



**DZD**  
Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung

**DZG** DEUTSCHE ZENTREN  
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung

# Jahresbericht Annual Report



2019

---

*Das DZD ist die größte Einrichtung für Diabetesforschung in Deutschland. Ziel des DZD ist es, die Erkenntnisse und Ergebnisse der Diabetesforschung möglichst schnell vom Labor in klinische Studien und dann zum Patienten zu bringen, um Diabetes vorbeugen und ihn behandeln zu können sowie Folgeerkrankungen zu vermeiden.*

---

- 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**



### **Forschungsprogramm DZD**

- 14 Weiterentwicklung des Forschungsprogramms: DZD-Academies
- 16 Prävention des Typ-2-Diabetes
- 18 Genetischer und epigenetischer Einfluss auf die Entstehung von Diabetes
- 20 Diabetes und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
- 22 Insulinwirkung und -resistenz im Gehirn
- 24 Erhaltung und Regeneration der Betazellen
- 26 Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes
- 28 Folgeerkrankungen des Diabetes
- 30 Multicenterstudien



### **Wissenschaft – Translation im Fokus**

- 32 Diabetes-Subgruppen und Folgeerkrankungen
- 33 Insulinrezeptor
- 34 Innere Uhr steuert Fettstoffwechsel und Insulinempfindlichkeit
- 35 Molekularer Schalter steuert unsere Sättigungsnerven
- 36 Das Mindset beeinflusst die gewählte Portionsgröße einer Mahlzeit
- 37 Neuer Ansatzpunkt, um Autoimmunerkrankungen hinauszuzögern



### **Forschungsinfrastrukturen**

- 38 Innovative Technik für die Forschung
- 40 Erfolgreiche Translation durch Vernetzung und Kommunikation
- 42 Junge Talente fördern
- 44 Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
- 46 DZD Grants
- 47 DZD in der Öffentlichkeit
- 50 Höhepunkte 2019
- 54 Impressionen Jubiläum
- Daten und Fakten**
- 56 Finanzen und Personal
- 58 Organisation und Gremien
- 60 DZD-Partner
- 65 Wissenschaftliche Leistungen
- 66 Impressum

# WICHTIGE MEILENSTEINE ERREICHT

Das vergangene Jahr war ein besonders erfolgreiches Jahr für das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD). Das DZD konnte nicht nur sein zehnjähriges Bestehen feiern, sondern auch das Erreichen wichtiger Meilensteine in der translationalen Diabetesforschung.

Als das DZD 2009 auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gegründet wurde, hatte es sich u. a. zum Ziel gesetzt, präzise Präventions- und Therapiemaßnahmen zu entwickeln, d. h. die passende Behandlung für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit. 2019 haben wir hier wichtige Durchbrüche in der Diabetesklassifikation erzielt, die eine hohe Relevanz für die Diagnose und Therapie des Diabetes haben. So konnte gezeigt werden, dass es fünf verschiedene Subtypen des Diabetes gibt. Studien des DZD zeigen zudem, dass es auch bei der Vorstufe des Diabetes (Prädiabetes) unterschiedliche Cluster gibt.

Um auch in Zukunft für die Herausforderungen der Diabetesforschung gewappnet zu sein, hat das DZD in den vergangenen Jahren seine Forschungsstruktur erweitert und zu definierten Schlüsselthemen insgesamt sieben translationale Academies aufgebaut, in denen die Wissenschaftler interdisziplinär erfolgreich zusammenarbeiten. Zudem bauen wir das Daten- und Wissensmanagement weiter aus und nutzen innovative IT-Technologien, um die vielfältigen Daten unserer Forschung standortübergreifend analysieren und darin neue Zusammenhänge erkennen zu können. Auch unser Nachwuchsprogramm DZD NEXT haben wir erweitert und bieten gemeinsame Aktivitäten mit internationalen Organisationen an.


An dieser Stelle möchten wir unseren größten Dank an den langjährigen DZD-Vorstand Prof. Dr. Hans-Ulrich Häring aussprechen, der im vergangenen Jahr in den Ruhestand gegangen ist. Er hat den Aufbau und die Arbeit des DZD entscheidend mitgeprägt, sodass sich das DZD in den vergangenen zehn Jahren zu einer national und international anerkannten Institution in der translationalen Diabetesforschung entwickelt hat. Wir freuen uns sehr, dass es gelungen ist, den wichtigen Diabetes-Lehrstuhl in Tübingen zu erhalten und mit Prof. Dr. Andreas Birkenfeld einen exzellenten Nachfolger zu gewinnen.

Diese Erfolge sind für uns Ansporn, weiter an innovativen präzisen Präventions- und Therapiekonzepten zu arbeiten, um neue Wege der Vorsorge, der Behandlung und der Heilung der Volkskrankheit Diabetes zu beschreiten.



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



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



  
Prof. Dr. Dr. Michele Solimena  
DZD-Vorstand

# IMPORTANT MILESTONES ACHIEVED



*Annette Schürmann*

Prof. Dr. Annette Schürmann  
DZD-Sprecherin

Last year was a particularly successful year for the German Center for Diabetes Research (DZD). The DZD was not only able to celebrate its tenth anniversary, but also achieved important milestones in translational diabetes research.

When the DZD was founded in 2009 on the initiative of the Federal Ministry of Education and Research, one of its aims was to develop precise preventive and therapeutic measures, i. e. the right treatment for the right patient group at the right time. In 2019, we achieved important breakthroughs in the classification of diabetes that are highly relevant for the diagnosis and treatment of diabetes. It has been shown that there are five different subtypes of diabetes. Studies by the DZD also show that there are different clusters in the preliminary stages of diabetes (prediabetes).

In order to be prepared for the challenges of diabetes research in the future as well, the DZD has expanded its research structure in recent years and established a total of seven translational academies on defined key topics, in which scientists work together successfully on an interdisciplinary basis. Furthermore, we are expanding our data and knowledge management and using innovative IT technologies to analyze the diverse data from our research across all locations and to identify new relationships therein. We have also expanded our DZD NEXT Young Talent Program and offer joint activities with international organizations.

We would like to take this opportunity to express our sincere thanks to Professor Dr. Hans-Ulrich Häring, who retired last year and who has been a member of the DZD Board of Directors for many years. He has played a decisive role in shaping the development and work of the DZD, so that over the past ten years the DZD has developed into a nationally and internationally recognized institution in translational diabetes research. We are very pleased that we have succeeded in retaining the important diabetes chair in Tübingen and have found an excellent successor in Professor Dr. Andreas Birkenfeld.

These successes are an incentive for us to continue working on innovative, precise prevention and therapy concepts in order to break new ground in the prevention, treatment and cure of the widespread disease diabetes.



*Andreas Birkenfeld*

Prof. Dr. Andreas Birkenfeld  
DZD-Sprecher



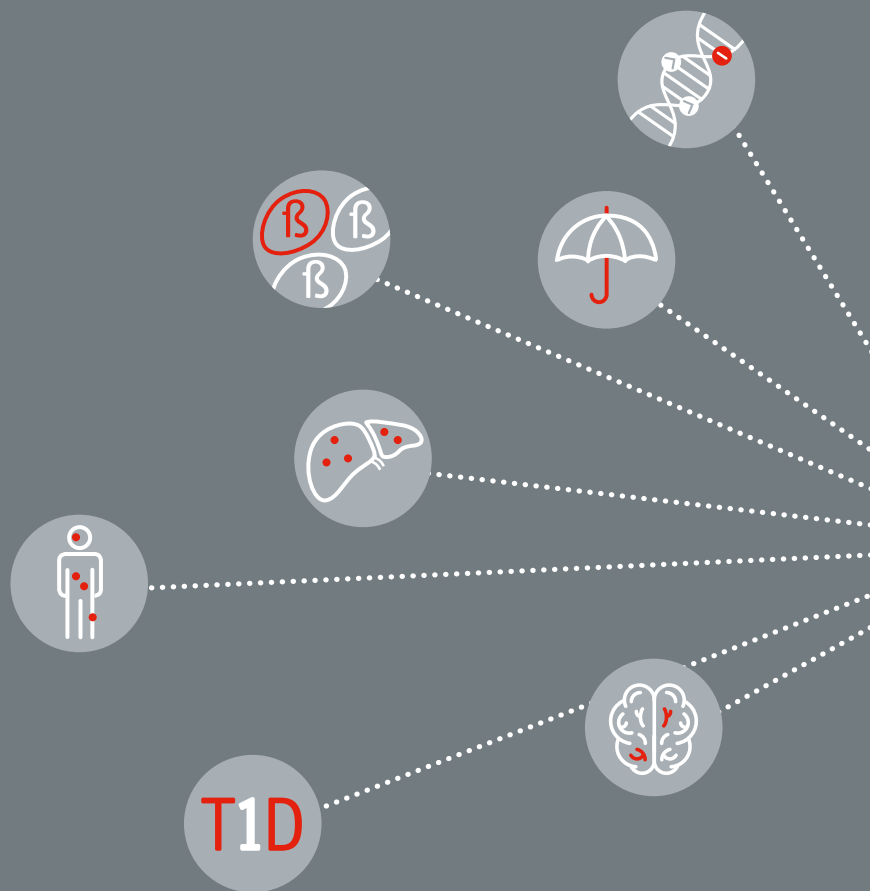
*A. Glaser*

Dr. Astrid Glaser  
DZD-Geschäftsführerin

# DZD AUF EINEN BLICK

- Seite 8 Forschen im Verbund: Das DZD ist ein nationales Zentrum mit mehr als 400 Forschenden, 5 Partnern, 5 assoziierten Partnern und 4 Projektpartnern.
- Seite 42 Junge Talente werden über DZD NEXT gefördert und bei ihrem Karriereweg unterstützt.
- Seite 32 Interdisziplinär und translational arbeiten Experten und Expertinnen aus Grundlagenforschung, Klinik und Epidemiologie zusammen.
- Seite 14 In 7 Forschungsschwerpunkten (Academies) untersucht das DZD die drängendsten Fragen der Diabetesforschung.
- Seite 38 Modernste Forschungsinfrastrukturen ermöglichen translationale Forschung auf höchstem Niveau.
- Seite 30 In Multicenterstudien zu Prädiabetes, Typ-1-, Typ-2-Diabetes und Gestationsdiabetes konnten bereits mehr als 5.000 Probanden eingeschlossen werden.
- Seite 38 Mithilfe von innovativen Graphtechnologien werden in DZDconnect Informationen standortübergreifend analysiert und die komplexen Daten auf Zusammenhänge untersucht.
- Seite 40 Das DZD ist im Dialog mit Patienten, Interessenten, Fachgesellschaften, Politikern sowie Entscheidungsträgern und informiert über aktuelle Forschungsfortschritte.

## DZD NEXT



# DZD AT A GLANCE

## Translation Clinical Studies Prevention Therapy Interdisciplinary

Mehr als **5.000**  
Teilnehmer in klinischen Studien.  
More than 5000 participants in  
clinical studies.

**7**  
Academies

**DZD**  
connect



Research in a network: The DZD is a national center with more than 400 researchers, 5 partners, 5 associated partners and four project partners.

Page 8 ◀

DZD NEXT promotes young talents and supports them in their careers.

Page 42 ◀

Interdisciplinary and translational experts from basic research, clinic and epidemiology work together.

Page 32 ◀

The DZD investigates the most pressing issues in diabetes research in 7 academies.

Page 14 ◀

State-of-the-art research infrastructures enable translational research at the highest level.

Page 38 ◀

Multicenter studies on prediabetes, type 1, type 2 and gestational diabetes have already included more than 5000 probands.

Page 30 ◀

Using innovative graph technologies, DZDconnect analyzes information across locations and examines the complex data for correlations.

Page 38 ◀

The DZD is in dialogue with patients, interested parties, professional societies, politicians and decision makers and informs about current research progress.

Page 40 ◀

# TRANSLATIONALE FORSCHUNG FÜR EINE ZUKUNFT OHNE DIABETES

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

Diabetes mellitus ist eine weltweite Volkskrankheit mit rasant steigender Prävalenz. In Deutschland leidet etwa einer von 10 Erwachsenen an der Stoffwechselerkrankung. Jeden zehnten Euro geben die gesetzlichen Krankenkassen für die Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes aus. Von Typ-1-Diabetes sind ca. 312.000 Erwachsene und über 31.500 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren betroffen. Aktuelle Untersuchungen gehen davon aus, dass die Zahl der Diabetes-Erkrankungen bis 2040 in Deutschland um 77% auf bis zu 12 Mio. Betroffene ansteigen wird.

Mehr als 400 Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen bei fünf Partnern sowie bei weiteren Projektpartnern und fünf assoziierten Forschungseinrichtungen des DZD arbeiten interdisziplinär zusammen, um dieser Diabetesepidemie entgegenzuwirken. Forschungsschwerpunkte sind die Entschlüsselung der Diabetesentstehung sowie die Entwicklung präziser Diabetesprävention und -therapie, die frühzeitige Diagnose und die Vermeidung der Folgeerkrankungen.

## Intensivierung der translationalen Forschung

Die Entstehung von Diabetes ist ein komplexer Prozess, der durch ein vielschichtiges, langjähriges Zusammenspiel von Genen, Lebensstil und Umweltfaktoren zur Erkrankung führt. Expertinnen und Experten unterschiedlicher Disziplinen wie Grundlagenforscher, Epidemiologen, Versorgungsforscher und Kliniker arbeiten gemeinsam daran, dieses vielschichtige Geschehen der Diabetesentstehung zu entschlüsseln und neue personalisierte Präventions- und Therapiekonzepte zu entwickeln. Neue Erkenntnisse schneller und effizienter in wirksame Diagnose- und Behandlungsmethoden zu überführen (Translation), ist ein Ziel des DZD. Um das zu erreichen, arbeitet das DZD an diesen Forschungsschwerpunkten:



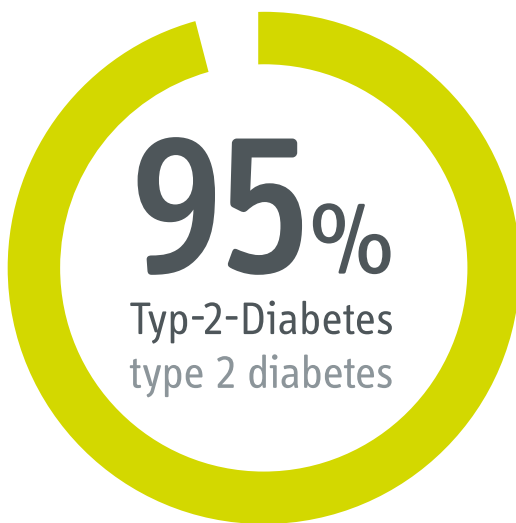
- Prävention des Diabetes
- Ursachen und Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung
- Insulinwirkung und -resistenz im Gehirn
- Schutz und Regeneration der Inselzellen
- Einfluss von Genetik und Epigenetik auf die Entstehung von Diabetes
- Folgeerkrankungen des Diabetes
- Typ-1-Diabetes



# TRANSLATIONAL RESEARCH FOR A FUTURE WITHOUT DIABETES

*To improve the prevention and treatment of diabetes or even to counteract the development of the metabolic disease – these are the ambitious goals of the German Center for Diabetes Research (DZD). More than 400 excellent university and non-university scientists work together in the DZD with the aim of transferring diabetes research findings and results from the laboratory to clinical studies and then to patients as quickly as possible.*

*95% aller Menschen mit Diabetes haben Typ-2-Diabetes.  
95% of all people with diabetes have type 2 diabetes.*



Diabetes mellitus is a widespread global disease with a rapidly increasing prevalence. In Germany, about one in 10 adults suffer from the metabolic disorder. Statutory health insurance companies spend every 10th euro on the care of patients with type 2 diabetes. Type 1 diabetes affects approximately 312,000 adults and over 31,500 children and adolescents under the age of 20. Current studies assume that the number of diabetes diseases in Germany will increase by 77 percent to up to 12 million people by 2040.

More than 400 scientists at five partners as well as project partners and five associated research institutes of the DZD work together in an interdisciplinary manner to counteract this diabetes epidemic. Research focuses on deciphering the pathogenesis of diabetes and developing precise diabetes prevention and therapy, early diagnosis and avoidance of complications.

## **Intensification of translational research**

The development of diabetes is a complex process that leads to the disease through a multi-layered, long-term interaction of genes, lifestyle and environmental factors. Experts from various disciplines such as basic researchers, epidemiologists, health care researchers and clinicians are working together to decipher this complex process of diabetes development and to create new personalized prevention and therapy concepts. One of the DZD's goals is to translate new knowledge into effective diagnostic and treatment methods faster and more efficiently (translational research). In order to achieve this, the DZD is focusing on these research priorities:

- Prevention of diabetes
- Causes and treatment of non-alcoholic fatty liver disease
- Insulin action and resistance in the brain
- Protection and regeneration of islet cells
- The influence of genetics and epigenetics on the development of diabetes
- Secondary diseases of diabetes
- Type 1 diabetes

In großen Bevölkerungsstudien untersuchen Forscherinnen und Forscher die Auswirkungen von Umwelt, Lebensstil und Genen auf die Entstehung des Diabetes mellitus. Neue Biomarker sollen zukünftig die Diagnose des Diabetes verbessern. Um personalisierte Präventions- und Therapiemaßnahmen zu entwickeln, hat das DZD bundesweite klinische Multicenterstudien initiiert. Mit Hilfe von genetischen, zellbiologischen und tierexperimentellen Techniken versuchen die Wissenschaftler, die molekularen Mechanismen des Diabetes aufzuklären. So sollen weitere Gene identifiziert werden, die mit Diabetes assoziiert sind, sowie epigenetische und biochemische Regulationswege geklärt werden. DZD-Forschende arbeiten zudem daran, neue Wirkstoffkandidaten und Angriffspunkte für innovative Medikamente zu entdecken, zu validieren und weiterzuentwickeln.

Im Bereich des Typ-1-Diabetes gilt es, die Mechanismen zu entschlüsseln, die zur Entstehung der Autoimmunerkrankung führen, sowie Marker zu identifizieren, die eine frühe Diagnose ermöglichen, und Therapien zur Prävention von Typ-1-Diabetes zu entwickeln. Außerdem arbeitet das DZD daran, die Zerstörung der Betazellen zu stoppen bzw. Betazellen zu ersetzen.

#### **Zusammenarbeit exzellenter Forschungsinstitute und Universitäten**

Das DZD ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Der nationale Forschungsverbund wurde 2009 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiiert. Die Finanzierung erfolgt zu 90 % über den Bund und zu 10 % über die fünf Sitzländer. Im DZD arbeiten exzellente Forschungsinstitute und Universitäten im Bereich Stoffwechsel- und Diabetesforschung zusammen. Partner sind das Deutsche Diabetes-Zentrum in Düsseldorf, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke, das Helmholtz Zentrum München, das Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und das Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrum München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden.

Zur Komplettierung und Stärkung der wissenschaftlichen Kompetenz integrierte das DZD einzelne Diabetesfor-

Diabetes?  
**Diabetes?**  
Diabetes?

**2 Mio**  
Menschen / people

*2 Millionen Menschen in Deutschland leiden an Diabetes, ohne es zu wissen.*

*2 million people in Germany have diabetes without knowing it.*

schaftsgruppen an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, München und Lübeck als assoziierte Partner. Zudem sind weitere Diabeteswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler als Projektpartner im DZD aktiv.

#### **Wissenschaftlicher Nachwuchs für die Zukunft der Diabetesforschung**

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses hat einen besonderen Stellenwert im DZD. Das attraktive Nachwuchsprogramm DZD NEXT bietet u. a. die Diabetes Research School, Grants und Reisestipendien an.

#### **Austausch mit Interessenten**

Ein Schwerpunkt der Arbeit des DZD ist es, die Bevölkerung umfassend über Diabetes zu informieren. Darum wurde in 2019 auch das Informationsportal diabinfo.de aufgebaut. Ein großes Ziel ist, jeden wissen zu lassen, dass ein gesunder Lebensstil das Auftreten eines Typ-2-Diabetes verzögern oder gar verhindern kann. Auf zahlreichen Wegen suchen die DZD-Wissenschaftler und -Wissenschaftlerinnen den direkten Kontakt zur Öffentlichkeit und vermitteln in Vorträgen sowie in Einzelgesprächen Wissen über Diabetes und seine Folgeerkrankungen.

*Alle 6 Sekunden stirbt ein Mensch an Diabetes.  
Every 6 seconds a person dies of diabetes.*



In large population studies, researchers are investigating the effects of the environment, lifestyle and genes on the development of diabetes mellitus. In the future, new biomarkers should improve the diagnosis of diabetes. In order to develop personalized prevention and therapy measures, the DZD has initiated nationwide clinical multicenter studies. Using genetic, cell biological and animal experimental techniques, the scientists are trying to elucidate the molecular mechanisms of diabetes. The aim is to identify other genes associated with diabetes and to clarify epigenetic and biochemical regulatory pathways. DZD experts are also working on discovering, validating and developing new drug candidates and targets for innovative drugs.

In the field of type 1 diabetes, it is important to decipher the mechanisms that lead to the development of the autoimmune disease, to identify markers that enable early diagnosis, and to develop therapies to prevent and cure type 1 diabetes. In addition, the DZD is working to stop the destruction of the beta cells or to replace beta cells.

### **Cooperation between excellent research institutes and universities**

The DZD is one of the six German centers of health research. The national research network was initiated in 2009 by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF). Ninety percent of the funding comes from the federal government and ten percent from the five federal states in which the research institutes are based. Excellent research universities and institutes work together in the DZD in the field of metabolism and diabetes research. Partners are the German Diabetes Center in Düsseldorf, the German Institute of Human Nutrition in Potsdam-Rehbrücke, Helmholtz Zentrum München, the Institute of Diabetes Research and Metabolic Diseases (IDM) of Helmholtz Zentrum München at the University of Tübingen and the Paul Langerhans Institute Dresden of Helmholtz Zentrum München at the University Hospital Carl Gustav Carus of TU Dresden.

In order to complement and strengthen the scientific competence, the DZD integrated individual diabetes research groups at the universities in Heidelberg, Cologne, Leipzig, Munich and Lübeck as associated partners. In addition, other diabetes scientists are active as project partners in the DZD.

### **Young scientists for the future of diabetes research**

The promotion of early-career scientists is a special priority at the DZD. The attractive DZD NEXT program for young scientists offers the Diabetes Research School, grants and travel scholarships, among others.

### **Exchange with interested parties**

One focus of the DZD's work is to provide the population with comprehensive information about diabetes. Therefore the information portal [diabinfo.de](http://diabinfo.de) was built up in 2019. A major goal is that everyone should know that a healthy lifestyle can delay or even prevent the onset of type 2 diabetes. The DZD scientists seek direct contact with the public in numerous ways and convey knowledge about diabetes and its secondary diseases through lectures, individual discussions and interviews and press releases.

# TYP-1-DIABETES FRÜH ERKENNEN UND BEHANDELN



**Ein Schwerpunkt des DZD ist die Translation** – sprich die rasche Übersetzung erfolgreicher Laborforschung in Diagnose-, Vorsorge- und Behandlungsmethoden. Ein Beispiel dafür, wie Menschen von der Forschung profitieren, ist die Fr1da-Studie „Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln“, die zu wesentlichen Anteilen auch von der Life Science Stiftung, der JDRF, dem Helmsley Trust und Gesund Leben Bayern finanziert wurde und helfen kann, schwere Stoffwechsellentgleisungen zu vermeiden.

Die weltweit erste bevölkerungsweite Früherkennungsunter-suchung für Typ-1-Diabetes bei Kindern wird seit 2015 in Bayern durchgeführt. Mittlerweile haben schon mehr als 100.000 Kinder an der Studie „Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln“ teilgenommen. So konnten bereits zahlreiche Kinder rechtzeitig diagnostiziert und vor dem Risiko einer lebensbedrohlichen Stoffwechsellentgleisung bewahrt werden. Das kostenlose Screening erfolgt mithilfe eines einfachen Bluttests bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. In der Studienfortsetzung „Fr1da-plus“ können jetzt auch Kinder von 9 bis 10 Jahren getestet werden.

## Diagnose über Insel-Autoantikörper

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

## Diabetische Ketoazidose verhindern

Die Forschenden werteten die Untersuchungsergebnisse von mehr als 90.000 Kindern aus und entdeckten bei 280 Kindern (0,31%) einen präsymptomatischen Typ-1-Diabetes. Von diesen 280 Kindern entwickelten 24,9% einen klinischen Typ-1-Diabetes. Nur bei zwei von ihnen kam es zu einer diabetischen Ketoazidose. Die Prävalenz lag bei weniger als 5%. In Deutschland erleiden aktuell noch mehr als 20% der nicht getesteten Kinder eine diabetische Ketoazidose, in den USA sind es 40%. „Ein potenzieller klinischer Nutzen der Früherkennung von präsymptomatischem Typ-1-Diabetes besteht in einer Reduktion der gefährlichen diabetischen Ketoazidose“, erklärt DZD-Wissenschaftlerin Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler, Direktorin des Instituts für

Diabetesforschung am Helmholtz Zentrum München. Kinder, bei denen ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes diagnostiziert wurde, erhalten einen individuellen Vorsorgeplan. Die betroffenen Familien werden persönlich informiert, geschult und beraten. Zudem ist die Teilnahme an innovativen Präventionsstudien möglich. Die Chance, von der Präventionsstudie „Fr1da-Insulin-Intervention“ zu profitieren, ergriffen 158 Familien. In der „Fr1da-Insulin-Intervention“-Studie wird versucht, durch die orale Gabe von Insulin das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder ganz zu stoppen.

„Unser Ziel ist es, Typ-1-Diabetes nicht nur früh zu diagnostizieren und zu behandeln, sondern eine Möglichkeit der Prävention zu finden“, betont Anette-Gabriele Ziegler.

Weitere Informationen zur „Fr1da“-Studie:  
[www.typ1diabetes-frueherkennung.de](http://www.typ1diabetes-frueherkennung.de)



# EARLY DETECTION AND TREATMENT OF TYPE 1 DIABETES

*Type 1 diabetes affects more and more children every year. The Fr1da study examines whether a child has early stages of type 1 diabetes. For the first time, screening for islet autoantibodies makes it possible to diagnose pre-symptomatic stages of type 1 diabetes. If this is the case, the disease can be managed optimally right from the start.*

The world's first population-wide study for early detection of type 1 diabetes in children has been conducted in Bavaria since 2015 under the name "Fr1da – Type 1 Diabetes: Early detection – Optimal treatment at an early stage". In the meantime, more than 100,000 children have already participated in the study, which was also financed in large part by the Life Science Foundation, JDRF, the Helmsley Trust and Gesund Leben Bayern. By participating in "Fr1da", numerous children were diagnosed at an early stage and thus the risk of a life-threatening metabolic disorder could be prevented. The free screening is carried out by means of a simple blood test for children aged 2 to 5 years. The study will be continued with an additional age group (9 and 10-year-old children) under the name "Fr1da-plus".

## Diagnosis based on islet autoantibodies

Children were diagnosed with pre-symptomatic type 1 diabetes if two or more islet autoantibodies were found. The presence of these antibodies indicates that the body's immune system is attacking the insulin-producing pancre-

atic beta cells, which is the cause of type 1 diabetes. These antibodies can be detected in the blood years before the first disease symptoms appear.

## Preventing diabetic ketoacidosis

The researchers evaluated the test results of 90,632 children and discovered pre-symptomatic type 1 diabetes in 280 children (0.31%). Out of these 280 children, 24.9% developed clinical type 1 diabetes, of which in turn only two progressed to diabetic ketoacidosis. In this study, the prevalence of diabetic ketoacidosis was less than 5%. In unscreened children however, the prevalence of diabetic ketoacidosis is 20% in Germany and 40% in the United States. This suggests the high potential of screenings to reduce disease severity internationally. "A potential clinical benefit of identifying type 1 diabetes in a pre-symptomatic stage is a reduction in the prevalence of life-threatening diabetic ketoacidosis," explains DZD-researcher Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler, Director of the Institute of Diabetes Research of Helmholtz Zentrum München.

Screening for type 1 helps to detect the disease at an early stage and thus treat it well. Life-threatening hyperglycaemia is avoided. Children diagnosed with an early stage of type 1 diabetes in the "Fr1da" study were given an individual check-up plan. The affected families were personally informed, trained and advised. The chance to benefit from the prevention study "Fr1da insulin intervention" was seized by 158 families. The "Fr1da insulin intervention" study tries to slow down or stop the progression of the disease by taking oral insulin. "We are committed not only to early diagnosis and treatment, but also to finding a way to prevent type 1 diabetes," explains Anette-Gabriele Ziegler.

## Original publication:

Ziegler, A. G., et al. (2019): Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. JAMA, DOI: 10.1001/jama.2019.21565



Anette-Gabriele Ziegler leitet die Fr1da-Studie. Anette-Gabriele Ziegler heads the Fr1da study. © Helmholtz Zentrum München

# WEITERENTWICKLUNG DES FORSCHUNGSPROGRAMMS: DZD-ACADEMIES

## *Wie entsteht Diabetes mellitus?*

*Welche Faktoren tragen dazu bei?*

*Wie kann man die Erkrankung verhindern, therapieren oder gar heilen?*

*Die Antworten auf diese Fragen kann keine Arbeitsgruppe, keine Institution alleine finden. Nur ein integrativer Forschungsansatz, der verschiedene Disziplinen vereint, vermag das komplexe Geschehen der Diabetesentstehung zu entschlüsseln.*

Der besondere Mehrwert des DZD beruht auf der breiten fachlichen Expertise, der bereichs- und institutionsübergreifenden Zusammenarbeit von Grundlagenforschern, Klinikern, Epidemiologen und Versorgungsforschern sowie modernsten Forschungsinfrastrukturen.

### **Vom Labor zum Patienten – Translationale Forschung**

Ziel der engen Zusammenarbeit ist es, die Erkenntnisse und Ergebnisse der Diabetesforschung möglichst schnell vom Labor in klinische Studien und dann zum Patienten zu bringen (from bench to bedside). Bei der Translation erfolgt die Übertragung der Erkenntnisse nicht nur in eine Richtung – es fließen auch Beobachtungen aus der Klinik in die Grundlagenforschung ein.

### **Multicenterstudien**

Um präzise Präventions- und Therapiemaßnahmen, d. h. die passende Behandlung für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit (Precision Medicine), entwickeln zu können, hat das DZD große Multicenterstudien aufgelegt. Die deutschlandweite Zusammenarbeit im Forschungsverbund ermöglicht es, solche großen Studien zu initiieren und die erforderlichen Teilnehmer zu gewinnen (siehe Seite 30).

### **Forschungsinfrastrukturen**

Dem DZD stehen zahlreiche Forschungsinfrastrukturen zur Verfügung, wie Biomaterialbanken, die DZD Computational Core Unit, Geno- und Phänotypisierung, Omics-Technologien, Modellsysteme, DZDconnect, die deutsche Diabetes-Mausklinik, die Human Islet Biobank, die DZD klinische Studien Plattform und Kohorten.

### **Weiterentwicklung der Forschungsprogramme – DZD-Academies**

Kern des translationalen DZD-Forschungsprogramms sind die sieben Academies, mit denen das DZD Themenbereiche priorisiert, die die einzigartigen Stärken des DZD darstellen und die anderswo nicht mit dem gleichen Grad an wissenschaftlich-klinischer Interaktion durchgeführt werden können. Über die vergangenen zwei Jahre gelang es, das Forschungsprogramm erfolgreich weiterzuentwickeln, Schwerpunkte und Projekte der Academies zu definieren und entsprechende Forschungsarbeiten durchzuführen. Seit 2018 konzentriert das DZD seine Forschung entsprechend der wissenschaftlichen Stärke und Schlagkraft des DZD auf diese Themen:



#### Prävention des Typ-2-Diabetes

Ziel ist eine erfolgreiche personalisierte Diabetesprävention.



#### Ursachen und Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung

Adipositas und Typ-2-Diabetes stehen in einem engen Zusammenhang mit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und Steatohepatitis (NASH).



#### Insulinwirkung und -resistenz im Gehirn

Studien haben gezeigt, dass sich eine Insulinresistenz gewisser Gehirnareale negativ auf den Stoffwechsel auswirkt.



#### Folgeerkrankungen des Diabetes

Diabetes kann zu verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen führen. Um solche Folgen künftig vermeiden bzw. hinauszögern zu können, gilt es zu erkennen, welche Patienten ein hohes Risiko für Komplikationen haben.



#### Einfluss von Genetik und Epigenetik auf die Entstehung von Diabetes

Erforschung der genetischen und epigenetischen Mechanismen im Stoffwechsel sowohl in Tiermodellen als auch in humanen Proben.



#### Schutz und Regeneration der Inselzellen

Die Aufklärung der Mechanismen der Zerstörung und/oder Funktionseinschränkung der Betazellen sind Voraussetzung für neue Therapieansätze zur Wiederherstellung oder Aufrechterhaltung der Betazellaktivität.



#### Typ-1-Diabetes – Autoimmunerkrankung vermeiden

Entwicklung einer Therapie, die das Immunsystem in einer Weise steuert, dass die Zerstörung der Betazellen verhindert wird.

# PRÄVENTION DES TYP-2-DIABETES

Koordinatoren: Andreas Fritsche, Andrea Icks, Matthias Schulze, Julia Szendrödi



*Typ-2-Diabetes entsteht nicht von heute auf morgen, sondern entwickelt sich schleichend über die Vorstufe des Prädiabetes. DZD-Forschende arbeiten an neuen Ansätzen, um das Entstehen der Stoffwechselerkrankung zu vermeiden.*

Nicht jeder Mensch, der an einer Vorstufe des Diabetes (erhöhte Blutzuckerwerte, Prädiabetes) leidet, bekommt auch die Stoffwechselerkrankung. Viele können mit mehr körperlicher Bewegung und gesunder Ernährung ihre Blutzuckerwerte wieder in den Griff bekommen. Doch nicht jeder Mensch mit Prädiabetes profitiert von einer Lebensstil-Intervention (Non-Responder). DZD-Forschende arbeiten daran, die unterschiedlichen Untergruppen des Diabetes und Prädiabetes zu identifizieren und für diese Untergruppen jeweils eine passende Vorbeugung zu entwickeln.

Zentrales Thema der Academy ist es, die Barrieren für eine erfolgreiche Diabetesprävention aufzulösen. Es gibt zwei Hauptziele:

- 1 Mechanismen verstehen, die zu einer Reaktion oder Nichtreaktion auf die Diabetesprävention führen und diese bei einer Nichtreaktion zu durchbrechen
- 2 Übertragung von Diabetes-Screening und -Prävention auf die allgemeine Bevölkerung / das Gesundheitssystem

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



© iStock



### Prävention durch Lebensstil-Intervention

Im Mittelpunkt der Academy steht die Prävention durch Lebensstil-Modifikationen. Im Jahr 2019 wurden mehrere Studien zur Ernährungsintervention veröffentlicht: Eine 12-wöchige Diät mit einer stark reduzierten Kalorienaufnahme, die durch eine spezielle App unterstützt und begleitet wurde, resultierte in einer signifikanten Reduktion von Körpergewicht und Leberfett, was zu einer Verbesserung der Blutzuckerparameter führte. In einer weiteren Studie wurde erforscht, ob weniger rotes Fleisch und mehr Ballaststoffe zusätzliche positive Effekte haben. Dies konnte nicht bestätigt werden, vielmehr überlagert die Kalorienreduktion andere etwaige positive Wirkungen.

Den Forschenden ist es zudem gelungen, mehrere Risikophänotypen für Prädiabetes zu beschreiben und Non-Responder aufgrund von Daten aus klinischen Studien zu definieren (TÜF, TULIP, PLIS). Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass bereits in diesem frühen Stadium zwischen unterschiedlichen Risikogruppen für spätere Folgeerkrankungen unterschieden werden kann. Jüngste Studien in Zusammenarbeit mit der Academy Brain des DZD über Mechanismen für Non-Responder zeigten, dass körperliche Bewegung die Insulinwirkung des Gehirns verbessern könnte. So konnten u. a. durch Proteomics-Analysen Signaturen identifiziert werden, die potenziell für eine Vorhersage des Typ-2 Diabetes nutzbar sind.

Darüber hinaus zeigten versorgungsbezogene Studien zu Informationsbedürfnissen bei Menschen mit Diabetes und in der Allgemeinbevölkerung ein hohes Bedürfnis nach Informationen zu klinischen wie auch lebensweisenbezogenen Aspekten des Diabetes. Gesundheitsökonomische Untersuchungen ergaben einen hohen Zeitaufwand für das Selbstmanagement bei Menschen mit Diabetes. Bei monetärer Bewertung dieses Zeitaufwands ergeben sich Patientenzeitkosten von rund 2.000 Euro pro Patient und Jahr, mehr als direkte Krankheitskosten.

Das nationale Diabetesinformationsportal **diabinfo.de** stellt im Bereich *Diabetes vorbeugen* Forschungsergebnisse, den Diabetes-Risikotest und Informationen zur frühzeitigen Diabetesprävention zur Verfügung. Darüber hinaus sind Mitglieder dieser Academy u. a. in Informationsveranstaltungen für Lehrbeauftragte an weiterführenden Schulen aktiv.

### Ziele 2019

- Über Clusteranalyse der PLIS-Studie konnten Subtypen bei Prädiabetes identifiziert werden, die ein hohes Risiko für Folgeerkrankungen haben.
- Aufbau einer neuen Methode, um Diabetes, die Entwicklung von Insulinresistenz und Prädiabetes aus Ganzkörper-MRT-Daten vorherzusagen (Nutzen des maschinellen Lernens und mehr als 2.000 Ganzkörper-MRT-Datensätzen).
- Studie zum Nutzen eines digitalen Aufklärungs- und Verhaltensänderungsprogramms, das Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformin-Medikation dabei unterstützt, eine echte nahrungsmittelbasierte, sehr kalorienarme Diät einzuhalten.
- Untersuchung von OMICS-Profilen in Kohortenstudien zur Identifizierung neuer Prädiktoren für Prädiabetes und Diabetes.
- Gesundheitsökonomische Studien zum Informationsbedarf kürzlich diagnostizierter Patienten.

### Ziele 2020

- Publikation der Ergebnisse der Clusteranalyse der PLIS-Studie zu Subtypen bei Prädiabetes.
- Vorbereitung einer neuen Multicenterstudie zu Subtypen bei Prädiabetes.
- Erweiterung des Diabetes-Risikotests für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Untersuchung verschiedener Formen der Risikokommunikation.

- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

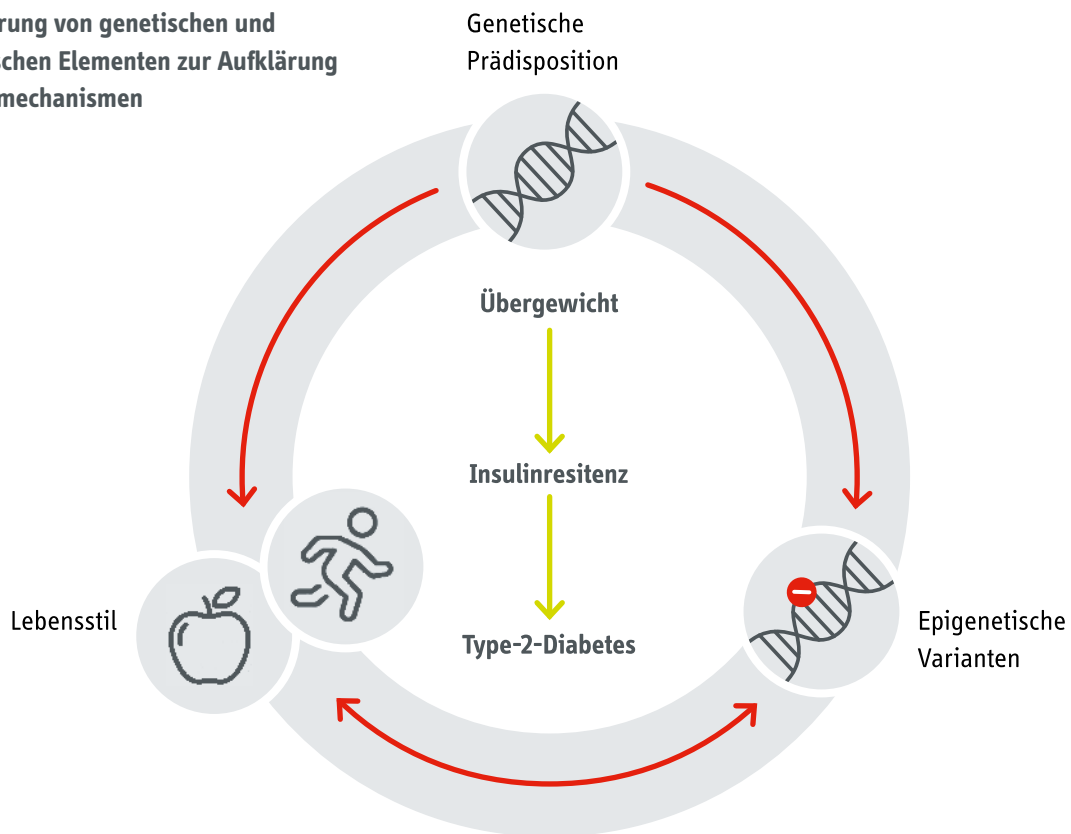
# GENETISCHER UND EPIGENETISCHER EINFLUSS AUF DIE ENTSTEHUNG VON DIABETES

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



**Genetische Prädisposition, Ernährung und körperliche Aktivität** sind Faktoren, die das Auftreten eines Typ-2-Diabetes beeinflussen. Der Lebensstil wirkt nicht nur direkt auf den Stoffwechsel, sondern kann über epigenetische Mechanismen auch zu langfristigen Änderungen in der Expression stoffwechselrelevanter Gene führen.

Identifizierung von genetischen und epigenetischen Elementen zur Aufklärung von Pathomechanismen



In diesem Forschungsschwerpunkt suchen Forscherinnen und -Forscher nach Genen, die für den Stoffwechsel wichtig sind. Ist die Wirkung dieser Gene auf Grund von Mutationen gestört, so kann dies zu einem erhöhten Diabetes-Risiko führen. DZD-Forschenden ist es bereits gelungen, mehr als 50 neue Gene zu identifizieren, die eine Wirkung auf den Stoffwechsel haben.

Doch nicht nur der genetische Code selbst beeinflusst das Diabetes-Risiko. Auch der Lebensstil kann Einfluss darauf

nehmen, in welchem Ausmaß bestimmte Gene abgelesen werden (Epigenetik). Wer sich längere Zeit ungesund ernährt oder raucht, oder aber auch einen gesunden Lebensstil hat, beeinflusst sein Erbgut. Solche Veränderungen können sich beispielweise in Darm-, Fett- oder Leberzellen, aber auch in Spermien und Eizellen ereignen.

Diese Academy macht sich zur Aufgabe, genetische und epigenetische Mechanismen im Stoffwechsel in Tiermodellen und in humanen Proben zu erforschen und Beobach-

tungen und Ergebnisse miteinander in Relation zu setzen. Außerdem werden basierend auf epidemiologisch bzw. klinisch beobachteten Korrelationen Tiermodelle zur Aufklärung möglicher (epi-)genetischer Mechanismen entwickelt. Ein Aspekt ist die Erforschung von Behandlungsmethoden für epigenetisch verursachte Störungen. Vermutlich gibt es bestimmte Zeitfenster, in denen epigenetische Informationen wieder zurückgenommen werden können. Die Forschenden arbeiten an folgenden Aufgaben:

- 1 Identifizierung von (epi-)genetischen Veränderungen und deren Auswirkungen auf Diabetes in Tiermodellen.
- 2 Nachweis der Relevanz der neuartigen genetischen und epigenetischen Elemente bei Patienten und Kohorten.
- 3 Validierung der epidemiologischen Korrelationen und Ergebnisse klinischer Studien in Tiermodellen.
- 4 Evaluieren von Interventionen, die ausreichen, um epigenetische Mechanismen zu beeinflussen.

Mit Pop4 identifizierten die DZD-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler in kultivierten Betazellen ein Gen, das für eine verminderte Insulinproduktion verantwortlich sein könnte. So korrelierte die Aktivität des Gens mit der Insulinmenge. Mausstudien sollen nun Näheres zeigen.

### Elterlicher Lebensstil beeinflusst Phänotyp der Nachkommen

Forschende haben gezeigt, dass der elterliche Lebensstil durch epigenetische Mechanismen den Phänotyp der Nachkommen beeinflusst. Eine Rolle spielen u. a. elterliche Mutationen in epigenetischen Faktoren, wie die Histon-De-methylasen Kdm1a und Kdm6a, die DNA-Methyltransferase Dnmt1, das Chromatin-Umbauprotein Smarca5 oder die Kernkomponente des PRC2-Histonmethyltransferase-Komplexes. Dies kann die metabolische Gesundheit und Krebsanfälligkeit der Nachkommen beeinflussen.

Ein wichtiger Aspekt in der Academy ist die Erforschung von Behandlungsmethoden für epigenetisch verursachte

Störungen. So untersuchte man im DZD epigenetische, metabolische und Genaktivitätsveränderungen nach einer bariatrischen OP: Anfänglich kommt es nach dem Eingriff trotz einer Gewichtsabnahme zu ungünstigen Stoffwechselveränderungen, und die Insulinsensitivität bleibt unverändert beeinträchtigt. Aber 52 Wochen nach der OP wurden epigenetische Veränderungen bei am Muskel-Energiestoffwechsel beteiligten Genen festgestellt, die zur langfristigen Verbesserung der Insulinempfindlichkeit beitragen dürften.

### Ziele 2019

- Identifizierung von Genen, die für die Diabetesentstehung eine Rolle spielen: Pop4 wurde als ein Gen identifiziert, das für eine verminderte Insulinproduktion verantwortlich sein könnte.
- In Studien kann gezeigt werden, dass der elterliche Lebensstil durch epigenetische Mechanismen den Phänotyp der Nachkommen beeinflusst.
- Generierung eines polygenen Risikoscores von lipolyseassoziierten SNPs, die unabhängig von Assoziationen mit Insulinsensitivität sind.

### Ziele 2020

- Identifizierung von epigenetischen Biomarkern für T2D.
- Etablierung eines Mausmodells für die Umkehrung der epigenetischen Übertragung von Adipositas und Hyperglykämie über Generationen hinweg.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# DIABETES UND NICHT-ALKOHOLISCHE FETTLEBERERKRANKUNG (NAFLD)

Koordinatoren: Michael Roden, Andreas Birkenfeld, Norbert Stefan



***Zu viel Fett in der Leber** führt nicht nur zu einer chronischen Erkrankung des Organs, es hat auch einen negativen Einfluss auf den Stoffwechsel und kann zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes beitragen.*

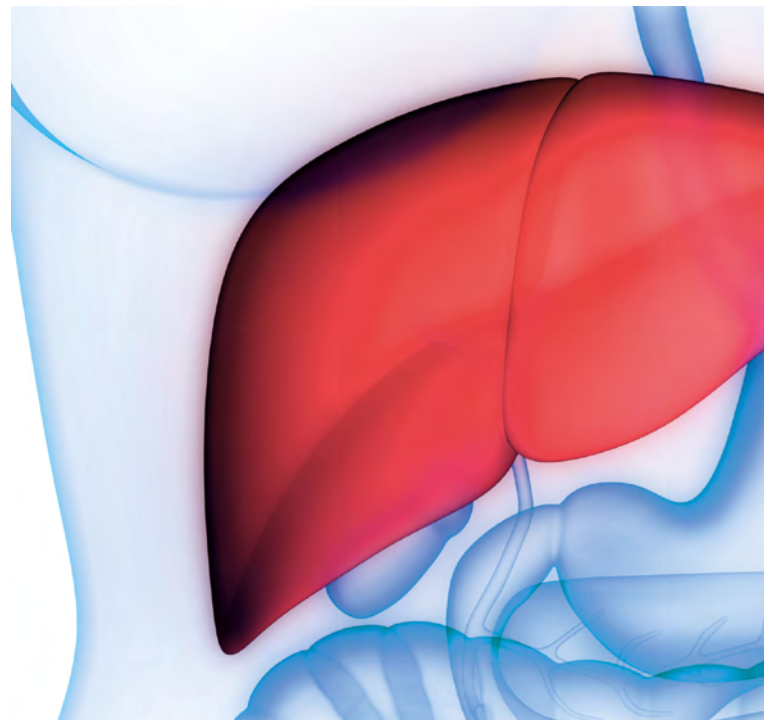
Die nicht-alkoholische Fettleber (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ist in Europa und den USA die häufigste Ursache für chronische Lebererkrankungen. In Deutschland leiden etwa 18 Millionen Menschen daran, und etwa drei Mio. haben eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Doch warum entsteht eine nicht-alkoholische Fettleber? Wie schreitet sie voran? Wer ist besonders gefährdet? Das DZD arbeitet an Antworten auf diese Fragen, um neue Strategien zu entwickeln, der Fettleber vorzubeugen bzw. die Erkrankung im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes besser zu behandeln.

In präklinischen und klinischen Studien entwickelt das DZD neue Präventions- und Behandlungsstrategien. Zudem arbeiten Forschende daran, die Wirkungsmechanismen verschiedener Medikamente aufzuklären. Ziele der Academy:

- 1 Entwicklung und Erprobung neuer Behandlungsstrategien für den NAFLD, insbesondere bei T2D.
- 2 Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen von Medikamenten für die Leber.
- 3 Identifizierung neuer Targets für die Prävention und Behandlung metabolischer Lebererkrankungen.
- 4 Verstehen der pathophysiologischen Regulation des Leberstoffwechsels bei Diabetes.

## **Diabetes-Subtyp SIRD erkrankt häufig an NAFLD**

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen sind auch eine Komplikation bei Typ-2-Diabetes. DZD-Forschende konnten zeigen, dass Patienten, die an dem Subtyp des schweren insulinresistenten Diabetes (SIRD) leiden, besonders anfällig sind für Fettlebererkrankungen.

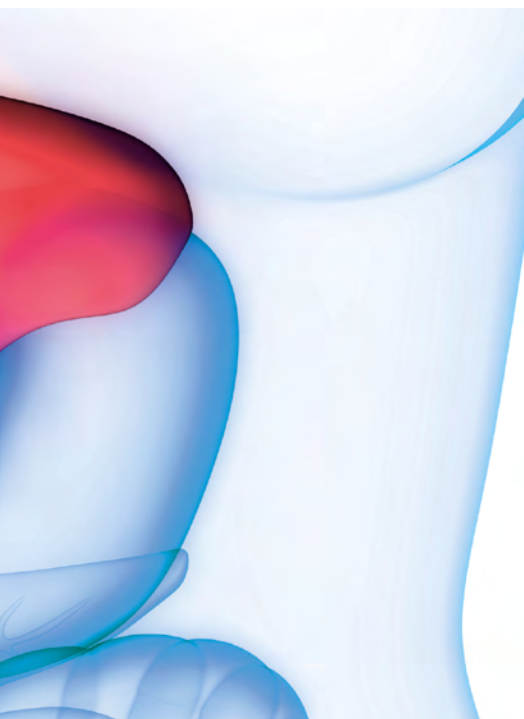




**Weitere Mitglieder der Academy**

- Triantafyllos Chavakis
- Ünal Coskun
- Stephan Herzig
- Andrea Icks
- Wenke Jonas
- Stefan Kabisch
- Sabine Kahl
- Natalie Krahmer
- Thomas Laeger
- Andreas Peter
- Andreas Pfeiffer
- Annette Schürmann
- Anja Zeigerer

In der EMLIFA-Studie konnte gezeigt werden, dass das Diabetesmedikament Empagliflozin, ein SGLT-2 Inhibitor, den Leberfettgehalt in Patienten signifikant senken kann. Darüber hinaus untersuchte das DZD die Auswirkungen der Wirkstoffe Empagliflozin, Liraglutid und Pioglitazon auf die Lebermorphologie und Insulinsensitivität in einem NASH-Mausmodell. Es wurden auch verschiedene präklinische NAFLD/NASH-Modelle für den hepatischen Lipid- und Energiestoffwechsel getestet.



**Ziele 2019**

- Identifikationen eines Diabetes-Clusters (schweres Insulinresistenz-Diabetes-Cluster), das besonders anfällig für Fettlebererkrankungen ist.
- Abschluss und Publikation der EMLIFA-Studie: Die Studie zeigt, dass das Diabetesmedikament Empagliflozin, ein SGLT-2 Inhibitor, den Leberfettgehalt in Patienten signifikant senken kann.
- Erstellung der erforderlichen Dokumentation der COMBAT T2 NASH-Studie für die Einreichung bei den Zulassungsbehörden.
- Charakterisierung der gewebespezifischen Wirkung von Follistatin und cGMP-abhängiger Proteinkinase im Kontext von Typ-2-Diabetes und NAFLD.

**Ziele 2020**

- Weitere Vorbereitung und Start einer Studie zur Bewertung der Wirksamkeit moderner Antihyperglykämie-Medikamente bei T2D-Patienten mit NASH zur Festlegung neuer Behandlungsstrategien (COMBAT 2NASH).
- Fortführung mechanistischer Studien in Tiermodellen. Ziel ist es, parallel zu den COMBAT 2NASH-Studien verschiedene Glukose senkende Medikamente für NASH an Mäusen zu testen.
- Identifizierung neuer Ursachen und kardio-metabolischer Konsequenzen von NAFLD.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# INSULINWIRKUNG UND -RESISTENZ IM GEHIRN

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

**Aktuelle Studien zeigen, dass das Gehirn eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit spielt.** So reagieren Gehirngebiete auf das Hormon Insulin, die für die Nahrungsaufnahme oder den Stoffwechsel wichtig sind. Vermutlich dämpft das Hormon im Gehirn den Hunger.



In dieser Academy untersuchen DZD-Forschende den Zusammenhang zwischen Gehirn und Stoffwechsel. Dabei konzentrieren sie sich auf translationale und multizentrische Studien. So lässt sich die Stärke der DZD-Partner in den Grundlagen- und in den translationalen Neurowissenschaften kombinieren. Die Forschung erstreckt sich über die gesamte Lebensspanne – vom Fötus bis zum älteren Menschen. Ziele sind:

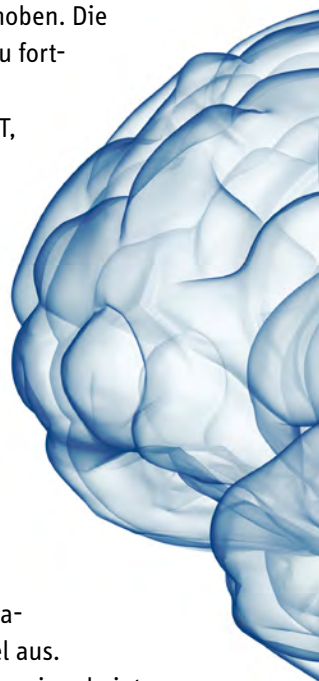
- 1 Charakterisierung und Behandlung der mit der Insulinresistenz im Gehirn assoziierten Phänotypen.
- 2 Identifizierung der Wechselwirkung des mütterlichen Stoffwechsels mit dem autonomen Nervensystem des menschlichen Fötus und der Gehirnentwicklung.
- 3 Entschlüsselung der Rolle von Neuronen und Gliazellen bei der Steuerung des Energiestoffwechsels im Gehirn für die Gesundheit und ernährungsbedingter Adipositas.
- 4 Kartierung von Neurokreisläufen zur ZNS-abhängigen Steuerung des Stoffwechsels und Übersetzung der Ergebnisse in Humanstudien.
- 5 Bewertung der Wirkungen von Oxytocin auf die Stoffwechselkontrolle.

Neben Untersuchungen in mechanistischen Tiermodellen – in Nagetieren, aber in auch großen Tiermodellen, z.B. Schweinen – werden in Studien Humandaten mit exzellenter phänotypischer Charakterisierung erhoben. Die Mitglieder der Academy haben Zugang zu fortschrittlichen bildgebenden Instrumenten des Gehirns, einschließlich Hochfeld-MRT, kombinierter Positronen-Emissionstomografie/Magnetresonanztomografie (PET-MRI), Optogenetik (eine biologische Technologie zur Kontrolle zellulärer Aktivität mit Licht) und Elektrophysiologie (Teilbereich der Neurophysiologie, der sich mit der elektrochemischen Signalübertragung im Nervensystem befasst).

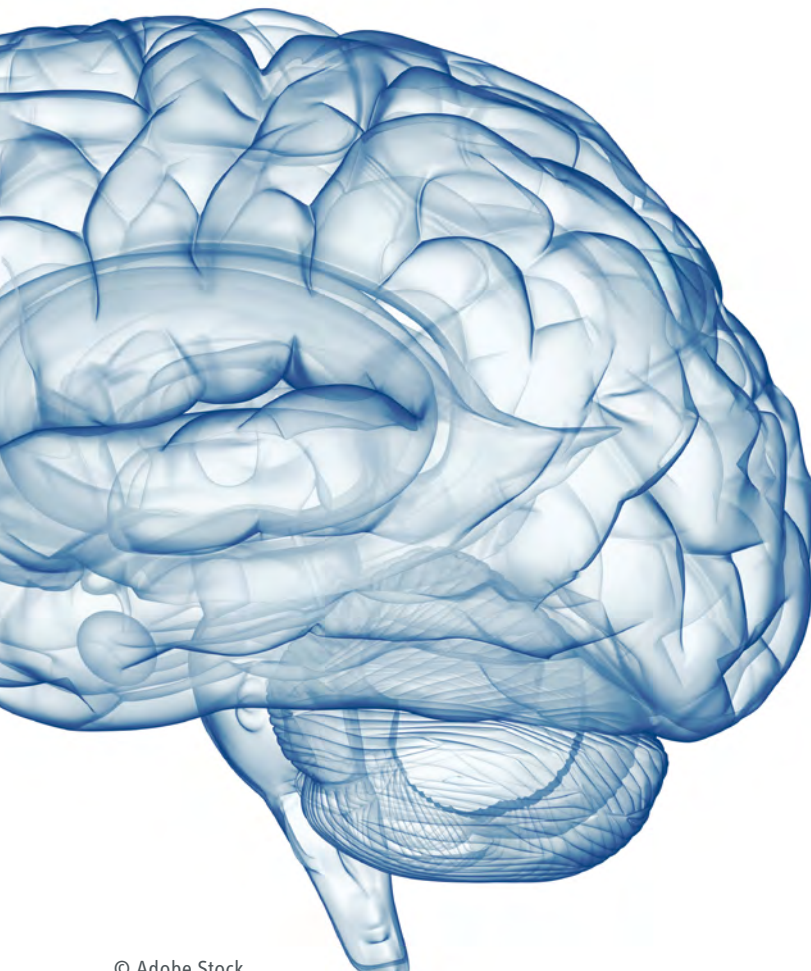
## **Einfluss von Insulin-Resistenz im Gehirn auf den Stoffwechsel**

Eine Insulinresistenz gewisser Gehirnareale wirkt sich negativ auf den Stoffwechsel aus. Die Wechselwirkung von Insulin und Dopamin scheint eine entscheidende Rolle zu spielen. In der klinischen DAG-Studie (Dopamine action on metabolism depending on genetic heterogeneity) untersucht das DZD den Effekt eines Dopamin-Agonisten (Medikament) auf das Gewicht in Zusammenhang mit einem genetischen Polymorphismus. DZD-Tierstudien zeigen, dass Dopamin-Neuronen wichtige Angriffspunkte für das Stoffwechselhormon Insulin sind.

Studien belegen eine Wechselwirkung des mütterlichen Stoffwechsels mit dem autonomen Nervensystem des menschlichen Fötus und der Gehirnentwicklung. Das DZD führte eine Vergleichsstudie mit 52 schwangeren Frauen ohne Schwangerschaftsdiabetes, aber mit und ohne



familiäre/r Vorgeschichte von Typ-2-Diabetes, durch. Bei Föten von Müttern mit einer erblichen Vorbelastung war die fetale Gehirnaktivität ähnlich wie bei vorhandenem Schwangerschaftsdiabetes. Zusätzlich ist die mütterliche Familienanamnese von Diabetes auch mit der fetalen postprandialen Hirnaktivität verbunden. Dies deutet darauf hin, dass genetische und/oder epigenetische Faktoren die postprandiale Hirnreaktion des sich entwickelnden Fötus modulieren.



© Adobe Stock

## Ziele 2019

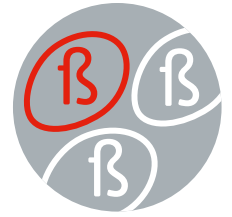
- Start der der DAG-Studie: Die Studie konnte an drei Studienzentren initiiert werden und hat bereits mit der Probandenrekrutierung begonnen. Bis Ende des Jahres 2019 konnten die ersten 65 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen werden.
- Deutsche Studie Schwangerschaftsdiabetes (PREG-Studie): Folgeuntersuchung bei 80 Kindern im Alter von 2 Jahren und 10 Kindern im Alter von 6 Jahren von Müttern mit Gestationsdiabetes gestartet, um zu prüfen, wie sich Gestationsdiabetes auf die Nachkommen auswirkt.
- Beurteilung der Langzeitfolgen der Anwendung von intranasalem Insulin (INI) auf Stoffwechsel und Verhalten.

## Ziele 2020

- Abschluss der Rekrutierung von Teilnehmern für die DAG-Studie sowie erste Analysen.
- Analyse und Veröffentlichung der Studie zur Auswirkung von Insulinresistenz im Gehirn auf die Fettverteilung im Körper.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# ERHALTUNG UND REGENERATION DER BETAZELLEN

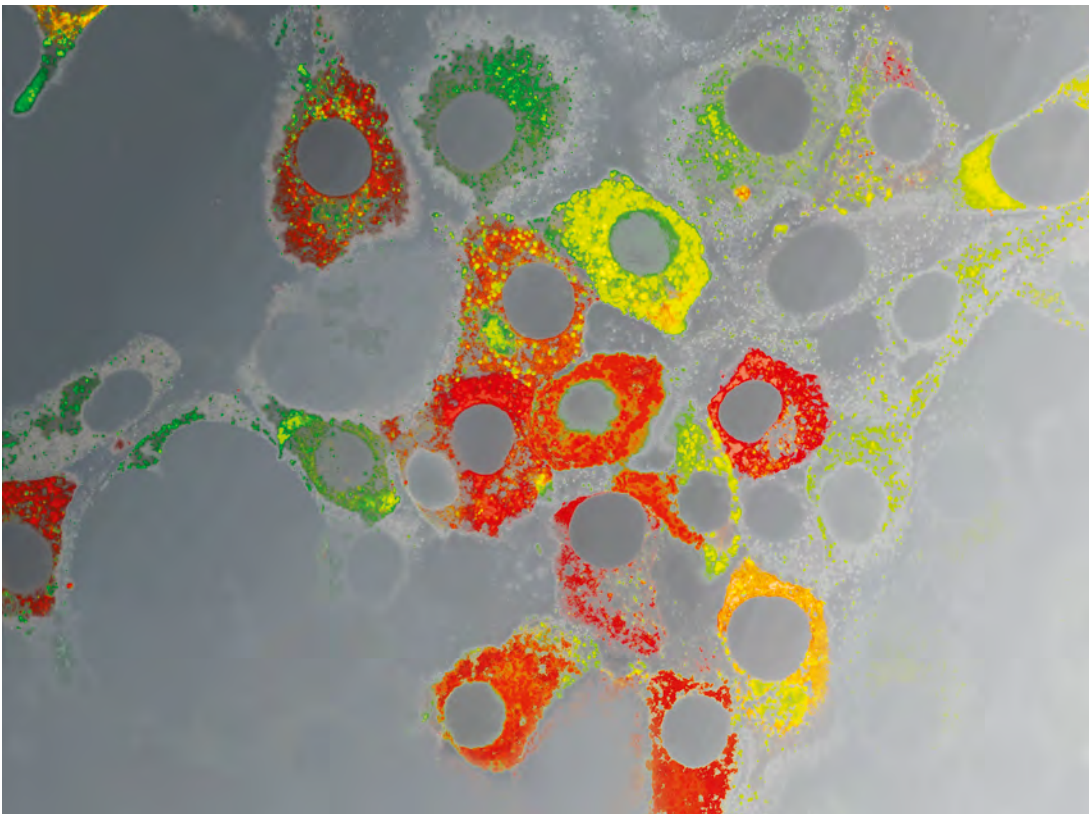
Koordinatoren: Michele Solimena, Annette Schürmann



*Die Betazellen der Langerhans'schen Inseln in der Bauchspeicheldrüse produzieren und speichern Insulin. Beim Typ-1-Diabetes sowie im fortgeschrittenen Stadium des Typ-2-Diabetes gehen die Betazellen jedoch zugrunde, sodass nicht mehr ausreichend Insulin produziert werden kann. Das DZD arbeitet an Verfahren, um die Insulin produzierenden Betazellen besser zu schützen bzw. sie wiederherzustellen oder zu ersetzen.*

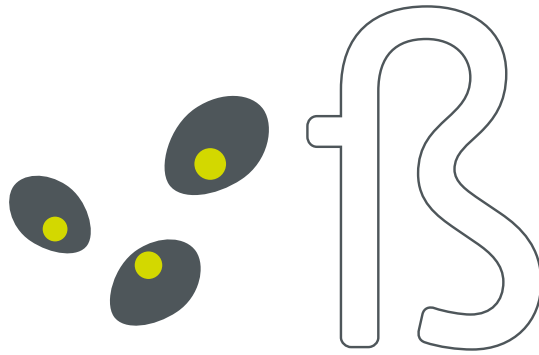
Die Betazell-Academy konzentriert sich auf translationale und multizentrische Studien, die die Stärken der DZD-Partner in der Inselbiologie kombinieren. Die Forschenden untersuchen molekulare Mediatoren, die zum Versagen der Betazellen führen, und arbeiten an Wegen und molekularen Ansatzpunkten für neue Diabetestherapien, der Umsetzung der Zellersatztherapie bei Typ-1-Diabetes-Patienten sowie an der Regeneration der funktionellen Betazellmasse. Schwerpunkte sind:

- 1 Verständnis des natürlichen Verlaufs von Typ-2-Diabetes in menschlichen Betazellen verbessern.
- 2 Klärung des Einflusses des Organ-Cross-Talk auf die Funktion der Betazellen.
- 3 Entwicklung von Strategien für den Ersatz und die Regeneration von Betazellen.
- 4 Untersuchung neuer Ansätze für den Schutz und die Regeneration von Betazellen mit Dextromethorphan-Derivaten.



Aufnahme von Betazellen © PLID





### Einzigartige Biobank

Mit der „Human Islet Biobank“ verfügt das DZD über eine einzigartige Biobank mit humanen Pankreasgewebeproben. Die Biobank enthält pankreatisches Gewebe von metabolisch charakterisierten Patienten, die einer kompletten oder teilweisen Pankreatektomie unterzogen wurden (PPP). 2019 wurde die Biobank um den Schwerpunkt Fettzellen aus dem Pankreas erweitert.

In Studien zum Fettgewebe im Pankreas konnten die Forschenden zeigen, dass Mäuse, die anfällig für eine Diabeteserkrankung sind, einen wesentlich höheren Fettanteil und Triglyceridwerte in der Bauchspeicheldrüse aufwiesen als diabetesresistente Artgenossen.

Eine gezielte Prävention und frühzeitige Behandlung bei bestimmten Untergruppen von Menschen mit Diabetes ist ein Schritt zur Präzisionsmedizin in Form von spezifisch abgestimmten Therapieformen, um Folgeerkrankungen zu verzögern oder sogar zu vermeiden.

### Aktuelle Forschungsergebnisse

Ein Schwerpunkt der Academy ist die Entwicklung von Betazell-Ersatztherapien. DZD-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler fanden heraus, dass die Bildung von Betazellen aus pluripotenten Stammzellen besser funktioniert, wenn diese in einem frühen Stadium in 3D-Zellaggregaten kultiviert werden. Des Weiteren wurden etliche Faktoren entdeckt, die die Expansion, Differenzierung und Reifung von Betazellen auslösen. Diese Ergebnisse sind nicht nur wesentlich für die Generierung funktioneller Betazellen in Kultur für die Modellierung und Zellersatztherapie, sondern auch attraktive Ziele für die *In vivo*-Regeneration verloren gegangener Betazellmasse bei Diabetespatienten und -patientinnen.

### Weitere Mitglieder der Academy

Bengt Belgardt  
Stefan Bornstein  
Ünal Coskun  
Anthony Gavalas  
Jantje Gerdes  
Tilman Grune  
Eckhard Lammert  
Barbara Ludwig  
Nikolay Ninov  
Henrik Semb  
Stephan Speier  
Susanne Ullrich  
Eckhard Wolf

### Ziele 2019

- Veröffentlichung der größten eQTL-Studie über menschliche Inselzellen *in situ* im Zusammenhang mit T2D.
- Beurteilung der Amyloidose der Inseln in Proben von >140 PPP abgeschlossen.
- Implementierung eines neuartigen Protokolls für die DNA-Methylierungsanalyse des gesamten Genoms von Pankreasinseln *in situ*.
- Abgeschlossene Ceramid- und Metabolomik-Profilierung von Plasma- und Serumproben von 103 PPP, deren Inselgenexpressionsprofil charakterisiert worden war.

### Ziele 2020

- Publikation der Studienergebnisse zur Identifizierung der durch das Hepatokin Fetuin-A bei der Differenzierung von Betazellen veränderten Signalwege.
- Erstellung und Publikation eines verbesserten *In-vitro*-Protokolls zur Differenzierung pluripotenter Stammzellen in Betazellen mit besserer Glukoseregulation und Insulinproduktion.
- Einsatz einer neuartigen Plattform zur Untersuchung der menschlichen Bauchspeicheldrüse, um Prozesse der Diabetes-Pathogenese zu entschlüsseln, und Publikation der Ergebnisse.

- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# AUTOIMMUNERKRANKUNG TYP-1-DIABETES

Koordinatoren: Anette-Gabriele Ziegler, Ezio Bonifacio



*In Deutschland haben knapp 370.000 Menschen die Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes, bei der die körpereigene Immunabwehr die Insulin produzierenden Zellen zerstört. DZD-Forschende untersuchen, wie die Erkrankung entsteht, und entwickeln Therapien, um den Ausbruch von Typ-1-Diabetes zu vermeiden.*

Bisher sind die Ursachen für die Entstehung von Typ-1-Diabetes (T1D) noch unzureichend verstanden. Studien deuten darauf hin, dass die Betazellen eine Rolle im pathogenetischen Prozess spielen. DZD-Forscherinnen und -Forscher arbeiten daran, Mechanismen der Krankheitsentstehung aufzuklären und unterschiedliche Endotypen des Typ-1-Diabetes zu definieren.

Das übergeordnete Ziel dieser Academy ist es, Therapien zu entwickeln, die das Immunsystem so kontrollieren, dass Immundefekte korrigiert und die Zerstörung der Betazellen der Bauchspeicheldrüse verhindert werden.



© Adobe Stock

Schwerpunkte der Forschung sind:

- 1 Wie beeinflussen Umweltmodifikationen das Immunsystem und die Betazellen in Zusammenhang mit der Entstehung von Typ-1-Diabetes?
- 2 Entwicklung von immunmodifizierenden therapeutischen Strategien.
- 3 Identifizierung von Markern für Risiko- und Typ-1-Diabetes-Endotypen.

Wichtig ist es, die immer noch unzureichend verstandenen Mechanismen, die zur Entstehung von Typ-1-Diabetes führen, zu untersuchen. Mit der Etablierung von Gewebeschnitten von humanen Pankreasproben wurde eine wertvolle Forschungsressource geschaffen. Eine wichtige Rolle könnte die Fehlleitung des Immunsystems durch eine frühere Infektion mit Coxsackieviren sein. Dem DZD gelang ein detaillierter Nachweis von Markern einer antiviralen Immunantwort (PKR, MxA und HLA-I) in den Langerhans'schen Inseln von T1D- und Prä-T1D-Spendern.

Regulatorische T-Zellen (Tregs) verhindern bei gesunden Menschen überschießende Immunreaktionen. Bei der Entstehung der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes greift dieser Schutz nicht hinreichend. DZD-Forschende haben einen Mechanismus entschlüsselt, der die Bildung und die Stabilität von Tregs beeinträchtigt.

Ziele 2019

- Etablierung einer humanen Pankreasgewebescheiben-Plattform zur Untersuchung der T1D-Pathogenese.
- Detaillierter Nachweis von antiviralen Response-Markern (PKR, MxA und HLA-I) in Pankreasinseln von T1D- und Prä-T1D-Spendern mit bevorzugter Akkumulation dieser Marker in insulinhaltigen Inseln und in von T-Zellen infiltrierten Inseln.
- Identifikation von Schlüsselmechanismen, die die Bildung und die Stabilität von Tregs beeinträchtigen.
- Untersuchung altersbedingter Risiken für Inselautoimmunität.

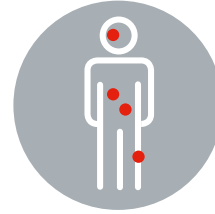
Ziele 2020

- Definition von Krankheitsendotypen anhand der DiMelli Kohorte.
- Untersuchung der Beta- und Alphazellfunktion in Pankreasgewebsschnitten von jungen Organspendern.
- Analyse der Wirkung von Umweltfaktoren bei der Entstehung von Typ-1-Diabetes in der Fr1da-Studie.
- Single-Zell-Analysen bei Kindern mit Typ-1-Diabetes Frühstadium.

- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# FOLGEERKRANKUNGEN DES DIABETES

Koordinatoren: Stephan Herzig, Dan Ziegler, Annette Peters



**Diabetes kann zu verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen führen, wie dem Diabetischen Fuß, Augenerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen und auch Krebs. Um solche Folgen künftig vermeiden bzw. hinauszögern zu können, gilt es zu erkennen, welche Patienten ein hohes Risiko für Komplikationen haben. Ziel der Academy ist es, die Expertisen im DZD zu bündeln, um neue Wege zur Prävention, zur verbesserten Behandlung oder sogar zur Heilung von Folgeerkrankungen von Typ-1- und Typ-2-Diabetes zu erforschen.**

Die DZD-Forschenden vermuten, dass häufige diabetische Langzeitkomplikationen auf einer dysfunktionalen Verstoffwechslung von Glukose und Lipiden in den frühen Stadien der Krankheitsmanifestation beruhen, was zur Bildung toxischer Metaboliten und oxidativem Stress führt. Dies kann wiederum die DNA schädigen und langfristig die Organfunktion beeinträchtigen.

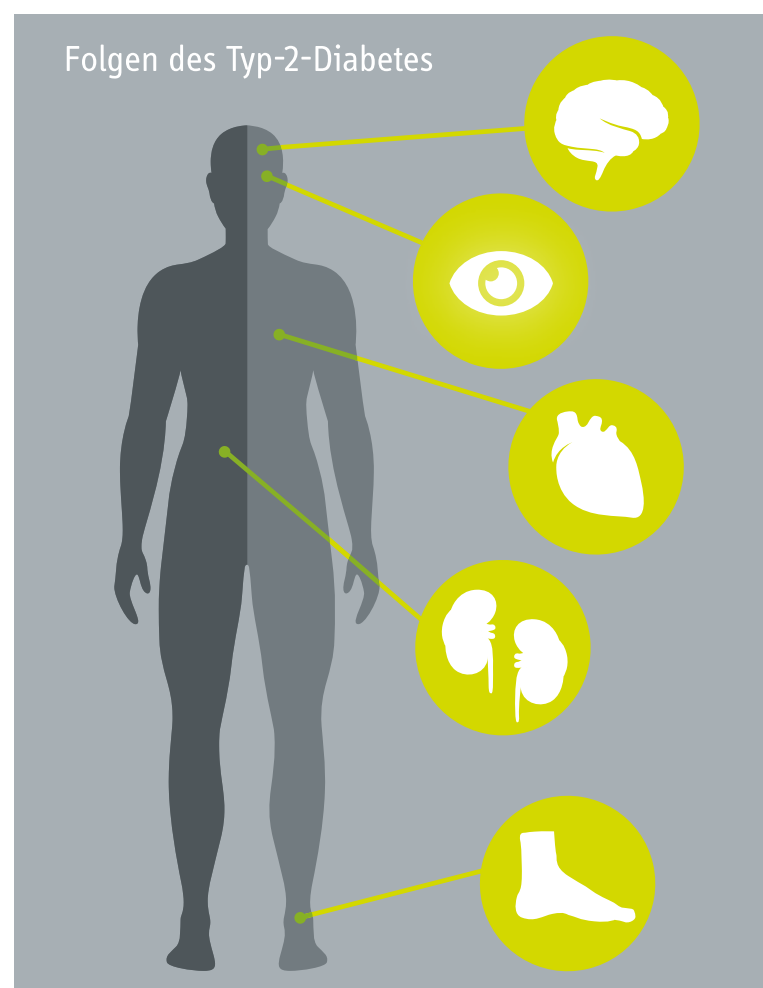
Im Forschungsschwerpunkt Folgeerkrankungen des Diabetes wird daran gearbeitet,

- frühe Risikofaktorprofile und Assoziationen zwischen Subphänotypen und der Entwicklung von diabetesbedingten Komplikationen zu identifizieren und neue pharmako-therapeutische Modalitäten dafür zu definieren.
- durch klinische Phänotypisierung neue, nicht klassische diabetesbedingte Komplikationen zu identifizieren und ihre mechanistischen Grundlagen zu definieren, insbesondere Fibrose in Lunge und Leber sowie Neuropathien.
- Fastentherapien und mechanistische Prinzipien für die Behandlung diabetesbedingter Komplikationen zu etablieren.

## Diabetes-Subgruppen

Mit der Entdeckung der Diabetes-Subgruppen, die eine unterschiedliche Anfälligkeit für verschiedene Diabetes-Folgeerkrankungen zeigen, wurde die Grundlage für personalisierte Präventionsstrategien geschaffen. Zur einfacheren Diagnose kardio-metabolischer Komplika-

nen wurden im DZD neue relevante Bildgebungsparameter identifiziert. DZD-Forschende untersuchen aber auch neue pharmakologische Möglichkeiten: Präklinische Studien bestätigten die Verbesserung der Stoffwechsellistung und/



oder kardiovaskulärer Parameter für zwei neue Substanzen. Darüber hinaus wurde ein weiterer Therapieansatz erfolgreich zur Verbesserung mindestens einer diabetischen Komplikation validiert.

### Fastentherapien

**Als interessante Alternative** erachtet das DZD auch wirksame Fastentherapien. Forschende vergleichen verschiedene Fastenprotokolle und erstellen ein organspezifisches Fastenproteom, d. h. eine Übersicht über das Spektrum der vorhandenen Proteine soll neue Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen des Fastens liefern.

Schlaganfall

Verlust des Sehvermögens

Herzinfarkt

Nierenschädigung

Nervenschädigung (Neuropathie)  
 Folge: Taubheitsgefühl in Händen und Füßen „Diabetischer Fuß“  
 Mögliche Folge: Amputation

© istock/Vierthaler und Braun

### Ziele 2019

- Erfolgreicher Recall von EPIC-Potsdam und KORA-Teilnehmern.
- Zwei neue Substanzen zur Verbesserung der metabolischen Leistung und/oder kardiovaskulärer Parameter präklinisch validiert.
- Identifizierung von Magnetresonanztomografie-Parametern, die mit kardiometabolischen Komplikationen assoziiert sind.
- Relevante Bildgebungsparameter für kardiometabolische Komplikationen ermittelt.
- Design von einem therapeutischen Wirkstoff (Peptid) zur Verbesserung von mindestens einer diabetischen Komplikation abgeschlossen.
- Organspezifisches Fastenproteom präklinisch definiert und verschiedene Fastenprotokolle vergleichend etabliert.

### Ziele 2020

- Identifizierung neuer Biomarker für Komplikationen bei Diabetes und Prädiabetes.
- Identifizieren von (Prä-)Diabetes-Subphänotypen mit Risiko für sehr frühe Komplikationen.
- Veröffentlichung des Studienprotokolls einer Studie für Menschen mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Neuropathie (Bond-Studie).
- Aufbau und Durchführung von Proof-of-Principle-Studien für neue therapeutische Fastenprotokolle.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# MULTICENTERSTUDIEN

Koordinatoren: Andreas Birkenfeld, Michael Roden

**Das DZD führte große klinische Multicenterstudien durch, um präzise Präventions- und Therapiemaßnahmen, d. h. die passende Behandlung für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit zu entwickeln (Precision Medicine). Die deutschlandweite Zusammenarbeit im Forschungsverbund ermöglicht es, solche großen Studien zu initiieren und die erforderlichen Teilnehmer zu gewinnen. Insgesamt haben bereits mehr als 5.000 Probanden an den Studien teilgenommen.**

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

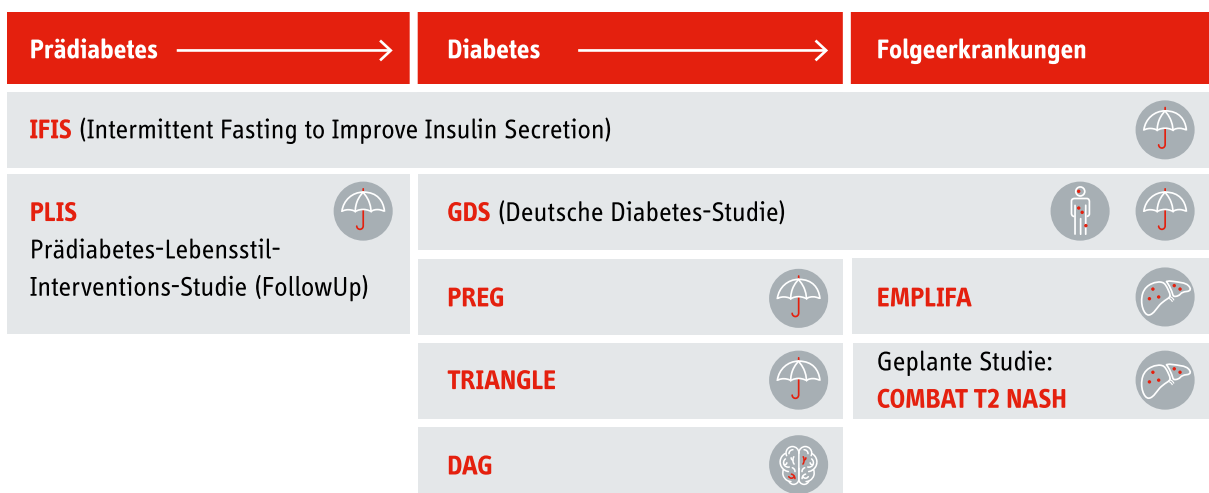
Es liegen bereits erste Ergebnisse der Multicenterstudien vor. So zeigten Auswertungen, dass es unterschiedliche Subtypen des Prädiabetes und Diabetes gibt. Nicht jede Subgruppe hat das gleiche Risiko, einen Diabetes bzw. schwere Folgeerkrankungen zu entwickeln.

Das DZD bereitet neue Studien vor, in denen für die einzelnen Untergruppen abgestimmte Interventionen und Therapien untersucht werden, um das Entstehen der Stoffwechselerkrankung und ihrer Komplikationen zu verhindern oder zumindest zu verzögern.

## Studie zur Diabetesprävention (PLIS, FollowUp)

Nicht bei allen Personen mit Prädiabetes reicht eine herkömmliche Lebensstilintervention aus, um einen Typ-2-Diabetes zu verhindern. Hier kann nur eine individuell abgestimmte Prävention greifen. In der abgeschlossenen multizentrischen Prädiabetes-Lebensstil-Interventions-Studie (PLIS) setzte sich das DZD die Entwicklung solch personalisierter Vorsorgemaßnahmen zum Ziel. Nach einer umfangreichen Phänotypisierung durchliefen die PLIS-Studienteilnehmer unterschiedliche Lebensstilprogramme mit Ernährungsberatung und überwachter körperlicher Aktivität. Für die PLIS-Studie konnten 1.145 Patienten rekrutiert werden. Um diese wertvolle Kohorte wissenschaftlich weiter zu verfolgen, wurde die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer auf eine Langzeitbeobachtung über einen Zeitraum von 12 Jahren nach der Intervention verlängert. Durch Clusteranalysen der PLIS-Studie konnten erste Subtypen des Prädiabetes identifiziert werden, die ein besonders hohes Risiko für Folgeerkrankungen haben.

## DZD Multicenterstudien zu Typ-2-Diabetes



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

**Studie zu Folgeerkrankungen** (Deutsche Diabetes-Studie, GDS) Patienten mit einem neu diagnostizierten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes werden in dieser Studie über zehn Jahre hinweg untersucht. So können frühzeitig auftretende Warnzeichen für spätere Komplikationen entdeckt und alle zugelassenen Therapieverfahren parallel miteinander verglichen werden. Auch der Einfluss der Erbanlagen auf den Verlauf der Erkrankung wird untersucht. Ende 2019 waren 1.950 von 2.000 Probanden eingeschlossen. Die Rekrutierung wird voraussichtlich auf 2.500 Probanden erweitert werden. Durch Clusteranalysen konnten fünf verschiedene Subtypen mit unterschiedlichen Risiken für Folgeerkrankungen identifizieren werden (siehe Seite 32).

#### **Deutsche Gestationsdiabetes Studie (PREG)**

An Gestationsdiabetes (= Schwangerschaftsdiabetes) leiden Frauen, bei denen man eine Störung im Glucosestoffwechsel erstmalig während der Schwangerschaft diagnostiziert. Meist verschwindet der Diabetes nach der Geburt, allerdings haben die Betroffenen ein erhöhtes Risiko, später an Typ-2-Diabetes zu erkranken. In dieser Studie werden schwangere Frauen mit und ohne Schwangerschaftsdiabetes über insgesamt zehn Jahre nachuntersucht, um so frühzeitig Diabetes-Vorstufen festzustellen und vorbeugende Maßnahmen anzubieten. Das Ziel ist es, 800 Frauen zu Schwangerschaftsbeginn zu rekrutieren. Ende 2019 waren 68 % des Rekrutierungsziels erreicht.

Die TRIANGLE-Studie richtet sich an Frauen, bei denen während einer kurz zurückliegenden Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde. Es wird untersucht, ob die Nutzung der Smartphone-App „TRIANGLE“ Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes helfen kann, einen gesunden Lebensstil besser in den Alltag zu integrieren. 2019 konnte die Rekrutierung abgeschlossen werden.

DAG-Studie: Das Gehirn hat einen entscheidenden Einfluss auf das Essverhalten und damit auch auf das Körpergewicht. Hier spielt insbesondere das Belohnungssystem (dopaminerge System) eine entscheidende Rolle. Aber auch bestimmte Gene haben eine Wirkung auf unser Körpergewicht. Ein wichtiges Risikogen beeinflusst das Belohnungssystem im Gehirn. In der Studie wird untersucht, ob dieses Gen die Wirkung von Dopamin im Gehirn verändert. Diese Studie wird deutschlandweit in vier Studienzentren durchgeführt. Es konnten 65 Teilnehmer eingeschlossen werden.

#### **Ziele 2019**

- Erfolgreiche Rekrutierung von 321 Teilnehmern für GDS, PREG und DAG.
- Planung und Design der Multicenterstudie COMBAT T2 NASH (Combined Active Treatment in Type 2 Diabetes with NASH).
- Planung einer Nachfolgestudie der PLIS-Studie, der neuen Multicenterstudie IFIS (Intermittent Fasting to Improve Insulin Secretion). In der Studie soll die Wirkung zum Intervallfasten bei Menschen mit Prädiabetes und Diabetes und einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen auf die Insulinsekretion untersucht werden.

#### **Ziele 2020**

- Weitere Vorbereitung und Start der Multicenterstudie COMBAT T2 NASH.
- Design der neuen Multicenterstudie IFIS.
- Publikation der Ergebnisse der TRIANGLE-Studie.
- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# DIABETES-SUBGRUPPEN UND FOLGEERKRANKUNGEN

**Diabetes ist nicht gleich Diabetes.** Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass es verschiedene Cluster des Diabetes mellitus gibt. Je nachdem, zu welchem Subtyp ein Betroffener zählt, hat er ein unterschiedlich hohes Risiko für Folgeerkrankungen wie Fettleber und Schädigungen der Augen, Nerven oder Nieren.

Diabetes ist eine Erkrankung, die sich sehr heterogen manifestiert. Die herkömmliche Unterscheidung in nur zwei häufige Diabetes-Typen (Typ-1- und Typ-2-Diabetes) spiegelt die vielfältigen Ursachen und Auswirkungen eines gestörten Glukosestoffwechsels nicht angemessen wider. Studien aus Skandinavien deuten darauf hin, dass es verschiedene Diabetes-Subgruppen gibt. Forschende des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) und der Universität Lund in Schweden haben verschiedene Cluster identifiziert, die die Aufteilung des Diabetes in Subtypen ermöglichen.

## Die Forschenden werteten die Daten von insgesamt 1.105 Teilnehmern der Deutschen Diabetes-Studie (GDS) aus

– eine Multicenterstudie des DZD. Mithilfe der in Skandinavien erprobten Analyseverfahren suchten sie in dem umfangreichen Datensatz nach auffälligen Mustern und Gesetzmäßigkeiten. So konnten sie fünf verschiedene Subtypen mit unterschiedlichen Risiken für Folgeerkrankungen identifizieren. Zwei dieser neuen Subtypen zeichnen sich durch weniger schwere Krankheitsverläufe aus: der milde adipositasbedingte Diabetes (MOD) und der milde altersbedingte Diabetes (MARD). Die drei übrigen Subtypen gehen mit einem hohen Risiko von Folgeschäden einher. Patienten mit schwerem insulinresistentem Diabetes (SIRD) haben

vermutlich ein höheres Risiko für Erkrankungen der Leber und Nieren. Menschen mit schwerem insulindefizientem Diabetes (SIDD) leiden eher an Netzhautschäden und einem gestörten Schmerzempfinden wie Kribbeln oder Taubheitsgefühl an Händen und Füßen (diabetische Neuropathie). Der dritte Subtyp mit häufigen Komplikationen ist der schwere Autoimmundiabetes (SAID), der dem klassischen Typ-1-Diabetes entspricht.

Mithilfe der neuen Diabetesklassifikation können Menschen mit Typ-2-Diabetes spezifischen Subtypen zugeordnet werden, die deutliche Stoffwechseleränderungen und unterschiedliche Risikomuster für die Entwicklung diabetesbedingter Komplikationen aufweisen. Eine gezielte Prävention und frühzeitige Behandlung bei bestimmten Untergruppen von Menschen mit Diabetes ist ein erster Schritt zur Präzisionsmedizin in Form von spezifisch abgestimmten Therapieformen, um Folgeerkrankungen zu verzögern oder sogar zu vermeiden.

**Original-Publikation:** Zaharia, O.P., et al.: Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2019). DOI: 10.1016/s2213-8587(19)30187-1.

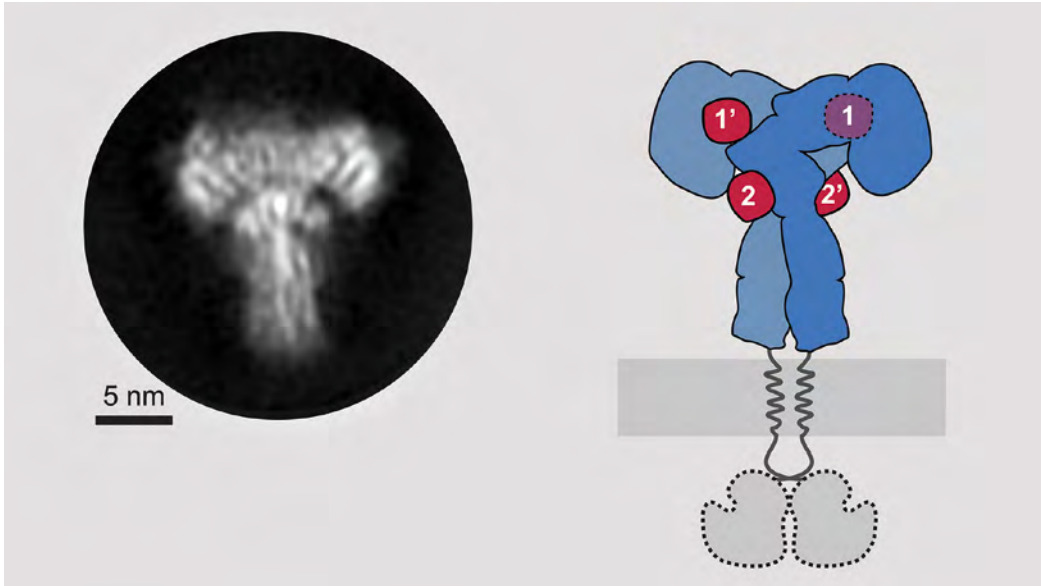
## Subklassifikation des Diabetes mellitus (Ahlqvist et al.)

Cluster	Subgruppe	Abkürzung	Charakteristika
1	Schwerer Autoimmundiabetes	SAID	Diabetesdiagnose in jungen Jahren, relativ niedriger BMI, schlechte metabolische Kontrolle, Insulinmangel, positive Autoantikörper
2	Schwer insulindefizienter Diabetes	SIDD	Diabetesdiagnose in jungen Jahren, relativ niedriger BMI, schlechte metabolische Kontrolle, geringe Insulinsekretion, fehlende GAD-Antikörper
3	Schwer insulinresistenter Diabetes	SIRD	Ganzkörper- und gewebsspezifische Insulinresistenz, hoher BMI, erhöhtes Risiko für diabetische Nephropathie und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
4	Milder adipositasbedingter Diabetes	MOD	Hoher BMI, keine schwerwiegende Insulinresistenz
5	Milder altersbedingter Diabetes	MARD	Höheres Alter, geringe Stoffwechseleränderungen, keine schwerwiegende Insulinresistenz



# INSULINREZEPTOR

## Wie Insulin an seinen Rezeptor bindet



Der mit Insulinmolekülen gesättigte Insulinrezeptor. Links eine Kryoelektronenmikroskopie-Aufnahme, rechts eine schematische Darstellung (Ektodomäne in Blau und die vier Insulinmoleküle in Rot). © Gutmann, Schäfer, Poojari et al., 2019

*Für die Entwicklung effektiverer Insuline ist ein möglichst genaues Verständnis über das Zusammenspiel von Insulin mit seinem Rezeptor wichtig. Forschende erzielen neue Erkenntnisse, wie Insulin mit seinem Rezeptor interagiert.*

Vor knapp 100 Jahren wurde das Hormon Insulin entdeckt. Seither wird es zur Behandlung von Typ-1-Diabetes und im fortgeschrittenen Verlauf des Typ-2-Diabetes genutzt. Heute sind vor allem künstliche Insuline im Einsatz. Allerdings ist es nach wie vor eine Herausforderung, Insuline zu erzeugen, die das gesamte Spektrum der endogenen Insulinwirkung widerspiegeln. Der Hauptgrund dafür ist, dass immer noch nicht genau bekannt ist, wie das Hormon an seinen Rezeptor bindet und wie dieses Signal innerhalb der Zelle weitergegeben wird.

Wichtige Teile dieses Puzzles haben DZD-Forschende entschlüsselt. Sie konnten sichtbar machen, dass der Insulinrezeptor aus zwei identischen Teilen besteht, die jeweils zwei Insulinbindungsstellen enthalten. An einen Rezeptor können also vier Insulinmoleküle binden. Mit der leistungsstarken Technik der Kryoelektronenmikroskopie haben sie ein detailliertes 3D-Bild des äußeren Teils (Ektodomäne) des Insulinrezeptors inklusive gebundenem Insulin erhalten. Den Forschenden gelang es erstmals, direkt die Bindung von Insulinen an der zweiten Bindungsstelle zu beobachten und zu zeigen, wie der Insulinrezeptor seine Struktur verändert.

**Die Forschenden nahmen mehr als 8.000 elektronenmikroskopische Bilder auf**, analysierten mehr als 300.000 einzelne Rezeptorpartikel und berechneten daraus eine hochaufgelöste 3D-Struktur. Parallel dazu nutzten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler computergestützte Modellierungs- und Simulationsmethoden, um die Wechselwirkungen der Insuline und des Rezeptors auf atomarer Ebene zu verstehen.

Die neuen Erkenntnisse sind für Grundlagenforschende, Kliniker und Erkrankte gleichermaßen interessant: Die Details zu den Interaktionen zwischen Insulin und seinem Rezeptor können nicht nur die aktuellen Modelle der Insulinbindung an seinen Rezeptor erweitern, sondern auch die Grundlage für neue Ansätze zu einem strukturbasierten Medikamentendesign für insulinbedingte Krankheiten bilden.

**Original-Publikation:** Gutmann et al. (2019): Cryo-EM structure of the complete and ligand-saturated insulin receptor ectodomain. *Journal of Cell Biology*, DOI: 10.1083/jcb.201907210, <https://doi.org/10.1083/jcb.201907210>

# INNERE UHR STEUERT FETTSTOFFWECHSEL UND INSULINEMPFINDLICHKEIT

**Abhängig von der Uhrzeit**, zu der gegessen wird, verändert sich die Zusammensetzung der Blutfette im Blut. Das hat auch Einfluss auf die Insulinsensitivität.

Viele physiologische Prozesse wie beispielsweise Wach- und Schlafzustand, Körpertemperatur und Blutdruck folgen einem regelmäßigen 24-stündigen Tag-/Nacht-Rhythmus. Ein Netzwerk von Proteinen und Genen steuert den Takt der inneren Uhr. Licht, Mahlzeiten und andere äußere Faktoren können ihn beeinflussen. Störungen des empfindlichen Systems, z. B. durch einen Jetlag oder Schichtarbeit, können Übergewicht, Insulinresistenz und veränderte Blutfettwerte begünstigen und erhöhen das Risiko für Stoffwechselerkrankungen wie Typ-2-Diabetes.

Wie sich der Zeitpunkt der Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit im Vergleich zu einer fettreichen Mahlzeit auf den Fettstoffwechsel und die Blutzuckerkontrolle auswirkt, untersuchte ein Team des DZD. Dafür analysierte die Forschungsgruppe das Lipidom, also die Gesamtheit der Lipide im Blutplasma, von 29 nicht adipösen, gesunden Männern.

Dabei zeigte sich, dass sowohl Mahlzeitenkomposition als auch Tageszeit die Zusammensetzung der Fette im Blut beeinflussen. So ergaben sich für ein Drittel aller Lipide unterschiedliche Änderungen nach der Mahlzeit – je nachdem, ob sie morgens oder nachmittags eingenommen

wurde. Zugleich veränderte sich im Laufe des Tages auch die Insulinempfindlichkeit. Morgens reagierten die Probanden viel empfindlicher auf Insulin als abends. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise durch die tageszeitlich bedingten Lipidmuster erklären.

Insgesamt analysierten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Blut der Probanden 672 Fette aus 14 Fettklassen. Dafür kam – erstmals für eine solche Untersuchung – die innovative High-Throughput-Shotgun-Plasma-Lipidomics-Methode zum Einsatz. Die dynamische Analyse des humanen Lipidoms ermöglichte es festzustellen, wie sich die Fettmuster im Laufe des Tages und unter Einfluss verschiedener Mahlzeiten verändern. Um zu verstehen, durch welche Mechanismen die Blutfette reguliert werden, untersuchten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zudem die Expression der Gene des Lipidstoffwechsels im Fettgewebe.

**Die Studie gibt neue Einblicke** in die tageszeitabhängigen Mechanismen der Fettstoffwechselregulation beim Menschen und deren Zusammenhang mit der Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Um zu verstehen, wie die innere Uhr im Detail mit dem Lipidstoffwechsel interagiert und dabei möglicherweise die Empfindlichkeit für das Hormon Insulin herabsetzt, sind jedoch noch weitere Studien erforderlich.

**Original-Publikation:** Kessler, K., et al.: Shotgun Lipidomics Discovered Diurnal Regulation of Lipid Metabolism Linked to Insulin Sensitivity in Nondiabetic Men. *J Clin Endocrinol Metab* (2020). DOI: [HYPERLINK https://doi.org/10.1210/clinem/dgz176](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz176)



© iStock

# MOLEKULARER SCHALTER STEUERT UNSERE SÄTTIGUNGSNERVEN



© iStock

**Krankhafte Fettleibigkeit entsteht vor allem auch im Gehirn.** Forschende haben einen molekularen Schalter entdeckt, der die Funktion von Sättigungsnerven und damit das Körpergewicht steuert.

Ob wir hungrig sind oder uns satt fühlen, bewertet maßgeblich das Gehirn – speziell der Hypothalamus. Dort entscheiden u. a. zwei Gruppen von Nervenzellen über verschiedene Botenstoffe das Körpergewicht und den Energiehaushalt. Die AgRP-Neuronen stimulieren die Nahrungsaufnahme. Die POMC-Neuronen erzeugen ein Sättigungsgefühl. Gerät dieses Wechselspiel aber aus der Balance, kann daraus ein krankhaftes Übergewicht oder ein Typ-2-Diabetes entstehen.

**Forschende des DZD haben herausgefunden,** dass ein Transkriptionsfaktor namens Tbx3 hierbei eine Schlüsselrolle einnimmt. Ohne Tbx3 können die Nervenzellen für das Sättigungsgefühl keine Botenstoffe produzieren. Der Transkriptionsfaktor spielt auch für die Aufrechterhaltung des Energie- und Zuckerstoffwechsels eine entscheidende Rolle – und steuert damit das Körpergewicht. Im präklinischen Modell führt das Fehlen von Tbx3 zu einer Art

Identitätskrise der Sättigungsnerven und in der Folge zu krankhaftem Übergewicht. Und auch beim Menschen scheinen die entsprechenden Signalwege vorhanden zu sein: In ersten Versuchen mit menschlichen Nervenzellen konnten die Forschenden zeigen, dass diese ihrer Funktion nicht nachkommen können, wenn Tbx3 fehlt.

Es wird bereits seit längerem berichtet, dass Menschen, denen das Tbx3-Gen fehlt, häufig an Übergewicht leiden. Diese Untersuchungen helfen nun erstmals, die zugrunde liegenden Mechanismen zu erklären. Zudem zeigen sie, welche zentrale Rolle das Gehirn bei der Regulierung des Energiehaushalts spielt.

**Original-Publikation:** Quarta, C. & Fissette, A., et al. (2019): Functional identity of hypothalamic melanocortin neurons depends on Tbx3. *Nature Metabolism*, DOI: 10.1038/s42255-018-0028-1

# DAS MINDSET BEEINFLUSST DIE GEWÄHLTE PORTIONSGRÖSSE EINER MAHLZEIT

**Wer vor dem Essen an Gesundheitsaspekte denkt, reduziert die Portionsgröße.** Das gesunde Mindset aktiviert das Selbstkontrollnetzwerk im Gehirn. Das beobachten Forschende bei Probanden mit Adipositas und Menschen ohne Übergewicht. Fokussierten sich die Studienteilnehmer dagegen auf den zu erwartenden Genuss, wurden bei Menschen mit Übergewicht und Adipositas im Gehirn Teile des gustatorischen Cortex aktiviert. Sie wählten im Vergleich zu Normalgewichtigen üppigere Portionen aus.

XXL-Portionen und immer größere Essensmengen sind eine Ursache für die gegenwärtige Adipositas-Epidemie. Die Entscheidung vor Beginn einer Mahlzeit, wie viel man essen möchte, spielt eine entscheidende Rolle, welche Portionsgröße gewählt wird. Forschende des DZD untersuchten, ob eine Veränderung der Denkweise vor dem Essen die Hirnaktivität modulieren und Personen mit Übergewicht und Adipositas ermutigen kann, gesündere Portionsgrößen zu wählen. An der Studie nahmen Erwachsene mit Übergewicht und Adipositas und Normalgewichtige teil.

**Um die wichtige Rolle des Aufmerksamkeitsfokus** zu untersuchen, wurden die Teilnehmer angewiesen, sich bei der Wahl der Portionsgröße für das Mittagessen entweder auf die gesundheitlichen Auswirkungen des Essens, den erwarteten Genuss oder ihre Absicht, bis zum Abendessen satt zu bleiben, zu konzentrieren. Mit der funktionellen Magnetresonanztomografie haben die Forschenden geprüft, welche Regionen bei den drei unterschiedlichen Mindsets im Gehirn aktiviert werden.

Die Forschenden beobachteten, dass die Teilnehmer beider Gewichtgruppen ihre Portionsgröße reduzierten, wenn sie eine gesundheitsbewusste Haltung einnahmen. Dies geht mit

einer verstärkten Aktivierung des Selbstkontrollnetzwerks im linken präfrontalen Kortex einher. Fokussierten sich die Probanden vor dem Essen dagegen auf den Genuss, wurde bei Menschen mit Übergewicht und Adipositas eine erhöhte Aktivität in Teilen des gustatorischen Cortex (rechtes frontales Operculum) festgestellt. Sie wählten größere Portionen als die normalgewichtige Gruppe. Dachten die Probanden vor dem Essen an eine lang anhaltende Sättigung, zeigte sich bei der Gewichtgruppe mit einem BMI größer als 25 eine verminderte Aktivierung im ventralen Striatum, einer wichtigen Komponente des Belohnungssystems.

Die Ergebnisse zeigen, dass unterschiedliche Mindsets beim Planen einer Mahlzeit Hirnreaktionen und Verhaltensweisen beeinflussen. Dies könnte ein Ansatzpunkt für ein gesundes Gewichtsmanagement sein.

**Original-Publikation:** Veit, R., et al.: Health, pleasure, and fullness: changing mindset affects brain responses and portion size selection in adults with overweight and obesity. *International Journal of Obesity* (2019), DOI: 10.1038/s41366-019-0400-6



Hirnaktivierung, sobald ein Proband sich für eine Portionsgröße entscheidet (Mittagessen) und dabei an die Gesundheitsaspekte denkt.  
© IDM

# NEUER ANSATZPUNKT, UM AUTOIMMUN-ERKRANKUNGEN HINAUSZUZÖGERN

**Regulatorische T-Zellen (Tregs)\* verhindern bei gesunden Menschen überschießende Immunreaktionen.** Bei der Entstehung der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes greift dieser Schutz nicht hinreichend. Forschende des DZD haben einen Mechanismus entschlüsselt, der die Bildung und die Stabilität von Tregs beeinträchtigt.



© iStock

Bei der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes zerstören Immunzellen allmählich die Insulin produzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse. Normalerweise verhindern regulatorische T-Zellen (Tregs) einen Angriff auf körpereigene Zellen. Doch bei der Entstehung von Typ-1-Diabetes greift dieser Schutz nicht hinreichend. Forschende konnten jetzt einen Mechanismus entschlüsseln, der in einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes dazu führt, dass weniger funktionsfähige Tregs gebildet werden.

Eine entscheidende Rolle spielt dabei die microRNA miRNA142-3p. MicroRNAs können das Ablesen einzelner Gene unterdrücken. Während der Entstehung der Autoimmunität bei Typ-1-Diabetes stellten die Forschenden ein erhöhtes Level von miRNA142-3p fest. Das hat eine verminderte Expression des Proteins Tet2 in T-Helferzellen zur Folge. Dies führt zu fehlerhaften epigenetischen Veränderungen im Foxp3-Gen der regulatorischen T-Zellen. Es werden weniger dieser wichtigen Immunzellen gebildet, und die Tregs sind nicht mehr so stabil.

## Neuer Ansatzpunkt für zukünftige Interventionsstrategien

Um zu untersuchen, ob die Erkenntnisse künftig auch neue Therapieansätze eröffnen können, haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gezielt das Molekül miRNA142-3p unterdrückt. Dadurch verbesserte sich die Bildung und Stabilität der regulatorischen T-Zellen. Im Tiermodell ging zudem die Autoimmunreaktion gegen die Insulin produzierenden Betazellen zurück. Die gezielte Hemmung von miRNA142-3p könnte neue Wege eröffnen, die Aktivität des Immunsystems gegen die eigenen Insulin produzierenden Zellen zu verringern.

\*Regulatorische T-Zellen (Tregs) sind eine spezialisierte Untergruppe der T-Zellen. Sie unterdrücken in bestimmten Situationen die Aktivierung des Immunsystems. So verhindern sie im gesunden Organismus Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Allergien.

**Original-Publikation:** Scherm, M. G., et al.: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13587-3.pdf?origin=ppub>; miRNA142-3p targets Tet2 and impairs Treg differentiation and stability in models of type 1 diabetes. Nature Communications (2019), DOI: 10.1038/s41467-019-13587-3

# INNOVATIVE TECHNIK FÜR DIE FORSCHUNG

*Der Zugang zu modernsten Forschungsinfrastrukturen ist für den Erfolg der translationalen Forschungsstrategie des DZD von zentraler Bedeutung. Von Anfang an zielte das DZD auf den Auf- und Ausbau einer nachhaltigen Infrastruktur ab, indem es in Plattformtechnologien investiert, die die Diabetesforschung und ihre Umsetzung in die klinische Praxis unterstützen. Die Infrastrukturen des DZD stehen allen Forschenden des DZD zur Verfügung.*

Das standortübergreifende vernetzte Konzept des DZD fördert den effizienten Einsatz und einen gezielten, aufeinander abgestimmten Ausbau etablierter Infrastrukturen in den DZD-Partnerinstituten. Dazu gehören präklinische Modelle, Geno- und Phänotypisierung, epidemiologische Kohorten, High-Throughput-Screening-Plattformen sowie ein GMP-Labor für Gewebe und Zellen zur Transplantation.

## Präklinische Modelle

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

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

## Infrastrukturen für die translationale Forschung

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

- Klinische Studienplattform: Zentrales Studien- und Datenmanagement der klinischen Studien des DZD.
- Kohorten: Große Bevölkerungsstudien (Kohortenstudien) liefern Erkenntnisse zum Einfluss von Genen, Umwelt und Lebensstil (KORA- und EPIC-Kohorten). Epidemiologische Kohortenstudien dienen als Basis für Daten und Proben zu Diabetes. Die DZD-Prädiabeteskohorte umfasst 8.106 Patientinnen und Patienten zur Entwicklung personalisierter Präventionsstrategien für Typ-2-Diabetes.
- DPV-Register: In dieser Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation befinden sich Daten von 640.000 Patientinnen und Patienten.



© Michael Haggemüller, DZD

- High-Throughput-Screening-Plattform.
- GMP-Facility: Labore entsprechend dem Standard nach GMP (Good Manufacturing Practice) ermöglichen die Vorbereitung von Zellen und Gewebe für die klinische Anwendung, wie z. B. Transplantation.

## Geno- und Phänotypisierung

Moderne Technologien ermöglichen eine detaillierte Erfassung des Genoms, des Proteoms, Proteomics und Metaboloms. Darüber lassen sich molekulare Signaturen des Diabetes und die damit assoziierten Veränderungen während der Krankheit feststellen.

Mithilfe leistungsfähiger bildgebender Verfahren werden physiologische Parameter (Phänotyp) erfasst. Hier verfügt das DZD über eine Plattform bildgebender Verfahren für den präklinischen und klinischen Bereich.

### Bioproben

Bioproben sind unverzichtbar in der biomedizinischen Diabetesforschung, um z. B. neue Biomarker für eine bessere Diagnostik zu finden. Das DZD sammelt in den klinischen Studien menschliche Biomaterialien für die DZD Biobank, die gemeinsam mit den erhobenen Daten von diesen ausgezeichnet charakterisierten Spendern einen außerordentlichen Mehrwert für zukünftige Forschungsprojekte darstellen.

### Zentrale Serviceeinrichtungen

Die zentralen Serviceeinrichtungen des DZD – wie zum Beispiel das klinische Studienmanagement, Bioproben- und Datenmanagement oder die Core Unit Computational Biology – bilden eine ideale Grundlage für die kostengünstige und qualitativ hochwertige Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen.

### DZD-Plattform für klinische Studien

Diese standardisierte Einheit zielt auf die Verbesserung der Compliance und Datenqualität in den klinischen Studien des DZD ab, indem sie die Studienleiter bei der Koordination und Verwaltung der Studien unterstützt. Im Jahr 2019 richtete das DZD eine AMG-zertifizierte zentrale SOP-Management-Software zur Verwaltung aller SOPs in einem System ein.

### Core Unit Computational Biology

Die Core Unit Computational Biology stärkt die Bioinformatik und Datenanalyse im DZD. Sie ist in die Helmholtz Computational Biomedicine Group integriert. Seit 2019 leitet Dr. Michael Menden die Core Unit. Er und sein Team entwickelten fortgeschrittene Methoden der Systembiologie und des maschinellen Lernens, um die T1D-Risiko-Scores zur Stratifizierung von Patienten in T1D-Präventionsstudien zu verbessern (Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Anette Ziegler und Prof. Dr. Ezio Bonifacio); sowie um differenzielle Genexpressionsanalysen von mINDY-Knockout-Mäusen und deren Einfluss auf die Metabolisierung zu untersuchen (Prof. Dr. Andreas Birkenfeld).

### DZDconnect – Ganzheitliche Datenintegration am DZD

Multicenterstudien, Kohorten, epidemiologische Langzeitstudien, präklinische Modelle, Geno- und Phänotypisierung liefern wertvolle gesundheitsrelevante Daten. Um diese Informationen standortübergreifend besser analysieren und die Daten den Forschenden zur Verfügung stellen zu

können, hat das DZD unter der Leitung von Dr. Alexander Jarasch ein Daten- und Wissensportal eingerichtet. DZDconnect basiert auf der innovativen Graphdatenbanktechnologie Neo4j. Für seine Neo4j-Implementierung wurde DZDconnect als Finalist in der Kategorie "Data Impact" für die Strata Data Awards 2019 geehrt. Die Daten werden nach den FAIR-Prinzipien (Findable, Accessable, Interoperable, Reuseable) verfügbar gemacht.

### Ziele 2019

- Einrichtung einer AMG-zertifizierten zentralen SOP-Management-Software zur Verwaltung aller SOPs in einem System.
- Ausbau des Biobanken-Teams: seit November 2019 verstärkt Frau Dr. Schellenbauer als Koordinatorin des Biobanken-Team.

### Ziele 2020

- Einreichung des Biobankkonzepts bei der Ethikkommission.
- Definition eines Basis-Datensatzes für klinische Studien.
- Start des Aufbaus von Brückenköpfen bei den DZD-Partnern (Datenmanagement).
- Nutzung von Natural Language Processing (NLP) zur Verknüpfung von Publikationen und Daten.

- Ziel erreicht
- Laufendes Projekt

# ERFOLGREICHE TRANSLATION DURCH VERNETZUNG UND KOMMUNIKATION

**Ein intensiver interdisziplinärer Austausch ist der Schlüssel zu einer erfolgreichen translationalen Diabetesforschung.** Der kontinuierliche, offene Austausch zwischen den verschiedenen Forschungsbereichen und Partnern im DZD ermöglicht nicht nur die Entwicklung innovativer Forschungsansätze, sondern auch eine effektive Umsetzung neuer Erkenntnisse vom Labor in die Praxis.



In Workshops und Meetings tauschen sich die DZD-Forschenden regelmäßig aus.  
© DZD (Jan Roeder)

## Interne Kommunikation

Die Basis der strategischen internen Kommunikation im DZD stellt der regelmäßige Informationsaustausch der verschiedenen Managementebenen dar. Die fünf Sprecher und die Geschäftsführerin des DZD stimmen sich in 14-tägigen Videokonferenzen zur grundlegenden wissenschaftlichen und organisatorischen Ausrichtung ab. Das Research Coordination Board (RCB) diskutiert zweimal jährlich die Integration neuer wissenschaftlicher Aspekte in das Forschungsprogramm des DZD. Die Ergebnisse werden von den DZD-Sprechern aufgegriffen und auf den DZD Workshops, die zweimal im Jahr stattfinden, mit den DZD-Forschenden auf der Projektebene diskutiert und umgesetzt. Einmal jährlich präsentiert das DZD seinen Fortschritt sowie konzeptionelle Entscheidungen dem wissenschaftlichen Beirat (SAB).

Zusätzlich zu den persönlichen Treffen kommunizieren die DZD-Mitglieder über GoToMeeting-Webkonferenzen. Darüber hinaus erhalten alle DZD-Mitglieder monatlich den internen Newsletter "DZD Info for Scientists".

Das DZD PartnerNet, eine Plattform zur Kooperation in der Administration, wurde 2019 komplett überarbeitet.

## Gut vernetzt

Das DZD trägt aktiv zur deutschlandweiten Vernetzung in der medizinischen Forschung bei. Es arbeitet eng mit den anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) zusammen (siehe Seite 44).

Forschende des DZD sind auch maßgeblich an dem diabetesrelevanten Bereich der NAKO-Gesundheitsstudie beteiligt, der größten deutschen Bevölkerungsstudie zur Erforschung von Volkskrankheiten. Zudem arbeiten DZD-Experten an der Nationalen Diabetes-Surveillance des Robert Koch-Instituts (RKI) mit. Weiterhin hält das DZD engen Kontakt mit der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und ist dort in zahlreichen Arbeitsgruppen vertreten.

Das DZD ist in der nationalen Aufklärungskampagne der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aktiv. Im Rahmen der Aufklärungskampagne der BZgA haben das Helmholtz Zentrum München, das Deutsche Diabetes-Zentrum (DDZ) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) das neue nationale Diabetesinformationsportal [www.diabinform.de](http://www.diabinform.de) aufgebaut. 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.

### **Internationaler Austausch**

Kooperationen auf internationaler Ebene untermauern die Stellung des DZD als einzigartige Institution im Bereich der translationalen Diabetesforschung. Das DZD ist Mitglied bei EURADIA, der Allianz für europäische Diabetesforschung, sowie assoziierter Partner im europäischen Netzwerk EIT Health. Im Jahr 2019 war das DZD an dem vom EIT Health finanzierten Projekt "Integrated Personalized Diabetes Management Goes Europ" (iPDM-GO) beteiligt, das von Roche geleitet wird. Darüber hinaus kooperiert das DZD 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 Academie und dem schwedischen Diabetes Center der Lund University. Zudem sind das DZD und die DZD-Partner an zahlreichen internationalen Netzwerken und Kooperationen beteiligt.

### **Kooperationen mit der Industrie**

Die Industrie im Gesundheitsbereich ist ein wichtiger Kooperationspartner des DZD. Zur Weiterentwicklung von Wirkstoffen arbeitet das DZD mit verschiedenen Pharmaunternehmen zusammen. In der translationalen Stammzellforschung zu Typ-1-Diabetes gibt es eine strategische Allianz zwischen dem Helmholtz Zentrum München und der Novo Nordisk Foundation Center for Stem Cell Biology (DanStem) an der Universität Kopenhagen. Zudem ist das DZD über die TU Dresden auch Teil des IMIDIA-Konsortiums, in dem sich europäische akademische Institutionen, große Pharma- und Biotech-Unternehmen zusammengeschlossen haben, um neue Wege zur Regeneration, Erhaltung und zum Schutz von Insulin produzierenden Betazellen zu identifizieren.

### **Sanofi iAward**

Im Jahr 2017 wurde das DZD Partner im Sanofi iAward-Programm. Damit unterstützt das Pharmaunternehmen frühe Forschungsansätze, die das Potenzial haben, signifikante Verbesserungen für Patienten zu bieten. 2019 konnte Prof. Dr. Christian Herder einen Sanofi iAward gewinnen.

# JUNGE TALENTE FÖRDERN

*Mit seinem Programm DZD NEXT trägt das DZD zur Ausbildung von innovativen und international konkurrenzfähigen jungen Forschenden bei und macht den Wissenschaftsstandort Deutschland für talentierte Nachwuchskräfte attraktiv. Das DZD bietet spezielle Programme und Kurse an, die wichtige Aspekte der translationalen Diabetesforschung vermitteln.*



Erfolgreich etablierte Aktivitäten und Programme von DZD NEXT, wie die DZD Diabetes Research School, DZD Awards und DZD-Stipendien, wurden 2019 fortgesetzt. Um an den verschiedenen DZD-NEXT-Programmen teilzunehmen und von den Finanzierungsmöglichkeiten zu profitieren, ist es im Allgemeinen erforderlich, Mitglied von DZD NEXT zu werden. Seit 2019 informiert ein regelmäßiger eigener Newsletter die Mitglieder über das Angebot von DZD NEXT und relevante Themen für eine Forscherkarriere. Das Programm ist gut vernetzt mit der übergreifenden DZG-Arbeitsgruppe „Nachwuchsförderung und Karrierewege“, der DDG-Arbeitsgruppe „Nachwuchs in Klinik und Forschung“ und internationalen T&E-Programmen, wie denen der Dänischen Diabetes-Akademie (DDA).

## **DZD NEXT Board**

Wissenschaftlich begleitet wurde das Nachwuchsförderprogramm in 2019 von Gruppenleitern der fünf Partnerinstitute: Christian Herder (Düsseldorf), Anja Zeigerer (München), Wenke Jonas (Potsdam), Ünal Coskun (Dresden), Cora Weigert (Tübingen).

## **DZD Diabetes Research School**

An der 7. DZD Diabetes Research School (DRS) in Barcelona (14. bis 16. September) nahmen 95 internationale und nationale an Diabetes- und Metabolismusforschung interessierte Doktoranden, Postdocs und forschende junge Ärzte und Ärztinnen teil. Die DRS fand im Vorfeld der EASD-Jahrestagung statt. Auf der Referentenliste des Kongresses standen international namhafte Diabetes-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler, die Einblicke in ihre aktuelle translationale Forschung gaben: Kenneth Cusi, Universität von Florida (USA); Maria F. Gomez, Universität Lund (Schweden); Marc Huisling, Universität von Kalifornien (USA); Eddy Karnieli, Is-

raelisches Institut für Technologie (Israel); Matthias Tschöp, Helmholtz Zentrum München (Deutschland); Tina Vilsbøll, Steno Diabeteszentrum Kopenhagen (Dänemark) und Giles Yeo, Universität Cambridge (UK), der über die Kommunikation von Wissenschaft in der „Post-truth“-Welt informierte.

**Eine Besonderheit der DRS ist, dass die jungen Talente in Poster-Sessions** ihre Forschungsergebnisse direkt mit den Fachleuten, aber auch mit den anderen Teilnehmern diskutieren. Es ist für den wissenschaftlichen Nachwuchs eine ausgezeichnete Möglichkeit, sich interdisziplinär mit Kollegen auszutauschen und ein internationales Netzwerk aufzubauen. Die Organisation der DRS erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Fatima Bosch (SAB-Mitglied) und der spanischen Diabetes-Wissenschaftsorganisation CIBERDEM. Aufgrund der aktuellen Situation wird die DZD Diabetes Research School im September und Oktober 2020 in eine interaktive Online-Vorlesungsreihe umgewandelt.

## **Förderungen und Auszeichnungen**

**DZD-Stipendien:** Eine enge nationale und internationale Zusammenarbeit ist eine Voraussetzung für erfolgreiche Forschung. Das DZD will neue Forschungsk Kooperationen mit Schlüsselakteuren der Diabetesforschung etablieren und bestehende enger gestalten. Deshalb unterstützt das DZD Konferenzbesuche oder Kurse: Im Jahr 2019 finanzierte das DZD 23 DZD-Stipendien.

**Auszeichnungen:** Im April 2019 wurden zehn DZD Awards an junge DZD-Forschende für wissenschaftlich herausragende Vorträge oder Poster im Jahr 2018 vergeben.

## **Zusammenarbeit bei Ausbildungsaktivitäten**

Bei der Förderung junger Talente kooperierte das DZD mit nationalen und internationalen Forschungsorganisationen.

**Deutsche Zentren für Gesundheitsforschung (DZG):** Die vom DZD initiierte Zusammenarbeit zwischen den DZGs im Bereich der Nachwuchsförderung wurde auch 2019 fortgesetzt. Die Arbeitsgruppe „Nachwuchsförderung und Karrierewege“ organisiert und entwickelt DZG-übergreifende Aktivitäten zur Ausbildung von medizinischen und klinischen Wissenschaftlern.

**DZG Nature Masterclass** (Berlin, 4. bis 5. November): Dieser Workshop beschäftigte sich mit dem Thema des Publizierens in hochrangigen Fachzeitschriften. Zwei Herausgeber des renommierten Nature Verlages besprachen mit den Teilnehmern deren Abstracts, Zusammenfassungen wissenschaftlicher Ergebnisse. Die Teilnehmenden erhielten einen Einblick in den Publikationsprozess sowie praktische Tipps, wie der Schreibprozess einer wissenschaftlichen Publikation verbessert werden kann.

**GAIN-Konferenz** (German Academic International Network): DZG-Stand und Präsentation der DZG auf dem Symposium für Möglichkeiten in der klinischen Forschung in Deutschland (San Francisco, August 2019). Die GAIN-Konferenz bietet den mehr als 500 Teilnehmern die Möglichkeit, mit deutschen Forschenden und wichtigen Persönlichkeiten der deutschen Forschungs-, Politik- und Industrielandschaft zusammenzutreffen.

**Dänische Diabetes-Akademie (DDA):** DZD und DDA haben nicht nur ihre Kurse für Mitglieder der jeweils anderen Organisation geöffnet, sondern bieten auch gemeinsame

technische Trainingskurse. Zudem gestalteten das DZD und die DDA einen gemeinsamen Stand und eine Abendveranstaltung auf der EASD-Konferenz 2019 für deutsche und dänische Forschende.

**Diabetes-Zentrum der Universität Lund:** Sechs junge DZD-Wissenschaftler nahmen an einem 7-tägigen Kurs des LUDC (Lund University Diabetes Center) teil, der Neuankömmlingen auf diesem Gebiet die Diabetes- und Stoffwechselforschung vorstellte (April 2019, Lund in Schweden).

### Vernetzung und Informationsfluss

Ein Netzwerk mit anderen Forschern ist einer der Eckpfeiler erfolgreicher Forschung und Karriereentwicklung für junge Forschende. Im Jahr 2019 intensivierte DZD NEXT die Kommunikation mit und zwischen seinen Mitgliedern.

**DZD NEXT News:** Ein Newsletter informiert die Mitglieder über aktuelle Aktivitäten und relevante Themen für eine Forscherkarriere. 2019 wurden 3 Ausgaben veröffentlicht. Für 2020 sind 8-10 Ausgaben geplant.

**LinkedIn-Gruppe „DZD NEXT Network“:** Der Social-Media-Kanal ist eine wichtige Bühne, DZD NEXT und seine Mitglieder der Fachwelt zu präsentieren. Zudem ist es eine wichtige Plattform mit ehemaligen DZD-NEXT-Mitgliedern in Kontakt zu bleiben.



# DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

**Volkskrankheiten wirksamer bekämpfen zu können**, ist ein wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung. Mit dem Aufbau der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) als langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen haben Bund und Länder dafür die Voraussetzungen geschaffen.



Das DZD ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), die in den Jahren 2009 bis 2012 auf Initiative des Bundesforschungsministeriums ins Leben gerufen wurden. Die DZG wurden gegründet, um die Ursachen von Volkskrankheiten besser zu erforschen und zu verstehen sowie Forschungsergebnisse schneller aus dem Labor in die Praxis zu überführen (Translation). Die Zentren widmen sich folgenden Krankheiten: Krebs (DKTK), neurodegenerativen Erkrankungen (DZNE), Infektionskrankheiten (DZIF), Diabetes (DZD), Lungenerkrankungen (DZL) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DZHK).

**In den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung haben sich Tausende Forschende, Ärztinnen und Ärzte zusammengeschlossen**, um neue Wege der Vorsorge, der Behandlung und der Heilung zu beschreiten. Im Mittelpunkt steht der Mensch – er soll von den Forschungsergebnissen so schnell wie möglich profitieren. Um eine beschleunigte Entwicklung von medizinischen Innovationen zu erreichen, arbeiten Experten unterschiedlicher Disziplinen, wie Grundlagenforschung, Epidemiologie, Versorgungsforschung und Klinik, gemeinsam an neuen personalisierten Präventions- und Therapiekonzepten. Die strategische Zusammenarbeit der führenden



Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in den DZG stärkt den Standort Deutschland im internationalen Wettbewerb nachhaltig und erhöht dessen Attraktivität für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland deutlich.

### Gemeinsame Aktivitäten

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung arbeiten von Beginn an zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen. In den viermal jährlich stattfindenden DZG-Diskussionsforen, die in 2019 von Prof. Hrabě de Angelis (DZD) geleitet wurden, steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit der DZG im Fokus.

In den vergangenen zwei Jahren wurden die DZG-übergreifenden Arbeitsgruppen für Biobanking, IT & Künstliche Intelligenz, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit, Prävention, Globale Gesundheit, Akteursfähigkeit und Kommunikation aufgebaut, um die Gesundheitsforschung in Deutschland weiter zu vernetzen und eine höhere Aufmerksamkeit zu erzielen. Im Bereich Biobanking stehen die Harmonisierung und Standardisierung der verschiedenen Datensätze im Fokus. Gemeinsam mit den Datenmanagern der Medizininformatik-Initiative (MII) wurden in der DZG-übergreifenden IT-Arbeitsgruppe die Voraussetzungen definiert, um einen nachhaltigen und niederschweligen Zugang zu medizinischen Forschungsdaten im Einklang mit den internationalen FAIR-Prinzipien zu ermöglichen.

Im Rahmen der Nachwuchsförderung organisierte das DZD eine Nature Master Class als übergeordneten DZG-Kurs, an dem Nachwuchswissenschaftler aller DZG teilnehmen konnten.

Mit gemeinsamen Auftritten präsentieren die DZG zudem ihre Forschungsaktivitäten. Auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) stellten sich die DZG mit einem gemeinsamen Stand vor. Auf der größten deutschen Wissenschafts- und Forschungskonferenz in den USA, der GAIN in San Francisco, informierten die DZG über Karrierewege in Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Anfang 2019 veranstalteten die in Dresden angesiedelten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DKTK, DZNE und DZD) ein gemeinsames Symposium, um die Vernetzung zu intensivieren.

### DZG-Forschungsmagazin „SYNERGIE“

Im Jahr 2019 sind die ersten beiden Ausgaben des gemeinsam konzipierten Magazins „SYNERGIE“ erschienen – sowohl als hochwertige Printprodukte sowie auch als Online-Ausgabe. Ziel des Gesundheitsforschungsmagazins ist es, die moderne translationale, medizinische Forschung anschaulich zu vermitteln und aktuelle Ergebnisse vorzustellen. In „SYNERGIE“ zeigen die DZG, wie fächerübergreifende und vernetzte Forschung den Menschen zu mehr Gesundheit verhelfen kann.

# HERAUSRAGENDE FORSCHUNGSIDEEN ALS KOOPERATIONSPROJEKTE

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

## DZD Grants für die Jahre 2019 und 2020

Titel	PI	Jahre
Identification of the molecular role of omentin in cellular, inflammatory and metabolic processes in human hepatocytes and endothelial cells	Maren Carstensen-Kirberg, DDZ Stefanie Hauck, Helmholtz Zentrum München (HMGU)	2019
Innovative targeting of ROR $\gamma$ t signaling by inverse agonists to interfere with islet autoimmunity	Carolin Daniel, HMGU Ezio Bonifacio, PLID	2019/2020
Beta-Cell Heterogeneity – Ciliated versus non-ciliated cells	Jantje Gerdes, HMGU Elisabeth Kemter, LMU Fabian Theis, HMGU	2019/2020
Role of Wnt-inducible signaling pathway protein-1 (WISP-1) in adipose tissue and liver fibrosis in mice and men	Olga Pivovarova, DIFe Margriet Ouwens, DDZ	2019/2020
Role of immune-related GTPases for hepatocellular lipophagy	Annette Schürmann, DIFe Sabine Kahl, DDZ Jan Rozman, HMGU	2019/2020
Crosstalk between central insulin and NMDA receptor action in the regulation of insulin secretion	Siegfried Ussar, HMGU Andre Kleinridders, DIFe	2019/2020

## Mit den DZD NEXT Grants werden herausragende Projekte von jungen Talenten gefördert

Titel	PI	Jahre
Boosting the hypothalamic cognitive network using non-invasive brain stimulation to improve insulin sensitivity	Stefanie Kullmann, IDM	2019/2020
Macrophage Diversity and Plasticity in Diabetes and Diabetic Complications	Anne Loft, Helmholtz Zentrum München	2019/2020
Liver fat, Subclinical Disease Burden and Glucose Metabolism: Disentangling the Gordian Knot	Jana Nano, Helmholtz Zentrum München	2019/2020
Metabolic effects of a novel resistance training method with blood flow restriction in patients with type 2 diabetes	Dominik Pesta, DDZ	2019/2020
Epigenetic control of diabetes inheritance and phenotypic variation in mammals	Raffaele Teperino, Helmholtz Zentrum München	2019/2020

# AKTIV KOMMUNIZIEREN UND INFORMIEREN

*Das DZD legt einen starken Schwerpunkt auf die Pressearbeit und die externe Kommunikation, um die Öffentlichkeit, Patienten, Experten und Politiker über seine wissenschaftlichen Leistungen, Forschungsaktivitäten und seine translationale Arbeit zu informieren.*



Im ersten Halbjahr war das DZD-Jubiläum ein besonderer Schwerpunkt der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit. Dazu wurden neue Materialien erstellt – u. a. Broschüren, Imagetrailer, Lightboxen, Pressematerialien, Factsheets und spezielle Internetseiten zu 10 Jahre DZD.

Darüber hinaus wurden Sonderpublikationen (ein 28-seitiger Sonderdruck in „Diabetes aktuell“, acht Sonderseiten in der Zeitschrift „Diabetes und Stoffwechsel“) sowie Artikelreihen, Berichte und Interviews zum 10-jährigen Jubiläum veröffentlicht.

Besondere Höhepunkte waren der Festakt und das wissenschaftliche Symposium am 24. Juni 2019 in Berlin mit mehr als 200 Gästen aus Politik, Wissenschaft und Verbänden, darunter u. a. Staatssekretär Dr. Georg Schütte vom BMBF, der Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft Prof. Dr.

Otmar Wiestler, der Präsident der Leibniz-Gemeinschaft Prof. Dr. Matthias Kleiner sowie hochrangige Vertreter der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Mitglieder des internationalen wissenschaftlichen Beirats des DZD (SAB) und Medienvertreter.

## **Medien und Presse**

In Pressemitteilungen sowie einem Newsletter für die Presse (55 Presseinformationen und Meldungen sowie 8 Newsletter) informiert das DZD regelmäßig über seine Arbeit. Das DZD arbeitet inzwischen mit fast allen deutschen medizinischen Fachzeitschriften für Diabetologie, Endokrinologie und Adipositas zusammen und ist wichtiger Ansprechpartner für Medien, die über die Diabetesforschung publizieren. Forschende unterstützen die Kommunikation des DZD und stehen für Interviews und Fragen der Medien zur Verfügung.



Die gezielte Öffentlichkeitsarbeit führte zu vielen Print- und Online-Artikeln in Diabetes- und Gesundheits-Zeitschriften (479 Printartikel, 1.664 Online-Artikel). Das DZD war in Artikeln in der führenden deutschen Publikumspresse wie Welt, FAZ, Focus, Diabetes Ratgeber und bei den wichtigsten öffentlich-rechtlichen Sendern wie ARD, ZDF, WDR, NDR, HR, BR, RBB oder SAT1 gut vertreten.

#### **Internet, LinkedIn und Twitter**

Alle Informationen und Neuigkeiten des DZD sind auf der DZD-Webseite [www.dzd-ev.de](http://www.dzd-ev.de) zu finden. Sie sind in deutscher und englischer Sprache verfügbar.

Wichtig ist uns auch die direkte Kommunikation u. a. über verschiedene Social Media Kanäle. Das DZD verfügt über einen eigenen Twitter-Account (@DiabResearch). Der Account wird hauptsächlich von Journalisten, Forschungsverbänden, Multiplikatoren und Wissenschaftlern genutzt. Die Tweets sind in deutscher und englischer Sprache verfügbar. Wissenschaftliche Nachrichten und Pressemitteilungen werden ebenfalls im DZD LinkedIn-Account veröffentlicht.

#### **Fachpublikum – national und international**

Durch zahlreiche wissenschaftliche Beiträge in internationalen Fachzeitschriften sowie Vorträge und Posterpräsentationen bei Fachkongressen baute das DZD seinen Bekanntheitsgrad beim Fachpublikum aus. So organisierte das DZD auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin das Symposium „Personalisierte Diabetesprävention – Relevanz von Diabetes-Untergruppen“. DZD-Vorstand Martin Hrabě de Angelis war darüber hinaus Sprecher auf der Pressekonferenz der DGIM.

Die Sprecher des DZD stellten bei der Festveranstaltung besondere Highlights aus der DZD-Forschung vor. © alle Fotos: DZD, Till Budde



Auf dem Diabetes-Kongress 2019 veranstaltete das DZD gleich mehrere Fach-Symposien. Forschende des DZD (Michael Roden, Andreas Fritsche und Annette Schürmann) nahmen als Referenten an den Pressekonferenzen des Diabetes-Kongresses teil. Darüber hinaus war das DZD auf dem Kongress mit einem großen Stand vertreten.

Auch auf internationalen Kongressen wie dem Kongress der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA), der Helmholtz-Diabetes-Konferenz oder dem Kongress der Europäischen Gesellschaft zum Studium von Diabetes e. V. (EASD) war das DZD aktiv dabei. Hervorzuheben ist die Veranstaltung „DZD meets #Dedoc – A dialogue between young DZD researchers and patient voice“, die im EASD Association Village in Barcelona 2019 zum zweiten Mal stattfand.

### Öffentlichkeit und Patienten

Bei verschiedenen Veranstaltungen informieren die Mitarbeitenden der DZD-Zentrale und die Forschenden des DZD die Öffentlichkeit und die Betroffenen über Diabetes, Forschungsergebnisse, Prävention und Therapie. Bei diesen Veranstaltungen ist das DZD mit einem Stand vertreten, der mit Videos, interaktiven Lernspielen und Materialien wie Broschüren, Risikobewertung, Flyern und mehr ausgestattet ist. DZD-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler halten Vorträge und stehen für Fragen am Stand zur Verfügung.

**Weltdiabetestag:** Auf dem Weltdiabetestag in Berlin mit mehr als 7.000 Besuchern war das DZD nicht nur mit einem Stand vertreten. Es traten auch vier Experten auf der zent-

ralen Veranstaltungsbühne auf. Diese Experten stellen sich am Stand des DZD auch direkt den Fragen der Besucher. Darüber hinaus gab es eine Informationsveranstaltung zum Weltdiabetestag im DDZ in Düsseldorf.

**Diabetes-Patiententag:** Hochkarätige Referenten boten auf dem Diabetes-Patiententag in München etwa 120 Besuchern Ratschläge und Hilfen für den Alltag mit Diabetes.

Am **Gesundheitstag des BMBF** in Berlin zum Thema „Hand aufs Herz“ beteiligte sich das DZD mit einem interaktiven Stand.

### Nationales Diabetesinformationsportal

Unter der Leitung von Frau Dr. Glaser (DZD), Frau Koller (HMGU) und Herrn Dr. Spörkel (DDZ) wurde ein gemeinsames Nationales Diabetesinformationsportal mit Förderung durch die BZgA aufgebaut. Erste Seiten des Portals konnten schon zum Weltdiabetestag präsentiert werden. Anfang des Jahres 2020 ist die komplette Webseite [diabinfo.de](http://diabinfo.de) online gegangen. Neben Basiswissen, aktuellen Meldungen, Hintergrundartikeln und häufig gestellten Fragen (FAQs) bietet das Portal auch Erklärfilme, Podcasts, Infografiken, ein interaktives Quiz und vieles mehr rund um die Themen „Leben mit der Stoffwechselerkrankung“ und „Diabetes vorbeugen“.

BMBF-Staatssekretär Georg Schütte gratulierte zu 10 Jahren erfolgreicher translationaler Diabetesforschung.



# HIGHLIGHTS 2019

JANUAR  
–  
JUNI

JANUAR

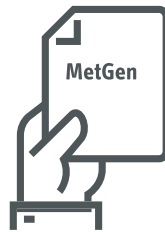
## DZD übernimmt das Lead der DZG



Im Jahr 2019 übernimmt das DZD das Lead der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. DZD-Vorstand Prof. Dr. Hrabě de Angelis leitet das Steering Committee und das DZG Discussion Forum, in dem die Weiterentwicklung der DZG und die strategischen Rahmenbedingungen diskutiert werden.

FEBRUAR

## Erbgut beeinflusst Wirkung von Medikament



In einer Studie des Metformin Genetics (MetGen) Konsortiums mit mehr als 13.000 Diabetespatienten zeigt sich, dass eine bestimmte Variation im Glukosetransporter-Gen GLUT-2 bei einer Behandlung mit dem Diabetes-Medikament Metformin Auswirkungen auf den Langzeit-Blutglukosewert (HbA1c-Wert) hat.



## DZG-Symposium in Dresden

Der Austausch über klinisch-orientierte Forschung zu Krebs, Diabetes und neurodegenerativen Erkrankungen steht beim ersten gemeinsamen Symposium der in Dresden angesiedelten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZD, DZNE und DKTK) im Mittelpunkt.



MÄRZ

## Erste Ausgabe des DZG- Magazins „SYNERGIE“

Die moderne medizinische Forschung anschaulich zu vermitteln und neue Ergebnisse einzuordnen – mit diesem Ziel bringen die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) ihr erstes gemeinsames Magazin heraus. In „SYNERGIE“ zeigen sie, wie interdisziplinäre und vernetzte Forschung den Menschen zu mehr Gesundheit verhelfen kann.

APRIL

## Diabetesexperten von morgen

Die AG Nachwuchs der DDG und das DZD veranstalten den ersten Aachener Diabetestag für Nachwuchs-Wissenschaftler und -Ärzte. Etwa 70 Studierende der Humanmedizin, Biologie und Biotechnologie erhalten u. a. von DZD-Forschenden wissenschaftliche Einführungen zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes sowie Folgeerkrankungen des Diabetes.



MAI

## DZD auf dem Diabeteskongress

Mit mehreren Symposien, Vorträgen, Postern und einem großen Stand stellt das DZD seine erfolgreiche translationale Forschung auf dem Diabeteskongress vor. Dort zeichnet die DDG gleich mehrere Forschende des DZD aus. Die höchste Auszeichnung der DDG, die Paul-Langerhans-Medaille, geht an Prof. Dr. Matthias Tschöp. DZD-Vorstand Prof. Dr. Michael Roden ist Kongresspräsident.



JUNI

## DZD-Jubiläum

Mit einem Festakt und einem wissenschaftlichen Symposium feiert das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) am 24. Juni 2019 sein zehnjähriges Bestehen in Berlin. Zu den mehr als 200 Gästen aus Politik, Wissenschaft und Verbänden gehören u. a. Staatssekretär Dr. Georg Schütte vom BMBF, der Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft Prof. Dr. Otmar Wiestler, der Präsident der Leibniz-Gemeinschaft Prof. Dr.

Matthias Kleiner sowie hochrangige Vertreter der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.

Im Jubiläums-Symposium stellt das DZD seine neue Forschungsstruktur und aktuelle Ergebnisse der sieben Forschungsschwerpunkte (DZD Academies) vor. Zudem geben Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats des DZD einen Ausblick auf die Herausforderungen der Zukunft.

# HIGHLIGHTS 2019

JULI  
–  
DEZEMBER

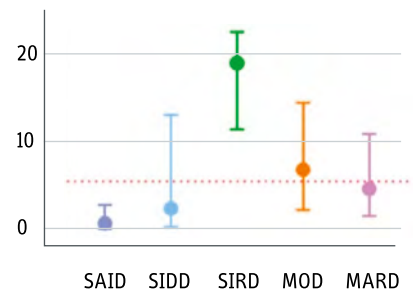


JULI

## DZD-Vorstand in Leopoldina aufgenommen

DZD-Vorstand Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis ist für seine Verdienste um die Stoffwechselgenetik in die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina aufgenommen worden.

Leberfettgehalt (%)

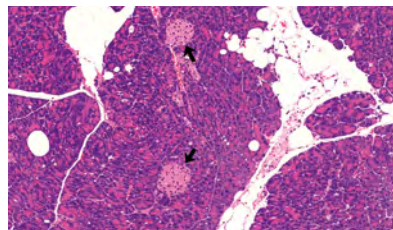


AUGUST

## Diabetes-Subtypen

Forschende des DZD und der Universität Lund in Schweden haben in der Deutschen Diabetes-Studie verschiedene Cluster identifiziert, die die Aufteilung des Diabetes in Sub-Typen ermöglichen. Zwei dieser Untergruppen weisen bereits nach der Diabetes-Diagnose ein höheres Risiko für Fettlebererkrankungen und diabetische Neuropathie auf.

## Intervallfasten



Es ist bekannt, dass Intervallfasten die Empfindlichkeit für das blutzuckersenkende Hormon Insulin verbessert und vor einer Fettleber schützt. DZD-Forschende fanden nun heraus, dass bei Mäusen, die eine Intervallfasten-Kur bekamen, auch das Fett der Bauchspeicheldrüse schrumpfte.

SEPTEMBER

## Neue potenziell therapeutische Targets entdeckt

Eine der wichtigsten Begleiterkrankungen bei Typ-2-Diabetes ist die nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD). Eine Forschergruppe hat ein neues potenziell therapeutisches Target für die Behandlung von NAFLD entdeckt: Rab24.

Rab24



## Erfolgreiche Diabetes Research School

95 junge Talente aus aller Welt nehmen an der DZD Diabetes Research School (DRS) in Barcelona teil. Acht international renommierte Diabetes-Experten geben einen Einblick in die Diabetesforschung. Die DZD Diabetes Research School ist Teil der Nachwuchsförderung DZD NEXT.

OKTOBER

## Studie erreicht Meilenstein

Die weltweit erste bevölkerungsweite Früherkennungsuntersuchung für Typ-1-Diabetes bei Kindern wird seit 2015 in Bayern durchgeführt. Im Oktober 2019 nimmt das 100.000ste Kind an der Fr1da-Studie teil.

Fr1da 

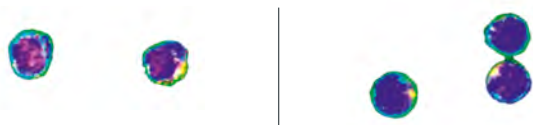
## Neuer Leiter und Sprecher des DZD-Partners in Tübingen

Prof. Dr. Andreas Birkenfeld übernimmt die Leitung des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrum München. Damit verbunden ist die Leitung als Ärztlicher Direktor der Abteilung Innere Medizin IV – Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie am Universitätsklinikum Tübingen. Er folgt in beiden Funktionen auf Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hans-Ulrich Häring, der in den Ruhestand geht.

DEZEMBER

## Typ-1-Diabetes: Neuer Ansatzpunkt, um Autoimmunreaktion hinauszuzögern

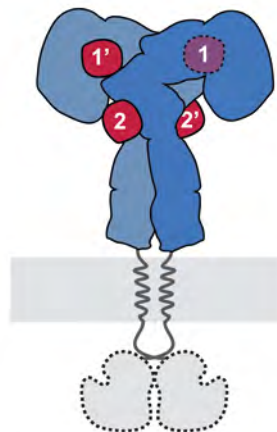
Regulatorische T-Zellen (Tregs) verhindern bei gesunden Menschen überschießende Immunreaktionen. Forschende haben einen Mechanismus entschlüsselt, der die Bildung und die Stabilität von Tregs beeinträchtigt.



NOVEMBER

## Heinrich-Wieland-Preis für Jens Brüning

Für seine bahnbrechenden Forschungen darüber, wie das Gehirn den Energiestoffwechsel des Körpers steuert, wird DZD-Professor Jens Brüning mit dem Heinrich-Wieland-Preis geehrt. Der Preis der Boehringer Ingelheim Stiftung ist mit 100.000 Euro dotiert.



## Insulinrezeptor

DZD-Forschende entdecken eine neue Weise, wie Insulin mit seinem Rezeptor interagiert. Sie machen sichtbar, dass der Insulinrezeptor aus zwei identischen Teilen besteht, die jeweils zwei Insulinbindungsstellen enthalten.

## Weltdiabetestag: Großer Besucherandrang am DZD-Stand

Mit Diabetes-Risikotests, interaktivem Quiz, aktuellen Informationen von Diabetes-Experten und vielem mehr beteiligt sich das DZD mit einem großen Stand am Weltdiabetes-Erlebnistag am Potsdamer Platz in Berlin. Zudem stellen DZD-Experten unter dem Motto „Neues aus der Forschung: Lässt sich Diabetes vermeiden?“ aktuelle Forschungsergebnisse auf der großen Eventbühne vor.



# Forschen für eine Zukunft ohne Diabetes

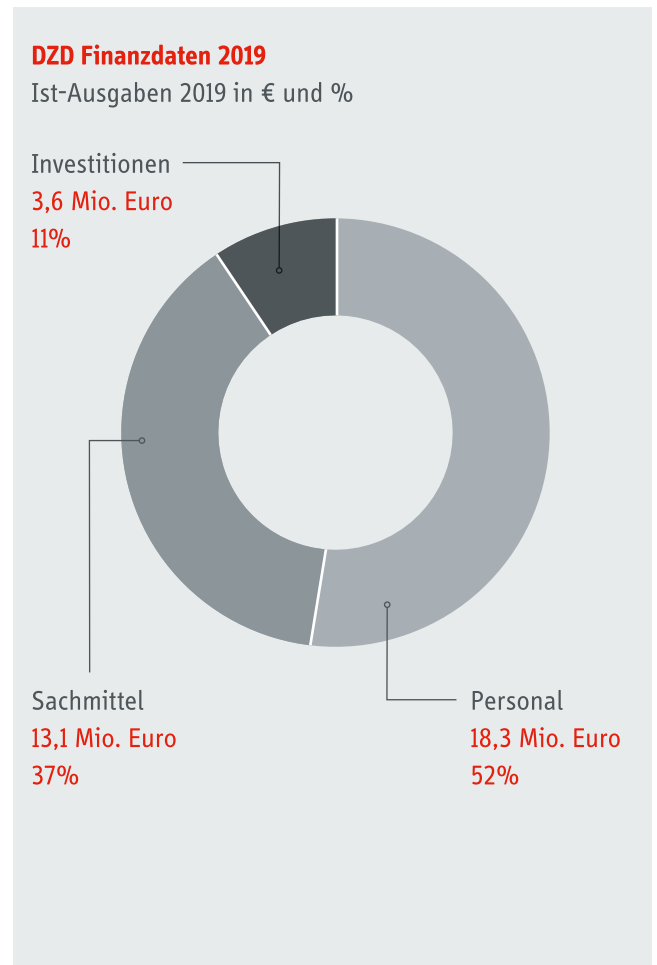
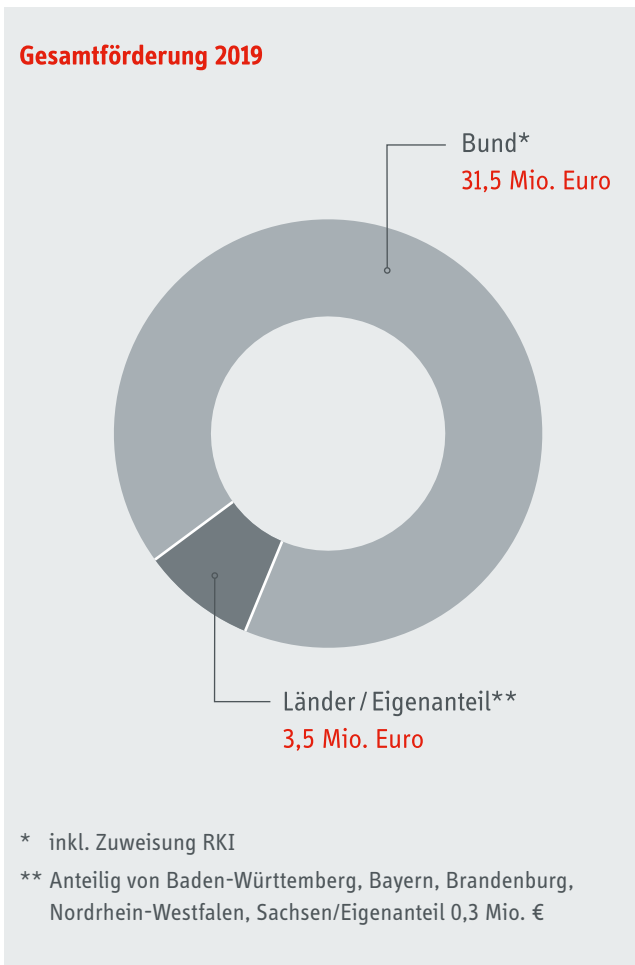


# DZD 10 JAHRE

## # DIABETES FORSCHUNG



# FINANZEN UND PERSONAL



## Finanzen

Die Ausgaben des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) betragen 2019 insgesamt 35 Mio. Euro. Davon stammen 90% aus Bundesmitteln und 10% aus Landesmitteln bzw. Eigenanteilen der Partner. Das Fördermittelmanagement am Helmholtz Zentrum München leitete die Mittel im Rahmen der Projektförderung an die Partner weiter. Die von den Partnern erstellten Zwischennachweise für 2019 wurden geprüft.

## DZD-Verein

Die Geschäftsstelle des DZD wird durch Mitgliedsbeiträge finanziert. Durch zusätzliche Spendeneinnahmen und Mitteleinnahmen beliefen sich die Einnahmen auf 1,29 Mio. Euro. Es wurden 982.000 € ausgegeben. Die Ausgaben verteilen sich zu 72% auf Personal, 27% Sachmittel und 1% Investitionen. Der Jahresabschluss wurde durch die Wirtschaftsprüfungsgesellschaft Deloitte geprüft.

## Personal

2019 wurden mit DZD-Geldern insgesamt 436 Mitarbeitende finanziert, davon 282 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und 154 wissenschaftsunterstützende Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Der Beitrag von weiteren Mitarbeitern zu den DZD-Projekten wurde aus Eigenmitteln der DZD-Partner finanziert.

## Neue Professuren

Prof. Dr. Andreas Birkenfeld ist seit dem 1. Oktober 2019 neuer ärztlicher Direktor der Abteilung für Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie am Universitätsklinikum Tübingen und Direktor des DZD-Partners Institut für Diabetesforschung und Stoffwechselerkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM). Außerdem hat er als Nachfolger von Prof. Dr. Hans Häring die ordentliche Professur (W3) für Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie übernommen.



Prof. Dr. Andreas Peter (IDM) hat in Tübingen eine W3-Professur für Klinische Chemie erhalten.

Prof. Dr. Soyoung Q Park hat den gemeinsamen Ruf auf eine W3-Professur des DIfE und der Charité-Universitätsmedizin Berlin angenommen. Sie leitet am DIfE die neu geschaffene Abteilung „Neurowissenschaft der Entscheidung und Ernährung“.

Prof. Dr. Carolin Daniel und Dr. Cristina García Cáceres haben eine W2-Professur an der LMU erhalten und Prof. Dr. Henriette Uhlenhaut eine W3-Professur an der TUM, alle drei sind weiterhin über das Helmholtz Zentrum München im DZD aktiv.

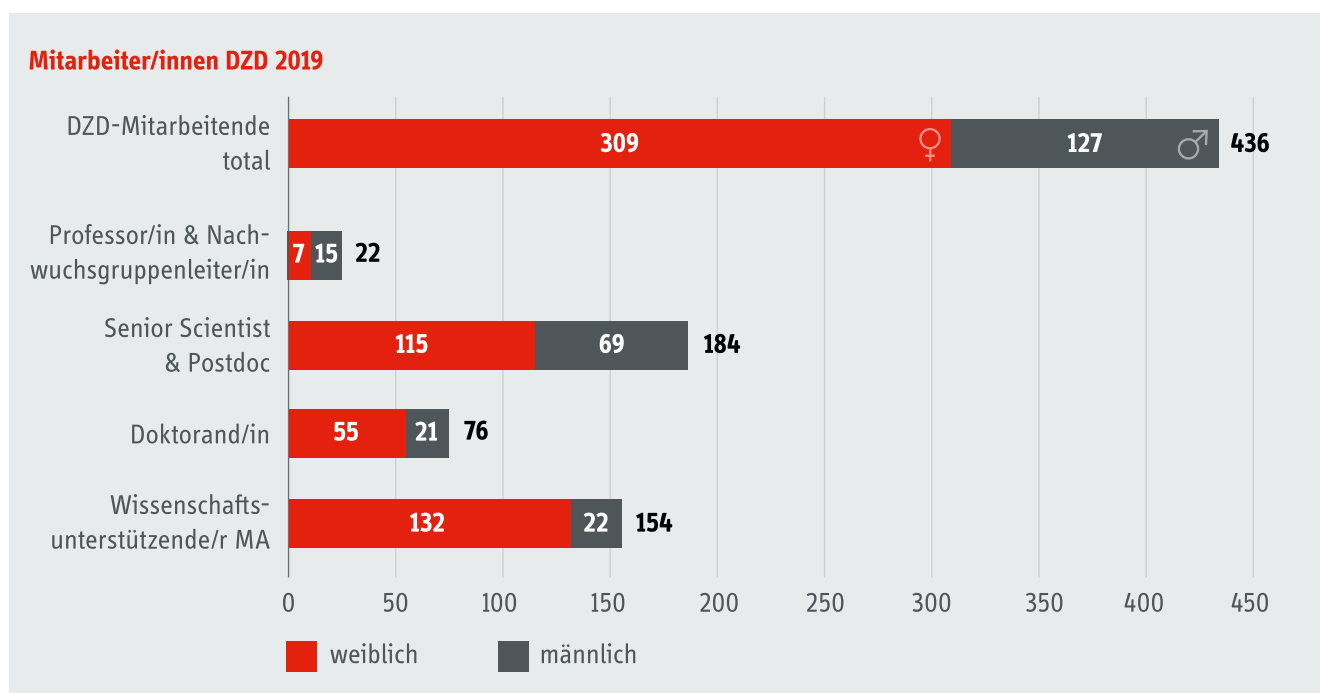
Prof. Dr. Barbara Ludwig wurde auf die W2-Professur „Inseltransplantation“ am PLID berufen.

Der DZD-Wissenschaftler Prof. Dr. Matthias Blüher wurde zum neuen Direktor des Helmholtz-Instituts für Stoffwechsel-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG) ernannt, eines Instituts des HMGU in Kooperation mit der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig und dem Universitätsklinikum Leipzig. Diese Position ist mit der gemeinsamen W3-Professur für Klinische Adipositasforschung an der Universität Leipzig verbunden.

### Chancengleichheit

Die Verankerung der Chancengleichheit für Frauen und Männer hat für alle Partner im DZD sowie für den DZD-Verein höchste Priorität. Das DZD und seine Partner setzen auf familiengerechte, flexible Arbeitszeiten, Teilzeitbeschäftigung, Kinderbetreuungseinrichtungen, Dual-Career-Maßnahmen und eine chancengerechte Besetzung von Gremien und Begutachtungsgruppen. Das Deutsche Institut für Ernährungsforschung und das Deutsche Diabetes-Zentrum in Düsseldorf sind durch das „audit berufundfamilie“ zertifiziert, das Helmholtz Zentrum München durch die „European Charter for Researchers“ und den „Code of Conduct for the Recruitment of Researchers“. In der Geschäftsstelle des DZD wurde 2019 ein Mitarbeiter mit Schwerbehinderung übernommen.

Der Frauenanteil der DZD-finanzierten Stellen beträgt über 70% und ist gegenüber dem Vorjahr um 7% angestiegen. Besonders erfreulich ist der hohe Frauenanteil von 63% bei den Senior Scientists und Postdocs, von sogar 72% bei den Doktorandinnen. Der Frauenanteil in der Gruppe Professor/in und Nachwuchsgruppenleiter/in liegt inzwischen bei 32%.



# 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 Düsseldorf**  
Sprecher: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Michael Roden
- **Deutsches Institut für Ernährungsforschung Postdam**  
Sprecherin: Prof. Dr. Annette Schürmann
- **Helmholtz Zentrum München**  
Sprecher: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Martin Hrabě de Angelis
- **Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden**  
Sprecher: Prof. Dr. Dr. Michele Solimena
- **Eberhard-Karls-Universität Tübingen**  
Sprecher: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hans-Ulrich Häring  
(ab Oktober Prof. Dr. Andreas Birkenfeld)

Die assoziierten Partner erweitern die Expertise im DZD:

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

## Mitgliederversammlung

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

**Sitzung:** 29. April 2019

## DZD-Vorstand

Der DZD-Vorstand wird gebildet von je einem Vertreter der Helmholtz-Gemeinschaft (Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis), der Leibniz-Gemeinschaft (Prof. Dr. Michael Roden) und der Universitäten (Prof. Dr. Hans-Ulrich Häring, ab Oktober Prof. Dr. Michele Solimena). Strategische Entscheidungen werden von dem erweiterten Vorstand getroffen, der sich aus den fünf Sprechern der Partnerinstitute zusammensetzt.

## Wissenschaftlicher Beirat (SAB)

Der wissenschaftliche Beirat mit sechs Mitgliedern aus der internationalen akademischen und industriellen Diabetesforschung berät das DZD bei der strategischen Entwicklung des DZD-Forschungsprogramms.

## Mitglieder des Beirats:

- Prof. Dr. Domenico Accili, Columbia University, USA
- Prof. Dr. Fatima Bosch, Universität Barcelona, Spanien
- Prof. Dr. Marit Jørgensen, Steno Diabetes Center, Dänemark (als Nachfolgerin für Prof. Dr. Jacqueline Decker)
- Prof. Dr. Edward Leiter, The Jackson Laboratory, USA
- Dr. Michael Mark, Boehringer Ingelheim, Deutschland
- Prof. Dr. Ulf Smith, Universität Göteborg, Schweden (Sprecher des Beirats)

**Beiratssitzung:** 10. – 11. Dezember 2019

## Kommission der Zuwendungsgeber

Als Gremium der Geldgeber steht die Kommission der Zuwendungsgeber dem Verein zur Seite. Zuwendungsgeber des DZD sind der Bund und diejenigen Länder, die Sitz der DZD-Standorte sind. Der Bund und jedes Land senden Vertreter in die Kommission der Zuwendungsgeber. Den Vorsitz übernimmt der Vertreter des Bundes. 2019 fanden zwei Sitzungen statt, in denen die Kommission über alle Fördermaßnahmen unterrichtet wurde. Die Mittel des DZD stellen zu 90% der Bund und zu 10% die jeweiligen Bundesländer.

#### Vertreter des Bundes:

MinR Dr. Jan Grapentin, André Wecker

#### Vertreter der Länder:

Dr. Annerose Beck, Sachsen

Dr. Florian Leiner, Bayern

Dr. Beate Müller, Nordrhein-Westfalen

Dr. Karin Schwarzenbacher, Baden-Württemberg

Antje Wagner, Brandenburg (ab 2020 Katrin Pörksen)

**Sitzungen:** 19. März 2019, 21. Oktober 2019

#### Geschäftsstelle

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

#### Fördermittelmanagement

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

#### Research Coordination Board

Das Research Coordination Board (RCB) setzt sich aus 40 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zusammen – den fünf DZD-Sprechern, weiteren sechs Vertretern pro DZD-Partner sowie einem Vertreter pro assoziiertem Partner. Aufgabe des RCB ist es, das wissenschaftliche DZD-Programm weiterzuentwickeln. Prof. Dr. Andreas Birkenfeld und Prof. Dr. Cora Weigert leiten das Research Coordination Board. Ab 2020 übernehmen Julia Szendrödi und Hubert Preißl diese Aufgabe (Wahl Oktober 2019).

**Sitzung:** 9. Oktober 2019



### Research Coordination Board

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

(Stand Dezember 2019)

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

**DDZ**  
Deutsches Diabetes-Zentrum



Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus



EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



**HelmholtzZentrum münchen**

Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

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

# PARTNER IM DZD

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

## Deutsches Diabetes-Zentrum (Düsseldorf)

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



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

Das DDZ koordiniert die multizentrische DZD-Studie Deutsche Diabetes-Studie (GDS). Die Kohorte der GDS-Studie wird an allen DZD-Partnerstandorten erfasst. Zudem ist das DDZ wichtiger Partner bei weiteren DZD-Studien, wie zum Beispiel der Studie zum Schwangerschaftsdiabetes (PREG), EMLIFA und COMBAT T2 NASH.

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

Gemeinsam mit acht Partnern eröffnete das DDZ das neue Kompetenzzentrum für Innovative Diabetes Therapie (KomIT). 2019 gab die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) bekannt, dass es das neue Graduiertenkolleg (GRK) 2576 „vivid – In vivo Untersuchungen der frühen Entstehung des Typ 2-Diabetes“ an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) fördert.

## Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke

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



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

Einen besonders innovativen Forschungsansatz verfolgt das DIfE gemeinsam mit dem Helmholtz Zentrum München mit der Deutschen Diabetes-Mausklinik. So verwenden die Wissenschaftler Mausmodelle, um Gene zu identifizieren, die mit Diabetes assoziiert sind, und diese funktionell zu charakterisieren. Auf diese Weise erhalten sie einen tiefen Einblick in die molekularen Mechanismen, die an der Diabetesentstehung beteiligt sind. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen trägt dazu bei, neue Ansätze für Arzneimitteltherapien zu entwickeln.

Zudem untersuchen Epidemiologen des DIfE mithilfe der Potsdamer EPIC-Studiendaten (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) die Zusammenhänge zwischen Lebensstil, Biomarkern und Diabetes-Risiko. Die EPIC-Potsdam-Studie ist eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie mit mehr als 27.500 Teilnehmern. Basierend auf den Daten dieser Kohortenstudie haben DIfE-Wissenschaftler und -Wissenschaftlerinnen den DIfE – DEUTSCHER

DIABETES-RISIKO-TEST® entwickelt. Als präzises Screening-Werkzeug steht der Test als interaktiver Online-Test und als Papierfragebogen zur Verfügung. Weiterhin ist das DIfE mit seiner Expertise für klinische Studien an den Humanstudien des DZD beteiligt. Die Psychologin und Hirnforscherin Prof. Dr. Soyoung Q Park hat den gemeinsamen Ruf auf eine W3-Professur des DIfE und der Charité angenommen. Sie leitet die neu geschaffene Abteilung „Neurowissenschaft der Entscheidung und Ernährung“.

2019 wurde das DIfE positiv durch den Senat der Leibniz-Gemeinschaft evaluiert. Die Bewertungsgruppe bescheinigt der wissenschaftlichen Arbeit im Schnitt „sehr gute“ Leistungen.

Im vergangenen Jahr konnte das DIfE Richtfest für sein neues Forschungsgebäude feiern.

---

## Helmholtz Zentrum München

---

### **Standortsprecher:**

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



Die Erforschung des Diabetes ist einer der thematischen Schwerpunkte am Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt. In den vergangenen Jahren wurde dieser Bereich durch die Gründung des „Helmholtz Diabetes Center (HDC)“ und die Berufung international renommierter Experten sowie durch den gezielten Ausbau des Forschungsumfeldes für die Erforschung metabolischer Erkrankungen weiter gestärkt.

Die Forschenden am Helmholtz Zentrum München beleuchten in enger Kooperation mit den DZD-Partnern die multifaktorielle Erkrankung Diabetes in einem integrativen, systemischen Forschungsansatz aus Sicht verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen, wie Genetik, Epidemiologie, Immunologie, Stammzellforschung und Systembiologie. Die Diabetesforschung am Helmholtz Zentrum München widmet sich den wichtigsten Typen dieser Erkrankung, Typ-1-, Typ-2-

und Gestationsdiabetes, sowie den Ursachen wie metabolische und immunologische Störungen. Weitere Schwerpunkte sind die Entwicklung und Regeneration des Pankreas. Mit der Metabolomics-Plattform, einem Genomanalysezentrum, der Deutschen Diabetes-Mausklinik und der KORA-Kohorte bringt das Helmholtz Zentrum München modernste Technologieplattformen in den DZD-Forschungsverbund ein. Die Forschenden am Helmholtz Zentrum München arbeiten eng mit klinischen Partnern der beiden Münchener Eliteuniversitäten, der TUM und der LMU, sowie den DZD-Studienzentren zusammen.

Die HGMU-Wissenschaftlerin Prof. Dr. Carolin Daniel erhielt die Ernennung zur W2-Professorin für Immunmodulation in der Abteilung Klinische Pharmakologie an der LMU. Ebenfalls eine W2-Professur an der LMU hat Dr. Cristina García Cáceres erhalten. Auf eine W3-Professur an der TUM wurde Prof. Dr. Henriette Uhlenhaut berufen.

2019 wurden das Helmholtz Diabetes Center und das neue Studienzentrum zu Typ-1-Diabetes eingeweiht. Zudem erfolgte der erste Spatenstich für den Helmholtz Pioneer Campus – der künftigen Talentschmiede für Bioengineering. Erfolgreiche POF-Begutachtung: Das Helmholtz Zentrum München erhielt die Bewertung „Outstanding“ und Gesamtnote „A“. Mit Sitz der DZD-Geschäftsstelle sowie des Fördermittelmanagements am Helmholtz Zentrum München ist die professionelle Administration des DZD gewährleistet.

---

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

---

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



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

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

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

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

Im vergangenen Jahr hat Prof. Dr. Barbara Ludwig eine Professur für Islet Transplantation (W2-Professur) erhalten.

---

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

---

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



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

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

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

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

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

2019 übernahm Prof. Dr. Andreas Birkenfeld von Prof. Dr. Hans-Ulrich Häring die Leitung des IDM. Zudem wurde Prof. Dr. Andreas Peter auf die Professur Klinische Chemie und Pathobiochemie in Tübingen berufen.

---

## Assoziierte Partner

---

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

**Prof. Dr. Jens Brüning**

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

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

Universitätsklinikum Heidelberg (UKH)  
Diabetes und seine Folgeerkrankungen

**Prof. Dr. Dr. h.c. Hendrik Lehnert**

**(ab Oktober Prof. Dr. Sebastian Schmid)**

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

**Prof. Dr. Michael Stumvoll**

Universitätsklinikum Leipzig  
Diabetes und Adipositas

**Prof. Dr. Eckhard Wolf**

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

---

## Projektpartner

---

Darüber hinaus arbeitet das DZD mit Projektpartnern zusammen:

**Prof. Dr. Reinhard Holl**

Universität Ulm

**Prof. Dr. Johannes Kruse**

Universität Gießen

**Dr. Bernd Kulzer**

Diabetes Akademie Bad Mergentheim

**Dr. Christa Scheidt-Nave**

Robert Koch-Institut, Berlin

**PD Dr. Andreas Lechner**

Ludwig-Maximilian-Universität München





## Impressum

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

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

#### Vorstand:

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

#### Geschäftsführerin:

Dr. Astrid Glaser

#### Redaktion:

DZD-Geschäftsstelle

#### Autoren:

Birgit Niesing

#### Layout:

Vierthaler und Braun, Visuelle Kommunikation

#### Titelbild:

3D-Rendering eines Insulinrezeptors mit gebundenen  
Insulinmolekülen (rot)  
© Jyrki Hokkanen (CSC - IT Center for Science Ltd) Finnland

#### Bildrechte:

DZD (Seite 4, 5, 43, 51, 52 unten, 53, 55 rechts unten, 61, 62, 63, 65)  
DDZ (Seite 4 Mitte, 52, 61)  
David Ausserhofer/DIfE (Seite 5 oben)  
Universität Tübingen (Seite 5 Mitte)  
wirdesign (Seite 44)  
PLID (Seite 50, 53 Mitte)  
deckbar.de (Seite 51 oben)  
Till Budde (Seite 51, 54, 55)  
Markus Scholz/Leopoldina (Seite 52)  
DIfE (Seite 52)  
Helmholtz Zentrum München (Seite 53, 62)

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

© 2020

Förderer

Bayerisches Staatsministerium für  
Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst



STAATSMINISTERIUM  
FÜR WISSENSCHAFT  
UND KUNST



Freistaat  
SACHSEN



GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Baden-Württemberg  
MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Ministerium für  
Kultur und Wissenschaft  
des Landes Nordrhein-Westfalen



LAND  
BRANDENBURG  
Ministerium für Wissenschaft,  
Forschung und Kultur

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



**DZD**  
Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung

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

Geschäftsstelle am Helmholtz Zentrum München

Ingolstädter Landstraße 1 | D-85764 Neuherberg

Tel. +49 (0) 89 3187 2086

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