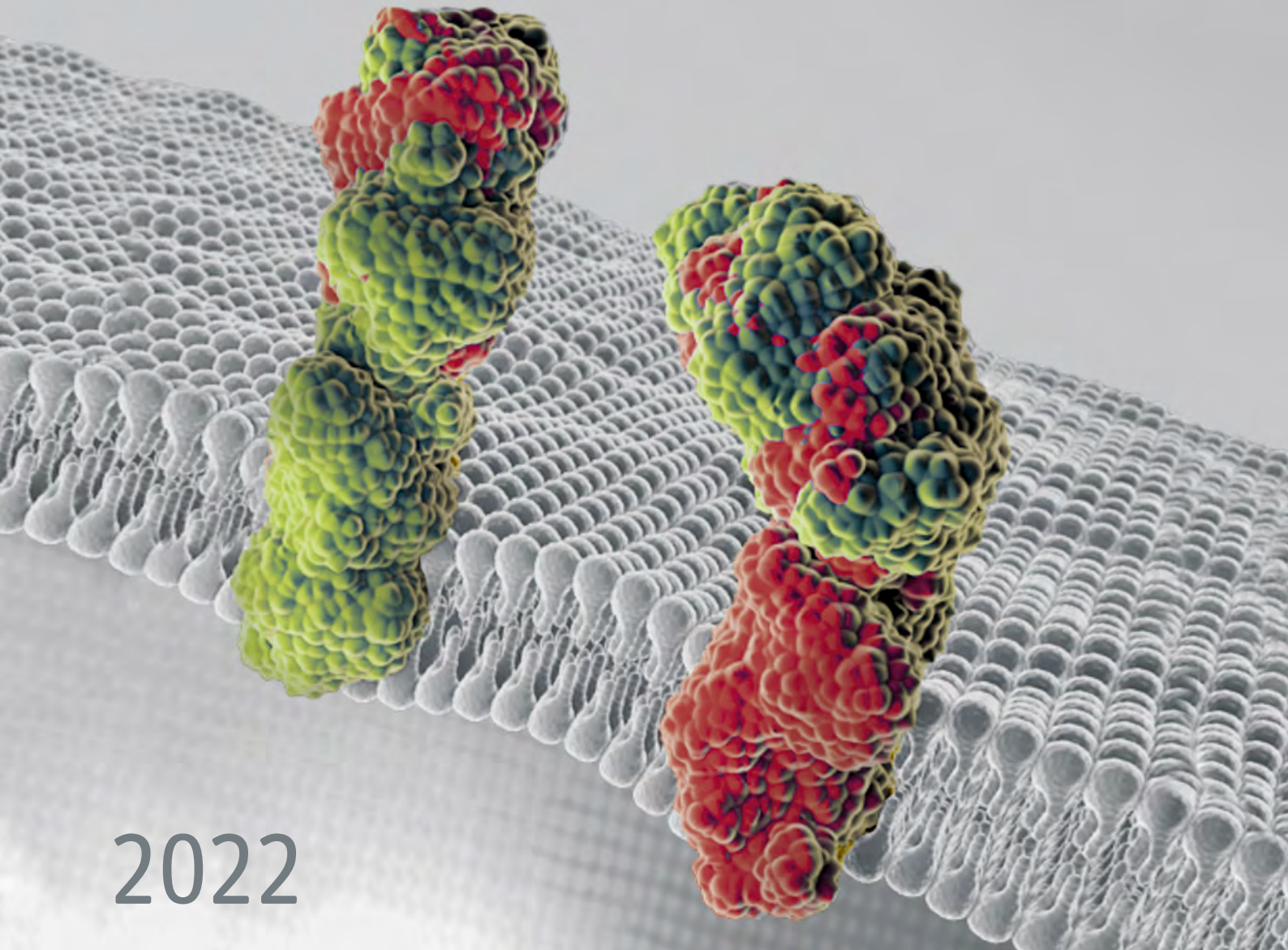




DZD
Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung



DEUTSCHES ZENTRUM FÜR DIABETESFORSCHUNG



2022

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
- 12 Vom Labor zum Patienten | From Bench to Bedside
- 14 Highlights 2022



Forschungsprogramm DZD Academies

- 16 Einfluss von Genetik und Epigenetik auf die Entstehung von Diabetes
- 19 Schutz und Regeneration der Betazellen
- 22 Prävention und Pathogenese des Typ-1-Diabetes
- 25 Insulinwirkung und -resistenz im Gehirn
- 28 Diabetes und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- 31 Prävention des Typ-2-Diabetes
- 34 Folgeerkrankungen des Diabetes

Daten und Fakten

- 56 Finanzen und Personal
- 58 Organisation und Gremien
- 60 Partner im DZD
- 65 Publikationen und Preise
- 66 Impressum

Forschungsinfrastrukturen

- 37 DZD Klinische Forschungsplattform
- 40 Mit vernetzten Daten Synergien schaffen
- 42 Erfolgreiche Translation durch Vernetzung
- 44 Nachwuchsförderung in der Diabetesforschung
- 49 Herausragende Forschungsideen als Kooperationsprojekte
- 50 Diabetesforschung in Wort und Bild dargestellt
- 52 Menschen mit Diabetes aktiv einbeziehen
- 54 Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

WICHTIGE MEILENSTEINE FÜR DIE PRÄZISIONSMEDIZIN ERREICHT

Liebe Leserinnen und Leser,

wir freuen uns, Ihnen den Jahresbericht 2022 des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) vorzustellen. Im Fokus stehen die Fortschritte und Highlights des vergangenen Jahres, die dazu beitragen, das Verständnis und Wissen für die Prävention und Therapie von Diabetes zu vertiefen und innovative Lösungen für Betroffene zu entwickeln.

Unsere Forscherinnen und Forscher haben in diesem Jahr bedeutende Erfolge erzielt. Mit den Dual- und Polygonisten wurde ein vielversprechendes neue Behandlungskonzept für die Behandlung von Menschen mit Diabetes und Adipositas entwickelt. Ein weiterer Meilenstein sind die von uns initiierten klinischen Studien, die darauf abzielen, die Behandlung von Prädiabetes- und Diabetes-Subtypen präziser zu gestalten. Durch diese Herangehensweise können wir gezielter auf die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten eingehen und ihnen zukünftig maßgeschneiderte Therapien anbieten. Die Früherkennung von Diabetes ist uns ein weiteres wichtiges Anliegen, hier konnten die Test- und Screeningverfahren für Typ-1- und Typ-2-Diabetes weiter optimiert werden.

Ein besonderes Augenmerk legen wir auf die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Wir sind stolz darauf, dass unser langjähriges Engagement in diesem Bereich

Früchte trägt und exzellente junge Wissenschaftler:innen die nächsten Karriereschritte unter anderem in Richtung Professur gehen konnten.

Zusätzlich haben wir einen Bürger:innen- und Patient:innenbeirat ins Leben gerufen, um die Stimmen von Personen mit Diabetes und deren Angehörigen stärker in unsere Arbeit einzubeziehen. Diese Perspektive bildet eine wertvolle Grundlage für unsere Forschung und Entwicklungen.

Die transparente Kommunikation der Forschungsergebnisse ist uns sehr wichtig. Sowohl im wissenschaftlichen Bereich als auch für die Bevölkerung teilen wir unsere Erkenntnisse und Entwicklungen, um einen breiten Dialog und einen nachhaltigen Nutzen für die gesamte Diabetes-Community zu schaffen.

Wir möchten uns herzlich bei unseren Forschenden, nationalen und internationalen Kooperationspartner:innen und Geldgebern für die wertvolle Zusammenarbeit bedanken. Gemeinsam haben wir im Jahr 2022 wichtige Schritte in der translationalen Diabetesforschung umgesetzt und vielversprechende Perspektiven geschaffen. Wir wünschen Ihnen interessante Einblicke mit dem neuen DZD-Jahresbericht.



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

ACHIEVEMENT OF IMPORTANT MILESTONES FOR PRECISION MEDICINE

Dear readers

We are pleased to present the Annual Report 2022 of the German Center for Diabetes Research (DZD). The focus lies on the progress and highlights of the past year, which contribute to deepening the understanding and knowledge for the prevention and therapy of diabetes and to developing innovative solutions for those affected.

Our researchers have made important achievements this year. With dual and polyagonists, a promising new treatment concept has been developed for the treatment of people with diabetes and obesity. Another milestone is the clinical studies we initiated, which aim to make the treatment of prediabetes and diabetes subtypes more precise. This approach will enable us to address patients' individual needs more specifically and offer them tailored therapies in the future. The early detection of diabetes is another area of particular concern for us, and here we were able to further optimize the testing and screening procedures for type 1 and type 2 diabetes.

We devote special emphasis to the promotion of young scientists. We are proud that our long-standing commitment in this area is bearing fruit and that excellent young

scientists have been able to take the next steps in their careers, including towards professorships.

In addition, we have established a citizen and patient advisory board to involve the voices of people with diabetes and their relatives even more in our work. This perspective provides a valuable basis for our research and developments.

Transparent communication of research results is very important to us. Both in the scientific community and to the public, we share our findings and developments to create a broad dialogue and sustainable benefit for the entire diabetes community.

We would like to express our sincere gratitude to our researchers, national and international cooperation partners and funders for their valuable collaboration. Together, we have implemented important steps in translational diabetes research in 2022 and created promising perspectives. We wish you interesting insights with the new DZD Annual Report.



Prof. Dr. Annette Schürmann
DZD-Sprecherin

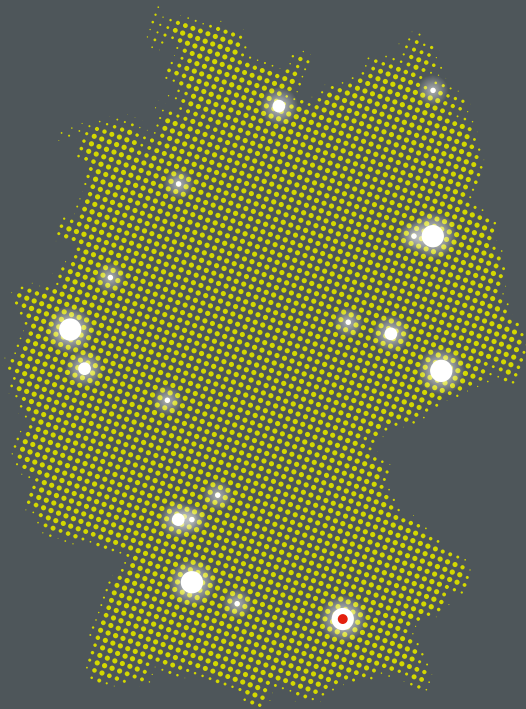


Prof. Dr. Andreas Birkenfeld
DZD-Sprecher



Dr. Astrid Glaser
DZD-Geschäftsführerin

DZD AUF EINEN BLICK AT A GLANCE



> 450

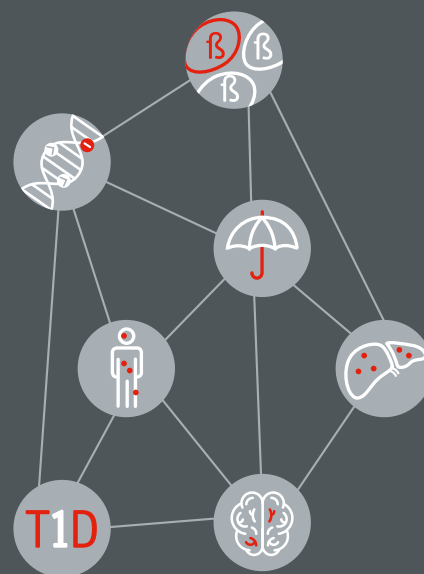
Wissenschaftler:innen arbeiten im DZD deutschlandweit interdisziplinär zusammen.

scientists work together in the DZD across Germany on an interdisciplinary basis.

30

Preise und Auszeichnungen im Jahr 2022 für DZD-Forschende und Projekte.

prizes and awards in 2022 for DZD researchers and projects.



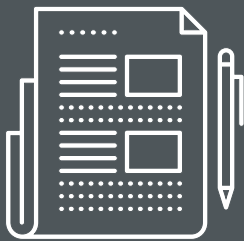
In 7 Forschungsschwerpunkten untersucht das DZD die drängendsten Fragen der Diabetesforschung.

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

483

Publikationen (2022)
in Fachzeitschriften mit
externer Begutachtung.

publications (2022)
in peer-reviewed
journals.



Das DZD wird von einem wissen-
schaftlichen Beirat und seit 2022
auch von einem Bürger:innen-
und Patient:innenbeirat beraten.

The DZD is advised by a
scientific advisory board and,
since 2022, also by a citizens'
and patients' advisory board.



> 5.460

Menschen nehmen an
klinischen Multicenter-
studien des DZD teil.

people are participating
in multicenter clinical
studies of the DZD.

DZD
NEXT



205

junge Talente nutzen das
auf Translation fokussierte
DZD NEXT Programm.

young talents take advantage
of the DZD NEXT program
focused on translation.

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 450 exzellente universitäre und außeruniversitäre Wissenschaftler:innen zusammen, um Erkenntnisse aus der Diabetesforschung möglichst schnell vom Labor in klinische Studien und dann zum Patienten zu bringen.



Diabetes ist individuell. Das DZD entwickelt daher innovative und präzise Therapieoptionen für Prädiabetes und weitere Diabetestypen.

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 Diabetes-Erkrankungen bis 2040 von derzeit 8,7 Mio. auf mehr als 12 Mio. Betroffene ansteigen wird. Von Typ-1-Diabetes sind etwa 340.000 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 Menschen mit Prädiabetes und Diabetes ist die Mission des DZD. Ziel ist es, die Lebensqualität zu verbessern und diabetesbedingte Folgeerkrankungen 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 mit modernsten Infrastrukturen für die translationale Diabetesforschung. Gemeinsam arbeiten die Expert:innen unterschiedlicher Disziplinen wie Grundlagenforschung, Epidemiologie, Versorgungsforschung und Klinik in interdisziplinären Teams zusammen.

Es ist dem DZD mit der Identifizierung der Subtypen des Prädiabetes und Diabetes ein wichtiger Durchbruch gelungen.

gen. Mit aktuellen Studien, die eine gezielte Prävention und Therapie der Subtypen untersuchen, werden neue Erkenntnisse gewonnen, um präzise Präventions- und Therapiestrategien aufzuzeigen, die den weiteren Verlauf der Stoffwechselstörung positiv beeinflussen können.

Forschungsschwerpunkte im DZD

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. Durch die Entwicklung der neuen Wirkstoffklasse der Zweifach- und Dreifachagonisten konnte in 2022 erstmalig ein dualer Agonist zugelassen werden, der das Körpergewicht deutlich verringert und gleichzeitig den Blutzuckerstoffwechsel bei Menschen mit Adipositas und Typ-2-Diabetes verbessert.

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 450 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.



Diabetes is individual. The DZD is therefore developing innovative, precise therapy options for prediabetes and other diabetes subtypes.

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 8.7 million to more than 12 million by 2040. About 340,000 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 and 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 as well as state-of-the-art infrastructures for translational diabetes research. Experts from various disciplines such as basic research, epidemiology, health services research and clinical practice are working together in interdisciplinary teams.

The DZD has made an important breakthrough with the identification of subtypes in prediabetes and diabetes. Based on these results, studies are now being conducted in which the subtypes are specifically treated with various strategies with the aim of effectively influencing the further course of the metabolic disease.

Research focus areas within the DZD

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 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. The development of the new drug class of dual and triple agonists has enabled the first approval of a dual agonist in 2022 that significantly reduces body weight while improving blood glucose metabolism in patients with obesity and type 2 diabetes.

Bei der Typ-1-Diabetes Forschung setzt das DZD auf die systematische Untersuchung von Kindern mit erhöhtem genetischem Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung. Auf diesem Weg sollen die immunologischen Mechanismen, die zur Entstehung der Autoimmunerkrankung führen, entschlüsselt sowie Marker identifiziert werden, die eine frühe Diagnose und Therapie ermöglichen.

Forschungsschwerpunkte (Academies) sind:

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

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. In 2022 fand die 10. Internationale Diabetes Research School statt.

Aktiv kommunizieren und informieren

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit des DZD ist es, die Bevölkerung umfassend über Diabetes zu informieren. Dazu dient u.a. das nationale Diabetesinformationsportal *diabinfo.de* – ein mehrsprachiges, 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 Diabetes-Risiko sowie an deren Angehörige. Darüber hinaus bietet das Diabetesinformationsportal auch Informationen für Fachkreise und Lehrkräfte.

Patient:innenbeteiligung im DZD

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. Der DZD Bürger:innen- und Patient:innenbeirat berät das DZD hinsichtlich des Forschungsprogramms.



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, Düsseldorf
- Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke
- 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 of Helmholtz Munich at the University Hospital and Faculty of Medicine Carl Gustav Carus 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/en

In type 1 diabetes research, the DZD focuses on the systematic investigation of children with an increased genetic risk for the development of this disease, to decipher the immunological 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:

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

Promoting young talents

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. In 2022, the 10th International Diabetes Research School was held.

Active and informative communication

One additional focus of the work of the DZD is to provide the population with comprehensive information about diabetes. Therefore, the national diabetes information portal *diabinfo.de* was established – a multilingual, quality-checked and independent website covering all aspects of diabetes mellitus – prevention, diagnosis and therapy. 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 and teachers.

Patient participation in the DZD

The involvement of citizens and patients in translational health research is of great importance and helps to ensure that research is conducted in the interest of those affected. The DZD Citizens' and Patients' Advisory Board advises the DZD on the research program.

2. Komponente: GIP

NEUE WIRKSTOFFKLASSE FÜR DIE BEHANDLUNG DES TYP-2-DIABETES

Eine neue Generation von Medikamenten reduziert Körpergewicht und wird damit zum „Gamechanger“ bei der Behandlung von Adipositas und Typ-2-Diabetes. Die Wirkstoffe kombinieren die Effekte von körpereigenen Darmhormonen und greifen im Gehirn regulierend in Stoffwechselprozesse ein.

1. Komponente: GLP-1

3. Komponente: Glukagon

Triple-Agonisten stimulieren die Rezeptoren der drei an Glucose- und Energiestoffwechsel beteiligten Hormone GLP-1, GIP (Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid) und Glukagon und können so den Körper- als auch Leberfettanteil senken und die Blutzuckereinstellung verbessern.

Die Grundlage zur Entwicklung der sogenannten Polyagonisten hat der DZD-Wissenschaftler Matthias Tschöp gemeinsam mit dem amerikanischen Chemiker Richard DiMarchi gelegt. Um das komplexe Stoffwechselsystem beeinflussen zu können, so wurde ihnen klar, würden sie eine Kombination von mehreren Darmhormonen benötigen, die Botschaften zwischen dem Verdauungssystem und dem Gehirn vermitteln und so maßgeblich das Hungergefühl sowie den Auf- oder Abbau von Körperfett bestimmen.

Bausteine der Polyagonisten

Die Wahl fiel auf GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1), GIP (Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid) und Glukagon. Das sind drei ähnliche Hormone, die sich gut für eine Verschmelzung eignen. Das körpereigene Darmhormon GLP-1 bewirkt eine vermehrte Ausschüttung von Insulin, senkt den Blutzuckerspiegel, verlangsamt die Magenentleerung und zügelt den Appetit. Glukagon steigert unter anderem den Fettabbau und GIP fördert die Ausschüttung von Insulin und senkt den Blutzuckerspiegel. Zwar ist Glukagon dafür bekannt, dass es den Blutglukosespiegel nach oben treibt, in Kombination mit GLP-1 oder GIP kann es jedoch viele weitere Aktivitäten anstoßen, die den Fettstoffwechsel positiv beeinflussen.

Es zeigte sich, dass durch die Kombinationen die Einzelwirkungen deutlich verbessert werden konnten, und in

klinischen Studien haben sich einige dieser Polyagonisten inzwischen als äußerst vielversprechend zur verbesserten Behandlung von Adipositas und Typ-2-Diabetes erwiesen. Sie befinden sich jetzt bereits in klinischen Phase 2- und 3-Studien. In den USA und Europa wurde 2022 mit Tirzepatid bereits ein erster Dualagonist aus synthetischen Imitaten von GLP-1 und GIP zur Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen.

DZD-Wissenschaftler:innen sind noch weitere Wege gegangen und haben die blutzuckersenkenden Effekte des Medikaments Tesaglitazar und das Hormon GLP-1 in einem neuen hochwirksamen Wirkstoff verbunden. Der besondere Vorteil: Durch die Kombination mit GLP-1 gelangt das Molekül nur in Gewebe, das den Rezeptor für GLP-1 enthält. So wurden die Nebenwirkungen von Tesaglitazar reduziert und die Effekte auf den Zuckerstoffwechsel erhöht. Der neue Wirkstoff wurde bereits erfolgreich im Tiermodell getestet. Als nächstes werden die Forscher:innen untersuchen, ob er auch Potential zur Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Menschen hat, und ob die Wirksamkeit dieser innovativen Kombinationstherapie durch weitere biochemische Modifikation noch optimiert werden kann.

Original-Publikation: Quarta, C. et al. GLP-1-mediated delivery of tesaglitazar improves obesity and glucose metabolism in male mice. *Nat. Metab.* **4**, 1071–1083 (2022).

NEW CLASS OF MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

A new generation of pharmaceutical compounds reduces body weight and is thus becoming a game changer in the treatment of obesity and type 2 diabetes. The active compounds combine the effects of the endogenous intestinal hormones and have a regulatory effect on metabolic processes of the brain.

The basis for the development of the so-called polyagonists was laid by DZD scientist Matthias Tschöp together with the American chemist Richard DiMarchi. In order to be able to modify the complex metabolic system, they realized that they needed a combination of several intestinal hormones that convey messages between the digestive system and the brain and thus decisively determine the feeling of hunger and the accumulation or depletion of body fat.

Components of the polyagonists

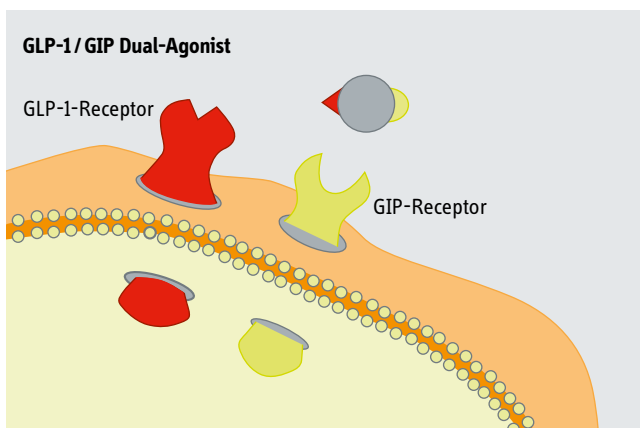
GLP-1 (glucagon-like peptide 1), GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) and Glucagon were finally chosen. These are three similar hormones that are well qualified for fusion. The endogenous gut hormone GLP-1 causes increased secretion of insulin, lowers blood glucose levels, slows gastric emptying, and curbs appetite. Glucagon promotes fat reduction, among other things; and GIP stimulates the secretion of insulin and lowers blood glucose levels. Although glucagon is known to increase blood glucose, it can trigger many other activities that positively affect fat metabolism when it is combined with GLP-1 or GIP.

The combinations were shown to significantly improve the individual effects, and in clinical trials some of these

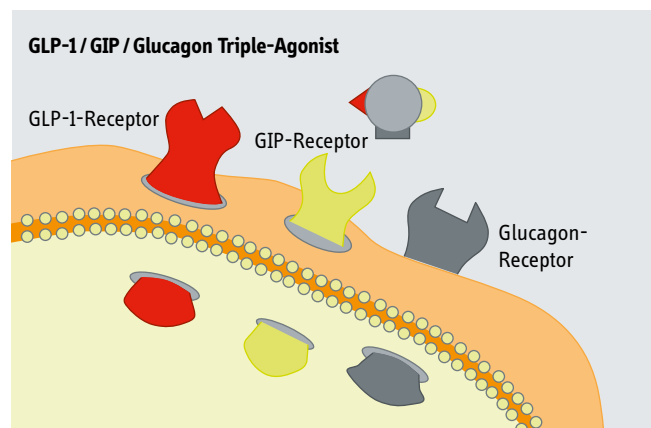
polyagonists have now shown great promise for improving the treatment of obesity and type 2 diabetes. They are now in phase 2 and 3 clinical trials. In the US and in Europe, Tirzepatide, a first dual agonist composed of synthetic mimics of GLP-1 and GIP, has already been approved for the treatment of type 2 diabetes in 2022.

DZD scientists have gone even further and combined the blood glucose-lowering effects of the drug Tesaglitazar and the hormone GLP-1 in a new, highly effective active compound. The special advantage of this combination with GLP-1 is that the new molecule only reaches tissues that contain the receptor for GLP-1. This reduced the side effects of Tesaglitazar and increased its effects on sugar metabolism. The new compound has already been successfully tested in animal models. Next, the researchers will investigate whether this compound also has potential for the treatment of type 2 diabetes in humans, and whether the efficacy of this new combination therapy can be further optimized by additional biochemical modifications.

Original publication: Quarta, C. et al. GLP-1-mediated delivery of tesaglitazar improves obesity and glucose metabolism in male mice. *Nat. Metab.* 4, 1071-1083 (2022).



Dual agonists are hormones combined to a single molecule that act equally at the receptors of the hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP).



Triple agonists of GLP-1, GIP and glucagon combine the appetite-suppressing and insulinotropic effects of GLP-1 and GIP with the energy-consuming effect of glucagon.

HIGHLIGHTS 2022







EINFLUSS VON GENETIK UND EPIGENETIK AUF DIE ENTSTEHUNG VON DIABETES

Adipositas und Typ-2-Diabetes (T2D) entstehen meist durch das komplexe Zusammenspiel des Lebensstils mit der genetischen Veranlagung und epigenetischen Veränderungen. Unser Ziel ist es, Krankheitsgene sowie epigenetische und metabolische Marker zu identifizieren, die das T2D-Risiko voraussagen und Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung nehmen.

KOORDINATION: Annette Schürmann | Johannes Beckers | Martin Hrabě de Angelis

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

Identifizierung neuer Diabetesgene

In dieser Academy suchen Forscher:innen nach stoffwechselrelevanten Genen. Dabei ist es gelungen, verschiedene neue Diabetesgene wie Sgcg (Gamma-Sarkoglykan) oder Nudt19 (Nudix Hydrolase 19) aufzuspüren. Wird Sgcg in Fettzellen exprimiert, erhöht sich die Insulin-stimulierte Glukoseaufnahme in diesen Zellen, was zu deren Ausbreitung beitragen könnte. Das Gen Nudt19 spielt im Leberfettstoffwechsel eine wichtige Rolle. Wird es in Leberzellen gehemmt, erhöht sich die Energieproduktion und die Verbrennung von Glutamin und Fettsäuren. Bei Studien zum Einfluss von Alterung und Ernährungsinterventionen konnten DZD-Forschende die Gene p53 und Periostin als Regulatoren des Energiestoffwechsels im Muskel identifizieren. P53 reguliert die physiologische Antwort wäh-

rend des Fastens im Muskel, indem es die Präferenz für Kohlenhydrate gegenüber Lipiden reguliert. Der Verlust von Periostin im Alter trägt zu einer gestörten mitochondrialen Funktion im Muskel bei. Es zeigte sich, dass ältere Patient:innen eine Reduktion der Spiegel von zirkulierendem Periostin aufwiesen, ein Effekt, der durch erhöhte sportliche Aktivität korrigiert werden kann.

Identifizierung epigenetischer Veränderungen

In einem translationalen Ansatz haben die DZD Wissenschaftler:innen Expressions- und DNA-Methylierungsmuster der Leber von weiblichen Diabetes-anfälligen und -resistenten Mäusen verglichen und unter den epigenetisch regulierten Genen einige identifiziert, die Hepatokine kodieren und zu einem Crosstalk beitragen könnten. Das Gen Hamp, welches das Hormon Hecpidin kodiert, war in der Leber Diabetes-anfälliger Tiere um ca. 50% reduziert, was auf einer erhöhten Methylierung des Promoters beruht. In der Leber von adipösen, insulinresistenten Frauen war die HAMP-Expression aufgrund erhöhter DNA-Methylierungen im Promoter niedriger als bei adipösen, insulinsensitiven Frauen. Untersuchungen von Blutzellen einer Kohorte der prospektiven EPIC-Potsdam Studie zeigten weiter, dass Personen mit einem erhöhten T2D-Risiko eine verstärkte DNA-Methylierung von zwei CpG-Stellen* im Promoter aufwiesen. Somit könnte die HAMP-Expression oder die DNA-Methylierung spezifischer CpG-Stellen als früherer Marker für einen späteren T2D dienen.

* **CpG-Stellen:** Die CpG-Stellen spielen in den Genomen mancher Lebewesen (z.B. bei Säugetieren) eine besondere Rolle; an diesen Positionen kann die DNA methyliert werden, was z.B. die Aktivität von Genen beeinflussen kann.



Translationale Forschungserfolge

- Identifizierung von neuen Krankheitsgenen, die das Risiko von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen erhöhen.
- Identifizierung von epigenetischen Veränderungen im Skelettmuskel adipöser Patient:innen, die nach bariatrischer Chirurgie die Level von Gesunden erreichen.
- Identifizierung von zirkulierendem Periostin als potenzieller reversibler Biomarker für altersabhängige Muskeldysfunktion.

Erreichtes 2022

- + Zeitaufgelöste Analyse des gesamten insulinregulierten Phosphoproteoms in Skelettmuskelzellen von Mäusen und Menschen.
 - + Identifikation von microRNAs in Prädiabetes-Clustern, die jeweils in einem der Cluster angereichert sind und in Verbindung mit Fettleber- oder Nierenerkrankungen stehen.
 - + Identifikation von Determinanten des Energiestoffwechsels im Muskelgewebe.
 - + Gewinnung neuer Erkenntnisse über die Funktion der Glukokortikoid-Glukokortikoidrezeptor-Achse bei der Immunregulation in menschlichen Makrophagenzelllinien.
-

Ziele 2023

- Quantitative Kartierung der Änderungen im Phosphoproteom bei Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes im humanen Skelettmuskel und murinen Diabetesmodellen.
 - Fortführung der Untersuchungen von spezifischen epigenetischen Markern zur Klassifizierung der Prädiabetes- und Diabetes-Cluster.
 - Weitere Untersuchung des translationalen regulatorischen Netzwerks, das der entzündungshemmenden Glukokortikoidrezeptor-Reaktion zugrunde liegt.
-

NEUES ADIPOSITAS-GEN ENTDECKT?

Das Gen Gamma-Sarkoglykan (SGCG) könnte eine wichtige Rolle bei Adipositas spielen – das ergaben umfangreiche Laborversuche eines internationalen Forscherteams. Bei Menschen mit Diabetes fand sich eine Korrelation zwischen SGCG-Expression und Body-Mass-Index.

Der Pathogenese eines Typ-2-Diabetes liegen genetische Faktoren und deren Interaktion mit der Umwelt zugrunde. Rund 90 % der Betroffenen sind stark übergewichtig, was die Adipositas als Hauptrisikofaktor unterstreicht. Die meisten genetischen Faktoren, die für starkes Übergewicht und Typ-2-Diabetes besonders empfänglich machen, sind allerdings nicht bekannt.

Es gibt zwar mehrere genetische Faktoren, die als Risikokandidaten in Frage kommen, allerdings fehlt meist der funktionelle Beweis für den Zusammenhang zwischen Genveränderung und Pathogenese. Umso wichtiger sind daher Mausmodelle, mit denen die Auswirkungen von Genmutationen untersucht werden können.

Ein Forscherteam des DZD identifizierte zusammen mit weiteren Kolleg:innen mittels Kreuzung mehrerer adipöser Diabetes-sensitiver und schlanker Diabetes-resistenter Mausstämme sieben Fett-assoziierte Quantitative Trait Loci (QTL). Davon zeigte einer, Nbw14 (NZO body weight

on chromosome 14), eine Verbindung mit Adipositas-assoziierten Merkmalen. Zu diesen Merkmalen zählte die Erhöhung des Körpergewichts und der Blutglukosekonzentration.

SGCG als Marker für metabolisch ungesunde Adipositas

Um Kandidatengene für Nbw14 zu finden, führten die Wissenschaftler:innen eine Genexpressions- und Haplotypen-Analyse durch. Damit filterten sie spezifische Genvarianten im gonadalen weißen Fettgewebe, dem Hauptzielgewebe des QTL, heraus.

SGCG entpuppte sich als eines von zwei Kandidatengenen im Nbw14-Locus. Die Überexpression von SGCG in Zellkulturexperimenten resultierte in einer erhöhten Insulin-stimulierten Glukoseaufnahme.

Darüber hinaus korrelierten mRNA-Level von SGCG im Fettgewebe von Menschen mit Diabetes mit deren Body-Mass-Index und der Körperfettmasse, was darauf hindeutet, dass SGCG einen neuen Marker für eine metabolisch ungesunde Adipositas darstellt. Zukünftige Studien sollen nun den Mechanismen auf den Grund gehen, durch die SGCG die Insulinsensitivität in den Zellen des Fettgewebes, den Adipozyten, verändert.

Original-Publikation: Kuhn, T. et al. Comparative genomic analyses of multiple backcross mouse populations suggest SGCG as a novel potential obesity-modifier gene. *Hum. Mol. Genet.* **31**, 4019–4033 (2022).



NEU ENTSCHLÜSSELTE GENE HELFEN, ANGEBORENE HERZFEHLER BESSER ZU VERSTEHEN

Ein Herzfehler ist die häufigste angeborene Fehlbildung. Jedes 100. Kind wird mit einem solchen Fehler geboren. Die genetischen Ursachen untersuchen DZD-Forschende zusammen mit Kolleg:innen des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK).

Die Herzen von Maus und Mensch sind sich während der Entwicklung und auch darüber hinaus sehr ähnlich. Menschen mit Diabetes leiden häufig an anfallartigen Schmerzen im Herz, einem Herzinfarkt oder einer Herzschwäche. Daher kommen Mausmodellen bei der Erforschung dieser Krankheitsbilder eine große Bedeutung zu.

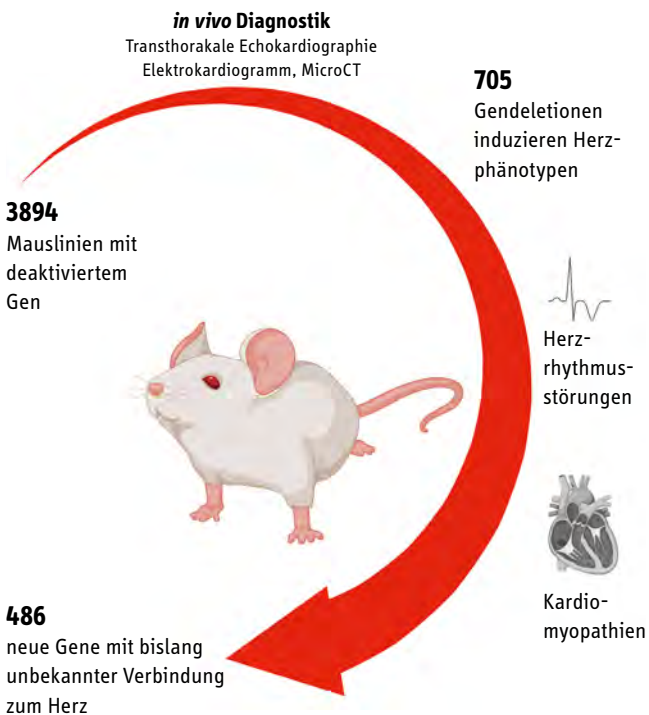
In Kooperation mit dem Internationalen Maus Phänotypisierungs-Konsortium (IMPC)* unter der Leitung von DZD-Forschenden wurden mehrere tausend Mauslinien mit jeweils einem deaktivierten Gen auf strukturelle und funktionelle Herzanomalien untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass das Ausschalten von 705 Genen zu Herzrhythmusstörungen, Myokardhypertrophie* und/oder ventrikulären Dilatationen* führte. Faszinierend dabei: 486 dieser Gene sind neu und

stehen bislang in keinem Zusammenhang mit kardialen Funktionsstörungen beim Menschen. Diese unerforschte genetische Landschaft bietet nun einen wichtigen Ausgangspunkt für die Validierung menschlicher Sequenzierungsstudien und die Ausweitung detailliert nachgelagerter molekularer Studien.

Risikogene für Herzerkrankungen

Im Rahmen der intensiven Phänotypisierung hat die Forschergruppe verschiedene kardiographische und bildgebende Verfahren mit webbasierten Analysen kombiniert, um angeborene, monogenetische Formen von Störungen des Herzrhythmus, Kardiomyopathien und strukturelle Defekte des Herzens zu analysieren. Dabei ist es ihnen gelungen, bei fünf Genen, die bisher in großen Sequenzierungsstudien an Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern nur als "Varianten unbekannter Bedeutung" eingestuft waren, einen eindeutigen Zusammenhang mit strukturellen Defekten des Herzens festzustellen.

Die Ergebnisse der Studie bilden eine wichtige Grundlage für die Erforschung neuer, bisher unbekannter Risikogene für Herzerkrankungen. Als nächster Schritt ist geplant, die in Mäusen gewonnenen Informationen mit Biobank-Daten von Gesunden und klinischen Patientendaten abzugleichen und so zu vertiefen. Dazu wollen die Forschenden der Deutschen Mauslinik eng mit Klinikern des DZHK zusammenarbeiten.



* **Internationales Maus-Phänotypisierungs-Konsortium (IMPC):** Das IMPC ist eine weltweite Initiative von 21 Forschungseinrichtungen zur Identifizierung der Funktion jedes proteinkodierenden Gens im Mausgenom mit dem Ziel, neue Modelle für menschliche Krankheiten zu erkennen und zu etablieren (<https://www.mousephenotype.org>).

* **Myokardhypertrophie:** Unter Myokardhypertrophie versteht man eine Zunahme der Herzmuskelmasse, bei der sich die Herzmuskelfasern aufgrund einer dauerhaften und verstärkten Belastung des Herzens verdicken bzw. Zellen vergrößern.

* **Ventrikuläre Dilatation:** Unter ventrikulärer Dilatation versteht man eine krankhafte Erweiterung (Dilatation) des Herzmuskels. Durch einen systolischen Pumpfehler kommt es zum fortschreitenden Verlust der Auswurfleistung des Herzens.

Original-Publikation: Spielmann, N. et al. Extensive identification of genes involved in congenital and structural heart disorders and cardiomyopathy. Nat. Cardiovasc. Res. 1, 157–173 (2022).



SCHUTZ UND REGENERATION DER BETAZELLEN

Beim Typ-1- und beim Typ-2-Diabetes werden die insulinproduzierenden Betazellen geschädigt oder gar zerstört. Kenntnisse über die ursächlichen Mechanismen helfen bei der Entwicklung neuer Therapieansätze.

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, Robert Wagner, Thilo Welsch, Eckhard Wolf

Insulin ist ein zentrales Hormon im Glukosestoffwechsel des Menschen. Sind die in der Bauchspeicheldrüse gelegenen insulinproduzierenden Betazellen zerstört oder liefern nicht mehr ausreichend Insulin, müssen sich Betroffene mehrmals täglich Insulin spritzen. Eine Heilung gibt es bisher nicht. In dieser Academy untersuchen die Forschenden des DZD, welche molekularen Mechanismen zum Versagen der Betazellen führen, um auf diesem Weg molekulare Ansatzpunkte für neue pharmakologische Therapien des Diabetes zu identifizieren. Ziel ist es, die Betazellen besser zu schützen, wenn möglich sie zu regenerieren oder zu ersetzen. Die Forschenden arbeiten dazu u.a. an verbesserten Protokollen zur Differenzierung von Stammzellen in Betazell-ähnliche Zellen sowie an neuen Ansätzen zur Betazell- bzw. Inselzell-Transplantation. Zudem arbeiten sie an pharmakologischen Therapien zum Schutz und zur Wiederherstellung von funktioneller Betazellmasse.

Fettzellen spielen tragende Rolle bei Typ-2-Diabetes

Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit innerhalb dieser Academy ist es den Wissenschaftler:innen gelungen, die Bedeutung des Fettgewebes bei der Typ-2-Diabetes-Pathogenese genauer zu beurteilen. Ergebnisse der Lebensstil-Interventionsstudie DiRECT zeigten, dass die



Translationale Forschungserfolge

- Europäische Patentierung eines Dextromethorphan-(DXM)-Derivates zur Verhinderung der Diabetes-Progression ohne Nebenwirkungen auf das Gehirn.
- Beteiligung an klinischer Studie zur Transplantation von verkapselten stammzellabgeleiteten Inselzellclustern in die Leber (Vertex Studie).

in der Bauchspeicheldrüse vorliegenden Fettzellen, wahrscheinlich durch die Hemmung der Insulinausschüttung, Einfluss auf das Fortschreiten des Typ-2-Diabetes nehmen. Unter anderem mit Hilfe von menschlichem Probenmaterial der *Human Islet Biobank* konnte das DZD zeigen, dass sich die Lipidprofile in den Bauchspeicheldrüsen von Menschen mit Typ-2-Diabetes klar von denen unterscheiden, die sich in Menschen ohne Diabetes finden lassen.

Betazellen kommunizieren untereinander

Um Insulin auf koordinierte Weise auszuschütten, kommunizieren Betazellen miteinander. In einem internationalen Forscherverbund ist es DZD-Wissenschaftler:innen gelungen, ein Gen in Betazellen zu identifizieren, das dafür sorgt, dass diese Glukose erkennen und das Hormon Insulin freisetzen. Diese Erkenntnisse könnten dazu beitragen, in Zukunft Ersatz-Betazellen für die Diabetes-Therapie zu entwickeln.

Erreichtes 2022

- + Identifikation wichtiger Schlüsselsignale für Differenzierungs- und Reifungsmechanismen von Betazellen.
- + Umfassende Kartierung des Transkriptoms und Epigenoms pankreatischer Inselzellen.
- + Aufklärung der Rolle spezifischer Sphingolipid-Subtypen und Sphingolipid-bindender Proteine für die Betazellfunktion und das T2D-assoziierte Betazellversagen.

Ziele 2023

- Entwicklung einer KI-gestützten Forschungspipeline zur Erstellung des ersten omic-Atlas von pankreatischen Inselzellen.
- Untersuchung der molekularen Wirkmechanismen von Dextromethorphan-Derivaten in Inselzellen.
- Aufklärung der Rolle der Fettzellen im Pankreas bei der T2D-Pathogenese.

FASZINIERENDE KOMMUNIKATION ZWISCHEN BETAZELLEN

Um Insulin auf koordinierte Weise auszuschütten, kommunizieren Betazellen miteinander. Nun ist es gelungen, ein Gen in Betazellen zu identifizieren, das die Kommunikation zwischen Betazellen ermöglicht und der Bauchspeicheldrüse hilft, durch Insulinausschüttung auf Glukose zu reagieren.

Viele Nahrungsmittel enthalten Kohlenhydrate, die vom Körper in Glukose umgewandelt und in den Blutkreislauf abgegeben werden. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel signalisiert den Betazellen Insulin freizusetzen, das die Blutglukose in die Zellen einschleust, um sie als Energie zu nutzen oder zu speichern. In den verschiedenen Lebensphasen müssen sich die Betazellen jedoch an unterschiedliche Bestandteile von Nahrungsmitteln anpassen.

Koordinierte Kommunikation

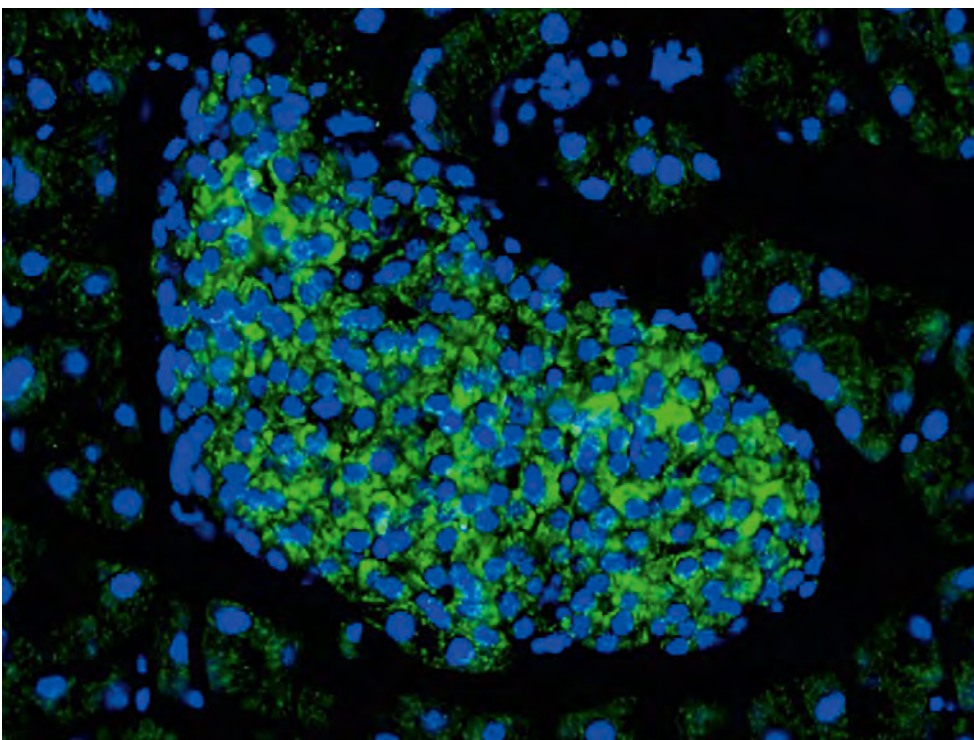
Wenn die Zahl der Betazellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse zu gering ist oder sie nicht richtig funktionieren, wird nicht genügend Insulin ausgeschüttet, um den Blutglukosespiegel zu senken. Damit Insulin auf koordinierte Weise ausgeschüttet werden kann, kommunizieren Betazellen miteinander. Ein internationales Forscherteam unter Beteiligung von DZD-Wissenschaft-

ler:innen hat gezeigt, dass das Gen *Wnt4* in den Betazellen aktiv wird, wenn diese im frühen Leben nach der Geburt reifen. Es sorgt dafür, dass diese Glukose erkennen und das Hormon Insulin freisetzen.

Reifung versus Funktion

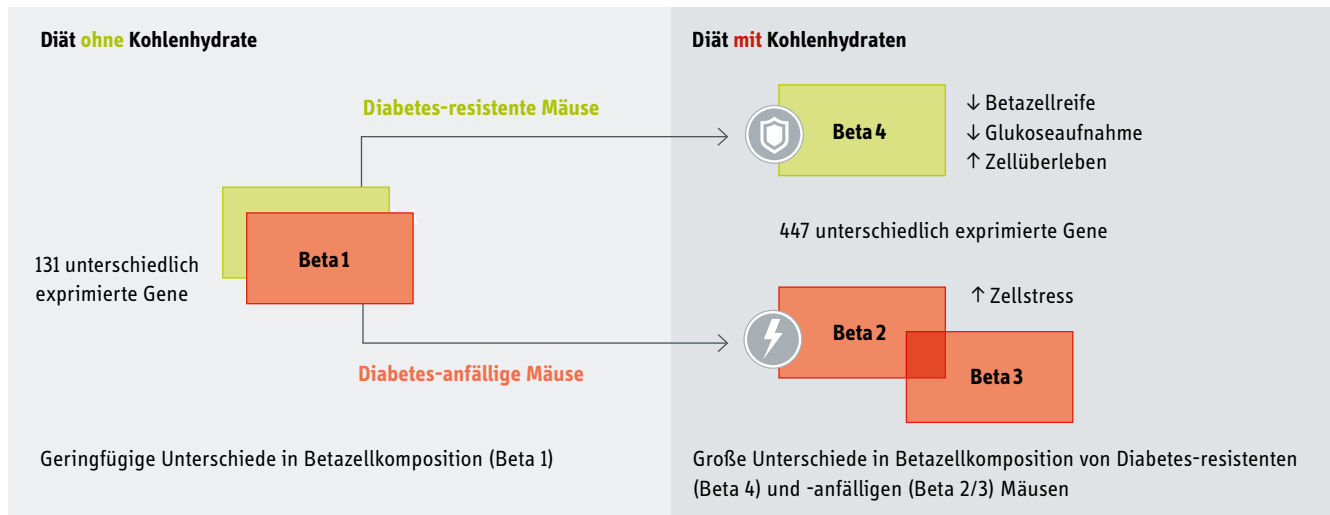
Die Wissenschaftler:innen untersuchten Betazellen in Zellkultur und beobachteten, dass diese das Gen *Wnt4* während der Zellreifung bilden. Sobald diese Zellen *Wnt4* zu bilden beginnen, hören sie auf, sich zu vermehren und werden funktionsfähiger. Betazellen mit geringerer *Wnt4* Expression sind zwar in der Lage, Glukose im Blut zu erkennen, schütten aber als Reaktion auf Glukose weniger Insulin aus. Weitere Experimente zeigten, dass Mäuse, in denen das *Wnt4* Gen ausgeschaltet ist, an Diabetes erkrankten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Anstieg von *Wnt4* kurz nach der Geburt die Reifung der Betazellen ermöglicht. Daher ist es nun von Bedeutung zu verstehen, warum *Wnt4* während der Reifung der Zellen gebildet wird. Diese Ergebnisse könnten die Entwicklung von Ersatz-Betazellen für die Diabetestherapie unterstützen.

Original-Publikation: Katsumoto, K. et al. *Wnt4* is heterogeneously activated in maturing β -cells to control calcium signaling, metabolism and function. *Nat. Commun.* **13**, 6255 (2022).



Langerhans-Insel mit der *Wnt4*-Färbung in grün und den Zellkernen in blau.

VORÜBERGEHENDE VERRINGERUNG IHRER IDENTITÄT SCHÜTZT BETAZELLEN VOR FUNKTIONSVERLUST



Forschende des DZD konnten nachweisen, dass insulinproduzierende Betazellen von Mäusen, die aufgrund ihrer genetischen Ausstattung ein unterschiedliches Diabetesrisiko tragen, ganz gegensätzlich reagieren, wenn die Blutglukosekonzentration moderat steigt.

Die fortschreitende Funktionsstörung und das Versagen der insulinsekretorischen Betazellen sind ein typisches Merkmal des Typ-2-Diabetes. Um die möglichen Mechanismen des Betazellverlusts bei Typ-2-Diabetes zu untersuchen, haben Wissenschaftler:innen des DZD die mRNA* von Inselzellen der Bauchspeicheldrüse bei zwei fettleibigen Mäusestämmen, die sich in ihrer Diabetesanfälligkeit unterscheiden, verglichen.

Betazellen reagieren auf Zellstress

Mit Hilfe von Einzelzell-RNA-Sequenzierung der Langerhans-Inseln und modernen bioinformatischen Analysen untersuchten sie die Auswirkungen einer zweitägigen Fütterung mit einer kohlenhydratreichen Diät. Vor Beginn der Fütterung zeigten beide Gruppen von Mäusen nur geringfügige Unterschiede in den Betazellen und deren Komposition (Beta1). Nach zweitägiger Fütterung der kohlenhydratreichen Diät stiegen die Blutglukosewerte in beiden Mäusen moderat an. Infolgedessen programmierten die Diabetes-resistenten Mäuse ihre Betazellen so um, dass Merkmale reifer Betazellen abnahmen. Sie konnten weniger Glukose aufnehmen (Beta4). Beispielsweise wurden die Gene von GLUT2, GLP1R und MafA herunterreguliert. Darüber hinaus führte ein siRNA*-vermittelter Knockdown von GLUT2 in Betazellen zu geringeren Stressreaktionen und einer Abnahme von Apop-

tosemarkern. Dies könnte das verbesserte Überleben der Betazellen in Diabetes-resistenten Mäusen erklären. Weiterhin zeigte sich bei der Umprogrammierung, dass sich Betazellen von Diabetes-resistenten Mäusen besser teilen konnten, um somit mehr Betazellen zu produzieren. Im Gegensatz dazu reagierten die Betazellen der zu Diabetes neigenden Mäuse mit einer erhöhten Expression von Genen, die auf Zellstress hinweisen. Eine Folge dieses Stresses kann dann der spätere Betazellverlust sein (Beta2/Beta3).

Der Vergleich der in den Mäusen gewonnenen Daten mit denen, die in bisherigen groß angelegten humanen Genomanalysen im Zusammenhang mit der Diabetesentstehung entdeckt wurden, zeigt eine Reihe von Überschneidungen und liefert neue Hinweise, warum Fettleibigkeit nicht zwangsläufig zu einem Typ-2-Diabetes führt. Die Fähigkeit von Mäusen und vermutlich auch von Menschen, auf erhöhte Blutglukosekonzentrationen mit einer vorübergehenden Verringerung ihrer Betazell-Identität zu reagieren, scheint eine Schlüsselrolle zu spielen, um sie vor Funktionsverlust und/oder Zelltod zu schützen.

* **Messenger RNA (mRNA):** Eine mRNA (englisch: messenger ribonucleic acid), zu deutsch Boten-Ribonukleinsäure, ist eine einzelsträngige Ribonukleinsäure (RNA), die genetische Information für den Aufbau eines bestimmten Proteins in einer Zelle überträgt.

* **Small interfering RNA (siRNA):** Eine siRNA, (englisch: kleine eingreifende RNA) ist ein kurzes, einzel- oder doppelsträngiges Ribonukleinsäure-Molekül, das kein Protein kodiert, sondern sich mit mRNA-Molekülen verbindet, wodurch es deren normale Funktion unterbindet. So wird die Expression von Genen unterdrückt.

Original-Publikation: Gottmann, P. et al. Heterogeneous development of β -cell populations in diabetes-resistant and -susceptible mice. *Diabetes* 71, 1962–1978 (2022).

PRÄVENTION UND PATHOGENESE DES TYP-1-DIABETES

Ein besseres Verständnis der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes soll helfen, neuartige Therapien zu entwickeln. Diese sollen Immundefekte korrigieren und die Entstehung der Krankheit verlangsamen oder verhindern.

KOORDINATION: Carolin Daniel | Ezio Bonifacio | Anette-Gabriele Ziegler

TEAM: Peter Achenbach, Reinhard Holl, Sandra Hummel, Karsten Kretschmer, Nikolay Ninov, Teresa Rodriguez-Calvo, Michele Solimena, Stephan Speier, Anna Stahl-Pehe

Typ-1-Diabetes (T1D) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die besonders häufig im Kindes- und Jugendalter auftritt. Die Forschung des DZD umfasst den gesunden Zustand, den präsymptomatischen T1D sowie frühe Stadien der symptomatischen Erkrankung. Um insbesondere klinische Translation voranzutreiben, stehen die folgenden Projekte im Fokus der T1D Academy:

Risikomarker und T1D-Subtypen

In der Fr1da-Studie wurden mehr als 170.000 Kinder untersucht, von denen 0,3 % mit präsymptomatischem T1D diagnostiziert wurden. Ein neuentwickelter „*Weighted Progression Likelihood Score*“ ermöglicht eine präzisere Vorhersage des Fortschreitens von T1D zum Stadium 3 sowie eine weitere Unterteilung in zwei präsymptomatische Stadien (1a und 1b). Mittels „*Classification And Regression Tree*“ (CART) wurden Untergruppen von T1D im Kindesalter in der bayerischen Dimelli-Kohorte definiert.

Immunmodifizierende Therapiestrategien

Die Hemmung des Enzyms Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) mittels des Immunmodulators IMU-838 reduziert die Reaktionen von Effektor-T-Zellen und fördert gleichzeitig immunprotektive Treg-Zellen, insbesondere bei starker Immunaktivierung. DZD-Forschende konnten in zwei präklinischen Modellen zeigen, dass IMU-838 die Inzidenz von T1D verringert. In *Proof-of-Concept* Studien stellten die Wissenschaftler:innen fest, dass neuartige MicroRNA-Inhibitor-Antikörper-Konjugate effizient von T-Zellen aufgenommen werden und gezielt MicroRNA-Targets regulieren können. Eine einjährige präventive Therapie mit *Abatacept*, einem Medikament zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, konnte bei jungen Patient:innen mit einem T1D-Frühstadium die Betazellfunktion verbessern und die Autoimmunität reduzieren, verzögerte jedoch nicht die Entwicklung einer Glukoseintoleranz.

Einfluss von Umwelt-Risikofaktoren

Im Gegensatz zu kombinierten Daten aus Deutschland und den USA, die keine erhöhte Inselautoimmunität bei an COVID-19 erkrankten Kindern feststellen konnten, zeigte eine Auswertung von Krankenkassendaten in Bayern eine höhere T1D-Inzidenz bei Kindern nach einer COVID-Infektion. Im Zusammenhang mit der potenziell viralen Pathogenese von T1D konnten DZD-Forschende zeigen, dass Proteasen von Enteroviren die Antigenpräsentation von Betazellen verändern können. In einem weiteren Projekt ist es den Wissenschaftler:innen gelungen mittels Zebrafischmodellen zu zeigen, dass das Zelloberflächenprotein CD74 die Interaktionen zwischen Beta- und Immunzellen reguliert und so zur T1D Entstehung beiträgt. An entsprechenden Therapieansätzen mit betazellspezifischen CD74 Antisense-Oligonukleotiden wird nun gearbeitet.



Translationale Forschungserfolge

- Mittels Hochdurchsatz-Screening identifizierte „Treg-Inducer“ ermöglichen auch bei starker Immunaktivierung, wie bei T1D, eine effiziente Induktion von Tregs.
- Nachstellung humaner Inselautoimmunität in humanisierten Mausmodellen sowie Weiterentwicklung dieser Modelle mittels humaner iPSC-Linien.
- *SINTIA Primary Prevention Trial* in Europa (GPPAD, Deutschland, Schweden, UK, Polen, Belgien).
- IHI-Förderung *European action for the Diagnosis of Early Non-clinical Type 1 diabetes For disease Interception EDENTIFI* (Belgien, Tschechien, Dänemark, Finnland, Deutschland, Italien, Portugal, Polen, Schweden, UK).

Erreichtes 2022

- + Gewinnung neuer Erkenntnisse zur veränderten Stabilität von schützenden regulatorischen Immunzellen bereits in frühen Stadien der Inselautoimmunität.
 - + Erfolgreich durchgeführte Pilotstudien zur T-Zell-spezifischen Modulation von miRNAs durch neuartige miRNA-Antikörper-Konjugate.
 - + Untersuchung und Charakterisierung des DHODH-Hemmers IMU-838 *in vitro* und in präklinischen Mausmodellen.
 - + Erfolgreiche Initiierung und Rekrutierung in der SINT1A-Studie.
 - + Entwicklung des neuen *Weighted Progression Likelihood Scores* zur Einteilung von Substadien des frühen T1D.
 - + Gewinnung neuer Erkenntnisse über die Betazellfunktion bei Kleinkindern mit einem erhöhten Risiko für T1D.
-

Ziele 2023

- Weiterentwicklung und Charakterisierung von miRNA-Antikörper-Konjugaten *in vitro* und präklinischen Mausmodellen.
 - Medizinal-chemische Optimierung von Treg-Inducer Zielkandidaten und erste Pilotstudien in präklinischen Mausmodellen.
 - Verbesserung des klinischen Outcomes bei Kindern der Fr1da-Studie.
 - Veränderung der Genexpressionsentwicklung in den ersten Lebensjahren der erhöhten Inselautoimmunität.
-

TYP-1-DIABETES: BESSERES VERSTÄNDNIS DER FEHLERHAFTEN BLUTZUCKERREGULATION IM FRÜHEN KINDESALTER



DZD-Forschende zeigen, dass Stoffwechselveränderungen deutlich früher im Krankheitsverlauf auftreten als bislang angenommen. Sie können der Autoimmunität vorausgehen oder parallel dazu stattfinden.

Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunkrankheit, bei der die insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse durch eine fehlgeleitete Immunreaktion zerstört werden. Bisher ging man davon aus, dass dieser Prozess zunächst unerkannt im Hintergrund verläuft und erhöhte Blutzuckerwerte ein Ergebnis der Autoimmunität gegen die Betazellen sind. Jedoch wurde noch nie untersucht, wann die Betazellen zum ersten Mal betroffen sind.

Dynamische Blutzuckerspiegel

Die POInt Studie untersuchte daher über einen längeren Zeitraum mehr als 1.000 Kinder ab ihrem vierten Lebensmonat, die ein erhöhtes genetisches Risiko für die Entwicklung von Typ-1-Diabetes aufweisen. Das ermöglichte den Forschenden, den Zusammenhang zwischen Blutzuckerwerten und erster Entwicklung von Inselautoantikörpern zu analysieren.

Das verblüffende Resultat: Entgegen bisheriger Annahmen erreichen die Blutzuckerkonzentrationen kurz nach der

Geburt keinen stabilen Zustand. Stattdessen zeigt sich eine dynamische Veränderung der Blutzuckerwerte während der ersten Lebensjahre. Die Kinder, die eine Autoimmunität entwickelt hatten, wiesen bereits zwei Monate vor der Bildung der Autoantikörper Blutzuckerwerte im höheren Normbereich auf. Im Vergleich dazu zeigten die Kinder ohne Autoimmunreaktion durchweg niedrigere Blutzuckerkonzentrationen. Ein Unterschied, der im weiteren Verlauf der Studie bestehen blieb. Die starke Veränderung der postprandialen Blutzuckerwerte kurz vor dem ersten Nachweis von Autoantikörpern lässt ein Ereignis vermuten, das die Funktion der Betazellen beeinträchtigt. Dieses Ereignis geht der Autoimmunreaktion voraus und trägt zu ihrer Entwicklung bei.

Im Rahmen der Globalen Plattform zur Prävention des Autoimmunen Diabetes (GPPAD) wird die klinische Primärpräventionsstudie POInt (Primary Oral Insulin Trial) multizentrisch in fünf Ländern und an sieben Standorten durchgeführt. POInt hat zum Ziel, das Auftreten von Inselautoimmunität zu verhindern und so der Entstehung eines Typ-1-Diabetes vorzubeugen.

Original-Publikation: Warncke, K. et al. Elevations in blood glucose before and after the appearance of islet autoantibodies in children. *J. Clin. Invest.* **132**, e162123 (2022).

MEHR KINDER ERKRANKEN IN DER COVID-19 PANDEMIE AN TYP-1-DIABETES

Eine Studie des DZD zeigt, dass während der COVID-19 Pandemie mehr Kinder und Jugendliche neu an Typ-1-Diabetes erkrankt sind als in den Vorjahren. Die Forschenden nutzten dazu Daten der multizentrischen Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation.

In den vergangenen drei Jahrzehnten ist die Inzidenz des Typ-1-Diabetes durchschnittlich um 3-4 % pro Jahr gestiegen und es gibt Hinweise, dass Infektionen eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen. Häufige Atemwegsinfektionen in der frühen Kindheit haben sich als Risikofaktor für die Entwicklung von Typ-1-Diabetes erwiesen. Anhand von Daten der multizentrischen Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV*) wurde das Auftreten von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen während der COVID-19-Pandemie in Deutschland im Vergleich zu den Vorjahren untersucht.

Typ-1-Diabetesinzidenz signifikant erhöht

In der Studie wurden dazu für den Zeitraum von Anfang 2020 bis Mitte 2021 die in Deutschland neu erkrankten Kinder und Jugendlichen im Alter zwischen sechs Monaten und 18 Jahren erfasst. In diesem Zeitraum wurden im DPV 5.162 Kinder und Jugendliche mit neu auftretendem

Typ-1-Diabetes registriert. Das entspricht einer Inzidenz von 24,4 pro 100.000 Patientenjahre. Mithilfe von Rechenmodellen ermittelten die Forschenden aus den Daten der Jahre 2011 bis 2019 die erwarteten Inzidenzen für 2020/21 mit nur 21,2. Damit war die beobachtete Inzidenz während der Corona-Pandemie signifikant höher als die erwartete Inzidenz.

Bei genauerer Beobachtung stellten die Forschenden fest, dass die Inzidenzen des Typ-1-Diabetes mit einer Verzögerung von etwa drei Monaten nach den COVID-19 Inzidenzwellen sowie nach den Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie anstiegen. Die zugrundeliegenden Ursachen für den Anstieg der Typ-1-Diabetesinzidenz sind allerdings noch unbekannt.

* **Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV):** Aktuell beteiligen sich mehr als 400 Behandlungseinrichtungen an der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation – vorwiegend aus Deutschland und Österreich, aber auch aus Luxemburg und der Schweiz. In der DPV sind Daten von mehr als 680.000 Patientinnen und Patienten erfasst. Ziel der DPV-Initiative ist es, die Behandlungsergebnisse für Menschen mit Diabetes in der Routinebetreuung durch standardisierte Dokumentation, objektiven Vergleich von Qualitätsindikatoren und durch multizentrische Therapieforschung zu verbessern.

Original-Publikation: 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* **45**, 1762–1771 (2022).





INSULINWIRKUNG UND -RESISTENZ IM GEHIRN

Das Hauptziel der Brain Academy ist es, Strategien zur Verbesserung der Insulinwirkung im Gehirn zu entwickeln und deren Einfluss auf den Übergang von einer gesunden Physiologie hin zu Diabetes und Komplikationen zu bestimmen. Die Forschenden kombinieren dafür die Stärken der translationalen Neurowissenschaften und der klinischen Diabetesforschung.

KOORDINATION: Hubert Preißl | Jens Brüning | Cristina García Cáceres | Martin Heni

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

Die Insulinwirkung im Gehirn kann den Erfolg einer Lebensstilintervention bei Menschen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes vorhersagen. Neue Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Insulinwirkung im Gehirn noch verbessert werden kann. Hierzu wurden in zwei Studien die Effekte von sportlicher Aktivität und einem SGLT-2-Hemmer untersucht. Das Ergebnis: Beide Ansätze führen zu einer Verbesserung der Insulinwirkung im Gehirn und haben einen positiven Effekt auf den Gesamtkörperstoffwechsel.

Geschlechtsunterschiede bei der Insulinwirkung im Gehirn

Ein noch immer unterrepräsentiertes Forschungsfeld ist die Untersuchung von Geschlechtsunterschieden hinsichtlich der Insulinwirkung im Gehirn. Forschende des DZD haben sich dieser Frage angenommen und stellten fest, dass die Insulinwirkung im Gehirn auch spezifische Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufweist. In einer Studie wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie die Wirkung von intranasal verabreichtem Insulin auf die Verarbeitung von Essensbildern untersucht. Es zeigte sich, dass es in einem Bereich des Frontalkortex, der für Belohnung, kognitive Kontrolle und Bewertung von Reizen zuständig ist, einen spezifischen Geschlechtsunterschied gibt. Während Frauen mit einer Erhöhung der Aktivität

beim Betrachten von Essensbildern, die als sehr appetitlich wahrgenommen werden, reagierten, zeigten Männer eine Verringerung dieser Aktivität. Daraus lässt sich schließen, dass bei Frauen Insulin zu einer stärkeren Interaktion von Essverhalten und kognitiver Kontrolle führt.

Astrozyten haben Einfluss auf Stoffwechsel

Mit Hilfe präklinischer Modelle entschlüsselten die Wissenschaftler:innen die molekularen und funktionellen Charaktereigenschaften von spezifischen hypothalamischen Neuronen und lieferten neue mechanistische Erkenntnisse über die dopaminabhängige Kontrolle energieregulierender Neurokreise. Im Gehirn befinden sich neben Neuronen auch weitere Zelltypen, insbesondere Astrozyten, von denen jetzt gezeigt werden konnte, dass sie einen direkten Einfluss auf den Stoffwechsel haben und somit eine weitere Option für neue therapeutische Behandlungsansätze bilden.

Erreichtes 2022

- + Nachweis der verbesserten zentralen Insulinwirkung durch physikalische Aktivität bei Menschen mit Übergewicht.
- + Etablierung von experimentellen Protokollen zur Untersuchung des Insulintransports über die Blut-Hirn-Schranke.
- + Nachweis der reduzierten Wirkung von Oxytocin im Hypothalamus auf die Glukosetoleranz bei Menschen mit Übergewicht.
- + Fertigstellung eines Hypothalamus-Atlas.

Ziele 2023

- Untersuchung der Insulinwirkung im Gehirn der Subtypen des Typ-2-Diabetes.
- Entwicklung und Etablierung bildgebender Verfahren des Gehirns zur Untersuchung der Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke für den Transport von Hormonen.

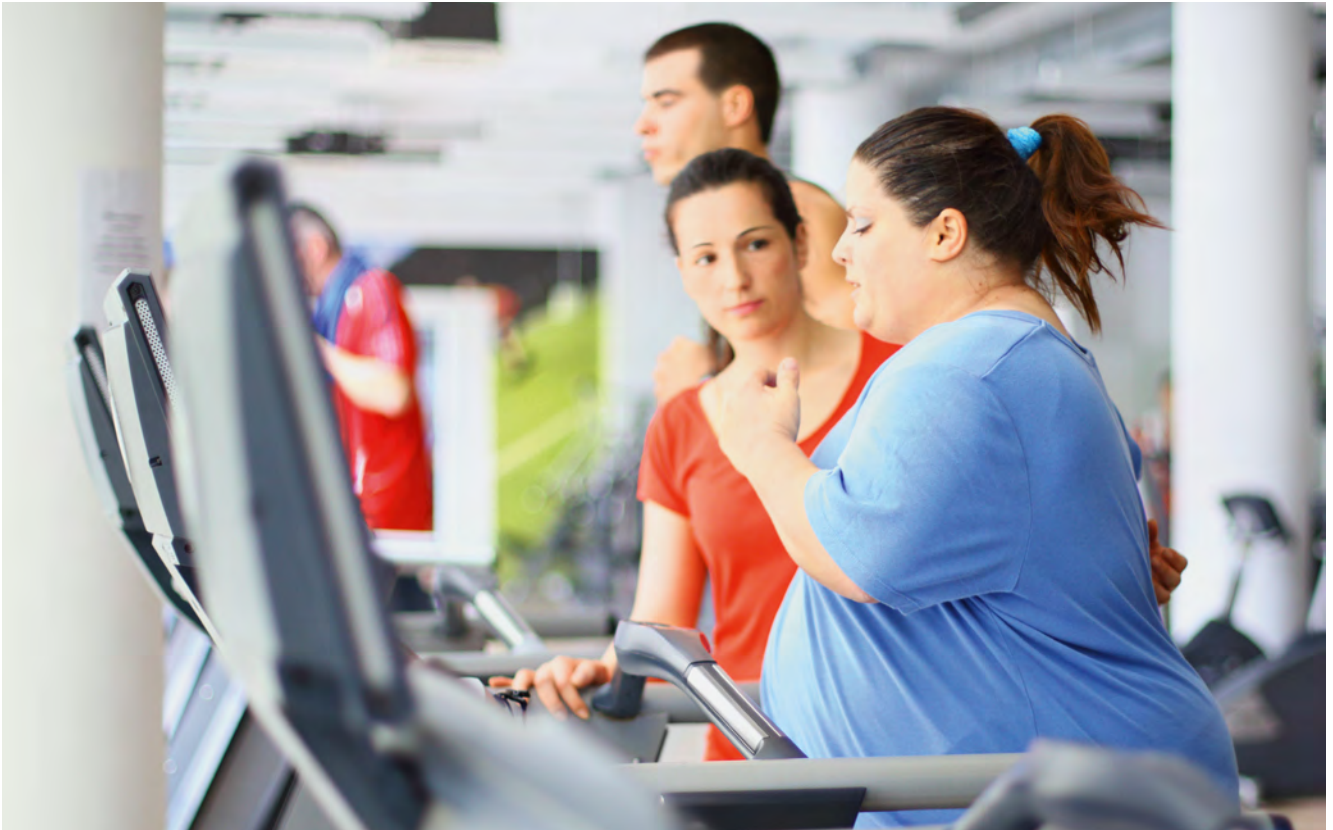


Translationale Forschungserfolge

- Nachweis, dass das autonome Nervensystem bei Kindern von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes verändert ist.
- Nachweis des spezifischen Einflusses von Neuronen und Astrozyten auf Stoffwechselvorgänge.



BEWEGUNG HILFT GEGEN INSULINRESISTENZ IM GEHIRN



Beim Vorliegen einer Insulinresistenz reagiert das Gehirn nicht mehr richtig auf das Hormon Insulin. Dies wirkt sich auch negativ auf den Stoffwechsel im Körper und die Regulation des Essverhaltens aus. Bereits acht Wochen Sport können helfen, die Insulinempfindlichkeit des Gehirns bei stark übergewichtigen Erwachsenen wiederherzustellen.

Das Gehirn hat einen entscheidenden Einfluss auf unser Essverhalten, den Stoffwechsel im Körper und damit auch auf das Körpergewicht. Adipöse Menschen leiden meist unter einer Insulinresistenz. Reagiert das Gehirn nicht mehr auf Insulin, wirkt sich dies auch auf Regionen im Gehirn aus, die u.a. für das Empfinden von Hunger, Sättigung sowie für das Zusammenwirken von Motivation, Belohnung, Emotionen und Bewegungsverhalten zuständig sind. Bisher gibt es noch keine etablierte Therapie, um die Insulinempfindlichkeit im Gehirn wiederherzustellen. Forschende des DZD haben in einer klinischen Studie mit übergewichtigen Erwachsenen untersucht, ob Bewegung die Insulinempfindlichkeit im Gehirn verbessern kann und wie sich die Veränderungen auf den Stoffwechsel und das Verhalten auswirken.

Training verbessert Insulinwirkung im Gehirn

Bei den Proband:innen wurde vor und nach einem achtwöchigen überwachten Ausdauertraining mit einer funktionellen Magnetresonanztomographie die Insulinempfindlichkeit im Gehirn bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass das Trainingsprogramm die Wirkung des Insulins im Gehirn auf das Niveau einer Person mit gesundem Gewicht verbesserte. Die sportliche Intervention erhöhte die insulinstimulierte Aktivität in Gehirnregionen, die u.a. für das Wahrnehmen von Hunger und Sättigung sowie für das Zusammenwirken von Motivation, Belohnung, Emotion und Bewegungsverhalten zuständig sind. Die verbesserte Insulinsensitivität im Gehirn hatte dabei auch positive Wirkungen auf den Stoffwechsel, das Hungergefühl nahm ab und das ungesunde Bauchfett wurde reduziert.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Insulinresistenz im Gehirn möglicherweise umkehrbar ist und ein praktikables therapeutisches Ziel sein könnte, um die zentralnervöse Regulation des Stoffwechsels und des Körpergewichts wiederherzustellen und ungünstigen Auswirkungen von Adipositas entgegenzuwirken.

Original-Publikation: Kullmann, S. et al. Exercise restores brain insulin sensitivity in sedentary adults who are overweight and obese. *JCI Insight* 7, e161498 (2022).



HYPOMAP: EINZELZELL-GENEXPRESSIONSATLAS DES MAUS-HYPOTHALAMUS

Erstmals haben Forschende Daten der Einzelzell-RNA-Sequenzierung zu einem Genexpressionsatlas zusammengeführt. Ihr Ziel: Eine Plattform zur Erforschung von Erkrankungen und Therapien.

Der Hypothalamus spielt bei der Koordinierung zentraler Körperfunktionen eine Schlüsselrolle. Er kontrolliert die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch und reguliert die Energiehomöostase. Nun zeigen aktuelle Experimente zur Einzelzell-RNA-Sequenzierung (sc-seq), dass Zellen in bestimmten Hypothalamusregionen, die zuvor molekular als einheitlich galten, in Wirklichkeit unterschiedlich sind.

Es gibt viele sc-seq-Datensätze, die mehrere Gehirnregionen und -zustände abdecken. Der direkte Vergleich dieser Daten ist jedoch aufgrund technischer und experimenteller Unterschiede schwierig. Allerdings gilt die Integration von Datensätzen als wichtiger Schritt, um größere Projekte zu realisieren. Trotz der jüngsten Fortschritte in der Einzelzelltechnologie fehlen immer noch ein einheitlicher Katalog und eine molekulare Charakterisierung der Zelltypen im Hypothalamus.

HypoMap kartiert die Hypophyse

Mit „HypoMap“ konnte erstmalig ein integrierter Referenzatlas des Hypothalamus der Maus entwickelt werden. Er umfasst 384.925 Zellen und bietet anderen Arbeitsgruppen die Möglichkeit, Ergebnisse neuer Experimente einzubeziehen oder zu integrieren.

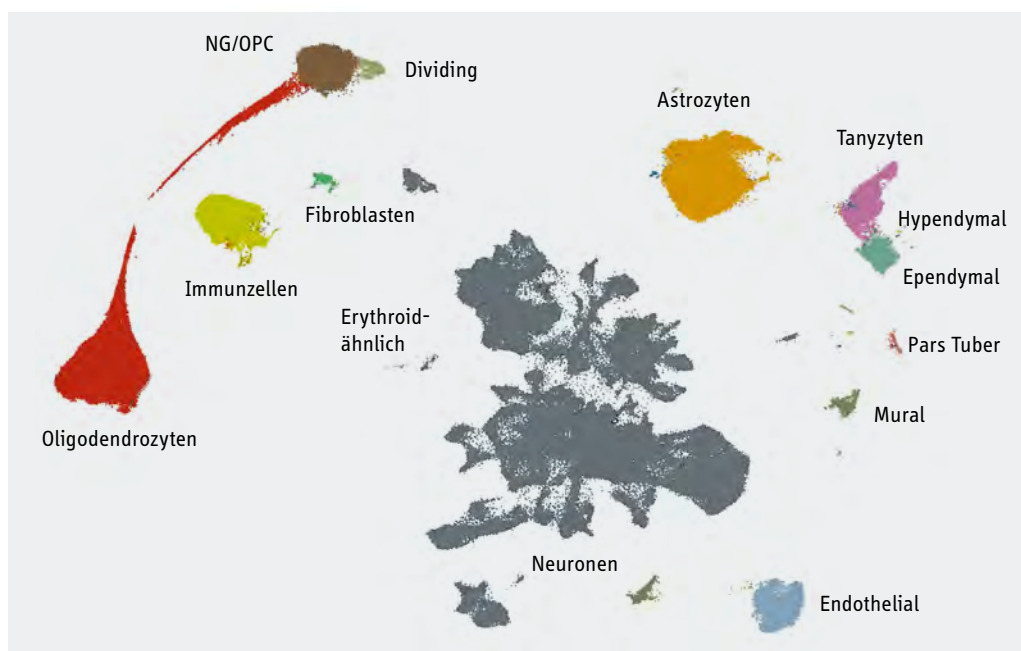
Die Forschenden validieren HypoMap durch den Vergleich von Daten, die sie mit verschiedenen Sequenzierungstechniken erhoben haben. Untersucht wurden dabei ausgewählte neuronale Zelltypen mit unterschiedlichem Grad an zellulärer Heterogenität.

Identifikation medikamentöser Zielstrukturen

Es gelang der Forschergruppe mit Hilfe von HypoMap Klassen von Neuronen, welche den Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor (Glp1r) und Prepronociceptin (Pnoc) exprimieren, zu identifizieren. Dies validierten sie anhand der Einzelmolekül-In-Situ-Hybridisierung.

Der Hypothalamus-Atlas kann als wichtige Plattform dienen, um die funktionelle Organisation der hypothalamischen neuronalen Schaltkreise zu entschlüsseln und medikamentöse Zielstrukturen für die Behandlung von Stoffwechselstörungen zu identifizieren.

Original-Publikation: Steuernagel, L. et al. HypoMap-a unified single-cell gene expression atlas of the murine hypothalamus. *Nat. Metab.* **4**, 1402–1419 (2022).



Die Mehrheit der Zellen in HypoMap sind Neuronen (grau), gefolgt von Astrozyten (goldbraun), Oligodendrozyten (rot) und Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (OPCs, braun). HypoMap kann aber auch seltenere Zelltypen wie Mikroglia (hellgrün), Endothelzellen (hellblau), Tanyzyten (rosa), ependymale Zellen (cyan) und Muralzellen (oliv) unterscheiden.



DIABETES UND NICHT-ALKOHOLISCHE FETTLLEBERERKRANKUNG

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen. In Deutschland sind mehr als 18 Mio. Menschen betroffen. Bis zu 75 % der Menschen mit Typ-2-Diabetes entwickeln eine NAFLD verbunden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und weitere Begleiterkrankungen des Diabetes.

KOORDINATION: Michael Roden | Andreas Birkenfeld | Norbert Stefan

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

Typ-2-Diabetes und nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) sind zwei eng miteinander verbundene Erkrankungen, die oft zusammen auftreten. Die Beziehung zwischen ihnen ist komplex und noch nicht vollständig verstanden. Die NAFLD umfasst ein breites Erkrankungsspektrum beginnend mit der einfachen Steatose über die entzündliche Steatohepatitis (NASH) mit Fibrose bis hin zur Leberzirrhose und dem hepatozellulären Karzinom. Sie ist nicht nur mit einer erhöhten Leber-bezogenen Morbidität und Mortalität assoziiert, sondern geht auch insbesondere mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und (extra)hepatische Malignome einher.

Bislang gibt es kein etabliertes Screening/Diagnose-Verfahren für die NAFLD und auch keine für die Indikation der NAFLD zugelassene Pharmakotherapie. In der Liver Academy untersuchen DZD-Forschende, welche Risiko-

gruppen, z.B. bestimmte Untergruppen 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. Ziel ist es, Leitlinien-relevante Forschungsergebnisse zu Screening, Diagnose und Therapie der NAFLD beizutragen.



Translationale Forschungserfolge

- Aufklärung des Einflusses der NAFLD auf die mitochondriale Funktion des Fettgewebes bei Personen mit Adipositas Grad 3.
- Untersuchung des lokalisationsabhängigen Signalwegs des Glukagonrezeptors.
- Untersuchungen zum Einfluss der NAFLD auf die Empagliflozin-vermittelte Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Typ-2-Diabetes und als potentieller Prädiktor des metabolischen Ansprechens auf eine Lebensstilintervention.

Erreichtes 2022

- + Liver Academy Strategie-Meeting zur Festlegung neuer gemeinsamer Projekte/Forschungsschwerpunkte.
- + Fortführung der COMBAT_T2_NASH-Studie.
- + Charakterisierung der mitochondrialen Funktion bei verschiedenen Mausmodellen mit Adipositas/NAFLD/Diabetes.

Ziele 2023

- Abschluss der Rekrutierung der COMBAT_T2_NASH-Studie.
- Entwicklung eines *in vitro* Systems zur Identifikation neuer NAFLD Medikamente/Zielstrukturen.
- Finalisierung der im Rahmen des Liver Academy Meetings festgelegten Aktivitäten (Phänotypisierung verschiedener NAFLD Mausmodelle des DZD).
- Metaanalyse "Glucocentric view in NASH treatment"; gemeinsame SOP zur klinischen NAFLD Diagnostik.
- Gemeinsame Auswertung von klinisch-experimentellen und gesundheitsökonomischen Daten im Rahmen der BARIA-DDZ Studie.



NEUE ERKENNTNISSE ZUM INTRAZELLULÄREN SIGNALWEG DES GLUKAGONREZEPTORS

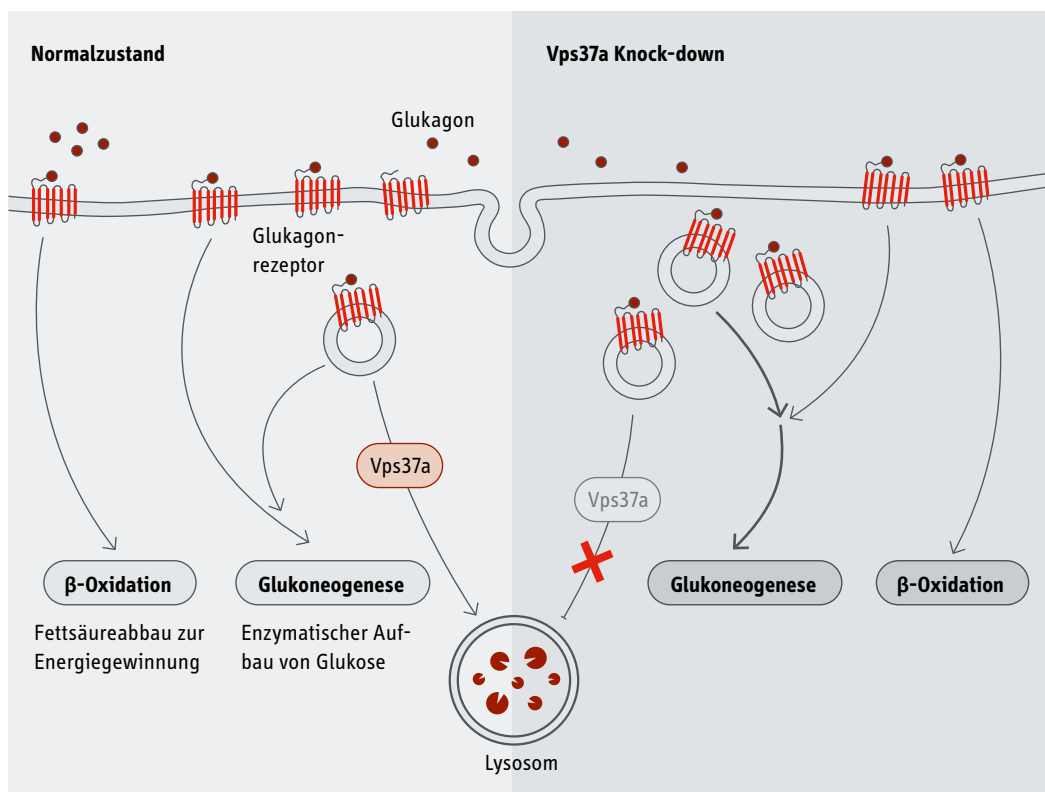
Der Transport des Glukagonrezeptors in der Zelle beeinflusst seine Signalwirkung: Forschende des DZD identifizierten einen Mechanismus, der die Lokalisation des Glukagonrezeptors und seinen Signalweg beeinflusst.

Das während Hungerperioden durch den Körper zirkulierende Hormon Glukagon dient der Bereitstellung von Energie in Abwesenheit von Nahrung. Dazu wird der Abbau von Glukose und Lipiden in der Leber aktiviert. Inwiefern die Signalwege, die die Wirkung von Glukagon auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel verantworten, unabhängig voneinander reguliert werden können, war bislang unbekannt. In einer neuen DZD-Studie wurde nun festgestellt, dass die Verminderung des Proteins Vps37a in der Leber die Lokalisation des Glukagon-Rezeptors in der Zelle verändert und somit eine erhöhte Aktivierung des Glukose-Stoffwechsels an intrazellulären Membranen ermöglicht, ohne den Lipidstoffwechsel zu beeinflussen.

Trennung von Glukose- und Lipidstoffwechsel

Die Glukosefreisetzung aus der Leber trägt zur Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes bei. Die pharmakologische Hemmung der Glukagon-Wirkung in der Leber zur Reduktion der Glukosefreisetzung hat sich jedoch als schwierig erwiesen, da Glukagon nicht nur die Glukose-Produktion, sondern gleichzeitig auch den Fettabbau reguliert. Daher hat die Blockade der Glukagon-Wirkung zur Folge, dass sich vermehrt Lipide in der Leber ansammeln. Nun wurde eine Strategie gefunden, um die beiden Stoffwechselwege zu trennen: Dazu greift man in den intrazellulären Transport und die Signalwege des Glukagon-Rezeptors ein: Die Entfernung von Vps37a, Bestandteil eines abbauenden Transportweges, führte zu vermehrter Aktivität des Glukagonrezeptors an intrazellulären Membranen, von wo der Rezeptor ausschließlich den Glukosestoffwechsel reguliert. Somit erweitert die Studie den derzeitigen Forschungshorizont, indem sie einen eleganten Weg zur effektiven Senkung des Blutglukosespiegels durch Relokalisation des Glukagonrezeptors aufzeigt, ohne lipidbedingte Nebenwirkungen auszulösen.

Original-Publikation: Sekar, R. et al. Vps37a regulates hepatic glucose production by controlling glucagon receptor localization to endosomes. *Cell Metab.* **34**, 2047 (2022).



Graphische Zusammenfassung des entdeckten Vps37a-abhängigen Signalwegs des Glukagonrezeptors. Entnommen aus Sekar & Motzler et al., *Cell Metab* (2022).



EINGESCHRÄNKTE MITOCHONDRIENATMUNG IM VISZERALEN FETTGEWEBE BEI ADIPOSITAS

Personen mit Adipositas und nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung zeigen im viszeralen Fettgewebe eine verringerte mitochondriale Atmungskapazität im Vergleich zu Personen mit Adipositas ohne Fettlebererkrankung.

Forschende des DZD haben untersucht, ob eine gestörte Funktion der Mitochondrien im subkutanen und viszeralen Fettgewebe bei Personen mit Adipositas Grad 3 (Body Mass Index > 40 kg/m²) zu finden ist. Insbesondere könnte eine veränderte mitochondriale Funktion zur Insulinresistenz des Fettgewebes bei Personen mit Adipositas, nicht-alkoholischer Fettleber (NAFL) und nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) beitragen.

Im Rahmen einer Querschnittsstudie analysierten sie die Insulinsensitivität von Skelettmuskulatur, Leber und dem Fettgewebe. Außerdem untersuchten sie die mitochondriale Atmung, die mRNA- und Proteinexpression sowie die Gewebemorphologie in Biopsien von viszeralem und subkutanem Fettgewebe von Personen mit Adipositas ohne NAFL, mit NAFL oder mit NASH.

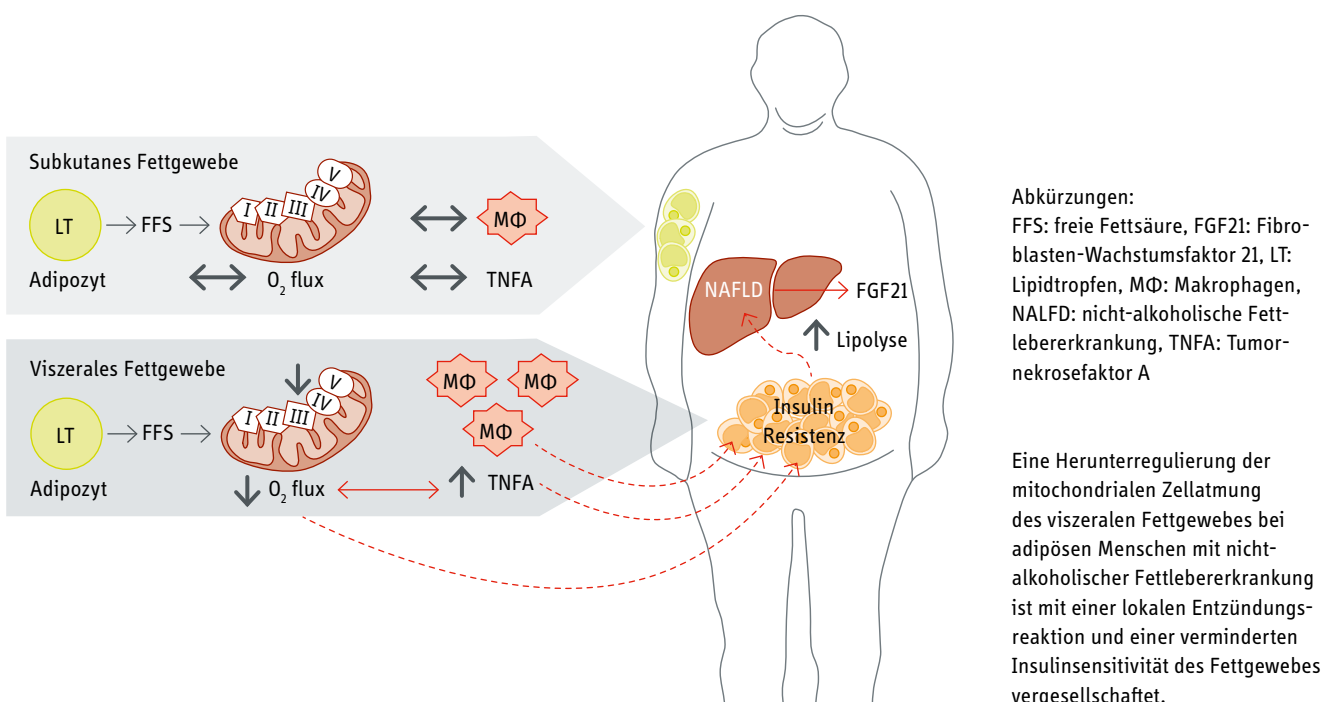
Unterschiede bei der mitochondrialen Atmung

Im Vergleich zu Personen mit Adipositas ohne Lebererkrankung wiesen Personen mit Adipositas und NAFL oder NASH eine um etwa 30 % bzw. 33 % niedrigere maximale mitochondriale Atmung im viszeralen Fettgewebe auf, jedoch nicht im subkutanen Fettgewebe.

Die geringere maximale mitochondriale Atmung war mit einer geringeren Insulinsensitivität des Fettgewebes und mit einer erhöhten Proteinexpression des Tumornekrosefaktors alpha verbunden. Viszerales Fettgewebe von Personen mit NASH war durch eine geringere Proteinexpression des oxidativen Phosphorylierungskomplexes IV und eine höhere mRNA-Expression des Makrophagenmarkers CD68 gekennzeichnet im Vergleich zu viszeralem Fettgewebe von Teilnehmern ohne NAFL.

Im Rahmen der Studie zeigten Forschende erstmals, dass Menschen mit einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung deutliche Veränderungen des Energiestoffwechsels, speziell im viszeralen Fettgewebe, aufweisen. Solche Dysfunktionen könnten das Fortschreiten einer NAFL zu einer NASH begünstigen.

Original-Publikation: Pafili, K. et al. Mitochondrial respiration is decreased in visceral but not subcutaneous adipose tissue in obese individuals with fatty liver disease. *J. Hepatol.* **77**, 1504-1514 (2022).





PRÄVENTION DES TYP-2-DIABETES

Präzise Maßnahmen zur Vermeidung von Typ-2-Diabetes (T2D) und dessen Komplikationen untersuchen die DZD-Forschenden in klinischen Studien und forschen an der Umsetzung der Prävention im öffentlichen Gesundheitswesen. Die Übertragung der neuen Erkenntnisse in die Praxis ist ein Schwerpunkt dieser Academy.

KOORDINATION: **Andreas Birkenfeld | Sofiya Gancheva | Andrea Icks | Matthias Schulze**

TEAM: Matthias Blüher, Andreas Fritsche, Reiner Jumpertz-von Schwartzberg, Stefan Kabisch, Michael Laxy, Wolfgang Rathmann, Gencer Sancar, Sabrina Schlesinger, Peter Schwarz, Norbert Stefan, Michael Stumvoll, Julia Szendrödi, Barbara Thorand, Siegfried Ussar, Robert Wagner, Cora Weigert

Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass es bereits im Stadium des Prädiabetes Subtypen gibt, die sich deutlich in ihrem Risiko für die Entstehung des T2D und für die Entwicklung von Folgeerkrankungen unterscheiden. Zwei Subtypen zeichnen sich durch ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung von Diabetes und drei Subtypen für die Entwicklung von Folgeerkrankungen aus.

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend konnte in der multizentrischen Präventionsstudie PLIS gezeigt werden, dass gerade die Subtypen mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung eines T2D durch eine Lebensstilintervention die Funktion der insulinsekretierenden Betazellen verbessern können. Diese Verbesserung wird zumindest teilweise durch die Reduktion des Leberfettgehaltes vermittelt. Damit liegen erste maßgeschneiderte präventive Maßnahmen für spezifische Subtypen des Prädiabetes vor. In den Folgestudien IFIS und LIFETIME werden nun weitere und präzisere Möglichkeiten untersucht, das Diabetes- und Komplikationsrisiko zu senken.



Translationale Forschungserfolge

- Etablierung einer präzisionspräventiven Strategie zur Verbesserung der Betazellfunktion bei Hochrisikosubtypen des Prädiabetes.
- Charakterisierung verschiedener Lipide als Risikobiomarker für T2D und Entschlüsselung molekularer Mechanismen.
- Validierung und Erweiterung des Deutschen Diabetes-Risiko-Tests und Bereitstellung für das öffentliche Gesundheitswesen als Papier- und Onlinetool.

Lipide als Biomarker

Mittels der bevölkerungsbasierten Studien EPIC-Potsdam und KORA untersuchen die Forschenden Biomarkerprofile, die eine genauere Vorhersage des T2D-Risikos ermöglichen. So konnten in der EPIC-Potsdam Studie spezifische Lipide identifiziert werden, die das Risiko für T2D besonders stark erhöhen. Eine Ernährungsumstellung auf mehr ungesättigte Fettsäuren konnte diesem Effekt teilweise entgegenwirken. Aufwändige mechanistische Studien konnten zudem die zellulären und molekularen Gründe weiter entschlüsseln.

Ein Schwangerschaftsdiabetes (GDM) ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines T2D. Mit Hilfe verschiedener großer Datensätze aus der Patientenversorgung konnte eine ca. 40 % geringere Inanspruchnahme von Nachsorgeangeboten festgestellt, sowie relevante klinische und soziodemographische Prädiktoren für Schwangerschaftsoutcomes, die Inanspruchnahme von Nachsorgeangeboten und die Entwicklung von Glukoseregulationsstörungen bei Frauen nach GDM identifiziert werden.

Weiterentwickelter Diabetes-Risiko-Test

Der Transfer neuer Erkenntnisse in die Routineversorgung ist ein wesentlicher Aspekt der Academy. In diesem Sinne ist es gelungen, den Deutschen Diabetes-Risiko-Test (DRT) derart weiterzuentwickeln, dass er nun die Zeitspanne von 10 Jahren bei der Vorhersage für das Risiko zur Entwicklung von T2D umfasst. Der DRT steht in Papierform als auch als Onlineversion – zusammen mit dem DIFE Herz-Kreislauf-Risiko-Test – der Öffentlichkeit frei zur Verfügung (<https://drs.dife.de>).

Erreichtes 2022

- + Fortführung der IFIS Studie (Intermittierendes Fasten zur Verbesserung der Insulinsekretion).
 - + Weiterentwicklung des DfE – Deutscher Diabetes Risiko-Test® auf einen Vorhersagezeitraum von 10 Jahren.
 - + Auswertung des Hochrisiko-Clusters der PLIS-Studie.
 - + Durchführung der ersten Sitzung des DZD Bürger:innen- und Patient:innenbeirats in Präsenz.
-

Ziele 2023

- *“First-patient-in”* in der LIFETIME-Studie: Präzisionsprävention bei Prädiabetes-Hochrisiko-Subtypen mit gesundheitsökonomischer Evaluation.
 - Fortsetzung der Untersuchung von Omics-Biomarkern als Risikofaktoren für Diabetes in der EPIC-Potsdam und der KORA-Studie.
 - Bestimmung von Faktoren der Prädiabetes-Remission in PLIS.
 - Proteomanalyse der multizentrischen DZD Präventionsstudie PLIS.
 - Pilotierung einer Intervention zur Steigerung körperlicher Aktivität mittels Incentives.
-

REDUKTION VON LEBERFETT KANN INSULINAUSSCHÜTTUNG VERBESSERN

Ob sich mit einem gesünderen Lebensstil die Insulinausschüttung bei bestimmten Prädiabetes-Subtypen verbessern lässt, haben Forschende in einer randomisierten Studie untersucht. Dabei zeigte sich, dass dies auch vom Fettgehalt der Leber abhängt.

Der Prädiabetes – eine Vorstufe des Typ-2-Diabetes – ist keine einheitliche Erkrankung, vielmehr existieren sechs Subtypen mit unterschiedlichem Risiko für die Entwicklung von Diabetes und Folgeerkrankungen. Während die Subtypen 1, 2 und 4 als noch relativ gesund gelten, weisen die Subtypen 3, 5 und 6 ein hohes Risiko auf. Charakteristisch ist in den Subtypen 3 und 5 eine Einschränkung der Insulinausschüttung. Ein Forschungsteam des DZD hat untersucht, ob durch eine Lebensstilintervention die Insulinsekretion in den verschiedenen Subtypen wiederhergestellt werden kann.

Zu diesem Zweck teilten sie die 1.045 Teilnehmenden der Prediabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS) in die erst kürzlich etablierten Prädiabetes-Subtypen ein und untersuchten, wie effektiv unterschiedlich intensive Lebensstilinterventionen bei Menschen mit Prädiabetes sind. Bei der Intervention handelt es sich um eine aus mehreren Sitzungen bestehende Beratung zur gesunden Ernährung und sportlichen Betätigung. Sie soll den Teilnehmenden helfen,

sich gesünder zu ernähren und mehr Sport zu treiben. Das Ziel ist eine Gewichtsreduktion. Der Großteil der Studienteilnehmer:innen gehörte zu den Hochrisiko-Subtypen 3, 5 und 6.

Verbesserungen durch gesünderen Lebensstil möglich

Im Laufe der 12-monatigen Interventionsphase ermittelten die Forschenden zu drei Zeitpunkten, wie gut die Teilnehmenden Insulin produzierten. Die Auswertung zeigte, dass die Prädiabetes-Hochrisiko-Subtypen 3, 5 und 6 während der Lebensstilintervention verbesserte glykämische Parameter (Glykämie, Insulinsensitivität, Fettgehalt der Leber) aufwiesen. Eine Verbesserung der Insulinausschüttung war aber nur bei den Prädiabetes-Subtypen 3 und 5 zu beobachten. Bei Subtyp 5 kam es jedoch nicht zu einer verbesserten Insulinausschüttung, wenn die Proband:innen einen hohen Leberfettanteil aufwiesen.

Die Ergebnisse der Studie deuten demzufolge darauf hin, dass sich durch eine Lebensstilintervention die Insulinsekretion in einigen Subtypen des Prädiabetes verbessern lässt, insbesondere, wenn es gelingt, den Fettgehalt der Leber zu reduzieren.

Original-Publikation: Wagner, R. et al. Lower hepatic fat is associated with improved insulin secretion in a high-risk prediabetes subphenotype during lifestyle intervention. *Diabetes* **72**, 362–366 (2023).

LIPIDOMIK LIEFERT NEUE DIÄT-SENSITIVE BIOMARKER FÜR TYP-2-DIABETES

Bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielt der Fettstoffwechsel eine wichtige Rolle. Mit Hilfe von Lipidomik, einer modernen Analysemethode, ist es gelungen, Lipide zu identifizieren, die mit diesen beiden Erkrankungen assoziiert sind.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes sind eng mit dem Fettstoffwechsel verbunden. Um diese Zusammenhänge auf molekularer Ebene zu entschlüsseln, nutzen Wissenschaftler:innen seit einigen Jahren die sogenannte Lipidomik, eine moderne analytische Methode, die sehr detaillierte Einblicke in die Fettsäureprofile im Blutplasma ermöglicht.

Lipide als Biomarker

DZD-Forschende untersuchten die Fettsäureprofile in mehr als 2.400 Blutproben aus der EPIC-Potsdam-Studie. Die Proben wurden bereits in den 1990er Jahren entnommen und stammen unter anderem von Teilnehmenden, die in den Folgejahren eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder einen Typ-2-Diabetes entwickelt haben. Mittels Hochdurchsatz-Lipidomik gelang es den Forschenden insgesamt 282 verschiedene Lipide zu bestimmen, von denen 69 mit mindestens einer der beiden Erkrankungen assoziiert waren. Mit Typ-2-Diabetes waren 20 Lipide assoziiert, wobei es sich mehrheitlich um Glycerin- und Phospholipide handelte. Auf molekularer Ebene stellten die Forschenden fest, dass Lipide mit höherem Risiko dazu tendierten,

hauptsächlich gesättigte Fettsäuren zu enthalten, insbesondere Palmitinsäure. Die identifizierten Lipide könnten als Biomarker für ein erhöhtes Risiko dienen und zukünftige Risikovorhersage-Modelle darauf aufbauen.

Prävention durch ungesättigte Fettsäuren

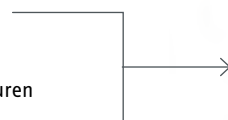
Weiterhin untersuchten die Wissenschaftler:innen, ob sich die risikoassoziierten Lipide durch eine veränderte Fettsäurezusammensetzung der Ernährung beeinflussen lassen. Für eine 16-wöchige Interventionsstudie wurden 113 Proband:innen rekrutiert und in drei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe bekam eine Diät mit einem erhöhten Anteil gesättigter Fettsäuren, die zweite eine Diät, die reich an einfach ungesättigten Fettsäuren war und die dritte Gruppe bekam eine Diät mit einem hohen Anteil an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Die Forschenden stellten fest, dass die Diäten mit einem erhöhten Anteil ungesättigter Fettsäuren im Vergleich zur Diät mit erhöhtem Anteil gesättigter Fettsäuren für eine Verringerung der risikoassoziierten Lipide und gleichzeitig für eine Steigerung der risikoarmen Lipide sorgten. Die Ergebnisse stützen die gängige Empfehlung, dass der Austausch gesättigter durch ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung ein potentes Instrument für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes ist.

Original-Publikation: Eichelmann, F. et al. Deep lipidomics in human plasma: cardiometabolic disease risk and effect of dietary fat modulation. *Circulation* **146**, 21–35 (2022).



Diät angereichert mit

1. gesättigten Fettsäuren (Kontrollgruppe)
2. einfach ungesättigten Fettsäuren
3. einfach- und mehrfach ungesättigten Fettsäuren



Hoch-Risiko-Lipiden

Veränderung von



Niedrig-Risiko-Lipiden

Vergleich der Konzentrationsänderung von risikoassoziierten Lipiden durch 16-wöchige Diätintervention (DIVAS-Studie).



FOLGEERKRANKUNGEN DES DIABETES

Schlaganfall, Herzinfarkt und Krebs sowie die damit verbundenen Schädigungen an unterschiedlichen Organen sind schwerwiegende Komplikationen bei Diabetes und wesentlich für die hohe Mortalität der Betroffenen verantwortlich.

Das DZD erforscht neue Wege zur Prävention, zur verbesserten Therapie und langfristig zur Heilung von Folgeerkrankungen des Typ-1- und Typ-2-Diabetes.

KOORDINATION: **Stephan Herzig | Annette Peters | Julia Szendrödi | Robert Wagner**

TEAM: Ferruh Artunc, Alexander Bartelt, Mauricio Berriel Diaz, Gidon Bönhof, Bilgen Ekim Üstünel, Anastasia Georgiadi, Martina Guthoff, Christian Herder, Susanna Hofmann, Andrea Icks, Nathalie Kraemer, Haifa Maalmi, Timo Müller, Maria Rohm, Sabrina Schlesinger, Matthias Schulze, Annette Schürmann, Alexander Strom, Alba Sulaj, Barbara Thorand, Rui Wang-Sattler, Eleftheria Zeggini

Das Risiko für Folgeerkrankungen unterscheidet sich signifikant zwischen den verschiedenen Subtypen des (Prä-)Diabetes. Das DZD hat sich zum Ziel gesetzt, auf Basis der verschiedenen Diabetes-Subtypen deren zugrundeliegende metabolische Prozesse zu identifizieren und diese Kenntnisse als Grundlage für eine präzisere Prävention, Therapie und gegebenenfalls sogar Heilung von Folgeerkrankungen des Diabetes zu verwenden. In diesem Kontext fokussiert sich die Complications Academy sowohl auf klassische Spätfolgen des Diabetes, wie insbesondere Neuropathie, als auch auf neu beschriebene Komplikationen, wie beispielsweise Organfibrose und Krebs.

Risikofaktoren für Diabeteskomplikationen

Zur Entdeckung neuer Risikofaktoren sowohl klassischer als auch neu beschriebener Komplikationen ziehen die DZD-Forscher:innen regelmäßig Probanden der *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam-Kohorte*, der *Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)-Kohorte* sowie der *Nationalen Kohorte (NAKO)* heran. Es konnten im Jahr 2022 insbesondere inflammatorische Biomarker für Neuropathie und kardiovaskuläre Komorbiditäten identifiziert und validiert werden.

Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien

Bei pharmakologischen Therapieansätzen stehen weiterhin neuartige Kombinationsmoleküle im Vordergrund, welche u.a. verschiedene Hormonwirkungen zu einem einzigen hochwirksamen Wirkstoff kombinieren. Nach dem ersten 2022 erstmalig von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassenen GLP-1/GIP-Agonisten konnte in 2022 eine weitere GLP-1 Kombination mit dem PPAR α / γ Agonist Tesaglitazar präklinisch im DZD validiert werden.

RNA-basierte Therapien sind ein weiterer Ansatz, um Stoffwechselstörungen und Komplikationen pharmakologisch zu behandeln. Die im DZD entwickelte duale miRNA-Inhibition konnte im Jahr 2022 hinsichtlich zusätzlicher Indikationen erweitert werden und neueste Daten zeigen, dass insbesondere Patient:innen mit nicht-adiipösem (Prä-)Diabetes-Subtyp spezifisch von diesem Ansatz profitieren könnten.

Bei der weiteren Etablierung von Fastentherapien auf diabetesbedingte Funktionsstörungen und Langzeitkomplikationen als nicht-pharmakologischer Ansatz wurden zudem neue mechanistische Ansätze hinsichtlich der Rolle des mitochondrialen Stoffwechsels identifiziert.



Translationale Forschungserfolge

- In einer klinischen Studie konnte die Verbesserung von Micro-Albuminurie und Insulinresistenz, Lipidoxidation und Altern durch periodisches Hungern in Patienten mit Typ-2-Diabetes nachgewiesen werden.
- In Übergewichtigen konnten niedrige Vitamin-D-Spiegel mit distaler sensorimotorischer Polyneuropathie (DSPN) assoziiert und als potentieller Interventionspunkt etabliert werden.
- Ein neuer GLP-1-Tesaglitazar Agonist konnte präklinisch als neues Therapeutikum validiert werden, insbesondere für den Einsatz bei Patienten des insulinresistenten Subtyps.

Erreichtes 2022

- + Erfolgreiche Validierung der verbesserten miRNA Therapeutika zur Behandlung insbesondere nicht-adipöser Subtypen des (Prä-)Diabetes.
 - + Erweiterung der Biomarkeranalysen für DSPN um neuronale und neurologische Biomarker und Validierung einzelner neuer Biomarker.
 - + Identifikation neuer vaso-aktiver Peptide, welche mit Myokard-Infarkt bei Diabetes assoziiert sind.
 - + Verlängerung der Rekrutierungsphase der BOND-Studie bis 02/2023.
-

Ziele 2023

- Überführung neuer miRNA Therapeutika und dualer Agonisten in die weitere (prä-)klinische Entwicklung.
 - Etablierung von Tumorkachexie als neuartige Komplikation bei Diabetes.
 - Entwicklung eines Vorhersagemodells für DSPN mit Hilfe von Künstlicher Intelligenz.
 - Magnet Resonance Imaging-basierende Charakterisierung von Komplikationen in KORA and NAKO.
-

AUFTRETEN VON KOMPLIKATIONEN BEI ERWACHSENEN MIT TYP-1-DIABETES

Diabetische Nephropathie und Retinopathie sind die frühesten Komplikationen nach Beginn eines Typ-1-Diabetes im Erwachsenenalter. Bis zu 10 % der Patient:innen erkranken innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose daran.

Um die Prävalenz für diabetesbedingte Komplikationen sowie Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen bei neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen bewerten zu können, haben DZD-Forschende zwei unterschiedlich konzipierte deutsche Kohorten gemeinsam ausgewertet. In der Studie wurden 1511 Personen mit Typ-1-Diabetes aus der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) und 268 Probanden der prospektiven beobachtenden Deutschen Diabetesstudie (German Diabetes Study, GDS*) mit einer bekannten Diabetesdauer von weniger als einem Jahr untersucht.

Nephropathie und Retinopathie die häufigsten Komplikationen

Die Untersuchung zeigte, dass diabetische Nephropathie und Retinopathie die häufigsten Komplikationen bei einem Typ-1-Diabetes sind. Bis zu 10 % der Betroffenen erkranken innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose daran. Beide Kohorten wiesen im Durchschnitt einen gut eingestellten Blutzucker, aber ein unzureichendes Management der Risikofaktoren für Komplikationen wie Bluthochdruck und hohe Blutfettwerte (Dyslipidämie) auf.



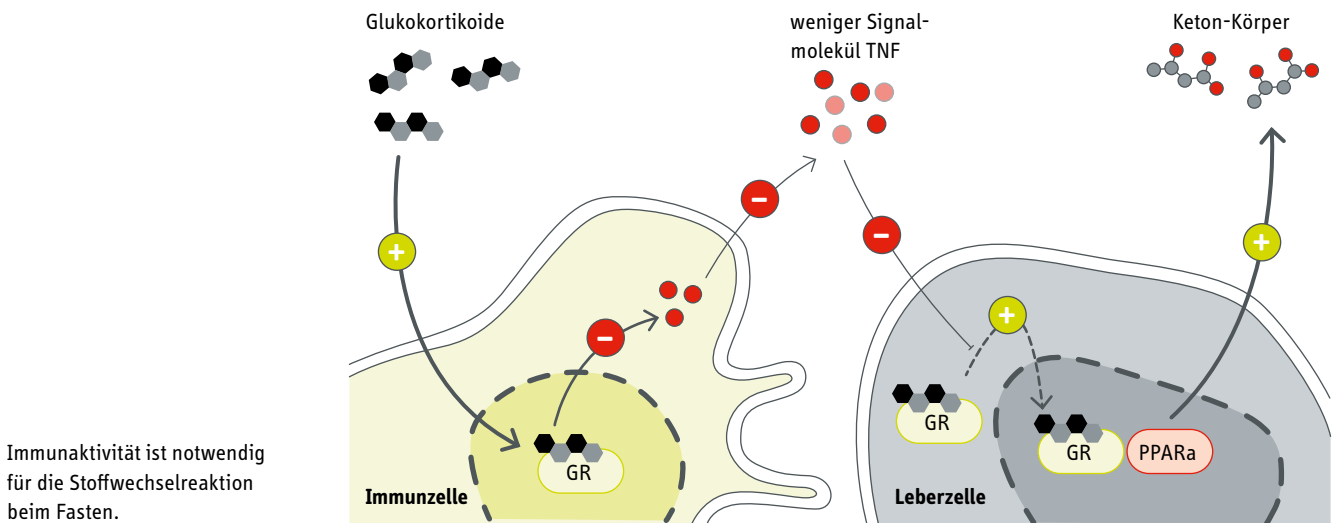
Die Analyse von Daten aus verschiedenen deutschen Diabetes-Kohorten ermöglicht ein besseres Verständnis der Verteilung von Risikofaktoren und deren Zusammenhang mit diabetesbedingten Folgeerkrankungen. Die Studienergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines strengeren Risikofaktorenmanagements bereits zum Zeitpunkt der Diagnose von Typ-1-Diabetes, um die Entwicklung und das Fortschreiten diabetesbedingter Komplikationen zu verhindern.

* **Deutsche Diabetesstudie (German Diabetes Study, GDS):** Die Deutsche Diabetesstudie wird deutschlandweit an 7 Standorten im Rahmen des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) durchgeführt und beobachtet Patient:innen mit einem neu-diagnostizierten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes von Beginn an über 10 Jahre hinweg. So können frühzeitig auftretende Warnzeichen für spätere Komplikationen entdeckt und alle zugelassenen Therapieverfahren parallel miteinander verglichen werden. Auch der Einfluss der Gene auf den Verlauf der Erkrankung wird mit dieser Studie untersucht.

Original-Publikation: Zaharia, O. P. et al. Comorbidities in recent-onset adult type 1 diabetes: a comparison of german cohorts. *Front. Endocrinol.* **13**, 760778 (2022).



NEUE IMPULSE FÜR DIE ENTWICKLUNG WIRKSAMER FASTEN-THERAPIEN



Immunaktivität ist notwendig für die Stoffwechselreaktion beim Fasten.

Bereits seit längerem ist bekannt, dass Fasten das Immunsystem positiv beeinflussen kann und sich chronische Entzündungszustände dadurch verbessern. Es ist allerdings nur wenig darüber bekannt, welche Rolle Immunreaktionen für einen gesunden Stoffwechsel spielen.

Freiwilliges Fasten, beispielsweise Intervallfasten, ist für viele Menschen je nach individueller Verfassung gesundheitsfördernd. Denn kontrollierte Hungerperioden können Krankheiten wie Diabetes, Adipositas oder Krebs vorbeugen. Forschende haben nun herausgefunden, dass das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, damit Fasten unserem Körper hilft.

Kommunikation von Leber- und Immunzellen

Für die Studie untersuchten die Wissenschaftler:innen die DNA von Leberzellen und Immunzellen, um zu verstehen, wie Leberzellen und Immunzellen während Fastenperioden miteinander kommunizieren. Dabei ermittelten sie, welche Teile ihrer DNA aktiv sind und welche Botenmoleküle sich dadurch freisetzen. Die Forschenden konnten zeigen, dass die Zellen aktiv miteinander kommunizieren, und dass dafür ein ganz bestimmtes Molekül verantwortlich

ist, das in fast allen Zellen unseres Körpers vorkommt, der sogenannte Glukokortikoidrezeptor. Schalteten die Wissenschaftler:innen den Rezeptor nur in den Immunzellen aus, kam es zu einem Verlust des Fasten-Signalwegs in den Leberzellen. Damit sind die Immunzellen in der Lage, die Wirkung des Fastens auf unseren Stoffwechsel direkt zu beeinflussen. Außerdem zeigt es, dass eine geringe Immunaktivität für eine ausgewogene Stoffwechselreaktion auf das Fasten sogar notwendig ist.

Fasten bei Typ-2-Diabetes und Adipositas

Freiwilliges Fasten wirkt sich nachweislich positiv auf unsere Gesundheit aus und es kann einer Reihe von Stoffwechselkrankheiten vorbeugen, darunter Typ-2-Diabetes und Adipositas. Gleichzeitig nimmt die Zahl der Menschen, die an diesen Stoffwechselkrankheiten leiden, in erschreckendem Maße zu. Das Verständnis der diesen Krankheiten zugrundeliegenden molekularen Mechanismen wird maßgeblich dazu beitragen, wirksame Therapien auf der Basis von Fasten zu entwickeln, von denen die betroffenen Patient:innen zeitnah profitieren.

Original-Publikation: Loft, A. et al. A macrophage-hepatocyte glucocorticoid receptor axis coordinates fasting ketogenesis. *Cell Metab.* **34**, 473-486. e9 (2022).

DZD KLINISCHE FORSCHUNGSPLATTFORM

Klinische Studien zu Diabetes mellitus sind nicht nur entscheidend für die Zulassung neuer Arzneimittel, sie schaffen auch neue Erkenntnisse zu Ursachen und Mechanismen der unterschiedlichen Krankheitsverläufe des Diabetes und seiner Folgen. Aktuelle Fragestellungen dazu bearbeiten deutschlandweit die Partner des DZD gemeinsam im Rahmen von Multicenterstudien. Die klinische Forschungsplattform schafft die Grundlage zur Durchführung von solchen Studien mit bis zu mehreren Tausend Teilnehmenden. Bis Ende 2022 zählt das DZD über 5.400 Proband:innen in seinen Studien mit bis zu zehn Standorten.

Die DZD – Klinische Forschungsplattform ist ein zentraler Bereich in der DZD Geschäftsstelle. Sie bietet im DZD einen umfangreichen Projektmanagement-Service für die Planung und Durchführung von multizentrischen klinischen Studien sowie bei der Erfassung bzw. Sammlung und späteren Nutzung von Daten und Bioproben an.

Umfassende Maßnahmen zum Qualitätsmanagement, zur Qualitätssicherung und zur Qualitätskontrolle gewährleisten, dass die klinischen Studien entsprechend der Anforderungen der Good Clinical Practice, des Datenschutzes und weiterer gesetzlicher Regelungen durchgeführt werden.

Die DZD – Klinische Forschungsplattform übernimmt hier Aufgaben zur Harmonisierung der Prozesse bei der Durchführung der Studien, bei der Schulung der Mitarbeiter:innen, beim Monitoring, bei der Datensicherung und -analyse sowie im Dokumentenmanagement und im Berichtswesen.

Projektmanagement der klinischen Studien

Die DZD – Klinische Forschungsplattform unterstützt die Studienleiter:innen bei der Planung und Vorbereitung, der Initiierung, Koordination und Durchführung, bis hin zum

Abschlussbericht. Die Koordination der studieninternen Kommunikation und die Überwachung der planmäßigen Durchführung und Rekrutierung von Proband:innen sind zentrale Aufgaben. In 2022 hat das Team für eine neue multizentrische klinische Studie (LIFETIME) die Planungsphase begleitet und die Erstellung der Studiendokumente in Zusammenarbeit mit dem federführenden Studienzentrum vorangebracht. Ein positives Votum der Behörden sowie der Ethikkommission wird für 2023 erwartet.

Qualitätssicherung und -management

Die kontinuierliche Qualitätssicherung der Prozesse und der erhobenen Daten ist eine wichtige Aufgabe dieser Einheit. Die DZD – Klinische Studienplattform arbeitet mit einem risikobasierten klinischen Monitoring zur Überwachung der korrekten Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung gemäß dem Studienprotokoll. Diese Monitoringaktivitäten erfolgten Corona-bedingt in 2022 durchweg mittels Fernzugriff auf die erhobenen Daten. Vor-Ort-Besuche in den Studienzentralen sind für 2023 vorgesehen. Regelmäßige Schulungen, wie in 2022 ein Updatekurs zur neuen EU Verordnung 536/2014, gewährleisten, dass alle Prüferinnen und Prüfer auf dem neuesten Stand sind.



In den DZD-Studien kommen innerhalb des DZDs harmonisierte Arbeitsanweisungen (SOPs, standard operating procedures) zum Einsatz. Für die Verwaltung wird eine zertifizierte Software verwendet, die den Anforderungen des deutschen Arzneimittelgesetzes entspricht. Weiteres Dokumentenmanagement erfolgt mit Hilfe von MS Sharepoint, welches eine webbasierte Verfügbarkeit der jeweils gültigen Dokumentenversion für alle an den klinischen Studien Mitwirkenden leistet.

DZD-Basisdatensatz

Die 126 klinischen Parameter des DZD-Basisdatensatzes wurden in 2022 abschließend definiert und die einzelnen Spezifikationen festgelegt. Der Basisdatensatz wurde im MDM Portal (<https://medical-data-models.org/45812>) veröffentlicht und steht allen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen zur Nutzung in zukünftigen klinischen Studien zur Verfügung.

Transfer medizinischer Daten

Ein effizientes Datenmanagement, das geforderte Qualitätsmerkmale zur Datenerhebung, Datenverwaltung und Datennutzung berücksichtigt, ist der Grundstein für jede klinische Studie. Die DZD-Geschäftsstelle betreibt und administriert einen eigenen Datenübermittlungsdienst nach DSGVO für den Transfer sensibler medizinischer Daten, der *DZD Data Share Service – DZD_DSS*.

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).

Das DZD verfügt über eine große Ressource an Bioproben und Daten in den etablierten Biobanken aus den klinischen Studien PLIS, GDS und PREG. Diese Proben stehen den DZD Wissenschaftler:innen über einen zentralisierten und

transparenten Use & Access Prozess für Forschungsprojekte zur Verfügung.

Mit einer zukünftigen zentralen DZD Biobank baut das DZD eine wertvolle Ressource für die Stoffwechselforschung auf. In 2022 wurde die Beschaffung eines Sample-Management Systems angestoßen. Das Projektteam hat Softwarelösungen getestet und den Ausschreibungsprozess gestartet, der im Januar 2023 erfolgreich mit einer Vertragsunterzeichnung abgeschlossen wurde.

Nutzung von Bioproben und Daten

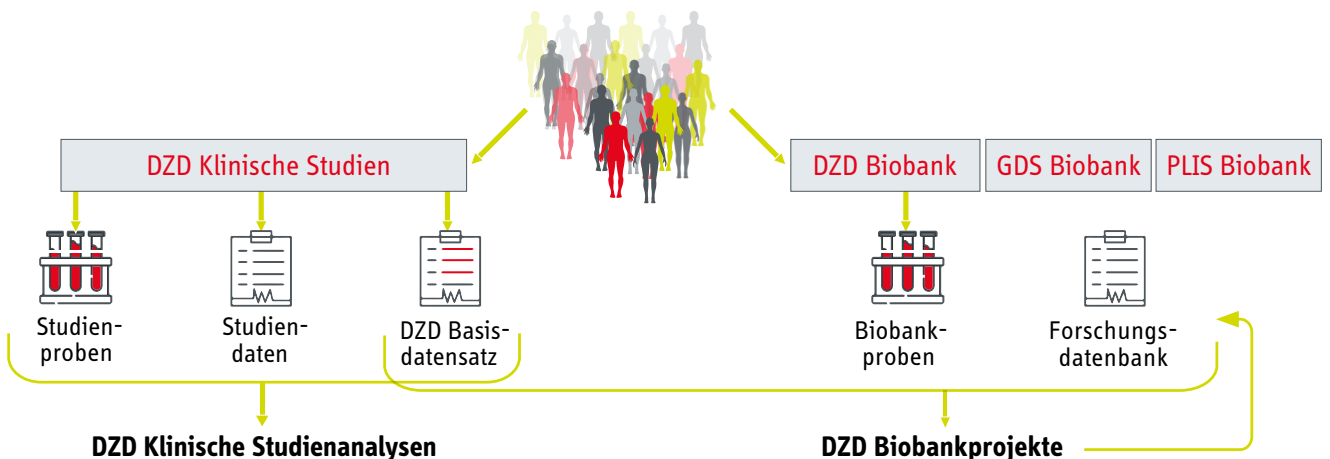
In 2022 wurde in einem Pilotprojekt ein neuer Use & Access Prozess getestet. Mit Hilfe eines neu etablierten Bewertungsbogens ist es den Mitgliedern des Use & Access Komitees möglich, Projektanträge standardisiert zu bewerten und hierdurch sicherzustellen, dass Proben und Daten hinsichtlich ethischer und wissenschaftlicher Kriterien optimal genutzt werden.

Das Use & Access-Komitee wurde zudem um drei weitere Personen auf insgesamt sechs Mitglieder erweitert. Es setzt sich aus Vertreter:innen aller DZD-Partner und eines assoziierten Partners zusammen: Prof. Dr. Carolin Daniel (Helmholtz Munich), Dr. Louise Fritsche (IDM, Tübingen), Dr. Sabine Kahl (DDZ, Düsseldorf), Prof. Dr. Nikolaos Perakakis (PLID, Dresden), Dr. Olga Ramich (DIfE, Potsdam), Prof. Dr. Julia Szendrödi (Uniklinik Heidelberg).

Kommunikation und Governance

Den Bereichen DZD Klinische Studien bzw. DZD Biobanken stehen mit dem Clinical Study Board und dem Biobanking Board zwei beratende Gremien zur Seite. Aktivitäten der Boards koordiniert die DZD Geschäftsstelle.

Im Jahr 2022 fanden drei Sitzungen des Clinical Study Boards statt: ein Webmeeting und zwei Präsenztreffen bei den DZD-Workshops. Themen waren die Optimierung der Rekrutierungsstrategien sowie die Prozesse der neuen



DZD-Multicenterstudie LIFETIME. Das DZD Clinical Study Board besteht aus jeweils zwei Vertretungen jedes Studienstandortes und wird von Prof. Dr. Michael Roden und Prof. Dr. Andreas Birkenfeld geleitet.

Das Biobanking Board hat sich im Jahr 2022 in drei Online-Sitzungen beraten. Das Board ist in alle Aktivitäten der DZD Biobank einbezogen, hierzu gehörte 2022 v.a. die Einführung einer Sample-Management Software mit Testphase verschiedener Systeme. Jeweils ein Vertreter oder eine Vertreterin aus den DZD-Partnerstandorten bilden das DZD Biobanking Board.

Newsletter – DZD News: Clinical Studies and Biobanking

Um Informationen zu den sechs laufenden klinischen DZD-Studien, der DZD Biobank sowie zu personellen Änderungen, interessanten Webinaren und Veranstaltungen im Bereich der klinischen Forschung mit den DZD-Wissenschaftler:innen zu teilen, hat die DZD – Klinische Studienplattform in 2022 vier Ausgaben des Newsletters verschickt. Insgesamt hat der Newsletter aktuell 80 Abonnenten.

DZG AG Biobanking

Seit Herbst 2022 arbeiten Vertreter:innen aller Deutscher Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) in einer Arbeits-

gruppe Biobanking zusammen. Diese ist eine wichtige Plattform zum Informationsaustausch und zur Abstimmung von Standards und Prozessen auf DZG-Ebene. Es finden zweimonatig regelmäßige Treffen zu den Themen Qualitätsmanagement, SOPs und Sample-Management Software statt.

Erreichtes 2022

- + Veröffentlichung des DZD-Basisdatensatzes.
- + Rekrutierungsstart an allen IFIS-Studienzentren.
- + Fortbildung zur neuen EU Verordnung 536/2014.
- + Testphase von Sample-Management Systemen mit DZD Studienzentren und Beschaffung.
- + Pilotphase für überarbeiteten Use & Access Prozess abgeschlossen.
- + DZG Arbeitsgruppe Biobanking wurde erneut etabliert.

Ziele 2023

- Positives Votum für die LIFETIME Studie und Einschluss der ersten Proband:innen.
- Aufsetzen der Sample-Management Software und Start am ersten Studienzentrum für das DZD Biobanking.
- Erstellung DZD Biobank SOP-Handbuch.

DZD - MULTICENTERSTUDIEN	Beschreibung	# Zentren
Follow-Up PLIS-Studie	Vergleich von unterschiedlichen Lebensstilinterventionen bei Subtypen mit einem hohen Diabetesrisiko	8
PREG-Studie	Untersuchung des Risikos für (Prä)Diabetes bei Frauen mit und ohne Schwangerschaftsdiabetes	5
Deutsche Diabetes Studie (DDS)	Phänotypisierung und metabolische Charakterisierung von Menschen mit neu diagnostiziertem Diabetes im Langzeitverlauf	8
IFIS-Studie	Effekt von 4-wöchigem Intervallfasten auf die Ausschüttung von Insulin bei (Prä-)Diabetes	8
DAG-Studie	Einfluss des Genotyps auf den Gewichtsverlust durch ein Dopaminpräparat bei Adipositas	4
LIFETIME-Studie	Wirksamkeit von SGLT2-Hemmer plus Lebensstilintervention auf das Risiko für Komplikationen bei Hochrisiko-Prädiabetes-Subtypen	6
COMBAT_T2_NASH-Studie	Wirksamkeit von Empagliflozin u. Semaglutid sowie Empagliflozin-Monotherapie zur Behandlung der NASH bei Personen mit T2D	40
Pancreatic Islet-Studie	Sammlung von Langerhans-Inseln aus humanem Bauchspeicheldrüsengewebe	3

KOHORTEN	Beschreibung	# Teilnehmende
Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV)	Standardisierte Dokumentation von Gesundheitsdaten von Personen mit Diabetes	670.000
Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)	Bevölkerungsbasierte prospektive Beobachtungsstudie	18.000
European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Potsdam)	Bevölkerungsbasierte prospektive Beobachtungsstudie	27.500
NAKO Gesundheitsstudie	Bevölkerungsbasierte prospektive Beobachtungsstudie	205.000

MIT VERNETZTEN DATEN SYNERGIEN SCHAFFEN

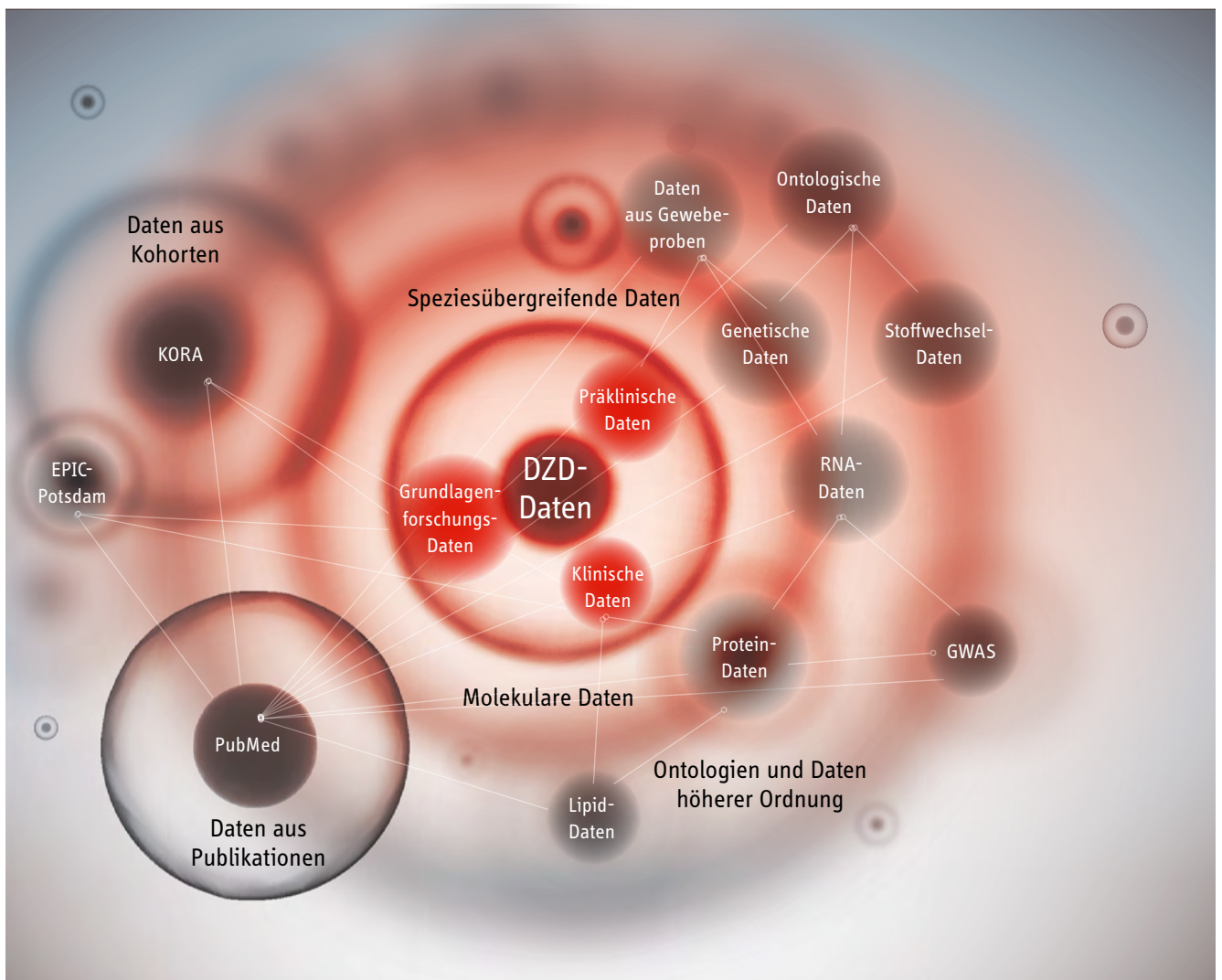


Aktuelle, translationale Forschung beinhaltet den effektiven Umgang mit großen Datenmengen. Das DZD-Datenmanagement vertieft die Datenintegration durch Harmonisierung von Daten aus Klinik und Forschung und schafft damit die Grundlage für eine zeitgemäße Datenverarbeitung.

Die Harmonisierung von Daten ist ein wichtiger Schritt zu ihrer FAIRifikation, was bedeutet, Daten auffindbar, zugänglich, interoperabel und wiederverwendbar zu machen (englisch: Findable, Accessible, Interoperable, Reuseable).

Insbesondere bei multizentrischen klinischen Studien hat das DZD mit heterogenen Daten und unterschiedlichen Datenstrukturen zu tun. Um die Daten umfassend und

translational miteinander in Bezug zu setzen, müssen Krankheitssymptome und Behandlungsergebnisse detailliert dokumentiert und mit den gewonnenen wissenschaftlichen Daten verknüpft werden. Dabei ist es wichtig, die heterogenen Daten aus verschiedenen Quellen zu standardisieren und interoperabel zu machen. Dafür greift das DZD-Datenmanagement auf sogenannte Common Data Modelle (CDM) zurück.



Datenanalyse in klinischen Studien mit standardisierten Routinen nach OMOP

Das Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) CDM ist ein offener Community-Datenstandard, der darauf abzielt, die Struktur und den Inhalt von Beobachtungsdaten zu standardisieren und effiziente Analysen zu ermöglichen. Im CDM nach dem OMOP-Standard wird ein gemeinsames, abgestimmtes Zielschema (Datenmodell) definiert. Die lokalen Datensätze aller Partner werden zu diesem Schema konvertiert. Dadurch entsteht eine gemeinsame Darstellung der Daten im Hinblick auf Terminologien, Vokabulare und Kodierungsschemata. Das vereinfacht die systematische Analyse mit einer Bibliothek standardisierter Routinen.

Strukturierter Prozess zur Verbesserung der Datenqualität

Der am DZD etablierte Basisdatensatz für klinische Studien wurde mit Hilfe eines strukturierten Prozesses auf seine FAIRness untersucht und bewertet. Anhand dieser Analyse konnten Maßnahmen ergriffen werden, um die Auffindbarkeit, die Zugänglichkeit, die Interoperabilität und die Wiederverwendbarkeit des Datenmodells zu verbessern. Dazu wurde das Datenset mit Metadaten angereichert, die (Meta-)Daten in einer durchsuchbaren Ressource indiziert, die Daten in das empfohlene Format umgewandelt, die darin enthaltenen Parameter mit Standards annotiert und das Datenset lizenziert. Dadurch konnte die Bewertung des Basisdatensatzes hinsichtlich der FAIRness auf 98% gesteigert werden.

Integration externer Quellen

Zusätzlich zu den intern gewonnenen Daten werden auch wichtige externe Quellen in den Datenbestand der Diabetesforschung integriert. Dies umfasst biomedizinische Literaturdatenbanken wie PubMed sowie Gen- und Proteindatenbanken. Ebenso werden speziesübergreifende Ontologien zu Phänotypen und Stoffwechselprozessen berücksichtigt. Um das gewonnene Wissen zu verknüpfen und nutzbar zu machen, arbeitet das Datenmanagement-Team an hochentwickelten Daten- und Wissensportalen. Der interne biomedizinische Wissensgraph DZDconnect wird kontinuierlich erweitert und an spezifische Anwendungsfälle in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE) oder der German Mouse Clinic (GMC) angepasst. Zusätzlich werden Anwendungen zur Visualisierung von Datensätzen entwickelt, um die Datenanalyse für Forschende mit und ohne technischen Hintergrund zu erleichtern.

Erreichtes 2022

- + Vertiefung der translationalen Datenintegration durch Harmonisierung von Daten aus Klinik und Grundlagenforschung.
- + Kombinierte Datenanalyse mehrerer klinischer Studien durch Definition eines gemeinsamen Zielschemas (nach dem OMOP-Standard).
- + Implementieren eines strukturierten Prozesses zur Messung und Verbesserung der Datenqualität (FAIR assessment & FAIRification von Daten).
- + Abgeschlossene FAIRification des Basisdatensatzes.
- + Zwei neue Endnutzeranwendungen: 1) Integration von öffentlichen Daten über mehrere Organismen und 2) Verknüpfung von Genen mit Publikationen mit thematischen Suchfiltern.

Ziele 2023

- Vorbereitung einer standardisierten Infrastruktur für die Integration von klinischen Studien mit Proteomics Daten.
 - Abbildung der Studien PLIS und GDS auf das OMOP-Datenmodell.
 - Integration von PLIS und GDS in den DZD-Wissensgraph.
 - Erstellung eines neuen Datenschutzkonzepts für das Datenmanagement von klinischen Studien und Biobanken.
 - Entwicklung einer Anwendung für die standardisierte Dokumentation von Medikamentierungen.
 - Ausrollen bestehender Anwendungen auf weitere Standorte.
 - Weiterentwicklung der Anwendung aus der IT-Arbeitsgruppe der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG).
-

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, Treffen mit dem Research Coordination Board (RCB) sowie regelmäßige Webkonferenzen der Mitglieder der einzelnen Academies und des Clinical Study Board, des Biobanking Board, des DZD Datenmanagement Board sowie des DZD NEXT Board statt.

Nach 2 Jahren reiner Online-Meetings konnten in 2022 wieder Face-to-Face DZD-Workshops durchgeführt werden. Die beiden 2-tägigen DZD-Workshops in München und Dresden mit jeweils mehr als 100 Teilnehmenden waren einer der Höhepunkte in 2022. Die Workshops sind das zentrale Element der effektiven DZD-Zusammenarbeit, der Vernetzung, der Umsetzung des translationalen Forschungsprogramms und der Diskussion von Querschnittsthemen.

Darüber hinaus wurden die 90-minütigen Webinare, die sog. DZD Community Meetings, die während der Corona-Pandemie eingeführt wurden, weiter durchgeführt, um alle DZD-Wissenschaftler:innen über Aktuelles und interessante Forschungsergebnisse zeitnah und online zu informieren. Weiterhin 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 wissenschaftlichen Schulungsprogramm der DDG-Tagungen und sind Mitglieder des Programmkomitees, Chairs und Referent:innen. Prof. Dr. Andreas Fritsche ist Vize-Präsident der DDG, Dr. Astrid Glaser nimmt regelmäßig an den DDG-Vorstandssitzungen teil.

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 *diabinfo.de*. 2022



wurde das Strategiepapier „Nationale Aufklärungs- und Kommunikationsstrategie zu Diabetes mellitus“ veröffentlicht, bei dem das Diabetesinformationsportal *diabinfo.de* und der Diabetes-Risikotest wichtige Bausteine sind.

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 der Nationalen Forschungsdateninfrastruktur, 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. Dr. Michele Solimena war 2022 im Board der EASD. Prof. Dr. Peter Schwarz ist beim European Diabetes Forum Chair des Strategic Forum on Self-care, Technology & Digitalization und wurde 2022 zum President Elect der Internationalen Diabetes Federation gewählt. 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 Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), der Danish Diabetes and Endocrine Academy (DDEA) 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, Almac Discovery, Boehringer Ingelheim, Direct Sens GmbH, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Topas Pharmaceuticals und Sanofi Aventis.

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. Mit Mitteln des Landes NRW und der EU wurde am DZD das neue Kompetenzzentrum für Innovative Diabetes-Therapie (KomIT) errichtet, das in 2022 durch die Ausgründung des Unternehmens CMR CureDiab Metabolic Researc verstetigt wurde.



NACHWUCHSFÖRDERUNG IN DER DIABETESFORSCHUNG

PRÄSENZFORMATE FÜR PROFESSIONELLES NETZWERKEN ESSENTIELL

Die Rückkehr zu persönlichen Treffen und Kontakten prägte 2022 und brachte frischen Wind in das DZD NEXT Netzwerk aus jungen Diabetesforschenden. In Präsenzveranstaltungen mit Fokus auf Networking sowie in online oder hybriden Events, mit dem Schwerpunkt Wissensvermittlung, fördert das DZD NEXT Programm Vernetzung, Weiterbildung und Karrierewege.

Das DZD NEXT Programm bildet kompetenten Nachwuchs in der translationalen Diabetesforschung aus, um die Lücken zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung zu überwinden. DZD NEXT unterstützt junge Talente, ihren persönlichen Karriereweg in der translationalen Forschung entsprechend ihrer Interessen voranzutreiben. Unser Programm integriert junge Forscher:innen an allen DZD-Standorten in eine lebendige Gemeinschaft und umfasst alle Karrierestufen bis hin zu Nachwuchsgruppenleiter:innen. 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



DZD NEXT BOARD

Prof. Dr. Ünal Coskun
Prof. Dr. Christian Herder
Dr. Wenke Jonas
Prof. Dr. Henriette Kirchner
Prof. Dr. Cora Weigert
PD Dr. Anja Zeigerer

DZD NEXT TEAM

Dr. Brigitte Fröhlich
Dr. Leonie Herrmann
Simone Schmid

DZD NEXT Aktivitäten

205 NEXT Members
(120 PhD, 55 Postdoc, 19 Kliniker, 11 Andere)



WISSENSCHAFT ERLEBEN

Diabetes Research School 2022

- 80 Teilnehmer:innen
- 8 Expertenvorträge
- 60 Poster

DZD NEXT Symposium

- 64 Teilnehmer:innen
- Storytelling Workshop
- Postersession



GUTE FORSCHUNG

ANERKENNEN

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



ENGAGIEREN UND VERNETZEN

- 11 DZD NEXT Newsletter
- 179 Mitglieder und Alumni im DZD NEXT Network (LinkedIn)
- 7 DZD NEXT Coffee & Council Onboarding neuer Mitglieder und Vernetzungsplattform
- 8 DZD NEXT Site Representatives fördern lokale und standortübergreifende Vernetzung



HORIZONT ERWEITERN

24 DZD NEXT Travel Grants



WISSEN AUSBAUEN

- DZD Kurs Open Science
- DZG Nachwuchssymposium Single Cell Analysis
- 4 Karrierevorträge



FINANZIELL FÖRDERN

- DZD NEXT Young Talent Program
2 Förderungen, Laufzeit 2023 – 2024
- 10 DZD Grants

Kooperationen

DZD NEXT kooperiert im Bereich der Nachwuchsförderung auf nationaler und internationaler Ebene, um den Mitgliedern ein erweitertes Ausbildungsprogramm und Möglichkeiten zum Aufbau eines eigenen wissenschaftlichen Netzwerks in der europäischen Diabetesforschungslandschaft zu bieten.

Auf nationaler Ebene sind dies insbesondere die DZG Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung und Karrierewege, die DDG Arbeitsgruppe Nachwuchs sowie die Graduate Schools der DZD-Partner. Auf internationaler Ebene bestehen Kooperationen mit der Danish Diabetes and Endocrine Academy (DDEA), dem Lund University Diabetes Center (LUDC) und der German-French Diabetes Academy.

In 2022 wurde die Vortragsreihe „DZG Lunchtime Career Talk“ unter Organisation der DZG Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung erfolgreich fortgeführt und verschiedene Karrierewege für Clinician Scientists und akademische Wissenschaftler:innen aufgezeigt. Ein virtuelles Nachwuchssymposium brachte DZG-übergreifend alle jungen Forschenden zum Thema *Single Cell Analysis* in den Austausch.



DZG Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung

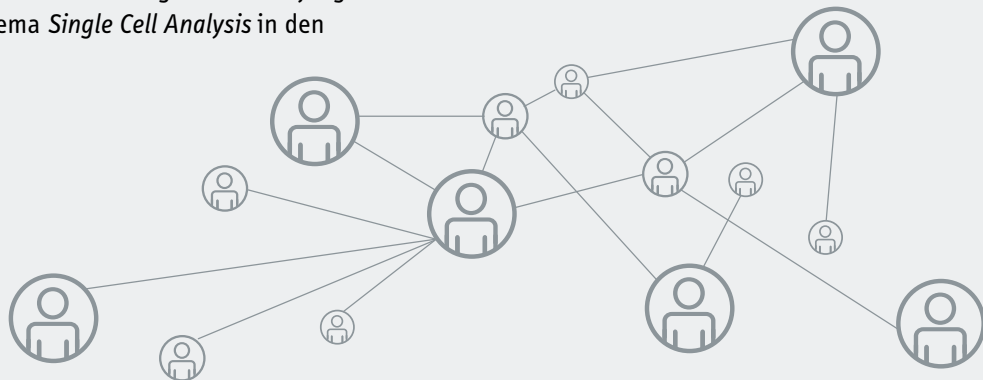
- 4 DZG Karrierevorträge
- Virtuelles Nachwuchssymposium - Single Cell Analysis
- Beteiligung an GAIN Konferenz zur Information von deutschen Wissenschaftler:innen im Ausland über Karrieremöglichkeiten in den DZG
- DZG Career Gruppe auf LinkedIn
- Monatliche AG-Treffen fördern den Austausch

DDG

- Beteiligung am DDG Nachwuchsprogramm

DDEA

- Weiterbildungsprogramme sind gegenseitig geöffnet
- Gemeinsame Netzwerkveranstaltung



DZD International Diabetes Research School – Zurück in Präsenz

Spitzenforschung erleben und mit renommierten Wissenschaftler:innen ins Gespräch kommen – das sind die Ziele der jährlichen Nachwuchskonferenz des DZD, die 2022 ihr 10. Jubiläum feierte. Im Vorfeld der Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) im September in Stockholm trafen sich 80 junge Diabeteswissenschaftler:innen aus 14 Ländern, um ihr professionelles Netzwerk zu erweitern und Aktuelles aus der Diabetes- und Metabolismusforschung mit führenden Köpfen des Feldes – Juleen Zierrath (SWE), Mikael Rydén (SWE), Marc Donath (SUI), Patrick Schrauwen (NED), Maike Sander (GER), Eelco de Koning (NED), Robert Augustin (GER) – intensiv zu diskutieren.

Die Teilnehmer:innen erfuhren, welche Rolle Entzündungsprozesse und der Energiehaushalt bei der Entwicklung und Behandlung des Typ-2-Diabetes spielt. Sie lernten neue Therapieformen, wie die Zellersatz-Therapie, kennen und erhielten Einblicke in die Wirkstoffentwicklung durch



”

Eine anregende Atmosphäre:
Die Referent:innen nahmen sich
vor und nach ihren Vorträgen Zeit,
um mit uns zu sprechen
und sich auszutauschen.“

Teilnehmer der School in Stockholm

die Pharmazeutische Industrie. Eigene Ideen waren gefragt zum Thema „100 Jahre Insulin – was werden die nächsten Meilensteine der Diabetesforschung sein?“ und intensive Diskussionen wurden an den wissenschaftlichen Postern der Teilnehmer:innen geführt. Ihre Erfahrungen kommunizierten sie auch im Rahmen der erstmalig durchgeführten Social Media Challenge unter dem hashtag #DRS2022 auf LinkedIn und Twitter.

Es bestätigte sich, dass Präsenzformate wie die DZD Diabetes Research School für den Aufbau eines professionellen Netzwerks essentiell sind. Nach zwei Jahren mit virtuellen Formaten war es für viele Anwesende die erste internationale Veranstaltung vor Ort.

Die jungen Wissenschaftler:innen genossen den persönlichen Austausch sichtlich: Die ausführlichen Diskussionen, engagierten Posterpräsentationen und gemeinsamen Gespräche zwischendurch machten die School zu einer sehr interaktiven und mitreißenden Veranstaltung.



JUNGE TALENTE IM INTERVIEW



Karsten Motzler

Postdoc bei
Helmholtz Munich



Sie haben gerade Ihre Doktorarbeit am Institute for Diabetes and Cancer abgeschlossen. Wie haben Sie in dieser Zeit von DZD NEXT profitiert?

Durch DZD NEXT war ich schnell mit Diabetesforscher:innen deutschlandweit in Kontakt. In angenehmer Atmosphäre bei den DZD Workshops konnte ich mit führenden Wissenschaftler:innen aus Deutschland ins Gespräch kommen. Bei einer Veranstaltung durfte ich eine Session moderieren: Diese Sichtbarkeit hilft beim Kontakteknüpfen! Und bei den NEXT Symposien mit Nachwuchswissenschaftler:innen aller DZD-Standorte habe ich mein Netzwerk erweitert. Außerdem habe ich mich natürlich sehr gefreut, dass einer meiner Konferenzbeiträge mit einem DZD Award 2022 ausgezeichnet wurde.

Herzlichen Glückwunsch hierzu! Mehr über Ihr prämiertes Projekt erzählen Sie in einem Videoportrait auf der DZD-Website*.

Was hat Sie motiviert, sich auch aktiv als DZD NEXT Representative in die Gestaltung einzubringen?

Für mich war der Austausch über DZD NEXT sehr präsent und hilfreich, z.B. in DZD NEXT Coffee & Council Online Meetings und DZD NEXT Symposien. Als DZD NEXT Representatives haben wir daher Pizza & Science Treffen angestoßen, um den Austausch von Nachwuchswissenschaftler:innen eines Standorts weiter zu verbessern. Diese Veranstaltungen sind immer hybrid, so können sich alle DZD NEXT Mitglieder online zuschalten. Das halte ich für sehr hilfreich, da deutschlandweite Kontakte in der Diabetesforschung einem die Tür für den nächsten Karriereschritt öffnen können.

Wie geht es bei Ihnen nach der Doktorarbeit weiter?

Die *DZG Lunchtime Career Talks* haben mir einen guten Überblick gegeben, welche Möglichkeiten ich als Wissenschaftler habe, aber ich habe noch nicht final entschieden, was mein nächster Karriereschritt sein wird.



Oana-Patricia Zaharia

Clinician Scientist am
Deutschen Diabetes-Zentrum
und Assistenzärztin am
Universitätsklinikum Düsseldorf



Wie erfahren Sie die klinische Forschung im DZD?

Ich schätze sehr, dass die klinischen Zentren im DZD so gut vernetzt sind und dadurch Kooperationen unkompliziert funktionieren. Für gute klinische Studien benötigen wir ein heterogenes Patient:innenkollektiv, über welches wir an einem Studienzentrum nicht immer verfügen. Nur durch die Zusammenarbeit erzielen wir Erkenntnisse, die dem vielseitigen Bild der Patient:innen entsprechen.

Die klinische und die wissenschaftliche Tätigkeit unter einen Hut zu bringen, bedeutet eine gewisse Doppelbelastung. Wie gelingt es Ihnen und was motiviert Sie?

Zum Glück ergänzen sich meine klinische und wissenschaftliche Tätigkeit sehr gut. Es motiviert mich, die Erkenntnisse aus den Studien in meinen klinischen Arbeitsalltag einzubinden. Durch die enge Zusammenarbeit zwischen dem DDZ und der Klinik hier in Düsseldorf ist es gut möglich. Viele meiner jungen Arztkolleg:innen im DZD möchten auch eine wissenschaftliche Karriere machen. Daher ist für uns die Unterstützung bei der Kombination von Klinik und Wissenschaft mit Clinician Scientist Programmen sehr wichtig.

Wie hat das DZD NEXT Programm Sie in Ihrer Karriere unterstützt?

Ich bin sehr dankbar für die Vernetzung, die mir DZD NEXT gebracht hat. Ich habe noch engen Kontakt zu Ärztinnen, die ich auf der DZD Diabetes Research School vor sechs Jahren kennengelernt habe, und freue mich, dass wir gemeinsame Projekte durchgeführt haben. Aber auch die Kontaktmöglichkeit innerhalb des DZD zu erfahrenen Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen und deren persönliche Karriereratschläge haben mir geholfen. Sehr wichtig finde ich die Möglichkeit, bereits als junge Wissenschaftlerin im Rahmen eines DZD Grants die Chance zu haben, schon früh Projektverantwortung zu übernehmen und Leitungserfahrung zu sammeln.

HERAUSRAGENDE FORSCHUNGSEIDEN 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 (2022 vergeben)

Titel	Principal Investigator
Individual susceptibility to exercise response in NZO mice: Alterations in epigenetic signatures in liver and skeletal muscle	Alexandra Chadt (DDZ), Henriette Kirchner (UKSH)
Investigating the role of FNDC4 and FNDC4 gene variants in prediabetes severity risk and diabetic complications	Anastasia Georgiadi (Helmholtz Munich), Norbert Stefan (IDM), Alba Sulaj (Heidelberg)
Subphenotypes before the diagnosis of diabetes, risk of prediabetes/diabetes-related complications and mediating role of inflammation	Christian Herder (DDZ), Barbara Thorand (Helmholtz Munich)
Impact of prediabetic milieu on neural vasculature	Stephanie Kullmann (IDM), Bilal Sheikh (Leipzig)
Pharmacological inhibition of renal NADPH oxidase 5 (NOX5) activity in diabetic kidney disease	Jaroslawnna Meister & Karin Jandeleit-Dahm (DDZ), Julia Szendrödi, Alba Sulaj & Jens Kroll (Heidelberg)
Epigenetic signature of brain insulin resistance	Meriem Ouni (DIfE), Stephanie Kullmann (IDM)
Association of urinary proteome scores with early markers of complications and all-cause mortality in individuals with prediabetes	Catarina Schiborn (DIfE), Andreas Birkenfeld (IDM)
The impact of epigenetic modulation on alternative splicing variants of genes involved in mitochondrial biogenesis in high-risk clusters of type 2 diabetes	Martin Schön (DDZ), Annette Schürmann (DIfE), Ekaterina von Rauchhaupt (Heidelberg), Daniel Oehler (Düsseldorf)
Hidden treasures: fatty acid composition deduced from hepatic lipid spectra	Vera Schrauwen-Hinderling (DDZ), Jürgen Machann (IDM)
Multiomic profiling of diabetes-resistant and -prone mouse islets for the identification of diabetes risk genes	Tim Schulz & Thilo Speckmann (DIfE), Heiko Lickert & Fabian Theis (Helmholtz Munich)
Glucose dependent and independent mechanisms of diabetic nephropathy in the GIPRdn mouse model	Kerstin Stemmer (Helmholtz Munich), Ferruh Artunc (IDM)

DIABETESFORSCHUNG IN WORT UND BILD DARGESTELLT

Mit seiner externen Kommunikation richtet sich das DZD an vielfältige Zielgruppen von Menschen mit Diabetes und Interessierte über Wissenschaftler:innen bis zu Medien und Politik.

Das DZD ist ein wichtiger wissenschaftlicher Ansprechpartner für die Medien im Bereich Stoffwechsel und Diabetes. Regelmäßig stehen DZD-Wissenschaftler:innen der Presse als Interviewpartner:innen für TV, Hörfunk, Podcasts und Printjournale wie z.B. das *Diabetes Journal* oder die *Apotheken Umschau* zur Verfügung. Es ist uns ein großes Anliegen, dass die Ergebnisse aus der Forschung für die Öffentlichkeit verständlich dargestellt werden. Wissenschaftliche Ergebnisse, translationale Forschungsprojekte und Studien sowie sonstige Aktivitäten werden auch über die zweisprachige deutsch-englische Website, Presse-Aussendungen (N=40), den monatlichen Presse-Newsletter und die Social-Media-Kanäle Twitter und LinkedIn kommuniziert.

In wichtigen Fachmedien erscheinen regelmäßig die Forschungs-Highlights, so dass wir gezielt neue wissenschaftliche Erkenntnisse aus der Diabetesforschung in die Ärzteschaft vermitteln und neue Aspekte auch in Leitlinien einfließen.

Ein "Hingucker" am DZD-Stand beim DDG Diabetes Kongress waren die lebensgroßen Figuren zur Illustration der Prädiabetes-Subtypen. Sie verkörpern den jeweiligen Phänotyp und tragen eine Tafel mit Erläuterungen der Prädisposition.

Persönliche Kontakte

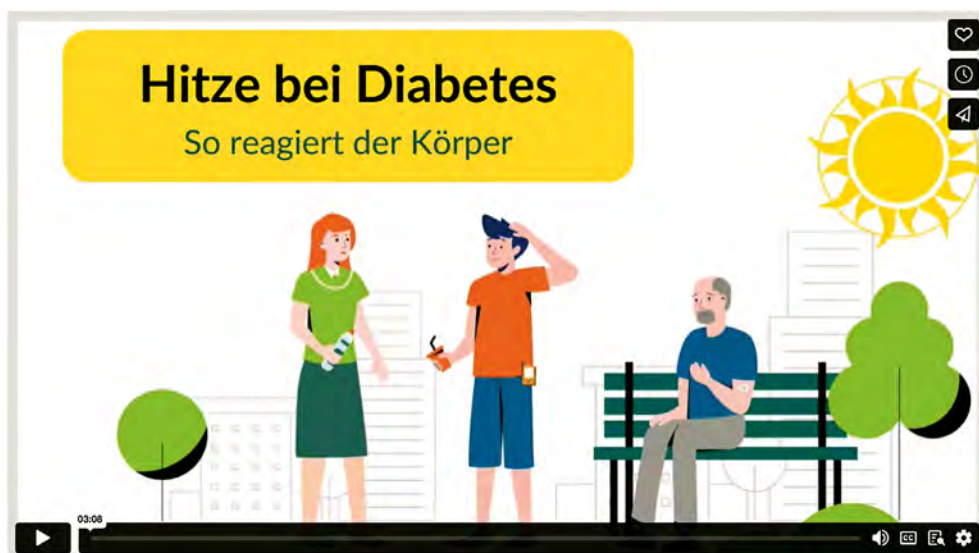
Dass nach der Corona-Pandemie der persönliche Austausch wieder möglich war und gern genutzt wurde, zeigte sich auch bei wissenschaftlichen Kongressen. Forschende des DZD waren unter den Referierenden zahlreich vertreten, beispielsweise beim DDG Diabetes Kongress, der DDG Herbsttagung sowie bei der Helmholtz Diabetes Conference, die den neuesten Diabetes-Therapien gewidmet war, und auch bei den Jahrestreffen der amerikanischen (ADA) und europäischen (EASD) Diabetes Gesellschaften.

Beliebter Treffpunkt und Kommunikationsforum war 2022 wieder der Stand des DZD beim deutschen DDG Diabetes Kongress. Auf dem EASD-Kongress in Stockholm war das DZD mit einem Gemeinschaftsstand mit der Danish Diabetes and Endocrine Academy (DDEA) vertreten.

Nationales Diabetesinformationsportal diabinfo.de

Für Menschen mit bestehendem Diabetes, ihre Angehörigen, Lehrpersonal, Medien und Politik sowie für Fachkreise und nicht zuletzt für Personen mit erhöhtem Risiko für





Das Diabetesinformationsportal macht ausführlich auf die Auswirkungen des Klimawandels für Menschen mit Diabetes aufmerksam.

Diabetes entwickelte sich das Online-Portal *diabinfo.de* weiter zur wichtigsten aktuellen, unabhängigen und evidenzbasierten Informationsquelle. Das DZD erstellt diese Plattform gemeinsam mit Helmholtz Munich und dem Deutschen Diabetes-Zentrum. Drittmittelgeber ist die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Im Strategiepapier zur „Nationalen Aufklärungs- und Kommunikationskampagne Diabetes mellitus“ des Bundesgesundheitsministeriums ist *diabinfo.de* ein zentraler Baustein.

2022 lagen die Schwerpunkte auf dem Ausbau des Sprachangebots und den Aspekten Klimawandel und Nachhaltigkeit. Beim Symposium „Qualitätsgesichertes Informieren im kulturellen Kontext“ der AG Diabetes und Migration der DDG auf der DDG Herbsttagung wurde *diabinfo.de* vorgestellt und als beispielgebend genannt. Weite Teile der Bereiche *Diabetes vorbeugen* und *Leben mit Diabetes* werden auf Türkisch, Polnisch und Russisch angeboten. Hilfreiche Informationen sowie Downloads für Geflüchtete mit Diabetes stehen auch auf Ukrainisch zur Verfügung. 2023 ist zudem eine englische Version online gegangen. Auf Deutsch gibt es Seiten in Leichter und Einfacher Sprache sowie Videos in Gebärdensprache.

Mit Videos und Hintergrundartikeln zu Fakten und Tipps wird die Bedeutung des Klimawandels, speziell von Hitze, für Menschen mit Diabetes erläutert. Neben den Social-Media-Auftritten auf Instagram und Twitter konnte *diabinfo.de* seine Präsenz auf YouTube und anderen Streamingdiensten verstärken.

Bei der Online-Veranstaltung *diabinfo im Dialog* im Juli 2022 konnten die Teilnehmenden in direkten Kontakt mit wissenschaftlichen Expertinnen treten. Zum Vortrag „Ernährung

bei Diabetes“ und der Diskussionsrunde „Schwangerschaftsdiabetes/Schwanger mit Diabetes“ mit jungen Müttern wurde die Möglichkeit für persönliche Fragen stark genutzt.

Diabetes kindgerecht erklärt mit einem Pixi-Buch

Auf sehr große Nachfrage stieß das 2022 mit weiteren Partnern herausgebrachte Pixi-Buch „Finn hat Diabetes“. Für Eltern sowie pädagogische und medizinische Fachkräfte wird das Erklären, was bei Typ-1-Diabetes im Körper passiert und wie betroffene Kinder, ihre Familie und Freund:innen im Alltag damit umgehen können, mit diesem Büchlein sehr erleichtert. Die Geschichte spielt in der Lebenswelt von Kindergartenkindern, wird in altersgerechter Sprache erzählt und ist mit vielen Bildern illustriert.

Für Grundschul Kinder und Jugendliche drehten Kinderreporter zwischen 8 und 14 Jahren bei Helmholtz Munich vier Videos zu Diabetes Typ 1 und Typ 2. Den Besuch der Labore und das Befragen der DZD-Wissenschaftler:innen fanden die jungen Journalist:innen besonders spannend.

DZG Magazin SYNERGIE

Auch die gemeinsame Kommunikation der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung wurde dieses Jahr weiter gestärkt und ausgebaut, unter anderem durch die Einrichtung der gemeinsamen Website www.deutsche-zentren.de. Das SYNERGIE-Magazin der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) beleuchtete in seinen beiden Ausgaben von 2022 die translationale Forschung hinsichtlich des Immunsystems und der Klinischen Forschung. Erneut wurde SYNERGIE für sein Design ausgezeichnet: Der iF DESIGN AWARD, Kategorie „Communication – Printed Publications“, ist einer der weltweit wichtigsten Designpreise.

MENSCHEN MIT DIABETES AKTIV EINBEZIEHEN

Ziel des DZD ist es, Diabetes vorzubeugen und Menschen mit Diabetes präzise zu behandeln sowie Folgeerkrankungen zu vermeiden. Damit die Bedürfnisse und Interessen von Menschen mit Diabetes dabei besser berücksichtigt werden können, hat das DZD einen eigenen Beirat gegründet.

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 soll das DZD hinsichtlich des Forschungsprogramms - im Allgemeinen und bei konkreten Projekten - beraten sowie bei der Verbesserung der Kommunikation mit der Öffentlichkeit eingebunden werden. Der Beirat besteht aus sieben Personen. Die Vielfalt der Volkskrankheit Diabetes ist durch drei Personen, die in unterschiedlichen Stadien an Typ-2-Diabetes erkrankt sind, eine Person mit Typ-1-Diabetes, eine nicht von Diabetes betroffene Person und zwei Angehörige von Diabetes-Patient:innen abgedeckt. Dem Beirat gehören vier Frauen und drei Männer im Alter zwischen 39 und 78 Jahren an (s. S. 58).

Interaktive Beiratssitzungen

Im Juli 2022 fand die erste Beiratssitzung am Zentrum von Helmholtz Munich statt. Die wichtigsten Programmpunkte der Sitzung waren die abschließende Besprechung der Geschäftsordnung sowie die Vorstellung und gemeinsame Diskussion der geplanten LIFETIME Studie. Vor allem die Fragen zu Gewinnung von Studienteilnehmer:innen und deren potentielle Bedenken wurden rege diskutiert. Die Vorschläge der Beiratsmitglieder wurden im Nachgang von dem Studienteam weiterverfolgt. Die zweite Sitzung des Bürger:innen- und Patient:innenbeirats fand im November 2022 als Online-Veranstaltung statt, in der das Thema *“diabinfo.de und eine verständliche Kommunikation über Diabetes”* besprochen wurde. Über einen Fragebogen konnte detailliertes Feedback zu den Funktionen (Navigation, Layout, Struktur, Design, Nutzerfreundlichkeit), Inhalten (Verständlichkeit, Vollständigkeit, Nützlichkeit) und weiteren Aspekten von *diabinfo.de* abgefragt werden. Die sehr positiven Rückmeldungen und konstruktiven Ände-



Karin Seyffarth: Die Forschung voranbringen



Viel Erfahrung mit Diabetes hat Karin Seyffarth (39). Sie weiß seit 22 Jahren, dass sie an Typ-1-Diabetes erkrankt ist. Mit ihrem Typ-1-Diabetes geht Seyffarth ganz offen um. Schon während ihres Studiums hat sie an zwei Diabetesstudien teilgenommen – und war überrascht, wie unterschiedlich das Wissen anderer Teilnehmer:innen war. Auch die Ärztinnen und Ärzte hatten etliche Fragen an Teilnehmende. „Ich denke, die Forschung wird besser vorankommen, wenn wir Patient:innen selbst mithelfen“, ist sich Seyffarth sicher: ein Grund für sie, sich als Patientin in die Forschung einzubringen.

Seyffarths Töchter, vier und sieben Jahre alt, haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken. Daher zögerte sie nicht lange und meldete sie zur Früherkennung beim halbjährigen Diabetes-Screening sowie bei der Pre-POINTtearly Studie beim Forschungszentrum Helmholtz Munich an. „Ich bin ein proaktiver Mensch“, erzählt Seyffarth. „Ich kann nicht nur rumsitzen und warten. Das Einzige, womit ich meinen Töchtern mit ihrem Diabetesrisiko helfen kann, ist, die Forschung voranzutreiben.“



Hansgünter Bischoff: Die Sicht von Patient:innen und Forschenden in Einklang bringen

Viel Erfahrung mit seiner Stoffwechselerkrankung hat auch Hansgünter Bischoff (69). Seit rund 18 Jahren weiß er von seinem Typ-2-Diabetes. Ihm ist wichtig, sich zu engagieren, seine Erfahrung



als Patient weiterzugeben. „Teilweise ist Diabetes immer noch ein Tabuthema“, so Bischoff. Deshalb engagiert er sich seit acht Jahren in der Deutschen Diabetes-Hilfe – Menschen mit Diabetes, Landesverband Nordrhein-Westfalen und seit 2021 im neu gegründeten Bürger:innen- und Patient:innenbeirat des DZD.

Die Beiratsmitglieder können zu Forschungsthemen des DZD ihre einzigartige Perspektive und Expertise einbringen. Dieser Austausch bringt Vorteile für beide Seiten. „Forschende haben oft einen anderen Blickwinkel als Betroffene“, weiß Bischoff. „Die Patient:innen möchten vor allem ihre Lebensqualität erhalten oder verbessern.“ Als Chance und als Aufgabe des Beirats sieht er, beide Perspektiven in Einklang zu bringen. „Und das funktioniert sehr gut“, so sein Resümee. „Wissenschaftler:innen fragen viel nach, wir diskutieren verschiedene Sichtweisen.“ Und die Beiratsmitglieder profitieren von den Informationen, die sie von den Expert:innen erhalten. Bischoff: „Der Gewinn an Wissen für beide Seiten ist nicht zu unterschätzen.“



rungsvorschläge wurden direkt an das Redaktionsteam von *diabinfo.de* weitergegeben und Änderungen umgesetzt.

Gemeinsame Projekte zur Patientenbeteiligung in den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

Im Rahmen der DZG-übergreifenden Arbeitsgruppe Patient:innenbeteiligung arbeitet das DZD gemeinsam mit den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) an neuen Wegen, Patientinnen und Patienten auch in die datengetriebene Forschung besser einzubinden und zu ermächtigen. In dieser AG arbeiten Wissenschaftler:innen sowie aus jedem DZG ein:e Patientenvertreter:in zusammen. Von Seiten des DZD ist dies die Sprecherin des DZD Patient:innenbeirats. Im Fokus 2022 standen die datenreiche Forschung sowie die Sekundärnutzung von Daten und die Arbeit der Beiräte.

In gemeinsamen Interviews mit den Wissenschaftler:innen und den Patientenvertreter:innen wurden diese Themen beleuchtet. DZD-Vorstand Prof. Martin Hrabě de Angelis diskutiert mit dem Patientenvertreter Rudolf Hauke die Bedeutung von datenreicher Forschung (<https://deutschezentren.de/patientenbeteiligung-datenreiche-medizin/interview-hrabe-de-angelis-hauke>). In einem weiteren Beitrag erzählen Patientenvertreterin Helga Rohra und Dr. Pippa Powell (Direktorin der European Lung Foundation) aus ihrer Beiratstätigkeit (<https://deutschezentren.de/patientenbeteiligung-datenreiche-medizin/ein-gewinn-fuer-beide-seiten>). Zudem entstand 2022 die „Erklärung des Forums Gesundheitsforschung zur aktiven Beteiligung von Patientinnen und Patienten an der Gesundheitsforschung“ unter Beteiligung der DZG Arbeitsgruppe Patient:innenbeteiligung, die im März 2023 veröffentlicht wurde (<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/forum-gesundheitsforschung-5787.php>).

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 (DZG) haben Bund und Länder die Voraussetzungen dafür geschaffen. Der gemeinsame Auftrag aller Zentren ist die schnellere Umsetzung von Forschungsergebnissen in die medizinische Praxis.

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) sind langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, wie etwa Helmholtz-, Leibniz- und Max-Planck-Instituten, Universitäten und Universitätskliniken. Das DZD ist eines der sechs Zentren, die in den Jahren 2009 bis 2012 auf Initiative des Bundesforschungsministeriums ins Leben gerufen wurden.

Gemeinsamer Blick auf die Volkskrankheiten

Die DZG widmen sich folgenden Krankheiten: Krebs (DKTK), Diabetes (DZD), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DZHK), Infektionskrankheiten (DZIF), Lungenerkrankungen (DZL) und neurodegenerativen Erkrankungen (DZNE). Zwei weitere Zentren werden in den nächsten zwei Jahren dazukommen: Das Deutsche Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG) nimmt im Mai 2023 seine Arbeit auf, das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ) 2024.

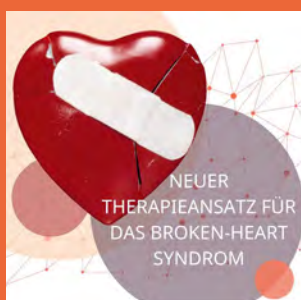
Die Zentren bündeln vorhandene Kompetenzen und sorgen dafür, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu Prävention, Diagnose und Therapien bei häufigen Krankheitsbildern den Patientinnen und Patienten schneller zugutekommen. Grundlagenforschung und klinische Forschung sind dabei eng vernetzt.

International sichtbar

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.

Gemeinsame Strukturen schaffen

Die sechs DZG arbeiten von Beginn an eng zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu schaffen. In vierteljährlichen gemeinsamen Sitzungen der DZG-Vorstände sowie halbjährlichen DZG-Foren unter Einbeziehung von Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und Ländervertreter:innen steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit der DZG im Fokus. In den vergangenen Jahren wuchsen die DZG enger zusammen: Eine DZG-Geschäftsstelle ist entstanden, während die bestehenden Arbeitsgruppen für Globale Gesundheit, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit, Patient:innenbeteiligung sowie Regulatorische Aspekte klinischer Studien ihre Arbeit weiterführten. Die Arbeitsgruppe Datenmanagement wurde 2022 weiterentwickelt und in Arbeitsgruppe Forschungs-IT





umbenannt. Diese arbeitet an der Harmonisierung von Prozessen und IT-Systemen für einen effizienten und sicheren Datenaustausch zwischen den unterschiedlich spezialisierten Zentren.

DZGIF: Gemeinsames DZG Förderprogramm

2022 startete die erste Ausschreibung des DZG Innovation Funds (DZGIF) zum Forschungsthema „Gen- und Zelltherapie“. Mithilfe des Fonds wollen die DZG die Vernetzung ihrer Mitglieder innerhalb der deutschen Forschungslandschaft stärken und interdisziplinäre Synergien schaffen, um die Herausforderungen der Volkskrankheiten zu bewältigen. An dem erfolgreichen Antrag sind Forscher:innen aus fünf der sechs DZG beteiligt. In einer zweiten Ausschreibungsrunde zum Thema „Mikrobiom“ gingen bis zum Einreichungs-Stichtag acht Vollerträge ein.

Synergien nutzen in der Nachwuchsförderung

Im Rahmen der Nachwuchsförderung boten die DZG im vergangenen Jahr sehr gut besuchte Kurse für junge Talente an, beispielsweise das DZG-Symposium für junge Forschende zum Thema „Einzel-Zell-Analyse“ sowie mehrere Vorträge zum Thema Wissenschaftskommunikation, Karriereentwicklung und Unternehmensgründung. Zudem wurde intensiv daran gearbeitet, Wissenschaftler:innen beim Spagat zwischen Klinik und Forschung zu unter-

stützen und ihre Forschungsdaten und Bioproben auf der Grundlage gemeinsamer Standards auszutauschen.

Veranstaltungen und Patient:innenbeteiligung

Mit einem Symposium und einer daran anschließenden öffentlichen Bürger:innenveranstaltung mit Podiumsdiskussion zum Thema Post-COVID Syndrom trugen die DZG 2022 auch zur wissenschaftlichen Diskussion über Corona-Spätfolgen und deren Auswirkungen und Konsequenzen für die Gesundheitsversorgung in Deutschland bei. Des Weiteren wurde gemeinsam mit Patientenvertreter:innen aus allen DZG die Einbindung von Patient:innen in Themen wie datenreiche Forschung, klinische Studien und Aufbau von Patientenbeiräten aktiv nach vorne gebracht.

Ausgezeichnete, gemeinsame Kommunikation

Das erfolgreiche Gesundheitsforschungsmagazin SYNERGIE wurde 2022 mit zwei Ausgaben zu den Themen „Das Immunsystem“ und „Klinische Forschung“ weitergeführt – als hochwertiges Printprodukt sowie als Online-Ausgabe unter www.dzg-magazin.de. 2022 erhielt es einen iF DESIGN AWARD im Bereich Kommunikation – bereits der zweite Designpreis für das Magazin nach der Auszeichnung mit der Berliner Type in Silber 2021. Weitere Infos zu den Deutschen Zentren finden sich unter deutschezentren.de und werden über einen eigenen Instagram-Account kommuniziert.



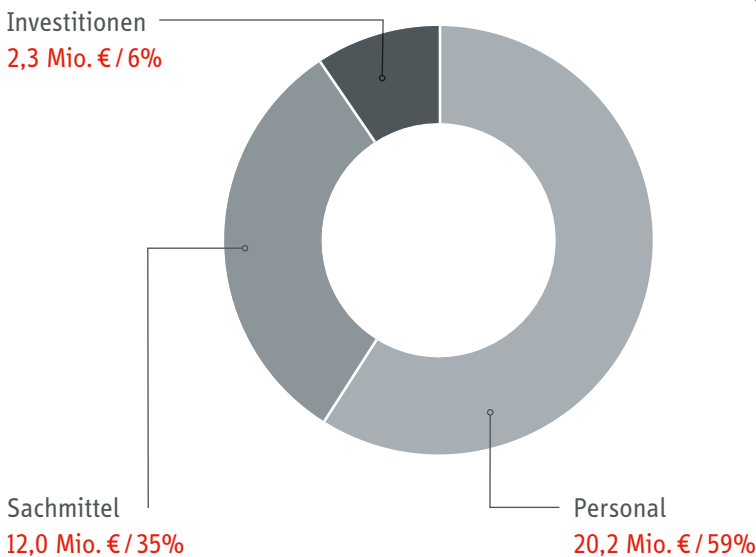
FINANZEN UND PERSONAL

Finanzen

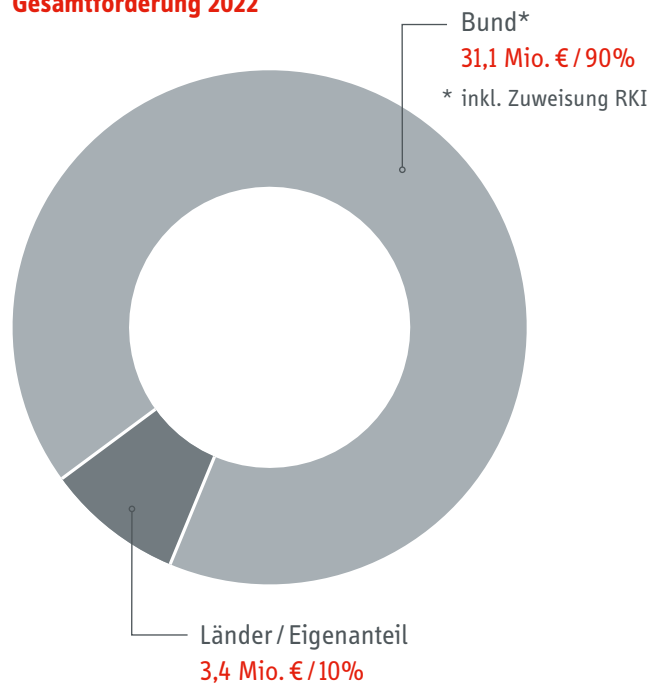
Das Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) hatte im Jahr 2022 Ausgaben in Höhe von insgesamt 34,5 Mio. EUR (vorl. Stand 26.07.2023). Davon stammen 90 % aus Bundesmitteln und 10 % aus Landesmitteln bzw. Eigenanteilen der Partner. Das Fördermittelmanagement (FMM) am Helmholtz Zentrum München leitete die Mittel im Rahmen der Projektförderung an die DZD-Partner weiter. Die von den Zuwendungsempfängern erstellten fachlichen Berichte und Nachweise für das abgelaufene Haushaltsjahr 2022 werden vom Fördermittelmanagement geprüft.

DZD-Finanzdaten 2022

Ist-Ausgaben 2022 in € und %



Gesamtförderung 2022



DZD-Verein

Die laufenden Geschäfte werden durch die DZD-Geschäftsstelle umgesetzt. Neben Mitgliedsbeiträgen in Höhe von insgesamt 925 TEUR erhielt der DZD-Verein in 2022 erstmalig auch Fördergelder in Höhe von 78 TEUR zur Umsetzung von übergeordneten Aktivitäten der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) und dem Mitaufbau einer DZG-Geschäftsstelle.

Aufgrund eines hohen Erbanteils beliefen sich die Spendengelder in 2022 auf 663 TEUR. Als gemeinnütziger Verein ist das DZD in der Lage, diese Spenden vollum-

fänglich der Diabetesforschung und Nachwuchsförderung zukommen zu lassen.

Unter Berücksichtigung des Mittelvortrags aus 2021 beliefen sich die Gesamteinnahmen inklusive Spendengelder auf 2,10 Mio EUR, es wurden 968 TEUR ausgegeben. Die Ausgaben verteilen sich auf 66,4% Personal, 33,1% Sachmittel und 0,4% Investitionen. Der Jahresabschluss wurde von der Steuerkanzlei Dr. Kleeberg & Partner GmbH, München, durchgeführt und durch die Wirtschaftsprüfungsgesellschaft Märkische Revision GmbH, Essen, geprüft.

Personal

2022 wurden mit DZD-Geldern insgesamt 433 Mitarbeitende finanziert, davon 150 Wissenschaftlerinnen und 95 Wissenschaftler, sowie 188 wissenschaftsunterstützende Mitarbeiter:innen. Der Beitrag von weiteren Mitarbeitenden zu den DZD-Projekten wurde aus Eigenmitteln der DZD-Partner finanziert.

Neue Berufungen

Prof. Dr. Carolin Daniel übernahm in 2022 die Leitung des Bereichs Typ-1-Diabetes Immunologie am Helmholtz Diabetes Center. **Prof. Dr. Matthias Hebrok** konnte als W3-Professor und Direktor des Instituts für Diabetes und Organoid-Technologie ans Helmholtz Munich gewonnen werden. **Prof. Dr. Martin Heni** hat eine W3-Professur an der Universität Ulm angenommen und ist seit 01.05.2022 Sektionsleiter Endokrinologie und Diabetologie an der Universität Ulm. **PD Dr. Reiner Jumpertz-von Schwartzberg** hat einen Ruf auf die W3-Professur für klinische Metabolismus- und Adipositasforschung an der Universität Tübingen angenommen und leitet seit 01.01.2022 die Klinische Studienzentrale des IDM und der Medizinischen Klinik für Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie an der Universitätsklinik Tübingen. **Prof. Dr. Robert Wagner** übernahm ab 01.05.2022 die Leitung des klinischen Studienzentrums (CRC) am DDZ sowie die W3-Professur für klinisch-diabetologische Stoffwechselforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Neue Nachwuchsgruppen

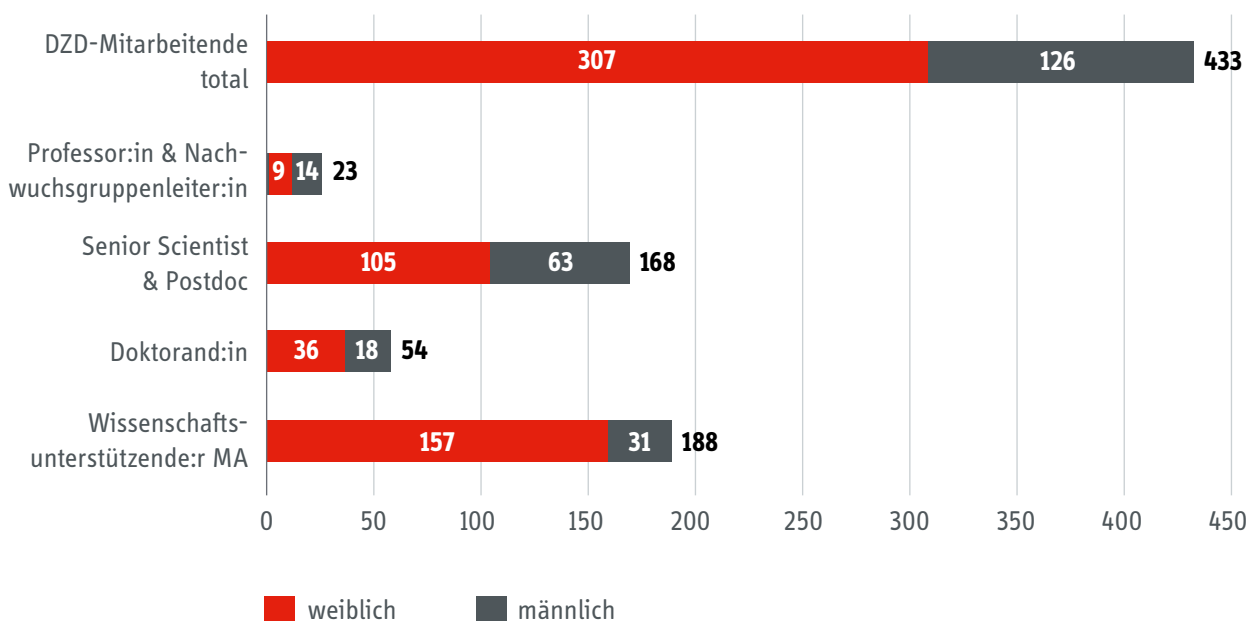
Dr. Tatiana Sandoval-Guzman konnte als Nachwuchsgruppenleiterin in Dresden gewonnen werden. **Dr. Merly Vogt** hat von der Columbia University in New York ans Helmholtz Munich gewechselt, um dort die Nachwuchsgruppe aufzubauen. In Tübingen wurden zwei neue Nachwuchsgruppenleiter:innen gewonnen: **Dr. Gencer Sancar** vom Salk Institute in San Diego und **Dr. Estela Lorza Gil** von der Universität Bonn.

Chancengleichheit

Das DZD und seine Partner setzen sich für die Chancengleichheit für Frauen und Männer sowie für eine familienfreundliche Personalpolitik ein. Um die Vereinbarkeit von Familie und Beruf zu fördern, werden Teilzeitbeschäftigung, Kinderbetreuungseinrichtungen, Dual-Career-Maßnahmen und eine chancengerechte Besetzung von Gremien und Begutachtungsgruppen angeboten. Es liegen flexible Arbeitszeitmodelle vor.

Der Frauenanteil der DZD-finanzierten Stellen beträgt 71 %. Sehr erfreulich ist auch der hohe Frauenanteil von 62 % bei den Senior Scientists und Postdocs, und 67 % bei den Doktorandinnen. Der Frauenanteil in der Gruppe Professor:innen und Nachwuchsgruppenleiter:innen liegt bei 39%.

Mitarbeitende DZD 2022



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 Universitätskliniken:

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

**Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE)
Potsdam-Rehbrücke**
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. Matthias Blüher, Universitätsklinikum Leipzig
- 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. 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: 12. Oktober 2022 (Dresden)

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. Michele Solimena) bilden den DZD-Vorstand. Strategische Entscheidungen trifft der erweiterte Vorstand, der sich aus den fünf Sprechern der Partnerinstitute zusammensetzt.

Wissenschaftlicher Beirat (SAB)

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

- Prof. Dr. Domenico Accili, Columbia University, USA
- Prof. Dr. Fatima Bosch, Universitat Autònoma Barcelona (UAB), Spanien
- Prof. Dr. Marit Jørgensen, Universität Grönland
- Dr. Michael Mark, Boehringer Ingelheim, Deutschland
- Prof. Dr. Ulf Smith, Universität Göteborg, Schweden (Sprecher des Beirats)

Prof. Dr. Edward Leiter vom Jackson Laboratory in den USA ist in 2022 aus dem Beirat ausgeschieden. Als Nachfolger konnte Prof. Johan Auwerx von der École Polytechnique Fédérale (EPFL) in Lausanne, Schweiz, gewonnen werden. Des Weiteren wird Prof. Karsten Suhre von Weill Cornell Medicine - Qatar der Cornell University ab 2023 Mitglied des DZD Beirats sein.
Sitzung: 6. – 7. Dezember 2022 (Hohenkammer)

Bürger:innen- und Patient:innenbeirat (CAB)

Mit dem CAB wird die Bürger:innen- und Patient:innensicht zur translationalen Forschungsstrategie und -projekten des DZD eingebracht. Der Beirat hat die Aufgabe, das DZD zu beraten und Empfehlungen zu erarbeiten. Ziele sind

- auf Basis der unterschiedlichen und persönlichen Perspektiven und Expertisen der Beiratsmitglieder gemeinsam Forschungspräferenzen zu diskutieren, Vorschläge für die Wissenschaft zu erarbeiten und die Wissenschaft zu befähigen, die Bedürfnisse von Bürger:innen, Patient:innen und Angehörigen zu erkennen und in die Forschungsarbeit aufzunehmen.

- das Forschungsprogramm sowie gezielte Projekte zu diskutieren und bestehende Forschungslücken aus Sicht der Bürger:innen und Patient:innen besser zu identifizieren.
- die Kommunikation mit Öffentlichkeit, Forschungsförderern, Politik und Industrie zu unterstützen und gleichzeitig einen gemeinsamen Lernprozess im Austausch zwischen Bevölkerung und Wissenschaft anzustoßen.

Mitglieder des Beirats in 2022: Hansgünter Bischoff (stellvertretender Sprecher), Christa Froitzhuber, Dr. Christian Hirmer, Nicola Imer, Marian Meinhardt-Schönfeld, Erika Pozsar, Karin Seyffarth (Sprecherin)

Sitzungen: 6. Juli 2022 (München) | 7. November 2022 (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 Vertretung des Bundes. 2022 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 Sitzländer.

Vertretende des Bundes: MinRin Katrin Benninghoff, Dr. Ute Petereit, Sebastian Wolf

Vertretende der Länder: Ilka Hölzl, Sachsen; Dr. Florian Leiner, Dr. Marie-Therese Ziereis, Bayern; Dr. Beate Müller, Nordrhein-Westfalen; Katrin Pörksen, Brandenburg; Dr. Karin Schwarzenbacher, Baden-Württemberg

Sitzungen: 27. April 2022 (Berlin) | 5. Oktober 2022 (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, Bürger:innen- und Patient:innenbeirat, Kooperationen sowie die interne und externe Kommunikation.

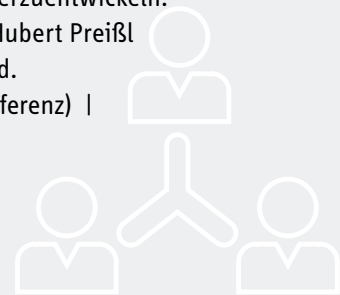
Fördermittelmanagement

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

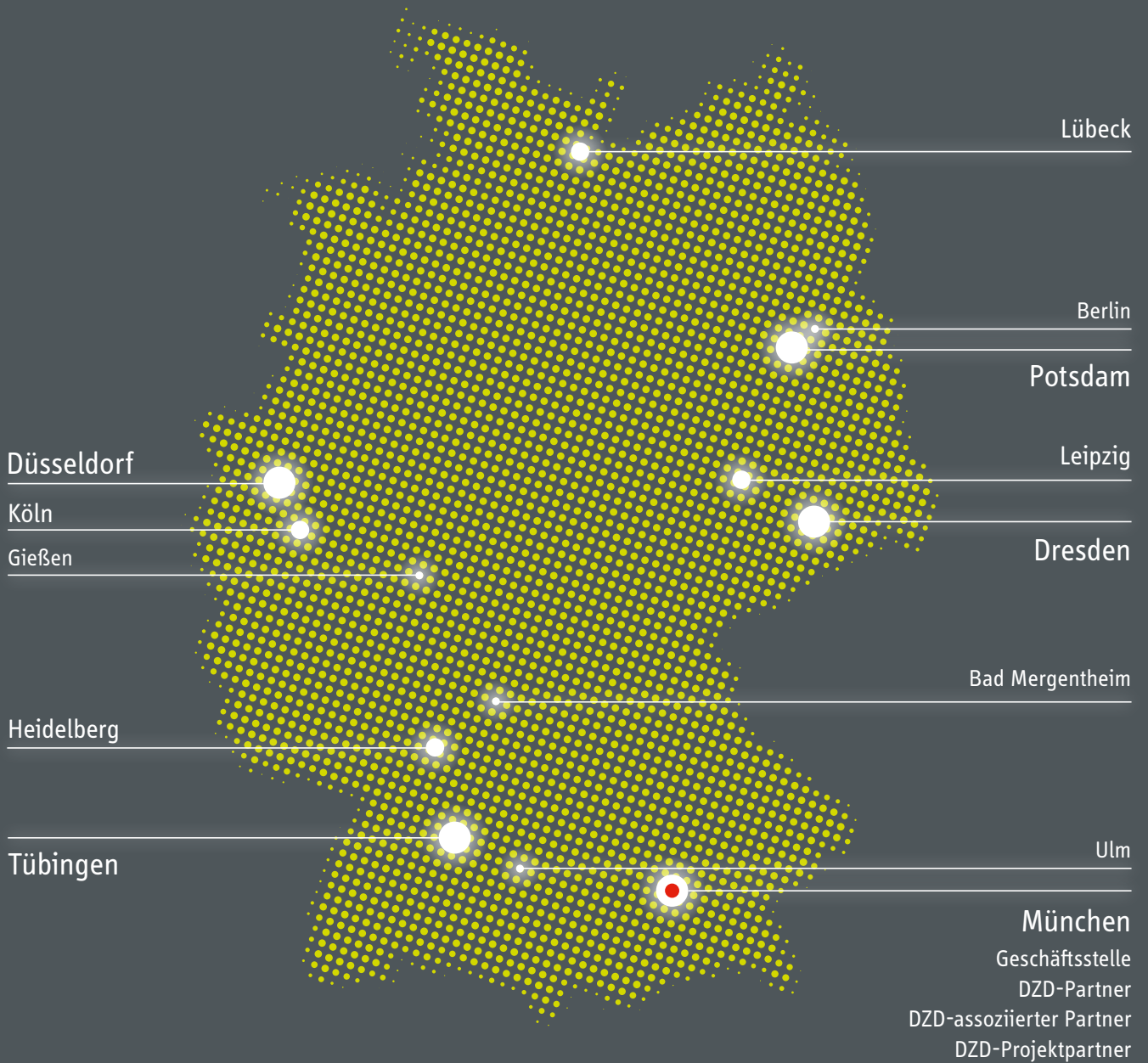
Das Research Coordination Board (RCB) setzt sich aus 40 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zusammen – den fünf DZD-Sprecher:innen, weiteren sechs Vertreter:innen pro DZD-Partner sowie einer Vertretung pro assoziiertem Partner. Aufgabe des RCB ist es, das wissenschaftliche DZD-Programm weiterzuentwickeln.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

Sitzungen: 21. März 2022 (per Videokonferenz) | 11. Oktober 2022 (Dresden)



Research Coordination Board

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



- DZD-Partner
- DZD-assoziierter Partner
- DZD-Projektpartner
- DZD Geschäftsstelle und Fördermittelmanagement

PARTNER IM DZD

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



Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf

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

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

Das DDZ koordiniert die multizentrische DZD-Studie Deutsche Diabetes-Studie (GDS). Die Kohorte der GDS-Studie wird an allen DZD-Partnerstandorten erfasst. Außerdem koordiniert das DDZ die ebenfalls multizentrische COMBAT T2 NASH-Studie für Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer Fettlebererkrankung. Das DDZ ist zudem wichtiger Partner bei weiteren DZD-Studien wie der Schwangerschaftsdiabetes-Studie (PREG) und der IFIS-Studie.

Das DDZ arbeitet an experimenteller Genetik im Zell- und Tiermodell. Im Menschen gewinnen DDZ-Forschende Erkenntnisse mithilfe von Magnetresonananz-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 Menschen mit Diabetes durch. Gemeinsam mit dem DZD und Helmholtz Munich hat das DDZ das 2020 gestartete Diabetesinformationsportal *diabinfo.de* aufgebaut.



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 unter anderem 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.

Mit der Deutschen Diabetes-Mausklinik verfolgt das DIfE gemeinsam mit Helmholtz Munich einen besonders innovativen Forschungsansatz. Die Forschenden nutzen spezifische 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 (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Potsdam-Studie die Zusammenhänge zwischen Lebensstil, Biomarkern und

Diabetes-Risiko. Diese Studie ist eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie mit mehr als 27.500 Teilnehmenden. Basierend auf den Daten dieser Kohortenstudie haben DIfE-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.

2022 feierte das DIfE sein 30-jähriges Jubiläum und mit dem neuen Gerty-Cori-Haus stehen dem DIfE zentrale Räumlichkeiten für ein Humanstudienzentrum mit modernen Untersuchungsräumen, angeschlossenen Primärlabor, Vertrauensstelle, Datenzentrum sowie eine neue Biobank zur Verfügung.



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.

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, deren Ursachen sowie metabolischen und immunologischen Störungen. Weitere Schwerpunkte sind die Entwicklung und Regeneration von insulinproduzierenden 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.



Paul-Langerhans-Institut Dresden von Helmholtz Munich am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden

Standortsprecher: Prof. Dr. Dr. Michele Solimena

Das Paul-Langerhans-Institut Dresden (PLID) wurde 2009 am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden gegründet. Seither ist die Diabetesforschung eine der tragenden Säulen der Medizinischen Fakultät in Dresden. 2015 wurde das PLID eine Außenstelle von Helmholtz Munich.

Zentrales Ziel der DZD-Projekte am PLID ist es, die Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen zu verhindern

bzw. eine unzureichende Insulinausschüttung zu therapieren. Herausragend ist außerdem die Rolle des PLID als einziges deutsches Transplantationszentrum für humane pankreatische Inselzellen.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit wird im PLID großgeschrieben. Dieser Anspruch wird durch die enge Verknüpfung von Expert:innen verschiedener Fachdisziplinen wie Genetik, Immunologie, Zell- und Entwicklungsbiologie mit den klinischen Abteilungen Innere Medizin und Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie gewährleistet. Die exzellente Forschungsinfrastruktur am Dresdner Standort wird kontinuierlich ausgebaut und bildet die Basis für wissenschaftliche Spitzenleistungen. Seit Oktober 2022 steht den Forscher:innen dazu das neue Zentrum für Metabolisch-Immunologische Erkrankungen und Therapietechnologien Sachsen (MITS) zur Verfügung, in welchem neue Methoden für die Diagnostik, Therapie und Vorbeugung von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und deren Begleitscheinungen erforscht werden. Darüber hinaus erleichtert der Aufbau einer Biobank mit Proben von humanen Inselzellen 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

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 Metabolische 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 besteht in Tübingen große Expertise in der Prädiktion und Prävention des Typ-2-Diabetes und seiner Folgeerkrankungen. Darauf aufbauend konnten unter der Koordination des IDM mit der Prädiabetes-Lebensstil-Interventions-Studie (PLIS) eine große multizentrische klinische Studie an allen DZD-Standorten durchgeführt und sechs Subtypen des Prädiabetes identifiziert werden.

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. Außerdem startete jüngst die Multicenterstudie IFIS, 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. Michael Stumvoll
Universitätsklinikum Leipzig
Diabetes und Adipositas

Prof. Dr. Jens Brüning
Universitätsklinikum Köln und Max-Planck-Institut
für Stoffwechselforschung Köln
ZNS-Kontrolle des Stoffwechsels

Prof. Dr. Sebastian Meyhöfer
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)
ZNS-Kontrolle des Energiegleichgewichts

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

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. Knut Mai
Prof. Dr. Jochen Spranger (2022)
Prof. Dr. Knut Mai (ab 2023)
Charité Berlin

PUBLIKATIONEN UND PREISE

Das interdisziplinäre und translationale Vorgehen des DZD hat auch in 2022 zu ausgezeichneten wissenschaftlichen Leistungen geführt.



PUBLIKATIONEN

In 2022 wurden 483 Artikel in renommierten Fachzeitschriften mit externer Begutachtung veröffentlicht, zwei Patente eingereicht und weitere zwei Patente publiziert. Die vollständigen Listen der Publikationen des DZD sind zu finden unter:



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

PREISE UND EHRUNGEN

Prof. Dr. Cristina García Cáceres
DAG-Forschungspreis

Dr. Robert Hauffe
Promotionspreis

Prof. Dr. Martin Heni
Minkowski-Preis

Prof. Dr. Stephan Herzig
Werner-Creutzfeldt-Preis

Prof. Dr. Antje Körner
Elliot-Joslin-Preis

PD Dr. Stephanie Kullmann
Ferdinand-Bertram-Preis

Dr. Dr. Haifa Maalmi
EFSD/Novo Nordisk Foundation
Precision Diabetes Medicine
Runner-up Award

PD Dr. Timo Müller
Galenus-Preis

Prof. Dr. Peter Nawroth
Paul-Langerhans-Medaille

Dr. Katsiaryna Prystupa
bytes4diabetes-Award

Dr. Olga Ramich
Morgagni-Preis

Prof. Dr. Michael Roden

Aufnahme in Nationale Akademie der
Wissenschaften Leopoldina

Dr. Theresia Sarabhai
Silvia-King-Preis

Prof. Dr. Dr. Fabian Theis
Leibniz-Preis

Prof. Dr. Matthias Tschöp
EASD-Lilly Centennial Anniversary
Prize 2022

Dr. Oana-Patricia Zaharia
Leibniz-Promotionspreis;
Adam-Heller-Projektförderung

Prof. Dr. Anette-G. Ziegler
EASD-Novo Nordisk Foundation
Diabetes Prize for Excellence 2022,
Aufnahme in Bayerische Akademie
der Wissenschaften

Dr. Elric Zweck
Promotionspreis

DZD AWARDS

Dr. Lídia Cantacorps Centellas,
Dr. Simon Dreher, Katharina Kaiser,
Jennifer Maurer, Dr. Svenja Meyhöfer,
Karsten Motzler, Ivan Perez Rodriguez,
Dr. Jacqueline Ratter-Rieck, Leontine
Sandforth, Dr. Mareike Schell,
Alina Walth-Hummel

AUSZEICHNUNGEN FÜR PROJEKTE

SYNERGIE, DZG-Magazin
iF DESIGN AWARD 2022 Kategorie:
Communication – Printed Publications

ERC GRANTS

Prof. Dr. Triantafyllos Chavakis
ERC Advanced Grant

Prof. Dr. Heiko Lickert
ERC Advanced Grant

PD Dr. Timo Müller
ERC Consolidator Grant

Prof. Dr. Dr. Fabian Theis
ERC Advanced Grant

VORSITZ IN GREMIEN UND GESELLSCHAFTEN

Prof. Dr. Andreas Fritsche
Vizepräsident der Deutschen
Diabetesgesellschaft

Prof. Dr. Peter Schwarz
President Elect der Internationalen
Diabetes Föderation (IDF)

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, Dr. Brigitte Fröhlich, Dr. Astrid Glaser, Dr. Leonie Herrmann, Dr. Daniela Kaspar, Anja Kleindienst, Dr. Frank Möller, Dr. Martin Preusse, Dr. Amélie Schellenbauer, Renate Schick, Katrin Weber

Layout:

Vierthaler und Braun, Visuelle Kommunikation

Druck:

Peschke Solutions GmbH

Bildnachweis:

Titelbild © PD Dr. Timo Müller, Helmholtz Munich

geckophotos / iStock (Seite 3 links, 24)

Louis Reed on unsplash (Seite 3 rechts, 37)

DZD (Seite 4, 5, 38, 40, 47 unten, 48 rechts, 50)

DDZ (Seite 4 Mitte, 61 links)

DIfE/David Ausserhofer (Seite 5 links)

Universität Tübingen (Seite 5 Mitte)

Ljupco, Tatsiana Volkava, Silvia Jansen, master1305 / iStock (Seite 8, 9)

Timo Müller, Helmholtz Munich (Seite 12, 13)

Frank Möller (Seite 18, 62 rechts)

Katsumoto et al., Nat Commun. 2022 Oct 21;13(1):6255. (Seite 20)

Grafik modifiziert nach Gottmann et al., Diabetes. 2022 Sep 1; 71(9):1962-1978. (Seite 21)

Globale Plattform zur Prävention des Autoimmunen Diabetes (GPPAD) (Seite 23)

gilaxia / iStock (Seite 26)

Grafik modifiziert nach Steuernagel et al., Nat Metab. 2022 Oct; 4(10):1402-1419. (Seite 27)

Grafik modifiziert nach Sekar & Motzler et al., Cell Metab. 2022 Dec 6;34(12):2047. (Seite 29)

Grafik adaptiert von Pafili et al., J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1504-1514. (Seite 30)

Grafik modifiziert nach Eichelmann et al., Circulation. 2022 Jul 5; 146(1):21-35. (Seite 33)

Ivan Shidlovski / iStock (Seite 35)

Grafik modifiziert nach Loft et al., Cell Metab. 2022 Mar 1; 34(3):473-486.e9. (Seite 36)

Matthias Balk (Seite 42, 43, 44, 46, 47 oben, 52, 53)

Orbon Alija / iStock (Seite 45)

Petra Nehmeyer (Seite 48 links)

Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) (Seite 54, 55)
diabinfo.de (Seite 51)

Michael Haggemueller (Seite 61 rechts, 62 links, 63)

www.dzd-ev.de

© 2023


Förderer

Bayerisches Staatsministerium für
Wissenschaft und Kunst 

Ministerium für
Kultur und Wissenschaft
des Landes Nordrhein-Westfalen




Baden-Württemberg
MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

SACHSEN

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)



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