



## Themen der DZD-Vorträge auf dem DDG-Kongress 2016

### Diabetes – angeboren? Erworben? Oder beides?

Du bist, was deine Eltern gegessen haben! Experimentelle Arbeiten der DZD-Forschergruppen von Prof. Martin Hrabě de Angelis und Prof. Johannes Beckers zeigten, dass eine fettreiche Ernährung zu einer molekularen Veränderung der Keimzellen (Spermien und Eizellen) führt<sup>1</sup>. Diese erworbene Eigenschaft wird epigenetisch vererbt und erhöht so unter anderem bei dem Nachwuchs das Risiko für einen Typ-2-Diabetes. In enger Zusammenarbeit mit der DZD-Forschergruppe um Prof. Hans-Ulrich Häring wird nun untersucht, inwieweit diese wichtige Erkenntnis auf den Menschen übertragen werden kann.

Doch nicht nur fettreiche Ernährung hat Einfluss auf die Genaktivität. Prof. Annette Schürmann und ihre Kollegen vom DIfE konnten vier Gene identifizieren, die bei übergewichtigen Mäusen in Abhängigkeit der Kohlenhydratzufuhr die Teilungsfähigkeit der insulinproduzierenden Beta-Zellen beeinflussen. Die neuen Daten zeigen, dass eine erhöhte Aktivität der Gene *Lefty1*, *ApoA2* und *Pcp41* die Zellteilung stimuliert und letztendlich Mäuse vor Diabetes schützt. Dagegen bewirkt eine gesteigerte Genaktivität von *Ifi202b* das Gegenteil und führt zum Diabetes<sup>2</sup>.

Aber auch der genetische Code selbst spielt eine Rolle: Im Rahmen des europäischen Konsortiums EUMODIC identifizierten DZD-Wissenschaftler in mutierten Mäusen 69 Stoffwechsel-relevante Gene<sup>3</sup>. Deren Erforschung liefert neue Erkenntnisse zu den molekularen Ursachen des Diabetes und könnte so neue therapeutische Ansätze gegen Diabetes eröffnen.

### Forschungsressource Betazellen

Die einzigartige DZD-Sammlung von humanem Pankreasgewebe, die ‚Human Islet Biobank‘, welche unter der Koordination von Prof. Michele Solimena und in Zusammenarbeit mit dem IMI-IMIDIA Konsortium entsteht, ist eine besonders wertvolle Grundlage zur Erforschung der Biologie der Betazellen. Zum Beispiel bietet sie erstmals die Möglichkeit, Gewebeproben von verschiedenen Diabetestypen (Typ 2, Typ 3c) bzw. Diabetesvorstufen (IGT) mit denen von Gesunden zu vergleichen.

### Verhängnisvolles Duo: Fettleber und Typ-2-Diabetes

Ein Drittel aller deutschen Erwachsenen hat eine nicht-alkoholische Fettleber und somit ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Sind diese Patienten stark übergewichtig, besteht ein hohes Risiko für eine spätere gefährliche Fettleberentzündung (NASH). Prof. Michael Roden vom Deutschen Diabetes-Zentrum in Düsseldorf und seine Kollegen beschrieben kürzlich einen Zusammenhang der Abnahme der Mitochondrienaktivität in den Leberzellen mit dem

---

<sup>1</sup> Epigenetic germline inheritance of diet induced obesity and insulin resistance. Huypens et al. (2016) Nature Genetics. doi: 10.1038/ng.3527

<sup>2</sup> Identification of Four Mouse Diabetes Candidate Genes Altering  $\beta$ -Cell Proliferation. Kluth et al. (2015) PLoS Genetics. doi: 10.1371/journal.pgen.1005506

<sup>3</sup> Analysis of mammalian gene function through broad-based phenotypic screens across a consortium of mouse clinics. Hrabě de Angelis et al. (2015) Nature Genetics. doi: 10.1038/ng.3360

Fortschreiten der Erkrankung.<sup>4</sup> Unter der Leitung von Prof. Norbert Stefan testete das DZD in einer Kooperationsstudie mit Hoffmann-La Roche erfolgreich eine Substanz zur medikamentösen Therapie der Fettleber, welche den dramatischen Folgen entgegenwirken könnte.<sup>5</sup>

### **Insulin-Wirkung im Gehirn**

Zahlreiche Studien des DZD-Teams von Prof. Hans-Ulrich Häring und Prof. Andreas Fritsche belegen die zentrale Rolle des Insulins im Gehirn bei der Steuerung des Stoffwechsels. Die intranasale Gabe von Insulin erhöht in gesunden Menschen unter anderem die Insulinsensitivität im gesamten Körper und wirkt einer Speicherung von Leberfett entgegen. Im Gegensatz dazu konnten DZD-Forscher diese Effekte in übergewichtigen Menschen nicht feststellen, was für eine Insulinresistenz des Gehirns spricht.<sup>6</sup> Die Behandlung dieser Insulinresistenz könnte ein vielversprechender Ansatz für die Prävention und Behandlung von Übergewicht und Typ-2-Diabetes sein.<sup>7,8</sup>

### **Diabetesrisiko frühzeitig erkennen**

Basierend auf den epidemiologischen Daten der EPIC-Potsdam<sup>9</sup> und der KORA-Studie<sup>10</sup> optimiert das DZD unter der Leitung von Prof. Matthias Schulze vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) den DIfE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST® beständig weiter. Der Test erlaubt eine wissenschaftlich fundierte Einschätzung des persönlichen Risikos, in den kommenden fünf Jahren an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken. Sowohl die Fragebogen- als auch die Online-Version des Tests sind unter [www.dzd-ev.de](http://www.dzd-ev.de) abrufbar.

Zudem entwickelt das DZD-Team von Prof. Jurek Adamski und Dr. Rui Wang-Sattler derzeit einen diagnostischen Test zur vereinfachten Befundung eines Prädiabetes beruhend auf kürzlich von DZD-Epidemiologen identifizierten Biomarkern, der den aufwendigen und für den Patienten unangenehmen oralen Glucose-Toleranz-Test (OGTT) ersetzen soll.

### **Typ-1-Diabetes vorbeugen**

Ein wichtiger Schritt zur Prävention des Typ-1-Diabetes ist Prof. Anette-Gabriele Ziegler und ihrem Team gemeinsam mit internationalen Forschern im Rahmen der Pre-POINT-Studie gelungen: Sie konnten durch orale Gabe von Insulin einen positiven Effekt bei Kindern mit erhöhtem Diabetesrisiko erzeugen.<sup>11</sup> Es wurde prophylaktisch als „Schluckimpfung“ zu einem Zeitpunkt verabreicht, an dem die Kinder noch keine Autoimmunreaktion entwickelt hatten. Das Ziel ist, eine Immuntoleranz gegen

---

<sup>4</sup> Adaptation of Hepatic Mitochondrial Function in Humans with Non-Alcoholic Fatty Liver Is Lost in Steatohepatitis. Koliaki et al. (2015) Cell Metabolism. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.004

<sup>5</sup> Inhibition of 11 $\beta$ -HSD1 with RO5093151 for non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Stefan et al. (2014) Lancet Diabetes Endocrinol. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70170-0

<sup>6</sup> Effects of intranasal insulin on hepatic fat accumulation and energy metabolism in humans. Gancheva et al. (2015) Diabetes. doi: 10.2337/db14-0892

<sup>7</sup> Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. Kullmann et al. (2016) Physiological Reviews *in press*

<sup>8</sup> Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. Heni et al. (2016) Nat Rev Endocrinol. doi: 10.1038/nrendo.2015

<sup>9</sup> European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

<sup>10</sup> Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg

<sup>11</sup> Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: The Pre-POINT randomized clinical trial. Bonifacio et al. (2015) JAMA. doi: 10.1001/jama.2015.2928

körper eigene Proteine wie Insulin auszulösen. Nachfolgestudien testen nun, ob ein Typ-1-Diabetes dauerhaft verhindert werden kann.

### **Den Patienten im Fokus**

Dank der engen Zusammenarbeit der DZD-Partner konnten bislang bereits mehr als 2000 Personen mit Prädiabetes, Diabetes, bzw. Schwangerschaftsdiabetes in die umfangreichen Studien aufgenommen werden. Eine maßgeschneiderte Prävention des Typ-2-Diabetes sowie Behandlungsstrategien gegen das Auftreten von Folgeerkrankungen stehen im Fokus dieser klinischen Studien des DZD. So belegte kürzlich eine Studie von Prof. Michael Roden und seinem Team, dass Hochintensitäts-Training (HIT) zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität und der Herzfunktion in Typ-2-Diabetes Patienten führt.

Weitere Vorträge halten DZD-Wissenschaftler u. a. zu neuen Ansätzen für die Adipositas therapie, zur Rolle des Darm-Mikrobioms und des Fettgewebes in der Entstehung des Diabetes mellitus sowie zu Diabeteskomplikationen und Begleiterkrankungen.