld**



Wie kann die Entstehung des Typ-2-Diabetes erfolgreich verhindert werden? Diese Frage steht im Mittelpunkt der Diabetesforschung am DZD-Standort Tübingen.

Als starker klinischer Partner war die Universität Tübingen bereits an der Gründung des DZD beteiligt. Zur engeren Verzahnung von Grundlagenforschung und Klinik rückten die Universität Tübingen und das Helmholtz Zentrum München mit der Gründung des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Universität Tübingen (IDM) noch näher zusammen. Am IDM sind die verbesserte Beurteilung des individuellen Diabetesrisikos und die Entwicklung von personalisierten Präventionsstrategien vorrangige Ziele der Forschung.

Durch den Aufbau sehr gut phänotypisierter Kohortenstudien mit mehr als 3.000 Teilnehmern mit erhöhtem Diabetes-Risiko besteht in Tübingen große Expertise in der Prädiktion und Prävention des Typ-2-Diabetes und seiner Folgeerkrankungen. Darauf aufbauend konnte unter der Koordination des IDM mit der Prädiabetes-Lebensstil-Interventions-Studie (PLIS) eine große multizentrische klinische Studie an allen DZD-Standorten durchgeführt werden. Dem IDM gelang es, sechs Subtypen des Prädiabetes zu identifizieren.

Mit einer Studie zum Schwangerschaftsdiabetes (PREG) sollen weibliche Risikopersonen für diese Form des Diabetes frühzeitig erkannt und ihr Risiko, später an Typ-2-Diabetes zu erkranken, gesenkt werden. Das IDM ist auch maßgeblich an der DAG-Studie beteiligt. Außerdem bereiten IDM-Forschende die Multicenterstudie IFIS vor, in der die Wirkung von Intervallfasten bei Menschen mit Prädiabetes bzw. Diabetes mit einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen untersucht wird.

Ein Schwerpunkt ist die Untersuchung der Wirkung der Insulinresistenz des menschlichen Gehirns auf den Stoffwechsel. Zur Translation dieser Befunde in den Menschen stehen dem IDM modernste Technologien, wie die Magnetenzephalografie, die fetale Magnetenzephalografie und das funktionale Magnetresonanztomographie zur Verfügung. Diese Untersuchungen am menschlichen Gehirn eröffnen völlig neue therapeutische Ansätze.

## Assoziierte Partner

Fünf assoziierte Partner erweitern die Kompetenzen des DZD und verstärken das Netzwerk des nationalen Forschungsverbunds.

**Prof. Dr. Jens Brüning**

Universitätsklinikum Köln und Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung Köln  
ZNS-Kontrolle des Stoffwechsels

**Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Nawroth**

(ab Februar 2021 Prof. Dr. Julia Szendrödi)  
Universitätsklinikum Heidelberg (UKH)  
Diabetes und seine Folgeerkrankungen

**Prof. Dr. Sebastian Schmid**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)  
ZNS-Kontrolle des Energiegleichgewichts

**Prof. Dr. Michael Stumvoll**

Universitätsklinikum Leipzig  
Diabetes und Adipositas

**Prof. Dr. Eckhard Wolf**

Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)  
Großtiermodelle für Diabetesforschung

## Projektpartner

Darüber hinaus arbeitet das DZD mit Projektpartnern zusammen:

**Prof. Dr. Reinhard Holl**

University of Ulm

**Prof. Dr. Johannes Kruse**

Universität Gießen

**Prof. Dr. Bernd Kulzer**

Diabetes Akademie Bad Mergentheim

**PD Dr. Andreas Lechner**

Ludwig-Maximilians-Universität München

**Dr. Christa Scheidt-Nave**

Robert Koch-Institut, Berlin

**Prof. Dr. Joachim Spranger**

Charité Berlin

## Impressum

### Herausgeber: Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V. (DZD)

Geschäftsstelle am Helmholtz Zentrum München  
Ingolstädter Landstraße 1, D-85764 Neuherberg  
Tel. +49 (0)89 3187 2086, E-Mail: [contact@dzd-ev.de](mailto:contact@dzd-ev.de)

#### Vorstand:

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Martin Hrabě de Angelis  
Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Michael Roden  
Prof. Dr. Dr. Michele Solimena

#### Geschäftsführerin:

Dr. Astrid Glaser

#### Redaktion:

DZD-Geschäftsstelle

#### Autorin:

Birgit Niesing, Monika Weiner

#### Layout:

Vierthaler und Braun, Visuelle Kommunikation

#### Druck:

Peschke Druck, München

#### Titelbild:

© istock

#### Bildrechte:

DZD (Seite 3 Mitte, 4, 5, 12 IDM/DZD, 41, 49, 59, 60, 61)  
DDZ (Seite 4)  
DZG (Seite 53)  
DIfE (Seite 10), DIfE/Till Budde (Seite 45)  
David Ausserhofer/DIfE (Seite 5 oben)  
Universität Tübingen (Seite 5 Mitte)  
wirdesign (Seite 51)  
Helmholtz Zentrum München (Seite 3 rechts, 14, 24, 38 M. Balk, 60)  
istock (Seite 3 links, 10, 11, 17, 19, 20, 31, 41, 42, 43)  
privat (Porträtbilder Seite 46, 47)  
studioline (Porträtbild Seite 46)

[www.dzd-ev.de](http://www.dzd-ev.de)

© 2021

## Förderer

Bayerisches Staatsministerium für  
Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst



STAATSMINISTERIUM  
FÜR WISSENSCHAFT  
UND KUNST



GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Ministerium für  
Kultur und Wissenschaft  
des Landes Nordrhein-Westfalen



LAND  
BRANDENBURG  
Ministerium für Wissenschaft,  
Forschung und Kultur

[www.dzd-ev.de](http://www.dzd-ev.de)



@DiabResearch



German Center for Diabetes  
Research (Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung, DZD)



[www.diabinfo.de](http://www.diabinfo.de)



**DZD**  
Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung

**Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V. (DZD)**

Geschäftsstelle am Helmholtz Zentrum München

Ingolstädter Landstraße 1 | D-85764 Neuherberg

Tel. +49 (0) 89 3187 2086

[contact@dzd-ev.de](mailto:contact@dzd-ev.de) | [www.dzd-ev.de](http://www.dzd-ev.de)