

10 Jahre DZD

## Erfolgreiche translationale Diabetesforschung

Ergebnisse aus der Forschung möglichst schnell vom Labor zum Patienten zu bringen (Translation), um Diabetes besser vorbeugen und behandeln zu können sowie Folgeerkrankungen zu vermeiden, ist das Ziel des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD). Das DZD wurde vor 10 Jahren, am 24. Juni 2009, auf Initiative des Bundesforschungsministeriums gegründet. Mehr als 400 Experten unterschiedlicher Disziplinen wie Grundlagenforschung, Epidemiologie, Versorgungsforschung und Klinik arbeiten gemeinsam an neuen personalisierten Präventions- und Therapiekonzepten. Mit Erfolg: Die Forschungsarbeiten des DZD helfen nicht nur, die Entstehung der Stoffwechselerkrankung besser zu verstehen, sondern legen auch wichtige Grundlagen für innovative Präventions- und Behandlungsverfahren.

Personalisierte medizinische Strategien zur Behandlung bzw. Prävention von Diabetes erfordern ein detailliertes Wissen über Genetik, Zellbiologie und Stoffwechselwege sowohl auf Ebene der Zellen als auch des gesamten Organismus. Deshalb arbeitet das DZD sowohl mit Hilfe großer epidemiologischer und klinischer Studien, als auch mit Zell- und Mausstudien daran, das Zusammenspiel von Genen, Lebensstil und Umweltfaktoren bei der Entstehung des Diabetes zu entschlüsseln. Ein Ziel des

DZD ist es, neue Erkenntnisse schneller und effizienter in wirksame Diagnose- und Behandlungsmethoden zu überführen (Translation). Um das zu erreichen, arbeiten mehr als 400 exzellente universitäre und außeruniversitäre Forscherinnen und Forscher an verschiedenen Schwerpunkten zusammen wie Prävention des Diabetes, Ursachen und Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung, Insulinwirkung und -resistenz im Gehirn, Protektion und Regeneration der Inselzellen, Einfluss von Genetik und Epigenetik auf die Entstehung von Diabetes, Diabeteskomplikationen und Typ-1-Diabetes. Mit seinen Forschungsarbeiten hat das DZD wichtige Grundlagen für innovative Präventions- und Behandlungsverfahren gelegt sowie dazu beigetragen, die Entstehung der Stoffwechselerkrankung besser zu verstehen (► Abb. 1).

### Subtypen des Typ-2-Diabetes

Um personalisierte Präventions- und Therapiemaßnahmen zu entwickeln, hat das DZD bundesweite klinische Multicenterstudien aufgelegt. Dadurch war es unter anderem möglich zu zeigen, dass es nicht „den“ Typ-2-Diabetes gibt, sondern dass unterschiedliche Subtypen sowohl des Prä- als auch des manifesten Diabetes existieren (► Abb. 2), die auf Lebensstiländerungen



**DZD**  
Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung

und Therapie sehr individuell ansprechen. Etwa 20 bis 30% der Prädiabetiker profitieren nicht von einer Änderung des Lebensstils [1, 2].

Wichtige Hinweise auf Diabetes-Subtypen liefert die Deutsche Diabetes-Studie. In dieser Studie werden Patienten mit einem neu-diagnostizierten Typ-1- oder Typ-2-Diabetes von Beginn an über mehr als 10 Jahre hinweg beobachtet. So können frühzeitig auftretende Warnzeichen für spätere Komplikationen entdeckt werden und zugelassenen Therapieverfahren parallel miteinander verglichen werden [3, 4]. Erste Untersuchungen ergaben, dass die Wirksamkeit des breit eingesetzten Medikaments Metformin auch von den Genen abhängt – eine Genvariante verbessert offenbar die Wirksamkeit des Medikaments. [5].

Bei den Forschungen zu Folgeerkrankungen zeigte eine gemeinsame Studie des DZD und des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), dass restriktive Lungenerkrankungen wie zum Beispiel Lungenfibrose eine späte Komplikation von Typ-2-Diabetes sein können [6].

### Neue Therapie-Ansätze

Multi-Hormone können neue Möglichkeiten der Therapie von Typ-2-Diabetes eröffnen. DZD-Experten entwickelten u. a. einen Wirkstoff, der die Wirkungen der 2 Hormone GLP-1 (Glucagon like Peptide 1) und GIP (Gastric Inhibitory Peptide oder Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) in sich vereint. Er wird nun in klinischen Studien getestet. DZD-Forscher haben darüber hinaus ein Tripel-Hormon gegen Fettleibigkeit und Diabetes entwickelt, welches an 3 Zielorten gleichzeitig wirkt - den Rezeptoren von GLP-1, GIP und Glukagon. Im Tiermodell hat das 3-fach-



Informationen wie Flyer und der Jahresbericht können unter [www.dzd-ev.de](http://www.dzd-ev.de) bestellt werden.

Hormon nicht nur Blutzuckerspiegel, Appetit und Körperfett drastisch gesenkt, sondern auch Cholesterinwerte und Kalorienverbrennung verbessert sowie die Leberverfettung reduziert [7].

## Betazellen regenerieren bzw. ersetzen

Beim Typ-1-Diabetes sowie im fortgeschrittenen Stadium des Typ-2-Diabetes gehen die Insulin-produzierenden Betazellen zugrunde. Ein Forschungsschwerpunkt des DZD ist daher die Protektion und Regeneration der Inselzellen. Wichtige Erkenntnisse liefert hierbei die weltweit einzigartige Biobank mit Proben aus der menschlichen Bauchspeicheldrüse, aus denen die Pankreatischen Inseln in denen auch die Insulin-produzierenden Betazellen sind, isoliert werden [8].

Vielversprechende DZD-Ansätze sind regenerative Verfahren, bei denen aus Stammzellen Insulin-produzierende Betazellen generiert werden. Forscher des DZD arbeiten daran, diese körpereigenen Reserven zu nutzen und konnten einen Marker (das Protein Flattop) identifizieren, der die Unterscheidung der beiden Varianten von Betazellen (Insulin-produzierenden Zellen und teilungsstarke Reserve-Zellen) ermöglicht [9]. Derzeit wird sogar eine Anlage für die anwendungsorientierte Produktion von Betazellen aus menschlichen pluripotenten Stammzellen aufgebaut.

Künftig sollen auch „künstliche“ Bauchspeicheldrüsen den Patienten helfen. Das DZD arbeitet an einem Bioreaktor, bei dem die Inselzellen mit einer speziellen Teflonmembran umgeben sind, die Hormone und Nährstoffe ungehindert passieren lässt, jedoch den Kontakt zu den körpereigenen Immunzellen unterbindet. So kann bei einer Transplantation auf Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems verzichtet werden, und das System ermöglicht überdies sogar Xeno-Transplantationen [10].

## Typ-1-Diabetes früh erkennen und vorbeugen

In Deutschland leiden etwa 367 000 Menschen an der Autoimmunerkrankung



► **Abb. 1** Über die Aktivitäten des jeweiligen Jahres gibt der Rechenschaftsbericht des DZD Auskunft

Quelle: DZD



► **Abb. 2** Untersuchungen zeigen, dass es verschiedenen Subtypen des Typ-2-Diabetes gibt. Experten des DZD arbeiten an der Stratifizierung in Subtypen. Ziel ist die Entwicklung personalisierter Präventions- und Therapieansätze.

Quelle: DZD

Typ-1-Diabetes. DZD-Forscherinnen und -Forscher arbeiten daran, dass Kinder mit einem erhöhten genetischen Risiko früh erkannt und künftig vorbeugend behandelt werden können. In der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie POInT (Primary Oral Insulin Trial) erhalten solche Kinder täglich eine kleine Menge Insulinpulver beziehungsweise zur Kontrolle ein Scheinmedikament mit einer Mahlzeit. Ziel ist, das Immunsystem zu trainieren, körpereigenes Insulin zu tolerieren [11].

## Biomarker für die Entstehung von Typ-2-Diabetes

Typ-2-Diabetes entwickelt sich nicht von einem Tag auf den anderen. Oft durchlaufen die Patienten längere Vorstufen mit einem veränderten Stoffwechsel. DZD-Forscherinnen und -Forscher konnten bestimmte Stoffwechselprodukte und Proteine im Blut identifizieren, die nun als Biomarker für diese Prozesse dienen [12, 13].

## FAKTEN ZUM DZD

Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) ist eines der 6 Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Es bündelt Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung und verzahnt Grundlagenforschung, Epidemiologie und klinische Anwendung. Gründungsmitglieder und Partner im DZD sind:

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

Assoziierte Partner an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, Lübeck und München sowie 10 Projektpartner.

Gründung: 2009

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

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



Wichtige Hinweise zum individuellen Diabetes-Risiko gibt der Dife – Diabetes-Risiko-Test® (<http://drs.dife.de>). Mithilfe dieses Tests können Erwachsene ihr persönliches

Risiko bestimmen, innerhalb der kommenden 5 Jahre an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken. Darüber hinaus zeigt der Online-Test auch individuelle Möglichkeiten, das Risiko zu senken – etwa durch Lebensstiländerungen [14].

## Auswirkungen von Schwangerschaftsdiabetes auf Mutter und Kind

Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko, später an Typ-2-Diabetes zu erkranken. In der PREG-Studie suchen DZD-Experten nach Risikofaktoren und arbeiten an geeigneten Präventionsmaßnahmen. Erste Ergebnisse liegen bereits vor: So haben Frauen mit Gestationsdiabetes, die ihr Kind stillen, ein um 40 % verringertes Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken [15].

Schwangerschaftsdiabetes hat aber auch Auswirkungen auf das ungeborene Kind. Untersuchungen des DZD zeigen, dass die fetale Hirnreaktion nach einer Mahlzeit der Mutter verlangsamt ist. Möglicherweise liegt bei diesen Kindern bereits im Mutterleib eine Insulinresistenz des Gehirns vor, was die Wahrscheinlichkeit erhöhen könnte, dass das Kind später im Leben Übergewicht und Typ-2-Diabetes entwickelt [16].

## Diabetes-Gene und epigenetische Faktoren

Welche Gene spielen bei Diabetes eine Rolle? Wie wirkt sich der Lebensstil aus? Welche Organe sind in die Diabetes-Entstehung involviert? Auch auf diese Fragen versuchen DZD-Forscherinnen und Forscher Antworten zu finden. So ist es ihnen gelungen, mehr als 50 neue Gene zu identifizieren, die mit dem Stoffwechsel assoziiert sind. Die Gene weisen gemeinsame regulatorische Elemente auf und bilden vermutlich ein Netzwerk [17, 18].

Doch nicht nur der genetische Code selbst beeinflusst das Diabetesrisiko. Auch der Lebensstil kann Einfluss darauf nehmen, in welchem Ausmaß bestimmte Gene sind (Epigenetik). Forschungsergebnisse des DZD deuten darauf hin, dass durch Ernährung verursachte Fettleibigkeit und

Diabetes sowohl über Eizellen als auch über Spermien epigenetisch an die Nachkommen vererbt werden [19].

## Rolle von Leber und Gehirn bei der Diabetesentstehung

Bei der Entstehung von Diabetes spielen verschiedene Organe eine Rolle (Organ crosstalk). Das DZD untersucht die Interaktion der verschiedenen Organe u. a. in verschiedenen Tiermodellen und am Menschen [20]. Vor allem die Fettleber hat eine zentrale Bedeutung bei der Krankheitsentstehung. Schon eine einzige fettreiche Mahlzeit kann den Stoffwechsel schädigen und den Weg zu Fettleber- und Diabetes-Erkrankungen bereiten [21]. Die Ansammlung von Fett in der Leber begünstigt eine Störung des Blutzuckerstoffwechsels. Die Leberzellen produzieren vermehrt das Hepatokin Fetuin-A. Das Protein bindet an Insulinrezeptoren von Muskel- und Fettzellen und trägt so zu einer Insulinresistenz bei. Untersuchungen des DZD ergaben, dass insbesondere die 3 Parameter Fetuin-A-Spiegel, Fettleber-Status und Fettsäurewerte auf ein erhöhtes Diabetes-Risiko hinweisen [22]. Stark übergewichtige Patienten mit NAFLD weisen zuerst durch eine erhöhte Fettverbrennung eine deutlich erhöhte Aktivität der Mitochondrien in der Leber auf, diese nimmt jedoch mit der Zeit signifikant ab und schädlicher oxidativer Stress nimmt zu [23].

Eine weitere Schlüsselrolle bei der Entstehung von Übergewicht und Diabetes spielt das Gehirn [24]. Studien zeigen, dass das Hormon Insulin nicht nur auf Leber und Muskeln, sondern auch auf das Gehirn wirkt. So reagiert eine Reihe von Gehirngebietern auf Insulin, etwa Areale, die für die Nahrungsaufnahme, den Stoffwechsel und das Gedächtnis wichtig sind. Forscherinnen und Forscher des DZD konnten u. a. zeigen, dass veränderte Reaktionen im Gehirn an der Entstehung der Ganzkörper-Insulinresistenz beteiligt sind [25].

Doch wie aktiviert Insulin seinen Rezeptor? DZD-Forschern ist es gelungen, erstmals die Funktionsweise des Insulinrezeptors zu entschlüsseln. Bindet Insulin an den Insulinrezeptor, verändert dieser seine Form von einer U- in eine T-förmige Struktur [26].



## Nachwuchs fördern

Um innovative Ansätze zur Prävention und Behandlung von Diabetes weiterzuentwickeln, ist die Ausbildung von Experten für translationale Forschung wichtig. Das Nachwuchsförderprogramm DZD NEXT für junge Ärzte und Grundlagenwissenschaftler umfasst die jährliche DZD Diabetes Research School, ein internationales Postdoc-Programm sowie und Forschungsförderungen.

In den vergangenen 10 Jahren hat sich das DZD zu einer national und international anerkannten Institution in der translationalen Diabetesforschung entwickelt. Das ist Ansporn, weiter an innovativen personalisierten Präventions- und Therapiekonzepten zu arbeiten, um neue Wege der Vorsorge, der Behandlung und der Heilung der Volkskrankheit Diabetes zu beschreiten. Im Mittelpunkt der Arbeit steht immer der Mensch – er soll so schnell wie möglich von den Forschungsergebnissen profitieren.

Birgit Niesing, DZD München

### Literatur

- [1] Stefan N, Staiger H, Wagner R, Machann J et al. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia* 2015; 58 (12): 2877–2884. doi:10.1007/s00125-015-3760-z
- [2] Böhm A, Hoffmann C, Irmner M, Schneeweiss P et al. TGF-beta Contributes to Impaired Exercise Response by Suppression of Mitochondrial Key Regulators in Skeletal Muscle. *Diabetes* 2016; 65 (10): 2849–2861. doi:10.2337/db15-1723
- [3] Szendroedi J, Saxena A, Weber KS, Strassburger K et al. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 59. doi:10.1186/s12933-016-0374-9
- [4] Weber KS, Nowotny B, Strassburger K, Pacini G et al. The Role of Markers of Low-Grade Inflammation for the Early Time Course of Glycemic Control, Glucose Disappearance Rate, and beta-Cell Function in Recently Diagnosed Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (9): 1758–1767. doi:10.2337/dc15-0169
- [5] Rathmann W, Strassburger K, Bongaerts B, Kuss O et al. A variant of the glucose transporter gene SLC2A2 modifies the glycaemic response to metformin therapy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62 (2): 286–291. doi:10.1007/s00125-018-4759-z
- [6] Kopf S, Groener JB, Kender Z, Fleming T, et al. Breathlessness and Restrictive Lung Disease: An Important Diabetes-Related Feature in Patients with Type 2 Diabetes. *Respiration* 2018; 96 (1): 29–40. doi:10.1159/000488909
- [7] Clemmensen C, Finnan B, Müller TD, DiMarchi RD et al. Emerging hormonal-based combination pharmacotherapies for the treatment of metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15 (2): 90–104. doi:10.1038/s41574-018-0118-x
- [8] Solimena M, Schulte AM, Marselli L, Ehehalt F et al. Systems biology of the IMIDIA biobank from organ donors and pancreatectomised patients defines a novel transcriptomic signature of islets from individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61 (3): 641–657. doi:10.1007/s00125-017-4500-3
- [9] Bader E, Migliorini A, Gegg M, Morruzi N et al. Identification of proliferative and mature beta-cells in the islets of Langerhans. *Nature* 2016; 535 (7612): 430–434. doi:10.1038/nature18624
- [10] Ludwig B, Ludwig S, Steffen A, Knauf Y et al. Favorable outcome of experimental islet xenotransplantation without immunosuppression in a nonhuman primate model of diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017; 114 (44): 11745–11750. doi:10.1073/pnas.1708420114.
- [11] Ziegler AG, Bonifacio E, Powers AC, Todd JA et al. Type 1 Diabetes Prevention: A Goal Dependent on Accepting a Diagnosis of an Asymptomatic Disease. *Diabetes* 2016; 65 (11): 3233–3239. doi:10.2337/db16-0687
- [12] von Toerne C, Huth C, de Las Heras Gala T, Kronenberg F et al. MASP1, THBS1, GPLD1 and ApoA-IV are novel biomarkers associated with prediabetes: the KORA F4 study. *Diabetologia* 2016; 59 (9): 1882–1892. doi:10.1007/s00125-016-4024-2
- [13] Wittenbecher C, Ouni M, Kuxhaus O, Jähnert M et al. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2 (IGFBP-2) and the Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2019; 68 (1): 188–197. doi:10.2337/db18-0620
- [14] Paprott R, Mühlenthaler K, Mensink GB, Thiele S et al. Validation of the German Diabetes Risk Score among the general adult population: findings from the German Health Interview and Examination Surveys. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4 (1): e000280. doi:10.1136/bmjdr-2016-000280
- [15] Much D, Beyerlein A, Kindt A, Krumsiek J et al. Lactation is associated with altered metabolomic signatures in women with gestational diabetes. *Diabetologia* 2016; 59 (10): 2193–2202. doi:10.1007/s00125-016-4055-8
- [16] Linder K, Schlegler F, Kiefer-Schmidt I, Fritsche L, al. Gestational Diabetes Impairs Human Fetal Postprandial Brain Activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4029–4036. doi:10.1210/jc.2015-2692
- [17] Rozman J, Rathkolb B, Oesterreicher MA, Schütt C et al. Identification of genetic elements in metabolism by high-throughput mouse phenotyping. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 288. doi:10.1038/s41467-017-01995-2
- [18] Vogel H, Kamitz A, Hallahan N, Lebek S et al. A collective diabetes cross in combination with a computational framework to dissect the genetics of human obesity and Type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2018; 27 (17): 3099–3112. doi:10.1093/hmg/ddy217
- [19] Huypens P, Sass S, Wu M, Dyckhoff D et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet* 2016; 48 (5): 497–499. doi:10.1038/ng.3527
- [20] Blutke A, Renner S, Flenkenthaler F, Backmann M et al. The Munich MIDY Pig Biobank – A unique resource for studying organ crosstalk in diabetes. *Mol Metab*; 2017; 6 (8): 931–940. doi:10.1016/j.molmet.2017.06.004
- [21] Hernandez EA, Kahl S, Seelig A, Begovatz P et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J Clin Invest* 2017; 127 (2): 695–708. doi:10.1172/JCI89444
- [22] Stefan N, Schick F, Häring HU. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2236–2237. doi:10.1056/NEJMc1412427
- [23] Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 2015; 21 (5): 739–746. doi:10.1016/j.cmet.2015.04.004
- [24] Hess ME, Hess S, Meyer KD, Verhagen LA et al. The fat mass and obesity associated gene (Fto) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry. *Nat Neurosci* 2013; 16 (8): 1042–1048. doi:10.1038/nn.3449
- [25] Heni M, Kullmann S, Preissl H, Fritsche A et al. Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11 (12): 701–711. doi:10.1038/nrendo.2015.173
- [26] Gutmann T, Kim KH, Grzybek M, Walz T et al. Visualization of ligand-induced transmembrane signaling in the full-length human insulin receptor. *J Cell Biol* 2018; 217 (5): 1643–1649. doi:10.1083/jcb.201711047