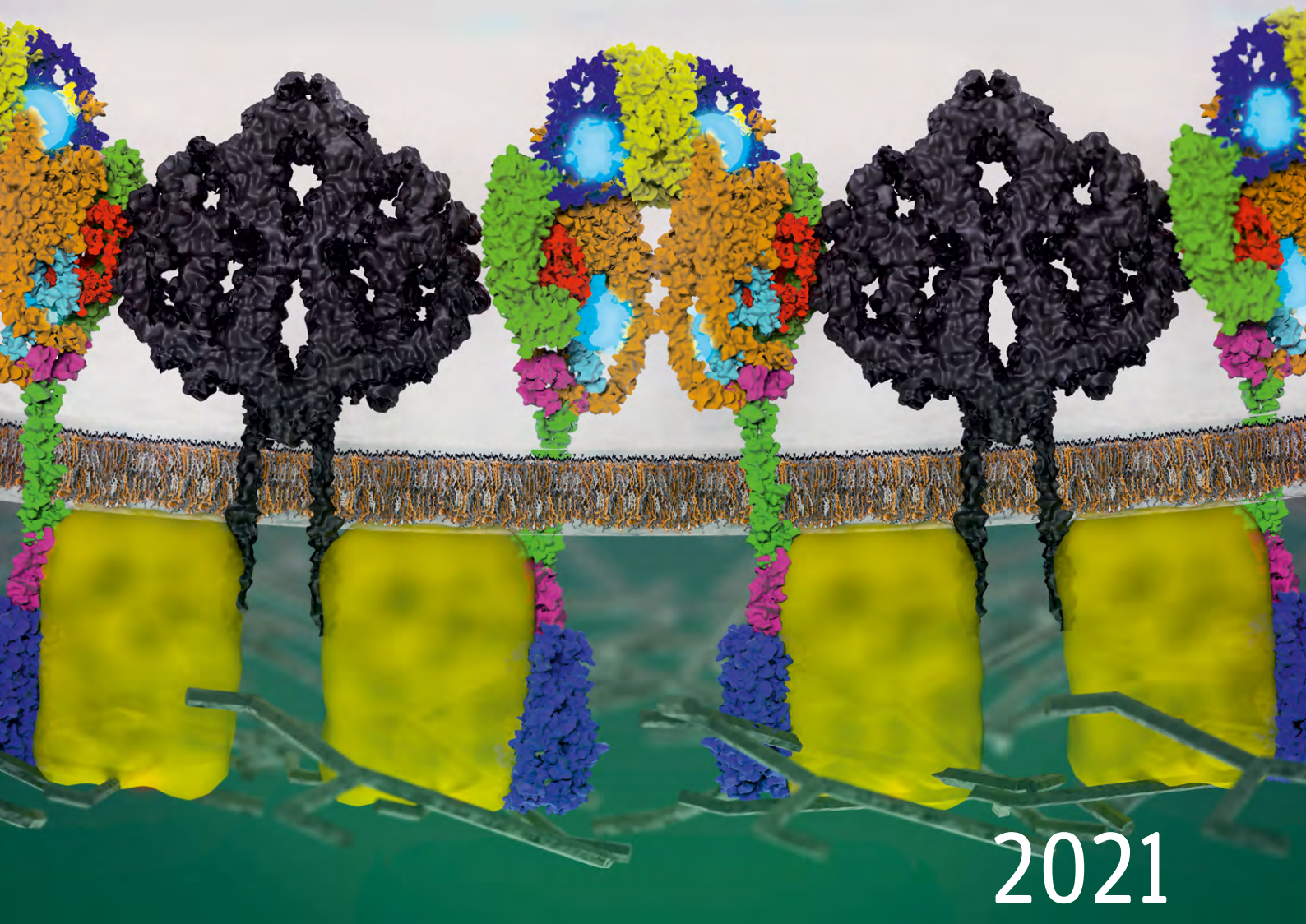




DZD
Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung



DEUTSCHES ZENTRUM FÜR DIABETESFORSCHUNG



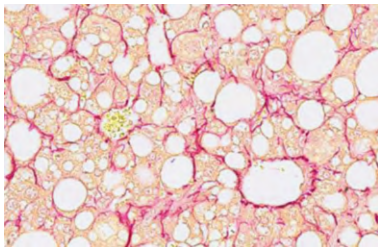
Jahresbericht Annual Report

Forschen für eine Zukunft
Research for a Future
ohne Diabetes.
without Diabetes.

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.

The mission of the DZD is to discover and develop innovative, precise strategies for the prevention, early detection and treatment of individuals with prediabetes or diabetes. Our goal is to improve quality of life and reduce diabetes-related comorbidities, complications and premature mortality.

- 4 **Vorwort | Preface**
- 6 **DZD auf einen Blick | DZD at a Glance**
- 8 **Über das DZD | About the DZD**



Höhepunkte und Publikationen / Forschungserfolge

- 12 Highlights 2021
- 14 Neuer Rezeptor entdeckt
- 15 Innovation in der Wirkstoff-
entwicklung
- 16 Heterogene Entwicklung der
Betazellen zum Typ-2-Diabetes
- 17 Insulin beeinflusst die innere
Uhr im Fettgewebe
- 18 Präzisere Diabetes-Prävention
- 19 Diabetes und COVID-19

Daten und Fakten

- 52 Finanzen und Personal
- 54 Organisation und Gremien
- 56 Partner im DZD
- 61 Publikationen und Preise

- 62 Impressum



Forschungsprogramm DZD Academies

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



Forschungsinfrastrukturen

- 34 DZD Klinische Forschungs-
plattform
- 38 Mit vernetzten Daten
Synergien schaffen
- 40 Erfolgreiche Translation
durch Vernetzung
- 42 Im Gespräch:
Diabetes von der Prävention
bis zur Behandlung denken
- 44 Nachwuchsförderung:
Diabetesforschungsexzellenz
von morgen
- 46 Junge Talente im Interview
- 47 Herausragende Forschungs-
ideen als Kooperationsprojekte
- 48 Diabetesforschung sichtbar
machen
- 50 Menschen mit Diabetes aktiv
einbeziehen
- 51 Deutsche Zentren der
Gesundheitsforschung

INTERNATIONAL ANERKANNT

Das vergangene Jahr war ein besonders erfolgreiches für das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD). Wir haben uns der Evaluation durch unseren Wissenschaftlichen Beirat sowie durch unabhängige, externe Gutachter:innen gestellt. Das translationale Forschungsprogramm sowie unsere Strategie und die Planungen für die kommenden Jahre wurden eingehend geprüft und als „outstanding“ bewertet. Das DZD habe herausragende Beiträge auf dem Gebiet des Diabetes geleistet, die international große Anerkennung gefunden haben, urteilten die Gutachter:innen.

Diese Bewertung ist für uns Ansporn, weiter unser ehrgeiziges translationales Forschungsprogramm voranzutreiben, um innovative, präzise Strategien zur Prävention, Früherkennung und Behandlung von Prädiabetes oder Diabetes zu entwickeln. Unser Ziel ist es, die Lebensqualität von Menschen mit Diabetes zu verbessern und diabetesbedingte Komorbiditäten, Komplikationen und vorzeitige Sterblichkeit zu reduzieren. Daran arbeiten mehr als 400 Wissenschaftler:innen aus Grundlagenforschung, Klinik und Epidemiologie standort- und disziplinübergreifend zusammen.

Die Identifizierung der Prä- und Diabetes-Subtypen hat gezeigt, welche große Bedeutung die Gewinnung und Auswertung von Daten in der Diabetesforschung hat. Die neuen Informations- und Kommunikationstechnologien eröffnen uns Möglichkeiten, die Volkskrankheit Diabetes in einer neuen Dimension zu erforschen und geeignete personalisierte Präventions- und Therapiemaßnahmen anbieten zu können. Im vergangenen Jahr haben wir das Daten- und Wissensmanagement am DZD weiter ausgebaut.

Von besonderer Bedeutung ist die Ausbildung und Gewinnung junger nationaler und internationaler Talente, um auch in Zukunft für die Herausforderungen der Diabetesforschung und -versorgung gewappnet zu sein. Hierzu bauen wir unser DZD NEXT Programm ständig aus und arbeiten eng mit der Deutschen Diabetes Gesellschaft zusammen.

Wir freuen uns, Ihnen in diesem Jahresbericht einen Einblick in einige der wegweisenden Ergebnisse unserer Forschung geben zu können sowie Ihnen aus unseren sieben Forschungsbereichen zu berichten. Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.





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

INTERNATIONALLY ACKNOWLEDGED

The past year has been especially successful for the German Center for Diabetes Research (DZD). We have undergone an evaluation conducted by our Scientific Advisory Board as well as by independent external reviewers. Our translational research program as well as our strategy and plans for the coming years were thoroughly reviewed and rated "outstanding". The reviewers stated that the DZD has made important contributions to the field of diabetes, which have received great international recognition.

This evaluation is an incentive for us to continue our work advancing our ambitious translational research program to develop innovative, precise strategies for the prevention, early detection and treatment of prediabetes or diabetes. Our objective is to improve the quality of life of people with diabetes and reduce diabetes-related comorbidities, complications and premature mortality. More than 400 scientists from basic research, clinical practice and epidemiology are working together across sites and disciplines to achieve this goal.

The identification of pre-diabetes and diabetes subtypes has shown the great importance of obtaining and evaluating data in diabetes research. The new information and communication technologies open up opportunities for us to carry out research on the widespread disease diabetes in a new dimension and to offer suitable personalized prevention and therapy measures. Last year, we further expanded the data and knowledge management at the DZD.

Of particular importance is the training and recruitment of talented young national and international researchers in order to be prepared for the challenges of diabetes research and care in the future. To this end, we are constantly expanding our DZD NEXT program and working closely with the German Diabetes Association.

In this annual report, we are pleased to be able to give you an insight into some of the groundbreaking results of our research, as well as to report to you from our seven research areas. We wish you stimulating reading.



Annette Schürmann

Prof. Dr. Annette Schürmann
DZD-Sprecherin



Andreas Birkenfeld

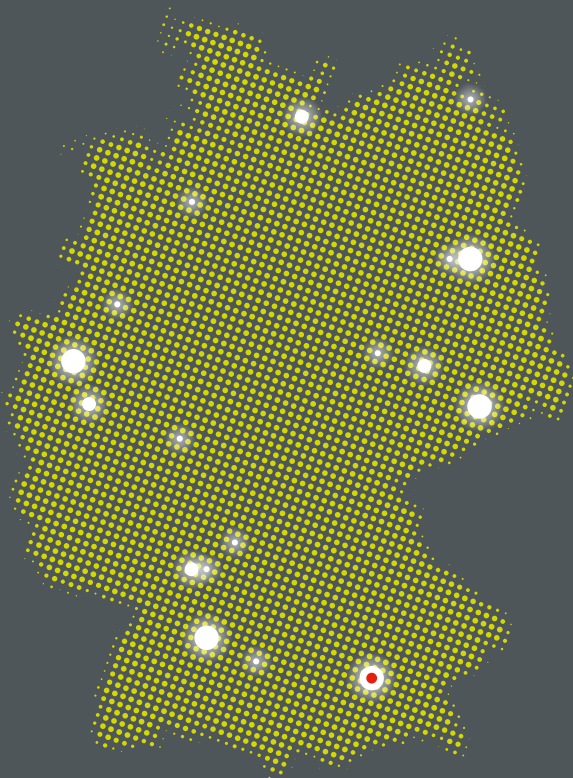
Prof. Dr. Andreas Birkenfeld
DZD-Sprecher



A. Glaser

Dr. Astrid Glaser
DZD-Geschäftsführerin

DZD



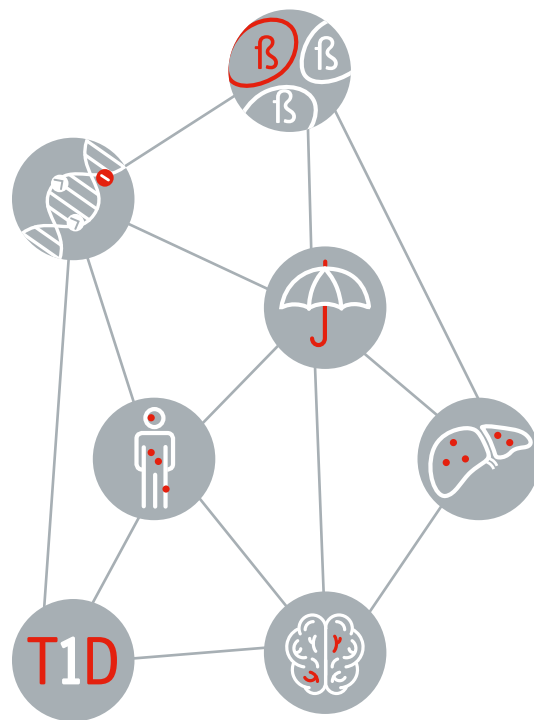
> 400

Wissenschaftler:innen arbeiten im DZD interdisziplinär zusammen.

scientists in the DZD work together on an interdisciplinary basis.

> 273.000

Proben in Biobanken.
samples in biobanks.



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

In seven main research areas, the DZD investigates the most pressing questions in diabetes research.

25 Preise und Auszeichnungen in 2021 für DZD-Forschende und -Projekte.

25

25 prizes and awards in 2021 for DZD researchers and projects.

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

The DZD is a national center with 5 partners, 5 associated partners, and 6 project partners.



> 5.300

Menschen nehmen an klinischen Multicenterstudien des DZD teil.

people are participating in multicenter clinical studies of the DZD.



575

Publikationen (2021) in Fachzeitschriften mit externer Begutachtung.

publications (2021) in peer-reviewed journals.

DZD
NEXT



167

junge Talente nutzen das DZD NEXT Programm für Nachwuchswissenschaftler:innen.

talented young researchers take advantage of the DZD NEXT program for young scientists.

TRANSLATIONALE DIABETESFORSCHUNG

Diabetes besser vorbeugen, ihn behandeln oder die Stoffwechselerkrankung gar vermeiden zu können – das sind die ehrgeizigen Ziele des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung. Im DZD arbeiten mehr als 400 exzellente universitäre und außeruniversitäre Wissenschaftler:innen zusammen, um Erkenntnisse und Ergebnisse aus der Diabetesforschung möglichst schnell vom Labor in klinische Studien und dann zur Patientenschaft zu bringen.

Diabetes mellitus ist eine weltweite Volkskrankheit mit rasant steigender Prävalenz. In Deutschland leidet etwa einer von 10 Erwachsenen an der Stoffwechselerkrankung, und jedes Jahr erkranken mehr als eine halbe Million Erwachsene neu daran. Aktuelle Untersuchungen gehen davon aus, dass die Zahl der Diabeteserkrankungen bis 2040 von derzeit 8,5 Mio. auf mehr als 12 Mio. Betroffene ansteigen wird. Von Typ-1-Diabetes sind etwa 341.000 Erwachsene und mehr als 32.000 Kinder und Jugendliche betroffen.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit – gemeinsam forschen

Die Erforschung und Entwicklung innovativer, präziser Strategien zur Prävention, Früherkennung und Behandlung von Prädiabetes oder Diabetes ist die Mission des DZD. Ziel ist es, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und diabetesbedingte Folgerkrankungen und vorzeitige Sterblichkeit zu reduzieren. Um das zu erreichen, bündelt das DZD die Kompetenz der führenden deutschen Forschungseinrichtungen und Universitäten auf dem Gebiet der Stoffwechsel- und Diabetesforschung.

Gemeinsam arbeiten mehr als 400 Expert:innen unterschiedlicher Disziplinen wie Grundlagenforschung, Epidemiologie, Versorgungsforschung und Klinik daran, Ergebnisse der Diabetesforschung möglichst schnell vom Labor zur Patientenschaft zu bringen (Translation) sowie neue präzise Präventions- und Therapiekonzepte zu entwickeln, das heißt die passende Behandlung für die richtige Patient:innengruppe zur richtigen Zeit. Um die Diabetes-Epidemie einzudämmen, ist es dringend erforderlich, Menschen mit einem hohen Risiko zu erkennen und ihre Erkrankungsgefährdung zu minimieren. Hier ist dem DZD mit der Identifizierung der Subtypen des Prädiabetes (Cluster) ein wichtiger Durchbruch gelungen.

Mithilfe 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 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. Das DZD arbeitet 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

TRANSLATIONAL DIABETES RESEARCH

The German Center for Diabetes Research has set for itself ambitious goals: to improve diabetes prevention and treatment and to develop strategies to help individuals avoid this metabolic disease. More than 400 outstanding university and non-university scientists are collaborating in the DZD to translate findings and results from diabetes research as quickly as possible from the laboratory to clinical trials and subsequently to the patient.



1 out of 10
people in Germany have diabetes

Diabetes mellitus is widespread throughout the world with rapidly increasing prevalence. In Germany, about one in 10 adults suffers from the metabolic disease, and every year more than half a million adults are newly diagnosed. Current studies assume that the number of people in Germany suffering from diabetes will increase from the current 8.5 million to more than 12 million by 2040. About 341,000 adults and more than 32,000 children and adolescents are affected by type 1 diabetes.

Interdisciplinary collaborative research

The research and development of innovative, precise strategies for the prevention, early detection and treatment of people with prediabetes or diabetes, is the mission of the DZD. The aim is to improve quality of life and reduce diabetes-related complications and premature mortality. To achieve this, the DZD is bundling the expertise of Germany's leading research institutions and universities in the field of metabolic and diabetes research.

More than 400 experts from various disciplines such as basic research, epidemiology, health services research and clinical practice are working together to bring diabetes research results from the laboratory to the patient as quickly as possible (translation) and to develop new, precise prevention and therapy concepts – that is, the right treatment for the right patient group at the right time. In order to contain the diabetes epidemic, there is an urgent need to identify people at high risk and to minimize their risk of developing the disease. The DZD has made an important breakthrough in this field of research by identifying subtypes (clusters) in prediabetes.

Using genetic, cell biological and animal experimental techniques, researchers are deciphering the molecular mechanisms of diabetes. New genes associated with diabetes have been identified, and epigenetic and biochemical regulatory pathways have been elucidated. The DZD is

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

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses hat einen besonderen Stellenwert im DZD. Mit einem eigenen Programm 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

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



Fakten zum DZD

Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Gründungsmitglieder und Partner im DZD sind:

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

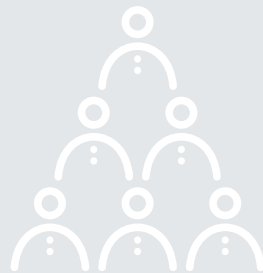
Fünf assoziierte Partner an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, Lübeck und München sowie Projektpartner erweitern das Kompetenzspektrum des DZD.

Gründung: 2009

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

www.dzd-ev.de





Facts about the DZD

The German Center for Diabetes Research (DZD) is one of the six German Centers for Health Research. The founding members and partners in the DZD are:

- German Diabetes Center, Düsseldorf
- German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke
- Helmholtz Munich
- Institute of Diabetes Research and Metabolic Diseases of Helmholtz Munich at the University of Tübingen
- Paul Langerhans Institute Dresden of Helmholtz Munich at the Carl Gustav Carus University Hospital and the Medical Faculty of TU Dresden

Five associated partners at the universities in Heidelberg, Cologne, Leipzig, Lübeck, and Munich as well as project partners expand the spectrum of expertise of the DZD.

Foundation: 2009

Funding: 90 % via federal government (BMBF), 10 % via participating federal states

www.dzd-ev.de

investigating the effects of environment, lifestyle and genes on the development of diabetes in large population studies. New biomarkers have already been found that could improve the diagnosis of diabetes in the future. The DZD is also working to discover, validate and further develop new drug candidates and targets for innovative drugs. In the field of type 1 diabetes, the aim is to decipher the mechanisms that lead to the development of the autoimmune disease, as well as to identify markers that enable early diagnosis and to develop therapies for the prevention of type 1 diabetes. Research focus areas (Academies) are:

- Prevention of type 2 diabetes
- Complications of diabetes
- Impact of genetics and epigenetics on the development of diabetes
- Causes and treatment of non-alcoholic fatty liver disease
- Insulin action and resistance in the brain
- Protection and regeneration of beta cells
- Type 1 diabetes – autoimmune disease prevention

Promoting young talent

The promotion of young scientists is of particular importance in the DZD. With its own program, the DZD contributes to the training of internationally competitive young researchers. DZD NEXT offers talented young researchers from medicine and natural sciences special programs and courses that teach important aspects of translational diabetes research. These include the international Diabetes Research School, the DZD NEXT Young Talent Program, as well as the DZD Awards, and research grants (see page 44).

Active and informative communication

One focus of the work of the DZD is to provide the population with comprehensive information about diabetes. That is why the national diabetes information portal diabinfo.de was established – a quality-checked and independent website for all matters concerning the disease group diabetes mellitus. The information on www.diabinfo.de is aimed at people with diabetes, people at particular risk of diabetes as well as their family members. In addition, the diabetes information portal also provides information for specialist groups.

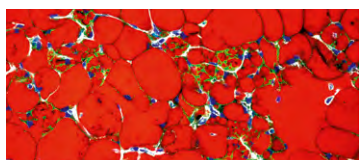
HIGHLIGHTS 2021

Typ-2-Diabetes: Neue Hinweise bestärken die Bedeutung von Übergewicht für Spätfolgen (Polemiti E. et al., Diabetologia).

Diabetes: Insulin-inhibitorischer Rezeptor „Inceptor“ entdeckt (Ansarullah A. et al., Nature).

Berthold-Medaille: Matthias Tschöp erhält die höchste Auszeichnung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

Fettgewebe: Das Protein Asc-1 steuert, ob sich fettverbrennende beige oder fettspeichernde weiße Fettzellen bilden (Suwandi L. et al., Nature Communications).



Paul-Langerhans-Medaille: DZD-Vorstand Martin Hrabě de Angelis erhält die höchste Auszeichnung der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

DZD beim Diabetes Kongress: DZD gestaltet vier Symposien.

Auszeichnungen: Matthias Tschöp erhält den Ernst-Jung-Preis für Medizin. Für seine Arbeiten zu den Prädiabetes-Subtypen wird Robert Wagner mit dem Präventionspreis geehrt.



Januar

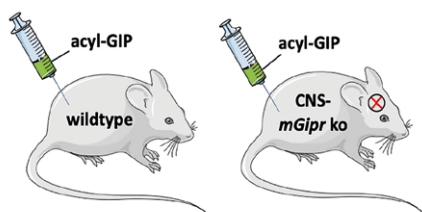
Februar

März

April

Mai

Juni



GIP-Rezeptor im Gehirn: Neuer Ansatzpunkt zur Entwicklung einer medikamentösen Adipositas- und Typ-2-Diabetes-Therapie (Zhang Q. et al., Cell Metabolism).

diabinfo im Dialog: Erstes interaktives Patient:innen-Forum Diabetes.

Professur: Julia Szendrödi wird W3-Professorin an der Universität Heidelberg.

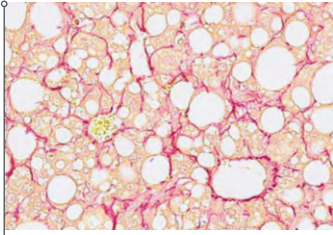
Diabetes-Subgruppen: Neue Diabetes-Subgruppen zeigen unterschiedliche Entzündungsreaktionen (Herder C. et al., Diabetes).

Innovation in der Wirkstoffentwicklung: Entwicklung neuer blutzuckersenkender Dextromethorphan, die nicht auf das Gehirn wirken (Scholz O. et al., Cell Chemical Biology).

100 Jahre Insulin: DZD-Forscher informieren über Aktuelles aus der Diabetesforschung bei der Jubiläumsveranstaltung von DiabetesDE und Deutsche Diabetes-Hilfe.



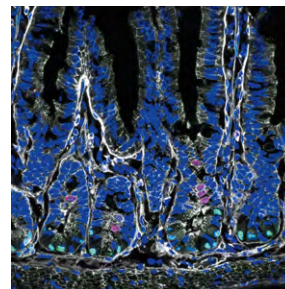
Betazellen: Neue Studie zeigt heterogene Entwicklung der Betazellen zum Typ-2-Diabetes (Wigger L. et al., Nature Metabolism).



Fettleber: Forschende entdecken Gründe für einen dramatischen Krankheitsverlauf (Loft A. et al., Cell Metabolism).

Diabetes-Subtypen: Immunzellen unterscheiden sich in den jeweiligen Subtypen (Ratter-Riek JM. et al., Diabetes).

Funktionsstörung von Beta-zellen: Neues *In-vivo*-Modell kann Translationslücke schließen (Kemter E. et al., PNAS).



DAG-Medaille: Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) ehrt DZD-Sprecherin Annette Schürmann für ihre vielfältigen Verdienste im Bereich der Adipositasforschung.

Grundlagenforschung für nicht-invasive Therapien: Neuer Zusammenhang zwischen Ernährung, Darmstammzellen und Krankheiten aufgedeckt (Aliluev A. et al., Nature Metabolism).

DZD-Patient:innen-Beirat: Erstes Online-Meeting.

Juli

August

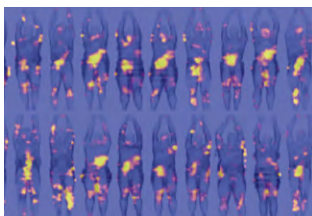
September

Oktober

November

Dezember

Zirkadianer Rhythmus: Insulin kann die innere Uhr im Fettgewebe direkt beeinflussen (Tuvia N. et al., Diabetes).



DZD Diabetes Research School: 6 Top-Referent:innen informieren mehr als 250 junge Talente online über Aktuelles aus der internationalen Diabetesforschung.

Diabetes-Diagnose: Mit einer Ganzkörper-Kernspinaufnahme (MRT) lässt sich Typ-2-Diabetes diagnostizieren (Dietz B. et al., JCI Insight).

Auszeichnung: Das Magazin SYNERGIE der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung erhält den Preis Berliner Type in Silber.

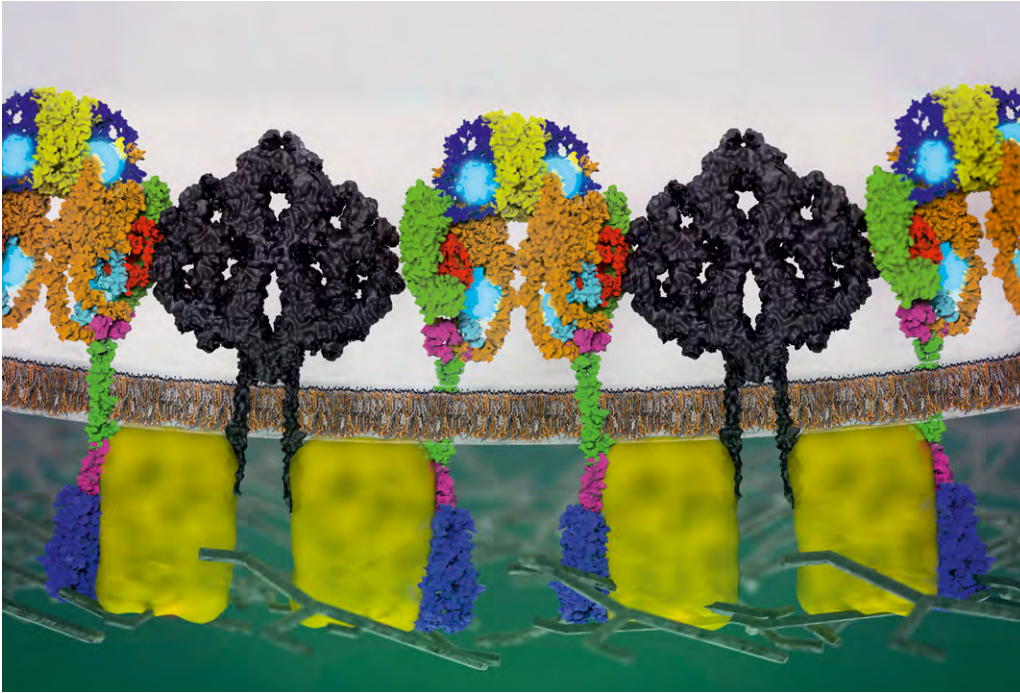
Prävention: Menschen mit Prädiabetes und hohem Risiko profitieren von einer intensiven Lebensstil-Intervention (Fritsche A. et al., Diabetes).

Insulinresistenz im Gehirn: Diabetes-Medikament (SGLT2-Hemmer) normalisiert Insulinwirkung im Gehirn (Kullmann S. et al., Diabetes Care).

Evaluation: DZD als exzellent („outstanding“) bewertet.



2021
BERLINER TYPE



Modell des Insulin-inhibitorischen Rezeptors „Inceptor“ (schwarz). Inceptor desensibilisiert den Insulinrezeptor (farbig) auf der Oberfläche einer Betazelle in der Bauchspeicheldrüse. Insulin ist blau dargestellt.

NEUER REZEPTOR ENTDECKT

Forschende haben einen bisher unbekanntem Rezeptor entdeckt, der neue Möglichkeiten zur medikamentösen Behandlung von Diabetes schaffen könnte: den Insulin-inhibitorischen Rezeptor „Inceptor“.

Diabetes mellitus ist eine komplexe Erkrankung, die durch den Verlust oder die Fehlfunktion der Insulin produzierenden Betazellen gekennzeichnet ist. Bislang gibt es keine Möglichkeit, das Fortschreiten der Krankheit durch eine medikamentöse Behandlung aufzuhalten oder umzukehren. Mit der Entdeckung des Insulin-inhibitorischen Rezeptors Inceptor haben Forschende des DZD-Partners Helmholtz Munich eine vielversprechende molekulare Zielstruktur für Therapien zum Schutz und zur Regeneration von Betazellen gefunden.

In Experimenten mit Mäusen zeigten sie, dass Inceptor die Insulin produzierenden Betazellen vor der Aktivierung des Insulinsignalweges abschirmt. Besonders auffallend dabei war, dass Inceptor bei Diabetes hochreguliert ist – also in einer höheren Anzahl vorkommt. Dies lässt darauf schließen, dass die Blockierung des Insulinsignals durch Inceptor eine Rolle für die Insulinresistenz spielt.

Nach Inceptor-Blockade steigen Insulinsignalstärke und Masse funktionaler Betazellen an

Was aber passiert, wenn man die Funktion von Inceptor genetisch oder medikamentös unterbindet? Die Gruppe ging dieser Frage nach, und schaltete Inceptor in Betazellen aus und blockierte seine Funktion mithilfe monoklonaler Antikörper. Das Ergebnis: Sowohl die Insulinsignalstärke als auch die Masse funktionaler Betazellen stieg an. Inceptor ist daher ein vielversprechender Angriffspunkt, um die eigentliche Ursache von Diabetes, den Verlust und die Fehlfunktion der Betazellen, zu behandeln.

Die Entdeckung des Insulins vor hundert Jahren hat die tödliche Krankheit Diabetes kontrollierbar gemacht. Die Entdeckung des Insulin-inhibitorischen Rezeptors kann ein weiterer wichtiger Schritt sein, um die Krankheit künftig ganz zu bezwingen.

Original-Publikation: Ansarullah A. et al.: Inceptor counteracts insulin signalling in β -cells to control glycaemia. *Nature* (2021) DOI: 10.1038/s41586-021-03225-8

INNOVATION IN DER WIRKSTOFFENTWICKLUNG

Forscher:innen innen haben den Wirkstoff Dextromethorphan (DXM) chemisch so verändert, dass er auf Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse wirkt und den Blutzuckerspiegel senkt, ohne das zentrale Nervensystem zu beeinflussen.



Der Wirkstoff Dextromethorphan (DXM) ist vor allem als Hustenstiller bekannt. Untersuchungen zeigen, dass DXM ebenso die Inselzellen im Pankreas schützt und den Blutzucker senken kann. Allerdings wirkt das Medikament auch auf das Gehirn und kann Schwindel und Müdigkeit verursachen. Forscher:innen des DZD-Partners Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ) ist es gelungen, DXM chemisch so zu modifizieren, dass es seine positiven Wirkungen voll entfaltet, ohne die Blut-Hirn-Schranke zu passieren.

DXM-Derivate schützen Inselzellen und senken Blutzucker

Das Forschungsteam konnte zeigen, dass die neuen DXM-Derivate die Pankreasinseln von Mäusen und menschlichen Proband:innen vor dem Zelltod schützen. Die Derivate senken zudem den Blutzuckerspiegel, ohne das Verhalten von Mäusen zu beeinflussen. Die Beobachtung, dass die neuen Wirkstoffe deutlich weniger Nebenwirkungen aufweisen, macht sie zu interessanten Kandidaten für eine künftige Diabetestherapie.

Die Ergebnisse können aber auch für weitere Anwendungen interessant sein: Der Wirkstoff Dextromethorphan ist chemisch mit Morphinum verwandt. Diese Ergebnisse zeigen, wie man DXM und möglicherweise auch andere Morphine chemisch modifizieren kann, dass sie keine Nebenwirkungen auf das Gehirn haben und dennoch das periphere Gewebe erreichen.

US-Patent erteilt

Für diese neuen Wirkstoffe haben die Forschenden bereits ein US-Patent erhalten. Nun sollen die chemisch veränderten Wirkstoffe weiter in Richtung Arzneimittel entwickelt werden.

Original-Publikation: Scholz O. et al.: Peripherally active dextromethorphan derivatives lower blood glucose levels by targeting pancreatic islets. *Cell Chemical Biology* (2021) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.05.011>

HETEROGENE ENTWICKLUNG DER BETAZELLEN ZUM TYP-2-DIABETES

Welche molekularen Veränderungen der Betazellen zu einer mangelhaften Insulinsekretion führen, haben Forscher:innen in einer umfassenden Multi-omics-Analyse untersucht. Dabei zeigte sich ein fortschreitender, aber heterogener Umbau der reifen Betazellen in der Bauchspeicheldrüse.

Eine entscheidende Ursache des Typ-2-Diabetes (T2D) ist die Unfähigkeit der Betazellen, Insulin in ausreichender Menge im Verhältnis zum Bedarf auszuschütten. Das Versagen der Betazellen entwickelt sich meist in einem langwierigen Prozess, der sich über viele Jahre erstreckt. Welche molekularen Veränderungen hier zugrunde liegen, ist bislang noch nicht ausreichend erforscht. Ein internationales Forschungsteam hat eine umfassende Multi-omics-Analyse an Proben von metabolisch charakterisierten lebenden Spendern durchgeführt, denen die Bauchspeicheldrüse entfernt werden musste. Die Proben wurden entlang des glykämischen Spektrums von normalen Blutzuckerwerten über eine Vorstufe des Diabetes (Prädiabetes) bis zum T2D unterteilt. Die Studie haben Forschende des DZD-Partners Paul-Langerhans-Institut von Helmholtz Munich am Universitätsklinikum und der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden geleitet.

Umfassende Multi-omics-Analyse

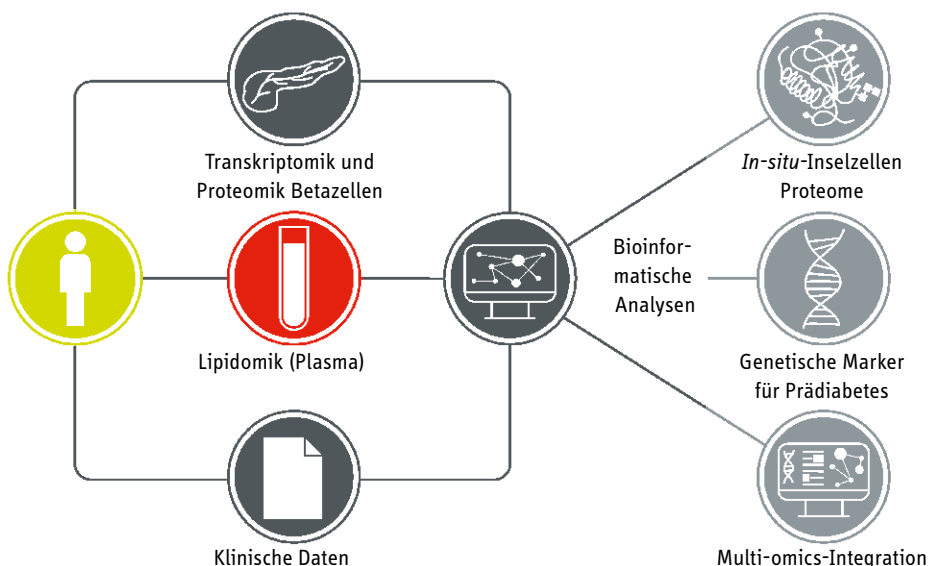
Die Multi-omics-Daten wurden mit modernsten Methoden generiert und integriert. Dies ermöglichte einen noch nie

dagewesenen Querschnittsüberblick über das Fortschreiten der Dysregulation von Inselzellgenen parallel zur kontinuierlichen Erhöhung der HbA1c-Werte.* Die Ergebnisse zeigen einen fortschreitenden, aber disharmonischen Umbau der reifen Betazellen. Das stellt die derzeitige Hypothese einer linearen Entwicklung zu Vorläufer- oder Transdifferenzierungsstadien bei T2D in Frage.

Mit dieser Studie konnte zudem zum ersten Mal eine Reihe von Inselzellgenen identifiziert werden, die bereits bei Proband:innen mit eingeschränkter Glukosetoleranz in ihrer Expression verändert sind, was auf potenzielle prognostische Marker hinweist.

Original-Publikation: Wigger L. et al.: Multi-omics profiling of living human pancreatic islet donors reveals heterogeneous beta cell trajectories towards type 2 diabetes. *Nature Metabolism* (2021) DOI: 10.1038/s42255-021-00420-9

* Der HbA1c-Wert ist ein wichtiger diagnostischer Langzeitparameter bei Diabetes. Anhand der HbA1c-Werte kann der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der vergangenen acht bis zwölf Wochen gemessen werden.



Die integrative Analyse von Lipidomik- und Transkriptomik-Daten ermöglichte es, u. a. Gen-Koexpressionsmodule und Lipidspezies zu identifizieren, die den HbA1c-Wert vorhersagen.

INSULIN BEEINFLUSST DIE INNERE UHR IM FETTGEWEBE

Essen zur falschen Tageszeit stört unseren zirkadianen Rhythmus und steigert das Risiko für Übergewicht sowie Typ-2-Diabetes. Dass Insulin die innere Uhr des Fettgewebes beeinflussen kann, haben Forscher:innen erstmals an humanen Proben nachgewiesen.

Neue Studien zeigen, dass Essenszeiten und Nahrungskomposition den zirkadianen Rhythmus verschiedener Gewebe verändern können. Metabolisch aktive, insulinresistente Gewebe, wie Leber und Fettgewebe, sind davon besonders betroffen. Zudem steigern Essenszeiten, die nicht im Einklang mit der inneren Uhr stehen, das Risiko für Übergewicht und Stoffwechselerkrankungen wie Metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes. Über die zugrunde liegenden Mechanismen ist bislang jedoch wenig bekannt.

Insulin verändert Gen-Expression

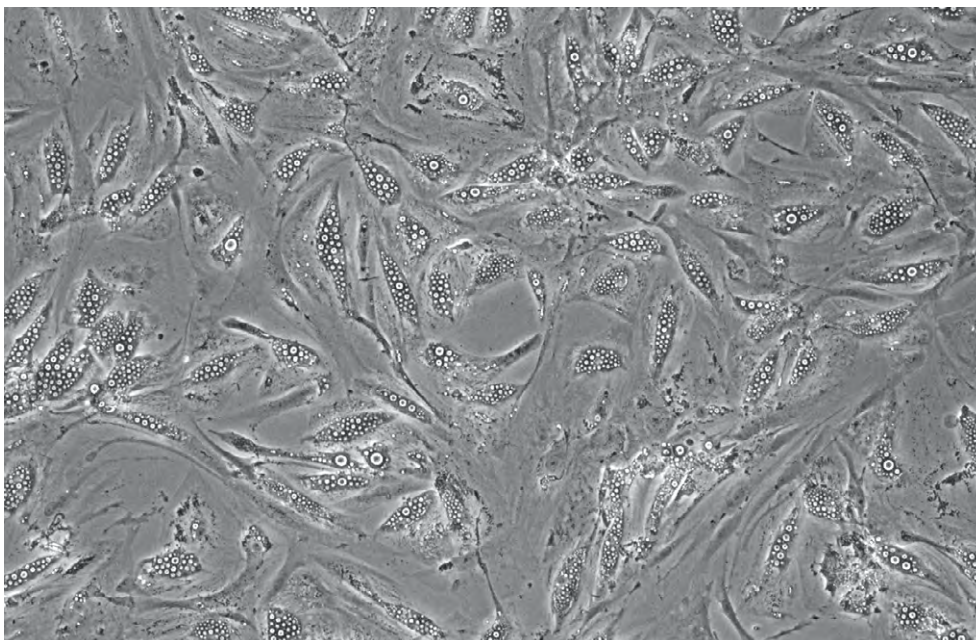
Forschende des DZD-Partners Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) untersuchten, welchen Einfluss der erhöhte Insulinspiegel nach einer Mahlzeit auf den zirkadianen Rhythmus des Fettgewebes hat, und welche molekularen Mechanismen dabei eine Rolle spielen. Dafür analysierten sie Fettgewebeproben von 17 adipösen, nicht-diabetischen Männern, die vor und vier Stunden nach einem hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamp* entnommen worden sind.

Die Wissenschaftler:innen isolierten das genetische Material aus den Fettgewebeproben und bestimmten die Aktivität verschiedener Gene. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die statt Insulin eine Kochsalzlösung erhalten hatte, zeigte sich eine deutlich veränderte Expression der Clock-Gene, was auf eine insulinabhängige Regulation der inneren Uhr schließen lässt.

Die Ergebnisse zeigen erstmals, auf welche Weise ungünstige Essenszeiten den zirkadianen Rhythmus stören und negative Stoffwechselveränderungen hervorrufen können. Das kann auch erklären, warum sich nächtliches Essen besonders ungünstig auf den Stoffwechsel auswirkt.

Original-Publikation: Tuvia N. et al.: Insulin directly regulates the circadian clock in adipose tissue. *Diabetes* (2021) DOI: 10.2337/db20-0910

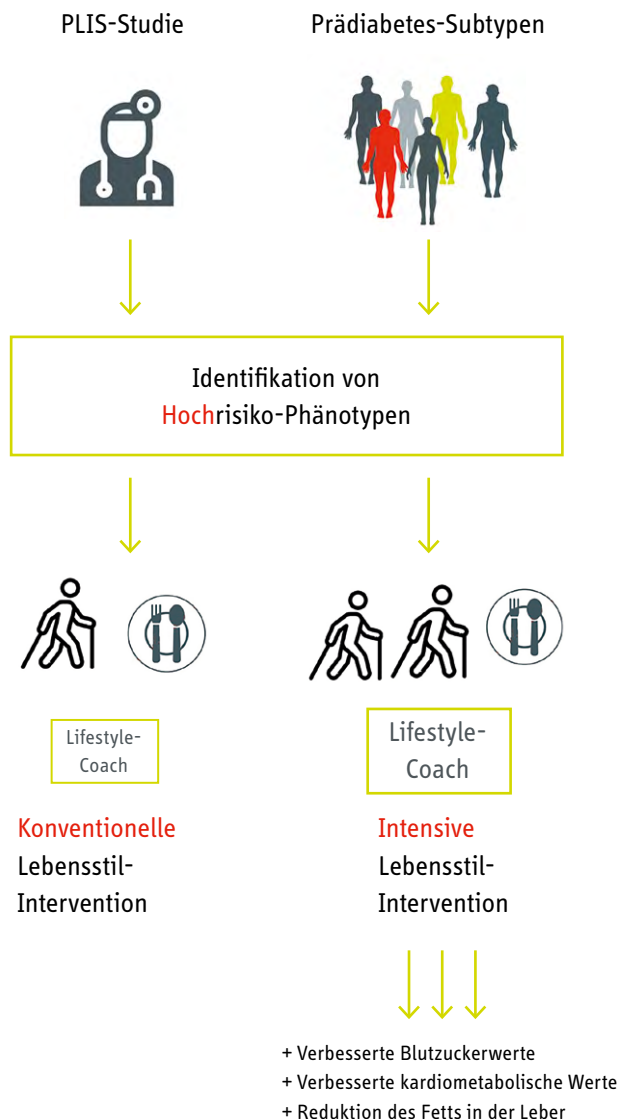
* **Hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp:** Diese Methode gilt als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität. Dabei wird einer Person eine definierte Menge Insulin infundiert und schrittweise Glukose zugeführt, bis ein normaler Nüchternblutzucker erreicht ist.



Mikroskopische Aufnahme von humanen Fettzellen (Adipozyten), in denen sich Lipidtropfen (weiß) ansammeln.

PRÄZISERE DIABETES-PRÄVENTION

Eine intensive Lebensstil-Intervention mit viel Bewegung hilft Menschen mit einer Vorstufe des Diabetes (Prädiabetes), ihre Blutzuckerwerte zu verbessern und so Typ-2-Diabetes hinauszuzögern oder gar zu vermeiden. Insbesondere Personen mit Prädiabetes mit einem besonders hohen Risiko profitierten von der intensiven Lebensstil-Intervention.



Menschen mit Hochrisiko-Prädiabetes profitieren von einer intensiven Lebensstil-Intervention – mehr Bewegung verbessert den Blutzucker und die kardiometabolischen Werte und verringert den Leberfettgehalt.

Mehr Bewegung und gesundes Essen hilft vielen Menschen mit Prädiabetes, ihre Blutzuckerwerte wieder zu normalisieren und eine Erkrankung an Typ-2-Diabetes zu vermeiden. Aber nicht jeder profitiert von einer herkömmlichen Lebensstil-Intervention (LI). Aktuelle Studien zeigen, dass es bereits beim Prädiabetes verschiedene Subtypen mit unterschiedlichen Risikoprofilen gibt. Forschende des DZD haben daher in einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie untersucht, ob Personen mit Prädiabetes und einem hohen Risiko von einer Intensivierung der Intervention profitieren. Der DZD-Partner Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) von Helmholtz Munich an der Universität Tübingen hat die Studie koordiniert, die an acht Studienorten in Deutschland durchgeführt wurde.

Eine auf dem Risikophänotyp basierende Lebensstil-Intervention verbessert die Diabetesprävention

Die LI dauerte 12 Monate, und die Nachbeobachtungszeit betrug weitere zwei Jahre. Dabei zeigte sich, dass Menschen mit einem hohen Risiko – diese Personen produzieren zu wenig Insulin oder leiden an einer Fettleber mit Insulinresistenz – von einer intensivierten Intervention mit Verdoppelung der erforderlichen Bewegung profitierten. Die Blutzucker- und kardiometabolischen Werte verbesserten sich, und der Fettanteil in der Leber sank. Eine konventionelle LI wirkt weniger gut.

Die Studienergebnisse zeigen, dass eine individualisierte, auf dem Risikophänotyp basierende LI für die Diabetesprävention vorteilhaft ist.

Original-Publikation: Fritsche A. et al.: Different effects of lifestyle intervention in high- and low-risk prediabetes. *Diabetes* (2021) DOI: <https://doi.org/10.2337/db21-0526>

DIABETES UND COVID-19

Weltweit arbeiten Forschende daran, mehr über die Verbreitung des Coronavirus SARS-CoV-2 sowie den Verlauf der Erkrankung COVID-19 zu erfahren. Das DZD beteiligt sich an verschiedenen Forschungsinitiativen und Studien. Schwerpunkt ist die Forschung zu Diabetes und COVID-19. Hier einige aktuelle Forschungsergebnisse.



Ältere Menschen und insbesondere Männer haben ein besonders hohes Risiko, schwer an COVID-19 zu erkranken und daran zu sterben. Auch Fettleibigkeit und erhöhte Blutzuckerwerte gelten als potenzielle Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe. Welchen Effekt jedoch mehrere Vorerkrankungen in Kombination auf den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion haben, wurde bislang in Deutschland noch nicht ausreichend untersucht. Um herauszufinden, ob Übergewicht, Diabetes und ein erhöhter Blutdruck die Schwere einer COVID-19-Erkrankung beeinflussen und die damit einhergehende Sterblichkeit erhöhen, haben Forschende u. a. des DZD und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) Daten von insgesamt 3.163 Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion aus dem europäischen Fallregister LEOSS ausgewertet.

Das Ergebnis: Fettleibigkeit, Diabetes und Bluthochdruck erhöhen bei jungen Menschen und Menschen im mittleren Lebensalter das Risiko an COVID-19 zu sterben auf ein Maß, welches sonst nur bei älteren Menschen beobachtet wird. Es ist daher besonders wichtig, die medizinische Überwachung und Therapie von jüngeren COVID-19-Patienten zu intensivieren – insbesondere dann, wenn Übergewicht, Diabetes und ein erhöhter Blutdruck vorliegen. Am besten jedoch erscheint es, diesen Erkrankungen bereits zuvor präventiv vorzubeugen.¹

COVID-19-Infektion erhöht Typ-2-Diabetesrisiko

Aber Diabetes steigert nicht nur das Risiko, schwer an COVID-19 zu erkranken oder zu sterben. Menschen mit einer SARS-CoV-2-Infektion können auch häufiger einen Typ-2-Diabetes entwickeln. Darauf deutet eine Kohortenstudie hin, die ein repräsentatives Panel von 1.171 Arztpraxen in ganz Deutschland umfasste (März 2020 bis Januar 2021). Im Untersuchungszeitraum erkrankten 35.865 Menschen an COVID-19.

Die Auswertungen zeigten, dass Patient:innen mit COVID-19 im Vergleich zu Menschen mit akuten Infektionen der oberen Atemwege (AURI) häufiger einen Typ-2-Diabetes entwickelten. Das relative Risiko, an T2D zu erkranken, war in der COVID-Gruppe um 28 % höher als in der AURI-Gruppe.²

Typ-1-Diabetes: Mehr Fälle bei Kindern in Corona-Pandemie

Eine Auswertung der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) ergab, dass die Inzidenz des Typ-1-Diabetes (T1D) drei Monate nach einer COVID-19-Erkrankungswelle anstieg. Zwischen Januar 2020 und Juni 2021 erkrankten in Deutschland mehr Kinder und Jugendliche neu an T1D als in vergleichbaren früheren Zeiträumen. Die Ursache für den Anstieg ist noch unklar. Die erhöhten Zahlen können auch eine indirekte Folge der Pandemie und nicht direkt durch eine COVID-Infektion ausgelöst worden sein.³

Bei Menschen mit COVID-19 kann das Virus SARS-CoV-2 auch die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse befallen. Ein Team von Forschenden hat Autopsie-Gewebe des Pankreas von COVID-19-Patient:innen analysiert. Dabei stellte es eine virale SARS-CoV-2-Infektion der Betazellen fest. Mithilfe von SARS-CoV-2-Pseudoviren zeigte es, dass isolierte menschliche Inselzellen für eine Infektion permissiv sind.⁴

Original-Publikation: ¹ Stefan N. et al.: Obesity and Impaired Metabolic Health Increase Risk of COVID-19-Related Mortality in Young and Middle-Aged Adults to the Level Observed in Older People: the LEOSS Registry. *Frontiers in Medicine* (2022) DOI: doi.org/10.3389/fmed.2022.875430

² Rathmann W. et al.: Incidence of newly diagnosed diabetes after COVID-19. *Diabetologia* (2022) doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0

³ Kamrath C. et al.: Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care* (2022) DOI: doi.org/10.2337/dc21-0969

⁴ Steenblock C. et al.: Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nature Communications* (2021) DOI: doi.org/10.1038/s41467-021-23886-3

EINFLUSS VON GENETIK UND EPIGENETIK AUF DIE ENTSTEHUNG VON DIABETES

Genetische Prädisposition, d. h. das Vorhandensein bestimmter Genvarianten, sowie ungesunde Ernährung und zu wenig körperliche Aktivität sind wesentliche Faktoren, die das Auftreten von Typ-2-Diabetes, Adipositas und Insulinresistenz beeinflussen. Der Lebensstil wirkt nicht nur direkt auf den Stoffwechsel, sondern kann auch über epigenetische Mechanismen zu langfristigen Änderungen in der Expression stoffwechselrelevanter Gene führen.

Um neue Krankheitsgene und epigenetische Veränderungen zu identifizieren sowie die Pathomechanismen aufzuklären und Angriffspunkte für die Behandlung eines (Prä-)Diabetes zu finden, kombiniert das DZD die Forschung in Säugetiermodellen mit Studien am Menschen. Für die Forschung am Tiermodell steht die Deutsche Diabetes-Mausklinik am DZD zur Verfügung. Zudem arbeiten die Forschenden mit dem International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) zusammen und nutzen den Collective Diabetes Cross (CDC), um neue Kandidatengene für Diabetes zu entdecken.

Durch die enge Zusammenarbeit mit Expert:innen für Epidemiologie im DZD und die Nutzung großer, etablierter Kohorten (EPIC, KORA) sowie die Kooperation mit Kliniker:innen gelingt die Translation zum Menschen. So kann festgestellt werden, welche der im Tiermodell entdeckten Kandidatengene und epigenetischen Veränderungen auch im Menschen an der Entstehung eines Diabetes beteiligt sind.

Eine besondere Stärke ist die Entwicklung prädiktiver Tiermodelle, die die verschiedenen Diabetesstadien und (Prä-)Diabetes-Subtypen widerspiegeln.

Ziel ist die Identifizierung von epigenetischen Markern zur frühzeitigen Erkennung des Diabetes, im Besonderen der (Prä-)Diabetes-Subtypen, um gezielt behandeln zu können.

Das DZD hat gezeigt, dass ungünstige epigenetische Veränderungen, z. B. bei Gewichtszunahme, durch bariatrische Chirurgie korrigiert werden können. Die Teams arbeiten nun daran, Behandlungsmethoden für epigenetisch verursachte Störungen zu entwickeln.



Translationale Forschungserfolge

- Identifizierung von mehr als 40 neuen Krankheitsgenen sowie zahlreicher epigenetischer Veränderungen durch koordinierte Forschung in Tiermodellen und Humanstudien.
- Entdeckung von mehr als 100 epigenetischen Veränderungen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse bereits vor Diabetes-Entstehung (Ansatz für diagnostische Marker für Typ-2-Diabetes).
- Beobachtung, dass der Körpermassenindex (BMI) der Eltern bei der Empfängnis das Gewicht und die Insulinsensitivität der Nachkommen beeinflusst.
- Erster Nachweis der epigenetischen Vererbung eines durch Ernährung bedingten diabetischen Phänotyps über Eizellen und Spermien bei Mäusen.





KOORDINATION

Annette Schürmann

Johannes Beckers

Martin Hrabě de Angelis

TEAM

Hadi Al-Hasani, Alexandra Chadt, Raffaele Gerlini, Harald Grallert, Henriette Kirchner, Fabiana Perocchi, Robert Schneider, Tim Schulz, Matthias Schulze, Michele Solimena, Raffaele Teperino, Henriette Uhlenhaut, Heike Vogel

Forschungshighlights 2021

Störungen des zirkadianen Rhythmus erhöhen das Krankheitsrisiko. Forschende des DZD konnten nun zeigen, dass sogar der väterliche zirkadiane Rhythmus Einfluss auf die Gesundheit der Nachkommen hat. Dieser Effekt wird bei der Empfängnis über Kortison vermittelt, wodurch das fetale Wachstum programmiert wird.

Über einen Screening-Ansatz in Langerhans-Inseln von diabetesanfälligen und -resistenten Mäusen konnte eine bisher nicht im Zusammenhang mit Diabetes bekannte microRNA (miR-205-5p) entdeckt werden. Diese ist in den Inselzellen der diabetesanfälligen Mäuse deutlich stärker vorhanden als in den Zellen der diabetesresistenten Tiere und hemmt u. a. die Expression des prominenten Diabetes-Gens, des TCF7L2.

Körperliches Training verbessert die Insulinempfindlichkeit und kann Typ-2-Diabetes verhindern. Doch nicht alle Patient:innen profitieren davon (Non-Responder). Hierbei spielt das Eiweiß TGF- β 1 (auch ein starker Regulator von microRNAs) eine wichtige Rolle. Neue Untersuchungen zeigen, dass TGF- β 1 auf ein bestimmtes microRNA-Cluster wirkt und so die Verbesserungen der Insulinsensitivität durch Training behindert.

Nicht nur Veränderungen in der Expression von mRNA, sondern auch beim Zusammenfügen der kodierenden Abschnitte der RNA (Spleißen) können zur Entwicklung des Diabetes beitragen. Forschende identifizierten alternati-

ve Spleißereignisse in Inselzellen von diabetesanfälligen Mäusen in Genen, die in Insulinsekretion, Endozytose oder Ubiquitin-vermittelter Proteolyse involviert sind. Spleißvarianten des Diabetes-Gens Abcc8 z. B. könnten die Proteinfunktion beeinträchtigen.

Eine Mutation in der Oxidoreduktase Pdia6 bei Mäusen führt zu verminderten Insulinspiegeln, Hypoinsulinämie und zu erhöhten Blutzuckerwerten. Ursache ist der Verlust der Funktion und Identität der Betazellen der Bauchspeicheldrüse, was auf eine kritische Rolle von Pdia6 speziell für diese Zellen hindeutet.

Erreichtes 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-Subtypen mit erhöhtem Risiko für Komplikationen.
- ++ Datenanalyse von epigenetisch vererbten Markierungen.

Ziele 2022

- Untersuchung des Proteoms und Phospho-Proteoms im Skelettmuskel verschiedener Mausmodelle und gut charakterisierter Patient:innen mit Typ-2-Diabetes.
- Fortführung der Messung und Analysen der microRNAs und DNA-Methylierungen in den Prädiabetes-Clustern 3, 5 und 6 sowie in den Diabetes-Subtypen SIDD und SIRD.
- Analyse der Effekte invasiver und nicht-invasiver Interventionen auf das Transkriptom und Epigenom von Muskel- und Fettgewebe.



Diese Academy trägt maßgeblich zur Verbesserung der Diagnose, Prävention und Behandlung von Diabetes bei. Die Forschenden sind hervorragend und international hoch anerkannt.“

Gutachterkommentar

SCHUTZ UND REGENERATION DER BETAZELLEN

Beim Typ-1-Diabetes sowie im fortgeschrittenen Stadium des Typ-2-Diabetes gehen die Insulin produzierenden Betazellen zugrunde. Das DZD arbeitet an Verfahren, um die Betazellen besser zu schützen, sie wiederherzustellen oder zu ersetzen.

Insulin ist ein wichtiges Hormon für den Stoffwechsel im menschlichen Körper. Es schleust Glukose aus dem Blut in die Zellen. Sind die Insulin produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse zerstört oder liefern sie kein Insulin mehr, müssen sich Betroffene mehrmals am Tag Insulin spritzen. Eine Heilung gibt es bisher nicht. In dieser Academy untersucht das DZD, welche molekularen Mechanismen zum Versagen der Betazellen führen, um so Wege und molekulare Ziele für neue pharmakologische Therapien des Diabetes zu identifizieren. Ziel ist es, die Betazellen besser zu schützen, bzw. sie zu regenerieren oder zu ersetzen. Die Forschenden arbeiten dazu u. a. an verbesserten Protokollen zur Differenzierung von Stammzellen in betazellähnlichen Zellen sowie an neuen Ansätzen zur Betazell- bzw. Inselzell-Transplantation. Zudem forschen sie an pharmakologischen Therapien zum Schutz und zur Wiederherstellung von funktioneller Betazellmasse.

Einzigartige Biobank für pankreatisches Gewebe

In enger Zusammenarbeit mit den chirurgischen Abteilungen der Universitätskliniken in Dresden, Tübingen und Düsseldorf hat diese Academy eine weltweit einzigartige Human Islet Biobank mit ca. 750 Bauchspeicheldrüsen- und Blutproben aufgebaut, um die Identifizierung der Mechanismen und Biomarker im Zusammenhang mit der Pathogenese von Typ-2-Diabetes (T2D) voranzutreiben. U. a. mithilfe von Proben dieser Biobank konnte das DZD zeigen, dass sich bereits in einer frühen Phase der T2D-Pathogenese die Funktion der Insulin produzierenden Betazellen verschlechtert. Zudem verfügt das DZD über ein nahezu vollständiges Portfolio von Tiermodellen (Zebrafisch, Maus, Schwein). Das ermöglicht die schnelle und effektive Durchführung von mechanistischen und präklinischen Studien an Inselzellen.

Diese Academy verfolgt das gesamte Spektrum potenzieller zelltherapeutischer Ansätze für die Diabetesbehandlung, von der Allo- über die Xeno- bis hin zur stammzellbasierten betazellähnlichen Zelltransplantation beim Menschen. Teil dieses einzigartigen großen Portfolios ist auch die

Auto-Inseltransplantation zur Vorbeugung von Diabetes bei Patient:innen, denen die Bauchspeicheldrüse entfernt wurde.

Modifizierter Wirkstoff

Untersuchungen zeigen, dass der Wirkstoff Dextromethorphan Inselzellen der Bauchspeicheldrüse schützt und den Blutzucker senken kann. Forschende des DZD konnten Dextromethorphan so verändern, dass es antidiabetisch und betazellprotektiv wirkt, ohne das zentrale Nervensystem zu beeinflussen. Es wurden bereits zwei US-Patente erteilt.



Translationale Forschungserfolge

- Identifizierung von Inselgenen und Biomarkern, die mit der fortschreitenden Verschlechterung der Blutzuckerwerte (HbA1c-Spiegel) von einem normalen Blutzuckerspiegel hin zu einem T2D korrelieren.
- Stammzell-Therapie: Gewinnung von betazellähnlichen Zellen aus pluripotenten und embryonalen Stammzellen für potenzielle Ersatztherapien.
- Verkapselung von Insel- und Betazellen ermöglicht Transplantation von Betazellen ohne Immunsuppression (Implementierung von Makroverkapselungsprotokollen).
- Entdeckung von Wegen, Mechanismen und therapeutischen Wirkstoffen zum Schutz und zur Regeneration von Betazellen.



KOORDINATION

Michele Solimena

Heiko Lickert

Annette Schürmann

TEAM

Tiago Alves, Mostafa Bakhti, Bengt Belgardt, Stefan Bornstein, Volker Burkart, Anthony Gavalas, Felicia Gerst, Anne Grapin-Botton, Eckhard Lammert, Barbara Ludwig, Nikolay Ninov, Henrik Semb, Stephan Speier, Susanne Ullrich, Thilo Welsch, Eckhard Wolf.



Eine weltweit einzigartige
Ressource für die
Inselzellforschung.“

Gutachterkommentar

Forschungshighlights 2021

DZD-Forschende haben einen bisher unbekanntem Rezeptor entdeckt, der neue Möglichkeiten zur medikamentösen Behandlung von Diabetes schaffen könnte: den Insulin-inhibitorischen Rezeptor „Inceptor“. Blockiert man die Funktionen von Inceptor, wird der Insulinsignalweg der Insulin produzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse sensibilisiert. Das könnte die Betazellen schützen und regenerieren und zu einer Remission des Diabetes führen.

Die Funktionsstörung der Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist eine der Hauptursachen für T2D. Das Versagen der Betazellen resultiert typischerweise aus einem langwierigen Prozess, der sich über viele Jahre erstreckt. Mit einer umfassenden Multi-omics-Analyse von metabolisch charakterisierten pankreatektomierten lebenden Spender:innen, die entlang des glykämischen Spektrums von Normoglykämie bis T2D unterteilt wurden, konnte die heterogene Entwicklung der Betazellen zum T2D gezeigt werden. Die unterschiedliche Regulierung der Genexpression in den Inselzellen wird bereits bei Menschen mit Prädiabetes mit gestörter Glukosetoleranz beobachtet. Die Ergebnisse deuten auf einen fortschreitenden, aber heterogenen Umbau der reifen Betazellen hin.

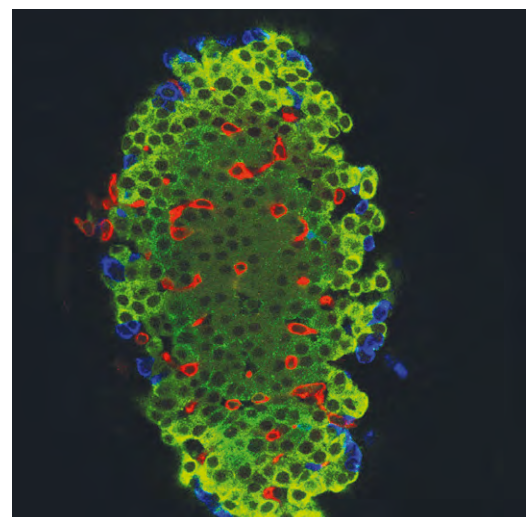
Jede Betazelle speichert Insulin in mehreren tausend Organellen, den insulinsekretorischen Granula (SG), die das Hormon freisetzen, wenn der Blutzuckerspiegel erhöht ist. Die diesem Prozess zugrunde liegenden Stimuli sind noch nicht vollständig geklärt. Viele Untersuchungen fanden zudem an isolierten *Ex-vivo*-Inselzellen in Nagetiermodellen statt. Die bestehende translationale Lücke zum Menschen konnten DZD-Forschende schließen. Sie entwickelten ein *In-vivo*-Modell (ein transgenes Schweinmodell), das die Untersuchung des Umsatzes der sekretorischen Insulingranula in einem lebenden Modell ermöglicht, welches dem Menschen sehr ähnelt.

Erreichtes 2021

- ++ 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.

Ziele 2022

- Fortführung der Kartierung des Transkriptoms und Epigenoms von pankreatischen Inseln bzw. Betazellen hinsichtlich ihrer Glukosetoleranz.
- Weitere Aufklärung der Differenzierungs- und Reifungsmechanismen von Betazellen.



PRÄVENTION UND PATHOGENESE DES TYP-1-DIABETES

Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung. Das Ziel der Typ-1-Diabetes Academy ist es, die der Krankheit zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen und 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) kann während des gesamten Lebens auftreten. Es ist eine chronische Erkrankung und die häufigste Form von Diabetes im Kindes- und Jugendalter. Bei der Autoimmunerkrankung bildet die körpereigene Immunabwehr Autoantikörper und zerstört die Insulin produzierenden Betazellen (Inselzellen). Oftmals wird sie erst erkannt, wenn bereits schwerwiegende Symptome vorliegen. Die Forschung der T1D Academy umfasst den gesunden Zustand, den präsymptomatischen T1D (Nachweis von Autoantikörpern und ohne Symptome) und frühe Stadien der symptomatischen Erkrankung.

Risikomarker und T1D-Subtypen

Forschungsergebnisse der Academy haben zu einem Paradigmenwechsel bei der Früherkennung von T1D geführt. Die Forschenden haben einen Test auf T1D-Risikogene entwickelt und diesen bereits in verschiedene Bevölkerungs-Screenings in Europa eingeführt. Zur umfassenden Risikoabschätzung werden bei genetisch gefährdeten Kindern Untersuchungen auf Autoantikörper durchgeführt (Patent EP3645736). Auswertungen der Fr1da-Studie belegen, dass ein Screening auf Autoantikörper dazu beitragen kann, gefährliche Stoffwechsellagen (diabetische Ketoazidosen) zu vermeiden. Dies ist ein Schritt in Richtung der Entwicklung von personalisierten Therapien zur Vorbeugung und Behandlung von Diabetes bei jungen Menschen.

Um die Entstehung von T1D zu untersuchen und Unterschiede in der Bauchspeicheldrüse zu erkennen, wurde gemeinsam mit dem internationalen Netzwerk für Pankreas-Organspender mit Diabetes (nPOD) eine Plattform für humane Pankreas-Gewebeschnitte etabliert. In einer Proof-of-Concept-Studie konnte gezeigt werden, dass sich menschliche Pankreasgewebeschnitte eignen, um die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen von T1D in einem *In-situ*-Setting zu untersuchen und ein detailliertes Profil der Pankreaspathologie jedes Spenders zu erstellen.

Immunmodifizierende Therapiestrategien

Bei gesunden Menschen verhindern regulatorische T-Zellen (Tregs) überschießende Immunreaktionen. Bei Autoimmunerkrankungen wie T1D sind sie jedoch in ihrer Funktion eingeschränkt. In Studien konnte die Bedeutung früher Veränderungen von T-Zellen und deren Mitwirkung an der Entwicklung der Inselzell-Autoimmunität nachgewiesen werden. Durch die Analyse der zugrunde liegenden Mechanismen der Autoimmunität gelang es, potenzielle Zielmoleküle für zukünftige immunmodifizierende Therapieansätze zu identifizieren. Für die präklinische Prüfung dieser Strategien hat die Academy Mausmodelle entwickelt.

Einfluss von Umwelt-Risikofaktoren

Frühe virale Infektionen und mütterlicher T1D stehen in Verdacht, Trigger für T1D zu sein. 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.



Translationale Forschungserfolge

- Identifizierung von altersbedingten Risiken für Inselzell-Autoimmunität bei Kindern mit einem genetischen Risiko.
- Screening von mehr als 100.000 Kindern in Bayern auf Inselzell-Autoantikörper im Rahmen der Fr1da-Studie.
- Entwicklung einer Plattform für Gewebeschnitte der menschlichen Bauchspeicheldrüse.
- Modellierung der Inselzell-Autoimmunität in humanisierten Mausmodellen der nächsten Generation.



KOORDINATION

Carolin Daniel
Ezio Bonifacio
Anette-Gabriele Ziegler

TEAM

Peter Achenbach, Reinhard Holl, Karsten Kretschmer,
Nikolay Ninov, Teresa Rodriguez-Calvo, Michele Solimena,
Stephan Speier



Weltweit führend bei der Identifizierung von Risikomarkern für präsymptomatischen Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen.“

Gutachterkommentar

Forschungshighlights 2021

Das Risiko, die Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes zu entwickeln, ist in den ersten Lebensjahren am größten und sinkt bereits bis zum 6. Lebensjahr um das 4-Fache ab. Diese Ergebnisse einer Auswertung der internationalen TEDDY-Studie könnten dazu beitragen, die Strategien zur frühen Diagnose und zur Vorbeugung von Typ-1-Diabetes zu verbessern. Darüber hinaus erleichtern sie Familien die Einschätzung des mit dem Alter verbleibenden Krankheitsrisikos.

Entzündungen können die Funktion der Betazellen beeinträchtigen. Untersuchungen weisen auf das Vorhandensein von Boten einer Entzündung (einer Interferon-Signatur) bei T1D hin. DZD-Forschende konnten nun zeigen, dass die Expression von T1D-Interferon-Antwortmarkern u. a. mit der viralen Infektion bei T1D verbunden ist. Diese Studie unterstreicht, wie wichtig es ist, potenziell dauerhafte Infektionen zu beseitigen und Entzündungen bei Menschen mit T1D zu verringern.

In der COVID-19-Pandemie hat die Academy ihre Ressourcen auch über ihr eigentliches Forschungsfeld hinaus eingesetzt. So wurden und werden etablierte Typ-1-Diabetes-Studien für Kinder genutzt, um die Proben auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 zu screenen. 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. Auswertungen der Daten des Diabetesregisters DPV zeigten zudem, dass es während der ersten beiden Monate der COVID-19-Pandemie mehr diabetische Ketoazidosen zum Zeitpunkt der T1D-Diagnose in Deutschland gab als in den beiden Vorjahren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass zwischen Januar 2020 und Juni 2021 mehr Kinder und Jugendliche neu an Diabetes Typ 1 erkrankten als in vergleichbaren früheren Zeiträumen.



Erreichtes 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. Die Fr1da-Studie in Bayern wird nun auch allen Kindern in Sachsen im Alter von 2 bis 10 Jahren angeboten.

Ziele 2022

- Untersuchung von Veränderungen in der Stabilität schützender regulatorischer Immunzellen in verschiedenen Stadien der Inselautoimmunität.
- Untersuchung von miRNAs als Zielmoleküle in Immunzellen für mögliche zukünftige immunmodifizierende Therapieansätze bei Inselautoimmunität.
- Initiierung der SINT1A-Studie und Rekrutierung von Studienteilnehmenden.
- Untersuchung und Charakterisierung von innovativen DHODH-Inhibitoren in präklinischen Modellen als mögliches innovatives Therapiekonzept bei Typ-1-Diabetes.

INSULINWIRKUNG UND -RESISTENZ IM GEHIRN

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.

Weltweit erkranken immer mehr Menschen an Fettleibigkeit (Adipositas) und Typ-2-Diabetes. Studien zeigen, dass das Gehirn eine Schlüsselrolle bei der Entstehung dieser Krankheiten spielt. Es ist das wichtigste Steuerungsorgan für Verhalten, Kognition und Stoffwechsel. Die Academy arbeitet daran, die kausale Interaktion von Gehirn und den Organen zu entschlüsseln, um die spezifischen hirnbezogenen Pathomechanismen des Diabetes zu entdecken und Übergangspunkte veränderter Gehirnprozesse speziell bei (Prä-)Diabetes-Subtypen zu definieren. Die translationale Strategie der Academy basiert auf dem intensiven Zusammenspiel von mechanistischen Studien in Tiermodellen und der schnellen Überprüfung dieser Erkenntnisse in klinischen Studien.

DZD-Partner haben gezeigt, dass Fettleibigkeit bei Mäusen mit Entzündungen in bestimmten Hirnregionen verbunden ist. Beim Menschen hat sich die quantitative Magnetresonanztomografie als Instrument zur Charakterisierung dieser pathologischen Prozesse im Gehirn mit zuverlässigen und reproduzierbaren Messungen etabliert.

Wo sich Fett im Körper anlagert, und wie stark man von einer Lebensstil-Intervention profitiert, hängt u. a. von der Insulinsensitivität des Gehirns ab. Reagiert das Gehirn empfindlich auf das Hormon, nimmt man deutlich ab, reduziert ungesundes Bauchfett und kann auch langfristig das Gewicht besser halten. Reagiert das Gehirn nur wenig oder gar nicht auf Insulin, verliert man nur zu Beginn der Maßnahme etwas Gewicht und nimmt dann wieder zu. Auch das viszerale Fett steigt langfristig weiter an. Das ist das Ergebnis einer Neun-Jahres-Follow-up-Studie.

Bewegung und spezifische Medikamente verbessern Insulinwirkung im Gehirn

Durch bahnbrechende Arbeiten an Tiermodellen konnten DZD-Forscher:innen die zugrunde liegenden Mechanismen identifizieren und neue therapeutische Ziele zur Veränderung der Insulinwirkung im Gehirn identifizieren. Bewegung und Medikamente können die Wirkung des Insulins im Gehirn verbessern. Erste klinische Studien am Menschen deuten darauf hin, dass die Insulinresistenz des Gehirns mit dem SGLT2-Hemmer Empagliflozin behandelt werden kann.



Translationale Forschungserfolge

- Nachweis der Insulinwirkung im Gehirn als einer der Hauptfaktoren für die Stoffwechselkontrolle und das Zusammenspiel von Organen bei Tier und Menschen.
- Etablierung einer Geburtskohorte mit Hirnaktivitäts-Messungen *in utero* und Bestimmung des Einflusses mütterlicher Stoffwechselfaktoren, insbesondere des Schwangerschaftsdiabetes, auf die Entwicklung des fetalen Gehirns.



KOORDINATION

Hubert Preißl
Jens Brüning
Cristina García Cáceres
Martin Heni

TEAM

Andreas Fritsche, Tim Gruber, Andre Kleinridders,
Stephanie Kullmann, Rachel Lippert, Sebastian Meyerhöfer, Soyoung Park, Paul Pfluger, Sophie Stecolorum,
Marc Tittgemeyer, Eckhard Wolf



High-impact-Entdeckungen in der neuronalen Kontrolle des Stoffwechsels.“

Gutachterkommentar

Untersuchungen des DZD deuten darauf hin, dass essenzielle Stoffwechsel- und Verhaltensprozesse auch durch Astrozyten reguliert werden. DZD-Forschende konnten zeigen, dass diese Zellen im Gehirn auf Insulin und Leptin reagieren und darüber aktiv die Aufnahme von Zucker ins Gehirn steuern. Auch diese Zellen können eine Insulinresistenz entwickeln, mit ungünstigen Auswirkungen auf den Metabolismus.

Wirkung des mütterlichen Stoffwechsels auf Gehirnentwicklung im Fötus

Wann sich die Insulinempfindlichkeit im Gehirn von Übergewichtigen verändert, ist noch nicht bekannt. Wichtige Weichenstellungen könnten jedoch schon sehr früh erfolgen. In grundlagenwissenschaftlichen Studien untersucht das DZD, wie genau die mütterliche Ernährung das Verhalten der Nachkommen im späteren Leben beeinflussen kann. DZD-Forschende konnten als Erste nachweisen, dass menschliche Föten von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes *in utero* Veränderungen in der Gehirnantivierung und der Funktion des autonomen Nervensystems aufweisen.

Das DZD untersucht darüber hinaus, wie Verhalten und Stoffwechselprozesse zusammenhängen, und welchen Einfluss die periphere Insulinsensitivität auf die kognitive Entwicklung von älteren Menschen hat. Eine gemeinsame Kohortenstudie mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) zeigt, dass sich bei Personen mit Prädiabetes anhand einer Insulinresistenz der kognitive Verfall – insbesondere des Gedächtnisses – voraussagen lässt.

Forschungshighlights 2021

Bislang gibt es noch keine Therapie, um die Insulinempfindlichkeit im Gehirn wiederherzustellen. DZD-Forschende konnten erstmals zeigen, dass mit dem SGLT2-Hemmer Empagliflozin die Insulinresistenz des Gehirns behandelt werden kann – mit positiven Effekten auf den Stoffwechsel des gesamten Körpers.

Das Hormon Insulin wirkt auch auf Dopamin, den wichtigsten Botenstoff für das Belohnungssystem im Gehirn des Menschen. DZD-Forschende fanden heraus, dass Insulin den Dopaminspiegel in einer spezifischen Region des Gehirns senkt, die u. a. Belohnungsprozesse und kognitive Funktionen reguliert. Dieses Zusammenspiel kann ein wichtiger Treiber für die vom Gehirn abgeleitete Kontrolle über den Glukosestoffwechsel und das Essverhalten sein.

Bei der Entwicklung eines adipositasbedingten Bluthochdrucks spielen auch Astrozyten im Hypothalamus eine Rolle. Das Hormon Leptin sorgt für eine Verdichtung von Blutgefäßen im Hypothalamus adipöser Mäuse, was zu Bluthochdruck beiträgt.

Erreichtes 2021

- ++ Untersuchung der Wirkung von Empagliflozin auf die Insulinsensitivität 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 astrozytenspezifischen Knockout-Mauslinien.
- ++ Sonderausgabe „Gehirn und Diabetes“ in *Frontiers in Endocrinology* (Herausgeber: Preissl/García Cáceres/Lippert).

Ziele 2022

- Start von Untersuchungen am Menschen, um zu klären, inwiefern physikalische Aktivität die zentrale Insulinwirkung beeinflusst.
 - Start von Untersuchung zum Transport von Insulin aus der Peripherie in das zentrale Nervensystem.
 - In einer Kombination von tier- und humanexperimentellen Ansätzen soll untersucht werden, wie Oxytozin auf metabolische Vorgänge und das Essverhalten wirkt. Start der Studien.
-

DIABETES UND NICHT-ALKOHOLISCHE FETTLERERKRANKUNG

Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes erhöhen das Risiko einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und weiterer Komplikationen. Das DZD untersucht den Zusammenhang zwischen NAFLD und Diabetes.

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen. Zudem ist die NAFLD mit einem erhöhten Risiko u. a. für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und extrahepatische Malignome assoziiert. In Deutschland sind mehr als 18 Mio. Menschen betroffen. NAFLD ist eine häufige Begleiterkrankung des Typ-2-Diabetes (T2D). Bis zu 75 % der Personen mit T2D entwickeln eine NAFLD. In Kombination mit T2D erhöht sich das Risiko der Progression zur entzündlichen nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) zum Teil mit fibrotischem Umbau der Leber.

In der Liver Academy untersuchen DZD-Forschende, welche Risikogruppen, wie bestimmte Subtypen des (Prä-)Diabetes, ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung und auch Progression der NAFLD haben. Zudem arbeiten die Forschenden an der Identifizierung von Biomarkern sowie der Entschlüsselung der pathogenetischen Mechanismen der NAFLD und der Entwicklung neuer Behandlungskonzepte. Dazu arbeiten interdisziplinäre Teams in einem translationalen Ansatz an präklinischen/mechanistischen und klinischen Projekten.

Eines der Ziele ist es, leitlinienrelevante Forschungsergebnisse zu Screening, Diagnose und Therapie der NAFLD beizutragen. So sind DZD-Forschende Mitautoren der Praxisempfehlungen „Diabetes und Fettleber“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie der Klinischen Praxisleitlinien zur Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung der European Association for the Study of the Liver – European Association for the Study of Obesity – European Association for the Study of Diabetes (EASL-EASO-EASD).

Des Weiteren ist es den Forschenden gelungen, neue Zielmoleküle für die pharmakologische Behandlung der NAFLD zu identifizieren: Studien des DZD zeigten, dass in der Leber von adipösen Menschen mit NAFLD mehr Rab24 gebildet wird. Gemeinsam mit Novo Nordisk wird nun untersucht,



ob sich Rab24 als Zielmolekül für eine zukünftige pharmakologische NASH-Therapie eignet.

Auch die gezielte Prävention und Behandlung der NAFLD wurden in der Liver Academy weiter vorangetrieben: DZD-Forschende konnten zeigen, dass bestimmte (Prä-)Diabetes-Subtypen ein besonders hohes Risiko für die NAFLD haben. Die publizierten Studienergebnisse wurden in den jüngsten Konsensbericht „Precision medicine in diabetes“ der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) und der EASD aufgenommen. Zudem konnte eine multizentrische klinische DZD-Studie (EmLiFa001) zeigen, dass eine sechsmonatige Einnahme von Empagliflozin das Leberfett von Personen mit T2D wirksam reduzieren kann.

In der Studie COMBAT_T2_NASH wird untersucht, ob die Kombinationstherapie mit Empagliflozin und Semaglutid bzw. die Therapie mit Empagliflozin allein zu einer Rückbildung der nicht-alkoholischen Fettleberentzündung (NASH) führt und gleichzeitig das Voranschreiten einer Leberfibrose verhindert.



KOORDINATION

Michael Roden
Andreas Birkenfeld
Norbert Stefan

TEAM

Triantafyllos Chavakis, Ünal Coskun, Stephan Herzig, Andrea Icks,
Wenke Jonas, Stefan Kabisch, Sabine Kahl, Stefan Kopf, Natalie
Krahmer, Nikolaos Perakakis, Andreas Peter, Andreas Pfeiffer,
Annette Schürmann, Anja Zeigerer



Translationale Forschungserfolge

- NAFLD-Biomarker identifiziert: Eine Mutation des Gens PNPLA3 ist mit dem Diabetes-Subtyp SIRD verbunden, der mit einem erhöhtem Risiko für NAFLD assoziiert ist. Entschlüsselung von pathogenetischen Mechanismen der NAFLD.
- Gezielte Therapie: Empagliflozin kann den Leberfettgehalt bei Personen mit Typ-2-Diabetes und guter Stoffwechsellkontrolle reduzieren.

Forschungshighlights 2021

Entschlüsselung von pathogenetischen Mechanismen der NAFLD: In einer großen internationalen Kollaborationsstudie konnten Forschende des DZD und ihre internationalen Kolleg:innen aus Europa und den USA zeigen, dass höhere Werte des im Blut zirkulierenden Proteins Follistatin T2D bis zu 19 Jahre vor dem Ausbruch der Krankheit vorhersagen können, unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren, wie Alter, Body-Mass-Index, Nüchternblutzuckerwerten, Ernährung oder körperlicher Aktivität. Follistatin wird vor allem in der insulinresistenten Leber produziert. Als Mechanismen, welche diesen Zusammenhang erklären, fanden die Forschenden, dass Follistatin den Fettabbau aus dem Fettgewebe fördert. Das wiederum könnte dazu beitragen, dass eine höhere Ansammlung von Lipiden in der Leber auftritt, was den pathologischen Progress verstärkt. Daraus erhöht sich das Risiko für eine NAFLD und T2D.

Gezielte Therapie: Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse der EMPA-REG-Outcome-Kohorte wurden Daten von 7.020 Personen mit T2D und kardiovaskulärer Erkrankung ausgewertet, welche über einen Zeitraum von im Mittel drei Jahren entweder Empagliflozin oder Placebo erhielten. Für die Analysen wurden jeweils zwei Steatose- und Fibrose-Indizes herangezogen (Dallas Steatosis Index, Hepatic Steatosis Index, NAFLD Fibrosis Score, Fibrosis-4 Score). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Empagliflozin – im Vergleich zum Placebo – das Steatose-, nicht jedoch das Fibrosierisiko über einen Beobachtungszeitraum von drei

Jahren senken kann. Zudem war ein hohes Fibrosierisiko bei Studienbeginn mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Es zeigte sich weiterhin, dass Empagliflozin sowohl in den Subtypen mit hohem als auch mit niedrigem Steatose- bzw. Fibrosierisiko einen positiven Effekt auf die kardiovaskulären Endpunkte erzielte. Diese Forschungsarbeit wurde in Kooperation mit Boehringer Ingelheim durchgeführt.



Anerkannt als internationales Exzellenzzentrum auf diesem Gebiet. Nutzt die hervorragenden DZD-Infrastrukturen, um bedeutende Fortschritte zu erzielen.“

Gutachterkommentar

Erreichtes 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.

Ziele 2022

- Untersuchung des Einflusses des NAFLD-Stadiums auf die mitochondriale Kapazität des viszeralen und subkutanen Fettgewebes sowie die metabolische Kontrolle bei Personen mit hochgradiger Adipositas.
- Untersuchung epigenetischer Veränderungen der Leber in diabetesanfälligen und -resistenten Mausmodellen.
- Fortführung der Studie COMBAT_T2_NASH.

PRÄVENTION DES TYP-2-DIABETES

Bereits bei Vorstufen des Typ-2-Diabetes (T2D) lassen sich verschiedene Untergruppen, sogenannte Subtypen, identifizieren. Präzise Präventionsmaßnahmen für diese Subtypen bilden einen Schwerpunkt der Academy.

Trotz vieler Präventionsangebote steigt die Zahl der Diabetespatienten (8,5 Millionen) in Deutschland weiter an und könnte bis 2040 bis zu 12,3 Millionen betragen. Es wird eine gezieltere und effektivere Prävention benötigt. Ziel der Academy ist es, Menschen mit hohem Diabetesrisiko zu erkennen, ihr Risiko zu vermindern und möglichst den Glukosestoffwechsel wieder zu normalisieren. Dies wurde bereits in der deutschen Prädiabetes-Lebensstil-Interventionsstudie (PLIS) untersucht und teilweise erreicht. Das DZD arbeitet an präzisen Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Diabetes und dessen Komplikationen, testet sie in klinischen Studien und forscht an der Umsetzung der Prävention im öffentlichen Gesundheitswesen.

Präzisere Vorhersage und Prävention

Bereits bei der Vorstufe des T2D gibt es Subtypen, die sich in dem Risiko für T2D und für die Entwicklung von Folgeerkrankungen deutlich unterscheiden. Zwei der Subtypen zeichnen sich durch ein besonders hohes Risiko für Diabetes und drei Subtypen für Folgeerkrankungen aus. Das bietet die Grundlage für die Entwicklung subtypenspezifischer Interventionsstrategien. Daran arbeitet das DZD.

Eine intensivere Lebensstil-Intervention mit gesteigerter körperlicher Bewegung und einer diätetischen Gewichtsreduktion hilft Menschen mit Prädiabetes im Vergleich zur bisher üblichen Beratung langfristig deutlich besser, ihre Blutzuckerwerte zu normalisieren oder zumindest zu verbessern und so T2D hinauszuzögern oder gar zu vermeiden. Insbesondere die Menschen mit besonders hohem Risiko profitierten von der intensiven Lebensstil-Intervention. Das zeigt die Auswertung der PLIS-Studie. In einem weiteren Schritt werden nun die neuen Subtypen in PLIS ausgewertet.

Transfer ins öffentliche Gesundheitssystem

Das DZD arbeitet an Umsetzungsstrategien, um Präventionsansätze ins Gesundheitswesen zu übertragen. In einer cluster-randomisierten Studie wurde der DIFE – Deutscher Diabetes-Risiko-Test® (DRT) zusätzlich zum routinemäßigen Check-up in primärärztlichen Praxen eingesetzt. Mit dem DRT können Erwachsene ihr individuelles Risiko ermitteln, innerhalb der kommenden fünf Jahre an einem

T2D zu erkranken. Der DRT ist bereits in den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft implementiert sowie in der Nationalen Diabeteskommunikation der BZgA, dem Nationalen Diabetes-Surveillance-System des RKI sowie in Anwendervereinbarungen, die mit zahlreichen Krankenkassen, Arztpraxen, Apotheken und öffentlichen Einrichtungen unterzeichnet wurden. In den Test wurden weitere Risikofaktoren aufgenommen, um auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erfassen.

Breite Öffentlichkeit informieren

In der Online-Studie DIRIKO wurde untersucht, wie sich verschiedene Formen der Kommunikation zum DRT auf die Risikowahrnehmung und die Bereitschaft zur Verhaltensänderung auswirken. Um die Bevölkerung besser über Diabetes informieren zu können, wurde ein Fragebogen entwickelt, der den Informationsbedarf in Bezug auf Diabetes ermittelt. Das nationale Diabetes-Informationportal diabinfo.de bietet multimediale und in verschiedenen Sprachen aufbereitete Informationen rund um Diabetes und Prävention. Auf Gesundheitstagen geben Forschende Interessenten direkt Infos und Tipps zur Diabetesvermeidung.

Präventionsmaßnahmen sind kosteneffektiv

In verschiedenen Untersuchungen konnte die Kosteneffektivität von Diabetesprävention gezeigt werden. Die Identifikation von Subtypen innerhalb einer Gruppe von Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko und eine intensive Lebensstil-Intervention in der PLIS-Studie sind kosteneffektiv. Eine Prämodellierung zeigte, dass eine Inzentivierung von Bewegungsintervention kosteneffektiv ist. Auch die Umsetzung eines Diabetespräventionsprogramms wäre hoch kosteneffektiv, bei Menschen unter 55 Jahren sogar kostensparend (modellbasierte Studie).

Menschen aktiv in die Forschung einbeziehen

Damit die Bedürfnisse der Bürger:innen und Patient:innen bei der Information über Diabetes sowie bei der Diabetesforschung besser berücksichtigt werden können, bezieht das DZD sie verstärkt ein und hat einen Bürger:innen- und Patient:innenbeirat gegründet (siehe Seite 50).



KOORDINATION

Andreas Birkenfeld (ab 2022)

Sofiya Gancheva, Andreas

Fritsche (bis Ende 2021)

Andrea Icks, Matthias Schulze

TEAM

Matthias Blüher, Andreas Fritsche, Stefan Kabisch, Michael Laxy, Wolfgang Rathmann, Sabrina Schlesinger, Peter Schwarz, Norbert Stefan, Michael Stumvoll, Julia Szendrödi, Barbara Thorand, Siegfried Ussar, Robert Wagner, Cora Weigert



Am Universitätsklinikum Tübingen wurde das „Südwestdeutsche Diabeteszentrum“ von DZD-Mitgliedern gegründet, um Patient:innen mit Diabetes in allen Abteilungen des Klinikums optimal zu versorgen und die Zusammenarbeit der Abteilungen bei den Betroffenen zu stärken. In Düsseldorf wurde das Regionale Innovationsnetzwerk (RIN Diabetes e. V.) zur Verbesserung der Diabetesprävention und -versorgung aufgebaut.

Forschungshighlights 2021

PLIS-Studie: Eine intensivere Lebensstil-Intervention mit gesteigerter körperlicher Bewegung und einer diätetischen Gewichtsreduktion hilft Menschen mit Prädiabetes im Vergleich zur bisher üblichen Beratung langfristig deutlich besser, ihre Blutzuckerwerte zu normalisieren oder zumindest zu verbessern und so T2D hinauszuzögern oder gar zu vermeiden. Die Identifikation von Subtypen innerhalb der Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko und eine intensive Lebensstil-Intervention ist kosteneffektiv.

Sport trainiert nicht nur die Muskeln, sondern kann auch die Entstehung einer Fettleber verhindern. Eine DZD-Studie zeigte, welche Anpassungen in der Leber auf molekularer Ebene stattfinden.



Patient:innenrelevante Veränderungen in den Präventions-/Interventionsstrategien wurden erreicht.“

Gutachterkommentar



Translationale Forschungserfolge

- Identifikation von Subtypen bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko und Beschreibung der Patient:innen mit besonders hohem Risiko für Folgeerkrankungen.
- Entwicklung des DIfE – Deutscher Diabetes-Risiko-Test® (DRT) sowie Weiterentwicklung des DRT für eine Vorhersage des Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisikos.

Erreichtes 2021

- ++ Start der IFIS-Studie (Intermittierendes Fasten zur Verbesserung der Insulinsekretion).
- + Analyse von Patient:innenbedürfnissen.
- ++ Vorbereitung der Interventionsstudie LIFETIME (SGLT2-Hemmung zusätzlich zur Lebensstil-Intervention bei Menschen mit Hochrisiko-Clustern für Diabetes und Folgeerkrankungen).
- ++ Untersuchung der Rolle von Diabetes und Diabetesprävention für den Verlauf von COVID-19.

Ziele 2022

- Fortführung der IFIS-Studie (Intermittierendes Fasten zur Verbesserung der Insulinsekretion).
- Weitere Vorbereitung und Einholen des Ethikvotums zur LIFETIME-Studie.
- Weitere Auswertung der PLIS-Studie (Hochrisiko-Cluster).
- Publikation zur Rolle von Vorerkrankungen wie Diabetes, Adipositas und Bluthochdruck für die Sterblichkeit bei COVID-19.
- Weiterentwicklung des DRT.
- Beiratssitzung des DZD Bürger:innen- und Patient:innenbeirats in Präsenz.

FOLGEERKRANKUNGEN DES DIABETES

Augen-, Nieren-, Gefäß- und Lungenerkrankungen sowie Schlaganfall, Herzinfarkt und auch Krebs: Diabetes kann zu verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen führen. Das DZD erforscht neue Wege zur Prävention, zur verbesserten Therapie oder sogar zur Heilung von Folgeerkrankungen des Typ-1- und Typ-2-Diabetes.

Die Entdeckung von (Prä-)Diabetes-Subtypen, die sich auch im Risiko für Folgeerkrankungen unterscheiden, schafft eine wichtige Grundlage für eine präzisere Prävention und Therapie von Folgeerkrankungen des Diabetes. Das DZD arbeitet daran, die den Diabetes-Subtypen zugrunde liegenden metabolischen Prozesse zu entschlüsseln. Mit der translationalen Entwicklung neuer Behandlungsmethoden soll die Lebensqualität von Menschen mit Diabetes verbessert werden.

Identifikation neuer Risikofaktoren

DZD-Forscher:innen untersuchen regelmäßig Proband:innen 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 Teilnehmenden zu aktualisieren und biologische Proben zu sammeln. So konnten Risikofaktoren für die frühe Entwicklung diabetesbedingter Komplikationen wie Neuropathie, Nephropathie, kardiovaskuläre Komorbiditäten und einer beeinträchtigten Lungenfunktion gefunden werden.



Pharmakologische Therapien

Um Diabetes zukünftig besser behandeln zu können und Komplikationen effektiver vorzubeugen, arbeitet das DZD an neuen Wirkstoffen. Die Forschenden kombinieren u. a. verschiedene Hormone in einem einzigen hochwirksamen Wirkstoff. Die Hormone, die zu zweit bzw. zu dritt kombiniert werden, sind GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1), GIP (Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide) und Glucagon. Diese Dual-/Poly-Agonisten verbessern nicht nur die Blutzuckerwerte, sondern reduzieren auch das Gewicht und das Körperfett deutlich stärker als bislang verfügbare Therapien. 2022 wurden in den USA die ersten GLP-1/ GIP-Agonisten zur Behandlung von Typ-2-Diabetes (T2D) zugelassen. Weitere Dual- und Poly-Agonisten befinden sich in klinischen Studien der Phase 2 und 3.

Das DZD hat eine neue endokrine Achse zwischen Leber und weißem Fettgewebe identifiziert, die an der Kontrolle der Glukosehomöostase beteiligt ist: das Peptid FNDC4. Die Wirksamkeit einer Peptidtherapie auf der Grundlage dieses neu entdeckten Peptids wird in Zusammenarbeit mit einem Pharmaunternehmen untersucht.

Validierung von Fastentherapien

Das DZD untersucht den therapeutischen Einfluss von Fastentherapien auf diabetesbedingte Funktionsstörungen und Langzeitkomplikationen. Eine randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie bei Patient:innen mit T2D und erhöhten Werten des Proteins Albumin im Harn zeigte, dass Intervallfasten die Albumin-Werte und die Stoffwechseleinstellung von Diabetespatient:innen verbessert.

RNA-basierte Therapien

RNA-basierte Therapien (duale miRNA-Inhibition) sind ein weiterer Ansatz, um Stoffwechselstörungen zu behandeln. DZD-Forschende konnten bereits die Wirksamkeit eines Inhibitors bei Stoffwechselstörungen nachweisen. Das eröffnet neue Möglichkeiten, künftig auch Menschen mit Diabetes zu behandeln, die nicht auf das Medikament Metformin ansprechen. Zudem kann die duale miRNA-In-



KOORDINATION

Stephan Herzig

Annette Peters

Dan Ziegler

TEAM

Ferruh Artunc, Alexander Bartelt, Mauricio Berriel Diaz, Gidon Bönhof, Anastasia Georgiadi, Martina Guthoff, Martin Heni, Christian Herder, Susanna Hofmann, Andrea Icks, Nathalie Kraemer, Haifa Maalmi, Timo Müller, Maria Rohm, Sabrina Schlesinger, Matthias Schulze, Annette Schürmann, Alexander Strom, Alba Sulaj, Julia Szendrödi, Barbara Thorand, Rui Wang-Sattler



Translationale Forschungserfolge

- Entwicklung von Dual-Agonisten (Patent LU102453). 2022 wurden die ersten Dual-Agonisten von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von T2D zugelassen.
- Beitrag zur Entwicklung nationaler und internationaler klinischer Leitlinien für diabetische Neuropathie.
- Definition der Auswirkungen der klinischen Diabetes-Subtypen auf das Risiko verschiedener Komorbiditäten.
- Identifizierung der Lungenfibrose als neue Langzeit-Diabetes-Komplikation.

hibition dazu beitragen, kardiovaskuläre Spätkomplikationen des Diabetes zu verhindern. (Patente US10041070 B2, WO/2020/053186 A1, US 9879258 B2). Den Forschenden ist es gelungen, neue therapeutische Ziele wie Biomarker für Entzündungen zu identifizieren. Die Wirkung von Benfotiamin (Vorstufe des Vitamins B1) auf diese Biomarker und klinische, funktionelle und morphologische Endpunkte der Neuropathie werden in der BOND-Studie untersucht.

Forschungshighlight 2021

Die Mechanismen, die zur Verschlechterung einer Fettleber hin zur fortgeschrittenen nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) mit Fibrose führen, sind noch nicht vollständig bekannt. Mithilfe von Genomanalysen untersuchten DZD-Forschende Mechanismen, welche die Entwicklung und Funktion der Hepatozyten (Leberzellen) steuern. Dabei zeigte sich, dass Hepatozyten während der Weiterentwicklung zu NASH einen teilweisen Identitätsverlust erleiden – sie werden umprogrammiert. Diese neuen Erkenntnisse helfen, die Suche nach Therapiemöglichkeiten zu beschleunigen.

Das im Verdauungstrakt gebildete Hormon GIP stimuliert nach der Nahrungsaufnahme die Ausschüttung von Insulin und senkt so den Blutzuckerspiegel. Das Hormon hat aber auch einen Effekt auf die Appetitregulation. Über welche Mechanismen und Organe GIP auf das Körpergewicht wirkt,

konnten DZD-Forschende 2021 entschlüsseln. Sie zeigten, dass GIP das Körpergewicht durch eine über das Gehirn vermittelte Hemmung der Nahrungsaufnahme senkt. Die Gabe von GIP erhöht die Aktivität in Bereichen des Hypothalamus, die mit der Kontrolle des Appetits verbunden ist. Fehlt der GIP-Rezeptor, senkt GIP nicht die Nahrungsaufnahme. Die neuen Erkenntnisse sind auch für die Entwicklung einer medikamentösen Behandlung von Adipositas und Typ-2-Diabetes von Bedeutung.



Das Spektrum ist sehr breit und deckt sowohl traditionelle mikro-/makrovaskuläre als auch nicht-traditionelle Komplikationen ab.“

Gutachterkommentar

Erreichtes 2021

- ++ Beendigung der fastennachahmenden ketogenen Diät-Studie (eine 6-monatige Fastenperiode und danach eine 3-monatige Periode des „normalen gesunden Lebensstils“ und Start der Analyse). Studie abgeschlossen und publiziert.
- ++ Identifikation von Biomarkern für Polyneuropathie (DSPN). Die Studie wurde publiziert.
- ++ Untersuchung zur Wirkung des Hormons GIP bei der Regulierung des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme. Studie abgeschlossen und publiziert.
- ++ Präklinische Validierung neuer RNA-Therapeutika. Wirkstoffverbesserung erzielt, Validierung mit verbessertem Wirkstoff läuft.

Ziele 2022

- Abschluss der Validierung der verbesserten miRNA-Therapeutika.
- Erweiterung der Biomarkeranalysen für DSPN auf neuronale Biomarker.
- Identifikation von Biomarkern und Risikofaktoren für Diabeteskomplikationen basierend auf KORA.
- Abschluss der Rekrutierung der BOND-Studie.

DZD KLINISCHE FORSCHUNGS- PLATTFORM

Die großen klinischen Studien des DZD schaffen eine einzigartige Grundlage für die Entwicklung präziser Behandlungs- und Präventionsstrategien für Diabetes. Nur die deutschlandweite Zusammenarbeit im DZD-Forschungsverbund und dessen zentrale klinische Forschungsplattform ermöglichen ausreichend große Studien mit bis zu mehreren tausend Teilnehmer:innen. Aktuell zählt das DZD mehr als 5.250 Proband:innen in seinen Studien mit bis zu zehn Standorten.

Das DZD führt national sowohl monozentrische als auch multizentrische Studien durch, die von der Interventionsstudie bis zur klassischen Medikamentenstudie reichen. Ein erfolgreiches Konzept klinischer Forschung geht über die inhaltliche Fragestellung der Studie hinaus. Die DZD Klinische Forschungsplattform umfasst einen zentral koordinierten Service zur Planung und Durchführung von multizentrischen klinischen Studien und zur Erfassung bzw. Sammlung von Daten und Bioproben sowie deren Nutzung.

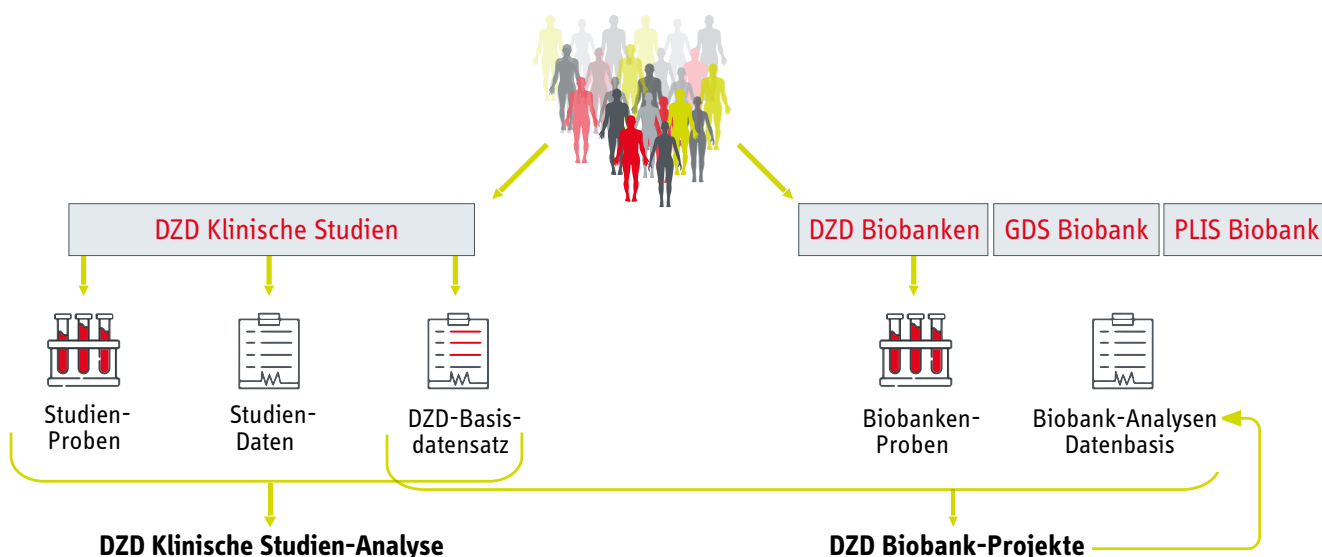
Die DZD Klinische Forschungsplattform unterstützt mit harmonisierten und transparenten Prozessen eine reibungslose und qualitativ hochwertige Durchführung der Studien und die effiziente Nutzung geschaffener Ressourcen. Das Angebot erstreckt sich auf die Bereiche Projektmanagement, Qualitätssicherung und -management, Datenmanagement und Biobanking.

Projektmanagement der klinischen Studien

Die Einheit Projektmanagement für klinische Studien unterstützt die Studienleiter:innen bei der Planung und Vorbereitung, der Initiierung, Koordination und Durchführung bis hin zum Abschlussbericht. Die Überwachung des Fortschritts der Studie und das Berichtswesen sind weitere Aufgaben. Diese standardisierte Einheit trägt zur kontinuierlichen Verbesserung der Compliance und Datenqualität in den klinischen Studien bei.

Qualitätssicherung

Die DZD Klinische Studienplattform übernimmt Aufgaben des klinischen Monitorings zur Überwachung der korrekten Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung gemäß dem Studienprotokoll. So wird auch die Einhaltung der Protokolle einer guten klinischen Praxis (ICH-GCP) und gesetzlicher Bestimmungen und der Schutz der Rechte und des Wohles der Studienteilnehmer:innen sichergestellt. Das klinische Monitoring erfolgte 2021 durchwegs mittels Fernzugriff auf die erhobenen Daten.



DZD Klinische Studien

Die klinischen Studien des DZD decken sämtliche Diabetesformen, wie Typ-1, Typ-2 sowie den Schwangerschaftsdiabetes, ab. Untersucht werden das Risiko, die Entstehung und das Fortschreiten eines Diabetes und der Folgeerkrankungen. Das DZD hat basierend auf Ergebnissen aus den großen DZD-Multicenterstudien verschiedene Subtypen für Diabetes und seine Vorstufen definiert – ein wichtiger Schritt zu einer bahnbrechenden Präzisionsmedizin für Diabetes und dessen Folgeerkrankungen.

In 2021 rekrutierten die klinischen Studienzentren des DZD 134 Proband:innen. Die neuen DZD-Multicenterstudien IFIS und COMBAT_T2_NASH wurden bis zum Jahresende an einem Drittel der vorgesehenen Zentren gestartet. Dies ist ein beachtlicher Erfolg angesichts der durch die COVID-19-Pandemie bedingten massiven Einschränkungen im Betrieb der klinischen Studien.

STUDIENÄRZTE

Matthias Blüher, Stefan Bornstein, Andreas Fritsche, Hans Hauner, Martin Heni, Stefan Kabisch, Sabine Kahl, Zoltan Kender, Stefan Kopf, Sebastian Meyhöfer, Svenja Meyhöfer, Andreas Pfeiffer, Peter Schwarz, Jochen Seißler, Joachim Spranger, Norbert Stefan, Julia Szendrödi, Robert Wagner, Anette-Gabriele Ziegler

Erreichtes 2021

- ++ Start zweier neuer Multicenterstudien: IFIS und COMBAT_T2_NASH.
- ++ Implementierung des DZD-Basisdatensatzes in die IFIS-Studie.
- ++ Durchführung der ersten 15-Jahres-Langzeit-Follow-ups in der GDS-Studie.
- ++ Vorbereitung einer neuen Studie im Bereich Prädiabetes-Subtypen: LIFETIME (SGLT2 inhibition in addition to life style intervention and risk for complications in patients with sub-clusters of prediabetes).

Ziele 2022

- Ausrollen der Studien IFIS und COMBAT_T2_NASH auf alle geplanten Studienzentren.
- Abschluss der Rekrutierung für die DAG-Studie.
- Die LIFETIME-Studie erhält ein positives Ethikvotum.

Prädiabetes

Nachbeobachtungsstudie PLIS – Prädiabetes-Lebensstil-Interventionsstudie: In der abgeschlossenen Prädiabetes-Lebensstil-Interventionsstudie (PLIS) untersuchte das DZD die Wirksamkeit unterschiedlicher Lebensstiländerungen zur Verhinderung oder Verzögerung einer Diabeteserkrankung. Insgesamt nahmen 1.145 Proband:innen teil. In der Nachbeobachtungsstudie wird deren Gesundheit für weitere neun Jahre observiert. Bis 2021 haben über 400 Proband:innen die 6-Jahres- und 17 die 9-Jahres-Follow-up-Untersuchung wahrgenommen.

IFIS – Studie zum intermittierenden Fasten: Die Studie greift das Konzept der Subtypen auf. Sie untersucht in Hochrisiko-Subtypen des Prädiabetes und des Diabetes den Einfluss von Intervallfasten (4 Wochen) auf die Insulinausschüttung. Nach dem Studienstart in 2021 wurden bis Jahresende 18 der geplanten 200 Proband:innen eingeschlossen.

Diabetes

GDS – Deutsche Diabetes-Studie: Die GDS-Studie beobachtet Patient:innen mit einem neu diagnostizierten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes über einen Zeitraum von 15 Jahren. Das DZD sammelt wertvolle Daten und Proben im Vorfeld der Entstehung von Folgeerkrankungen. Bis Ende 2021 wurden 81% der erforderlichen (2.500) Proband:innen rekrutiert. 758 haben bereits die 5-Jahres-, 229 die 10-Jahres- und 31 die abschließende 15-Jahres-Follow-up-Untersuchung wahrgenommen.

PREG – Deutsche Gestationsdiabetes Studie: In der PREG-Studie wird die Gesundheit des Stoffwechsels von Frauen mit der bzw. ohne die Diagnose Schwangerschaftsdiabetes über insgesamt zehn Jahre nach der Geburt des Kindes beobachtet. Ziel ist es, Methoden für eine Früherkennung sowie Maßnahmen zur Verzögerung oder Verhinderung späterer Diabeteserkrankungen zu entwickeln. Bis Ende 2021 waren 78% der angestrebten 800 Teilnehmer:innen in die Studie eingeschlossen.

DAG-Studie – Wirkung von Dopamin auf den Stoffwechsel in Abhängigkeit von genetischen Unterschieden: Bestimmte Gene haben einen Einfluss auf die Kontrolle unseres Essverhaltens. Ein wichtiges Risikogen beeinflusst das Belohnungssystem im Gehirn. In der DAG-Studie wird untersucht, ob dieses Gen die Wirkung von Dopamin im Gehirn verändert. In den drei beteiligten DZD-Studienzentren wurden 87% der geplanten 150 Proband:innen bis Ende 2021 eingeschlossen.

Folgeerkrankungen

COMBAT_T2_NASH-Studie – Kombinierte Behandlung der Fettleberentzündung und des Typ-2-Diabetes: Die Studie untersucht, ob moderne Medikamente zur Behandlung von Typ-2-Diabetes (Empagliflozin und Semaglutid) zu einer Rückbildung der nicht-alkoholischen Fettleberentzündung (NASH) führen und das Voranschreiten einer Leberfibrose verhindern können. An der Studie mit geplanten 272 Proband:innen sind deutschlandweit 40 Zentren beteiligt. In 2021 wurde die Studie gestartet.

Qualitätsmanagement

In 2021 umfasste der zentrale DZD-Katalog mehr als 50 Arbeitsanweisungen (SOPs, Standard Operating Procedures) der klinischen Studien. Das System wird mit der Software SOP-Guard verwaltet, welche nach dem deutschen Arzneimittelgesetz zertifiziert ist. Ziel ist die studienübergreifende Harmonisierung der SOPs, an der aktuell gearbeitet wird. Weiteres Dokumentenmanagement erfolgt mithilfe von MS Sharepoint, welches eine dezentrale webbasierte Verfügbarkeit der jeweils gültigen Dokumentenversion für alle an den klinischen Studien Mitwirkenden leistet.

Datenmanagement

Ein effizientes Datenmanagement, das geforderte Qualitätsmerkmale zur Datenerhebung, Datenverwaltung und Datennutzung berücksichtigt, ist der Grundstein für jede klinische Studie. In 2021 sind besonders hervorzuheben die Fortschritte bei der Datenerhebung (siehe DZD-Basisdatensatz). Das DZD hat einen eigenen Datenübermittlungsdienst nach DSGVO für den Transfer sensibler medizinischer Daten aufgesetzt, den **DZD Data Share Service – DZD_DSS**. Administriert und betrieben wird das System in der Geschäftsstelle des DZD.

Biobanking

Die DZD Biobank stellt Bioproben und Daten zur Unterstützung der translationalen Diabetes- und Stoffwechselforschung bereit. Teilnehmer:innen der DZD Klinischen Studien sind eingeladen, Bioproben und den DZD-Basisdatensatz an die DZD Biobank zu spenden (siehe Grafik Seite 34).

Mit einer zukünftigen zentralen DZD Biobank baut das DZD eine wertvolle Ressource für die Stoffwechselforschung auf. Hierfür wurde in 2021 mit der positiven Bewertung durch das Ethikkomitee ein wichtiger Meilenstein erreicht. Zudem wurden die Spezifikationen für eine Sample Management Software definiert, die sich in das allgemeine klinische Datenmanagementkonzept des DZDs integrieren lässt.

- Das DZD verfügt bereits über eine große Ressource an Bioproben und Daten aus seinen etablierten Studien PLIS, GDS und PREG. Diese Proben stehen den DZD-Wissenschaftler:innen über einen zentralisierten und transparenten Prozess für Forschungsprojekte zur Verfügung.

Nutzung von Bioproben und Daten (Use&Access)

2021 wurden alle Dokumente für die Nutzung von Bioproben und Daten neu aufgesetzt und finalisiert. Zudem wurde das



Neu in 2021: DZD-Basisdatensatz (DZD Core Data Set)

Ein wichtiger Meilenstein in 2021 war die Etablierung des DZD-Basisdatensatzes. Er umschreibt ein Set von für die Diabetesforschung relevanten klinischen Parametern, die in allen neuen DZD Klinischen Studien zukünftig einheitlich erfasst werden. Der Basisdatensatz besteht aus acht Modulen mit über 120 Parametern sowie weiteren optionalen Modulen. Eine detaillierte Beschreibung jedes einzelnen Parameters trägt zu einer standardisierten Datenerhebung bei. Alle Daten werden einheitlich bezeichnet, definiert und im gleichen Format erfasst. Dies ist Voraussetzung für eine spätere studienübergreifende Datenanalyse.

Der DZD-Basisdatensatz soll als nationaler Standard für klinische Stoffwechselforschung etabliert werden. Er dient bereits als Grundlage für die Erhebung diabetesrelevanter Parameter in der aktuell in Entwicklung befindlichen elektronischen Diabetesakte. Der DZD-Basisdatensatz ist auf der DZD-Homepage und über das MDM-Portal, ein webbasiertes Portal für medizinische Datenmodelle für Forschungsprojekte, verfügbar.

aktuell tätige Use&Access Committee für zwei Jahre berufen: Prof. Dr. Carolin Daniel, Dr. Louise Fritsche, Dr. Sabine Kahl. Dieses unabhängige Komitee stellt sicher, dass die Projektanträge den hohen Forschungsstandards des DZD genügen und die Proben und Daten hinsichtlich ethischer und wissenschaftlicher Kriterien optimal genutzt werden.

Kommunikation und Governance

Clinical Study Board: Im Jahr 2021 fanden fünf webbasierte Treffen mit dem Clinical Study Board statt, um die Protokolle der neuen DZD-Multicenterstudien sowie die Harmonisierung der Standard Operating Procedures (SOPs) zu diskutieren und zu finalisieren. Das DZD Clinical Study Board besteht aus mindestens zwei Vertretern jedes Studienstandortes und wird von Prof. Dr. Michael Roden und Prof. Dr. Andreas Birkenfeld geleitet.

Biobank Board: Alle Aktivitäten zum DZD Biobanking werden in enger Abstimmung mit dem Biobank Board getroffen. Es setzt sich aus sechs Vertretern der fünf DZD-Partnerstandorte zusammen und deckt ein breites Spektrum an Kompetenzen für das Biobanking ab: Dr. Christian Gieger, Dr. Stefan Kabisch, Prof. Dr. Andreas Peter, Dr. David Poitz, Dr. Sandra Trenkamp, Eyke Schöniger. Das Board wird von der Geschäftsstelle aus koordiniert. In 2021 fanden drei Treffen mit dem Board statt.

Newsletter – DZD News: Clinical Studies and Biobanking. Die klinische Forschungsplattform bündelt in ihrem neuen Newsletter „DZD News: Clinical Studies and Biobanking“ Informationen zu den klinischen Studien und im Biobanking. Dieser Informationskanal teilt Informationen transparent mit den DZD-Wissenschaftler:innen in der klinischen Forschung. Der Newsletter wurde Ende 2021 mit einer ersten Ausgabe gestartet und soll regelmäßig drei- bis viermal im Jahr erscheinen.

Erreichtes 2021

- ++ Positives Ethikvotum der Bayerischen Landesärztekammer für die zentrale Biobank.
- ++ Definition des DZD-Basisdatensatzes.
- ++ Inbetriebnahme von DZD_DSS (Data Share Service).
- ++ Spezifikation der Biobank Management Software für die zentrale Biobank.
- ++ Neu: Newsletter zu Biobanking und klinischen Studien innerhalb des DZD.
- ++ Festlegung Use&Access-Prozess aus den DZD-Biobanken.

Ziele 2022

- Beschaffung der Biobank Management Software.
 - Pilotphase Use&Access – Prozess abgeschlossen.
-



MIT VERNETZTEN DATEN SYNERGIEN SCHAFFEN



Das DZD erfasst zahlreiche Daten aus unterschiedlichsten Quellen. Um diese Informationen standortübergreifend besser analysieren und die Daten den Forscher:innen zur Verfügung stellen zu können, hat das DZD ein Daten- und Wissensportal eingerichtet.

Wie und warum entsteht Diabetes? Wie kann die Krankheit rechtzeitig erkannt und Betroffenen geholfen werden? Zur Beantwortung dieser zentralen Fragestellungen der Diabetesforschung braucht es das vernetzte Wissen aus unterschiedlichen Wissenschaftsbereichen und damit den erfolgreichen Austausch von Daten und Informationen. Mehr als 400 Forscher:innen des DZD erheben an verschiedenen Standorten täglich große Datenmengen, die zur verbesserten Prävention, Diagnose und Behandlung von Diabetes mellitus führen sollen. Diese Informationen sind vielschichtig und heterogen. Sie umfassen Daten aus Forschung, Klinik und der Analyse von Biomaterialien ebenso wie Informationen aus der Grundlagenforschung.

Daten nach dem FAIR-Prinzip erfassen

Um weitere Synergien durch die Nutzung bereits erhobener Daten zu schaffen, ist ein starker Austausch der Daten zu Forschungszwecken zwischen den Standorten und Forschungsbereichen unabdingbar. Die Daten sollen nicht nur leicht auffindbar, sondern auch miteinander vereinbar und wiederverwendbar sein. Das Schlüsselwort in der effizienten Datenverarbeitung lautet FAIRifikation, wobei FAIR als Akronym die zentralen Eigenschaften der Datenverarbeitung „Findable“, „Accessible“, „Interoperable“ und „Reusable“ umfasst.

Datenschutz gewährleisten

Um Daten miteinander umfassend und translational in Bezug zu setzen, müssen Krankheitssymptome und Behandlungsergebnisse detailliert dokumentiert und mit den gewonnenen wissenschaftlichen Daten verknüpft werden. Dazu ist es wichtig, die heterogenen Daten aus den unterschiedlichen Quellen zu harmonisieren und damit erst interoperabel zu machen. Hierbei gilt es jedoch, die Privatsphäre der Betroffenen zu schützen. Um das zu gewährleisten, stellt das Datenmanagement Prozesse und Werkzeuge zu sicherer Verknüpfung, Austausch und Auswertung der umfangreich vorhandenen personenbezogenen

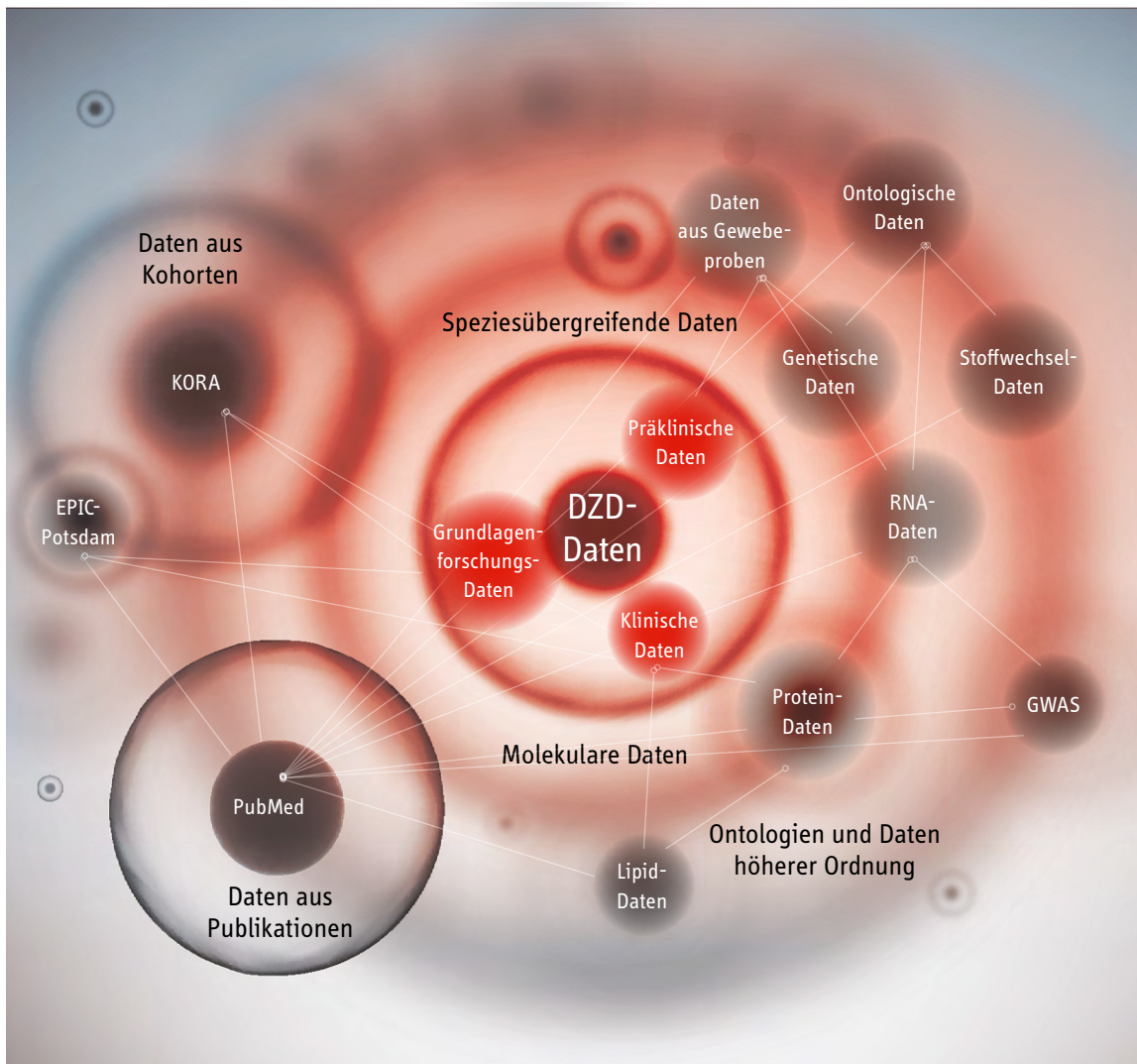
und nicht-personenbezogenen Daten zur Verfügung. Ziel ist es dabei, sie gemäß den Datenschutzrichtlinien allen Wissenschaftler:innen am DZD standortübergreifend und zuverlässig zur Verfügung zu stellen.

Integration externer Quellen

Neben den intern gewonnenen Daten werden zusätzlich wichtige externe Quellen für die Diabetesforschung in den Datenbestand integriert. Dazu zählen neben biomedizinischen Literaturdatenbanken wie PubMed auch Gen- und Proteindatenbanken oder spezieübergreifende Ontologien zu Phänotypen und Stoffwechselprozessen. Um das gewonnene Wissen zu verknüpfen und nutzbar zu machen, arbeitet das Datenmanagement-Team an ausgefeilten Daten- und Wissensportalen. So wird der intern gehostete biomedizinische Wissensgraph DZDconnect laufend erweitert und an spezielle Use Cases wie in den Kooperationen mit dem Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE) oder der German Mouse Clinic (GMC) angepasst. Zusätzlich ergänzt wird die graphbasierte Datenbank durch Anwendungen zur Visualisierung von Datensätzen, um die Datenanalyse für Forschende ohne technisches Hintergrundwissen zu erleichtern.

Übergreifende Zusammenarbeit

Diese Strukturen schaffen die Basis für weitere Synergien: Das Datenmanagement des DZD arbeitet eng mit den anderen Zentren der Deutschen Gesundheitsforschung (DZG) zusammen. Infektionen, Diabetes, Krebs, Demenz, Herz- und Lungenerkrankungen – so unterschiedlich die verschiedenen Volkskrankheiten auch sind, stehen sie doch oft miteinander in Verbindung. Um diese Zusammenhänge erkennen zu können, bedarf es eines sicheren Datenaustauschs zwischen den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sowie einer intelligenten Auswertung der Informationen. Daran und an der Harmonisierung von Prozessen und IT-Systemen zwischen den DZG arbeitet die DZG-Arbeitsgruppe Forschungs-IT.



Erreichtes 2021

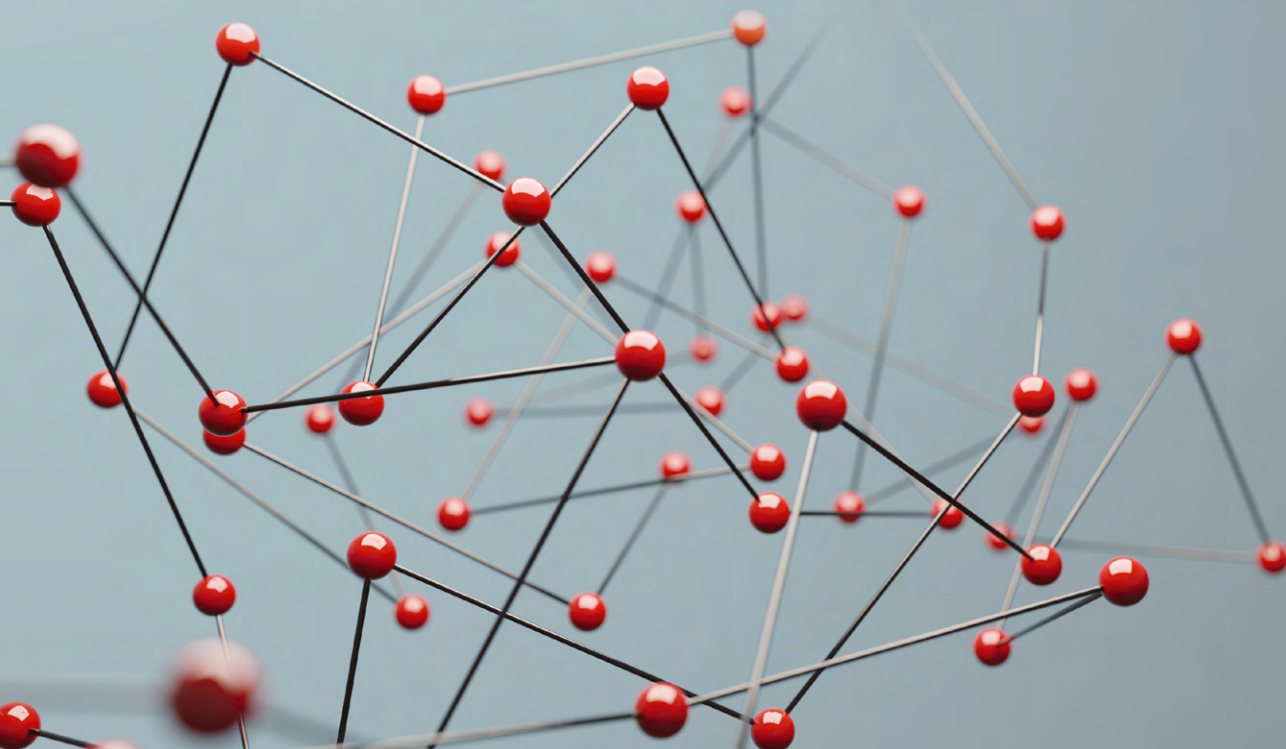
- ++ Vorbereitung der Installation von Brückenköpfen bei DZD-Partnern.
- ++ Überführung von klinischen Daten in ein klinisches Datenbanksystem mit Implementierung von interaktiven Dashboards und automatischer Analyse der Rohdaten.
- ++ Zusammenführung der Daten von präklinischen Modellen und Daten aus der Klinik.
- ++ Aufbau der DZG-übergeordneten Datenmanagement-Arbeitsgruppe.
- ++ Gestaltung eines Schwerpunkts zum Thema Big Data in der Diabetologie in der medizinischen Fachzeitschrift „Der Diabetologe“.

Ziele 2022

- OMOP-Standard zur Harmonisierung von Daten aus klinischen und epidemiologischen Studien.
- Harmonisierung von Daten aus klinischer und Grundlagenforschung.
- Prozess zur Verbesserung der Datenqualität entsprechend den FAIR-Kriterien.
- Neue Endnutzeranwendungen (Analyse von Kandidatengen, speziesübergreifende Funktionsanalyse).
- Erste DZG-übergreifende Software-Anwendung.

ERFOLGREICHE TRANSLATION DURCH VERNETZUNG

Ein intensiver interdisziplinärer Austausch ist ein Grundpfeiler für eine erfolgreiche Translation.



Interne Kommunikation

Die Basis der strategischen internen Kommunikation im DZD stellt der regelmäßige Informationsaustausch der verschiedenen Managementebenen dar. Zur Umsetzung des DZD-Forschungsprogramms und zur Weiterentwicklung der Academies fanden neben den 14-tägigen Videokonferenzen der DZD-Sprecher:innen Strategiemeetings, ein Treffen mit dem Research Coordination Board (RCB) sowie regelmäßige Webkonferenzen der Mitglieder der einzelnen Academies und des Clinical Study Board, des Biobanking Board und des DZD Datenmanagement Board statt.

Während der Corona-Pandemie wurden erfolgreich neue Meeting-Formate und -Strukturen für Forschung, Zusammenarbeit und Kommunikation eingeführt. Die virtuellen „Community Meetings“ – eine Reihe von 90-minütigen Webkonferenzen – hat das DZD eingerichtet, um alle DZD-Wissenschaftler:innen über Neuigkeiten und Aktuelles

aus der Forschung zu informieren. An jedem Community Meeting nahmen im Schnitt mehr als 140 Forschende teil. Die Meetings fanden im März, Juni und Oktober 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. Forschende des DZD sind 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). Die DDG ist mit mehr als 9.200 Mitgliedern eine der großen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Deutschland.

Die Vorstände von DZD und DDG treffen sich regelmäßig, um gemeinsam zur Stärkung der translationalen Diabetesforschung, der universitären Diabetologie und der Ausbildung des diabetologischen Nachwuchses aktiv zu werden sowie die Integration von Forschungsergebnissen in Leitlinien voranzutreiben. DZD-Forscher:innen sind aktiv beteiligt am Schulungsprogramm der DDG-Tagungen, als Kongresspräsidenten (Prof. Dr. Hendrik Lehnert 2021), Mitglieder des Programmkomitees, Chairs und Referenten. 2021 wurde Prof. Dr. Andreas Fritsche Vize-Präsident der DDG.

Das DZD engagiert sich mit sieben Fachbeiratsmitgliedern in der nationalen Aufklärungskampagne der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) – des Weiteren sind das DZD, Helmholtz Munich und das Deutsche Diabetes-Zentrum (DDZ) Träger des von der BZgA initiierten nationalen Diabetesinformationsportals diabinform.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. Das DZD arbeitet mit Expert:innen aus den Konsortien Nationale Forschungsdateninfrastruktur (NFDI), GHGA und NFDI4Health sowie der Medizininformatik-Initiative Deutschland (MII) und dem Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) zusammen.

Internationale Kooperationen

DZD-Forschende haben führende Rollen in den Vorständen der European Association for the Study of Diabetes e. V. (EASD) und European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD) und koordinieren die EASD Health Services Research and Health Economics Study Group. Prof. Dr. Michael Roden und Prof. Dr. Michele Solimena waren 2021 im Board des EASD und EFSD. Prof. Dr. Peter Schwarz ist beim European Diabetes Forum Chair des Strategic Forum on Self-care, Technology & Digitalization. Das DZD kooperiert mit dem französischen Institut für Gesundheit und medizinische Forschung INSERM/AVIESAN, dem spanischen Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades

Das DZD trägt aktiv zur deutschlandweiten Vernetzung in der medizinischen Forschung bei.“

Gutachterkommentar

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 Helmholtz Munich 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 Pankreas-Organspender mit Diabetes.

Kooperationen mit der Industrie

In fortgeschrittenen Phasen von Arzneimittel-Entwicklungsprojekten und/oder bei der Durchführung klinischer Studien ist die Industrie im Gesundheitsbereich 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. 2021 war das DZD am von EIT Health geförderten Projekt „Integrated Personalized Diabetes Management Goes Europe“ (iPDM-GO) beteiligt, das von Roche geleitet wurde.

DZD-Partner sind Mitglieder des INNODIA-Konsortiums, in dem sich europäische akademische Institutionen und große Pharma- und Biotechunternehmen zusammengeschlossen haben, um neue Wege zur Regeneration, Erhaltung und zum Schutz von Insulin produzierenden Betazellen zu identifizieren. Zudem beteiligt sich das DZD an dem Projekt RHAPSODY, das von der Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (www.imi.europa.eu) finanziert wird. Mit Mitteln des Landes NRW und der EU wird am DDZ das neue Kompetenzzentrum für Innovative Diabetes-Therapie (KomIT) errichtet. Ziel ist die effiziente Translation innovativer Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung zur Verbesserung des Diabetesmanagements.

DIABETES VON DER PRÄVENTION BIS ZUR BEHANDLUNG DENKEN

Über Herausforderungen in der Diabetologie, Erfolge der Diabetesforschung sowie Fortschritte in der Digitalisierung sprechen Prof. Dr. Andreas Neu, Präsident der Deutschen Diabetes Gesellschaft DDG, und die DDG-Geschäftsführerin Barbara Bitzer im Interview.

In Deutschland erkranken immer mehr Menschen an Diabetes. Bis 2040 könnten mehr als 12 Mio. Menschen an der Stoffwechselerkrankung leiden. Vor welche Herausforderungen stellt diese Entwicklung die Diabetologie in Deutschland?

Neu: Keine Frage – die Entwicklung ist besorgniserregend. Die Zahl der Neuerkrankungen wächst, gleichzeitig gehen viele Diabetolog:innen in den nächsten Jahren in den Ruhestand, und es fehlt der medizinische Nachwuchs. Der Behandlungs- und Beratungsbedarf ist fachübergreifend groß und wird weiter ansteigen – bereits heute ist jeder fünfte Mensch, der im Krankenhaus aufgenommen wird, von einem Diabetes betroffen, und viele von ihnen wissen oftmals noch gar nichts von ihrer Erkrankung. Besondere Aufmerksamkeit muss dabei den vulnerablen Gruppen gelten, d. h. Kindern, Jugendlichen und geriatrischen Patient:innen. Wer soll diese Menschen künftig versorgen, wenn es an qualifiziertem diabetologischen Personal fehlt?

Der Wissenschaftsrat hat empfohlen, den Abbau klinischer Fächer der sprechenden Medizin, wie Endokrinologie und Diabetologie oder auch Rheumatologie, zu stoppen. Wie sieht im Bereich der Diabetologie derzeit die Situation aus?

Neu: Die Zahl der bettenführenden Lehrstühle für die Diabetologie ist seit Jahren rückläufig. An den derzeit 37 staatlichen medizinischen Fakultäten ist die Diabetologie nur noch mit acht bettenführenden Lehrstühlen repräsentiert. Auch die Zahl der chefarztgeführten diabetologischen Abteilungen in Krankenhäusern nimmt stetig ab. Damit fachübergreifend Fachärzt:innen von morgen gut ausgebildet werden können, muss die Diabetologie bereits im Medizinstudium deutlich besser repräsentiert sein und darf in den Kliniken nicht untergehen. Hierfür ist eine stärkere Abbildung der sprechenden Medizin im DRG-System dringend geboten.

Was wird getan, um junge Talente für die Diabetologie zu gewinnen?

Bitzer: Uns ist es wichtig, den diabetologischen Nachwuchs frühzeitig für die Diabetologie mit all ihren Facetten zu



Deutsche Diabetes Gesellschaft

Mit mehr als 9.200 Mitgliedern ist die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) eine der großen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Deutschland. Sie unterstützt Wissenschaft und Forschung in der Diabetologie, engagiert sich in Fort- und Weiterbildung, zertifiziert Behandlungseinrichtungen und entwickelt Leitlinien. Ziel ist eine wirksamere Prävention und Behandlung der Volkskrankheit Diabetes. Hier arbeitet die DDG auch mit dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung zusammen.

begeistern und in unsere Arbeit einzubeziehen. In der AG Nachwuchs der DDG können sich junge Mediziner:innen vernetzen. Zudem haben wir mit unseren Reisestipendien für den Diabetes Kongress und die Herbsttagung sowie den begleitenden Mentorenprogrammen Möglichkeiten geschaffen, damit der Nachwuchs unkompliziert mit der Diabetologie in Berührung kommen kann. Junge Talente können sich mit erfahrenen Kolleg:innen vernetzen und Einblick in die unterschiedlichen Karrierewege erhalten. Hier arbeiten wir eng mit den DZD-Wissenschaftler:innen zusammen. Das wird sehr gut angenommen. Auch mit unseren Promotionsstipendien möchten wir mehr Medizinstudierende früh für eine Karriere in der Diabetologie gewinnen und Betreuer:innen als Multiplikatoren erreichen.

Die DDG hat sehr früh auf Digitalisierung gesetzt und entwickelt derzeit die elektronische Diabetesakte (eDA). Welche Bedeutung hat die Digitalisierung in der Diabetologie?

Bitzer: Diabetes ist eine sehr datenintensive Erkrankung und bietet sich als Blaupause für die Digitalisierung in der Medi-



zin optimal an. Gemeinsam mit dem Hausärzterverband und dem BVND (Bundesverband Niedergelassener Diabetologen) arbeiten wir beispielsweise an einem Disease Management Programm DMPplus mit dem Herzstück der elektronischen Diabetesakte. Ziel ist es, in Ergänzung zur elektronischen Patientenakte (ePA) die sektorenübergreifende Diabetesversorgung zu verbessern, die Vernetzung aller behandelnden Akteure vom Leistungserbringenden bis zur Krankenkasse zu optimieren und mithilfe eines angebundenen Registers auch in Zusammenarbeit mit dem DZD zu ermöglichen. Darüber hinaus haben wir die Digitalisierung unserer Kongresse und aller Fortbildungsformate vorangetrieben.

Die Digitalisierung ist ein Thema, in dem DDG und DZD zusammenarbeiten. Gibt es weitere Themen?

Neu: Aufklärung und Information über die Stoffwechselerkrankung Diabetes sind uns seit jeher gemeinsame Anliegen. Wir begrüßen es daher sehr, dass es mit diabinfo.de ein erstklassiges Informationsportal gibt, das Patient:innen und auch Angehörigen als Anlaufstelle zur Verfügung steht – und das in verschiedenen Sprachen. Das entlastet die Behandlungsteams und stärkt das Patientenwissen. Auch das Forschungsnetzwerk Diabetes, initiiert von der DDG und DZD, hat sich inzwischen fest etabliert und ist eine unverzichtbare Plattform, um Forschende miteinander zu vernetzen. Das Netzwerk ist auch für unsere gemeinsamen Bemühungen um die Nachwuchsgewinnung unverzichtbar, da Interessierte hier Institutionen für ein Praktikum oder ihre Promotion finden können.

Die Diabetesforschung hat in den vergangenen Jahren einige Durchbrüche erzielt und konnte Subtypen des Diabetes und des Prädiabetes identifizieren. Finden diese neuen Erkenntnisse schon Eingang in die Praxis?

Neu: Die neuen Subtypen des Diabetes werden derzeit noch nicht regelhaft erhoben. Es ist aber anzunehmen, dass mit klinischem Blick die schwer insulinresistenten Subtypen erkannt werden können, von denen man weiß, dass sie eine große Gefahr von Folgeerkrankungen wie Nieren- und Herzerkrankungen oder Fettleber haben. Die neue Einteilung der Subtypen des Prädiabetes wird das Verständnis für das Entstehen eines Typ-2-Diabetes verbessern. Es gibt Menschen mit Prädiabetes, die schon vor der Diabetesdiagnose Folgerkrankungen z. B. an der Niere zeigen. Hier sollte eine frühe Behandlung erfolgen.

Die DDG spricht sich seit vielen Jahren für mehr Engagement und verbindliche Maßnahmen aus, um die steigende Zahl der Diabetesneuerkrankungen aufzuhalten. Was muss aus Ihrer Sicht angestoßen werden?

Bitzer: Wir brauchen konkrete und verbindliche Maßnahmen, die alle Menschen im Alltag erreichen. Dazu zählt ein Kinderwerbeverbot für ungesunde Produkte. Allerdings wird ein Werbeverbot allein nicht ausreichen. Es braucht ein Maßnahmenbündel, zu dem auch fiskalische Instrumente, wie eine „gesunde Mehrwertsteuer“, zählen. Gerade in Zeiten stetig steigender Lebensmittelpreise müssen gesunde Lebensmittel wie Obst und Gemüse von der Mehrwertsteuer befreit und – im Gegenzug – stark gesüßte Erfrischungsgetränke mit einer Herstellerabgabe belegt werden. Die „Zuckersteuer“ wurde allerdings auf den letzten Metern wieder aus dem Koalitionsvertrag gestrichen. Wir setzen uns dafür ein, dass sie Einzug in die angekündigte Ernährungsstrategie 2023 findet. Unsere Mission ist: „Diabetes erforschen – behandeln – verhindern“. Wir wollen die Volkskrankheit Diabetes von der Prävention bis zur Behandlung denken – und das in enger Zusammenarbeit mit dem DZD.

NACHWUCHSFÖRDERUNG: DIABETES-FORSCHUNGSEXZELLENZ VON MORGEN

Vernetzung, Weiterbildung und Karrierewege – das bietet das Nachwuchsförderprogramm DZD NEXT jungen Diabetesforschenden, um sie zu den zukünftigen Expert:innen der Metabolismusforschung in Deutschland zu machen.

Das DZD NEXT Programm bildet kompetente Nachwuchsforscher:innen in der translationalen Diabetesforschung aus, die die Lücken zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung überwinden. DZD NEXT unterstützt junge Wissenschaftler:innen, ihren persönlichen Karriereweg in der translationalen Forschung entsprechend ihren Talenten und Interessen voranzutreiben. Unser Programm integriert junge Forscher:innen an allen DZD-Standorten in eine lebendige Gemeinschaft: Doktorand:innen, Medizinstudent:innen, Postdoktorand:innen, junge klinische Wissenschaftler:innen und Nachwuchsgruppenleiter:innen unter 40 Jahren. Mit unseren Aktivitäten ebnen wir den Weg für exzellente translationale Forschungsergebnisse von morgen:



Fachwissen vermitteln in translationaler Forschung



Professionelle Netzwerke zwischen Grundlagenforscher:innen, Epidemiolog:innen und klinischen Forscher:innen bilden



Individuelle Karrierewege fördern

Kooperationen

DZD NEXT kooperiert im Bereich der Nachwuchsförderung auf nationaler und internationaler Ebene. Das Nachwuchsprogramm verfolgt damit einen synergetischen Ansatz, der den Mitgliedern ein erweitertes Ausbildungsprogramm und Möglichkeiten zum Aufbau eines eigenen wissenschaftlichen Netzwerks in der europäischen Diabetesforschungslandschaft bietet.

Auf nationaler Ebene sind dies insbesondere die DZG-Arbeitsgruppe „Nachwuchsförderung und Karrierewege“, die DDG-Arbeitsgruppe „Nächste Generation in Klinik und



Ich weiß noch nicht, welchen Weg ich einschlagen möchte. Also lerne ich verschiedene Optionen kennen. Und bekomme einen Einblick in das echte Leben.“

Anna, Teilnehmerin DZG Lunchtime Career Talk

Forschung“ sowie die Graduate Schools der DZD-Partner. Auf internationaler Ebene bestehen Kooperationen mit der Danish Diabetes Academy (DDA), dem Lund University Diabetes Center (LUDC) und der German-French Diabetes Academy.

2021 startete die DZG-Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung unter Koordination des DZD die digitale Vortragsreihe „DZG Lunchtime Career Talk“. Ziel ist, ein möglichst breites Portfolio an Karrierewegen für den wissenschaftlichen Nachwuchs aufzuzeigen. Die jungen Talente lernen hier Personen aus den jeweiligen Berufsfeldern kennen, erhalten praxisnahe, häufig persönliche Ratschläge, können Fragen stellen oder erste Kontakte knüpfen. Aufgrund der sehr positiven Teilnehmer:innenstimmen wird die Vortragsreihe auch in 2022 weitergeführt.

Gemeinsame Aktivitäten der DZD NEXT Kooperationspartner

- DZG-Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung
- 7 DZG Lunchtime Career Talks
- Workshop Translating Science into Clinical Practice
- Workshop Epigenetic Techniques
- Gemeinsames Netzwerk: DZG-Career-Gruppe auf LinkedIn
- Monatliche AG-Treffen zur Förderung des Austauschs

Lund (Diabetes Course)

- LUDC-Diabetes-Kurs mit Teilnahme von DZD-Nachwuchswissenschaftler:innen

DDA

- Weiterbildungsprogramme gegenseitig geöffnet für Teilnehmer:innen von DDA und DZD

DZD NEXT Aktivitäten

Wissenschaft erleben

Diabetes Research School 2021

- 4 Webinare
- 250 Teilnehmende
- 11 Expert:innenvorträge
- 12 Nachwuchsvorträge

167

NEXT Members

80 PhD, 50 Postdocs
14 Kliniker:innen, 23 andere

Gute Forschung anerkennen

- 9 DZD Awards
„Best Conference Contribution“
- 1 DZD Award
„Best Science Communicator“

Fördergelder bekommen

- DZD NEXT Young Talent Program: 4 Förderungen, Laufzeit 2021–2022
- 10 DZD Grants

DZD
NEXT

Engagieren und vernetzen

- 13 DZD NEXT Newsletter
- 137 Mitglieder und Alumni vernetzt im DZD NEXT Network (LinkedIn)

Wissen ausbauen

- 3 DZD Kurse
- 2 DZG Workshops
- 7 Karrierevorträge

Horizont erweitern

10 DZD NEXT
Travel Grants

DZD International Diabetes Research School

Der Jahreshöhepunkt des DZD NEXT Programms ist die International Diabetes Research School. Dort können Nachwuchskräfte aus der Medizin und Diabetesforschung hochrangige Expert:innen aus Grundlagen- und klinischer Forschung erleben und mit ihnen diskutieren. In 2021 wurde die DZD School pandemiebedingt zum zweiten Mal digital veranstaltet. Sechs renommierte Diabetesforscher:innen informierten an drei Nachmittagen zwischen dem 07. und 14. Oktober 2021 zu aktuellen Forschungsthemen – von Mechanismen epigenetischer Vererbung von Stoffwechselerkrankung (Valérie Grandjean, FR, und Klaus Kästner, US) bis hin zu gezielteren Diabetestherapien durch die Identifizierung von Diabetes-Subtypen (Miriam Udler, US, und

Paul Franks, DK) sowie Lebensstil-Intervention (Pam Taub, US, und Roy Taylor, UK). In einem Satellitenseminar wurden innovative Ansätze in der Diabetesversorgung aus dem EIT Health Projekt „Integrated Personalised Diabetes Management goes Europe (iPDM-GO)“ thematisiert.

Die jungen Talente konnten ihre eigenen Projekte in Kurzvorträgen vorstellen und sich untereinander sowie mit den Referenten austauschen und vernetzen. Möglich machte das die interaktive Veranstaltungsplattform. Das digitale Gästebuch schuf ein niedrigschwelliges Angebot zum Online-Netzwerken – dort konnten die jungen Talente ihre Forschungsprojekte und ihre Wünsche für zukünftige DZD Diabetes Research Schools vorstellen.



Referent:innen und Moderator:innen der 9. DZD Diabetes Research School (Webinarreihe).

JUNGE TALENTE IM INTERVIEW



Rachel Lippert

*Nachwuchsgruppenleiterin am DIfE
in Potsdam-Rehbrücke.*

Ihr letztes Jahr war sehr erfolgreich: Sie wurden mit dem DZD NEXT Young Talent Programm gefördert und haben den DZD-Preis für Wissenschaftskommunikation gewonnen. Was ist Ihr Erfolgsgeheimnis?

Rachel Lippert: In der Wissenschaft kommt es darauf an, zur richtigen Zeit am richtigen Ort zu sein. Mein größtes Erfolgsgeheimnis ist, nicht schon aufzugeben, bevor ich etwas versucht habe, sondern auch etwas zu riskieren. Es klappt nicht immer alles, aber wenn es läuft, hat man diese kleinen Erfolge, die einen weitermachen lassen.

So wie bei dem DZD NEXT Young Talent Programm. Wie hat dieses Programm Ihrer Karriere geholfen?

Das DZD NEXT Programm war maßgebend für meine Integration in das DZD: Es hat mich als Wissenschaftlerin und meine Projekte sichtbar gemacht. Es hat die Zusammenarbeit mit anderen DZD-Forscher:innen erleichtert: Eine dieser Kollaborationen ermöglicht es, unsere Arbeiten zum Gestationsdiabetes aus dem Mausmodell auf den Menschen zu übertragen.

Sie kommunizieren Ihre Forschung auch intensiv an die Öffentlichkeit: Profitieren Wissenschaftler:innen davon?

Ich finde es wichtig, von Zeit zu Zeit aus unserer Forschungsblase herauszutreten und unsere Arbeit mit der Öffentlichkeit zu teilen. Oft bekomme ich sehr interessante Fragen gestellt und persönliche Geschichten erzählt, die mir auch neue Ideen für meine Forschung liefern.

Simon Dreher

Postdoc am IDM in Tübingen.

Simon Dreher, wie sind Sie zur Diabetesforschung gekommen?

Simon Dreher: Ich bin relativ neu in der Diabetesforschung. Ich komme ursprünglich aus dem Tissue Engineering und der Immunologie. Nach dem Doktorat habe ich einen thematischen Wechsel gewagt: Die Diabetesforschung hat mich schon immer interessiert, und vor allem motiviert es mich, im Forschungsfeld Bewegung und Diabetes in Verbindung mit dem Tissue Engineering neue Modelle zu entwickeln.

Ihre Gruppenleiterin Cora Weigert hat Ihnen dann auch direkt vom DZD NEXT Programm erzählt. Wie profitieren Sie als Postdoc von der DZD NEXT Nachwuchsförderung?

Als Postdoc bin ich froh, über das DZD so einen guten Einstieg in das Forschungsfeld Diabetes bekommen zu haben: Durch die DZD Community Meetings oder auch den DZD Workshop konnte ich mit DZD-Wissenschaftler:innen von allen Standorten in Kontakt treten. Gerade Netzwerken ist immer ein großes Thema, wenn man in eine neue Forschungsrichtung kommt und noch niemanden kennt. Im Zusammenhang mit der Pandemie war es noch wichtiger, Anschluss zu bekommen und Kolleg:innen kennenzulernen. Dann sind Fördermöglichkeiten natürlich immer spannend: Ich liebäugle auch schon mit dem DZD NEXT Young Talent Program und nutze auch die Reiset stipendien. Veranstaltungen wie die DZD Diabetes Research School bieten einem auch als Postdoc interessante Perspektiven, um über den Tellerrand hinaus zu schauen und zu erfahren, welche spannenden Themen es in der Diabetesforschung gibt.

Sie möchten sich als DZD NEXT Standortvertreter zukünftig auch aktiv in die Gestaltung der DZD-Nachwuchsförderung einbringen. Was motiviert Sie?

Ich möchte dabei helfen, die Interaktion zwischen den einzelnen Standorten zu fördern und insbesondere die jungen Wissenschaftler:innen zu noch mehr Austausch anzuregen. Vor allem durch die Pandemie habe ich gemerkt, dass auch die Interaktion innerhalb der einzelnen Standorte manchmal nur eingeschränkt stattfand und ich zum Teil erst bei der gemeinsamen DZD-Veranstaltung die Kolleg:innen aus Tübingen richtig kennengelernt habe. Das möchte ich gerne ändern.

HERAUSRAGENDE FORSCHUNGSIDEEN ALS KOOPERATIONSPROJEKTE

Mit den DZD Grants werden vielversprechende standortübergreifende Forschungsvorhaben mit mindestens zwei DZD-Partnern gefördert. In einem kompetitiven Verfahren begutachten ein Wissenschaftler:innen-Gremium und der wissenschaftliche Beirat die Projektanträge. Kriterien sind neben einer hohen Qualität und dem innovativen Charakter eines Projekts auch das Potenzial für eine Translation der Ergebnisse in Richtung medizinischer Anwendung.

DZD Grants (2021 vergeben)

Titel	Principal Investigator (PI)
Prediabetes subphenotypes and early markers of diabetes-associated vascular complications, including neuropathy	Anna Birukov, DIfE; Andreas Fritsche, IDM; Robert Wagner, IDM
Trafficking and role of inceptor in pancreatic beta-cells	Prisca Chapouton, Helmholtz Munich; Inna Kalaidzidis, PLID
Deciphering roles of decorin in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Bedair Dewidar, DDZ; Wenke Jonas, DIfE
Developing the next generation inducible CRISPR/Cas9 activation (iCRISPRa) system for the treatment of metabolic diseases	Maximilian Kleinert, DIfE; Alberto Cebrian Serrano, Helmholtz Munich
Central insulin action in reward sensitive regions as joint mechanism between insulin resistance and depression	Stephanie Kullmann, IDM; Soyoung Park, DIfE
a-MSH as a biomarker for offspring brain development in response to maternal metabolic state	Rachel Lippert, DIfE; Hubert Preissl, IDM; Louise Fritsche, IDM
Investigation of the effects of impaired incretin action on insulin turnover in a large animal model	Andreas Müller, PLID; Elisabeth Kemter, LMU; Simone Renner, LMU
Do the COVID-19 pandemic waves affect the incidence of type 1 diabetes? Evaluation of spatio-temporal associations	Joachim Rosenbauer, DDZ; Reinhard W. Holl, Universität Ulm
Modulating skeletal muscle and white adipose tissue function at the cellular-extra cellular interface to restore or maintain insulin action	Siegfried Ussar, Helmholtz Munich; Tim Julius Schulz, DIfE
Characterization of type 1 diabetes subphenotypes – a cluster analysis	Robert Wagner, IDM; Michael Roden, DDZ

DIABETESFORSCHUNG SICHTBAR MACHEN

Das DZD legt einen starken Schwerpunkt auf die externe Kommunikation, um Menschen mit Diabetes, Öffentlichkeit, Politik, Medien und Wissenschaft über seine wissenschaftlichen Leistungen, Forschungsaktivitäten und seine translationale Arbeit zu informieren.

In Pressemitteilungen, News sowie einem regelmäßig erscheinenden Newsletter informiert das DZD fortlaufend über seine Arbeit. Das DZD ist ein wichtiger wissenschaftlicher Ansprechpartner für Fachmedien im Bereich Diabetes und Stoffwechsel. Neben regelmäßigen Rubriken in Fachzeitschriften (u. a. in „Info Diabetologie“, „diabetes zeitung“, „Der Privatarzt“, „Diabetologie und Stoffwechsel“) gestaltet das DZD auch immer wieder mehrseitige Themenschwerpunkte in medizinischen Fachorganen. In der Zeitschrift „Diabetes aktuell“ haben wir 2021 die Arbeit und Forschungserfolge der sieben DZD Academies vorgestellt. In der Zeitschrift „Der Diabetologe“ hat das DZD einen Schwerpunkt zu „Big Data und Diabetes“ gestaltet. So vermitteln wir gezielt neue wissenschaftliche Ergebnisse aus der Diabetesforschung in die Ärzteschaft. Forscher:innen unterstützen die Kommunikation des DZD und stehen für Interviews und Fragen der Medien zur Verfügung. Insgesamt sind 2021 mehr als 1.100 Beiträge (online und Print) zum DZD und seinen Partnern erschienen.

Fachpublikum – national und international

Bedingt durch die Corona-Pandemie fanden Kongresse und wissenschaftliche Veranstaltungen digital statt. DZD-Wissenschaftler:innen beteiligten sich an verschiedenen Kongressen. So gestaltete das DZD vier Symposien bei der virtuellen Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) unter dem Motto „Präzisionsmedizin – eine Reise in die Zukunft der Diabetologie“. Auf ihrem Online-Kongress ehrte die DDG zudem gleich mehrere Forschende des DZD. Die höchste Auszeichnung der DDG, die Paul-Langerhans-Medaille, ging an Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Martin Hrabě de Angelis.

Zahlreiche DZD-Forschende präsentierten ihre wissenschaftlichen Arbeiten auch auf der Helmholtz Diabetes Conference, die vom DZD-Partner Helmholtz Munich veranstaltet und von Prof. Herzig und Prof. Hrabě de Angelis wissenschaftlich organisiert wurde. Im Mittelpunkt der Diabeteskonferenz standen die genetischen und epigenetischen Mechanismen, die an der Entstehung von Diabetes beteiligt sind.



100 Jahre Insulin

Im Juli 2021 jährte sich zum hundertsten Mal ein zentrales Ereignis der Medizingeschichte: Die Isolierung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse von Hunden und der Einsatz des Hormons zur Behandlung von Typ-1-Diabetes. Verschiedene Publikumsmedien und Fernsehsender griffen das Jubiläum „100 Jahre Insulin“ auf. Das DZD hat die Medien bei der Umsetzung unterschiedlicher Sendungen und Beiträge unterstützt und Expert:innen vermittelt. In der Sendung „w wie wissen“ wurde über zwei aktuelle Forschungserfolge aus dem DZD berichtet: die Früherkennung von Typ-1-Diabetes (Prof. Peter Achenbach) und die Entdeckung von Diabetes-Subtypen (Prof. Andreas Birkenfeld, Prof. Andreas Fritsche). Der BR widmete sich dem Jubiläum in der Sendung „Gesundheit!“ mit Dr. Timo Müller und Prof. Heiko Lickert vom DZD-Partner Helmholtz Munich als Experten. In dem Podcast „Forschungsquartett“ von detektor.fm berichteten Prof. Anette-Gabriele Ziegler und Prof. Heiko Lickert über aktuelle Erkenntnisse der Diabetesforschung. Das sind einige Beispiele der umfangreichen Berichterstattung mit DZD-Beteiligung.

Aus Anlass des Jubiläums fanden im Juli 2021 zudem ein Festakt in Berlin mit Gesundheitsminister Jens Spahn sowie eine digitale Patient:innen-Veranstaltung statt. Dort präsentierten drei DZD-Forschende, Prof. Annette Schürmann, Prof. Martin Heni und Prof. Andreas Pfeiffer, aktuelle Forschungsergebnisse des DZD. In dem Kurzfilm „100 Jahre Insulin – Meilenstein der Medizin“ informiert das DZD über die historischen Hintergründe und gibt einen Ausblick auf die Diabetesbehandlung der Zukunft.

Internet, LinkedIn, Twitter

Alle Informationen und Neuigkeiten des DZD sind unter www.dzd-ev.de zu finden. Sie sind in deutscher und englischer Sprache verfügbar. 2021 haben wir die Webseite überarbeitet. Mit dem neuen Layout werden aktuelle Nachrichten aus dem DZD prominenter präsentiert.

Wichtig ist uns auch die direkte Kommunikation u. a. über verschiedene Social Media Kanäle. Das DZD verfügt über einen eigenen Twitter-Account [@DiabResearch](https://twitter.com/DiabResearch). Wissenschaftliche Nachrichten und Pressemitteilungen werden auch im DZD LinkedIn-Account veröffentlicht.

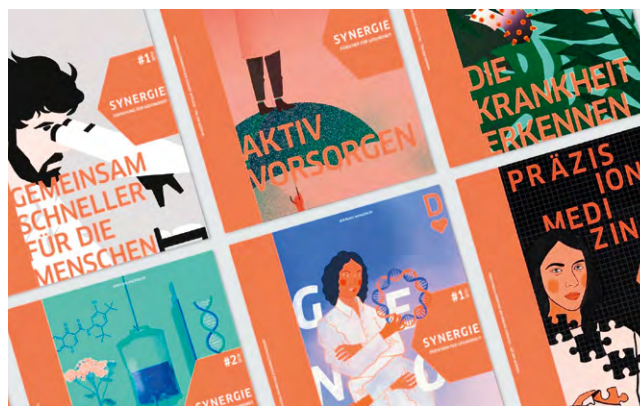
Öffentlichkeit und Menschen mit Diabetes

Ein besonderes Anliegen des DZD ist die Information der Öffentlichkeit und der Menschen mit Diabetes. Dabei spielt das nationale Diabetesinformationsportal diabinfo.de eine entscheidende Rolle. Das Portal ist ein gemeinsames Angebot des DZD, von Helmholtz Munich und des Deutschen Diabetes-Zentrums. Initiiert wurde es von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Auf diabinfo.de finden Interessierte und Menschen mit Diabetes, Fachkräfte in der Diabetesberatung, Familien und Freunde, Lehrende sowie Politik und Presse/Medien verlässliche und evidenzbasierte Informationen. In 2021 wurde die Präsenz von diabinfo.de auf mehreren Social-Media-Kanälen (Twitter, Facebook, Instagram, YouTube und Spotify) verstärkt. Im Februar 2021 lud diabinfo.de zum ersten digitalen Patient:innen-Forum „diabinfo im Dialog“ ein. Mehr als 130 Interessent:innen informierten sich online

über Diabetes-Subtypen und erhielten persönliche Einblicke zum Diabetes Typ F, Freunde und Familie. Zudem wurde das Angebot für Fachkreise ausgebaut und spezielle Informationen für Apotheker:innen bereitgestellt. Für Menschen mit Migrationshintergrund richtete das Portal Seiten in Türkisch und Polnisch ein. Für 2022 sind Angebote in Russisch sowie in Leichter und Gebärden-Sprache geplant.

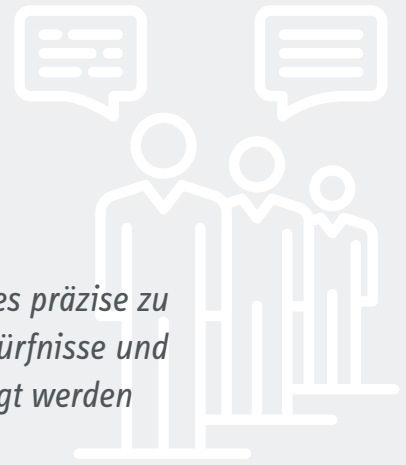
DZG-Magazin SYNERGIE

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung kommunizieren auch gemeinsam. Das prominenteste Produkt ist das Magazin SYNERGIE. Seit 2019 erscheinen jeweils zwei Ausgaben pro Jahr (Print und online). Es fand ein Relaunch der Online-Version www.dzg-magazin.de statt, in dem alle Ausgaben interaktiv abrufbar sind. 2021 wurde das DZG-Magazin im September mit dem Preis „Berliner Type in Silber“ (Award für herausragende und beispielgebende Printprodukte) ausgezeichnet.



diabinfo.de bietet auch Informationen in polnischer Sprache.

MENSCHEN MIT DIABETES AKTIV EINBEZIEHEN



Ziel des DZD ist es, Diabetes vorzubeugen, Menschen mit Diabetes präzise zu behandeln und Folgeerkrankungen zu vermeiden. Damit die Bedürfnisse und Interessen von Menschen mit Diabetes dabei besser berücksichtigt werden können, intensiviert das DZD die Patient:innenbeteiligung.

Die Einbindung von Bürger:innen und Patient:innen in die translationale Gesundheitsforschung ist von großer Bedeutung und hilft dabei sicherzustellen, dass Forschung im Interesse der Betroffenen betrieben wird. Um besser auf die Bedürfnisse und Interessen der Patient:innen mit Diabetes eingehen zu können und um die Qualität von Forschung und Kommunikation zu verbessern, hat das DZD im Jahr 2021 einen Bürger:innen- und Patient:innenbeirat (Citizen Advisory Board) gegründet. Dieser berät das DZD hinsichtlich des Forschungsprogramms – im Allgemeinen und bei konkreten Projekten – und wird bei der Verbesserung der Kommunikation mit der Öffentlichkeit eingebunden.

Beirat gegründet

Der Beirat besteht aus sieben Personen, die ein breites Spektrum an von Diabetes betroffenen Bürger:innen abdecken. Die Vielfalt der Volkskrankheit Diabetes ist durch drei Personen, die in unterschiedlichen Stadien an Typ-2-Diabetes erkrankt sind abgedeckt, eine Person mit Typ-1-Diabetes, eine nicht von Diabetes betroffene Person und zwei Angehörige von Diabetes-Patient:innen. Dem Beirat gehören vier Frauen und drei Männer im Alter zwischen 35 und 76 Jahren an. Das erste Meeting fand online statt, bei dem sich alle Teilnehmer:innen sehr engagiert und motiviert zeigten. Im Sommer 2022 traf sich der Beirat erstmals persönlich.



Neu gegründeter DZD Bürger:innen- und Patient:innenbeirat
(Das Bild zeigt fünf der sieben Mitglieder).

Citizen-Science-Projekte

Im DZD werden bereits seit einigen Jahren die Patient:innenperspektive verstärkt erfasst und Citizen-Science-Projekte initiiert. So hat der DZD-Partner Deutsches Diabetes-Zentrum 2019 den „Bürger:innenbeirat“ gegründet, um die Meinungen, Wünsche, Sorgen, Ängste und Erwartungen von Bürger:innen in der Forschung stärker berücksichtigen zu können. In dem webbasierten Projekt DIRIKO des DZD-Partners DiFE untersuchten Forscher:innen die Risikoabschätzung der Teilnehmenden am DiFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST® (DRT). Die Ergebnisse helfen, die Risikodarstellung und damit auch das Verständnis des Testergebnisses zu verbessern. Menschen mit Diabetes treiben aber auch gemeinsam mit dem DZD und anderen Partnern selber Entwicklungen in der Diabetesforschung bzw. -therapie voran – etwa bei der Weiterentwicklung und -Nutzung von Closed-Loop-Systemen, die automatisiert bei Bedarf Insulin abgeben.

Ein wichtiges Anliegen des DZD ist es, Menschen mit Diabetes sowie Angehörige aber auch Fachkreise umfassend und verständlich zu informieren. Deshalb wurde das Diabetesinformationsportal diabinfo.de aufgebaut. Schon vor dem Start des Portals wurden Patient:innen u. a. über Runde Tische aktiv miteinbezogen. So konnte ein auf die Bedürfnisse der Zielgruppe abgestimmtes Portal aufgebaut werden. Seit 2021 werden die Inhalte von diabinfo.de auch auf Türkisch und Polnisch angeboten.

Krankheitsübergreifende Patient:innenbeteiligung

Im Rahmen der DZG-übergreifenden Arbeitsgruppe Patient:innenbeteiligung arbeitet das DZD gemeinsam mit den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung an neuen Wegen, Patient:innen auch in der datengetriebenen Forschung besser einzubinden und zu ermächtigen. Dabei sollen die Werte, Interessen und Bedürfnisse der Patient:innen u. a. zu den Themen Datenschutz und Datensicherheit bei sensiblen Gesundheitsdaten einbezogen werden.

DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

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

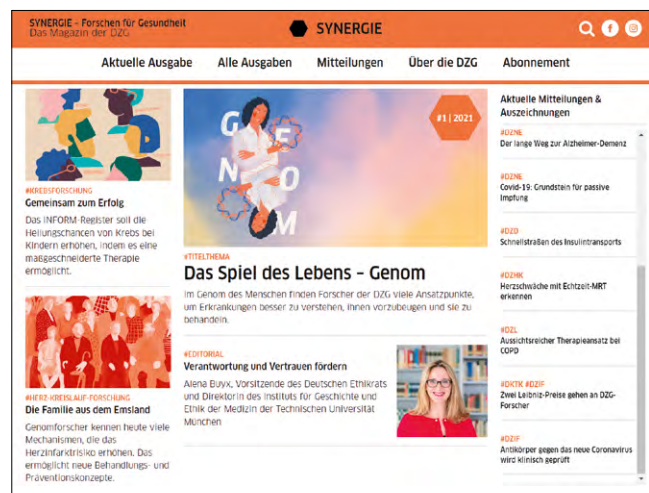
Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) sind langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen – wie etwa Max-Planck-, Helmholtz- und Leibniz-Instituten – und Universitäten mit Universitätskliniken. Das DZD ist eines der sechs DZG, die in den Jahren 2009 bis 2012 auf Initiative des Bundesforschungsministeriums ins Leben gerufen wurden. Sie bündeln vorhandene Kompetenzen und sorgen dafür, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu Prävention, Diagnose und Therapien bei häufigen Krankheitsbildern den Patient:innen schneller zugutekommen. Grundlagenforschung und klinische Forschung sind dabei eng vernetzt.

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 im Aufbau.

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

DZG-übergreifende Zusammenarbeit

Die sechs DZG arbeiten von Beginn an eng zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu kreieren. In regelmäßigen gemeinsamen Sitzungen der DZG-Leitungen sowie halbjährlichen DZG-Foren (unter Einbeziehung von BMBF und Ländervertreter:innen) steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit im Fokus. In den vergangenen Jahren wuchsen die DZG enger zusammen:



Eine DZG-Geschäftsstelle ist entstanden, während die bestehenden Gruppen für Biobanking, Datenmanagement, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit, Prävention, Globale Gesundheit und Regulatorische Aspekte klinischer Studien ihre Arbeit weiterführten. Eine neue AG kümmert sich um das Thema Patient:innenbeteiligung.

Im Rahmen der Nachwuchsförderung boten die DZG im vergangenen Jahr sehr gut besuchte Kurse für junge Talente an, beispielsweise den Workshop „Translating Science into Clinical Practice“ sowie mehrere Vorträge zum Thema Wissenschaftskommunikation und Karriereentwicklung. Zudem wurde intensiv daran gearbeitet, Wissenschaftler:innen beim Spagat zwischen Klinik und Forschung zu unterstützen und ihre Forschungsdaten und Bioproben auf der Grundlage gemeinsamer Standards auszutauschen.

Das erfolgreiche und gemeinsam konzipierte Gesundheitsforschungsmagazin SYNERGIE wurde 2021 mit zwei Ausgaben zu den Themen „Genom“ und „Präzisionsmedizin“ weitergeführt – als hochwertiges Printprodukt sowie als Online-Ausgabe unter www.dzg-magazin.de. Für die ausdrucksstarke Gestaltung des Magazins SYNERGIE sowie für die journalistische Umsetzung der Forschungsthemen erhielt das Magazin den Preis Berliner Type in Silber.

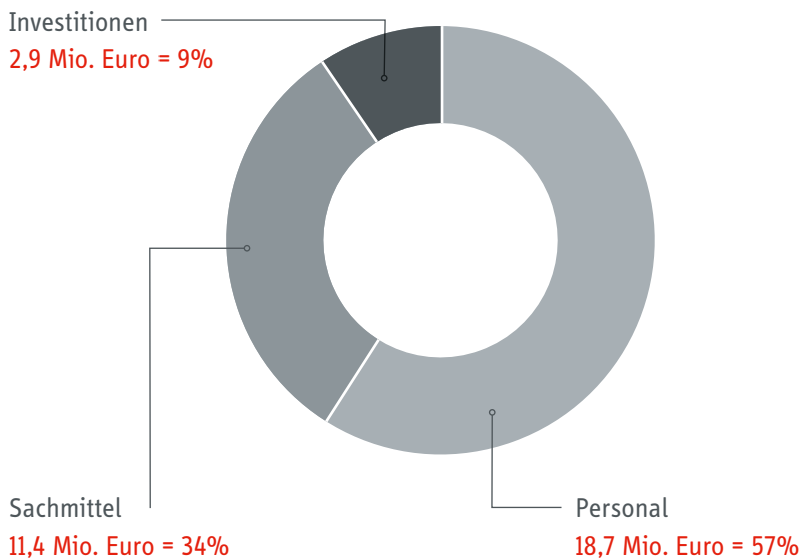
FINANZEN UND PERSONAL

Finanzen

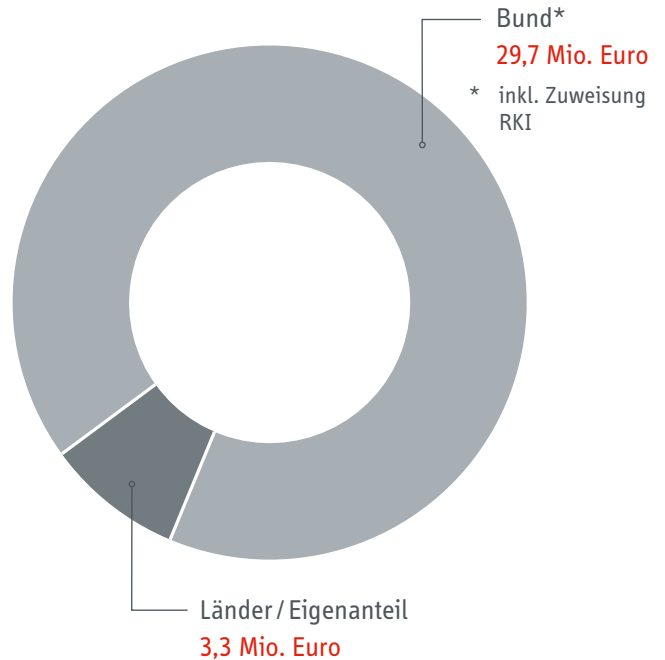
Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) hatte im Jahr 2021 Ausgaben in Höhe von insgesamt 33 Mio. Euro (vorl. Stand 21.06.2022). Davon stammen 90 % aus Bundesmitteln und 10 % aus Landesmitteln bzw. Eigenanteilen der Partner. Das Fördermittelmanagement (FMM) von Helmholtz Munich prüfte die von den DZD-Partnern erstellten Zwischennachweise für 2021 und leitete die Mittel im Rahmen der Projektförderung an die Partner weiter.

DZD-Finanzdaten 2021

Ist-Ausgaben 2021 in € und %



Gesamtförderung 2021



Personal

2021 wurden mit DZD-Geldern insgesamt 400 Mitarbeitende finanziert, davon 145 Wissenschaftlerinnen und 89 Wissenschaftler sowie 166 wissenschaftsunterstützende Mitarbeiter:innen. Der Beitrag von weiteren Mitarbeitenden zu den DZD-Projekten wurde aus Eigenmitteln der DZD-Partner finanziert.

DZD-Verein

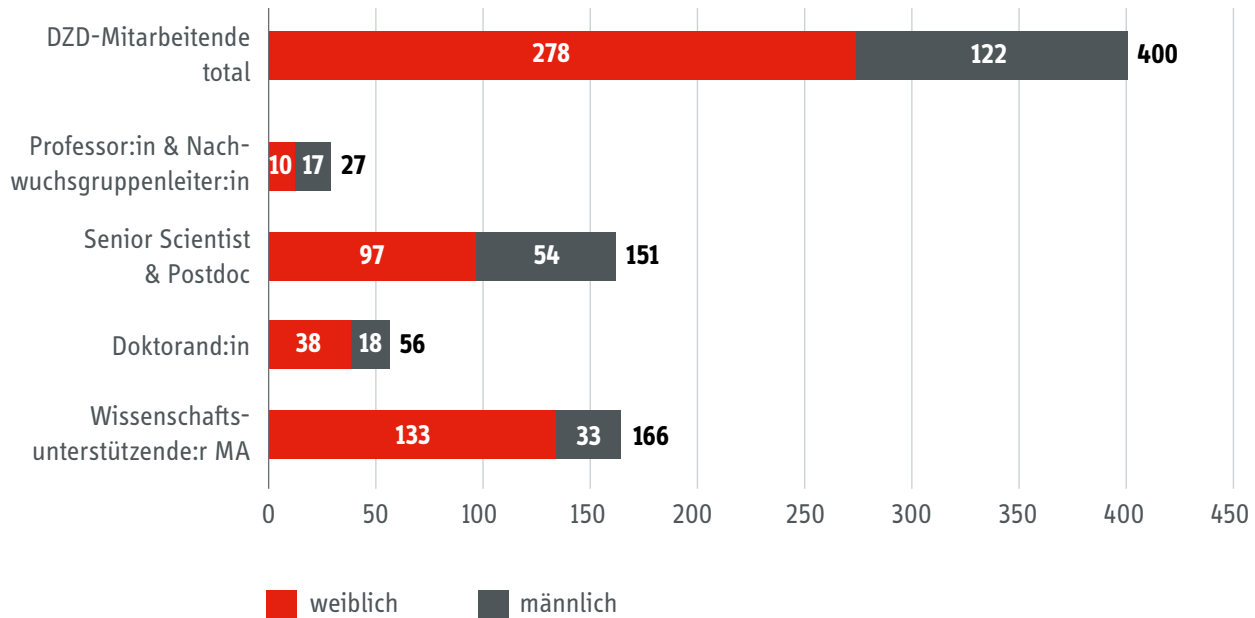
Die Geschäftsstelle des DZD wird durch Mitgliedsbeiträge finanziert. Durch zusätzliche Spendeneinnahmen und Mit-

telvortrag beliefen sich die Einnahmen im vergangenen Jahr auf 1,34 Mio. €. Die Ausgaben betragen 0,87 Mio. €. Diese verteilen sich zu 68,5 % auf Personal, 31,3 % Sachmittel und 0,2 % Investitionen. Der Jahresabschluss wurde durch die Wirtschaftsprüfungsgesellschaft Märkische Revision GmbH geprüft.

Neue Professuren und Arbeitsgruppen

Nach sieben Jahren Leitung des Klinischen Studienzentrums am Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) nahm Dr. Julia Szendrödi den Ruf der Universität Heidelberg an (W3-Pro-

Mitarbeitende DZD 2021



fessur), um am Universitätsklinikum Heidelberg die Leitung der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Stoffwechselerkrankungen und klinische Chemie als Ärztliche Direktorin zu übernehmen.

Dr. Stephan Speier (Paul-Langerhans-Institut Dresden) wurde zum Professor für Physiologie pankreatischer Inselzellen an die Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden berufen (W3-Professur).

Prof. Dr. Ünal Coskun erhielt eine W3-Professur für Membranbiochemie und Lipidforschung an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden.

Dr. Ralph Brinks (DDZ) erhielt eine W3-Professur für Medizinische Biometrie und Epidemiologie an der Universität Witten/Herdecke.

Dr. Maximilian Kleinert konnte als Leiter der neuen Nachwuchsgruppe „Muskelphysiologie und Stoffwechsel“ am Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE) gewonnen werden und Dr. Anastasia Georgiadi als Leiterin der Nachwuchsgruppe „Endokrine Pharmazie“ bei Helmholtz Munich.

Dr. Reiner Jumpertz-von Schwartzberg vom Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen

von Helmholtz Munich an der Universität Tübingen übernahm als Nachwuchsgruppenleiter eine Helmholtz Young Investigator Group sowie das Exzellenzcluster Kontrolle von Mikroorganismen zur Bekämpfung von Infektionen (CMFI).

Chancengleichheit

Das DZD und seine Partner setzen sich für die Chancengleichheit von Frauen und Männern 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 Coronapandemie konnten die Beschäftigten die Arbeitszeit flexibler gestalten. Das DIfE in Potsdam und das DDZ in Düsseldorf sind durch das „audit berufundfamilie“ zertifiziert, Helmholtz Munich 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 %. Sehr erfreulich ist auch der hohe Frauenanteil von 64 % bei den Senior Scientists und Postdocs sowie 68 % bei den Doktorand:innen. Der Frauenanteil in der Gruppe Professor:in und Nachwuchsgruppenleiter:in liegt bei 37 %.

ORGANISATION UND GREMIEN

Im Jahr 2009 wurde das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung in der Rechtsform eines Vereins gegründet. Das DZD besteht aus fünf gleichberechtigten wissenschaftlichen Forschungseinrichtungen, den fünf Partnern. 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 Universitäten / Universitätskliniken:

Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf
Sprecher: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Michael Roden

**Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke (DIfE)**
Sprecherin: Prof. Dr. Annette Schürmann

Helmholtz Munich
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 Meyhöfer, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck
- Prof. Dr. Julia Szendrödi, Universitätsklinikum Heidelberg
- Prof. Dr. Matthias Blüher, 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: 30. April 2021 (per Videokonferenz)

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 Sprecher:innen der Partnerinstitute zusammensetzt.

Wissenschaftlicher Beirat (SAB)

Bei der strategischen Entwicklung des DZD-Forschungsprogramms wird das DZD von einem wissenschaftlichen Beirat unterstützt. 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, 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: 29. – 30. April 2021 (per Videokonferenz)

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:innen in die Kommission der Zuwendungsgeber. Den Vorsitz übernimmt die den Bund vertretende Person. 2021 fanden zwei Sitzungen statt, in denen die Kommission über alle Fördermaßnahmen unterrichtet wurde. Die Mittel des DZD stellen zu 90 % der Bund und zu 10 % die jeweiligen Bundesländer.

Vertretende des Bundes:

MinR Dr. Jan Grapentin (bis September 2021)
André Wecker (bis Oktober 2021)
MinRin Katrin Benninghoff (ab November 2021)
Sebastian Wolf (ab Dezember 2021)
Dr. Ute Petereit (ab Januar 2022)

Vertretende der Länder:

Annerose Beck, Sachsen (bis Dezember 2021),
Ilka Hölzel, Sachsen
Dr. Florian Leiner, Dr. Marie-Therese Zierys, Bayern
Dr. Karin Schwarzenbacher, Baden-Württemberg
Dr. Beate Müller, Nordrhein-Westfalen
Katrin Pörksen, Brandenburg

Sitzungen: 19. Mai 2021 (per Videokonferenz),
28. Oktober 2021 (per Videokonferenz)

Geschäftsstelle

Dr. Astrid Glaser ist Geschäftsführerin des DZD e. V. und leitet die Geschäftsstelle mit Sitz bei Helmholtz Munich. 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.

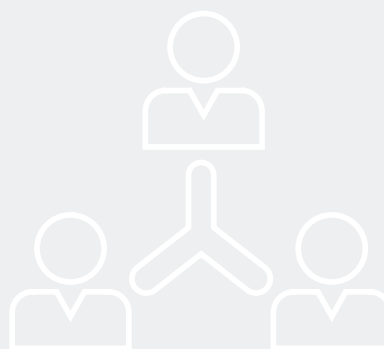
Fördermittelmanagement

Das Fördermittelmanagement des DZD ist bei Helmholtz Munich 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 Wissenschaftler:innen zusammen – den fünf DZD-Sprecher:innen, weiteren sechs Vertreter:innen pro DZD-Partner sowie einer vertretenden Person 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.

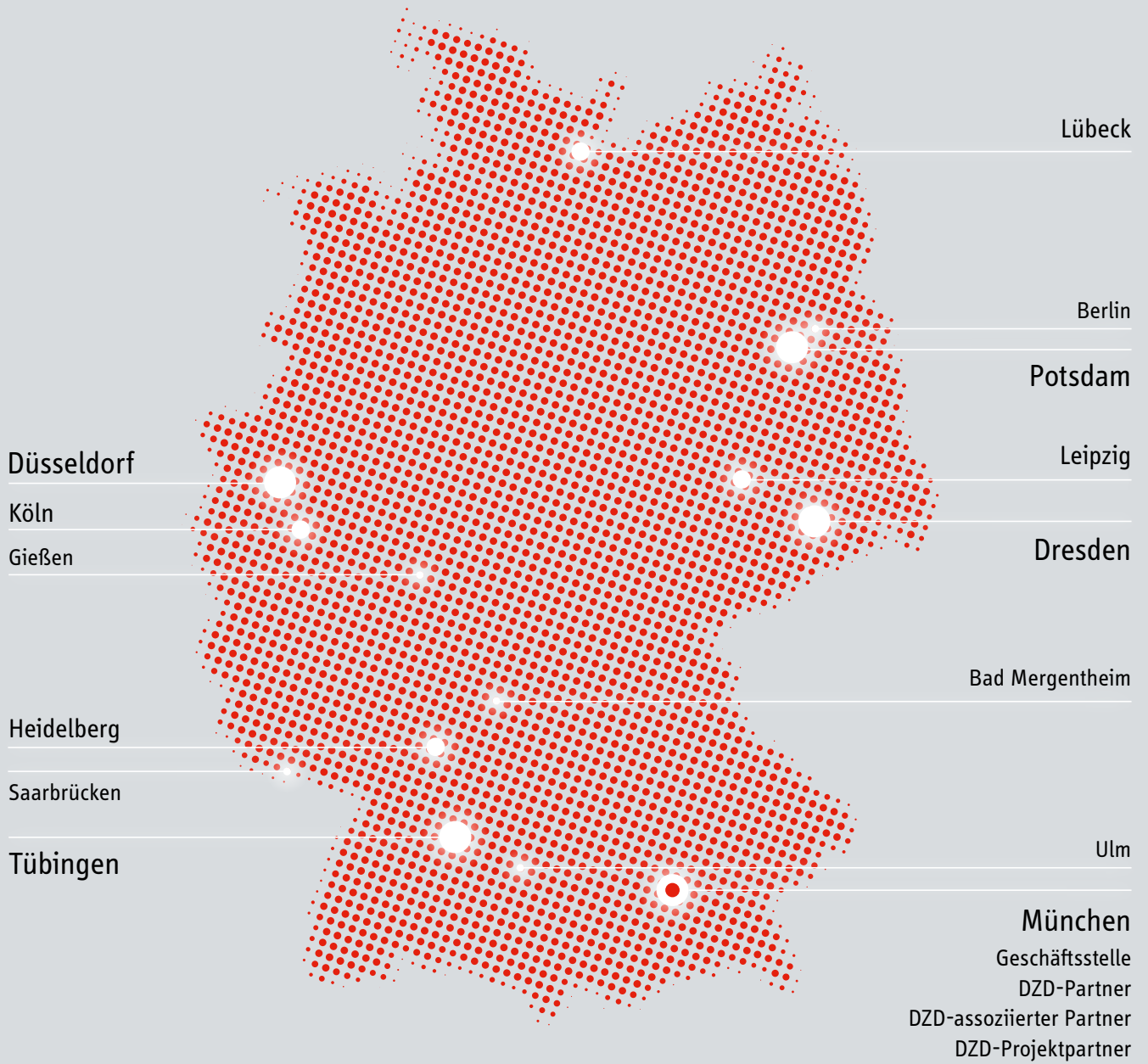
Sitzung: 16. April 2021 per Videokonferenz



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. Meyhöfer
A. Icks	A. Pfeiffer	H. Lickert	R. Jumpertz-v. Schwartzberg	U. Coskun	M. Blüher
S. Kahl	A. Schürmann	A. Peters	A. Peter	A. Gavalas	J. Szendrödi
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 Juli 2022)



- DZD-Partner
- DZD-assoziierter Partner
- DZD-Projektpartner

PARTNER IM DZD

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

Deutsches Diabetes-Zentrum in 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 Expert:innen am DDZ populationsbasierte Studien zur deskriptiven Epidemiologie der beiden Diabetestypen und deren Komplikationen sowie zur Verbesserung der Prävention, Früherkennung und zur medizinischen Versorgung von Diabetespatient:innen durch. Gemeinsam mit dem DZD und Helmholtz Munich hat das DDZ das 2020 gestartete Diabetesinformationsportal diabinfo.de aufgebaut und betreut es.

Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke



Standortsprecherin: Prof. Dr. Annette Schürmann

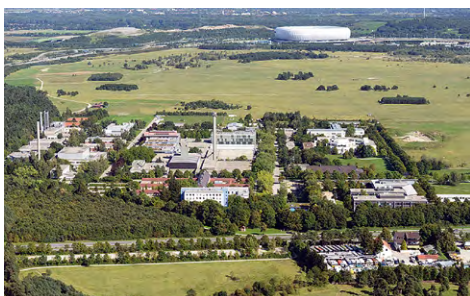
Als international renommierte Forschungseinrichtung für ernährungsassoziierte Erkrankungen ist das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) einer der fünf Gründungspartner des DZD. In Kooperation mit anderen DZD-Partnern erforschen DIfE-Wissenschaftler:innen u. a. die Pathogenese 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 Helmholtz Munich 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 Epidemiolog:innen des DIfE mithilfe der Studiendaten der EPIC-Potsdam-Studie (European

Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) die Zusammenhänge zwischen Lebensstil, Biomarkern und Diabetesrisiko. Diese Studie ist eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie mit mehr als 27.500 Teilnehmenden. Basierend auf den Daten dieser Kohortenstudie haben DIfE-Forschende 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.

Helmholtz Munich



Standortsprecher:

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

Die Erforschung des Diabetes ist einer der thematischen Schwerpunkte von Helmholtz Munich. In den vergangenen Jahren wurde dieser Bereich durch die Gründung des „Helmholtz Diabetes Center“ und die Berufung international renommierter Expert:innen sowie durch den gezielten Ausbau des Forschungsumfeldes für die Erforschung metabolischer Erkrankungen weiter gestärkt. 2021 fanden die Feierlichkeiten zum 60-jährigen Bestehen statt.

Die Forscher:innen von Helmholtz Munich 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 bei Helmholtz Munich widmet sich den wichtigsten Typen dieser Erkrankung, Typ-1-, Typ-2- und Gestationsdiabetes, sowie den Ursachen wie metabo-

lische 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 Helmholtz Munich modernste Technologieplattformen in den DZD-Forschungsverbund ein. Die Forscher:innen 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 Munich ist die professionelle Administration des DZD gewährleistet.

Gemeinsam mit dem DDZ und dem DZD hat Helmholtz Munich das 2020 gestartete Diabetesinformationsportal diabinfo.de aufgebaut und betreut es.

Paul-Langerhans-Institut Dresden von Helmholtz Munich 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 von Helmholtz Munich.

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 Expert:innen verschiedener Fachdisziplinen (wie Genetik, Immunologie, Zell- und Entwicklungsbiologie) mit den klinischen Abteilungen „Innere Medizin“ und „VTG-Chirurgie“, DZD-Kolleg:innen der Deutschen Diabetes-Mausklinik sowie den Stammzellexpert:innen 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.

Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen von Helmholtz Munich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen



Standortssprecher: 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 Helmholtz Munich mit der Gründung des Instituts für Diabetesforschung und Metabo-

lische Erkrankungen von Helmholtz Munich 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 Teilnehmenden mit erhöhtem Diabetesrisiko 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-Interventionsstudie (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 UND PROJEKTPARTNER DES DZD

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 Meyhöfer

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

Prof. Dr. Matthias Blüher

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

Universität Ulm

Prof. Dr. Johannes Kruse

Universität Gießen

Prof. Dr. Bernd Kulzer

Diabetes-Akademie Bad Mergentheim

Prof. Dr. Michael Laxy

Technische Universität München

Dr. Christa Scheidt-Nave

Robert Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Joachim Spranger

Charité Berlin

Dr. Martin Empting

Universität des Saarlandes, Saarbrücken

PUBLIKATIONEN UND PREISE

Das interdisziplinäre und translationale Vorgehen des DZD hat auch in 2021 zu ausgezeichneten wissenschaftlichen Leistungen geführt.

Publikationen

Das zeigt die hohe Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen. In 2021 veröffentlichten DZD-Wissenschaftler:innen 575 Artikel in renommierten Fachzeitschriften mit externer Begutachtung. Die vollständigen Listen der Publikationen des DZD sind zu finden unter:



www.dzd-ev.de/aktuelles/publikationen-im-fokus

Preise, Auszeichnungen und Ehrungen

Prof. Dr. Alexander Bartelt	Forschungspreis DAG
Prof. Dr. Carolin Daniel	Forschungspreis 2021 der Heinz Bürger-Büsing-Stiftung, Ferdinand-Bertram-Preis, Isil Berat Barlan Preis for Women Scholars in Immunology
Dr. Martin Daniels	Menarini-Projektförderung
Prof. Dr. Reinhard Holl	Ernst-Friedrich-Pfeiffer-Preis
Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Martin Hrabě de Angelis	Paul-Langerhans-Medaille
Dr. Sabine Kahl	Hans-Christian-Hagedorn-Projektförderung
Dr. Yanislava Karusheva	Hans Adolf Krebs-Preis, Förderpreis der DDG
Prof. Dr. Heiko Lickert	m4 Award
Dr. Corinna Niersmann	MTZ-Award
PD Dr. Olga Ramich	Adam-Heller-Projektförderung
Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Michael Roden	Werner-Creutzfeldt-Preis, Ehrenmitgliedschaft der Ungarischen Diabetes Gesellschaft
Dr. Theresia Sarabhai	Förderpreis Dr. Eickelberg-Stiftung
Prof. Dr. Annette Schürmann	Helmut-Otto-Medaille, DAG-Medaille (Auszeichnung für Lebenswerk)
Prof. Dr. Norbert Stefan	glucohead 2021
Prof. Dr. Dr. Fabian Theis	Hamburger Wissenschaftspreis 2021
Prof. Dr. Dr. h. c. Matthias Tschöp	Berthold-Medaille, Ernst-Jung-Preis für Medizin
Dr. Heike Vogel	Hellmut-Mehnert-Projektförderung
Prof. Dr. med. Robert Wagner	Präventionspreis der DAG, Ferdinand-Bertram-Preis
Dr. Oana-Patricia Zaharia	EASD Rising Star Award
Dr. Elric Zweck	Karl-Oberdisse-Preis

”
Herausragende
Forschungsergebnisse,
die international große
Anerkennung gefunden
haben.“
Gutachterkommentar

AUSZEICHNUNGEN FÜR PROJEKTE

Fit in Gesundheitsfragen/diabinfo.de	bytes4diabetes-Award Sonderpreis
Fit in Gesundheitsfragen/diabinfo.de	Comenius-EduMedia-Medaille
HealthECCO, DZD-Datenmanagement	Graphie Award 2021
SMS. Sei schlau. Mach mit. Sei fit	Förderpreis der Gerrit Meyer & Eka Meyer-Lausch-Stiftung
SYNERGIE, DZG-Magazin	Berliner Type in Silber 2021

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

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

Autor:innen:

Angela Dedié, Brigitte Fröhlich, Astrid Glaser,
Leonie Herrmann, Daniela Kaspar, Anja Kleindienst,
Birgit Niesing, Amélie Schellenbauer, Renate Schick

Layout:

Vierthaler und Braun, Visuelle Kommunikation

Druck:

Gotteswinter und FIBO Druck- und Verlags GmbH

Bildnachweis:

Titelbild © Helmholtz Munich

iStock/gopixa (Seite 3 Mitte, 20)

Adobe Stock/ASDF (Seite 3 rechts, 37)

DZD (Seite 4, 5, 18, 34, 39, 45)

DDZ (Seite 4 Mitte, 57 links)

DIfE/David Ausserhofer (Seite 5 links)

Universität Tübingen (Seite 5 Mitte)

iStock/George Clerk (Seite 8)

Helmholtz Munich (Seite 3 links, 12 links oben, 12 links unten, 13 links oben, 14, 23)

DDG (Seite 12 rechts oben)

IDM (Seite 13 unten)

diabetesDE (Seite 13 rechts oben, 48)

Adobe Stock/Sebastian Gauert (Seite 15)

PLID (Seite 16)

DIfE (Seite 17)

iStock/Ladanifer (Seite 19)

iStock/Milos Dimic (Seite 25)

Adobe Stock/RFBSIP (Seite 26)

iStock/mi-viri (Seite 28)

iStock/AzmanL (Seite 31)

iStock/malija (Seite 32)

iStock/Vladislav Chorniy (Seite 40)

Dirk Michael Deckbar (Seite 43)

Matthias Balk (Seite 46, 50, 58 links)

wirdesign (Seite 49 oben)

diabinfo.de (Seite 49 unten)

www.dzg-magazin.de (Seite 51)

Michael Haggemueller (Seite 57 rechts, 59)

Frank Möller (Seite 58 rechts)

www.dzd-ev.de

© 2022

Förderer

Bayerisches Staatsministerium für
Wissenschaft und Kunst



Ministerium für
Kultur und Wissenschaft
des Landes Nordrhein-Westfalen




Baden-Württemberg
MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST



Mitfinanziert auch durch Steuermittel
auf der Grundlage des vom Sächsischen
Landtag beschlossenen Haushaltes.


LAND
BRANDENBURG
Ministerium für Wissenschaft,
Forschung und Kultur

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

www.dzd-ev.de



@DiabResearch



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



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 | www.dzd-ev.de