

# Aktuelles aus der klinischen Forschung zum Typ-1-Diabetes

Peter Achenbach

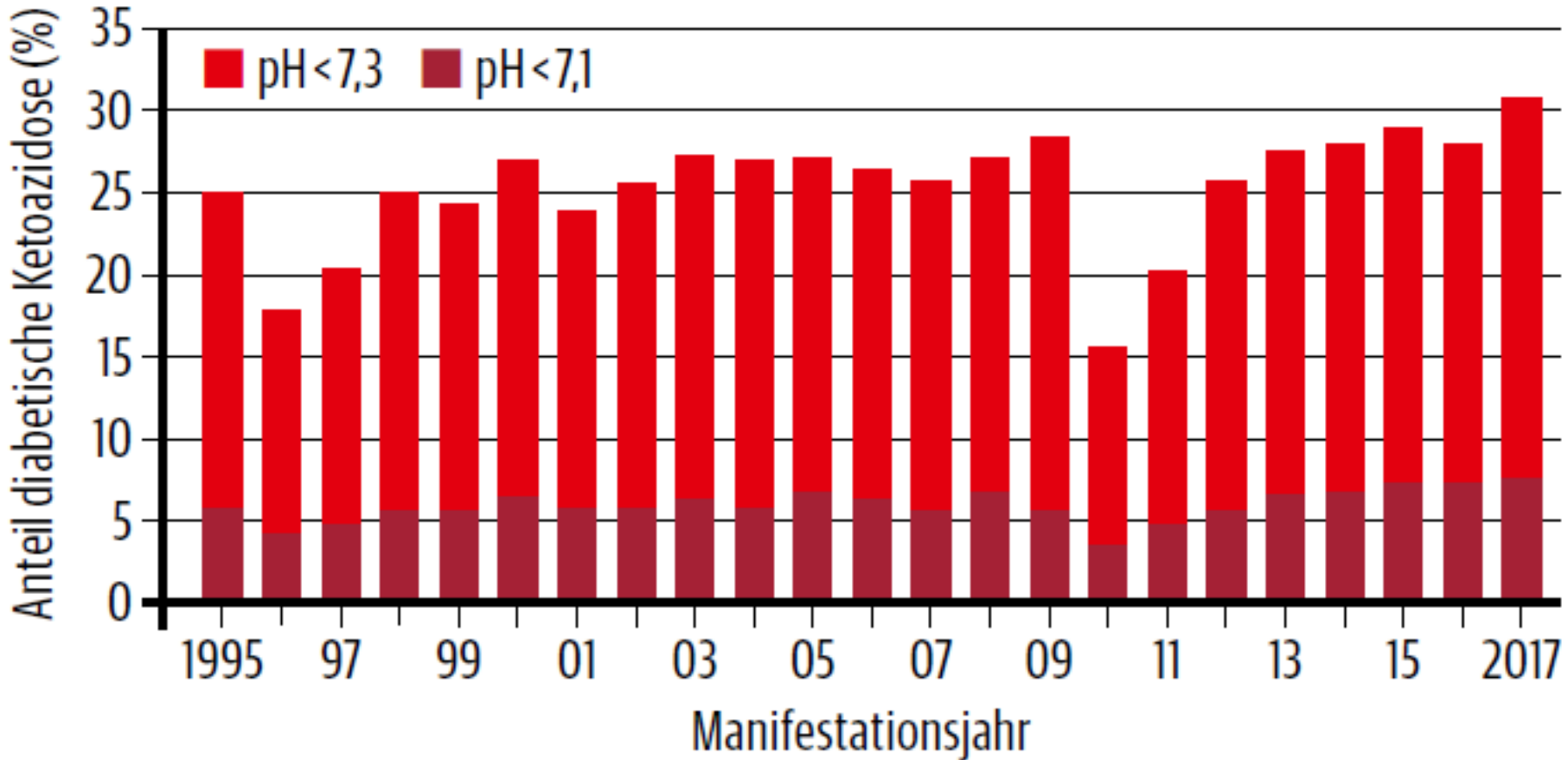
Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Munich

Forschergruppe Diabetes, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar



**DZD**  
Deutsches Zentrum  
für Diabetesforschung

# Anteil diabetische Ketoazidose bei Manifestation



44,7%



2020

Kamrath et al.,  
JAMA 2020

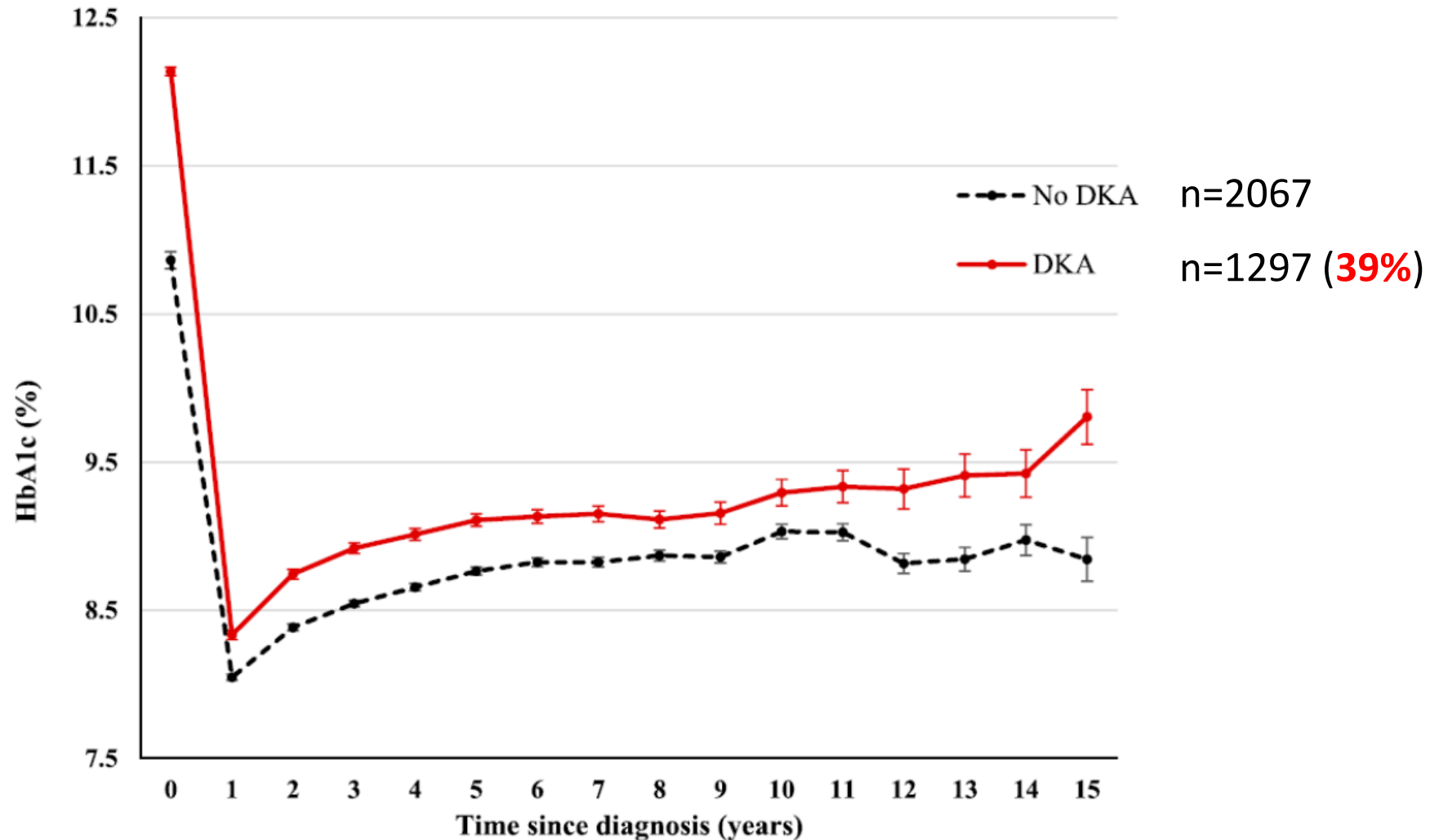
Quelle: DPV-Register; Reinhard Holl; [Karges 2011]

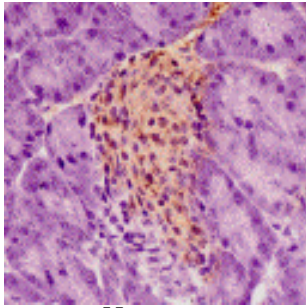
Nur ca. 10% der Kinder mit neu manifestiertem Typ 1 Diabetes haben bereits einen nahen Verwandten mit dieser Krankheit.

# Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control

Lindsey M. Duca,<sup>1,2</sup> Bing Wang,<sup>1</sup>  
Marian Rewers,<sup>1</sup> and Arleta Rewers<sup>3</sup>

*Diabetes Care* 2017;40:1249–1255 | <https://doi.org/10.2337/dc17-0558>





Insulin +

# Typ 1 Diabetes Pathogenese

Autoimmunerkrankung

Beta  
Zell  
Masse

100%

50%

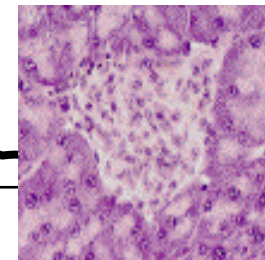
0%

Stoffwechselerkrankung

Diabetes

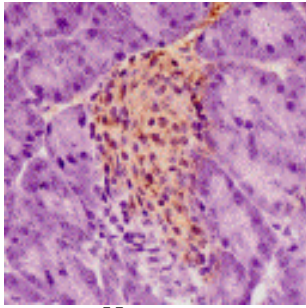
Hyperglykämie  
klinische Symptome

Alter (Jahre)



Insulin -

Model by George Eisenbarth



Insulin +

# Typ 1 Diabetes Pathogenese

**Genetisches Risiko**

**Inselautoimmunität**

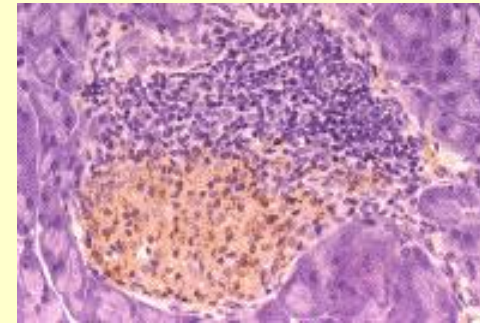
Beta Zell  
Masse

100%

50%

0%

**Umweltfaktoren**



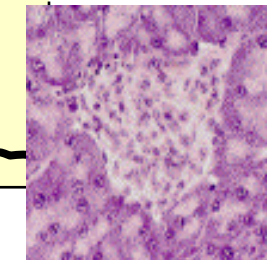
**Inselautoantikörper**  
IAA, GADA,  
IA-2A, ZnT8A

**Gestörte Glukosetoleranz**

**Diabetes**

**Hyperglykämie  
klinische Symptome**

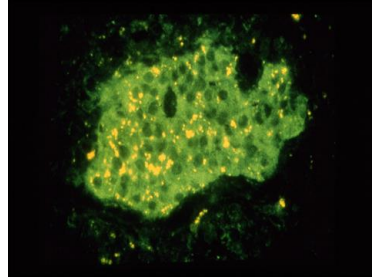
Alter (Jahre)



Insulin -

# Inselautoimmunität

## Autoantikörper gegen



**ICA**

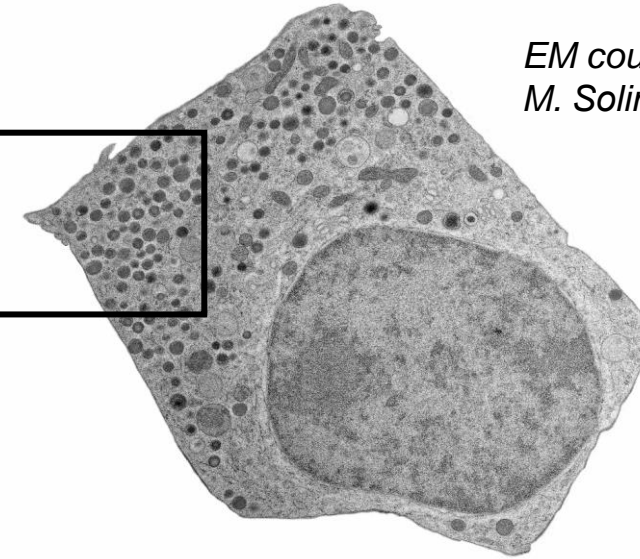
*Bottazzo et al., Lancet 1974*

**Insulin / Proinsulin**

*Palmer et al., Science 1983*

**GAD65**

*Baekkeskov et al., Nature 1990*



*EM courtesy of  
M. Solimena's lab*

**IA-2 (ICA512)  
IA-2 $\beta$  (phogrin)**

*Christie et al., J Exp Med 1990*

**Zinc Transporter 8**

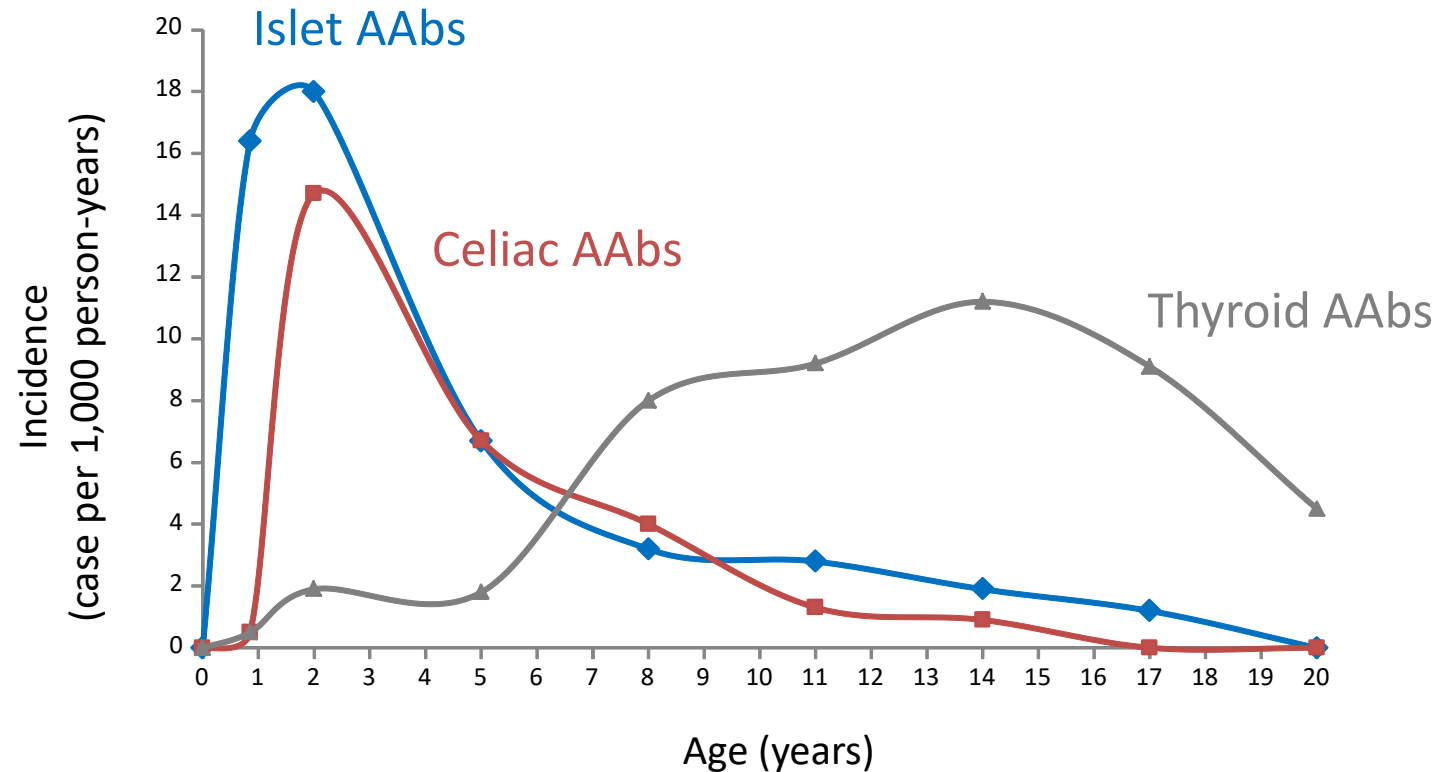
*Wenzlau et al., PNAS 2007*

**Tetraspanin 7**

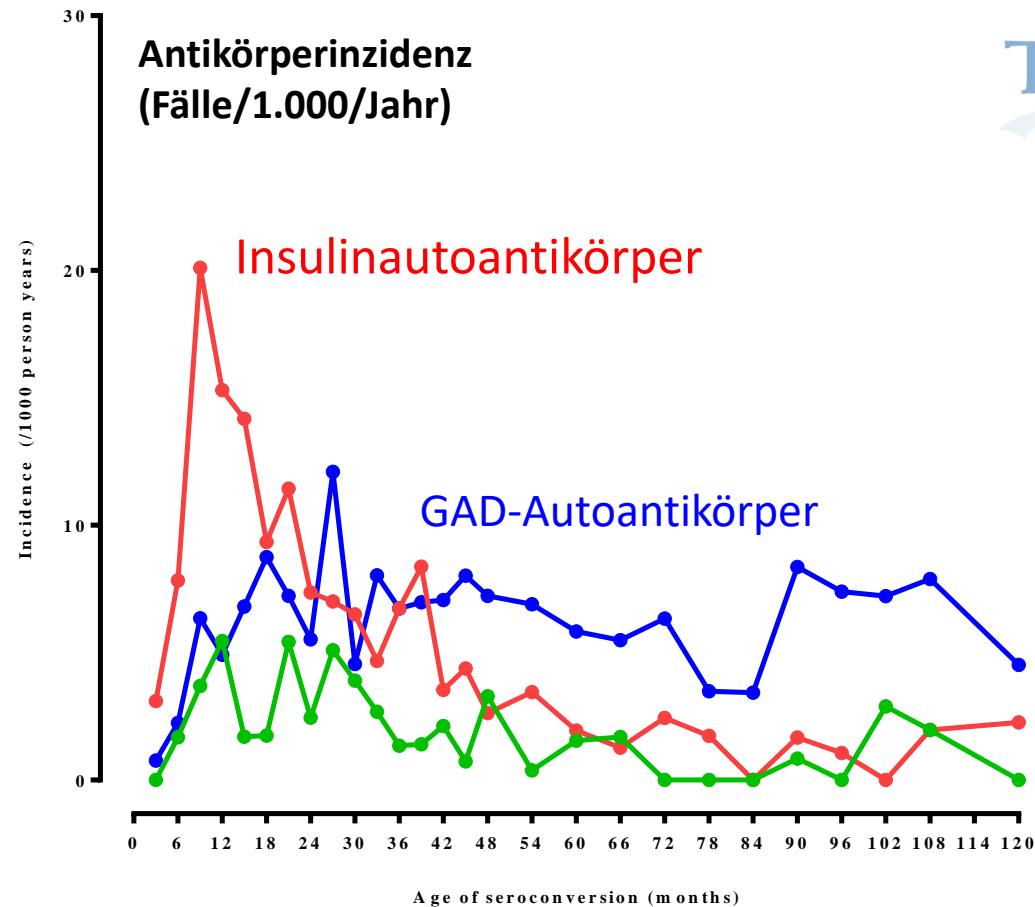
*McLaughlin et al., Diabetes 2016*

**AK-Prävalenz >90% bei Diabetesmanifestation im Alter <20 Jahre**

# Typ 1 Diabetes Autoimmunität entsteht früh im Kleinkindesalter

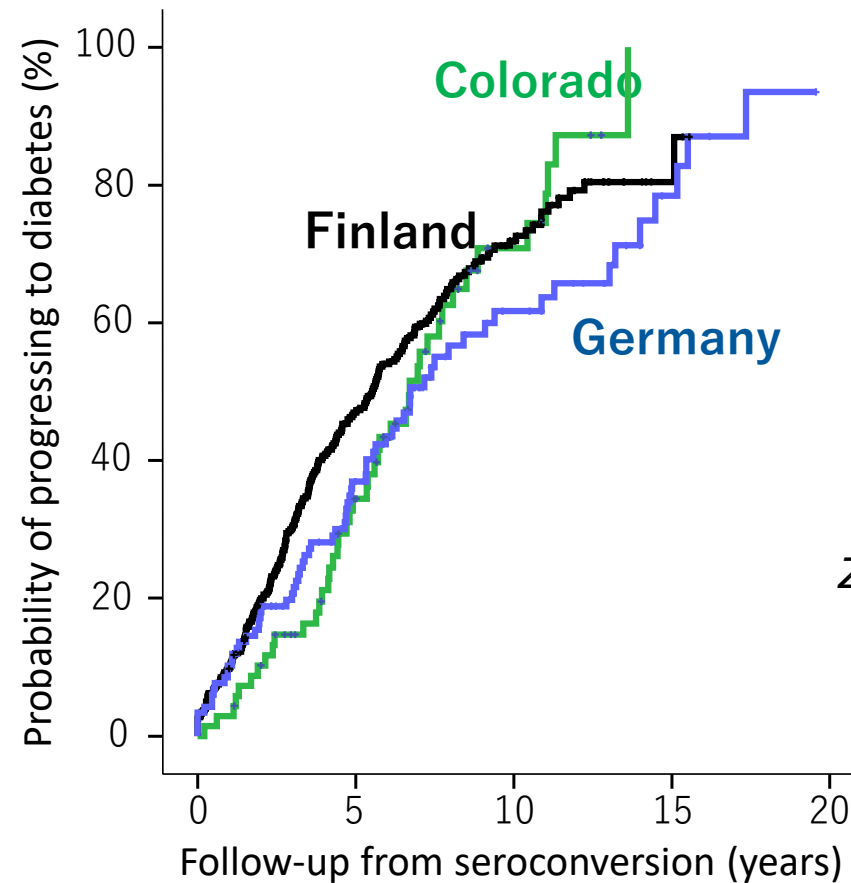


# Insulin – das Schlüsselantigen für die Entstehung des Typ 1 Diabetes im Kindesalter





Das Auftreten von **mehreren Inselautoantikörpern** ist ein sicheres Diagnosekriterium für ein frühes Stadium des Typ 1 Diabetes.

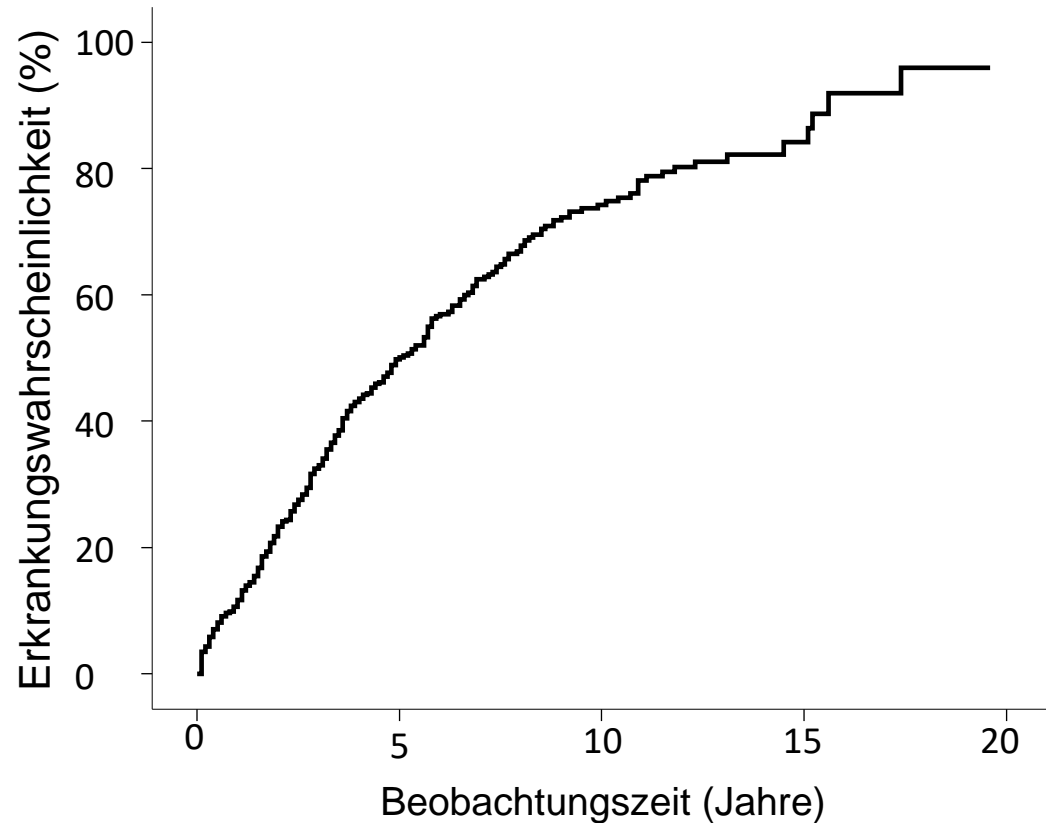


Ziegler AG et al., JAMA 2013

Daten von drei großen Geburtskohorten Studien aus Colorado, USA (DAISY), Finnland (DIPP) und Deutschland (BABYDIAB/BABYDIET)

# Biomarker für eine frühe Diagnose des T1D:

## Mehrere Inselautoantikörper im Kindesalter



Nachuntersuchung von 13.000 Kinder aus Studien BABYDIAB, DIPP, DAISY

### T1D Entwicklung (PPV):

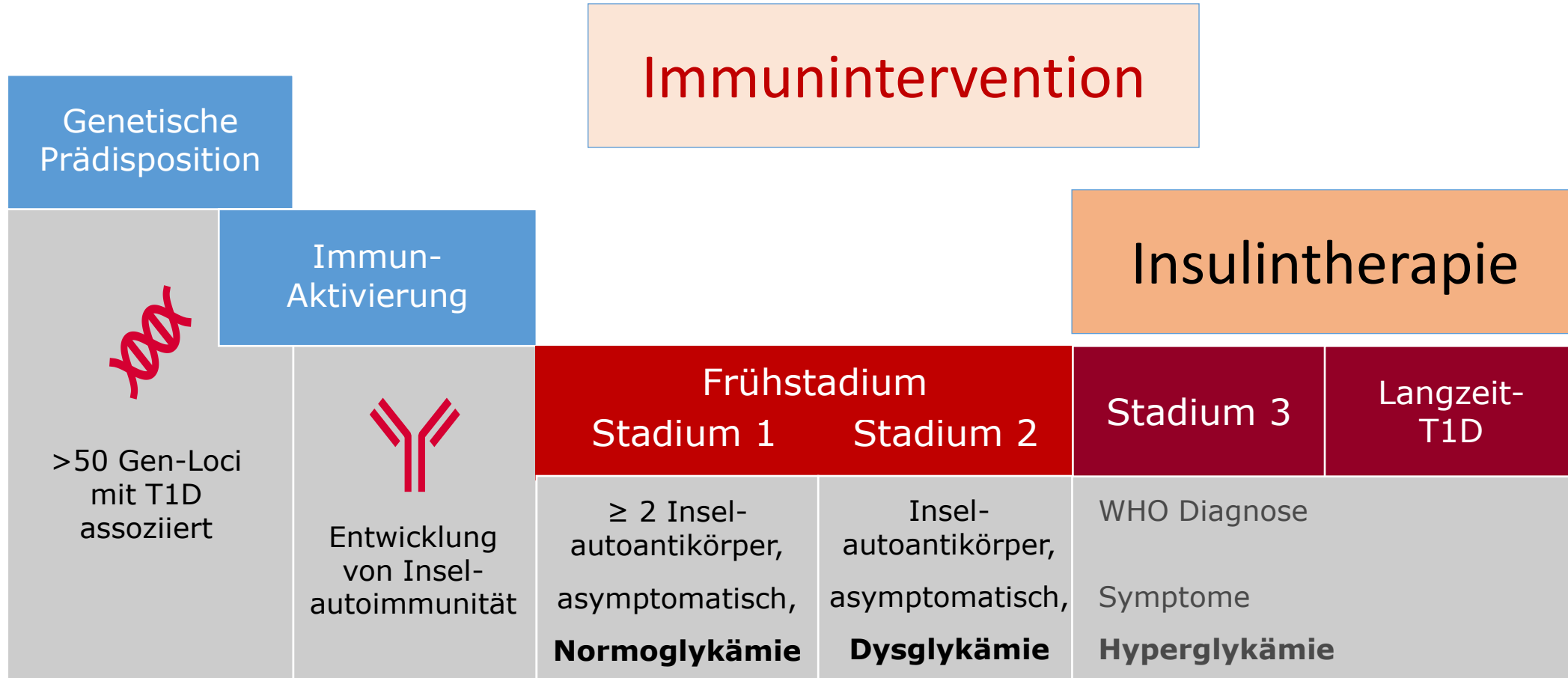
- 10 Jahre 75%
- Bis 15. Lebensjahr 79%
- **Lifetime Risiko nahe 100%**

d.h. **jedes Kind** mit positiven Testergebnis entwickelt einen klinisch manifesten T1D

**Assay Spezifität: nahe 100%**

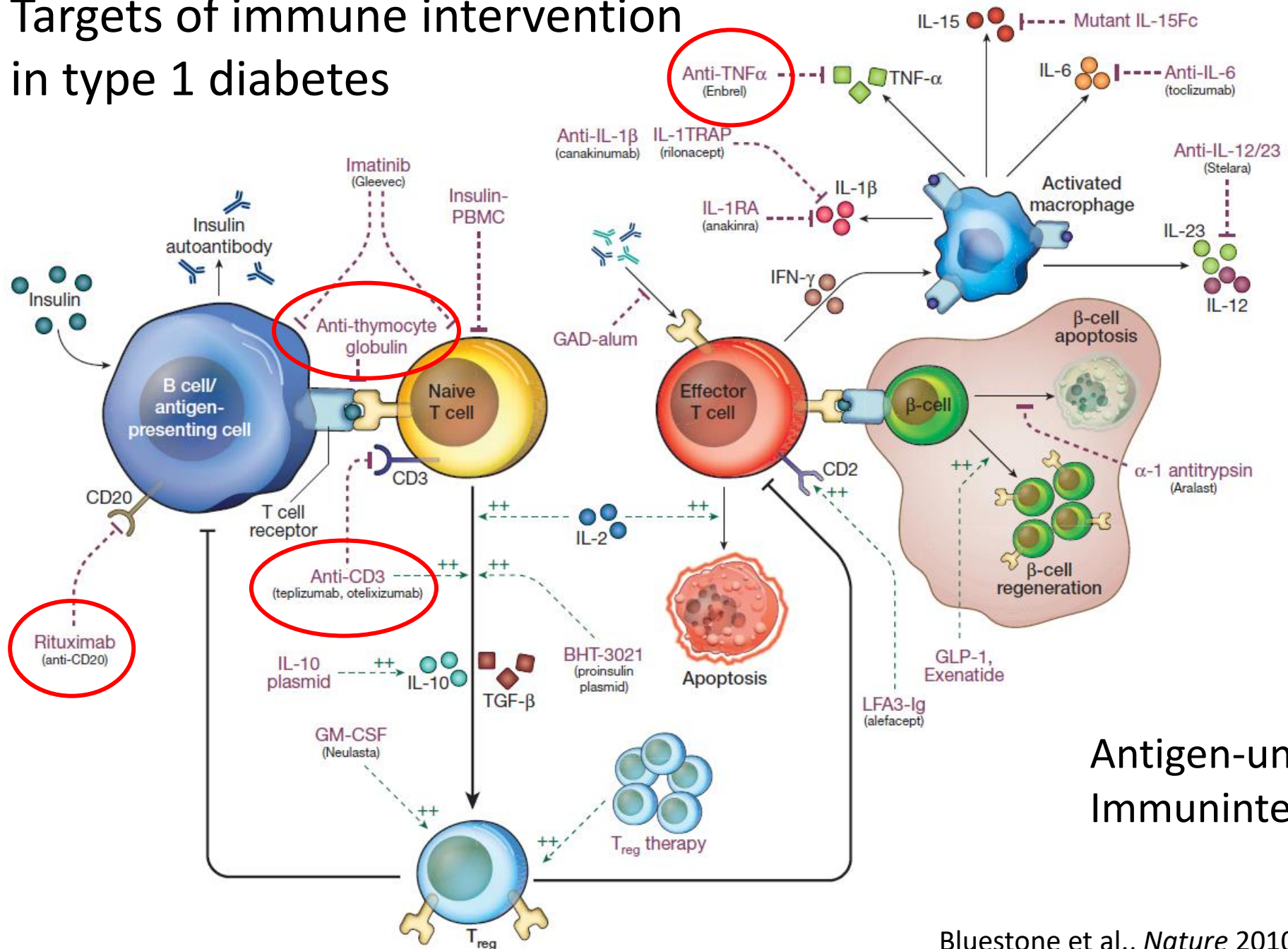
Paradigmenwechsel für die Definition von Frühstadien des T1D

# Stadien des Typ-1-Diabetes



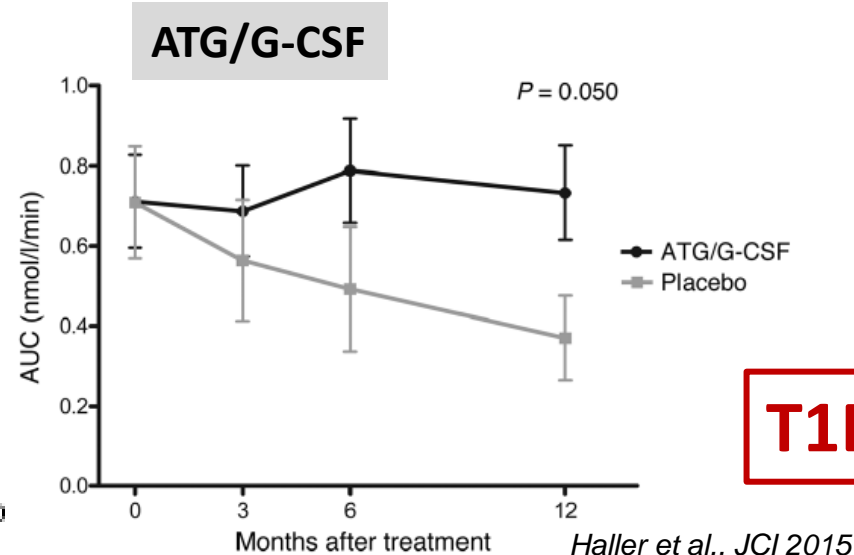
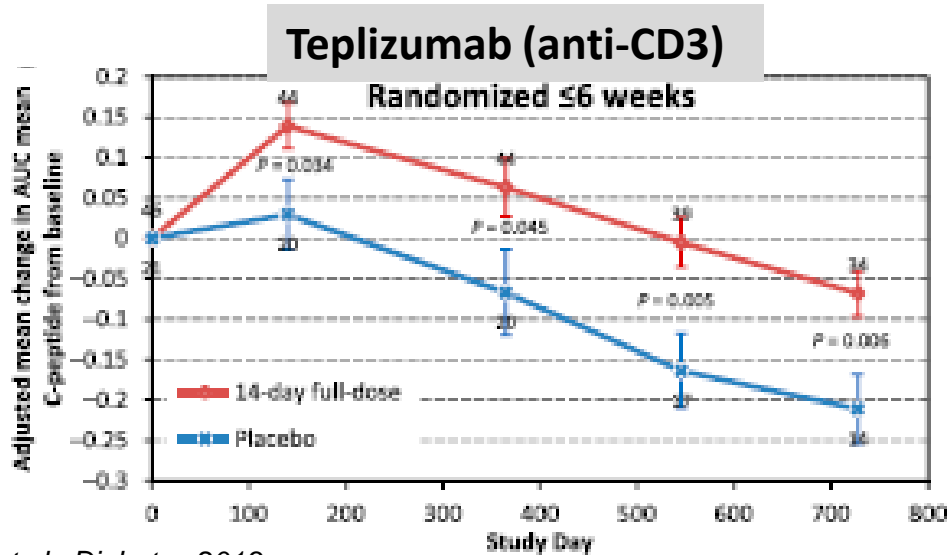
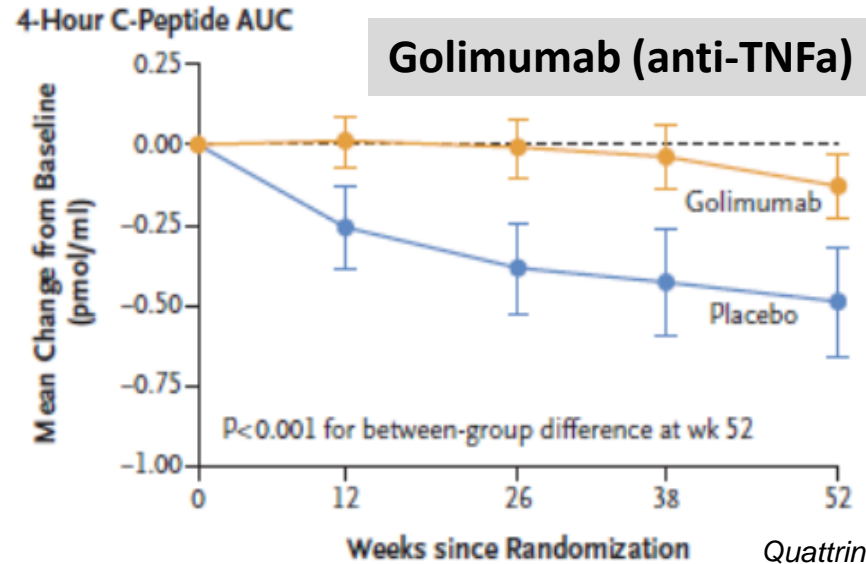
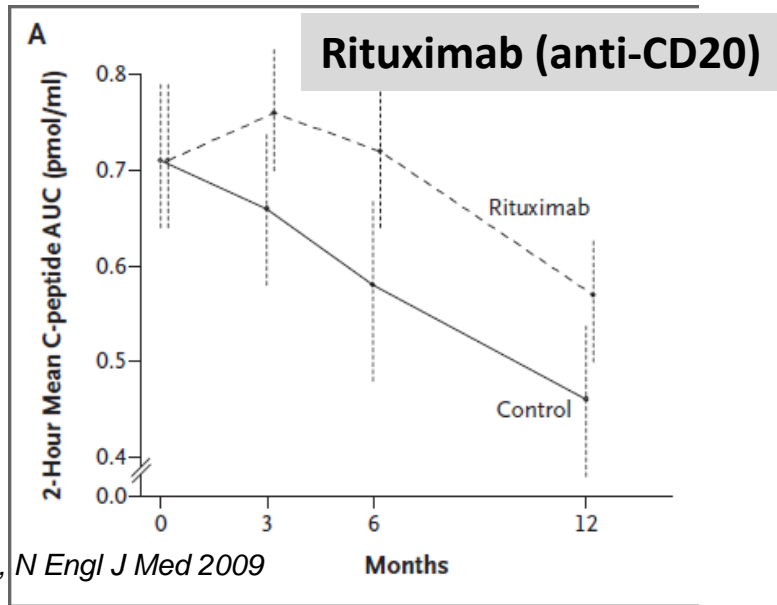
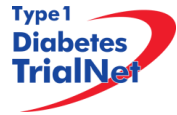
*Insel RA et al., Diabetes Care 2015*  
*American Diabetes Association Professional Practice Committee, Diabetes Care 2022*  
*Landgraf R et al, Diabetologie 2022; 17 (Suppl2):98-110*

# Targets of immune intervention in type 1 diabetes



Antigen-unspezifische Immunintervention

# Different strategies of immunotherapy at type 1 diabetes onset



**T1D Stadium 3**

# PROTECT-Studie

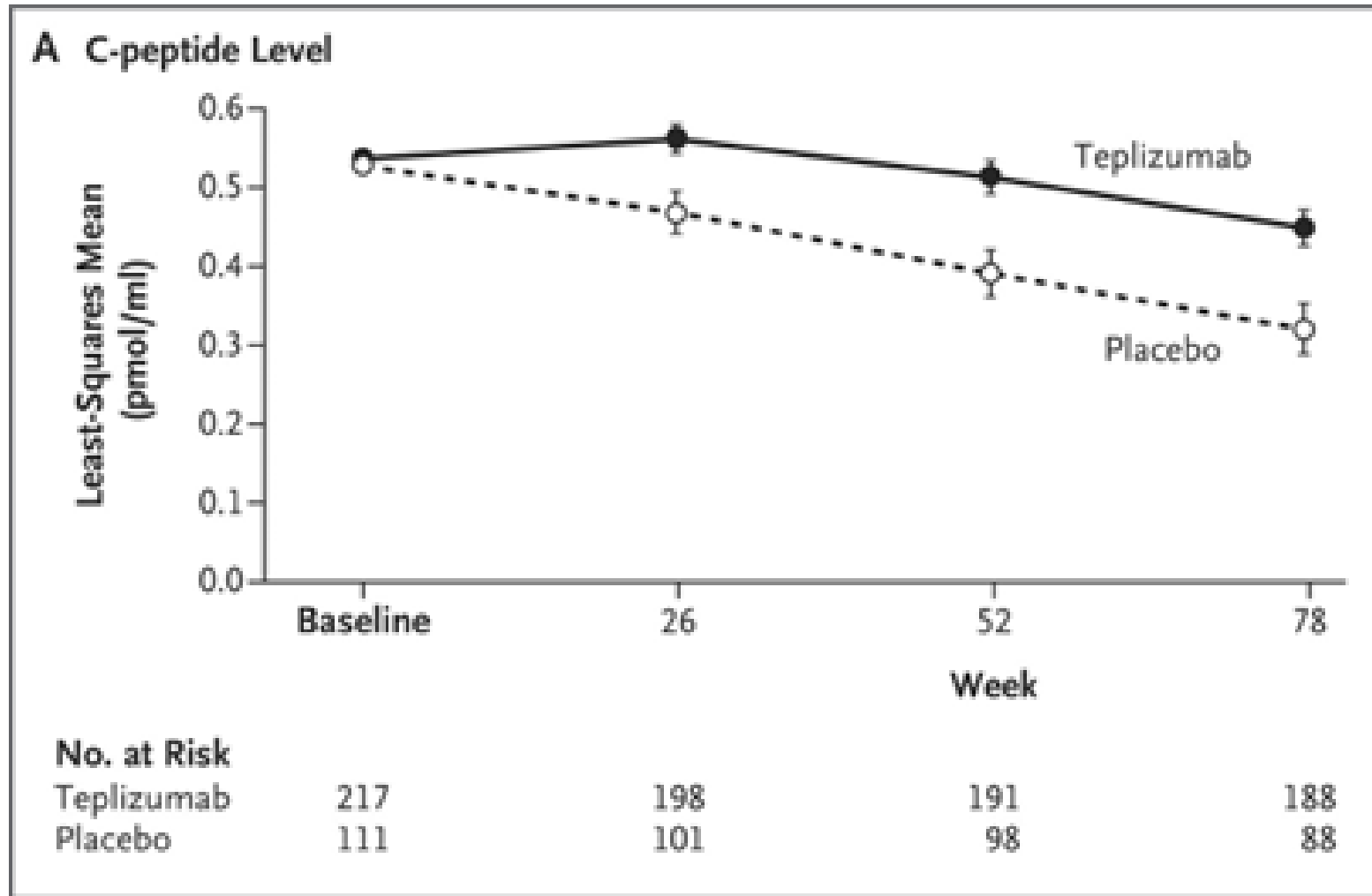
## Teplizumab bei Manifestation

PROTECT Study Website, <https://theprotectstudy.com/de/> und  
PROTECT Recent-Onset Type 1 Diabetes Trial Evaluating Efficacy and Safety of Teplizumab.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875729>, zugegriffen: 16. 10.2020.

- **Überblick**
  - 300 Kinder und Jugendliche
  - Randomisierung Teplizumab/Plazebo 2:1
  - Zwei 12-tägige Infusionszyklen im Abstand von 6 Monaten
  - Zentren in USA, CA, HU, FR, DE, BE, PL, UK, CZ
- **Einschlusskriterien**
  - 8-17 Jahre
  - Innerhalb von 6 Wochen nach formaler T1D-Diagnose
  - Nachweis von Diabetes-Autoantikörpern
  - Stimuliertes C-Peptid  $\geq 0.2$  pmol/ml im Mixed Meal Tolerance Test (MMTT)
- **Outcome Measures**
  - C-Peptid im MMTT Woche 78
  - Insulinbedarf
  - HbA1c
  - TIR
  - Hypoglykämien

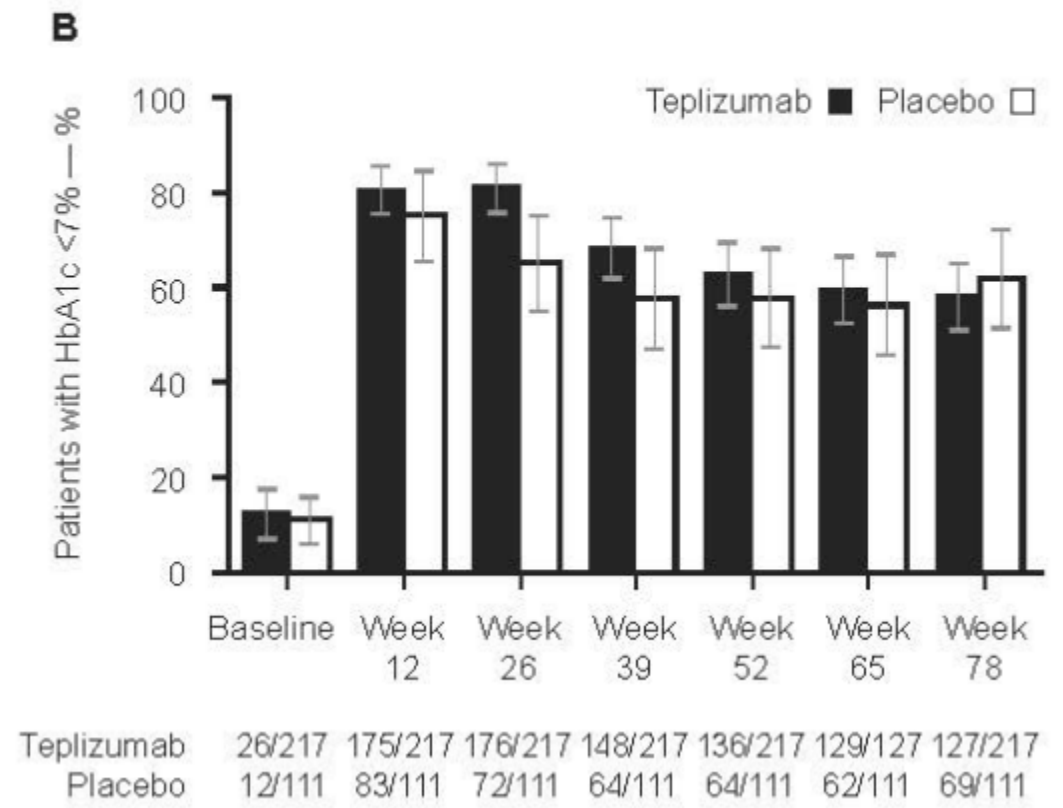
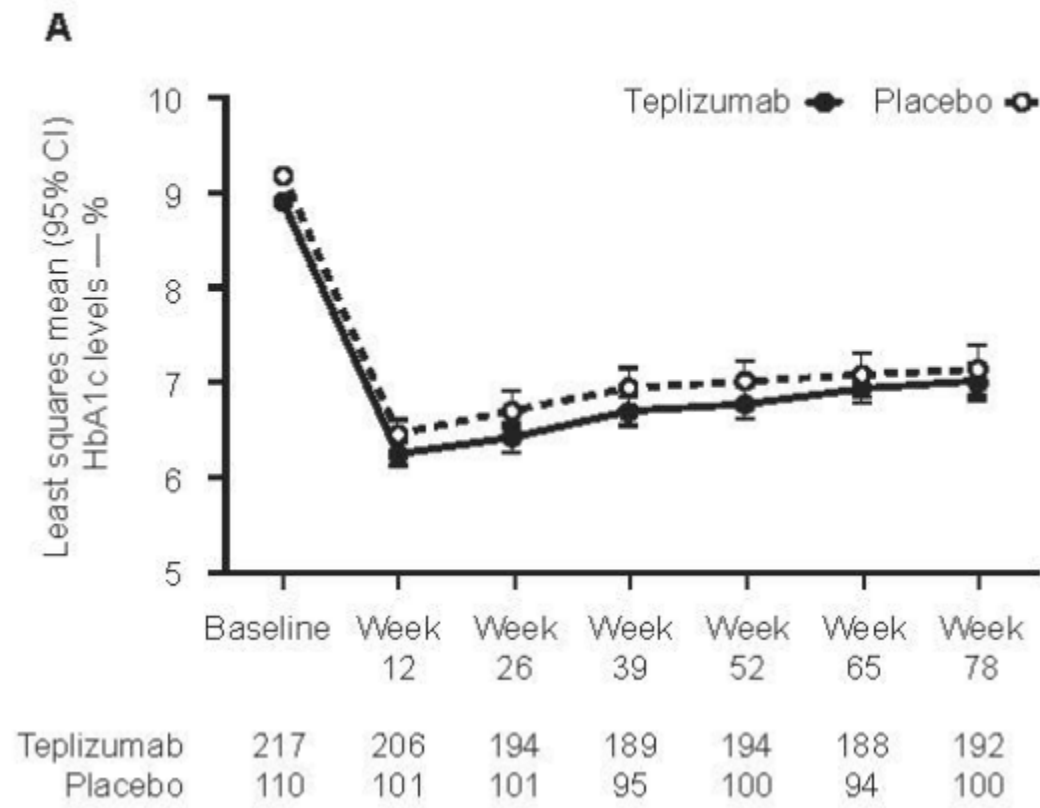


**T1D Stadium 3**

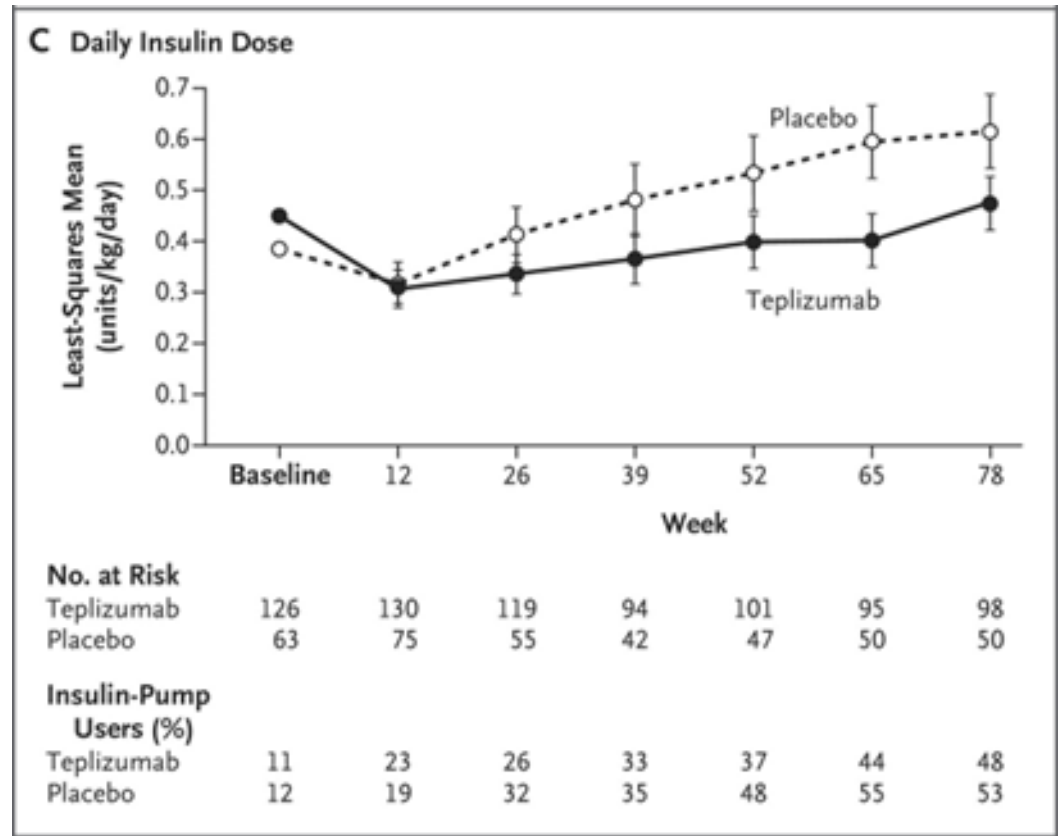
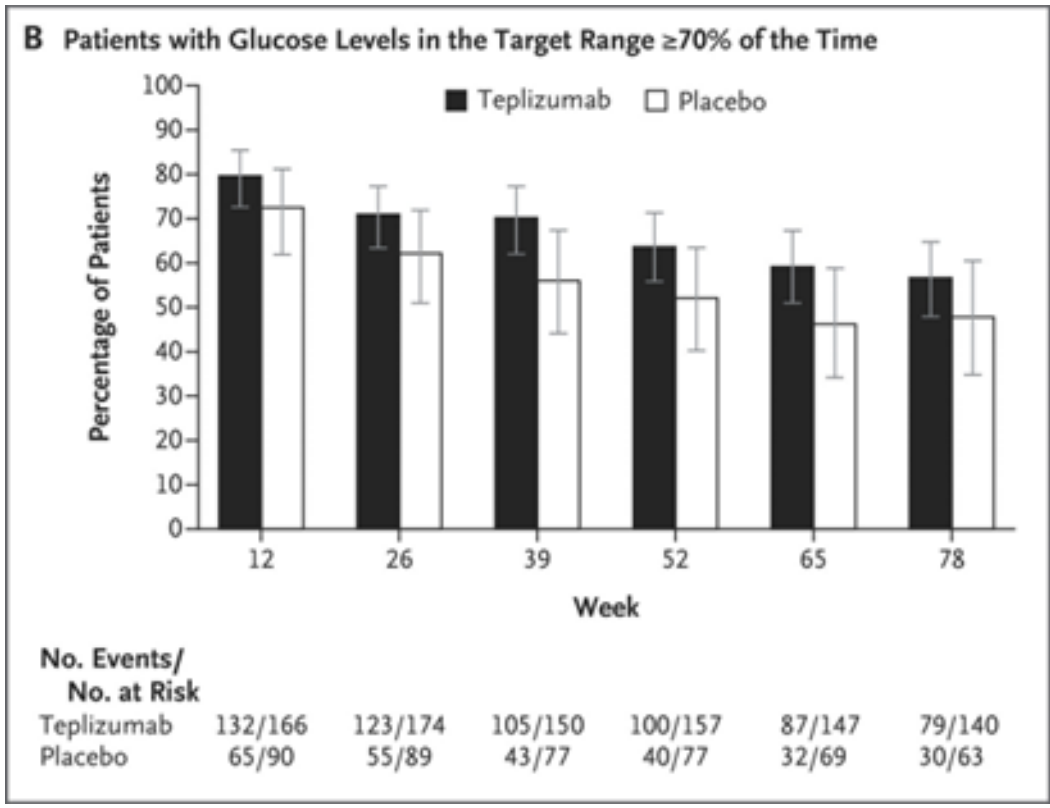


**T1D Stadium 3**

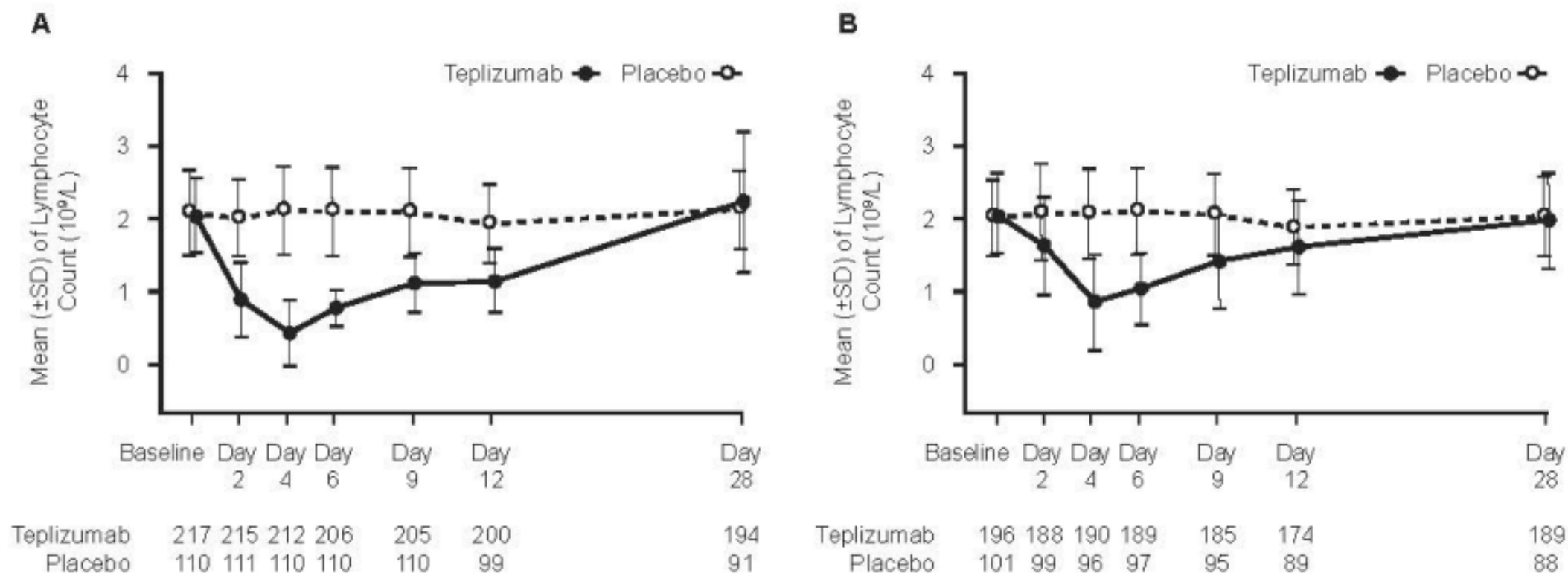
**Figure S3. HbA1c levels, A) HbA1c Level Over Time,\*,†‡ B) Proportion of Patients With HbA1c <7% Over Time**







**Figure S7. Lymphocyte Count Over Time During the Dosing Period and Through 28 Days of Treatment Initiation by A) Treatment Course 1, B) Treatment Course 2**



Treatment course 2 includes patients who were dosed at week 26 and at Week 52.

... The side effects of teplizumab observed in the present trial included **headache, gastrointestinal symptoms, rash, lymphopenia, and mild cytokine release syndrome.**

These findings were consistent with previous experience, and the events resolved spontaneously.

Reports of EBV reactivation were low, as was the rate of drug discontinuation due to adverse events.

The incidence of Covid-19 was similar in the two groups, and the illnesses resolved without additional therapies, which further supports the notion that teplizumab is immunomodulatory and not immunosuppressive.

# Teplizumab, A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves $\beta$ -Cell Function

Kevan C. Herold, MD, Stephen E. Gitelman, MD, Peter A. Gottlieb, MD, Laura A. Knecht, MD, Ralph Raymond, Eleanor L. Ramos, MD

## Context

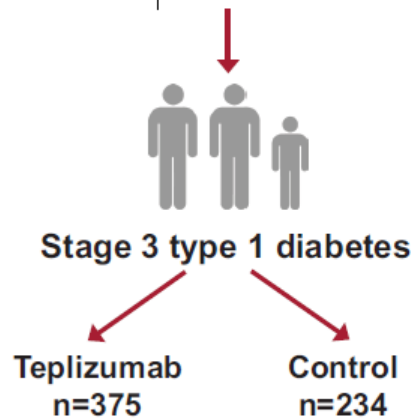
Teplizumab-mzwv is approved for delaying onset of stage 3 type 1 diabetes in adults and children  $\geq 8$  years with stage 2 type 1 diabetes

## Aim

Investigate the consistency of teplizumab's effect on  $\beta$ -cell function, as measured by stimulated C-peptide in stage 3 type 1 diabetes

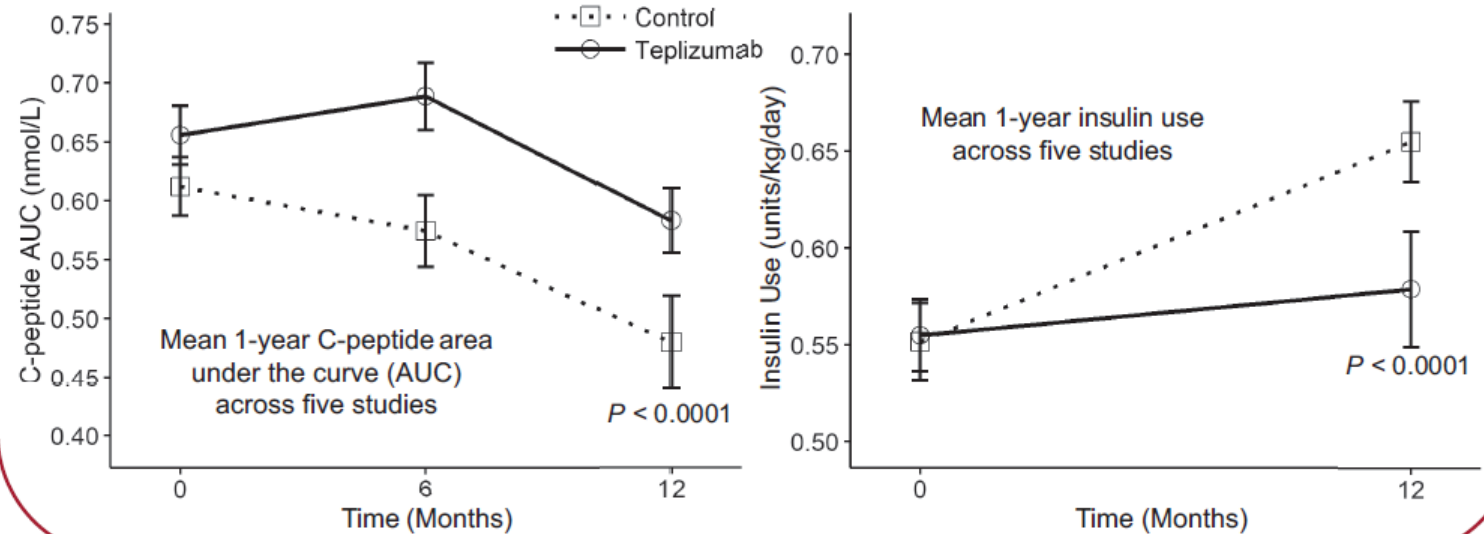
## Population

Five clinical trials



## Key Result

Stimulated C-peptide and insulin use were significantly improved in Stage 3 type 1 diabetes participants treated with teplizumab



## Safety

Across stage 2 and stage 3 type 1 diabetes trials, with 1,500 patient-years of follow-up, common adverse events included lymphopenia, rash, and headache. Most occurred during or immediately following the dosing period and resolved without intervention.

*Teplizumab-mzwv consistently preserved  $\beta$ -cell function as measured by C-peptide with a safety profile characterized by self-limited adverse events*

# Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes

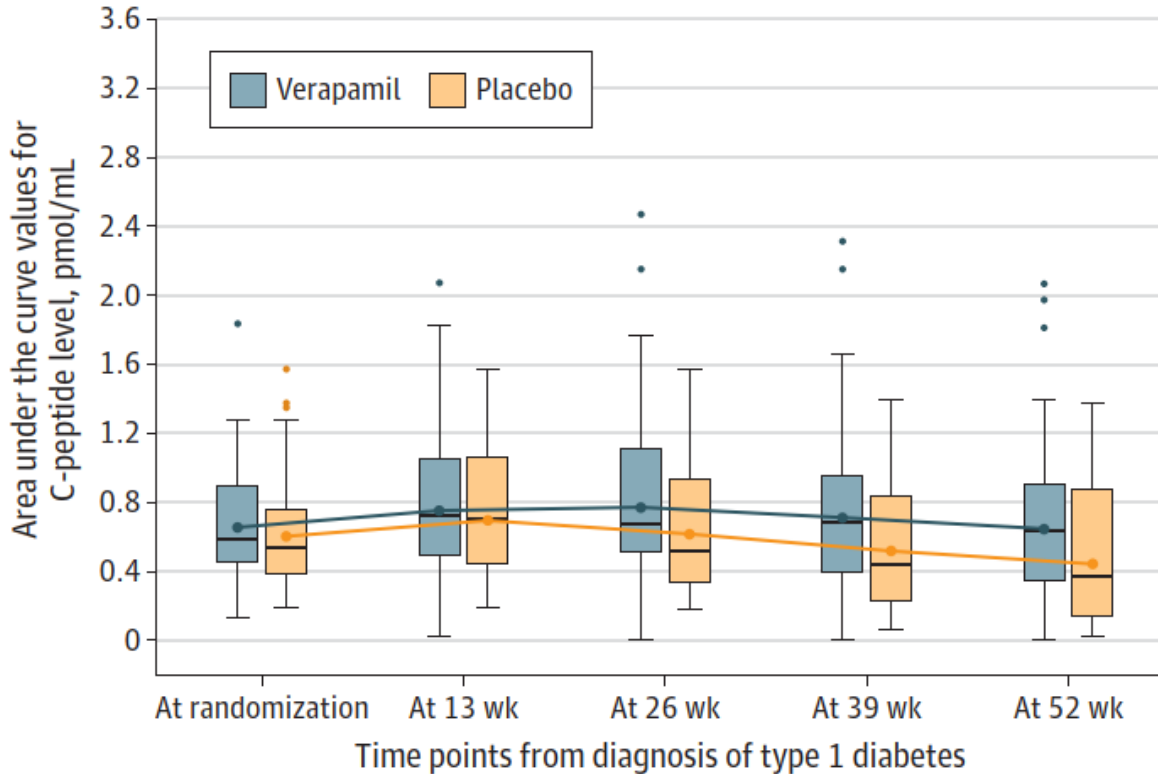
## A Randomized Clinical Trial

Forlenza GP et al., JAMA 2023

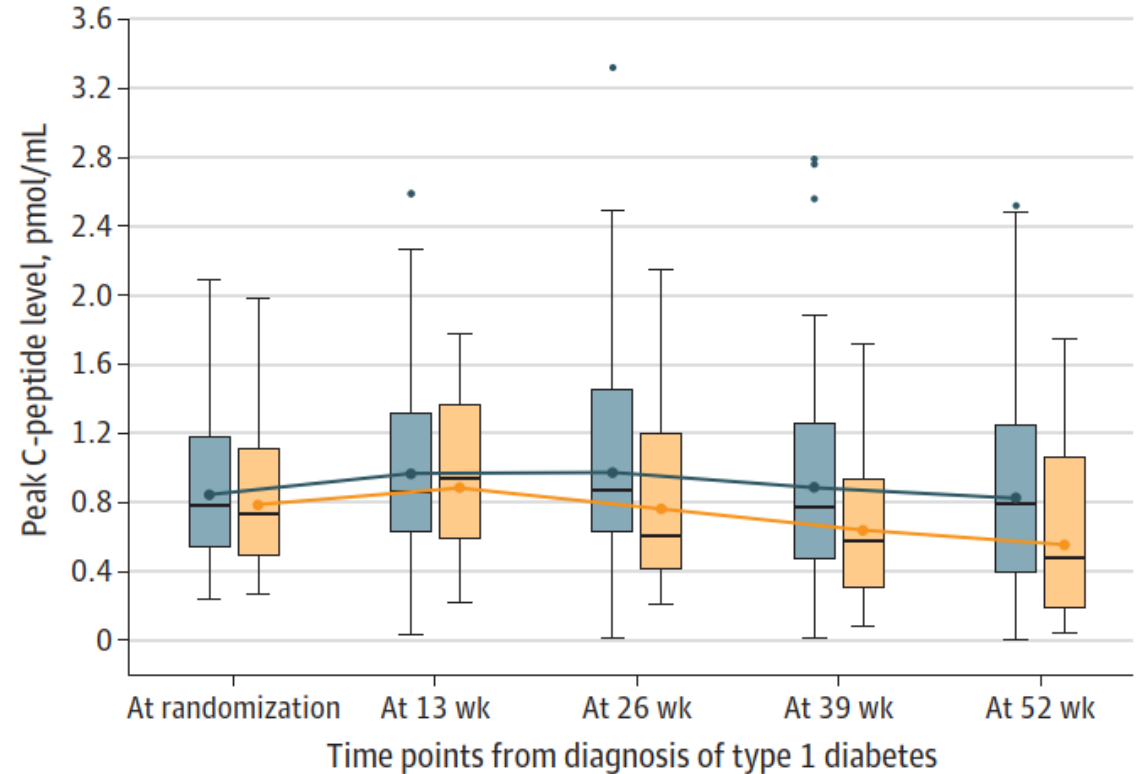
Children and adolescents aged 7 to 17 years once-daily oral verapamil (n = 47) or placebo (n = 41)

weight-based dosing of verapamil, starting at 60 mg/d or 120 mg/d, with dose escalation up to maximum 360 mg/d

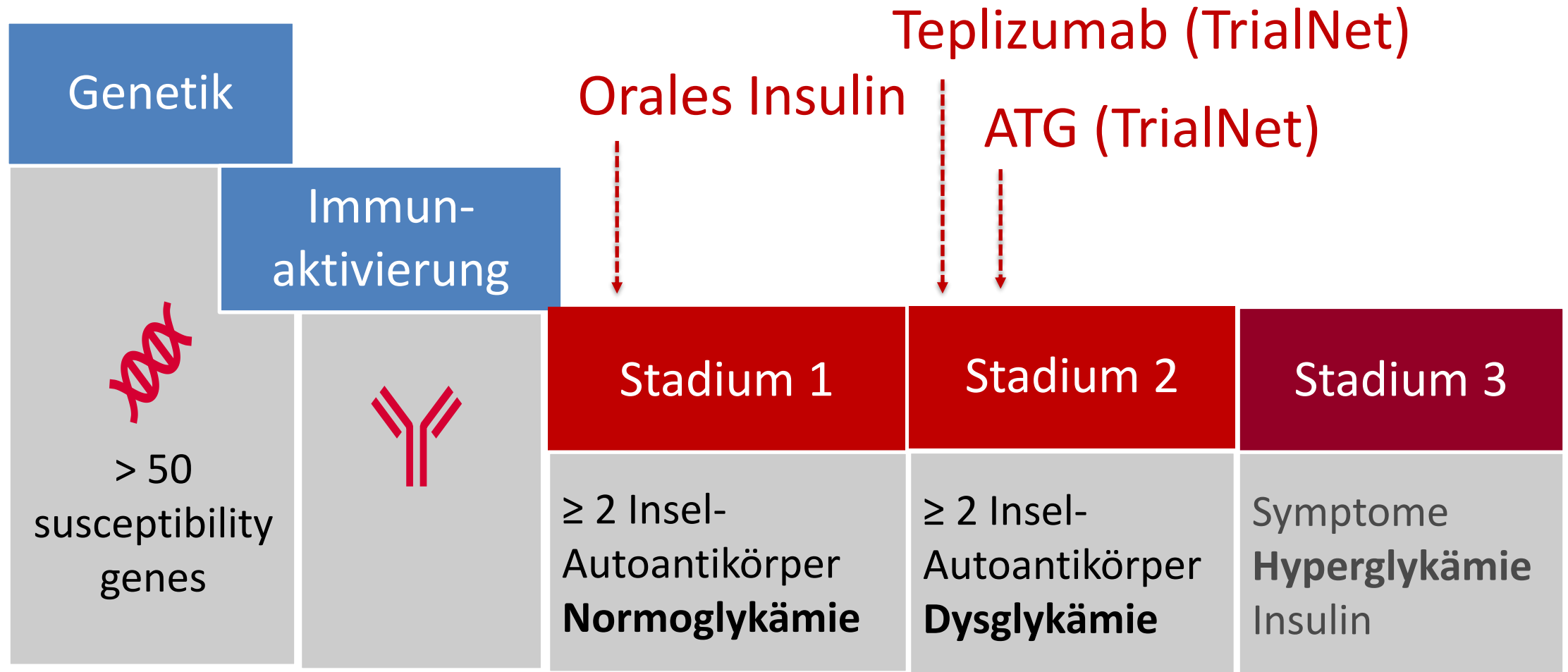
**B** Box and whisker plots of area under the curve values for C-peptide level at each time point



**C** Box and whisker plots of peak C-peptide level at each time point



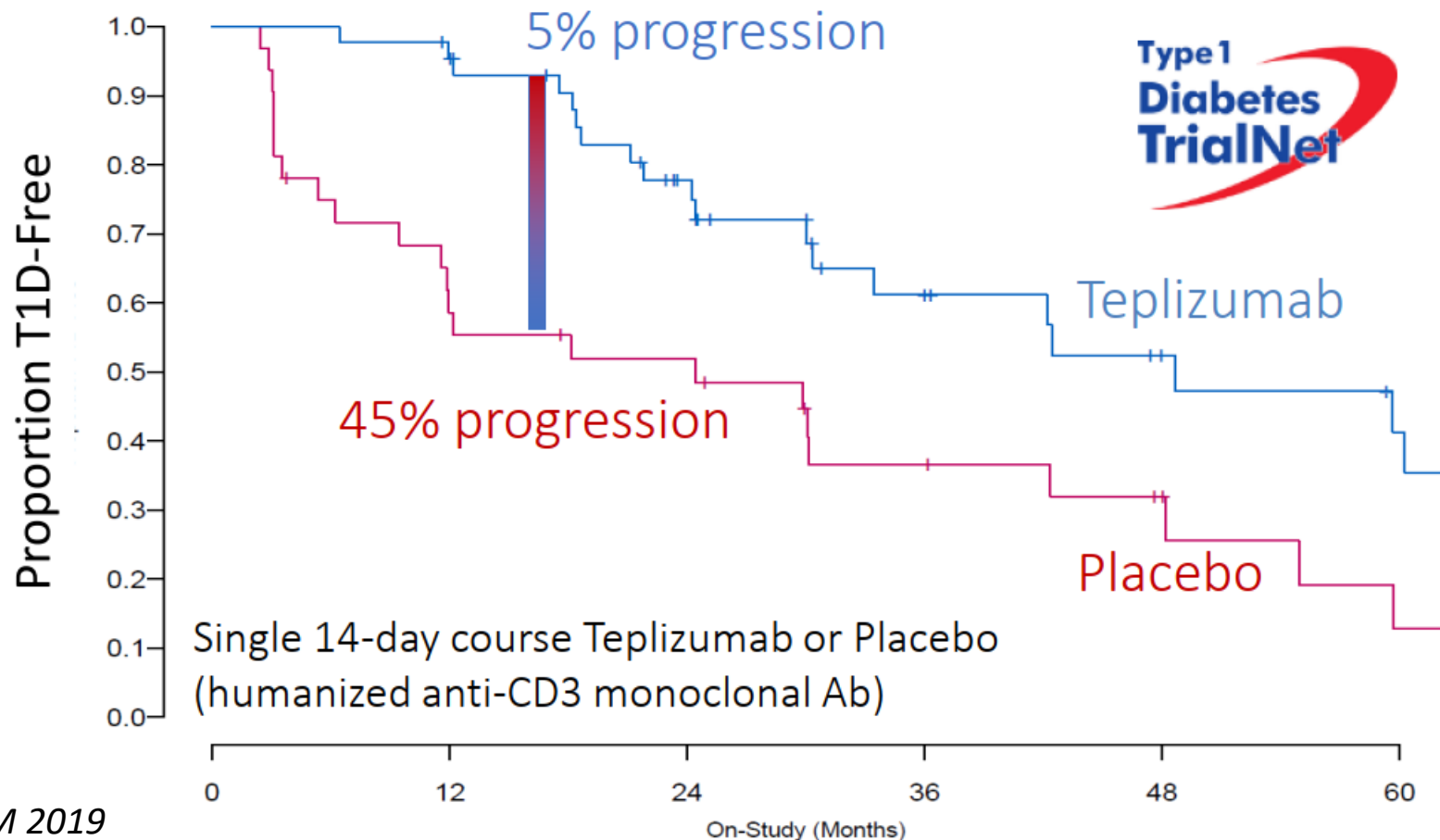
# Frühe Stadien eines T1D



*Insel RA et al., Diabetes Care 2015*  
*American Diabetes Association Professional Practice Committee, Diabetes Care 2022*  
*Landgraf R et al, Diabetologie 2022; 17 (Suppl2):98-110*

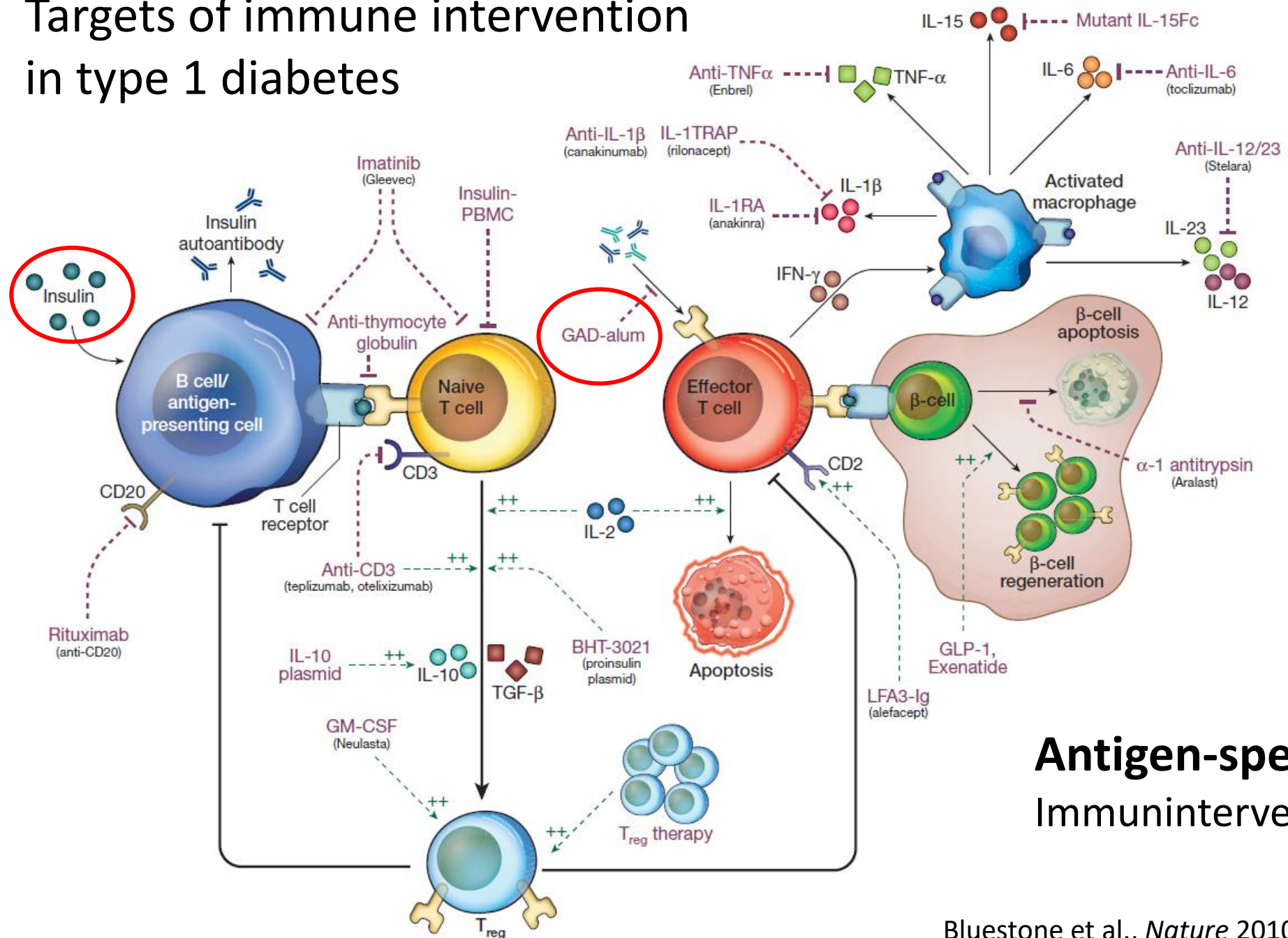
# Erste Immuntherapie zur Verzögerung von Typ 1 Diabetes im Stadium 2 in USA zugelassen

Verzögerung der Diabetesmanifestation um durchschnittlich 3 Jahre





# Targets of immune intervention in type 1 diabetes



**Antigen-spezifische  
Immunitervention**



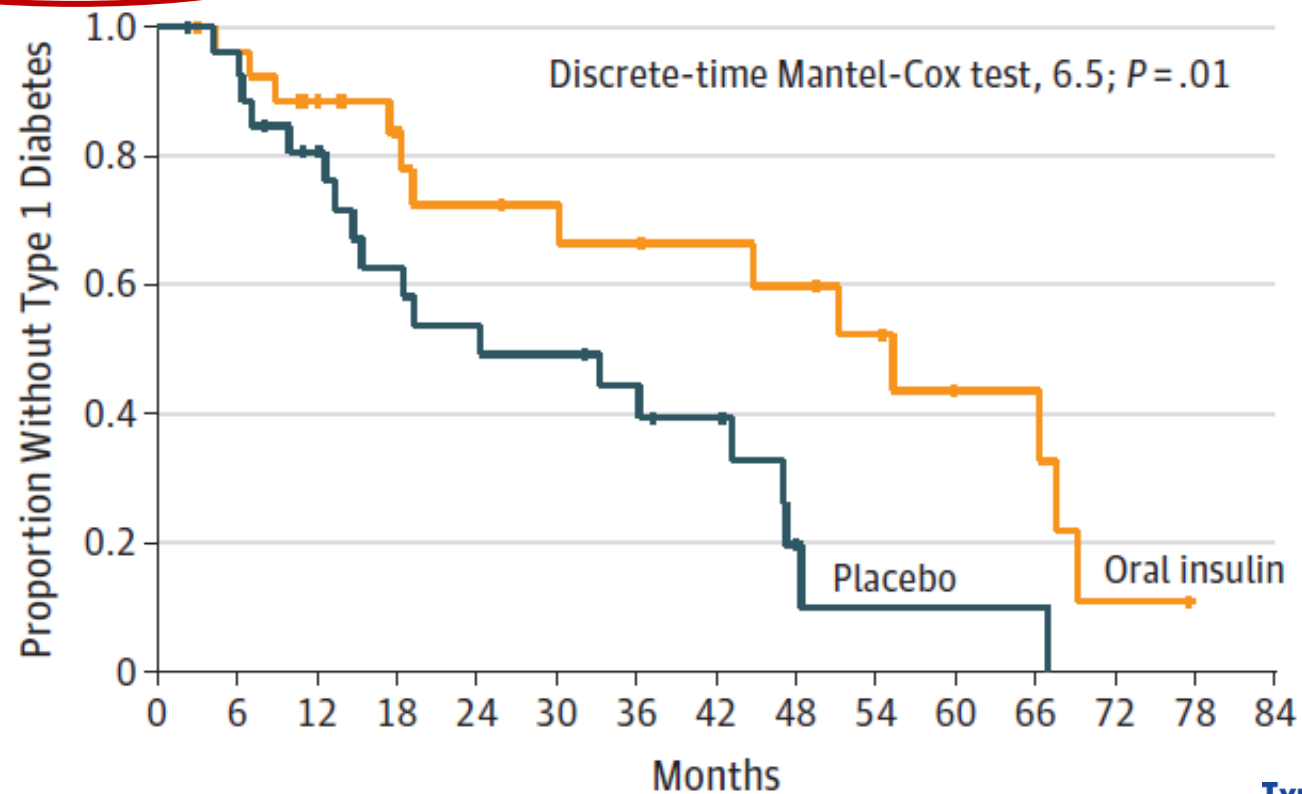
# Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes

## A Randomized Clinical Trial

JAMA 2017

**B** Secondary stratum 1

Daily 7.5 mg Oral Insulin versus Placebo



No. of participants

Oral insulin	27	25	21	16	13	12	11	10	9	7	4	4	1	0
Placebo	27	25	19	14	12	11	9	7	2	1	1	1	0	0



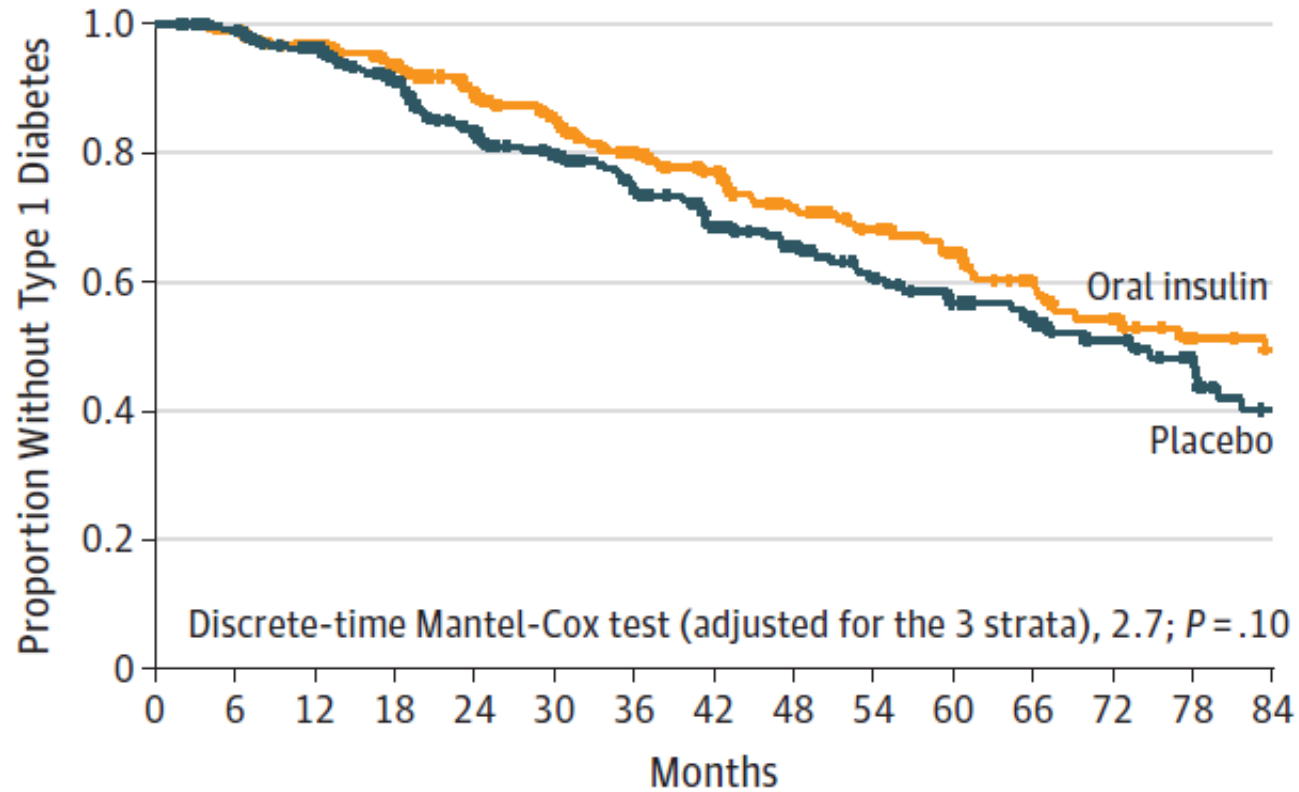
**T1D Stadium 1**

# Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes

## A Randomized Clinical Trial

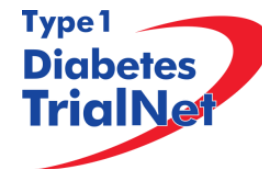
JAMA 2017

Daily 7.5 mg Oral Insulin versus Placebo



No. of participants

Oral insulin	276	270	248	211	182	160	134	115	96	78	68	50	42	32
Placebo	274	267	239	204	168	145	124	97	82	69	59	47	39	32



## Fr1da-Insulin-Interventions-Studie

Wirksamkeit von oralem Insulin auf die Immunantwort  
bei Kindern mit einem Frühstadium des Typ 1 Diabetes



Einschlusskriterien:

- Alter 2 bis 12 Jahre
- mindestens zwei positive  
Inselautoantikörper
- normale Blutzuckerwerte im OGTT

**T1D Stadium 1**

# Frühe Stadien eines T1D

Herausforderung: Finden von  
Personen mit Frühstadium



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln



*Insel RA et al., Diabetes Care 2015*

*American Diabetes Association Professional Practice Committee, Diabetes Care 2022*

*Landgraf R et al, Diabetologie 2022; 17 (Suppl2):98-110*

# Screening auf Inselautoantikörper in Bayern



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

## Zielstellung

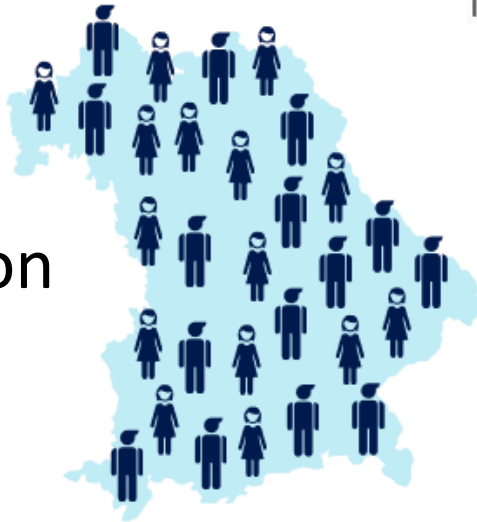
- Verbesserung der Versorgung durch frühe Diagnose, Schulung, Verlaufskontrollen, und Behandlung
- Entwicklung von immunbasierten Therapien zur Verhinderung und Verzögerung eines klinischen T1D

# Häufigkeit eines T1D Frühstadiums



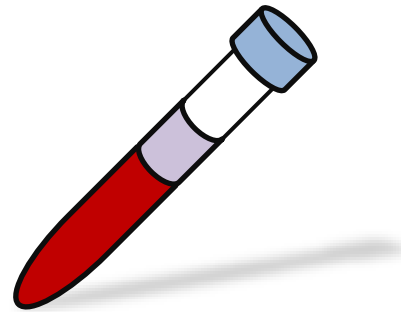
Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

[www.fr1da-studie.de](http://www.fr1da-studie.de)



In Kooperation  
mit > 600  
Kinder- und  
Jugendärzten

Kapillarblut



Seit 2015:  
185.670 Kinder  
Alter 2 – 5 (10) Jahre

533 Kinder  
(0,3 %)

mit 2 oder mehr  
Inselautoantikörpern

# Wohnortnahe Versorgung bei T1D Frühstadium



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln

## 18 Schulungs- und Versorgungszentren

- OGTT, HbA1c
- Schulung
- PHQ-9 Fragebogen zur psychischen Belastung
- Verlaufskontrollen nach Plan





# Schulung und kompetente Betreuung sind wichtig

## Schulungsunterlagen für das T1D Frühstadium



**FRIDA<sup>PLUS</sup>-STUDIE IN BAYERN**  
Typ-1-Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln

Einladung zur Schulung für Eltern von Kindern mit einem Frühstadium der Typ-1-Diabetes

Schirmherrschaft  
Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

In Kooperation mit  
PoedNetz Bayern  
bvkj.  
Deutscher Bund der Kinder- und Jugendärzte e.V.

HELMHOLTZ MUNICH **Frída**<sup>plus</sup>  
Typ-1-Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln

Einladung zur Schulung

K. ECHHEIM  
Karin Lange  
Anette-Gabriele Ziegler

Ein Ratgeber für Eltern und Kinder

**Frída** 

Typ 1 Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln

Gesundheit Leben Bayern  
Helmholtz Zentrum münchen  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt  
AUF DER BULT  
BRUNNEN UND ZUGANGSPUNKT  
MÜNCHEN

Ratgeber zum Frühstadium

**Frída**<sup>plus</sup>   
Typ-1-Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln

**Blut- und Urinzuckertagebuch**

von \_\_\_\_\_



Tagebuch und Anleitung zur Selbstkontrolle

**Frída** 

Typ 1 Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln



PIXI Buch über T1D



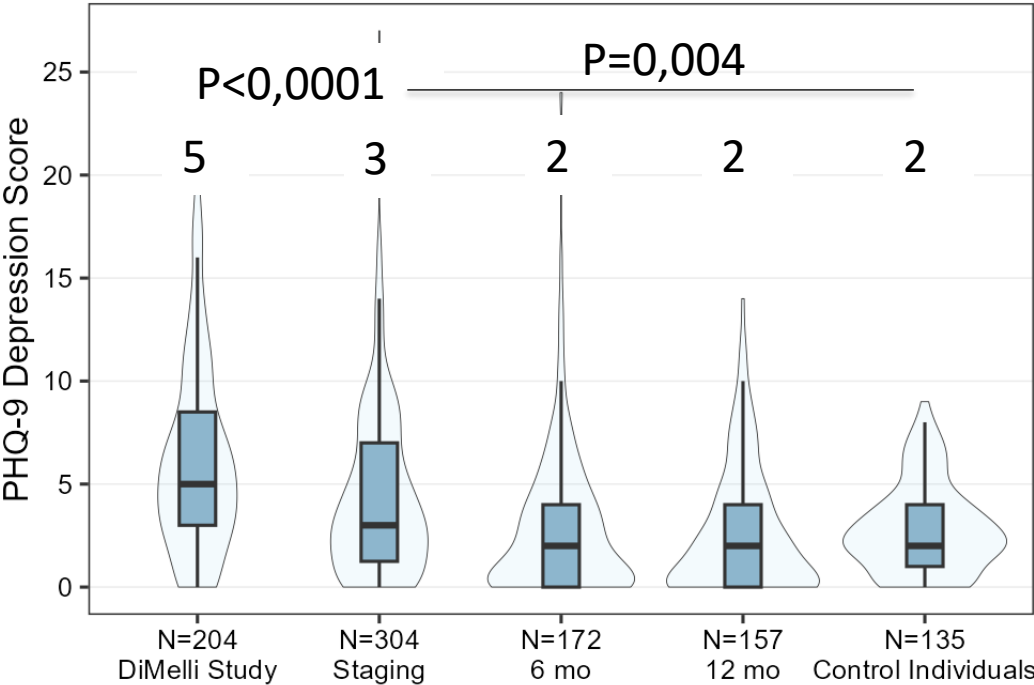
# Bessere Lebensqualität, geringere psychische Belastung

## WHO Fragebogen PHQ-9

Ziegler et al, JAMA 2020, Kooperation mit K. Lange, Hannover

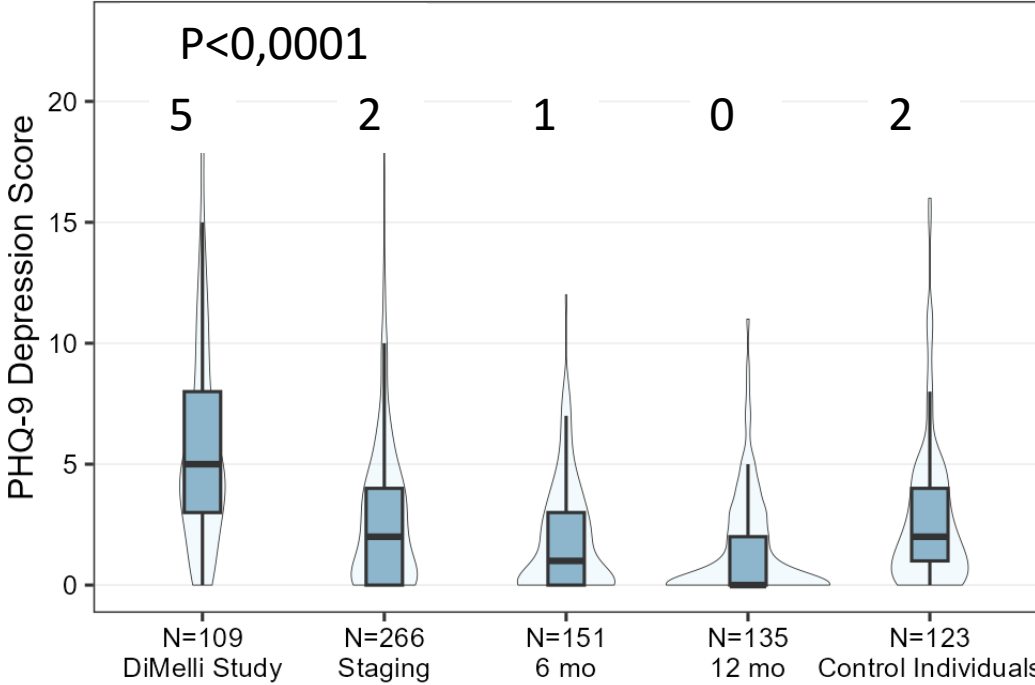
### Mutter

Median PHQ-9-Score



### Vater

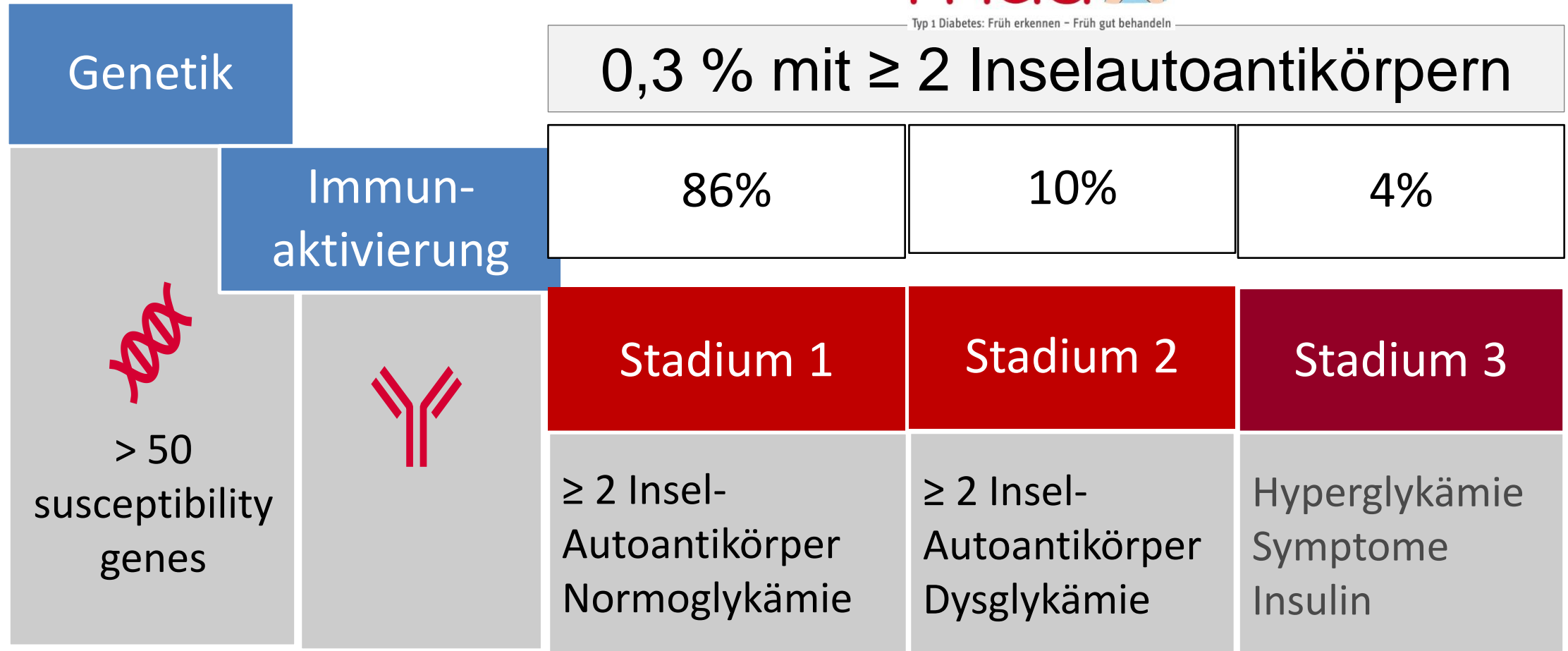
Median PHQ-9-Score



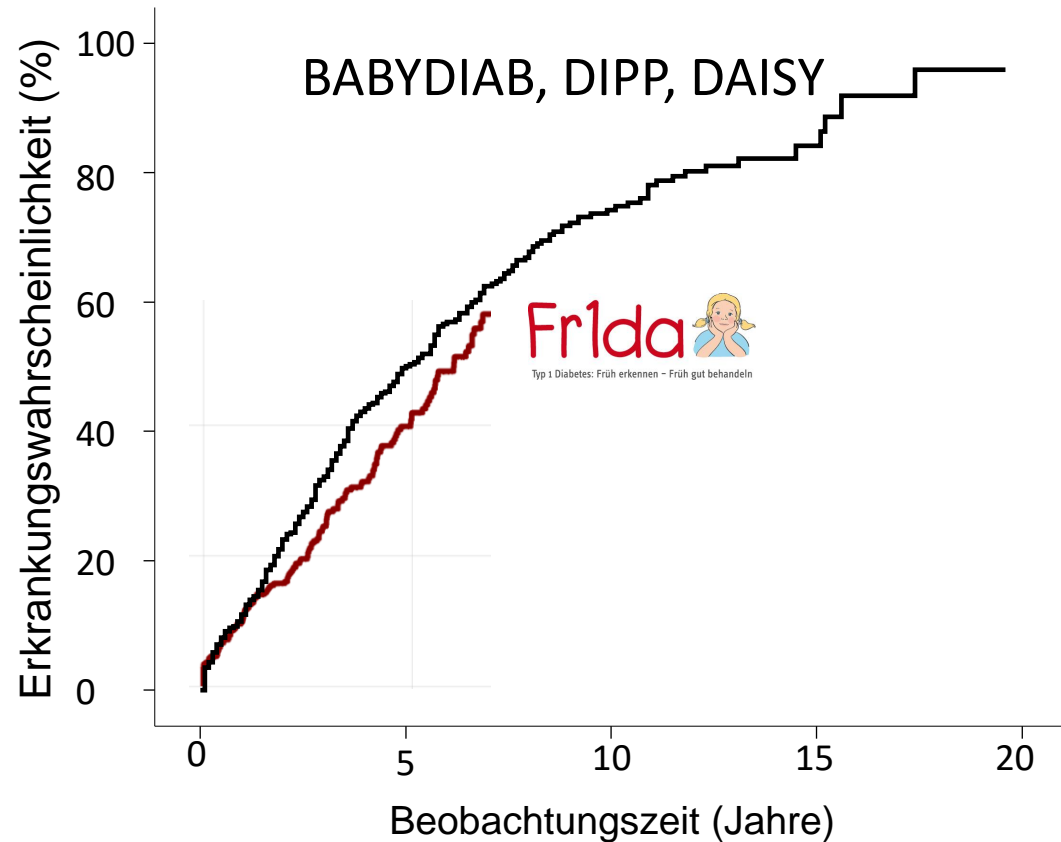
# Prävalenz der Frühstadien



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln

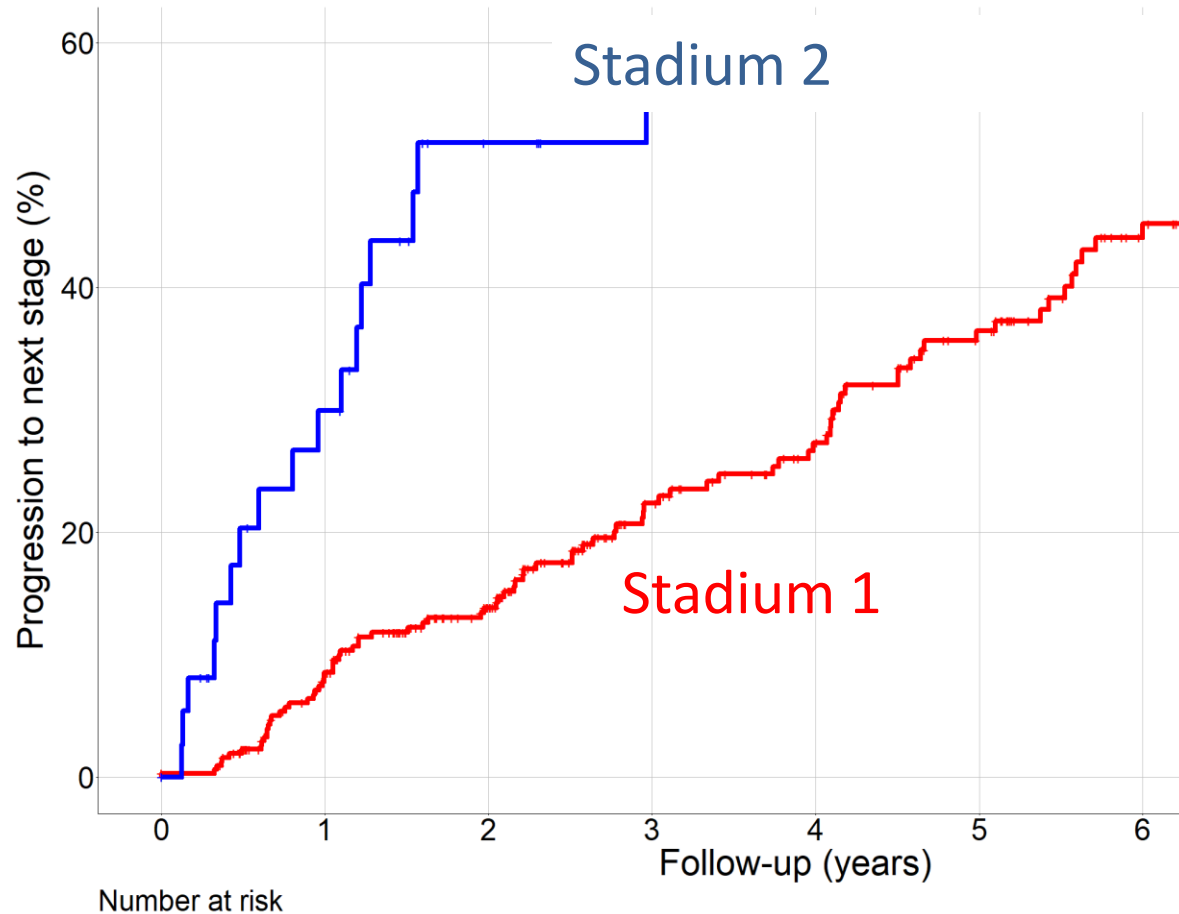


# Progression vom Frühstadium (Stadium 1 oder Stadium 2) zum klinischen T1D (Stadium 3)



Ähnliche Progressionsrate bei Fr1da-Kindern mit einem Frühstadium im Vergleich zu internationaler Geburtskohorte mit erhöhtem genetischem Risiko

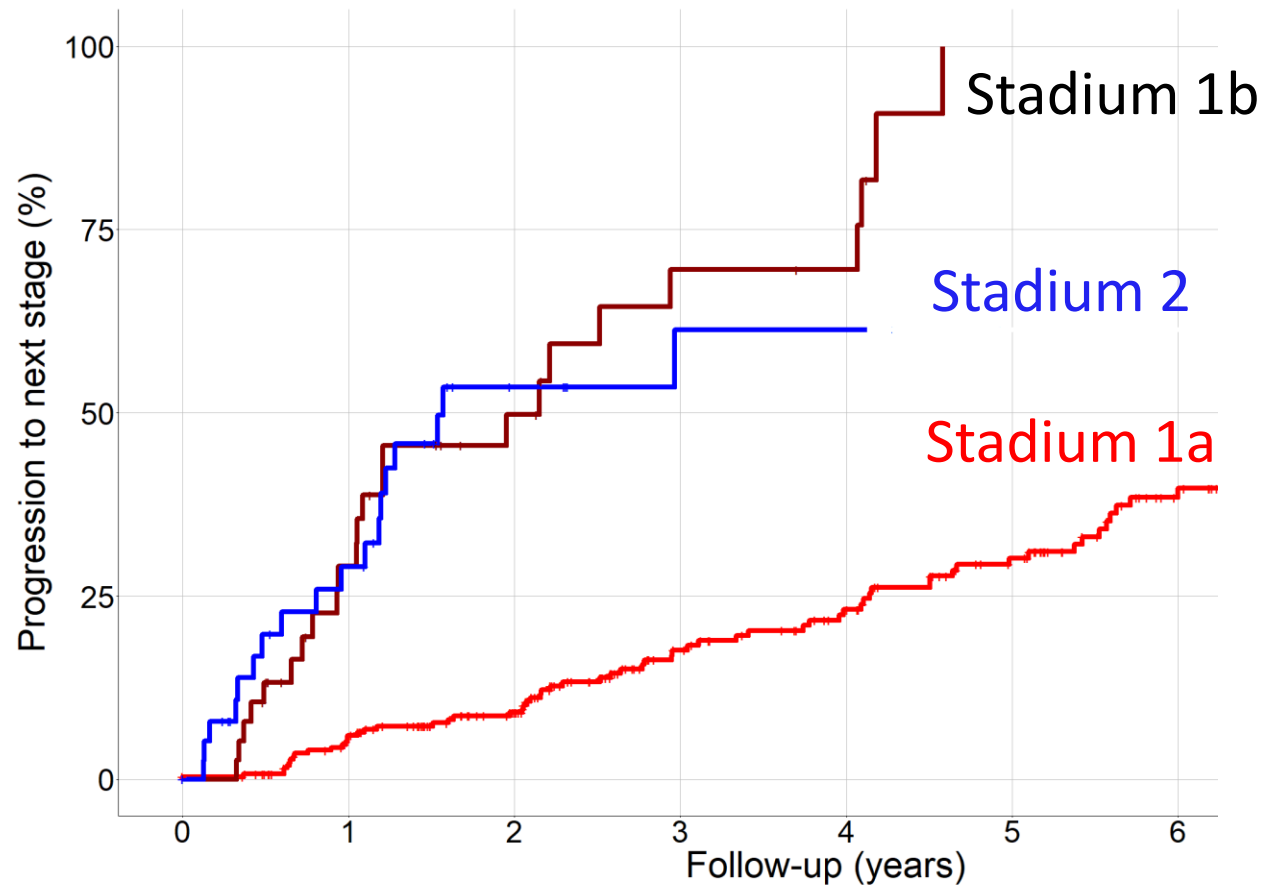
# Stratifizierung der Progressionsrate



**Die Hälfte der Kinder hat das nächste Stadium erreicht**

- In 2 Jahren für Stadium 2
- In 6 Jahren für Stadium 1

# Stratifizierung mittels Progression-Score PLS



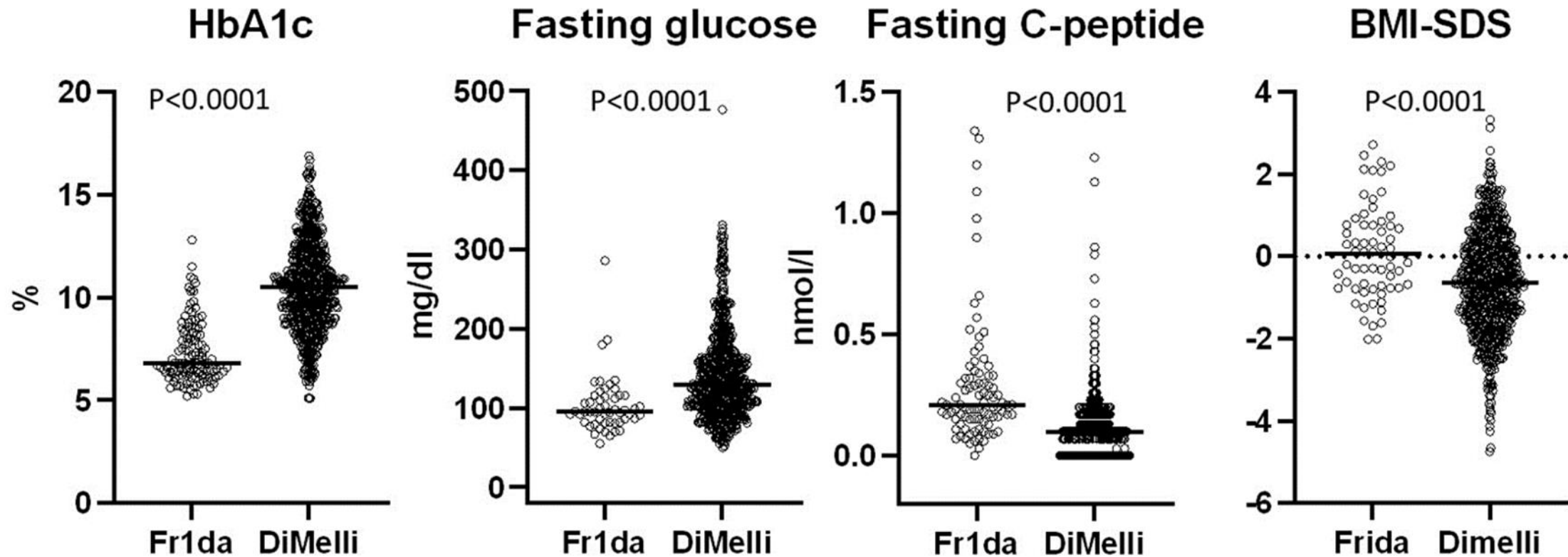
Number at risk

-	282	228	187	126	106	82	49
-	38	22	12	6	5		
-	41	23	9	5			

Durch Stratifizierung kann individuell beraten werden, wie häufig ein Monitoring erfolgen soll

Bei klinischer Diagnose (Stadium 3):

Drastisch reduzierte Ketoazidoserate: 2,5%,  
und mehr Betazell-Funktion



# Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset.

*Diabetologia*, September 2023

	Fr1da		Sächsisches Diabetesregister		
	n	n (%) oder Median (IQR)	n	n (%) oder Median (IQR)	P-Wert
<b>Alter bei klinischer Manifestation (Jahre)</b>	128	6,7 (5,0; 9,1)	907	6,9 (4,1; 9,1)	
<b>Ketoazidose</b>	118		907		
Nein		115 (97,5)		574 (63,3)	<0,0001
Ja		3 (2,5)		333 (36,7)	
<b>Symptome</b>	121		904		
Nein		68 (56,2)		39 (4,3)	<0,0001
Ja		53 (43,8)		865 (95,7)	
<b>Hospitalisierung</b>	121		907		
Nein		31 (25,6)		0	<0,0001
Ja		90 (74,4)		907 (100)	
<b>Verweildauer (Tage)</b>	117	8 (0; 11)	885	11 (9; 14)	

Hummel S, Friedl N, Winkler C, Ziegler AG, Achenbach P; Fr1da Study Group.

## Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. Reply to Schneider J, et al [letter].

*Diabetologia*, September 2023

	Fr1da		DiMelli		
	n	n (%) oder Median (IQR)	n	n (%) oder Median (IQR)	P-Wert
Alter bei klinischer Manifestation (Jahre)	128	6,7 (5,0; 9,1)	736	7,2 (4,5; 9,2)	
Symptome	121		681		
Nein		68 (56,2)		60 (8,8)	<0,001
Ja		53 ( <u>43,8</u> )		621 ( <u>91,2</u> )	
Dauer (Tage)	44	6 (2; 14)	609	28 (19; 39)	<0,001
Gewichtsverlust	93		584		
Nein		87 (93,5)		97 (16,6)	<0,001
Ja		6 ( <u>6,5</u> )		487 ( <u>83,4</u> )	
Gewichtsverlust (kg)	93	0 (0; 0)	584	2,0 (1; 3,0)	<0,001



# Vorteile eines Screenings auf Inselautoantikörper

- Drastische Reduktion der diabetischen Ketoazidoserate
- Verbesserte Betazell-Funktion bei der klinischen Manifestation
- Geringere psychische Belastung bei Diagnose, bessere Lebensqualität
- Reibungsloser Übergang zu einer Insulintherapie zum richtigen Zeitpunkt
- Zugang zu präventiven Therapien (z.B. Teplizumab)

# Fr1da-Plex: Ausweitung auf weitere Regionen

Screening zur Frühdiagnose des präsymptomatischen T1D in 4 Bundesländern:

- Bayern
- Niedersachsen
- Hamburg
- Sachsen

[www.fr1da.de](http://www.fr1da.de)



# EDENT1FI

European action for the Diagnosis of Early  
Non-clinical Type 1 diabetes For disease Interception



**GERMANY**

**Frída** *plex* 

**DENMARK & SWEDEN**

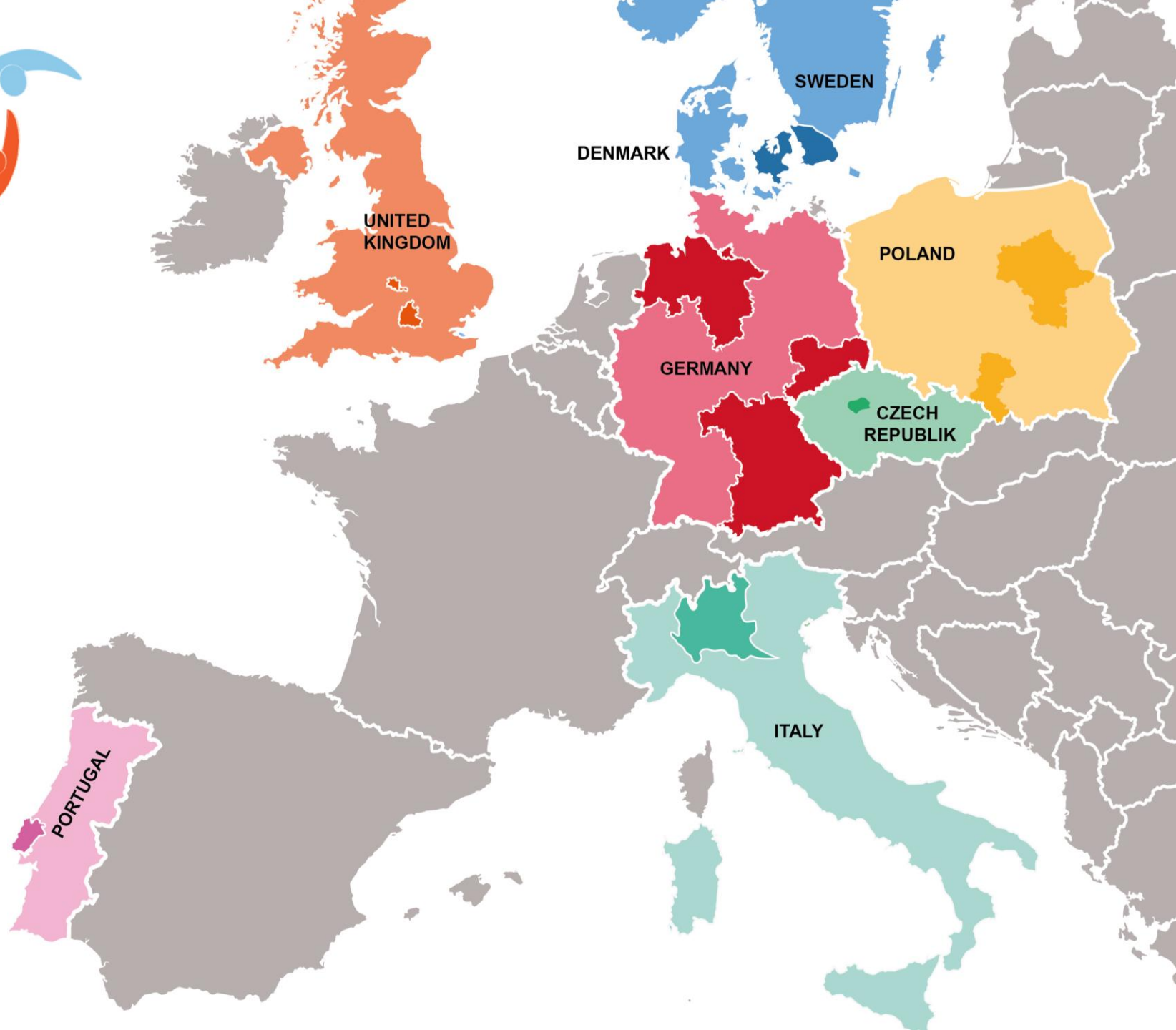


**UNITED KINGDOM**



**New initiatives:**

**ITALY, POLAND, PORTUGAL  
& CZECH REPUBLIC**



# Prävention

## Früherkennung T1D Risiko



## Immunintervention

Genetic  
predisposition

Immune activation



> 50  
susceptibility  
genes

## Früherkennung T1D Erkrankung



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln

Frühstadium		Stage 3	Long-standing diabetes
Stage 1	Stage 2		
≥ 2 islet autoantibodies <b>Normoglycemia</b>	islet autoantibodies <b>Dysglycemia</b>	WHO diagnosis <b>Hyperglycemia</b> <b>Symptoms</b>	

# Netzwerk aus klinischen Studienzentren

# GPPAD

GLOBAL PLATFORM FOR THE PREVENTION  
OF AUTOIMMUNE DIABETES



- Plattform zur Identifizierung von Säuglingen mit einem erhöhten genetischen Risiko für die Entwicklung von T1D
- Durchführung von Studien zur Primärprävention mit dem Ziel, das Auftreten von Inselautoimmunität und T1D bei Kindern zu verringern

Cambridge, UK; **Loredana Marcovecchio**

Dresden, Germany; **Ezio Bonifacio, Reinhard Berner**

Hanover, Germany; **Olga Kordonouri**

Leuven, Belgium; **Kristina Casteels**

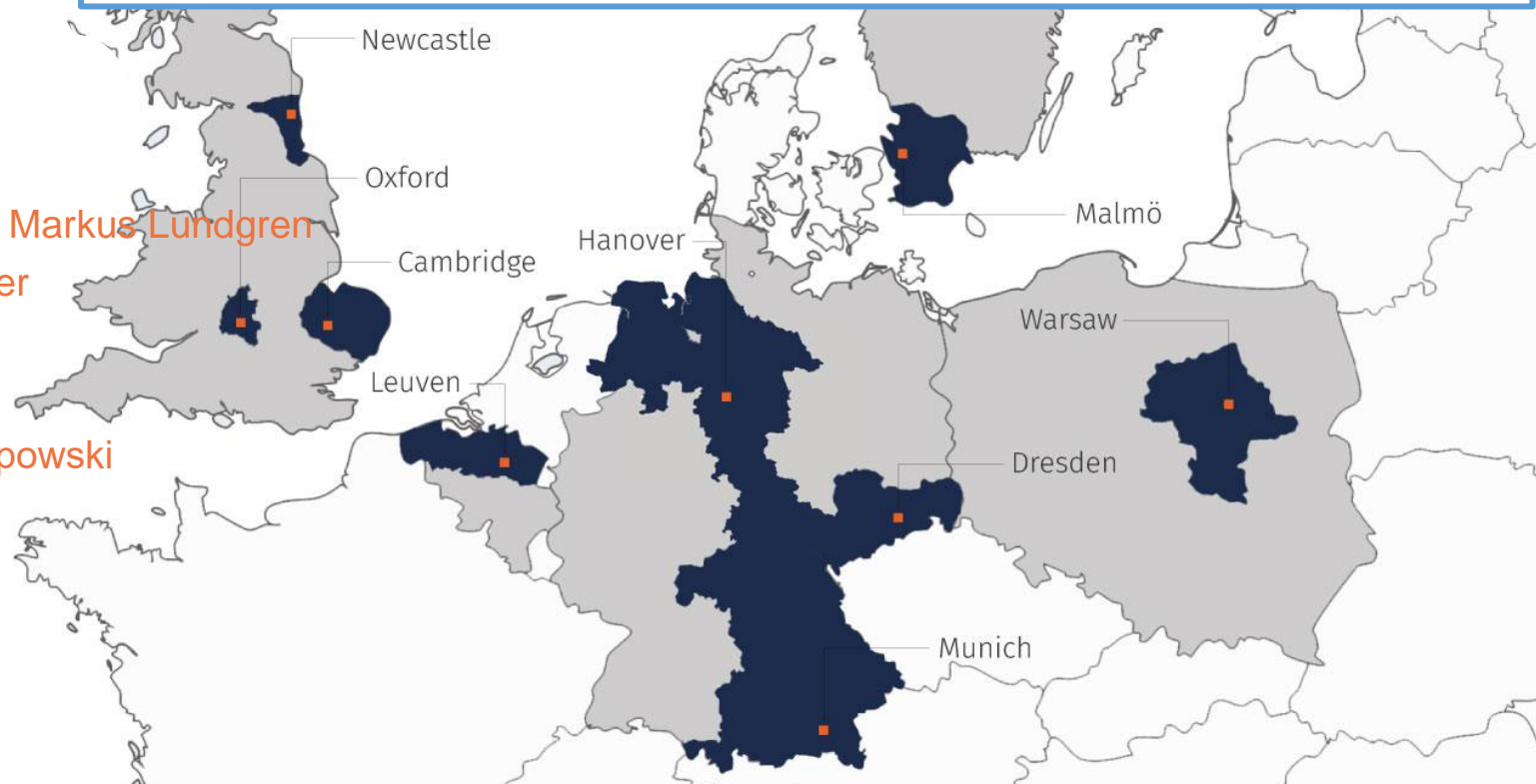
Malmö /Kristianstad, Sweden; **Helena Elding Larsson, Markus Lundgren**

Munich, Germany; **Christiane Winkler, Anette-G. Ziegler**

Newcastle, UK; **Catherine Owen**

(Oxford, UK; **Manu Vatish, Matthew Snape**)

Warsaw, Poland; **Mariusz Ołtarzewski, Agnieszka Szykowski**



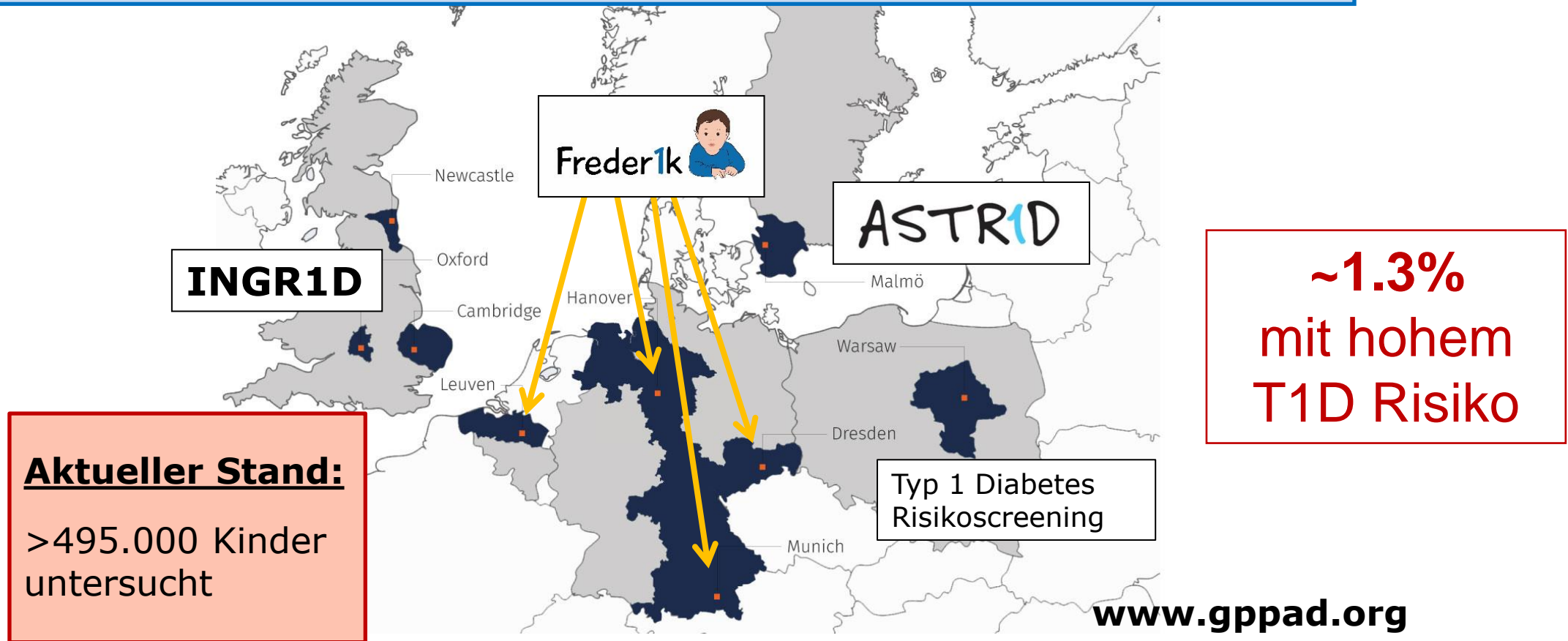
**[www.gppad.org](http://www.gppad.org)**



# Risikoscreening in Europa



**Risikoscore:** 47 SNPs (HLA Klasse II, HLA Klasse I Region + Non-HLA SNPs)  
**T1D Risiko 25-fach erhöht**





## Interventionsstudie „Supplementation with B. Infantis for Mitigation of Type 1 Diabetes“

**Start April 2021**  
**1144 Teilnehmer geplant**



**Oktober 2023**  
**>1000 Teilnehmer**

IIT, randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch

### **Hypothese:**

Die Gabe eines natürlichen Probiotikums (Bifidobacterium infantis) soll den Aufbau der Darmflora bei Säuglingen fördern, um so das Immunsystem des Kindes zu regulieren. Dadurch soll das Auftreten der Inselautoimmunität verhindert werden.

Teilnehmen können Kinder im **Alter von 7 Tagen bis 6 Wochen** mit **erhöhtem genetischen Risiko** für T1D (Typisierung in der Freder1k-Studie)



# Induce tolerance to insulin by antigen based immunotherapy –oral immune tolerance induction

# POINT

PRIMARY ORAL INSULIN TRIAL

Sensibilisierung mit Insulinpulver zum Immuntraining

**1050 Teilnehmer eingeschlossen.  
Rekrutierung abgeschlossen!**



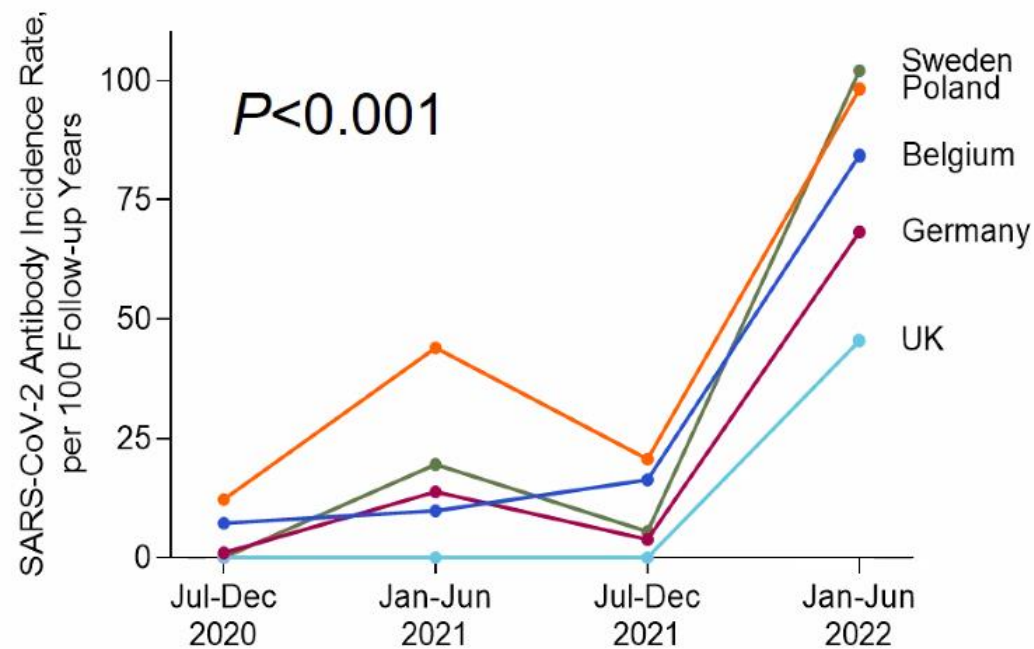
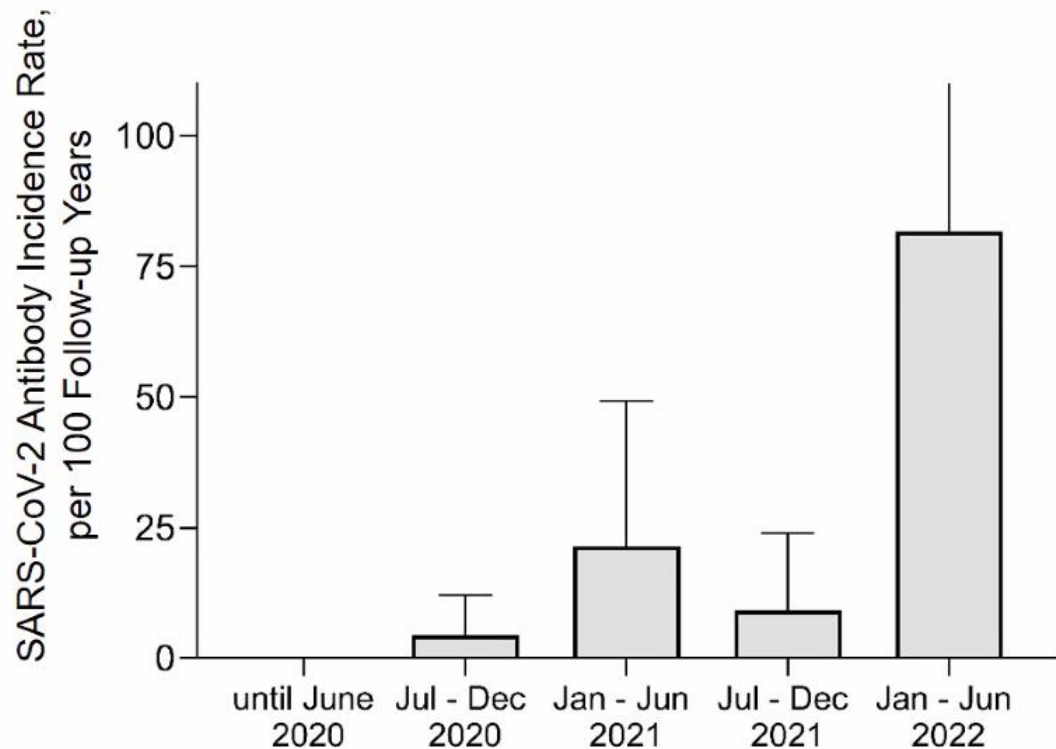
**Insulin**



**Sponsor**

Technische Universität München, represented by the School of Medicine

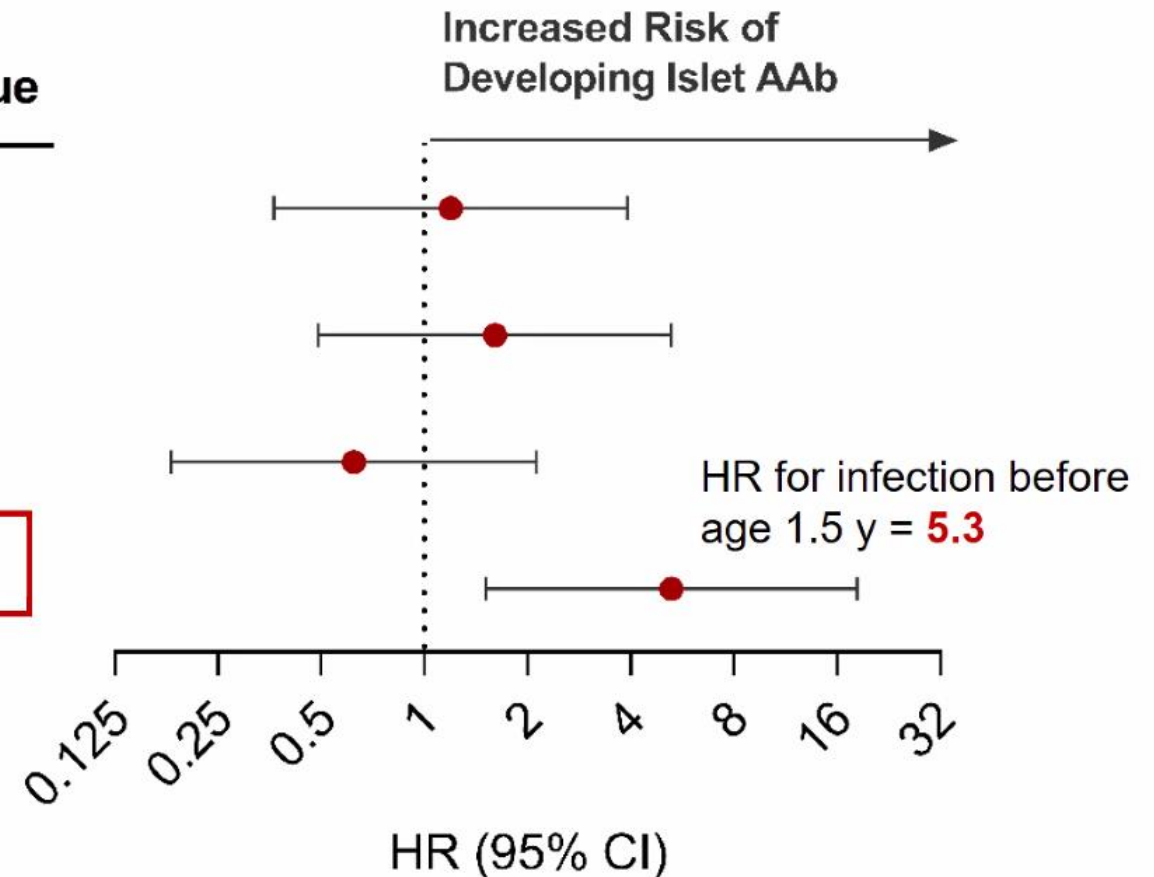
# Incidence rate of SARS-CoV-2 antibodies During the pandemic period in different countries



# Temporal relationship of SARS-CoV-2 infection and islet autoantibodies – association strongest at young age

## SARS-CoV-2 Ab positive

Covariate	P Value
Sex (Girls)	0.77
HLA (non DR3/4-DQ8)	0.43
No T1D First Degree Relative	0.44
<b>Age of infection (&lt;1.5 y)</b>	<b>0.009</b>



A WORLD  
WITHOUT 1



Typ 1 Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln



DANKE an alle Studentteams,  
Studienteilnehmer und Familien,  
Unterstützer und Förderer!



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

B. BRAUN-STIFTUNG



Staatsministerin Melanie Huml  
Bayerisches Staatsministerium für  
Gesundheit und Pflege 



# K1DS ARE HEROES.

**Typ-1-Diabetes** kann jedes Kind treffen. Diese K1ds und ihre Familien leisten Heldenhaftes. Wir forschen für eine Welt ohne **Typ-1-Diabetes**. Aktiviere auch Du deine Superkräfte und hilf mit auf

[hero-k1ds.de](https://hero-k1ds.de)

