Typ-1-Diabetes – eine Autoimmunerkrankung

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ein paar Worte zur Nutzung dieser Foliensammlung

- Die vorliegende Sammlung ist eine Zusammenstellung von Folien zu verschiedenen Themengebieten über **autoimmun-bedingten Typ-1-Diabetes**

- Sie erhebt **keinen Anspruch auf Vollständigkeit**; Stand der Folien: Dezember 2025

- Es handelt sich nicht um einen oder mehrere „fertige" Vorträge, sondern um eine reine **Sammlung an Folien zu bestimmten Themengebieten**

- Die Folien stehen zur **freien Verfügung für Vorträge** zum Thema „Typ-1-Diabetes"; sie richten sich **primär an Fachkreise**, können bei Bedarf aber auch vor Nicht-Fachkreisen verwendet werden

- Es ist beabsichtigt, dass einige Folien doppelt vorkommen in verschiedenen Themengebieten. Ebenso ist beabsichtigt, dass es unterschiedliche Folien zu gleichen Inhalten gibt, um eine Auswahl abhängig von der Präferenz des Verwenders bzw. der Verwenderin zu bieten

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Foliensammlung zu folgenden Themen

- Was ist Typ-1-Diabetes?
- Typ-1-Diabetes – eine Autoimmunerkrankung mit mehreren Stadien
- Ätiologie des Typ-1-Diabetes
- Andere Autoimmunerkrankungen und Typ-1-Diabetes
- Adaptive Immunität
- Autoimmunität des Typ-1-Diabetes
- Manifestation des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Erwachsenenalter
- Typ-1-Diabetes weltweit und in Deutschland
- Akute Komplikationen des Typ-1-Diabetes – Diabetische Ketoazidose und Hypoglykämien
- Langzeit-Komplikationen des Typ-1-Diabetes
- Krankheitslast – Auswirkungen von Typ-1-Diabetes auf Betroffene und ihre Familien
- Bedeutung von Betazell-Restmasse und Betazellfunktion bei Typ-1-Diabetes
- C-Peptid – Entstehung und Messung
- Früherkennung und Monitoring des Typ-1-Diabetes im präklinischen Stadium
- Klinische Empfehlungen und Leitfäden

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Was ist Typ-1-Diabetes?

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Klassifikation des Diabetes[1]

Typ-1-Diabetes (Insulinmangel)
- Immunologisch
- Idiopathisch

Typ-2-Diabetes (Insulinresistenz, Insulinsekretion vermindert)

Typ-3-Diabetes (Sonder- und Sekundärformen)
- Genetische Defekte der ß-Zell-Funktion (MODY)
- Genetische Defekte der Insulinwirkung
- Erkrankungen des Pankreas
- Endokrinopathien
- Medikamenteninduziert (Kortison, Posttransplantationsdiabetes)
- Infektionen
- genetische Syndrome
  (Trisomie 21, Prader-Willi-S., Wolfram-Syndrom)

Typ-4-Diabetes
- Gestationsdiabetes

1. Kittlas V. Welche Diabetes-Typen gibt es? Medpertise Gesundheitsinfos. Zuletzt aktualisiert am 15.06.2020. Erhältlich unter: https://www.medpertise.de/diabetes-mellitus/diabetes-typen/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Klinische Diagnose des Typ-1-Diabetes[1]

1. Typ-1-Diabetes (Folge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion mit Diabetes-assoziierter Antikörper), selten: idiopathisch

4.2 Diagnostik

Die eindeutige Diagnose eines Diabetes mellitus basiert auf der klinischen Symptomatik (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit/Leistungsabfall uvm.), der Familienanamnese

und

der Gelegenheits-Blutzuckermessung (BZ) (≥ 200 mg/dl oder 11,1 mmol/l) oder nüchtern BZ ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)

oder

HbA1c ≥ 6.5 %

oder

ein 2h-Plasma-Glukose-Wert ≥ 200 mg/dl im standardisierten oGTT

[ElSayed 2023 EK III; World Health Organinsation (WHO) 2006 EK IV]

Diagnosekriterien des Diabetes mellitus (eines mindestens)

HbA1c ≥ 6.5 % (48 mmol/mol Hb)

Gelegenheits / -Plasma-Glukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) bei vorliegender Symptomatik

2h-Plasma-Glukose im oGTT von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

Nüchtern-Plasma-Glukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)

1. DDG 2023. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, AWMF-Registernummer: 057-016. Erhältlich unter: https://www.ddg.info/behandlung-leitlinien/leitlinien-praxisempfehlungen. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Eine neue Perspektive auf Typ-1-Diabetes

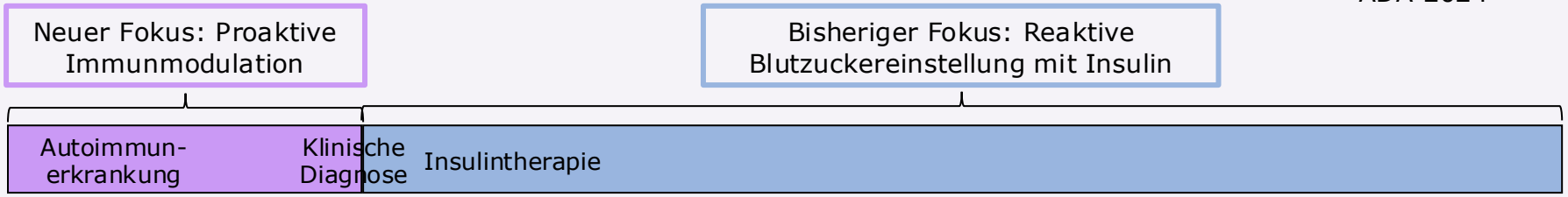
Fokuswechsel von einer metabolischen Störung zu einer Autoimmunerkrankung

„Diabetes is a heterogeneous, complex **metabolic disorder** characterized by elevated blood glucose concentrations secondary to either resistance to the action of insulin, insufficient insulin secretion, or both. The most common classifications include Type 1 diabetes mellitus, Type 2 diabetes mellitus, and gestational diabetes."

Solis-Herrera et al. 2018[1]

„Autoimmune type 1 diabetes accounts for 5–10% of diabetes and is caused by **autoimmune destruction** of the **pancreatic β-cells**."

ADA 2024[2]



Hervorhebungen im Text nicht im Originaltext vorhanden.

1. Solis-Herrera C et al. Classification of Diabetes Mellitus. [Updated 2018 Feb 24]. In: Feingold KR et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Erhältlich unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2024; 47 (Suppl. 1): S20–S42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Typ-1-Diabetes – eine Autoimmunerkrankung mit mehreren Stadien

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Bei autoimmunem T1D verursachen autoreaktive T-Zellen den progressiven Verlust von Insulin-produzierenden Betazellen[1-6]

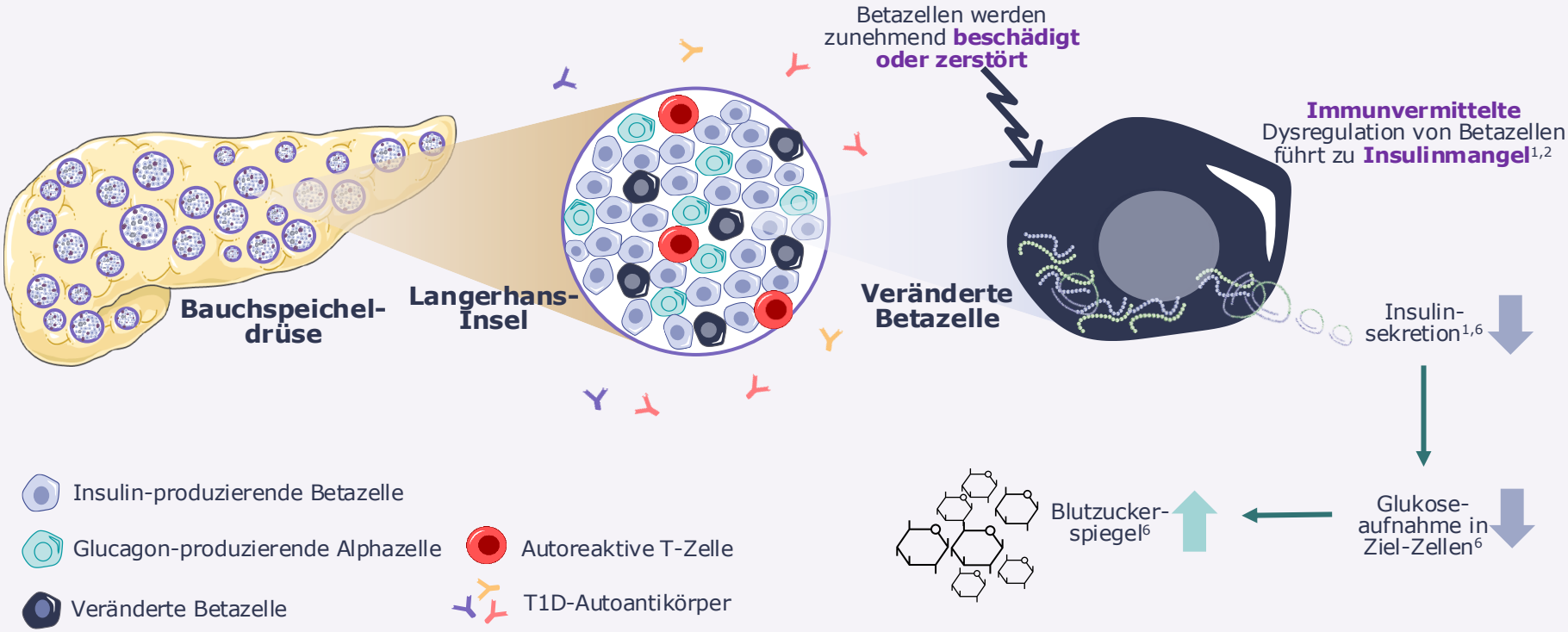


Abbildung nach DiMeglio LA 2018[4] und Houeiss P 2022[5]. T1D: Typ-1-Diabetes.

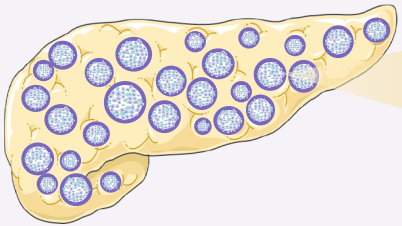
1. Powers AC. *J Clin Invest* 2021; 131: e142242. **2.** Pugliese A. *Pediatr Diabetes* 2016; 17 (Suppl 22): 31–6. **3.** Clark M *et al. Front Immunol* 2021; 11: 61537. **4.** DiMeglio LA *et al. Lancet* 2018; 391: 2449–62. **5.** Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **6.** Wolkowicz KL *et al. Bioeng Transl Med* 2021; 6: e10201.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

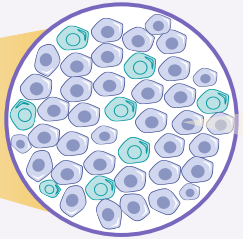
Betazellen des Pankreas spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Blutzuckerwerte[1]

Normal

PANKREAS

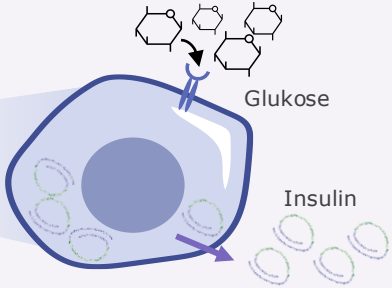


LANGERHANS'SCHE INSEL



Pankreasinseln enthalten mehrere Zelltypen, die den Blutzuckerspiegel regulieren, einschließlich Alpha- und Betazellen.

PANKREATISCHE BETAZELLE



Als Reaktion auf steigende Glukosespiegel sezernieren Pankreas-Betazellen Insulin, um den Blutzuckerspiegel im Normalbereich zu halten.

Insulin-produzierende Betazelle

Glukagon-produzierende Alphazelle

Hinweis: Abbildung ist ein Beispiel für Veranschaulichungszwecke.

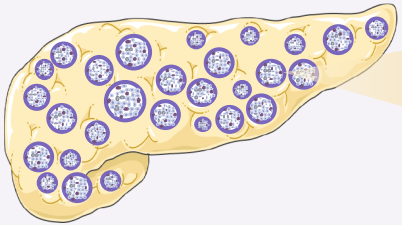
1. Moede T *et al. Diabetologie* 2020; 63: 2064–75.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

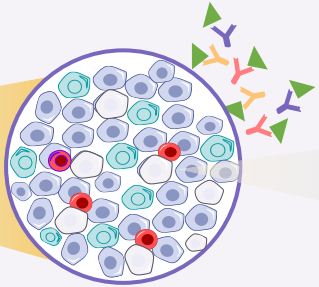
Autoimmunität führt zu Betazelldysfunktion und -zerstörung und dem Bedarf an exogenem Insulin[1]

Typ-1-Diabetes

PANKREAS[2]

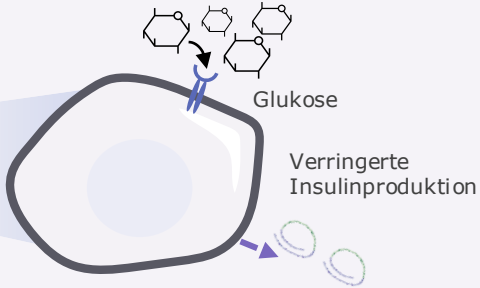


LANGERHANS'SCHE INSEL[2]



Ein schädigendes Ereignis löst die Freisetzung von Antigenen aus Betazellen aus. Antigene aktivieren autoreaktive T-Zellen und schaffen so eine proinflammatorische Umgebung, die die Schädigung von Betazellen verschlimmert.[1]

BETAZELLE IST BESCHÄDIGT



Eine anhaltende Schädigung der Betazellen führt zu einer verringerten Insulinproduktion und schließlich zu Stadium 3 T1D.[1,*]

Insulin-produzierende Betazelle
Glukagon-produzierende Alphazelle
Beschädigte Betazelle
Autoreaktive T-Zelle
Betazell-Antigen
Autoantikörper

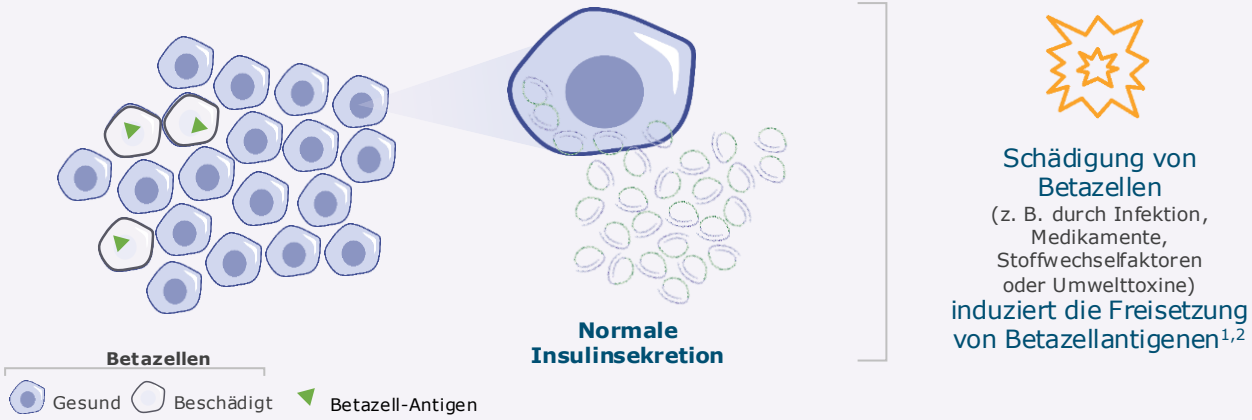
* Stadium 3 T1D = klinische Manifestation des T1D mit entsprechender Symptomatik wie Polydipsie, Polyurie, Hunger, starke Müdigkeit, verschwommenes Sehen und Gewichtsverlust. T1D, Typ-1-Diabetes.

Hinweis: Abbildung ist ein Beispiel für Veranschaulichungszwecke.

1. van Belle TL *et al. Physiole Rev* 2011; 91: 79–118. **2.** Moede T *et al. Diabetologie* 2020; 63: 2064–75.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ein unbekanntes Ereignis bewirkt die Freisetzung von Betazellantigenen

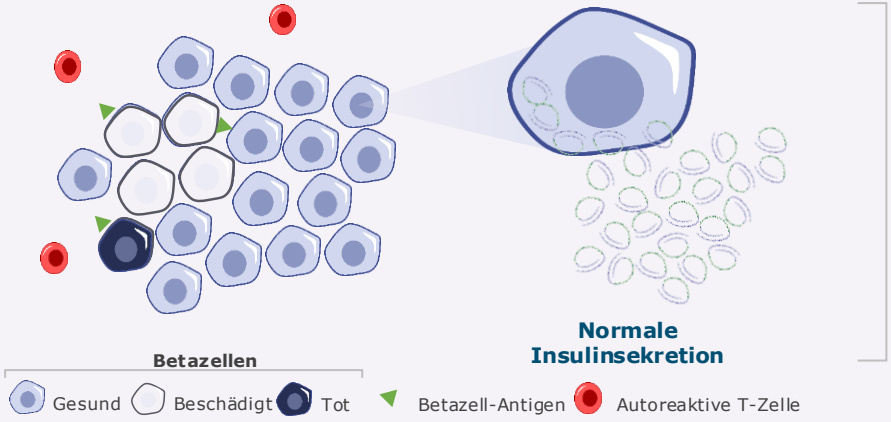


Hinweis: Abbildung ist ein Beispiel für Veranschaulichungszwecke.

1. van Belle TL *et al. Physiole Rev* 2011; 91: 79–118. **2.** Tosur M *et al. BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8: e000801.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Der Verlust der Betazellfunktion tritt über 3 Stadien der T1D-Progression auf,...[1]



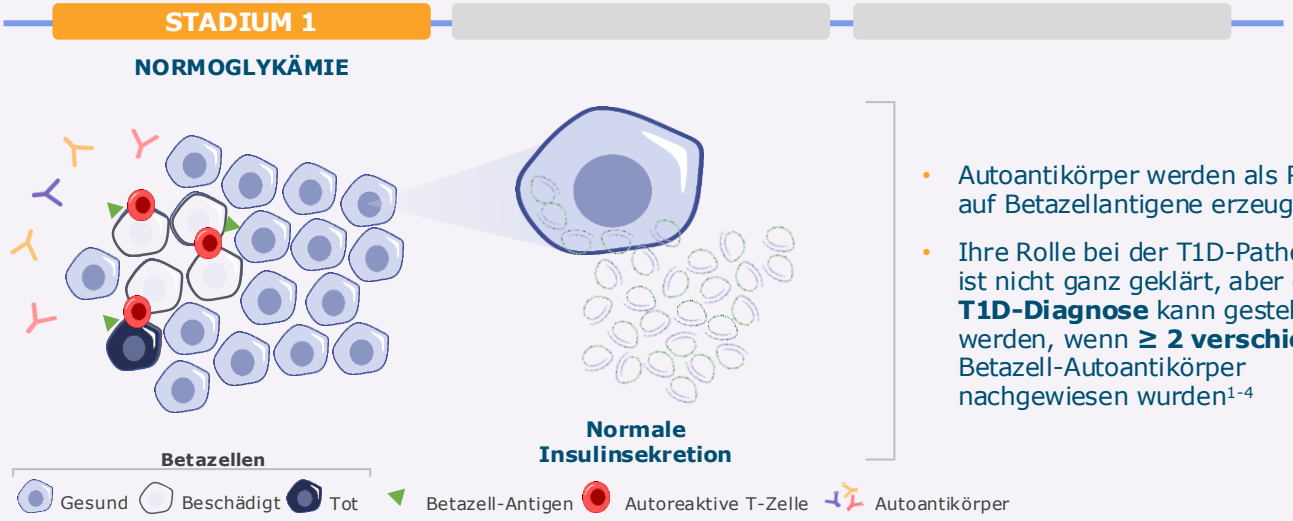
- Im Rahmen eines prädisponierenden genetischen Hintergrunds reagiert das adaptive Immunsystem auf geschädigte Betazellen[2]
- Autoreaktive T-Zellen zielen auf Betazellantigene in den Inseln der Bauchspeicheldrüse ab und verursachen weitere Betazellschäden und -tod[2,3]

T1D: Typ-1-Diabetes.
Hinweis: Abbildung ist ein Beispiel für Veranschaulichungszwecke.

1. Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **2.** van Belle TL *et al. Physiole Rev* 2011; 91: 79–118. **3.** Pugliese A. *J Clin Invest* 2017; 127: 2881–91.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Der Verlust der Betazellfunktion tritt über 3 Stadien der T1D-Progression auf,...[1]



- Autoantikörper werden als Reaktion auf Betazellantigene erzeugt;
- Ihre Rolle bei der T1D-Pathogenese ist nicht ganz geklärt, aber eine **T1D-Diagnose** kann gestellt werden, wenn **≥ 2 verschiedene** Betazell-Autoantikörper nachgewiesen wurden[1-4]

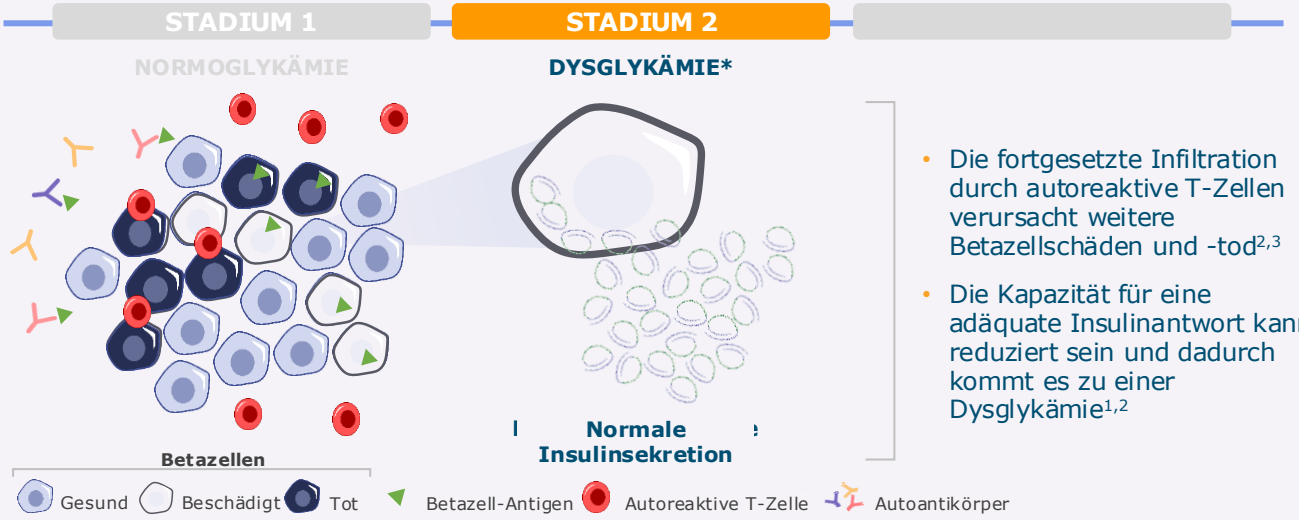
T1D: Typ-1-Diabetes.

Hinweis: Abbildung ist ein Beispiel für Veranschaulichungszwecke.

1. Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **2.** van Belle TL *et al. Physiole Rev* 2011; 91: 79–118. **3.** Pugliese A. *J Clin Invest* 2017; 127: 2881–91. **4.** Rodriguez-Calvo T *et al. Front Immunol* 2021; 12: 667989.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Der Verlust der Betazellfunktion tritt über 3 Stadien der T1D-Progression auf,...[1]



- Die fortgesetzte Infiltration durch autoreaktive T-Zellen verursacht weitere Betazellschäden und -tod[2,3]
- Die Kapazität für eine adäquate Insulinantwort kann reduziert sein und dadurch kommt es zu einer Dysglykämie[1,2]

* Definiert als Nüchternplasmaglukose 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) oder 2-stündige Plasmaglukose während eines oralen Glukose-Toleranztests (OGTT) 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} 5,7 %–6,4 % (39-47 mmol/mol) oder ≥ 10 % Anstieg des HbA_{1c}.[4]

T1D: Typ-1-Diabetes.

Hinweis: Abbildung ist ein Beispiel für Veranschaulichungszwecke.

1. Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **2.** Pugliese A. *J Clin Invest* 2017; 127: 2881–91. **3.** Burrack AL *et al. Endocrinol Front (Lausanne)* 2017; 8: 343. **4.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Der Verlust der Betazellfunktion tritt über 3 Stadien der T1D-Progression auf,...[1]

- Die Insulinsekretion wird durch T-Zell-vermittelte Betazellschädigung und -tod weiter reduziert; dies führt zu Hyperglykämie und klassischen Symptomen* von T1D[1-3]
- In Stadium 3 gibt es wenig oder keine Insulinsekretion[1,3]
- Eine exogene Insulintherapie ist erforderlich, um die glykämische Kontrolle wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten[4]

* Klassische Symptome von T1D umfassen Polydipsie, Polyurie, Hunger, extreme Müdigkeit, verschwommenes Sehen und Gewichtsverlust.[1,5]

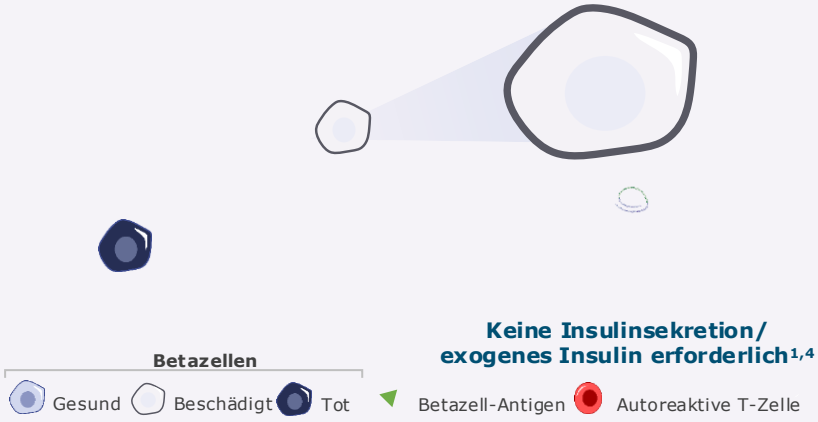
T1D: Typ-1-Diabetes.

Hinweis: Abbildung ist ein Beispiel für Veranschaulichungszwecke.

1. Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **2.** Pugliese A. *J Clin Invest* 2017; 127: 2881–91. **3.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **4.** McCall AL & Farhy LS. *Minerva Endocrinol* 2013; 38: 145–63. **5.** diabinfo: Was ist Diabetes Typ 1? Erhältlich unter https://www.diabinfo.de/leben/typ-1-diabetes/grundlagen/krankheitsbild-und-symptome.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

…bevor der T1D in das Stadium 4 des Langzeit-T1D über geht[1]



HYPERGLYKÄMIE[1,3]

- Im Stadium 4 des T1D hat sich die Erkrankung etabliert[1]
- Es gibt kaum noch messbare Insulinsekretion[1,2]
- Eine exogene Insulintherapie ist erforderlich, um die glykämische Kontrolle aufrechtzuerhalten[3]

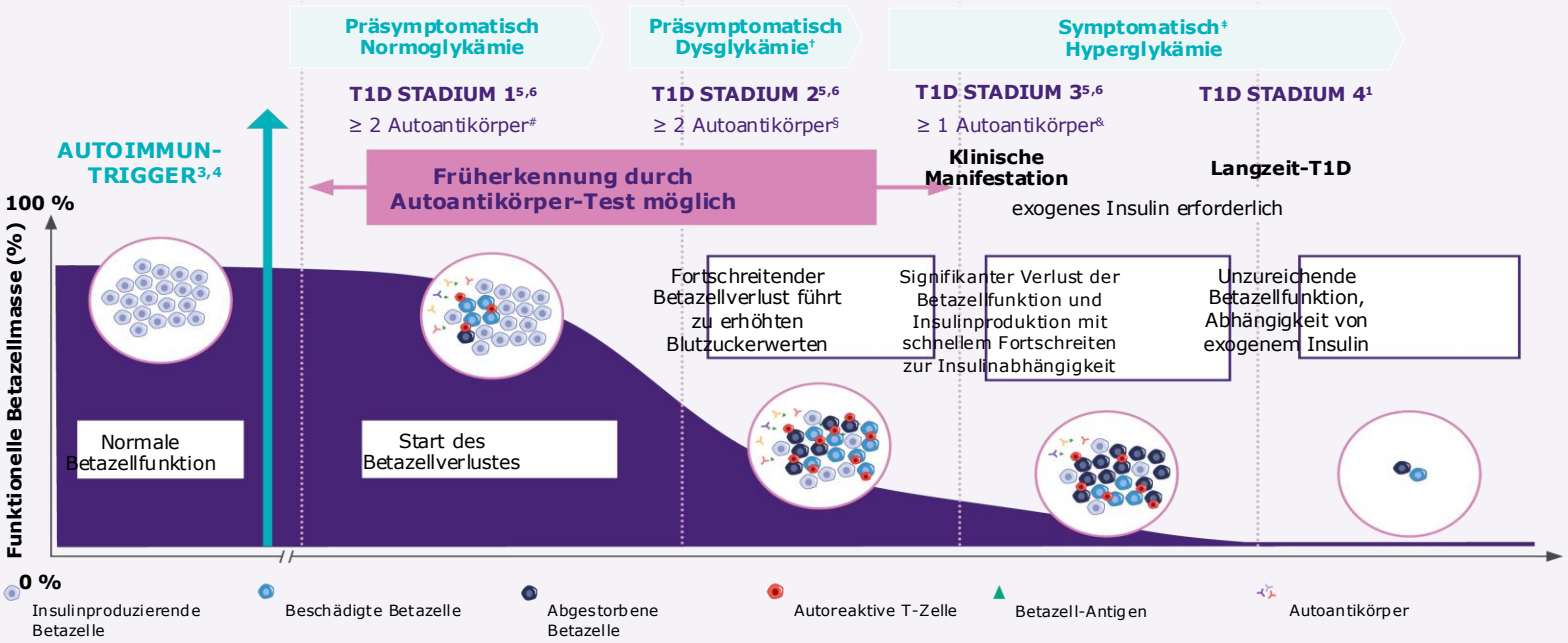
T1D: Typ-1-Diabetes.

Hinweis: Abbildung ist ein Beispiel für Veranschaulichungszwecke.

1. Haller MJ *et al. Horm Res Paediatr* 2024; 97: 529–45. **2.** Pugliese A. *J Clin Invest* 2017; 127: 2881–91. **3.** diabinfo: Was ist Diabetes Typ 1? Erhältlich unter https://www.diabinfo.de/leben/typ-1-diabetes/grundlagen/krankheitsbild-und-symptome.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Fortschreiten des Typ-1-Diabetes in 3 Stadien, bis zum Übergang ins Stadium 4 des Langzeit-T1D[1]



Hinweis: Abb. ist nur ein Bsp. zu Veranschaulichungszwecken.

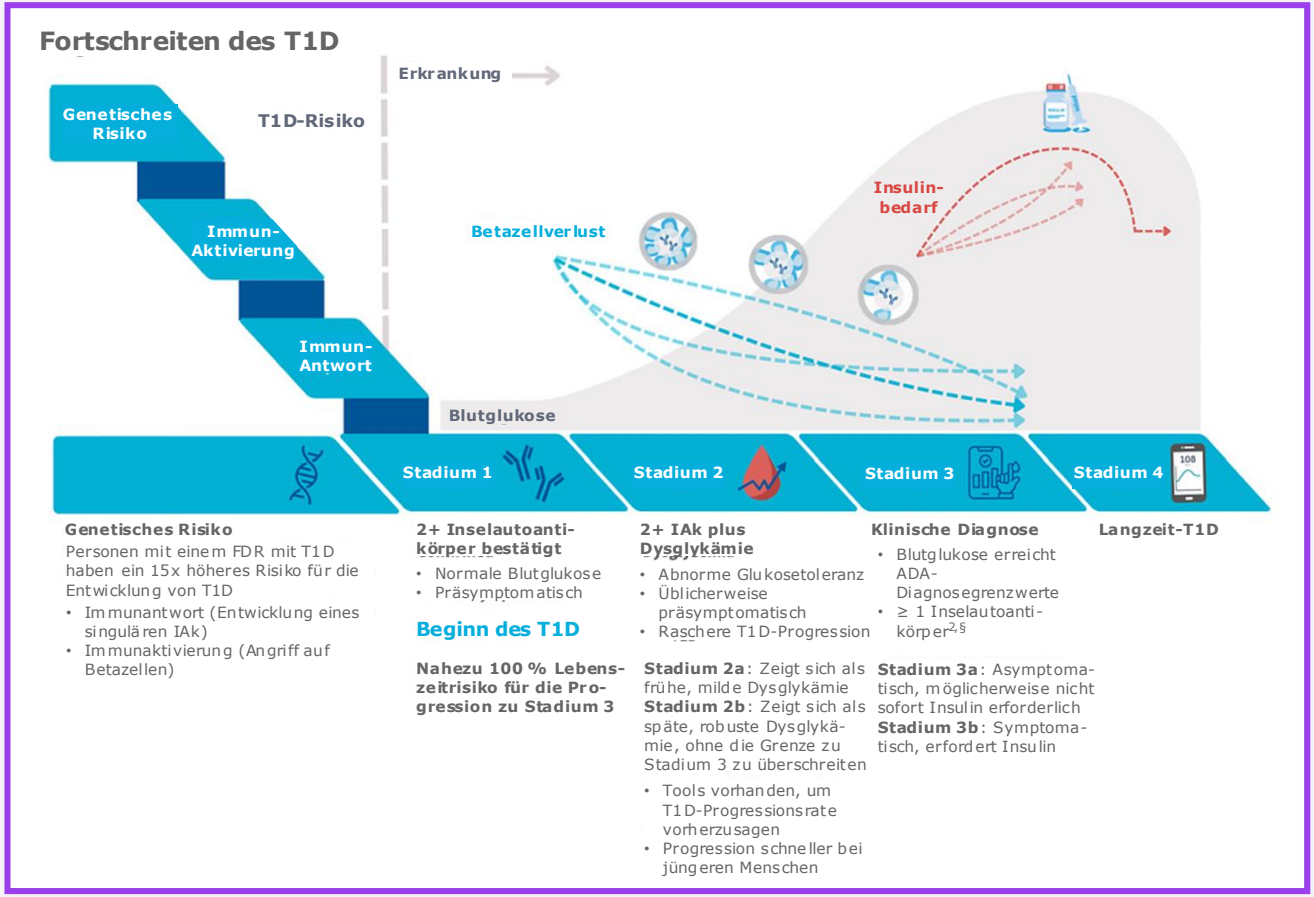
Modifiziert nach Breakthrough T1D 2025[2]

* Autoantikörper gegen ≤ 1 Betazell-Autoantigen (Insulin, Glutaminsäure-Decarboxylase 65 [GAD65], Insulinoma-assoziiertes Antigen 2 [IA-2] oder Zinktransporter 8 [ZnT8]) im Patientenserum nachgewiesen.[5] † Nüchternplasmaglukose 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) oder 2-stündige Plasmaglukose während eines oralen Glukose-Toleranztests (OGTT) 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} 5,7 %–6,4 % (39-47 mmol/mol) oder ≥ 10 % Anstieg des HbA_{1c}.[6] ‡ Häufige Symptome von T1D sind Polydipsie, Polyurie, starke Müdigkeit, verschwommenes Sehen, und Gewichtsverlust.[5,7]. & Bei einigen Personen können Autoantikörper in Stadium 3 T1D fehlen.[6] § Bei einigen Personen mit zuvor bestätigten multiplen Autoantikörpern kann eine Rückkehr zu einem singulären oder negativen Autoantikörperstatus auftreten.[8] HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Haller MJ *et al. Horm Res Paediatr* 2024; 97: 529–45. **2.** Breakthrough T1D, The stages of type 1 diabetes; erhältlich unter https://breakthrought1d.org.au/what-is-t1d/stages/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **3.** van Belle TL *et al. Physiol Rev* 2011; 91: 79–118. **4.** Jacobsen LM *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 70. **5.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **6.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **7.** diabinfo: Was ist Diabetes Typ 1? Erhältlich unter https://www.diabinfo.de/leben/typ-1-diabetes/grundlagen/krankheitsbild-und-symptome.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **8.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Stadien des Typ-1-Diabetes (ISPAD)[1]



- Ein kleiner Teil der Menschen mit erhöhtem T1D-Risiko schreitet zu Immunaktivierung und Entwicklung von Inselautoimmunität fort
- Mit ≥ 2 IAk (Stadium 1) ist die Entwicklung von klinisch manifestem T1D nahezu sicher
- Üblicherweise folgt auf Stadium 1 die Entwicklung von Dysglykämie (Stadium 2), wobei dieses Stadium bei rascher Progression möglicherweise nicht erfasst wird
- Menschen mit Stadium 3 können asymptomatisch (3a) oder symptomatisch (3b) sein
- Bei Diskussionen über den Beginn einer Insulintherapie bei Menschen mit T1D Stadium 3a müssen Risiken und Vorteile gegeneinander abgewogen werden
- Alle Menschen mit Stadium 1 oder mehr **haben T1D** und sollten nicht als „im Risiko für T1D" bezeichnet werden
- Viele Menschen mit T1D fluktuieren zwischen den Stadien
- Der Verlust der Betazellfunktion variiert ebenso wie der Verlauf des Insulinbedarfs nach Diagnose
- Viele der glykämischen Schwellenwerte sind willkürlich, aber dennoch nützlich, um Menschen mit T1D zu beschreiben

Abbildung modifiziert nach Haller MJ 2024[1]. FDR: First degree relative, Verwandte/r ersten Grades; IAk: Inselautoantikörper. § Bei einigen Personen mit zuvor bestätigten multiplen Autoantikörpern kann eine Rückkehr zu einem singulären oder negativen Autoantikörperstatus auftreten.[2]

1. Haller MJ *et al. Horm Res Paediatr* 2024; 97: 529–45. **2.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Typ-1-Diabetes – vom unsichtbaren zum unübersehbaren

- **Typ-1-Diabetes** entwickelt sich über **zwei präsymptomatische Stadien** hin zur klinischen Manifestation der Erkrankung (Stadium 3)[1], bevor er in die Langzeit-Erkrankung (Stadium 4) übergeht[2]

- Erst bei klinischer Manifestation treten erste Symptome auf.[1] Die klinische Manifestation in Stadium 3 ist geprägt von einer unterschiedlich vorhandenen Betazell-Restfunktion, der Erholung der verbliebenen Betazellen vom Sekretionsstress durch Gabe von Insulin mit teilweise vermindertem Insulinbedarf (sog. „Honeymoon-Phase") und dem andauernden Verlust an Betazellen und entsprechend steigendem Insulinbedarf[3]

- T1D Stadium 4 ist der etablierte Langzeit-T1D mit weitgehend stabilen Insulindosen[2]

- Die Benennung hat sich von „Stadien *zum* T1D" zu „Stadien *des* T1D" gewandelt

- Bei den meisten Menschen mit **Typ-1-Diabetes** liegt ein **autoimmunologischer Verlauf** zugrunde, der sehr seltene idiopathische Typ-1-Diabetes kommt insbesondere bei asiatischen und afrikanischen Ethnien vor[1]

1. DDG 2023. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, Version 5, AWMF-Registernummer: 057-013. Erhältlich unter: https://www.ddg.info/behandlung-leitlinien/leitlinien-praxisempfehlungen. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Haller MJ *et al. Horm Res Paediatr* 2024; 97: 529–45. **3.** Collier JJ *et al. Diabetes Obes Metab* 2025; 27: 4092–101.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ätiologie des Typ-1-Diabetes

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Autoimmuner T1D hat eine komplexe, multifaktorielle Ätiologie[1-3]

Genetische Prädisposition

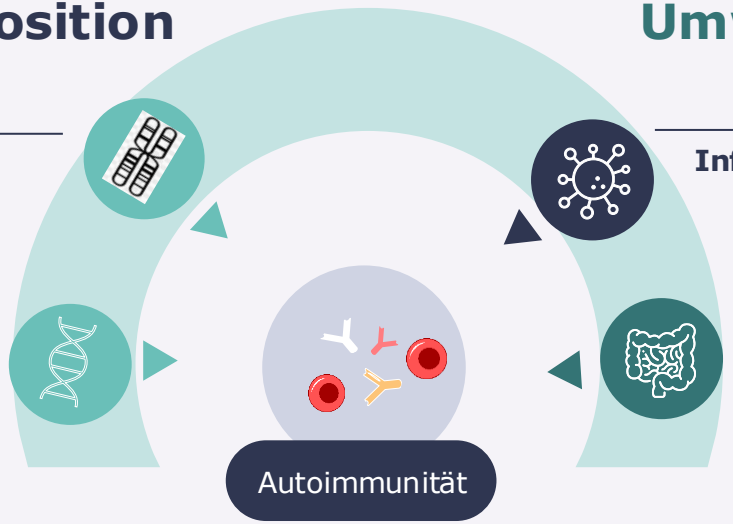
HLA-Gene
(Chromosom 6)[1]

Genetische Regionen, die nicht zum HLA-Gen gehören[1]

Umweltfaktoren

Infektionen, z. B. Viren[1,3]

Andere potenzielle Trigger, z. B. frühe Ernährung, Darm-Mikrobiom[1,2]



Es wird angenommen, dass all diese potenziellen Faktoren zu (früher) Autoimmunität und einem immunvermittelten Angriff durch autoreaktive T-Zellen auf die Betazellen der Bauchspeicheldrüse führen[1-3]

HLA: humanes Leukozytenantigen.

1. Primavera M *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 248. **2.** Verduci E *et al. Front Nutr* 2020; 7:612377. **3.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49.

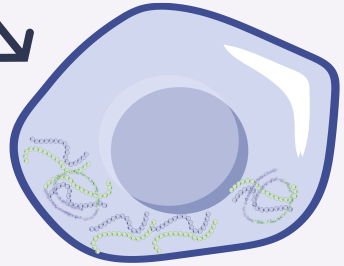
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Bei genetisch prädisponierten Personen können Umweltfaktoren Auslöser für T1D-Autoimmunität und -Pathogenese sein[1,2]

Virusinfektionen

- Mehrere potenzielle Viren wurden mit der Pathogenese von Autoimmun-T1D in Verbindung gebracht:[1,2]
  - **Enteroviren** (z. B. Coxsackie-B-Virus)[1,2,4]
  - **Rotaviren**[1,4]
  - **Herpesviren** (z. B. Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus)[1]

Betazelle
mit genetischer Veranlagung



Andere Faktoren

- Andere externe/umweltbedingte Faktoren können zur Entwicklung von T1D beitragen; der Zusammenhang ist jedoch nicht bestätigt:
  - **Lebensstil-Faktoren:**
    - **Frühzeitige Ernährung** (z. B. Kuhmilch-Proteine, Gluten)[1-3]
    - **Mikrobiota/Mikrobiom**[1-3]
    - **Körperfett, Ernährung, Gewichtszunahme, körperliche Inaktivität**[1,5]
    - **Sozioökonomische Faktoren**[6,7]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **2.** Primavera M *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 248. **3.** Verduci E *et al. Front Nutr* 2020; 7: 612377. **4.** Lemos JRN *et al. Front Immunol* 2024; 14: 1326711. **5.** Buzzetti R *et al. Nat Rev Dis Primer* 2022; 8: 63. **6.** Rewers M & Ludvigsson J. *Lancet* 2016; 387: 2340–8. **7.** Kondrashova A *et al. Ann Med* 2005; 37: 67–72.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Epidemiologische und genetische Daten aus der frühen Kindheit haben Virusinfektionen mit T1D in Verbindung gebracht[1]

Es gibt zwei verschiedene Hypothesen für die Rolle von Virusinfektionen bei T1D:

- die **Hygienehypothese** (Infektionen können einen Schutz vor T1D bieten) und
- die **Auslöserhypothese** (Infektionen können T1D durch die Zerstörung von β-Zellen der Bauchspeicheldrüse auslösen)

Infektionen im ersten Lebensjahr **erhöhen das Risiko für Autoimmunität gegen Inselzellen** und für T1D

Kinder mit mehr als 2 Infektionen bis zum Alter von 6 Monaten haben ein mehr als **doppelt so hohes Risiko, im Alter von 8 Jahren an T1D zu erkranken**

Viren, insbesondere solche, die Inselzellen infizieren können, sind höchstwahrscheinlich ein **Co-Faktor zur Genetik** für die Entwicklung von T1D

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Primavera M *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 248.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Genetik, Infektionsanamnese und andere Umweltauslöser können zum Autoimmunprozess bei T1D beitragen[1,2]

Genetische Prädisposition + **Infektionen oder andere Umwelt-Auslöser** ▶ Autoimmunität gegen β-Zell-Antigene ▶ Verschlechterung der β-Zellfunktion ▶ Symptome der Dysglykämie und Hyperglykämie ▶ Abhängigkeit von exogenem Insulin

- Natürlich vorkommende genetische Varianten verleihen eine genetische Anfälligkeit
- Bei Personen mit genetischer Veranlagung können Umweltfaktoren den Autoimmunprozess auslösen
  - Zu den Virusinfektionen, die nachweislich T1D auslösen können, gehören Coxsackie-B-Virus, Enterovirus, Rotavirus, Influenza, Mumps, Röteln und SARS-CoV-2[3-6]
  - Perinatale Faktoren wie höheres mütterliches Alter, höheres Geburtsgewicht, Präeklampsie, Atemnot beim Neugeborenen, Neugeborenengelbsucht aufgrund von AB0-Inkompatibilität[7]

ABER: Nur **~ 10 % der Menschen mit T1D** haben einen **Verwandten ersten Grades*** mit T1D[8-10]

≥ 25 % funktionelle Betazellen könnten erforderlich sein, um ein Fortschreiten zu symptomatischem T1D zu vermeiden[11]

* Ein Verwandter 1. Grades ist ein Elternteil, Geschwister oder eigenes Kind. T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Ilonen J *et al. Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 635–50. **2.** DiMeglio LA *et al. Lancet* 2018; 391: 2449–62. **3.** Smatti MK *et al. Viruses* 2019; 11: 1–18. **4.** Yang JK *et al. Acta Diabetol* 2019; 47: 193–9. **5.** Rubino F *et al. N Engl J Med* 2020; 383: 789–90. **6.** Qeadan F *et al. PLoS One* 2022; 17: e0266809. **7.** Thakkar S *et al. touchREV Endocrinol* 2023; 19: 22–30. **8.** Couper JJ *et al. Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27): 20–27. **9.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **10.** American Diabetes Association. Learn the genetics of diabetes. Erhältlich unter: https://www.diabetes.org/diabetes/genetics-diabetes. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **11.** Flatt AJS *et al. Ann NY Acad Sci* 2021; 1495: 40–54.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Die genetische Komponente des Typ-1-Diabetes

~ 85 % der T1D-Fälle treten bei Personen ohne Familienanamnese auf[1]

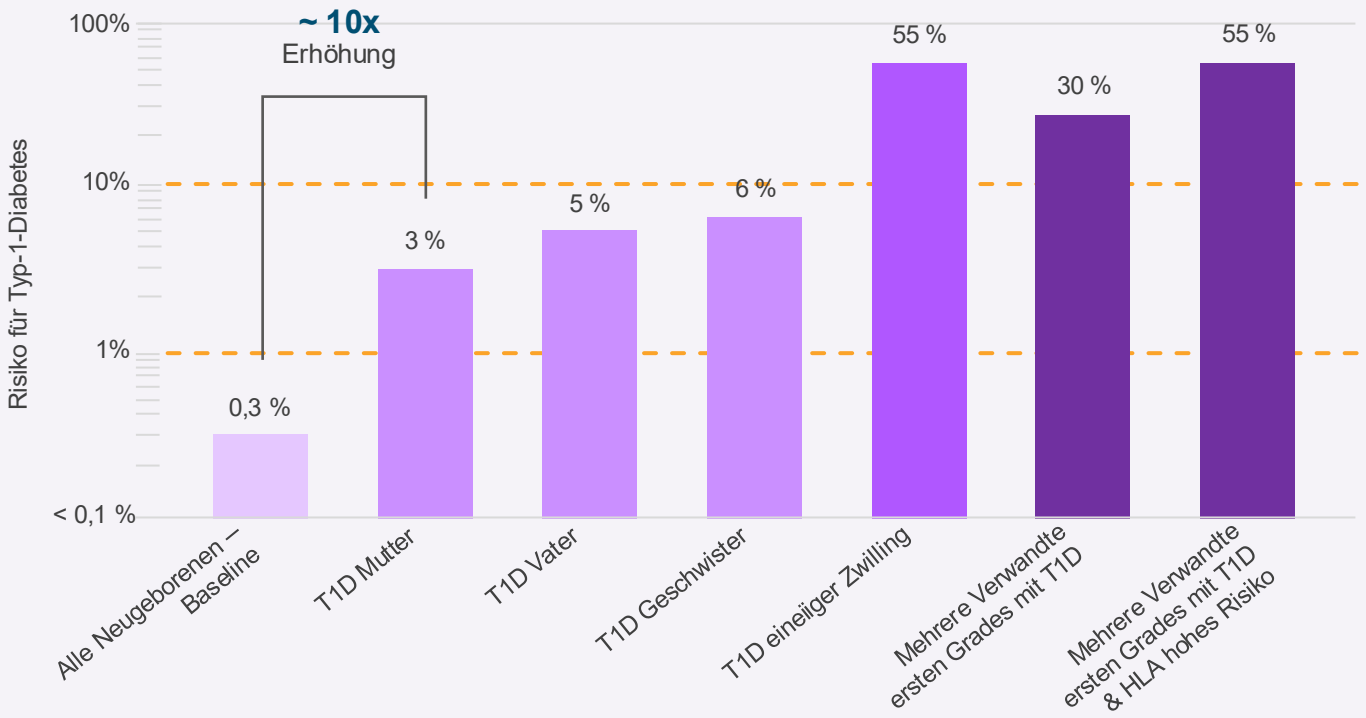
- Gene des humanen Leukozyten-Antigens (HLA), die für die MHC-Klasse-II-Proteine kodieren, sind für ~ 50 % des genetischen T1D-Risikos verantwortlich; das größte Risiko tritt beim heterozygoten DR3/DR4-Genotyp auf[1,2,3]
- Betroffene mit familiärem vs. sporadischem T1D weisen vergleichbare Autoantikörperprofile auf, was auf ähnliche immunologische Krankheitsmechanismen hindeutet[5]; allerdings war bei langsamer Progression das Auftreten des Insulinom-assoziierten Antigen-2-Autoantikörper (IA-2A) verspätet[6]
- Groß angelegte Populationsstudien haben keinen signifikanten Unterschied in der zugrunde liegenden Pathophysiologie zwischen familiärem vs. sporadischem T1D gezeigt.[3,4,5,6]
- Mehrere T1D-Anfälligkeitsallele des Nicht-HLA-Typs, die alle in die Regulation der Immunantwort involviert sind, beeinflussen das rasche vs. langsame Fortschreiten der Krankheit: IL2, CD25, IL10, IFIH1, INSVNTR, IL18RAP und PTPN22[6]
- Neben der Genetik werden Umweltfaktoren als zur Pathogenese von T1D beitragend angesehen, u. a. mütterliche und intrauterine Umgebung, Art der Entbindung, Viren, Mikrobiom, Antibiotika und Nahrungsmittel/Ernährung[1]

HLA: humanes Leukozyten-Antigen; MHC: Major Histocompatibility Complex, Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74; **2.** DiMeglio LA *et al. Lancet* 2018; 391: 2449–62; **3.** van Belle TL *et al. Physiol Rev* 2011; 91: 79–118; **4.** Lipponen K *et al. Diabetes* 2010; 59: 3253–6; **5.** Parkkola A *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 348–54; **6.** Achenbach P *et al. Diabetologia* 2013; 56: 1615–22.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Verwandte von Menschen mit T1D haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von T1D



Grafik modifiziert nach: Bonifacio 2015[2]. Die Prozentangaben über den Säulen sind grobe Schätzungen, abgeleitet aus der Original-Grafik. HLA: humanes Leukozytenantigen; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Maahs DM *et al. Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 481–97; **2.** Bonifacio E. *Diabetes Care* 2015; 38: 989–96; **3.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2013; 309: 2473–9; **4.** Parkkola A *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 348–54.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Diverse Gene tragen zur multifaktoriellen T1D-Erkrankung bei

Über 60 Gene können das Risiko, an T1D zu erkranken, beeinflussen[1]

Genetische Prädisposition könnte **bis zu 50 %** des Risikos für die Entwicklung von T1D erklären[1,2]

Bis zu 30–50 % des genetischen Risikos bei T1D hängen mit **HLA-Klasse-II-Allelen** zusammen[1]

< 5 % der Allgemeinbevölkerung mit Hochrisiko-Haplotypen (vorhanden bei 90-95 % der PwT1D) entwickeln einen T1D[1]

Obwohl genetische Faktoren bei der Entstehung von T1D eine wichtige Rolle spielen, spielen wahrscheinlich **andere Faktoren** (z. B. Umweltfaktoren[1], Ernährung[1,3]) eine **entscheidende Rolle** bei der Manifestation der Erkrankung[1-4]

HLA: humanes Leukozytenantigen; PwT1D: people with T1D, Menschen mit T1D; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Giwa AM *et al. World J Diabetes* 2020; 11: 13–25. **2.** Primavera M *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 248. **3.** Verduci E *et al. Front Nutr* 2020; 7: 612377. **4.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Risikogene für Typ-1-Diabetes kodieren Proteine, die die Entwicklung und Funktion von T-Zellen beeinflussen[1]

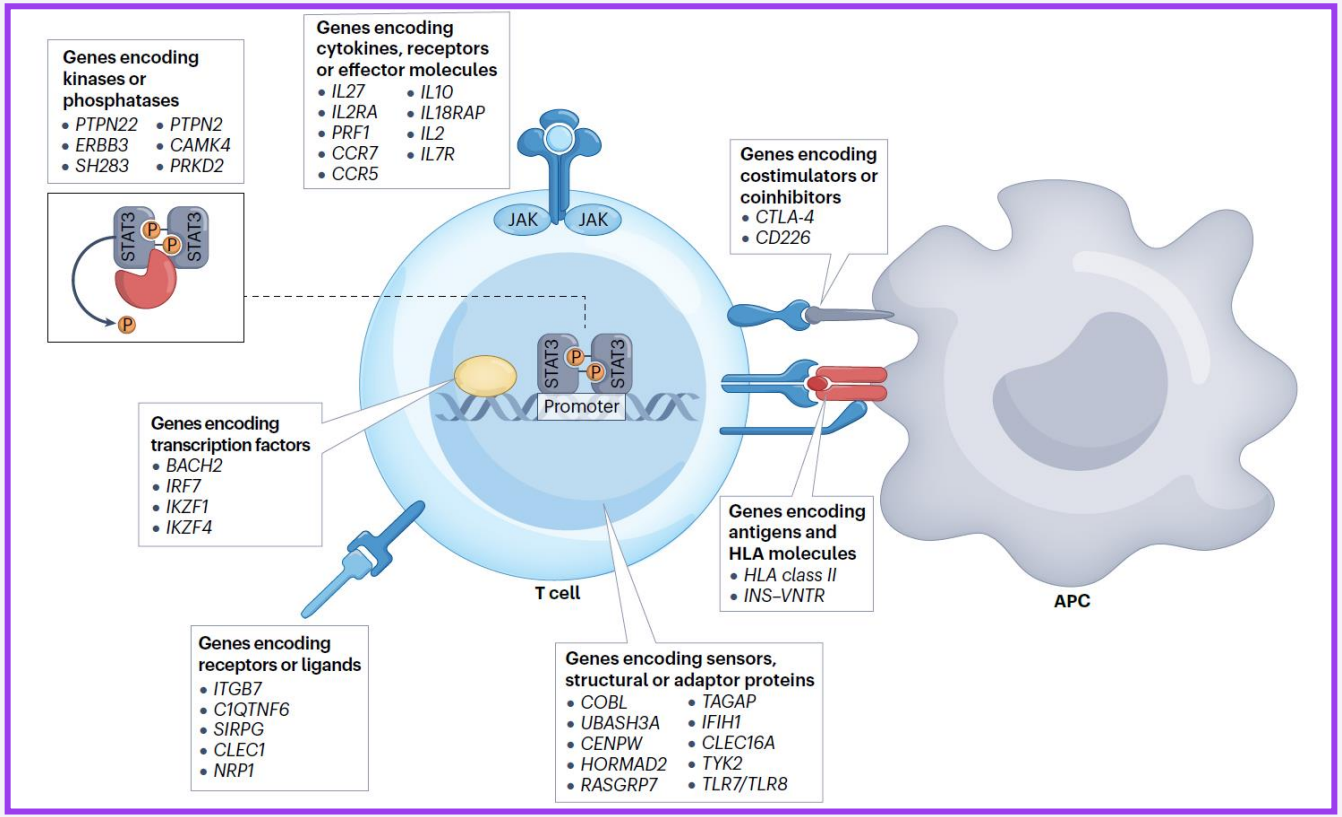
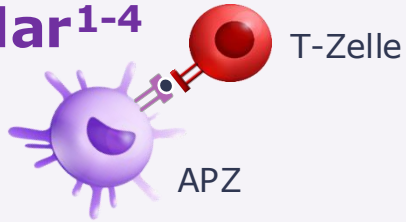


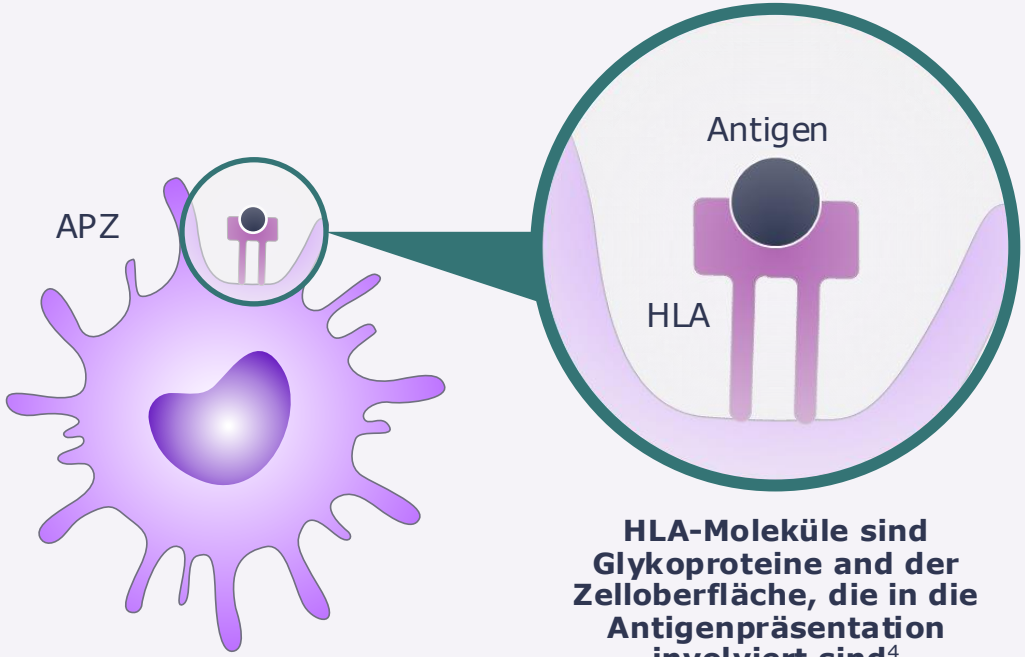
Abbildung modifiziert nach Herold KC 2024[1].

1. Herold KC *et al. Nature Rev Immunol* 2024; 24: 435–51.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Der HLA-Komplex spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von T1D und stellt eine wesentliche Komponente des genetischen Risikos dar[1-4]





HLA-Moleküle sind Glykoproteine and der Zelloberfläche, die in die Antigenpräsentation involviert sind[4]

Variationen in **HLA-Klasse-II-Genen** machen bis zu **50 % des genetischen Risikos** für die Entwicklung von T1D aus.[1-3] Das höchste Risiko hat der **HLA-DR4-DQ8-** und **-DR3-DQ2-Haplotyp**[1]

HLA-Moleküle der **Klassen I** und **II**, die auf **Betazellen** der Bauchspeicheldrüse exprimiert werden, können ein **Ziel für autoreaktive T-Zellen** sein[1,4,5]

Es gibt über **70 genetische Regionen**, die **nicht zum HLA-Gen** gehören und mit dem **Risiko von T1D** in Verbindung stehen[6]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; HLA: humanes Leukozytenantigen; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Primavera M *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 248. **2.** Barker JM *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3896–902. **3.** Steck AK & Rewers MJ. *Clin Chem* 2011; 57: 176–85. **4.** Quesada-Masachs E *et al. Diabetologia* 2022; 65: 387–401. **5.** DiMeglio LA *et al. Lancet* 2018; 391: 2449–62. **6.** Luckett AM *et al. Diabetologia* 2023; 66: 1589–1600.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Der HLA-Komplex spielt eine entscheidende Rolle beim Auftreten der ersten Autoantikörper bei der Entstehung von T1D[4]

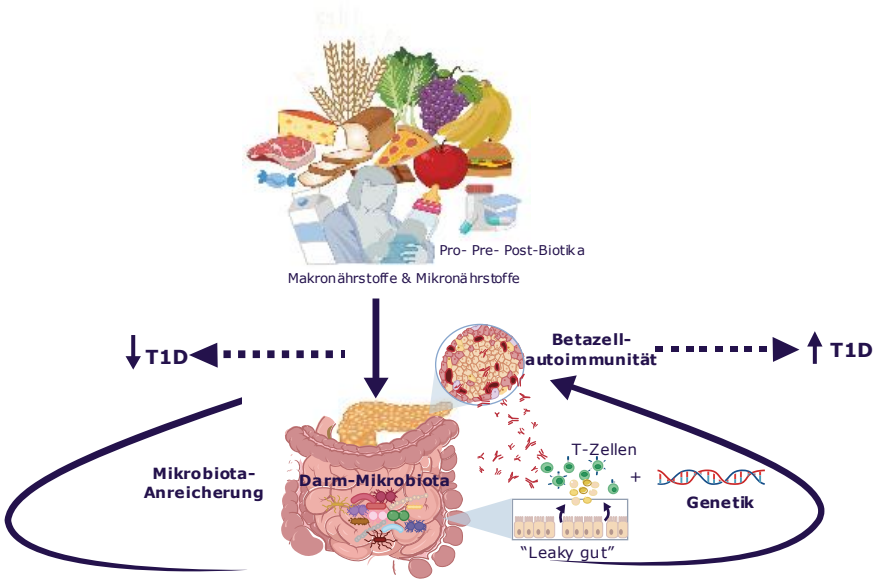
- Natürlich vorkommende genetische Varianten, **insbesondere in HLA-Genen**, verleihen eine **genetische Anfälligkeit**[1,2]
- Zwei HLA-Klasse-II-Haplotypen, HLA DRB1*0301-DQA1*0501-DQ*B10201 (**DR3-DQ2**) und HLA DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0301 (**DR4-DQ8**), sind mit **etwa 50 % der Vererblichkeit** der Krankheit verbunden[1-3]
- **Insulin-Autoantikörper** treten bei Kindern **bis zu 6 Jahren** mit dem **DR4-DQ8**-Haplotyp des HLA-Klasse-II-Moleküls auf[4]
- **GAD-Autoantikörper** treten als erste bei Trägern des **DR3-DQ2**-Haplotyps auf[4]
- Der **DR2**-Haplotyp scheint **protektiv** zu wirken bezüglich der Entstehung von T1D: ca. 20 % der Bevölkerung tragen diesen Haplotyp, aber nur 1 % der T1D-Betroffenen[4]
- Allerdings entwickeln **< 10 %** der Individuen mit HLA-bedingter Anfälligkeit für T1D tatsächlich einen klinisch manifesten T1D[4]

HLA: humanes Leukozytenantigen; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Ilonen J *et al. Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 635–50. **2.** DiMeglio LA *et al. Lancet* 2018; 391: 2449–62. **3.** Noble JA *et al. J Autoimmun* 2015; 64: 101–12. **4.** Primavera M *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 248.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Die Rolle der frühen Ernährung für das Darmmikrobiom und die Pathogenese von T1D[1]



Ernährungsbedingte Risikofaktoren[1,2]
Verkürzte Stillzeit
Frühe Einführung von Kuhmilch
Frühe Einführung von Getreideprodukten
Frühe Einführung von Beikost/Gluten
Nitrate und Nitrosamine[2]

Diese schädlichen Ernährungsgewohnheiten können zu einer **Dysbiose des Darms und zu Autoimmunreaktionsmechanismen** beitragen, die mit dem **Auftreten von T1D** im Kindesalter in Verbindung stehen

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Verduci E *et al. Front Nutr* 2020; 7: 612377. **2.** Thakkar S *et al. touchREV Endocrinol* 2023; 19: 22–30.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Beispiele für Studien zum Zusammenhang zwischen Ernährung und genetischer Prädisposition bei der T1D-Pathogenese[1-3]

Potenzieller Auslöser	**Frühe Ernährung** Kuhmilchproteine[1]	**Frühe Ernährung** Gluten[2]	**Mikrobiom** Darmmikrobiom[3]
Name der Kohorte	DAISY[1]	DIPP[2]	ABIS[3]
Studienteilnehmer	1.835 Kinder mit erhöhtem T1D-Risiko (Genetik oder Geschwister/ Nachkommen von Menschen mit T1D)[1]	5.915 Kinder mit erhöhtem genetischen Risiko für Autoimmun-T1D[2]	403 Kinder stratifiziert nach HLA-Genrisiko für Autoimmun-T1D[3]
Ergebnisse	Die Aufnahme von **Kuhmilchprotein** war bei Kindern mit **niedrigem und mittlerem**, aber nicht hohem **genetischen T1D-Risiko mit Inselimmunität** und bei allen Kindern mit Inselimmunität mit einer **Progression zu autoimmunem T1D assoziiert**[1]	Die **frühe Einführung** von **Weizen**, **Roggen**, **Hafer** und **Gerste** war mit **zwei oder mehr Inselautoantikörpern** vor dem **Alter von 3 Jahren** assoziiert[2]	**HLA-Genallele hatten einen signifikanten Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms** im Darm des Säuglings[3]

ABIS: Alle Babys im Südosten Schwedens; DAISY: Diabetes AutoImmunity Study in the Young; DIPP: Typ-1-Diabetes-Vorhersage- und Präventionsstudie; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Lamb MM *et al. Diabetes Pediatr* 2015; 16: 31–8. **2.** Hakola L *et al. Am J Epidemiol* 2018; 187: 34–44. **3.** Russell JT *et al. Nat Commun* 2019; 10: 3621.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Beispiele für Studien zum Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition bei der T1D-Pathogenese[1-3]

Potenzieller Auslöser	**Gastrointestinale Infektionsepisoden**[1]	**Enteroviren** Enterovirus B (einschließlich Coxsackie-B-Virus)[2]	**Herpesviren** Herpes-simplex-Virus[3]
Name der Kohorte	TEDDY[1]	TEDDY[2]	NHIRD[3]
Studienteilnehmer	7.867 Kinder mit erhöhtem genetischen Risiko für Autoimmun-T1D[1]	383 Kinder mit erhöhtem T1D-Risiko, die positiv auf Insel-Autoimmunität getestet wurden, und 112 entsprechende Fallkontrollen[2]	3.382 Menschen ≤ 18 Jahre mit T1D und 13.528 geschlechtsspezifische Kontrollen[3]
Ergebnisse	Berichte über **gastrointestinale (GI) Infektionen** (z. B. Norwalk-Virus) im Alter von ≤ 1 Jahr waren mit einem **erhöhten Risiko für Insulinautoantikörper (IAA)** mit 2-4 Jahren assoziiert und GI-Infektionen mit ≥ 1-2 Jahren mit einem verringerten Risiko für IAA mit ≤ 10 Jahren[1]	An **der Entwicklung einer Inselimmunität kann eine längere Ausscheidung desselben Enterovirus-B-**Serotyps beteiligt sein, anstatt kurze unabhängige Infektionen[2]	Junge Personen (≤ 18 Jahre) mit klinischem T1D hatten **vor ihrer Diagnose eine höhere Häufigkeit von Herpes-simplex-Virusinfektionen** als Kontrollpersonen in Taiwan[3]

NHIRD: National Health Insurance Research Database (Taiwan); TEDDY: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Lönnrot M *et al. Diabetes Care* 2023; 46: 1908–15. **2.** Vehik K *et al. Nat Med* 2019; 25: 1865–72. **3.** Wang SC & Liao JY. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 7832.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung Ätiologie des T1D

- Die **Genetik spielt eine große, aber nicht allein ausreichende Rolle** bei der Entwicklung der Autoimmunerkrankung T1D[1]
- Weitere Faktoren, wie **Ernährung**, **Infektionen** und mögliche **andere Umwelt-faktoren** müssen hinzu kommen, um tatsächlich das Immungeschehen auszulösen[1]
- Coxsackie-B-Virus, Enterovirus, Rotavirus, Influenza, Mumps, Röteln und SARS-CoV-2 können das Autoimmungeschehen bei T1D auslösen[2-5]
- Einmal in Gang gesetzt, setzt sich der Vorgang der Betazell-Zerstörung dauerhaft fort. Um Symptome zu vermeiden, sind vermutlich **≥ 25 % funktionale Betazellmasse** notwendig[6]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Primavera M *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 248. **2.** Smatti MK *et al. Viruses* 2019; 11: 1–18. **3.** Yang JK *et al. Acta Diabetol* 2019; 47: 193–9. **4.** Rubino F *et al. N Engl J Med* 2020; 383: 789–90. **5.** Qeadan F *et al. PLoS One* 2022; 17: e0266809. **6.** Flatt AJS *et al. Ann NY Acad Sci* 2021; 1495: 40–54.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Andere Autoimmunerkrankungen und Typ-1-Diabetes

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D kann mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein[1,2]

T1D ist häufig mit anderen endokrinen Autoimmunerkrankungen assoziiert, einschließlich:[1-3]

- Autoimmunerkrankung der Schilddrüse
- Zöliakie
- Rheumatologische Erkrankungen
- Autoimmun-erkrankungen der Nebennieren
- Dermatologische Autoimmun-erkrankungen

Eine zweite Autoimmunerkrankung kann den Glukosestoffwechsel, die Insulintherapie und die **Diabeteskontrolle insgesamt beeinträchtigen**[2]

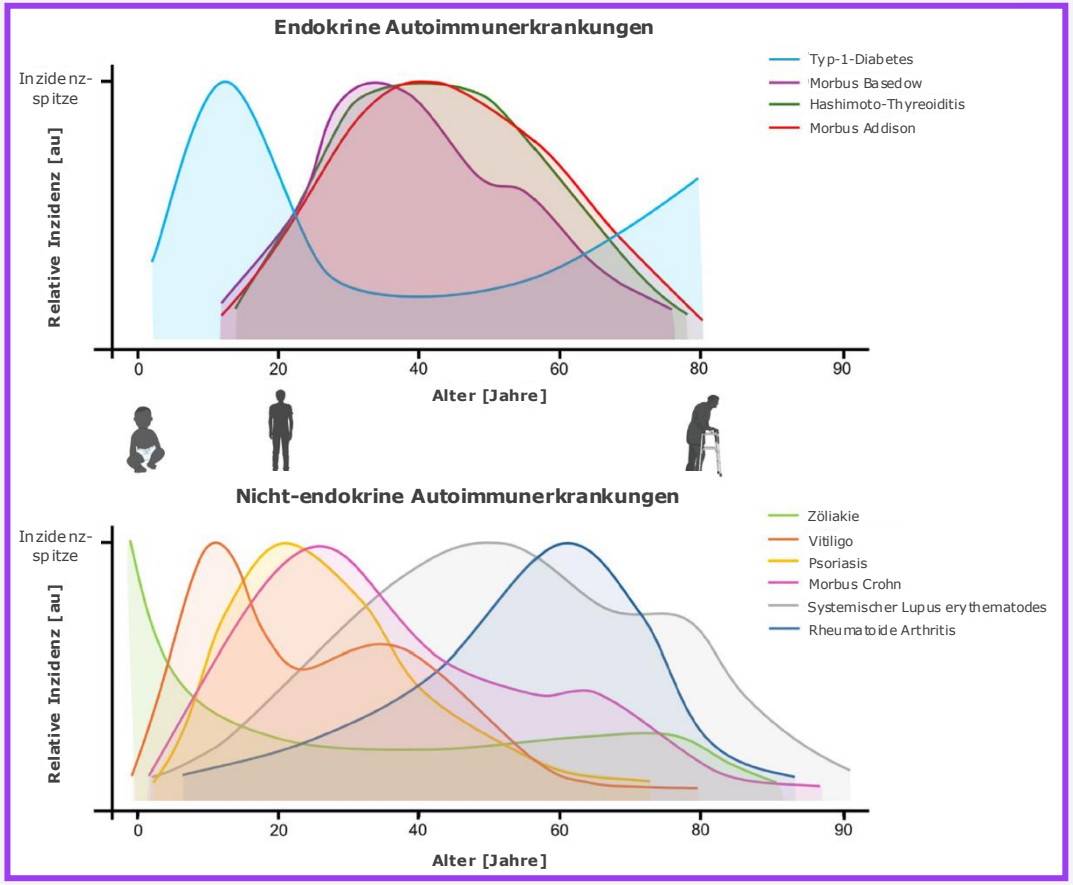
Ein Screening auf weitere Autoimmunerkrankungen wird bei Manifestation von T1D empfohlen[1,2]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Frommer L & Kahaly GJ. *World J Diabetes* 2020; 11: 527–39. **2.** Popoviciu MS *et al. J Pers Med* 2023; 13: 422. **3.** Scherman MN *et al. Front Pediatr* 2024; 12: 1–10.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D und andere Autoimmunerkrankungen[1]



- Risikoerhöhung für T1D für das Kind bei **Eltern mit**:
  - Zöliakie: **2,73**-fach
  - Morbus Addison: **2,41**-fach
  - Hashimoto: **2,35**-fach
- 27,1 % der Menschen mit T1D entwickeln mind. eine weitere AIE
- Am häufigsten assoziiert sind:
  - Hashimoto-Thyreoiditis (häufigste)
  - Zöliakie
  - Vitiligo
  - Morbus Addison (seltenste, aber stark assoziiert)
- Stärkster Genetischer Risikofaktor ist die HLA-Region auf Chromosom 6, weitere Gene sind PTPN22, CTLA4, BACH2 und TNFα
- Personen mit persönlicher Vorgeschichte oder Familienanamnese von AIE sollten auf IAk getestet werden

Grafiken modifiziert nach Kalahy GJ 2026[1]. au: arbitrary units, willkürliche Einheiten; AIE: Autoimmunerkrankung(en); BACH2: BTB Domain and CNC Homolog 2 = Transkriptionsregulatorprotein; CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; IAk: Inselautoantikörper; mind.: mindestens; PTPN22: Protein-Tyrosin-Phosphatase Nicht-Rezeptor Typ 22; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Kalahy GJ *et al. Endocrinol Diabetes Metab* 2026; 9: e70119.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Risiko für T1D bei eigenen AIE oder AIE bei FDR[1,*]

Risiko einer späteren T1D-Erkrankung bei Personen, die von diesen Krankheiten betroffen sind	
Zöliakie	IRR = 4,1; HR = 2,4 (< 20 J.)
Schilddrüsen-erkrankung	Hashimoto: IRR = 6,1 (< 20 J.) Basedow: IRR = 9,9 (< 20 J.)
Morbus Addison	IRR = 11,7 (< 20 J.)
Entzündliche Darmerkrankung	Colitis ulcerosa: HR = 2,02 (≤ 28 J.)
Juvenile idiopathische Arthritis	HR = 1,81
Autoimmune Lebererkrankung	Primäre biliäre Cholangitis: IRR = 7,5 (< 20 J.)

Risiko für T1D bei Verwandten ersten Grades von Personen, die von diesen Krankheiten betroffen sind	
Zöliakie	SIR = 2,73 oder 1,92; HR = 1,65; SIR = 3,2
Schilddrüsen-erkrankung	Hashimoto: HR = 3,73 Hypothyreose: SIR = 2,35 Hyperthyr.: SIR = 1,86 oder 1,83 Basedow: SIR = 2,08 oder 2,17
Morbus Addison	SIR = 2,40 oder 3,91; SIR = 2,38
Entzündliche Darmerkrankung	Entzündliche Darmerkrankung: HR = 2,00 Colitis ulcerosa: SIR = 1,23
Rheumatoide Arthritis	SIR = 2,12; RR = 1,96
System. Lupus erythematodes	RR = 1,68; HR = 1,23; SIR = 2,04
Autoimmune Lebererkrankung	Primäre biliäre Zirrhose: SIR = 3,63
Perniziöse Anämie	SIR = 3,09
Multiple Sklerose	RR = 1,51

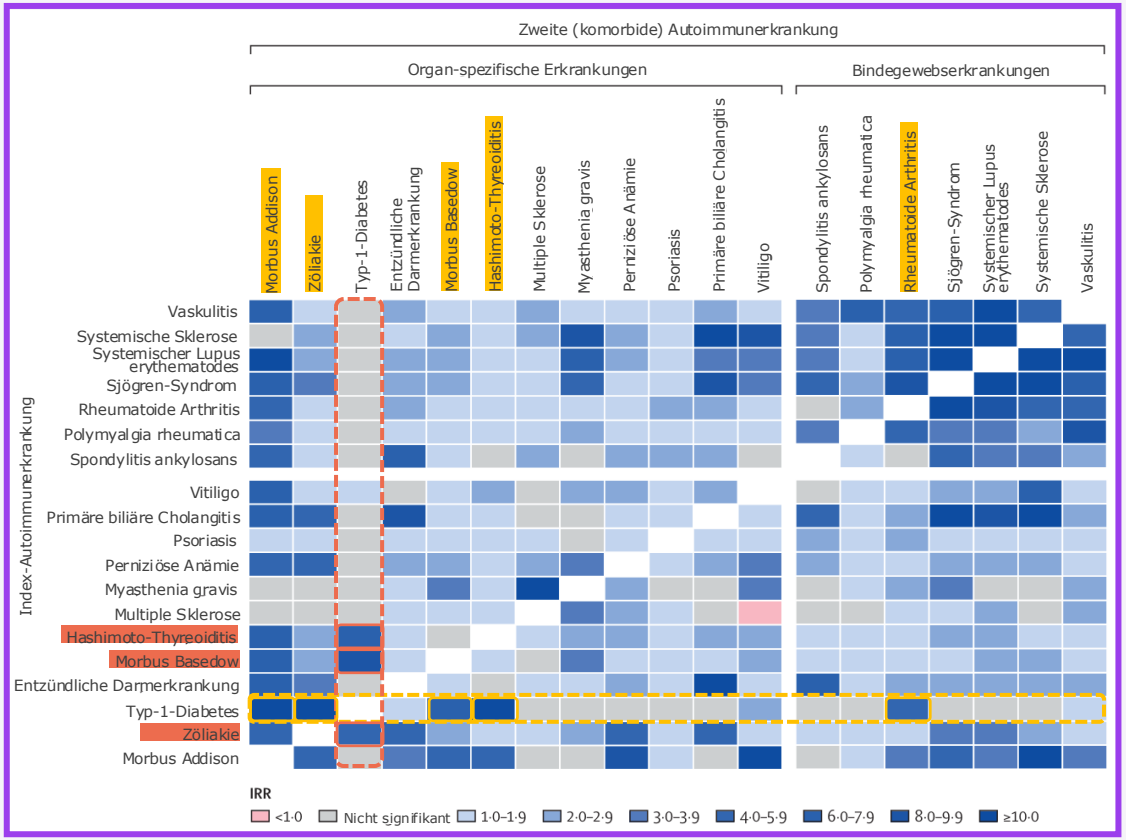
- **Risikoerhöhung für T1D** bei bestehenden AIE:
  - Morbus Addison: **11,7**-fach
  - Morbus Basedow: **9,9**-fach
  - Myasthenia gravis: **7,6**-fach
  - Primär biliäre Cholangitis: **7,5**-fach
  - Hashimoto-Thyreoiditis: **6,1**-fach
  - Zöliakie: **4,1**-fach
  - Colitis ulcerosa: 2,0-fach
  - Vitiligo: 2,0-fach
  - Juvenile idiopathische Arthritis: 1,8-fach
- Personen mit **Zöliakie** und **AI-Thyreoiditis** hatten **höhere Prävalenz** von **GADA** und **IA-2A** vs. Kontrollen
- **AIE treten gehäuft auf bei Individuen und in Familien**
- APS: T1D kann Teil von APS-2 zusammen mit Schilddrüsen- oder Nebennierenerkrankungen sein

Tabelle modifiziert nach Thomas N 2026[1]. * Literaturrecherche von August 2024, Das Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung oder einer Kontrollgruppe ist angegeben; mehrere Angaben stammen aus unterschiedlichen Quellen (siehe Originalpublikation). AIE: Autoimmunerkrankung(en); APS: Autoimmunes polyendokrines Syndrom; FDR: Firstdegree relative, Verwandte/r ersten Grades; GADA: Glutamatdecarboxylase-Antikörper; HR: Hazard Ratio, Risikoverhältnis; Hyperthyr: Hyperthyreose; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Antikörper; IRR: Incidence Rate Ratio, Inzidenz-Ratenverhältnis; J: Jahre; RR: Relatives Risiko; SIR: Standardized incidence ratio, standardisiertes Inzidenz-Verhältnis; system.: systemischer; T1D: Typ-1-Diabetes

1. Thomas N *et al. Diabetes Metab Res Rev* 2026; 42: e70110.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenhang der Risiken für verschiedene AIE inklusive T1D[1,*]



IRR für andere AIE bei vorliegendem T1D:

- Morbus Addison 26,5 [17,3; 40,7]
- Zöliakie 28,4 [25,2; 32,0]
- Morbus Basedow 6,7 [5,1; 8,8]
- Hashimoto-Thyreoiditis 13,3 [11,8; 14,9]
- Rheumatoide Arthritis 5,4 [3,7; 7,9]

IRR für T1D bei Vorliegen anderer AIE:

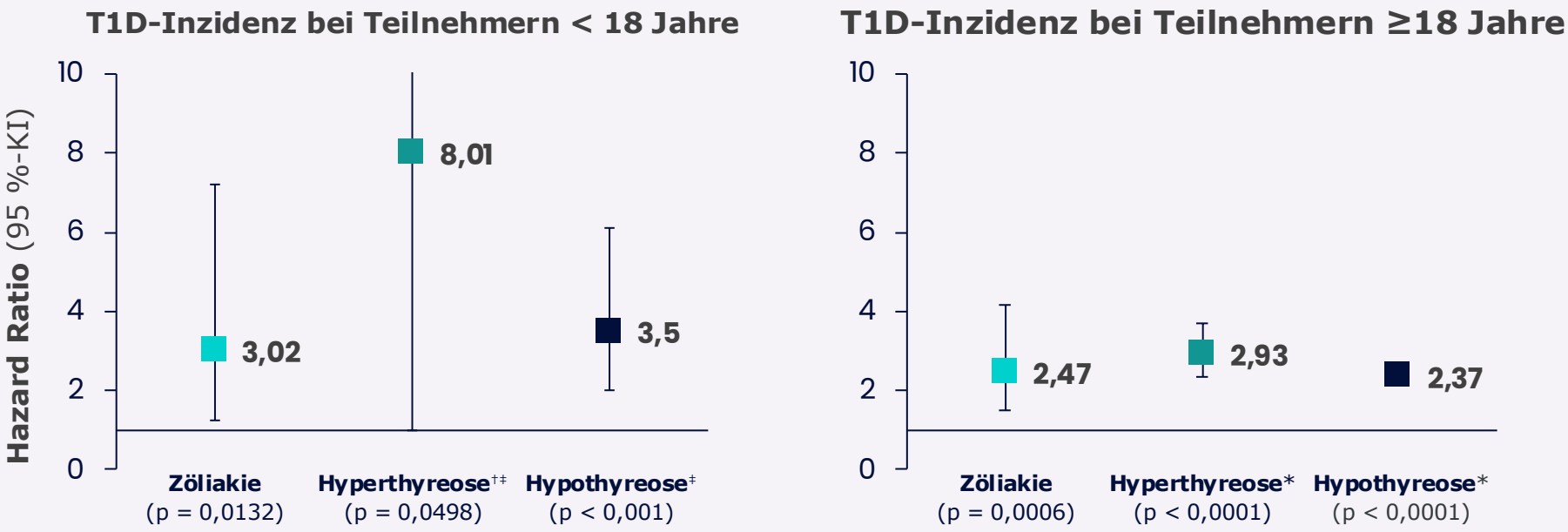
- Zöliakie 4,1 [2,8; 6,2]
- Morbus Basedow 9,9 [5,6; 17,5]
- Hashimoto Thyreoiditis 6,1 [4,6; 8,1]

* Studie basiert auf einer Analyse der Clinical Practice Research Datalink-Datenbank der Jahre 2000-2019. Die IRR wurden für die Entwicklung einer zweiten (komorbiden) Autoimmunerkrankung bei Populationen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (Indexerkrankung) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unter Verwendung negativer binomialer Regressionsmodelle berechnet, die hinsichtlich Alter und Geschlecht angepasst wurden. T1D bezieht sich auf Menschen mit T1D-Diagnose im Alter von < 20 Jahren. Zahlen in eckigen Klammern repräsentieren Konfidenzintervalle. Abbildung modifiziert nach Conrad N 2023[1].
AIE: Autoimmunerkrankung(en); IRR: Incidence Rate Ratio, Inzidenz-Ratenverhältnis; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Conrad N *et al. Lancet* 2023; 401: 1878–90.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Menschen mit anderen Autoimmunerkrankungen hatten ein erhöhtes Risiko für T1D[1,*]



T1D-Inzidenz war **2-3-fach höher** in den Gruppen mit einer anderen Autoimmunerkrankung als in den Kontrollgruppen, insbesondere bei Teilnehmern unter 18 Jahre.

Grafiken modifiziert nach Edelman SV 2025[1].

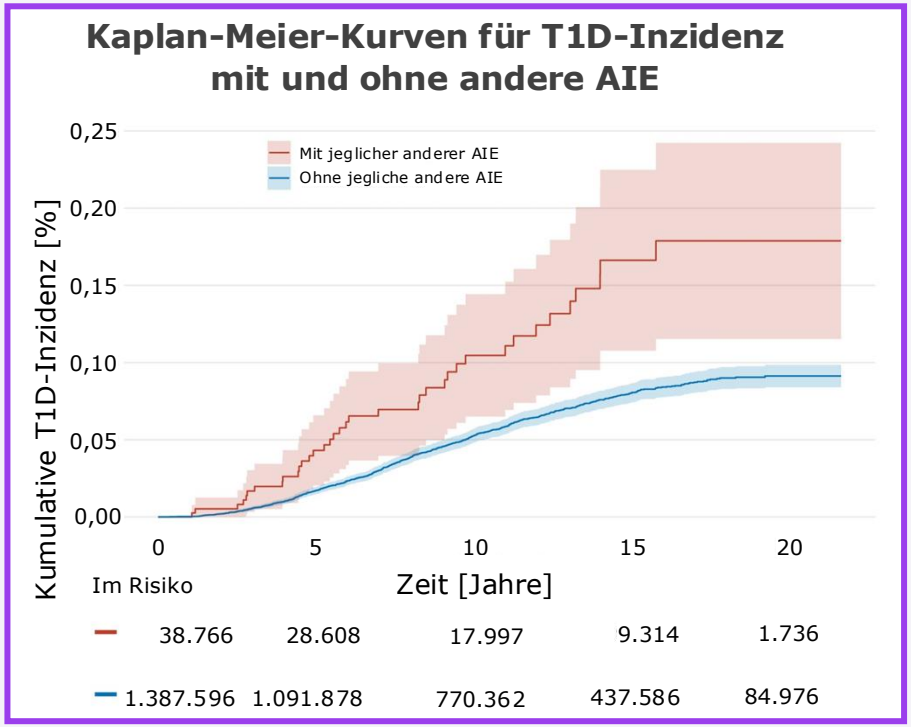
* Studie basiert auf einer Analyse der Optum Clinformatics US Health Claims-Datenbank der Jahre 2017-2023. † Das 95 %-KI der Hyperthyreoidose-Gruppe < 18 Jahre war 1,0014-64,0202.

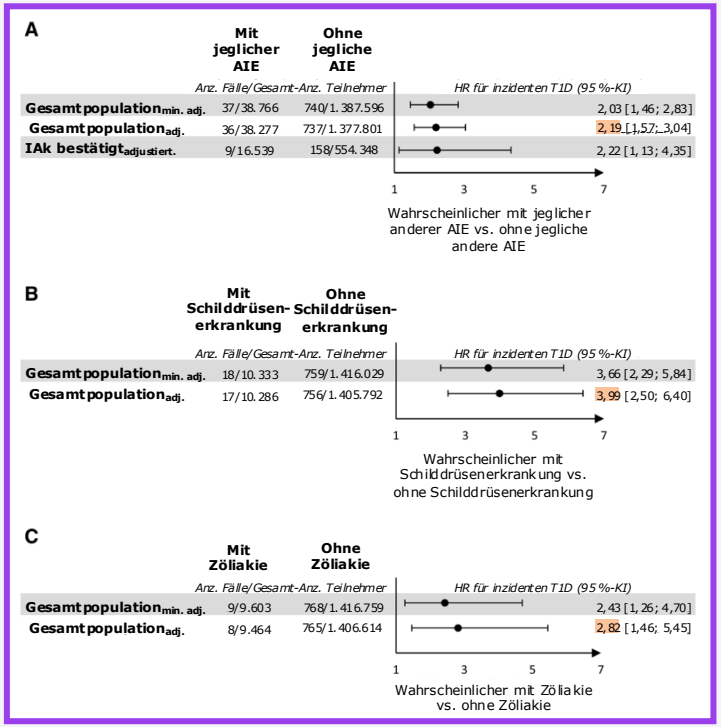
KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Edelman SV *et al. Diabetes Obes Metab* 2025; 27: 4229–38.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Jugendliche mit anderen Autoimmunerkrankungen hatten ein erhöhtes Risiko für T1D[1,*]





Abbildungen modifiziert nach Twig G 2025[1].

* Studie basiert auf einer Analyse aller israelischer Jugendlicher ohne Dysglykämie in der Anamnese bei der medizinischen Untersuchung vor dem verpflichtenden Militärdienst, 16-19 Jahre, Jan 1996-Dez 2016. Die Daten wurden mit Informationen zu T1D mit Beginn im Erwachsenenalter des israelischen National Diabetes Registry verknüpft und die Kohorte dichotomisiert nach Vorhandensein von AIE. Die schattierten Flächen in der linken Abbildung repräsentieren 95 %-KI. Das minimal adjustierte Modell bezog Alter bei Studienbeginn, Geburtsjahr und Geschlecht mit ein, das adjustierte Modell zusätzlich BMI, kognitive Leistung, Geburtsland und Land, wo die Person aufwuchs.

Adj.: adjustiert; AIE: Autoimmunerkrankung(en); KI: Konfidenzintervall; min.: minimal; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Twig G *et al. Diabetes Care* 2025; 48: am 15.10.2025 vorab online publiziert; erhältlich unter https://doi.org/10.2337/dc25-1423. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung andere AIE und T1D

- **Andere Autoimmunerkrankungen** führen zu einem **2-12-fach erhöhten Risiko** für das Auftreten von **T1D**[1-5]
- Eine **weitere AIE** neben T1D kann den **Glukosestoffwechsel**, die **Insulintherapie** und die **Diabeteskontrolle** insgesamt **beeinträchtigen**[6]
- T1D und Zöliakie treten am frühesten auf, Vitiligo in der Jugend, alle anderen AIE haben ihre Peak-Inzidenz im Erwachsenenalter[1]
- **AIE** treten **gehäuft** auf bei **Individuen** und in **Familien**[2]
- Menschen mit Zöliakie und autoimmuner Thyreoiditis hatten eine höhere Prävalenz von GADA und IA-2A vs. Kontrollpersonen[2]
- Ein **Screening auf weitere AIE** wird bei **Manifestation von T1D** empfohlen[2,7], wie auch die **Früherkennung auf T1D-IAk** bei Personen mit **anderen AIE**[1,2,4]

AIE: Autoimmunerkrankung(en); GADA: Glutamatdecarboxylase-Antikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Kalahy GJ *et al. Endocrinol Diabetes Metab* 2026; 9: e70119. **2.** Thomas N *et al. Diabetes Metab Res Rev* 2026; 42: e70110. **3.** Conrad N *et al. Lancet* 2023; 401: 1878–90. **4.** Edelman SV *et al. Diabetes Obes Metab* 2025; 27: 4229–38. **5.** Twig G *et al. Diabetes Care* 2025; 48: am 15.10.2025 vorab online publiziert; erhältlich unter https://doi.org/10.2337/dc25-1423. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **6.** Popoviciu MS *et al. J Pers Med* 2023; 13: 422. **7.** Frommer L & Kahaly GJ. *World J Diabetes* 2020; 11: 527–39.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Adaptive Immunität

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems

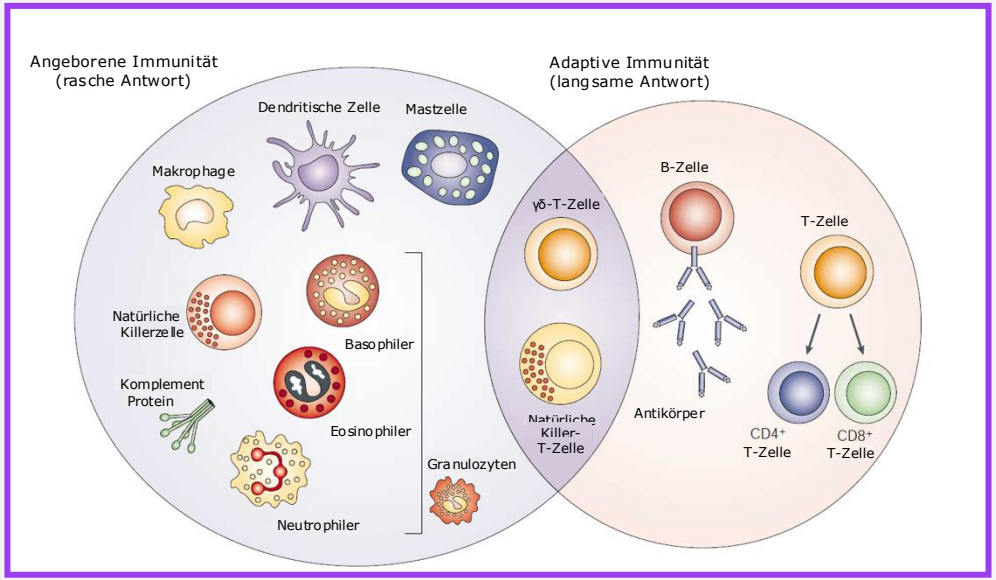


Abbildung modifiziert nach Dranoff G 2004[1]

Unspezifische Immunität	Spezifische Immunität
Antwort ist Antigen-unabhängig	Antwort ist Antigen-abhängig
Führt zu unmittelbarer maximaler Antwort	Führt zu Verzögerung zwischen Exposition und maximaler Antwort
Nicht Antigen-spezifisch	Antigen-spezifisch
Exposition führt nicht zu immunologischem Gedächtnis	Exposition führt zu immunologischem Gedächtnis

Abbildung modifiziert nach Mayer G 2017[2]

1. Dranoff G. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 11–22. **2.** Mayer G. Immunology, Innate (non-specific) immunity. In Microbiology and Immunology On-line, Hunt, R.C. editor (2017). Erhältlich unter: https://www.microbiologybook.org/ghaffar/innate.htm. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zellen des adaptiven Immunsystems: Zellulär und humoral

Zellvermittelte Immunität1
(Zelluläre Immunität)

- Erkennen Antigene, die von APZ präsentiert werden
- Vermehren sich und differenzieren in verschiedene Varianten, die unterschiedliche Aufgaben erfüllen

T

T-Helfer-Zellen (CD4)[1,2]
Aktivieren andere Immunzellen

T

Zytotoxische T-Zellen (CD8)[3]
Töten (infizierte) Zielzellen ab

T

Regulatorische T-Zellen (FoxP3)[1,2]
Kontrollieren und inhibieren Immunantworten

Antikörper-vermittelte Immunität
(Humorale Immunität)

- Erkennen spezifische Antigene
- Vermehren sich und differenzieren zu Plasmazellen, die Antikörper gegen diese Antigene produzieren

B

B-Zellen (CD20)[4]
Antigen-Erkennung[4] und Gedächtnisfunktion[5]

P

Plasma-Zellen (CD138)[6]
Produzieren Antikörper

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: cluster of differentiation, Differenzierungscluster; FoxP3: forkhead box protein P3, Forkhead-Box-Protein P3 = Transkriptionsfaktor.

1. Dong C. *Ann Rev Immunol* 2021; 39: 51–76. **2.** Wik JA & Skålhegg S. *Front Immunol* 2022; 13: 840610. **3.** Kumar V. *Int J Mol Sci* 2025; 26: 8788. **4.** Wang Y *et al. Adv Exp Med Biol* 2020; 1254: 1–22. **5.** Seifert M & Küppers R. *Leukemia* 2016; 30: 2283–92. **6.** Neri P. *Blood* 2024; 144: 466–7.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Orte der T- und B-Zell-Aktivierung[1]

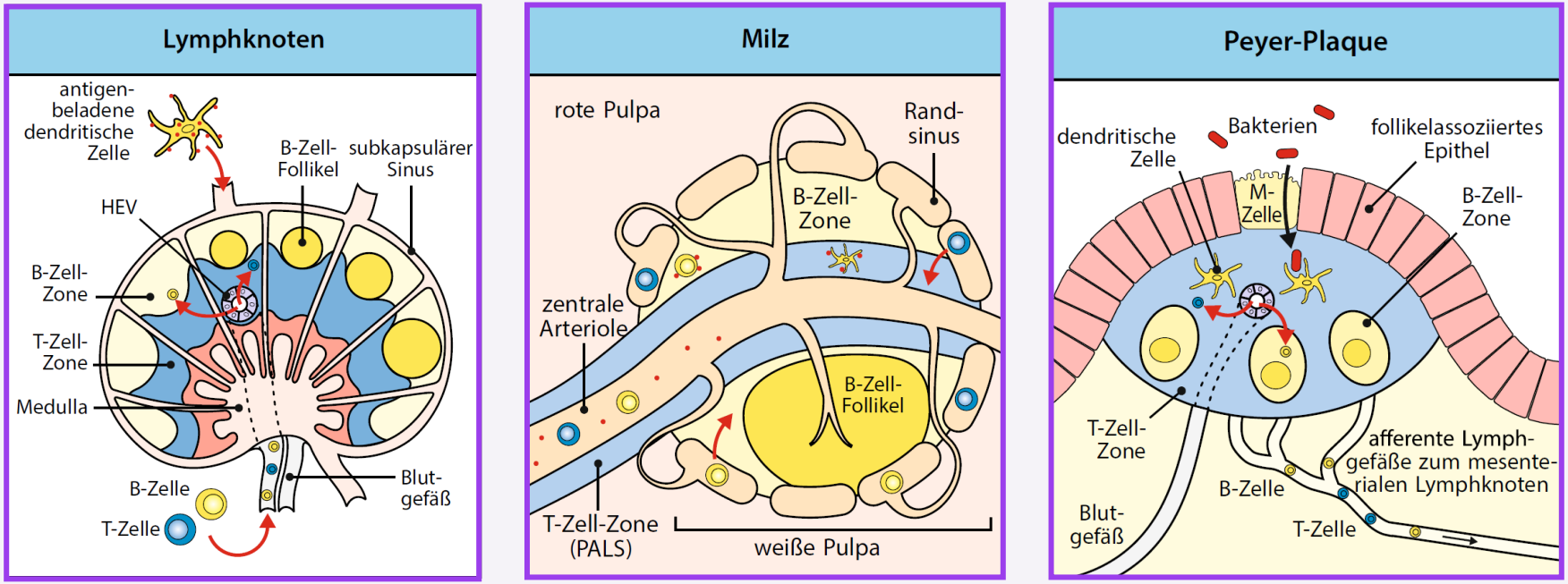


Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018[1]

Beim Autoimmunangriff auf die Betazellen spielen die den Pankreas drainierenden Lymphknoten eine zentrale Rolle bei der Aktivierung der T- und B-Zellen[2]

HEV: Hochendothelvenole; PALS: Periarteriolare lymphatische Secheiden = Ansammlungen von T- und dendritischen Zellen, gruppiert um die zentrale Aerteriole in der weißen Pulpa der Milz;

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Ilonen J *et al. Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 635–50.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T-Zell-Aktivierung und Differenzierung[1]

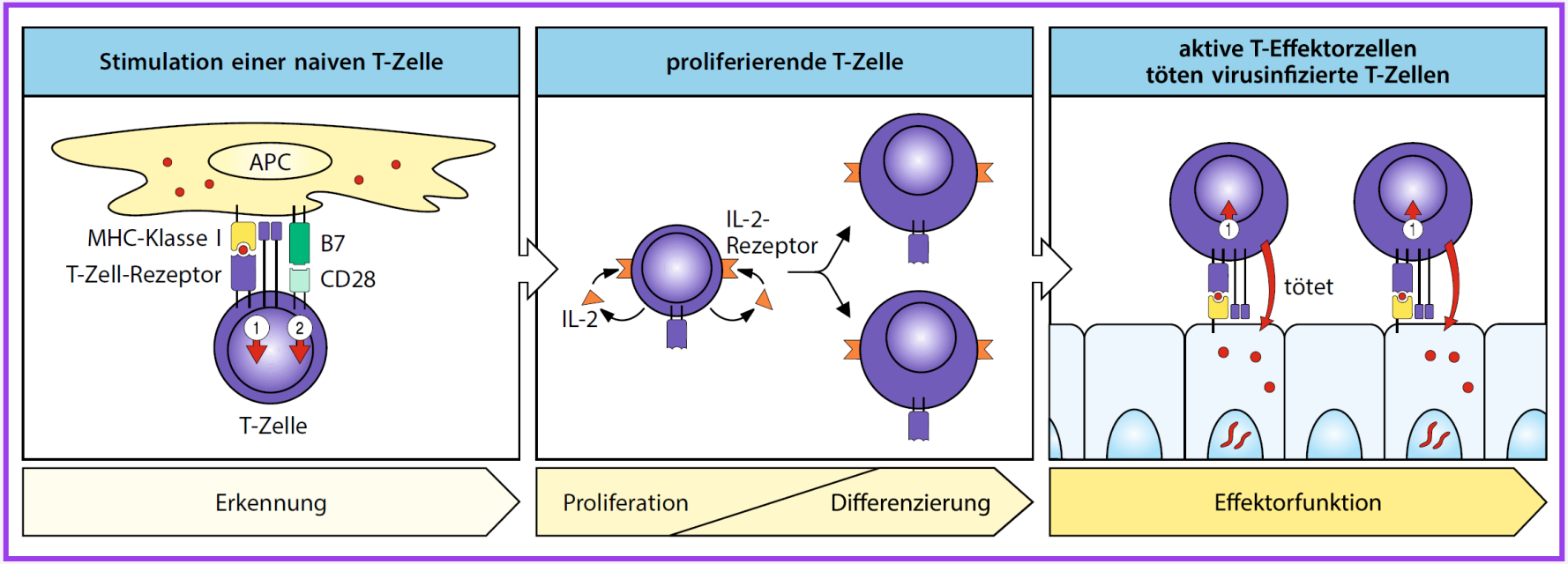


Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018[1]

T-Zell-Aktivierung erfolgt, wenn Signal 1 und 2 parallel ausgelöst wurden. IL-2-Ausschüttung bewirkt, dass aktivierte T-Zellen sich vermehren und differenzieren. Zytotoxische Effektor-T-Zellen sind in der Lage, ohne Costimulation bei Erkennen des Antigens Zielzellen abzutöten. Auch aktivierte T-Helfer-Zellen können andere Immunzellen ohne Costimulation aktivieren[1]

APC: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; IL-2: Interleukin 2; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex.

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Der CD3-T-Zell-Rezeptor-Komplex spielt eine zentrale Rolle bei der Immunspezifität[1-3]

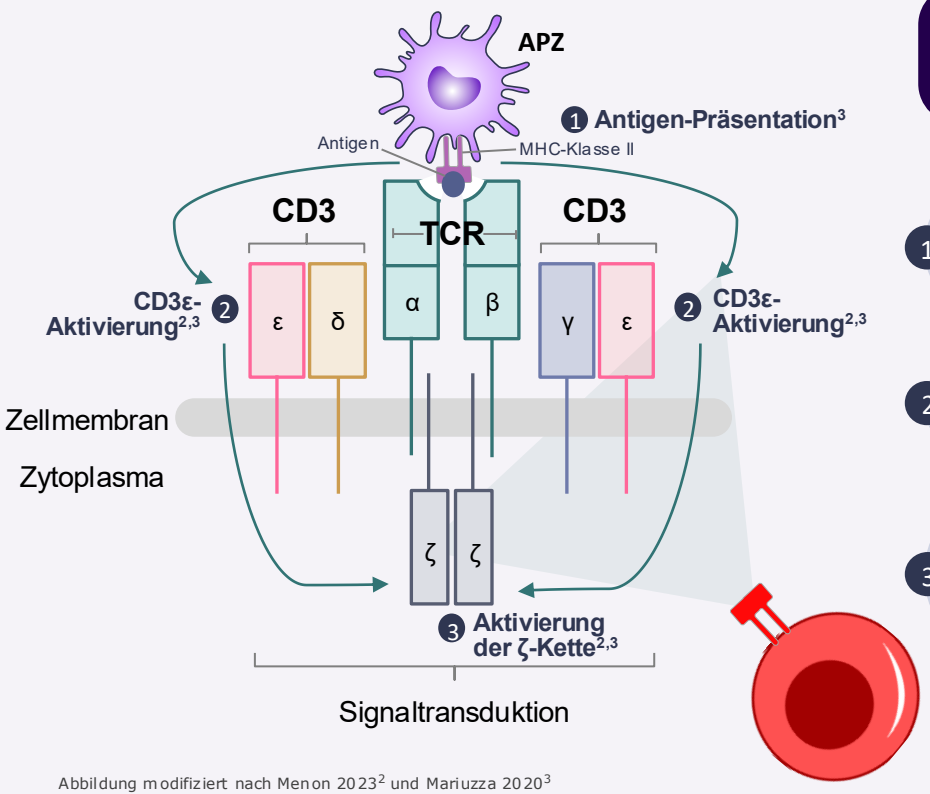


Abbildung modifiziert nach Menon 2023[2] und Mariuzza 2020[3]

Der TCR signalisiert nicht selbst, sondern über die assoziierten CD3-Moleküle[1,2]

1. Der **TCR-Komplex spielt eine zentrale Rolle** bei der Erkennung spezifischer Fremdantigene und, bei Autoimmunerkrankungen, von Selbstantigenen[2,3]
2. Die Bindung von Fremd- oder Selbstantigenen führt zur **Aktivierung von CD3ε[2]**
3. **Die Signaltransduktion von CD3ε- zu den CD3ζ-Ketten** innerhalb der T-Zelle aktiviert die T-Zelle und löst, wenn das costimulatorische zweite Signal parallel ausgelöst wurde, die T-Zell-vermittelte adaptive Immunität aus[1,2]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor.

1. Birnbaum ME *et al. Proc Natl Acad Sci* 2014; 111: 17576–81. **2.** Menon AP *et al. Cancers (Basel)* 2023; 15: 1189. **3.** Mariuzza RA *et al. J Biol Chem* 2020; 295: 914–25.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Aktivierung der Tc-Zellen (CD8) durch Th-Zellen (CD4)[1]

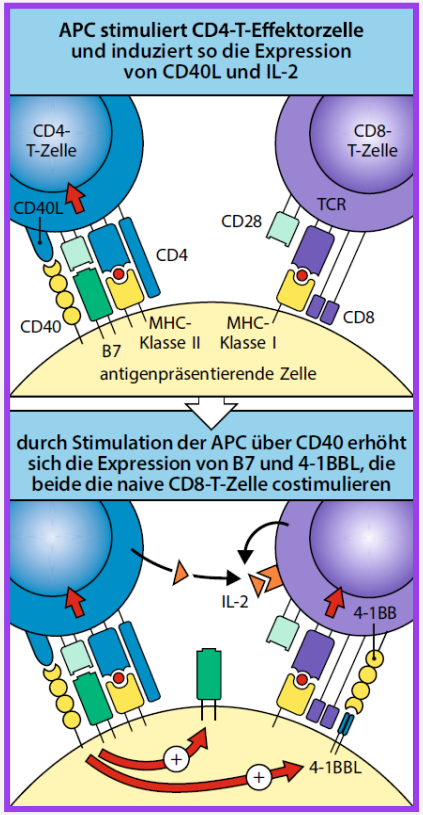


Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018[1]

Die APC stimuliert eine naive Th-Zelle (CD4), die IL-2 produziert und über CD40L das CD40 der APC stimuliert, was diese dazu bringt, mehr B7 und 4-1BBL zu produzieren, mit denen sie auch naive Tc-Zellen (CD8) aktivieren kann[1]

APC: Antigen-präsentierende Zelle; 4-1BB: Co-stimulatorischer Rezeptor auf T-Zellen; 4-1BBL: 4-1BB-Ligand; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; IL-2: Interleukin 2; MHC: Major histocompatibility complex; Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor; Tc-Zellen: zytotoxische T-Zellen; Th-Zellen: T-Helfer-Zellen.

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

B-Zell-Aktivierung und Differenzierung[1]

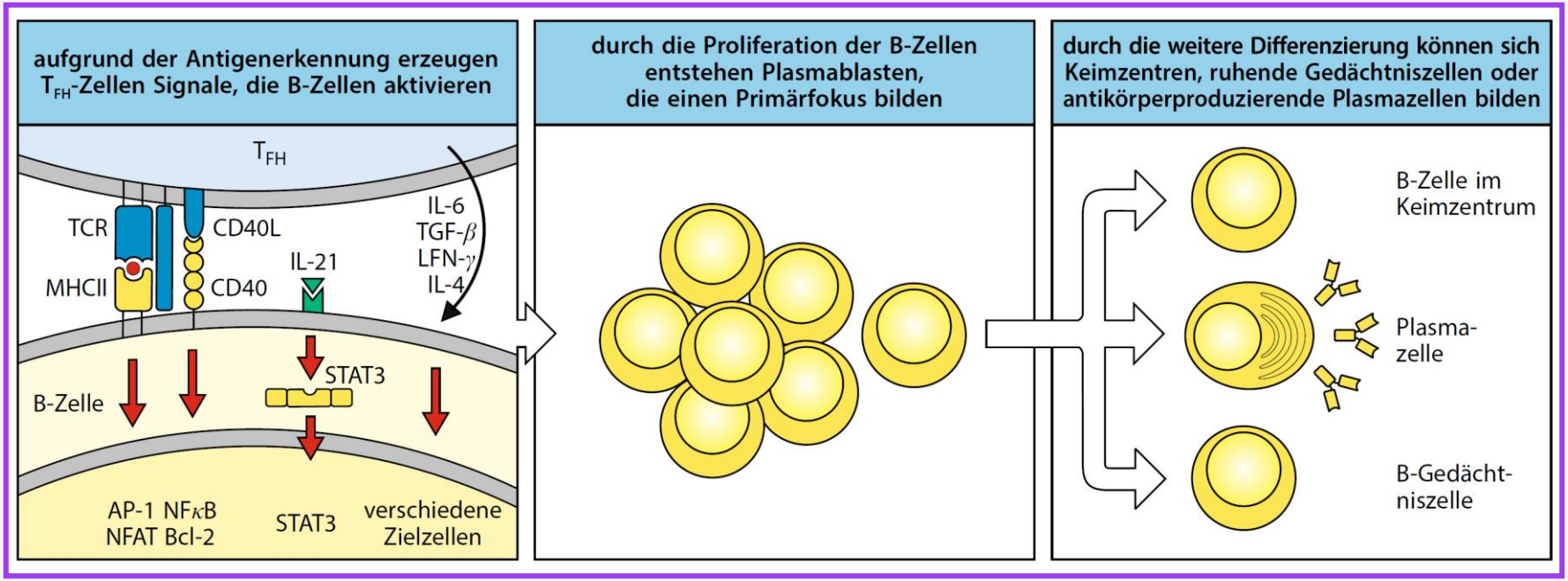


Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018[1]

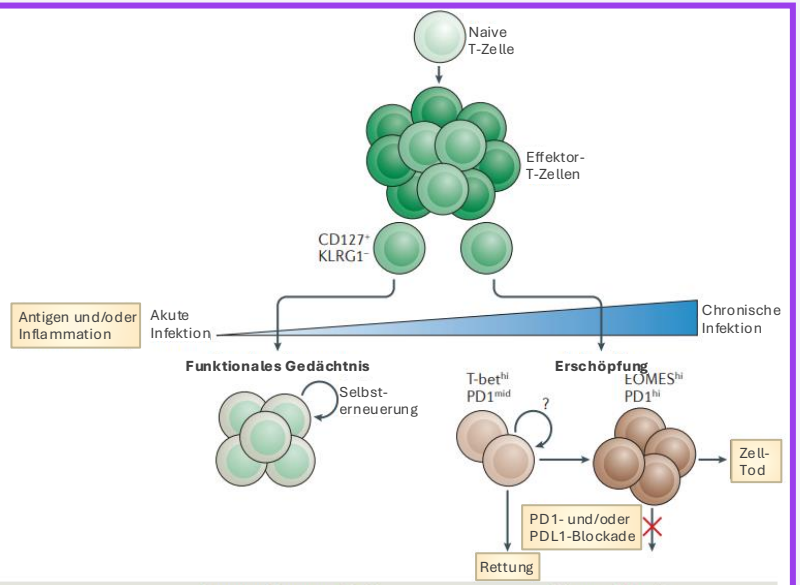
Aktivierte T_{FH}-Zellen aktivieren in Lymphknoten naive B-Zellen, wenn sie das Antigen auf dem MHC-II-Komplex der B-Zelle erkennen, und unterstützen sie, sich in Plasmablasten umzuwandeln und zu differenzieren[1]

AP: Aktivatorprotein; Bcl-2: Protein, das vor Apoptose schützt; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; IFN: Interferon; IL: Interleukin; MHC: Major histocompatibility complex; Haupthistokompatibilitätskomplex; NFκB: Transkriptionsfaktor; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3, Signalüberträger und Transkriptionsaktivator 3; TCR: T-Zell-Rezeptor; T_{FH}-Zellen: follikuläre T-Helfer-Zellen = in Lymphknoten lokalisiert und auf B-Zell-Hilfe spezialisiert; TGF: Transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor.

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Expansion von Effektor-T-Zellen – wie geht es weiter?[1]



Merkmal	Funktionale Gedächtnis-T-Zelle	Erschöpfte T-Zelle
Proliferatives Potenzial	+++	+/–
Zytokinproduktion	+++	+/–
Gedächtnis-Marker (z. B. CD44, CD62L, CD127 oder CXCR3)	+++	+/–
Hemmende Rezeptoren (z. B. PD1, LAG3, CD160 oder 2B4)	–	+++
IL-7- und/oder IL-15-verm. Selbsterneuerung	++	–
Antigen-Abhängigkeit	–	+

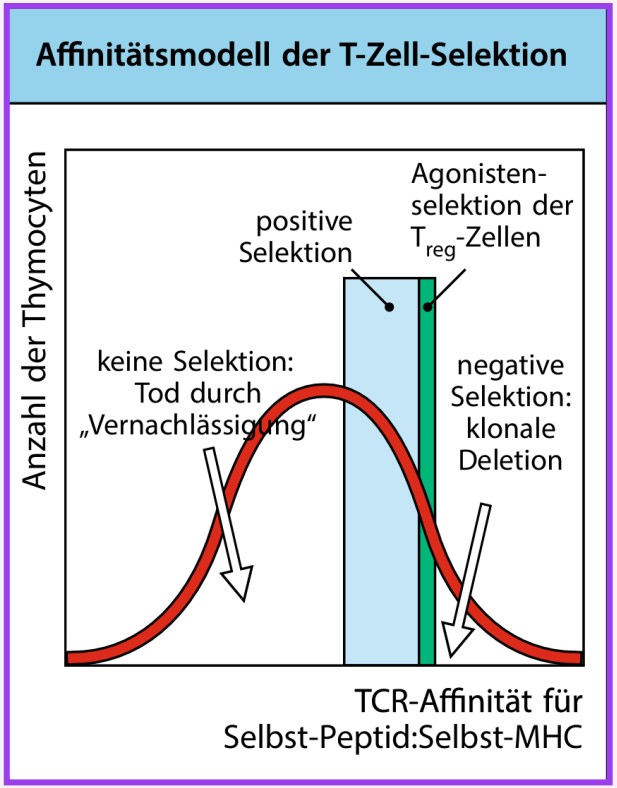
- Das Schicksal der **erschöpften T-Zellen** hängt davon ab, ob sie …
  - … T-bet stark und PD1 nicht so stark exprimieren → Rettung
  - **… EOMES** und **PD1 stark exprimieren** → programmierter Zelltod

CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; EOMES: Eomesodermin = Transkriptionsfaktor; hi: high, hoch; KLRG1: Killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1 = ein co-inhibierender oder Immun-Checkpoint-Rezeptor, Erschöpfungs- bzw. Seneszenz-Marker; LAG3: Lymphozyten-Aktivierungs-Gen 3; mid: middle, mittelstark; PD1: Programmed death receptor 1, programmierter Zelltod-Rezeptor 1; PDL1: Ligand für PD1; T-bet: T-box-expressed in T-cells, T-Box-Transkriptionsfaktor, auf T-Zellen exprimiert; verm.: vermittelte.

1. Wherry EJ & Kurachi M. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486–99.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Regulatorische T-Zellen – Entstehung im Thymus[1]



Selektionsmechanismen im Thymus für Th-Zellen (CD4) abhängig von der TCR-Affinität für Selbst-Peptid:Selbst-MHC-Komplexe:

- Niedrige Affinität: keine Selektion, da die T-Zellen nicht in der Lage sind, Selbst-MHC-Moleküle zu erkennen → Absterben, da Wachstumsfaktoren fehlen[1]
- Positive Selektion: Ausreichend Bindungsaffinität für Selbst-MHC-Erkennung, aber noch nicht zu hohe Affinität an Selbst-Peptid → diese Th-Zellen kommen in die Blutbahn[1]
- Agonistenselektion: Hohe Bindung an Selbst-MHC und Selbst-Peptid, aber noch nicht zu hohe Affinität für negative Selektion → kommen als Treg-Zellen in die Blutbahn[1]
- Negative Selektion: Zu hohe Bindungsaffinität für Selbst-Peptid → klonale Deletion dieser autoreaktiven Zellen im Thymus[1]
- Aktivierung der Treg-Zellen in der Peripherie führt zu TGFβ und IL-10-Ausschüttung, was die Treg-Zellen unterstützt, induzierte Treg-Zellen aus naiven Th-Zellen entstehend lässt und zur Inaktivierung von autoreaktiven Th- und Tc-Zellen führt[2]

Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018[1]

IL: Interleukin; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor; TGF: Transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor; Tc-Zelle: zytotoxische T-Zelle (CD8+); Th-Zelle: T-Helfer-Zelle (CD4+); T_{reg}/Treg: regulatorische T-Zelle (CD4+).

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 8: Die Entwicklung der B- und T-Lymphocyten; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 377–440. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_8. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung adaptive Immunität

- Die wichtigsten Zellen für die **adaptive Immunität** sind **T- und B-Zellen**[1]
- Die **adaptive Immunantwort** dauert bei Erstexposition etwas **länger** als die angeborene Immunantwort, sie ist **antigen-abhängig** und **-spezifisch** und führt zu einem **immunologischen Gedächtnis**[2]
- Das **Aufeinandertreffen antigen-präsentierender Zellen(APZ)** und **T- und B-Zellen** findet in den **lymphatischen Organen** des Körpers statt[3]
- Der **T-Zell-Rezeptor-Komplex** besteht aus dem **T-Zell-Rezeptor**, der Antigen erkennt, sowie **6 CD3-Ketten**, die für die **intrazelluläre Signalübertragung** verantwortlich sind[4-6]
- **T-Helfer-Zellen** sorgen für ihre **eigene Expansion** und **unterstützen zytotoxische T-Zellen**, **B-Zellen** und **APZ** bei ihren Effektorfunktionen[3]
- **Zytotoxische** T-Zellen töten Zellen ab, die von **Viren** oder **intrazellulären Bakterien** befallen sind[3]
- **B-Zellen produzieren Antikörper**, die Fremdorganismen, Fremdpartikel und befallene Zellen markieren[3,7]

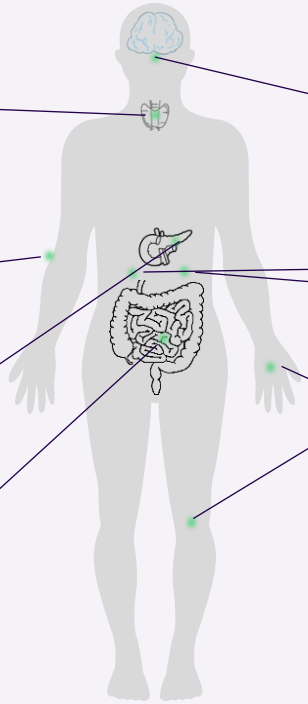
1. Dranoff G. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 11–22. **2.** Mayer G. Immunology, Innate (non-specific) immunity. In Microbiology and Immunology On-line, Hunt, R.C. editor (2017). Erhältlich unter: https://www.microbiologybook.org/ghaffar/innate.htm. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **3.** Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **4.** Birnbaum ME *et al. Proc Natl Acad Sci* 2014; 111: 17576–81. **5.** Menon AP *et al. Cancers (Basel)* 2023; 15: 1189. **6.** Mariuzza RA *et al. J Biol Chem* 2020; 295: 914–25. **7.** Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 10: Die humorale Immunantwort; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 517–80. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_10. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Autoimmunität des Typ-1-Diabetes

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Bei Autoimmunerkrankungen attackiert das Immunsystem den eigenen Körper



- Schilddrüse (Hashimoto-Autoimmun-Thyreoiditis)[1]
- Haut (Psoriasis,[1] Vitiligo[2])
- Pankreasinseln (T1D)[1]
- Dünndarm (Zöliakie)[3]
- Gehirn/Rückenmark (multiple Sklerose)[1]
- Nebennierenrinde (Morbus Addison)[4]
- Gelenke (rheumatoide Arthritis)[1]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 15: Autoimmunität und Transplantation; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 835–911. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_15. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Rashighi M & Harris JE. *Dermatol Clin* 2017; 35: 257–65. **3.** Caio G *et al*. *BMC Med* 2019; 17:142. **4.** Hellesen A & Bratland E. *Clin Exp Immunol* 2019; 195: 52–63.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Wie entsteht Autoimmunität?[1,*]

„Autoimmunerkrankungen resultieren aus einem **Ungleichgewicht** zwischen **autoregulatorischen Immunwegen** und **pathogener Autoimmunreaktivität**, was zu aggressiven Antikörper- und T-Zell-vermittelten Reaktionen gegen Antigene führt, die vom körpereigenen Gewebe exprimiert werden."

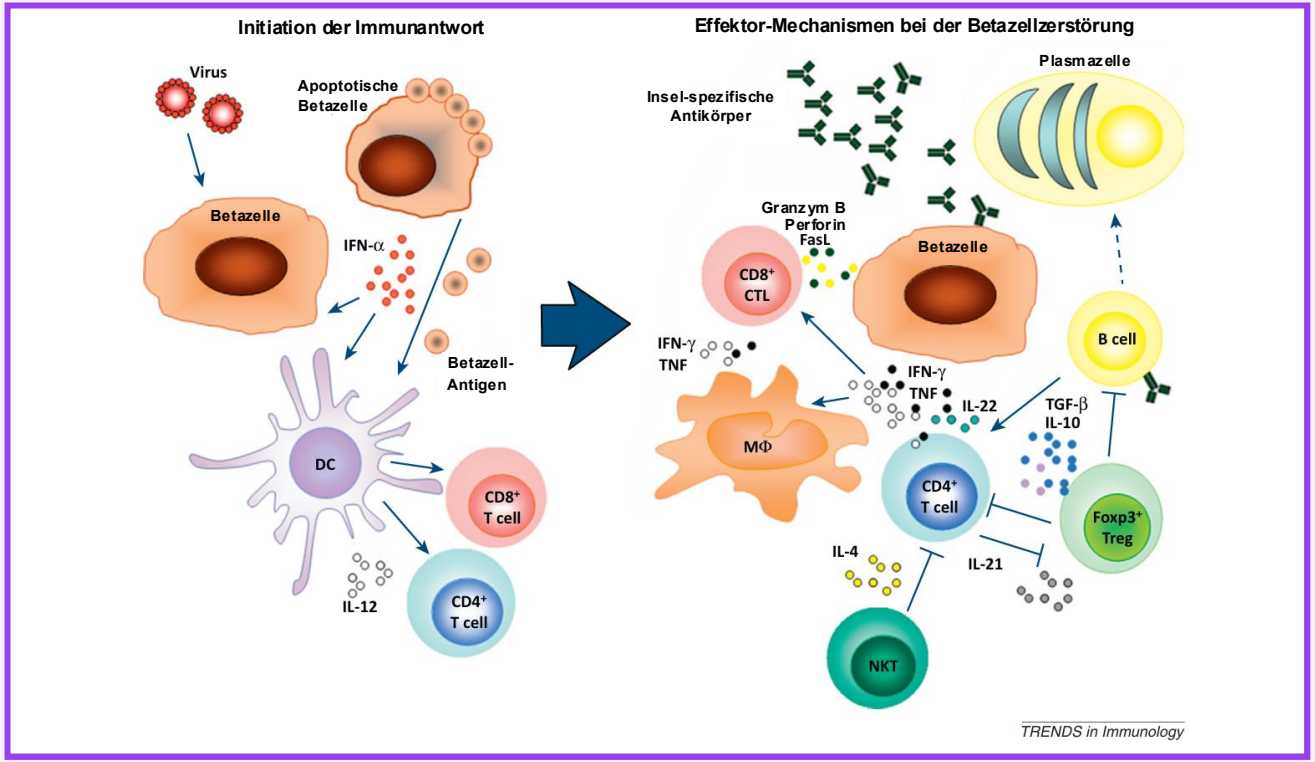
„Autoimmune diseases arise following a breakdown in the balance between autoregulatory immune pathways and pathogenic autoreactivity, which leads to aggressive antibody and T-cell-mediated reactions directed against antigens expressed by the host's own tissues."

* Freie Übersetzung des abgebildeten Originalzitates ins Deutsche. Hervorhebungen durch den Verfasser der Folie. Es gilt der Inhalt des englischen Originaltextes.

1. Chatenoud L & Bluestone JA. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 622–632.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Das komplexe Zusammenspiel von Auslösern, Immunzellen und freigesetzten Botenstoffen bei der Zerstörung der Betazellen[1]



- Zerstörung der Betazellen kann physiologisch (z. B. durch Stress) oder durch Infektionen (z. B. Viren) ausgelöst werden
- Es hängt vom Gleichgewicht der pro- und anti-inflammatorischen Faktoren in der Umgebung der Betazellen ab, ob sie verschont bleiben oder zerstört werden
- Eine zentrale Rolle spielt die Funktionsfähigkeit der Treg-Zellen, die durch TGFβ und IL-10 gefördert und durch IL-21 behindert werden

Abbildung modifiziert nach Wållberg & Cooke 2013[1]
CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CTL: zytotoxischer Lymphozyt; DC: Dendritische Zelle; Foxp3: Forkhead-Box-Protein 3 = Transkriptionsfaktor; IFN: Interferon; IL: Interleukin; MΦ: Makrophage; NKT: Natürliche Killer-T-Zelle; TGF: Transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor; TNF: Tumornekrosefaktor.

1. Wållberg M & Cooke A. *Trends Immunol* 2013; 34: 583–91.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Erst, wenn weitere Faktoren zur genetischen Prädisposition hinzukommen, wird das T1D-Autoimmungeschehen ausgelöst[1]

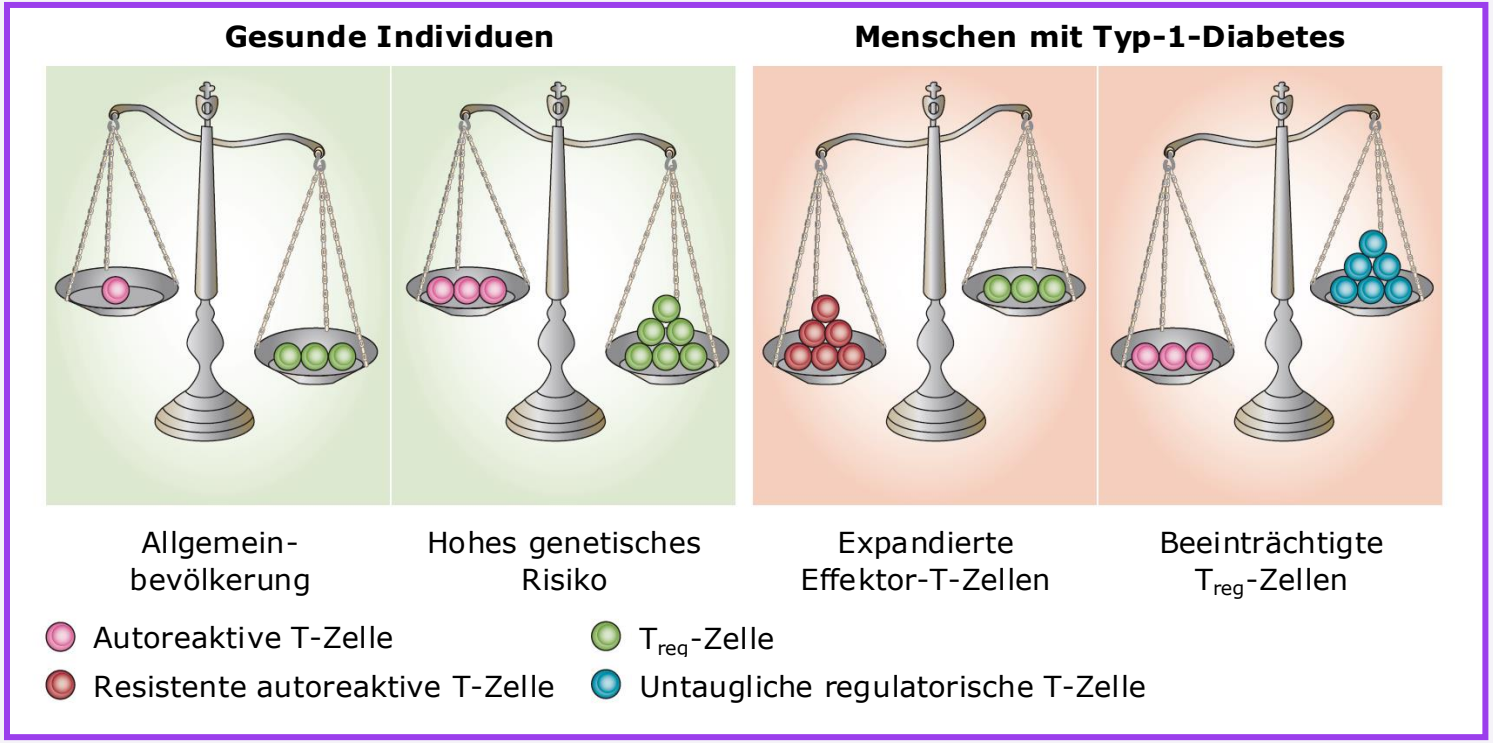


Abbildung modifiziert nach Roep & Tree 2014[1]

T_{reg}-Zelle: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ablauf der Immunopathogenese von Typ-1-Diabetes[1]

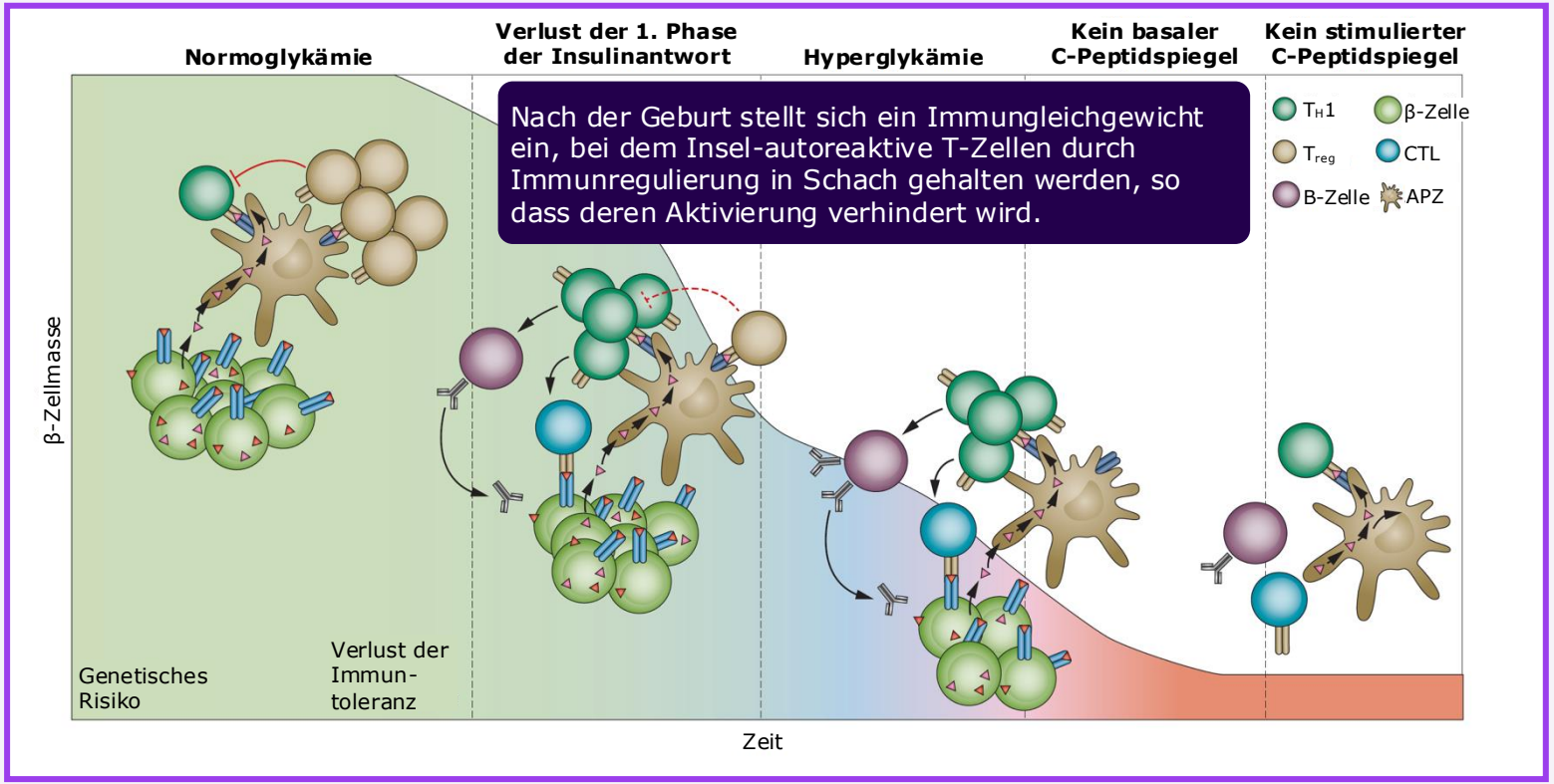


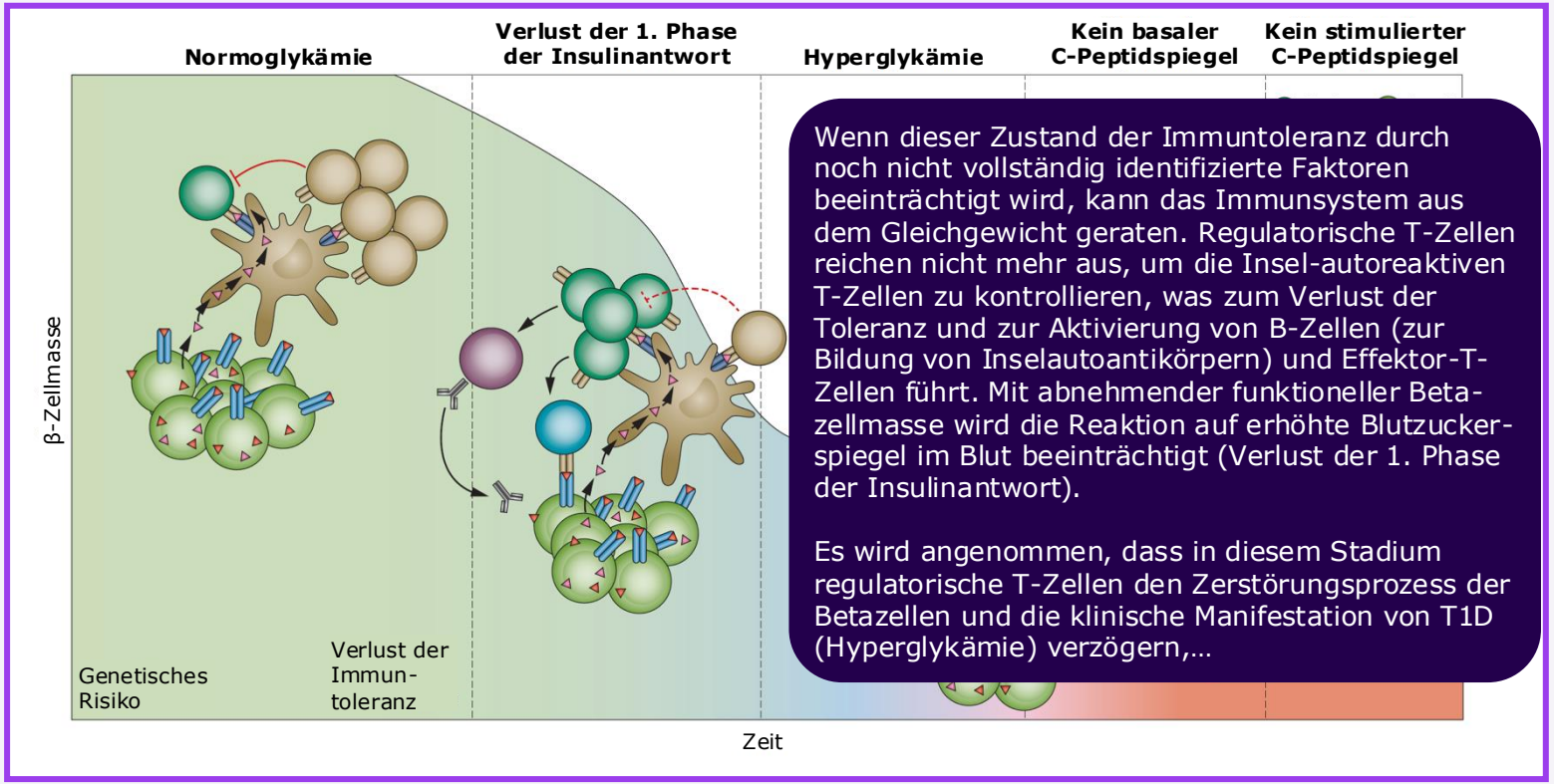
Abbildung modifiziert nach Roep & Tree 2014[1]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CTL: zytotoxischer T-Lymphozyt (CD8+ T-Zelle); T_H1: T-Helfer-1-Zelle; T_{reg}: regulatorische T-Zelle.

1. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ablauf der Immunopathogenese von Typ-1-Diabetes[1]



Wenn dieser Zustand der Immuntoleranz durch noch nicht vollständig identifizierte Faktoren beeinträchtigt wird, kann das Immunsystem aus dem Gleichgewicht geraten. Regulatorische T-Zellen reichen nicht mehr aus, um die Insel-autoreaktiven T-Zellen zu kontrollieren, was zum Verlust der Toleranz und zur Aktivierung von B-Zellen (zur Bildung von Inselautoantikörpern) und Effektor-T-Zellen führt. Mit abnehmender funktioneller Beta-zellmasse wird die Reaktion auf erhöhte Blutzucker-spiegel im Blut beeinträchtigt (Verlust der 1. Phase der Insulinantwort).

Es wird angenommen, dass in diesem Stadium regulatorische T-Zellen den Zerstörungsprozess der Betazellen und die klinische Manifestation von T1D (Hyperglykämie) verzögern,…

Abbildung modifiziert nach Roep & Tree 2014[1]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CTL: zytotoxischer T-Lymphozyt (CD8+ T-Zelle); T_H1: T-Helfer-1-Zelle; T_{reg}: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ablauf der Immunopathogenese von Typ-1-Diabetes[1]

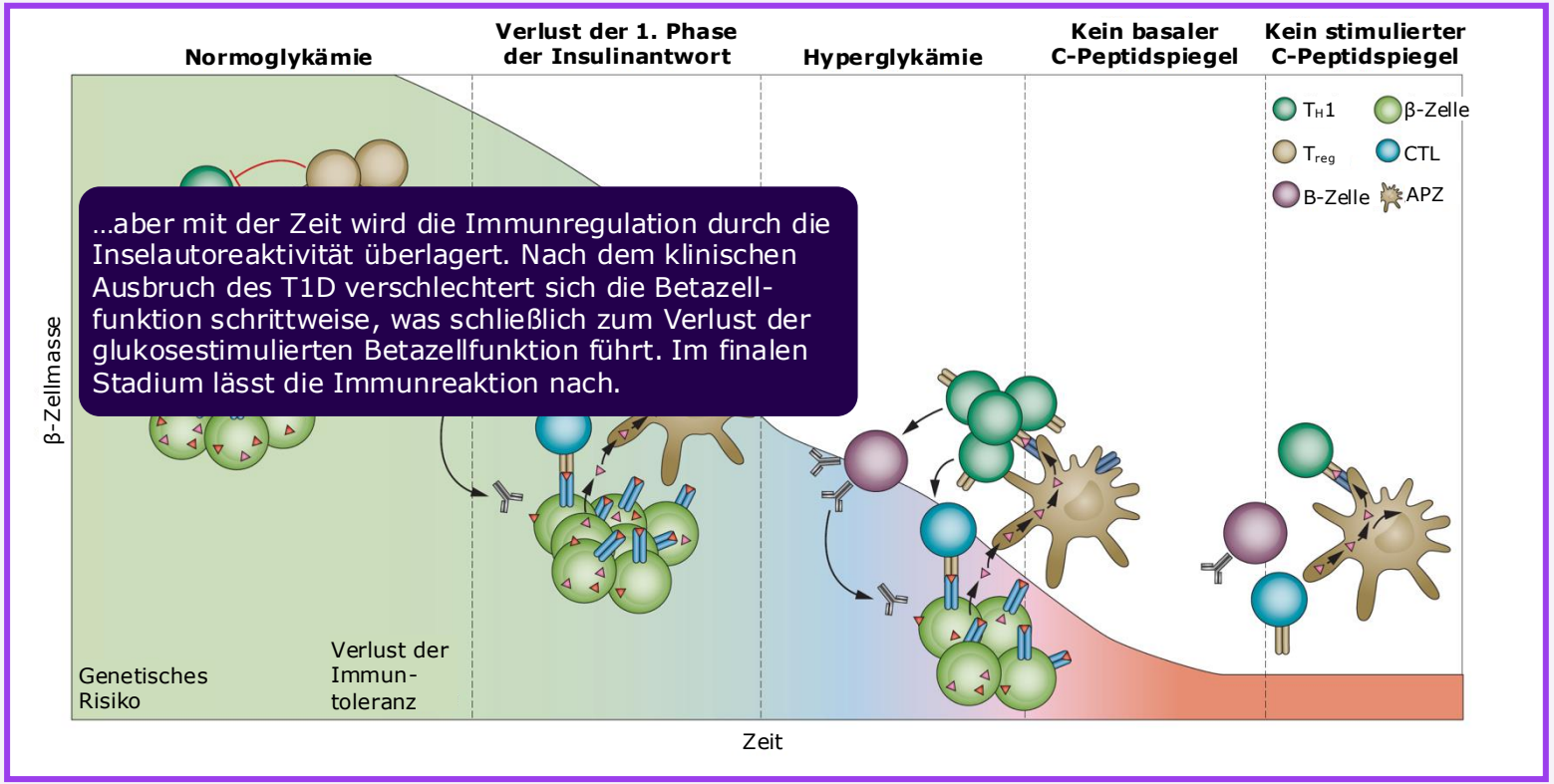


Abbildung modifiziert nach Roep & Tree 2014[1]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CTL: zytotoxischer T-Lymphozyt (CD8+ T-Zelle); T_H1: T-Helfer-1-Zelle; T_{reg}: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Mechanismus des T-Zell-vermittelten Angriffs auf Betazellen bei autoimmunem T1D[1,2]

CD4+ T-Zellen

- **Übliche Funktion:** Förderung der B-Zell-Produktion von Antikörpern sowie Aktivierung und Wachstum von CD8+ T-Zellen[3,4]
- **Bei autoimmunem T1D:** Förderung der B-Zell-Produktion von Autoantikörpern und des Angriffs von CD8+ T-Zellen auf Betazellen[2,5]

CD8+ T-Zellen

- **Übliche Funktion:** Erkennen und zerstören von körpereigenen Zellen, die schädlichen Bakterien und Viren enthalten[3]
- **Bei autoimmunem T1D:** Angreifen und schädigen von Betazellen[2]

Langerhans-Insel in der **Bauchspeicheldrüse bei T1D**

Ein auslösendes Ereignis initiiert **Autoimmunität** und **aktiviert autoreaktive T-Zellen**, die fortschreitend die Betazellmasse und -funktion schädigen[1]

Regulatorische T-Zellen (Treg)

- **Übliche Funktion:** Regulieren Immunreaktionen und verhindern Autoimmunität[3]
- **Bei autoimmunem T1D:** Treg sind nicht in der Lage, die aktivierten CD8+ T-Zellen zu unterdrücken[6]

Insulin-produzierende Betazelle | Beschädigte Betazelle | Glukagon-produzierende Alphazelle

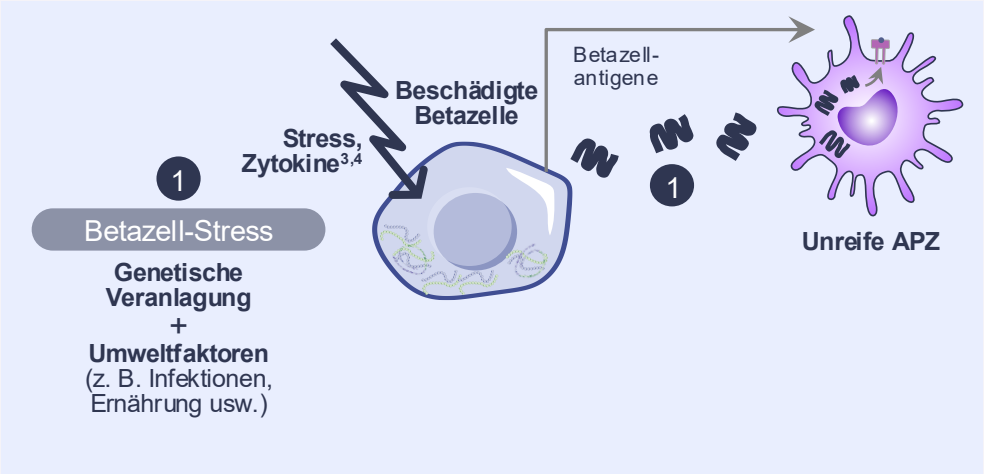
CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; T1D: Typ-1-Diabetes; Treg: regulatorische T-Zelle.

1. Powers AC. *J Clin Invest* 2021; 131: 142242. **2.** Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **3.** Sauls RS *et al. StatPearls [Internet]* 2023; © StatPearls Publishing LLC 2025, Treasure Island (FL); PMID: 30571054. **4.** Swain SL *et al. Nat Rev Immunol* 2012; 12: 136–48. **5.** Burrack AL *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343. **6.** Quattrin T *et al. Lancet* 2023; 401: 2149–62.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D[1,2]

Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse



1 Bei genetisch anfälligen Menschen werden Betazellen durch Umweltfaktoren gestresst, wodurch sie Betazellantigene freisetzen[1]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; HLA: Humanes Leukozytenantigen; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes.

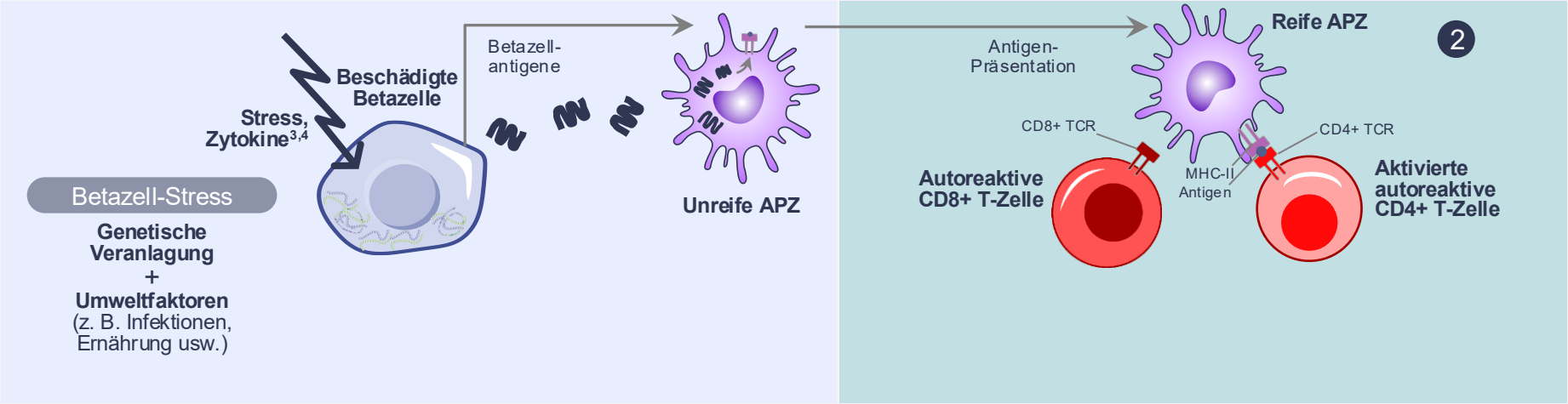
1. Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **2.** Clark M *et al. Front Immunol* 2021; 11: 615371. **3.** Lu J *et al. Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. **4.** Bender C *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D[1,2]

Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse

Pankreatische **Lymphknoten**



2 Betazellantigene werden von APZ prozessiert und in den drainierenden Lymphknoten den naiven CD4+- und CD8+-T-Zellen auf HLA-Klasse-II-MHC-Molekülen präsentiert, wodurch diese aktiviert werden[1,5,6]

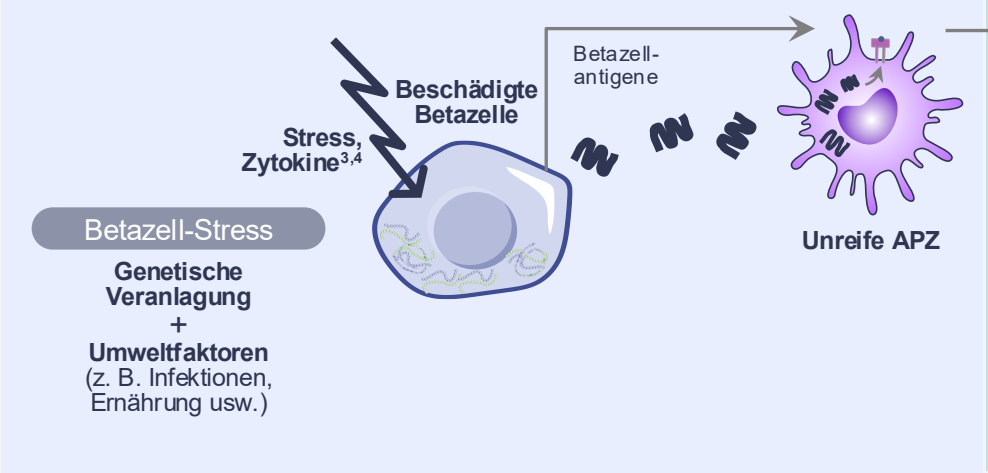
APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

1. Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **2.** Clark M *et al. Front Immunol* 2021; 11: 615371. **3.** Lu J *et al. Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. **4.** Bender C *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. **5.** Li Y *et al. Front Immunol* 2021; 12: 690783. **6.** Burrack AL *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343.

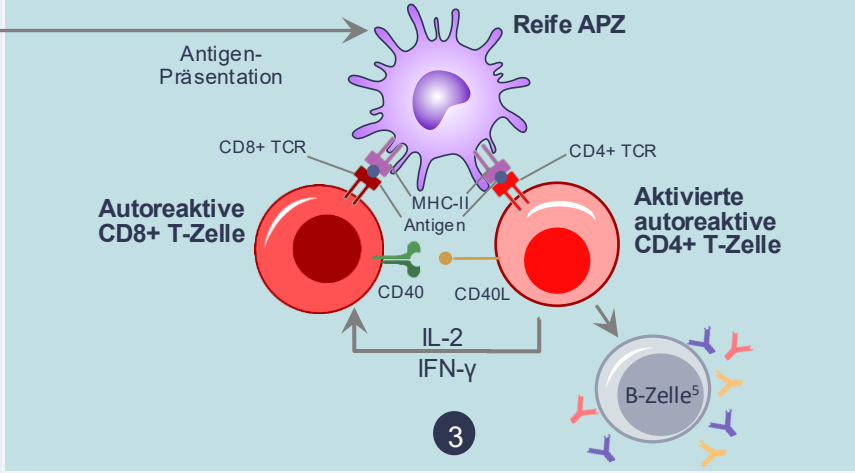
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D[1,2]

Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse



Pankreatische Lymphknoten



3 CD4+ T-Zellen können die Antikörperproduktion bei B-Zellen fördern und die Immunreaktionen von CD8+ T-Zellen unterstützen[5-7]

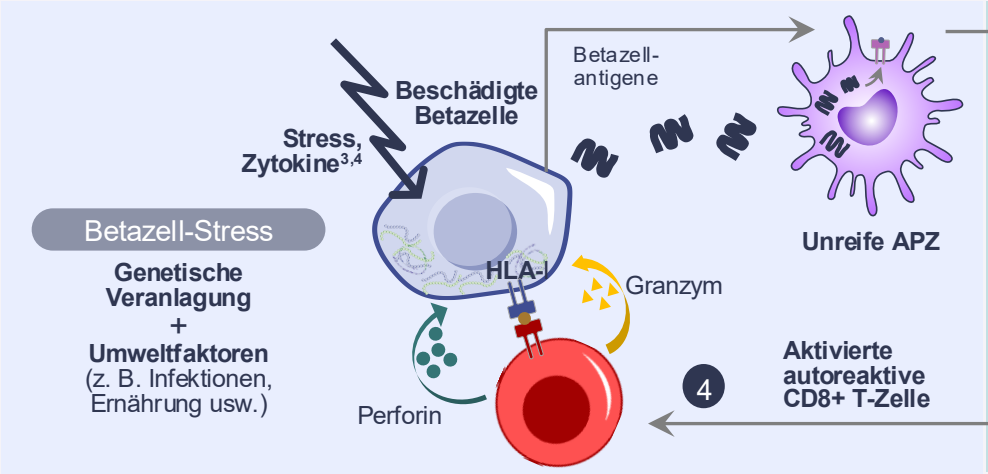
APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

1. Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **2.** Clark M *et al. Front Immunol* 2021; 11: 615371. **3.** Lu J *et al. Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. **4.** Bender C *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. **5.** Burrack AL *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343. **6.** Addissouky TA *et al. Bull Natl Res Cent* 2024; 48: 42. **7.** Choi H *et al. BMC Immunol* 2023; 24: 15.

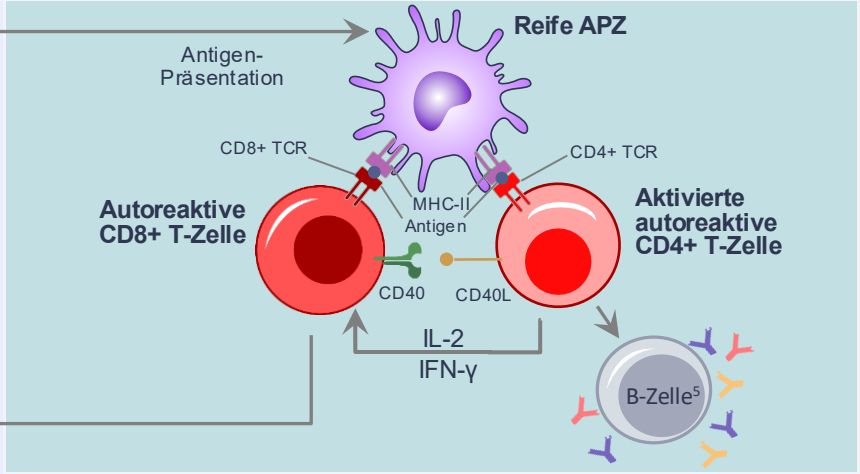
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D[1,2]

Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse



Pankreatische Lymphknoten



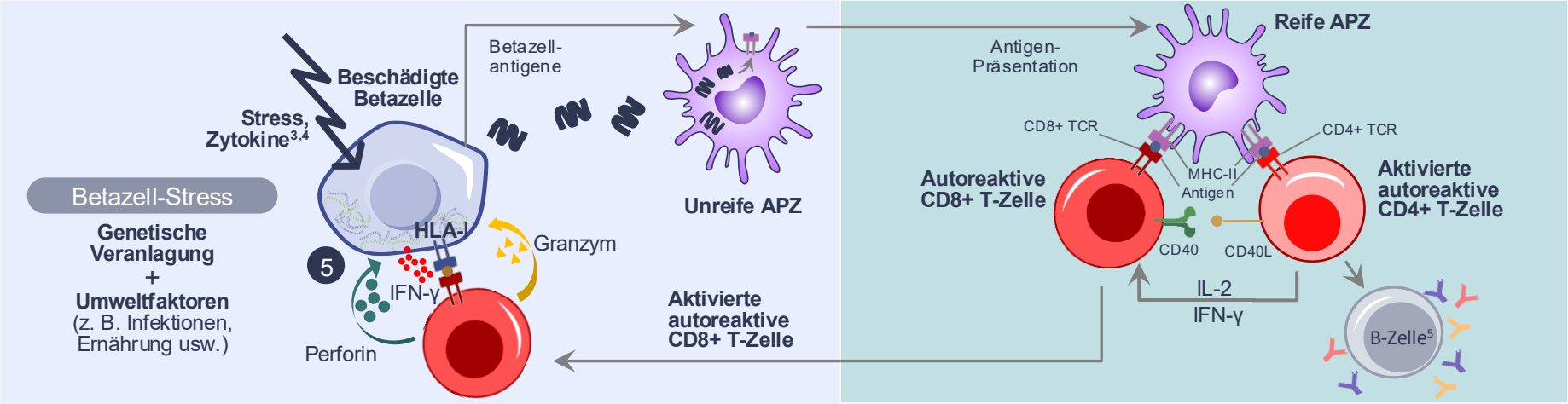
4 Aktivierte Insel-spezifische CD8+ T-Zellen wandern zu den Langerhans-Inseln und sezernieren zytotoxisches Granzym und Perforin, um Betazellen zu zerstören[1,5]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

1. Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **2.** Clark M *et al. Front Immunol* 2021; 11: 615371. **3.** Lu J *et al. Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. **4.** Bender C *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. **5.** Burrack AL *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D[1,2]



5 Die Betazellen überexprimieren HLA-Klasse-I-Moleküle und sezernieren Zytokine, die zytotoxische CD8+ T-Zellen anziehen[6,7]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

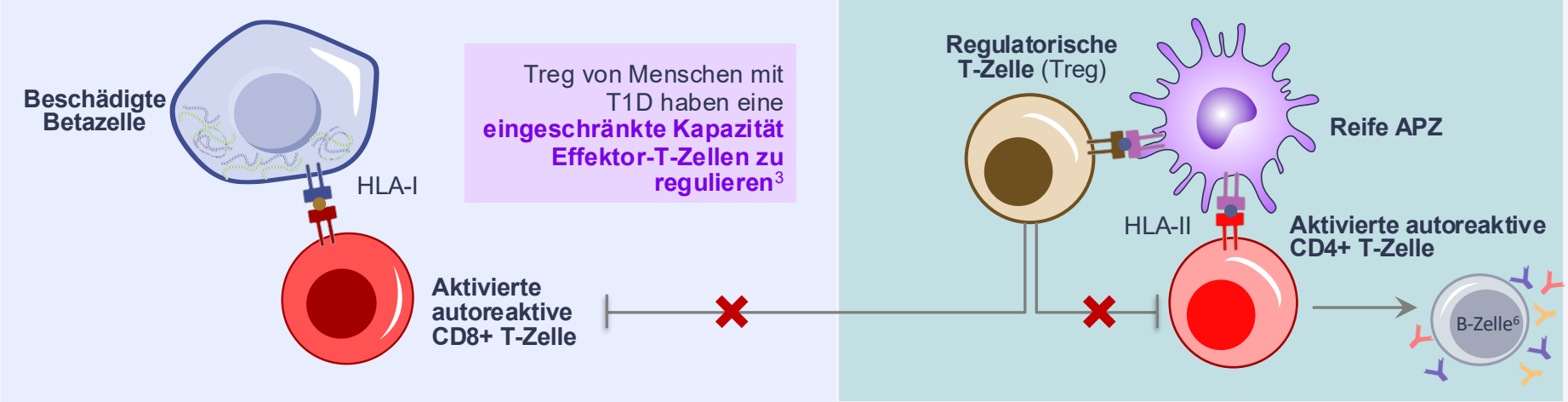
1. Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **2.** Clark M *et al. Front Immunol* 2021; 11: 615371. **3.** Lu J *et al. Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. **4.** Bender C *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. **5.** Burrack AL *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343. **6.** Richardson SJ *et al. Diabetologia* 2016; 59: 2448–58. **7.** den Hollander NHM & Roep BO. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 932086.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Bei autoimmunem T1D sind die Leistungsfähigkeit und die Suppressorfunktion von Treg-Zellen beeinträchtigt[1-4]

Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse

Pankreatische **Lymphknoten**



T1D kann aufgrund des **Versagens von intrinsischen Immuntoleranzmechanismen** ausgelöst werden[5]

CD4+ T-Zellen bei Personen mit T1D sind gegenüber **Treg relativ resistent**[4]

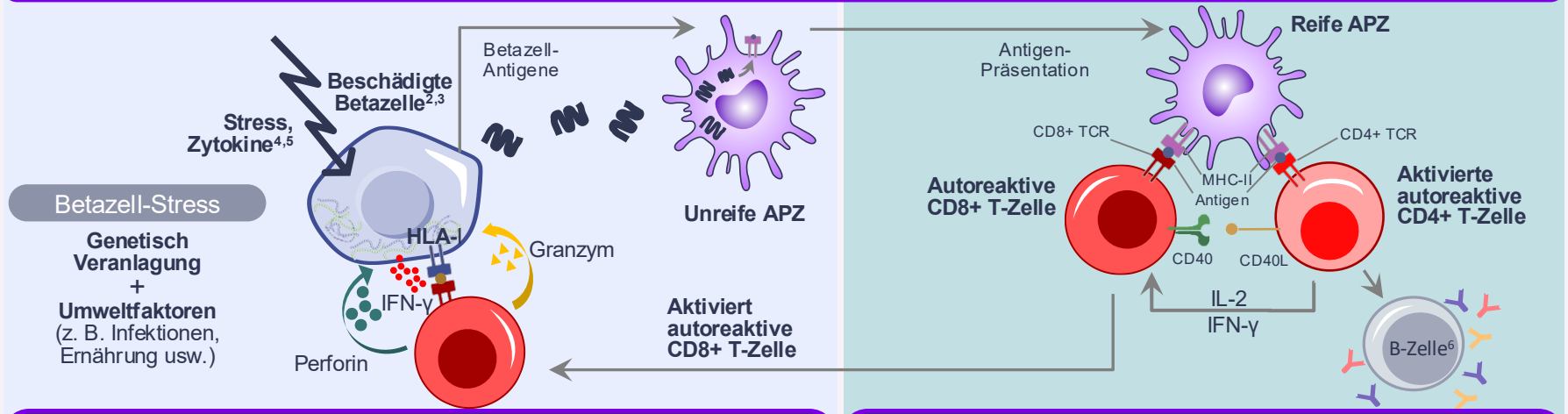
APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; HLA: Humanes Leukozytenantigen;; T1D: Typ-1-Diabetes; Treg: regulatorische T-Zelle.

1. Garg G *et al. J Immunol* 2012; 188: 4644–53. **2.** Quattrin T *et al. Lancet* 2023; 401: 2149–62. **3.** Lindley S *et al. Diabetes* 2005; 54: 92–9. **4.** Schneider A *et al. J Immunol* 2008; 181: 7350–5. **5.** Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **6.** Burrack AL *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343.

MAT-DE-2600042-1.0 01/2026

Bei autoimmunem T1D ist CD8+ T-Zell-Erschöpfung ein wichtiger Modulator der Immunaktivität[1]

T-Zell-Erschöpfung ist ein **veränderter Differenzierungszustand von T-Zellen**, der normalerweise mit **chronischer Antigenpräsentation** und/oder Inflammation assoziiert ist[1]



Erschöpfte CD8+ T-Zellen verlieren nach und nach die Fähigkeit, Interleukin IL-2 und proinflammatorische Zytokine wie IFN-γ und TNF-α zu produzieren[1]

Anhaltende Antigenexposition führt zu T-Zell-Erschöpfung, wodurch ihre Fähigkeit zur Beseitigung von Antigenen beeinträchtigt wird und Antigene länger präsent bleiben[1]

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

1. Kwong CT *et al. Immun Cell Biol* 2021; 99: 486–95. **2.** Houeiss P *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **3.** Clark M *et al. Front Immunol* 2021; 11: 615371. **4.** Lu J *et al. Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. **5.** Bender C *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. **6.** Burrack AL *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T-Zell-Erschöpfung spielt gegensätzliche Rollen: schädlich bei der Bekämpfung von Tumoren und chronischen Infektionen, kann jedoch vorteilhaft zur Verlangsamung von Autoimmunität sein[1]

Erschöpfte T-Zellen sind charakterisiert durch:[2,3]

- Verlust ihrer Effektorfunktionen (Zytokinproduktion und Proliferation)
- Expression mehrerer inhibitorischer Rezeptoren und geringe Stoffwechselaktivität
- Abhängigkeit von der kontinuierlichen Anwesenheit von Antigenen

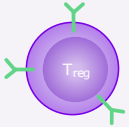
T-Zellerschöpfung ist ein günstiger Prognoseindikator bei Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und T1D, wobei die Erschöpfung der CD8+ T-Zellen die Zerstörung der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse bei autoimmunem T1D verlangsamt[1,2,4]

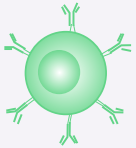
CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Wiedeman AE *et al. J Clin Invest* 2020; 130: 480–90. **2.** Lang SA *et al. Sci Immunol* 2016; 1: eaai7793. **3.** Wherry EJ & Kurachi M. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486–99. **4.** McKinney EF *et al. Nature* 2015; 523: 612–6.

MAT-DE-2600042-1.0 01/2026

Was läuft bei T1D anders als bei normaler Immunfunktion?[1]





T-Zellen

- **Zytotoxische T-Zellen („T-Killerzellen", CD8⁺)**
  - Übliche Funktion: Erkennen und zerstören Zellen, die schädliche Bakterien und Viren enthalten
  - **Bei T1D: greifen Betazellen fälschlicherweise an**
- **T-Helferzellen (CD4⁺)**
  - Übliche Funktion: Erleichtern die Aktivierung und das Wachstum von zytotoxischen T-Zellen
  - **Bei T1D: Erleichtern zytotoxischen T-Zellen den Angriff auf Betazellen**
- **Regulatorische T-Zellen (T_{reg})**
  - Übliche Funktion: Unterdrücken Immunreaktionen, um überbordende Immunreaktionen oder Autoimmunität zu verhindern
  - **Bei T1D: T_{reg} sind in der Unterzahl bzw. funktionieren nicht ordnungsgemäß und können die zytotoxischen T-Zellen nicht ausschalten**

B-Zellen

- Übliche Funktion: Produktion von Antikörpern, die zytotoxische T-Zellen auf das Vorhandensein von Pathogenen aufmerksam machen
- **Bei T1D: Produktion von Antikörpern, die Bestandteile unseres eigenen Körpers anstelle von Keimen erkennen, sogenannte Autoantikörper**

Zusammenfassung: Bei Menschen mit T1D produzieren B-Zellen **Autoantikörper**, die Betazellen fälschlicherweise als unerwünscht erkennen und die zytotoxischen T-Zellen anweisen, sie zu zerstören

CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; T_{reg}: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.

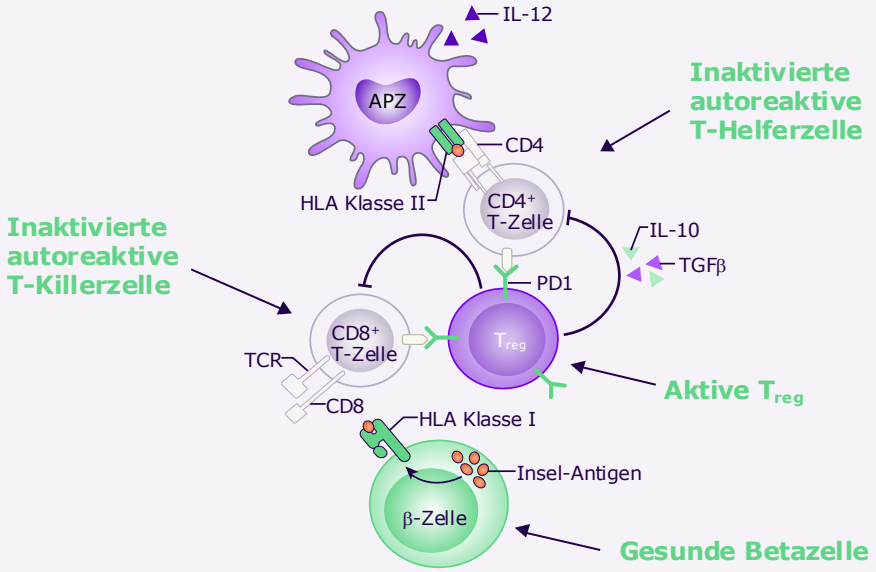
1. Research hot topics – what are type 1 diabetes immunotherapies?; erhältlich unter: https://www.diabetes.org.uk/our-research/about-our-research/hot-topics/immunotherapy/what-are-immunotherapies. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Was läuft bei T1D anders als bei normaler Immunfunktion?[1]

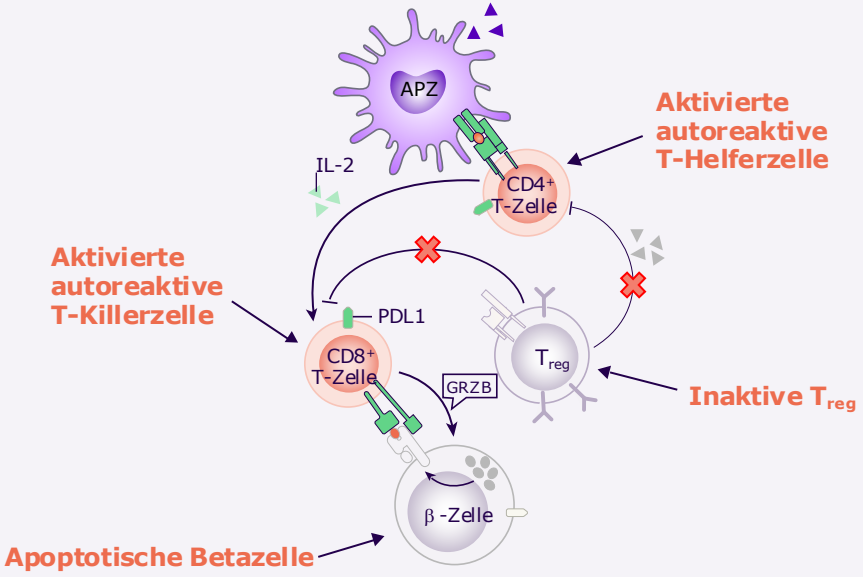
Menschen ohne T1D

Betazellen werden durch Immunregulation vor der Zerstörung durch autoreaktive Immunzellen geschützt



Menschen mit T1D

Unzureichende Immunregulation kann zu einer Autoimmunreaktion gegen Betazellen durch autoreaktive T-Zellen führen

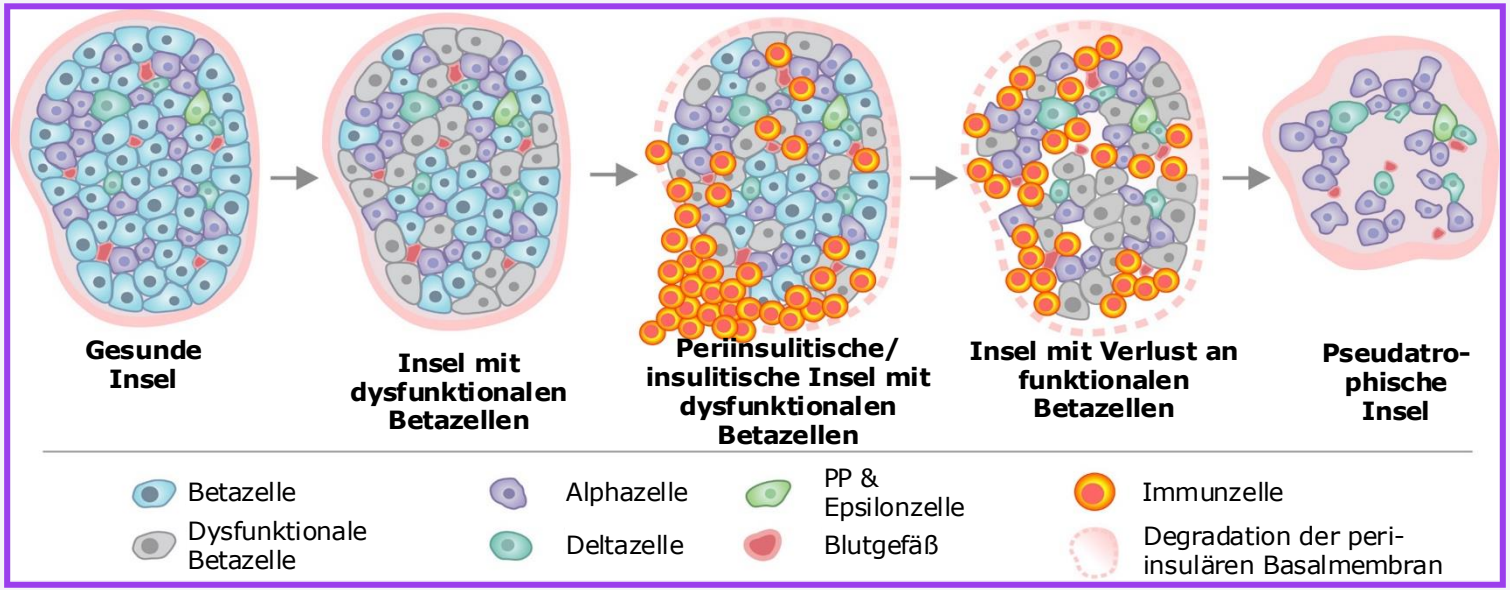


APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; GRZB: Granzym B; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; PD1: Programmierter Zelltod-Rezeptor 1; PDL1, Programmierter Zelltod-Rezeptor-1-Ligand; TCR: T-Zell-Rezeptor; T_{reg}: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Roep BO *et al. Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 150–61.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Histopathologische Progression von T1D in den menschlichen Pankreasinseln[1]



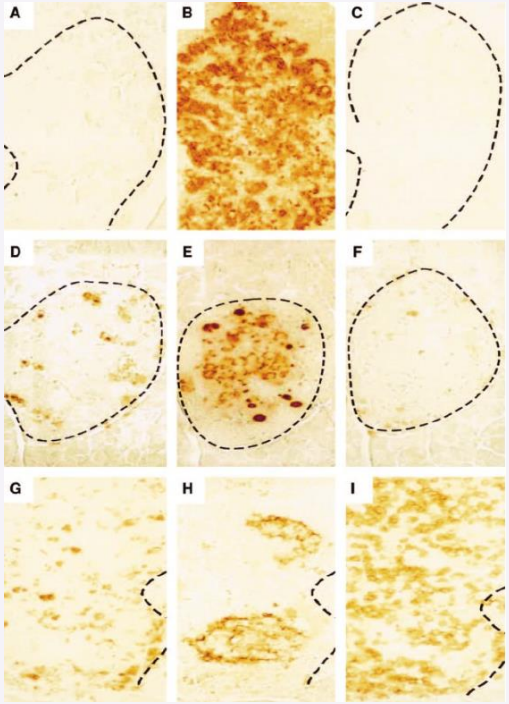
Innerhalb einer ursprünglich gesunden Insel entwickelt ein Teil der Betazellen phänotypische und funktionelle Beeinträchtigungen. Dies führt zu einer Infiltration von Immunzellen um die (periinsulitisch) und innerhalb (insulitisch) der Insel, verbunden mit einem Abbau der periinsulitischen Basalmembran. Nach der immunvermittelten Zerstörung funktioneller Betazellen verlassen die Immunzellen die Insel und hinterlassen eine unregelmäßig geformte, insulinnegative, pseudoatrophische Insel, die durch das Vorhandensein der verbleibenden endokrinen Zelltypen (alpha, delta, PP, epsilon), einen verringerten Gefäßdurchmesser, eine erhöhte mikrovaskuläre Dichte und eine wiederhergestellte Integrität der periinsulären Basalmembran gekennzeichnet ist.

Grafik modifiziert nach Atkinson & Mirmira 2023[1]. PP, Pankreas-Polypeptid; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Atkinson MA & Mirmira RG. *Cell Metab* 2023; 35: 1500–18.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Insulitis: Infiltration von Immunzellen in die Langerhans-Inseln führt zu Betazell-Verlust[1]



- Vergleich von gesunden, nicht infiltrierten Kontroll-Pankreasinseln* (A – C) mit leicht infiltrierten Pankreasinseln* (Stadium 1; D – F) und stark infiltrierten Pankreasinseln* (Stadium 3; G – I)
- A, D und G zeigt infiltrierende ED1^{+} Makrophagen
- B, E und H zeigt das Vorhandensein von Insulin-produzierenden Betazellen
- C, F und I zeigt infiltrierende zytotoxische CD8^{+} T-Zellen
- Die gestrichelten Linien stellen die Grenzen der Insel dar

- Die Kontroll-Inseln zeigen keine Anzeichen von Immunzell-Infiltration and die Betazellen zeigen die typische zytoplasmatische Insulinfärbung (B)
- Bei den leicht infiltrierten Inseln ist die geringe Menge an infiltrierenden Immunzellen (vorwiegend Makrophagen) auf die Peripherie beschränkt (D). Die meisten Betazellen im Inselzentrum zeigen eine moderate Insulinfärbung, während die in der Peripherie eine Zellrundung und eine intensive Insulinfärbung als Zeichen des programmierten Zelltods (Apoptose) zeigen (E)
- Bei den stark infiltrierten Inseln sind große Mengen an ED1^{+} Makrophagen und CD8^{+} T-Zellen in die gesamte Insel eingewandert und haben die Mikroarchitektur der Insel zerstört (G, I). Einige pankreatische Betazellen haben in kleinen Clustern innerhalb des massiven Immunzellinfiltrats überlebt (H)

* Pankreasinseln von IDDM-Ratten, einem Tiermodel für spontane Entwicklung eines Typ-1-Diabetes

1. Jörns A *et al. Diabetes* 2005; 54: 2041–52.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung Autoimmunerkrankung T1D

- Schlüsselstellen sind **fehlgesteuerte Entwicklung der T-Zellen** im Thymus, **vermehrte Inselautoantigen-reaktive T- und B-Zellen in den Pankreas-Lymphknoten** und **inflammatorischer Stress der Betazellen** mit vermehrter Autoantigen-Freisetzung[1]
- Das **Darmmikrobiom** und „Leaky gut"-Syndrom können zur Entwicklung der Autoimmunität bei T1D beitragen[1]
- In den **Frühstadien des T1D** sind die **Autoimmun-Vorgänge besonders ausgeprägt** und lassen bei beginnender Hyperglykämie nach[2]
- **Wichtigster Spieler** bei der **Zerstörung der Betazellen** sind **zytotoxische (CD8+) T-Zellen**[3]
- Die **Immunzellen infiltrieren vom Rand her** die Insel und zerstören vom Rand aus die Betazellen[4]
- **Insulitis** ist **charakteristisch für junge Patienten zu Beginn ihrer klinischen T1D-Erkrankung**, sie ist selten bei längerer Erkrankungsdauer und auch selten bei Jugendlichen und Erwachsen zu Beginn der klinischen T1D-Erkrankung.[5] **Nur** die **Betazellen** werden geschädigt[5,6]

CD: Cluster of differentaion, Differenzierungscluster; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Ilonen J *et al. Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 635–50. **2.** Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229–42. **3.** Roep BO *et al. Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 150–61. **4**. Atkinson MA & Mirmira RG. *Cell Metab* 2023; 35: 1500–18. **5.** In't Veld P. *Islets* 2011; 3: 131–8. **6.** Hommel A & Reschke F. *Diabetologe* 2021; 17: 657–66.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Manifestation des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Erwachsenenalter

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Genetik und Erblichkeit von Typ-1-Diabetes

Klin. Manifestation im Kindesalter		Klin. Manifestation im Erwachsenenalter
40–70 %	← Konkordanz bei eineiigen Zwillingen[1-3] →	**~ 6–23 %**
~ 10–20x	← T1D-Risiko, wenn ein Verwandter 1. Grades T1D hat[4-6] →	**~ 1,5–6x**

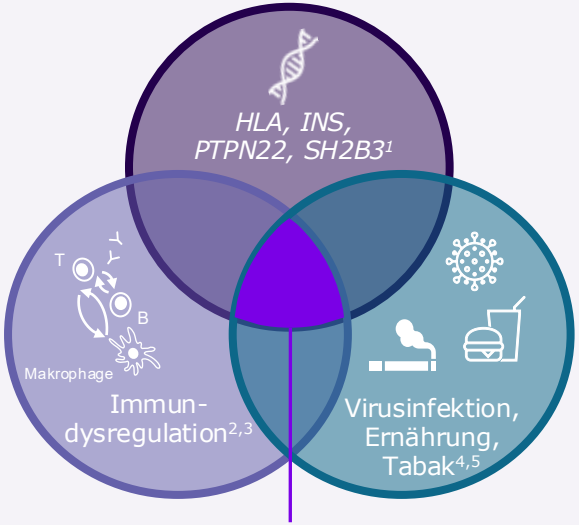
Klinische T1D-Manifestation im Kindes- und Erwachsenenalter tritt bei **Einzelpersonen** und in **Familien gehäuft mit anderen Autoimmunerkrankungen** auf, darunter **Schilddrüsenerkrankungen** und **Zöliakie**[7-9]

klin.: klinisch; T1D: Typ-1-Diabetes. * Das Risiko erhöht sich bei Menschen mit mehreren Verwandten 1. Grades (±HLA-Risikoallelen) oder einem betroffenen eineiigen Zwilling.[6]

1. Redondo MJ *et al. Diabetologia* 2001; 44: 354–62. **2.** Kaprio J *et al. Diabetologia* 1992; 35: 1060–7. **3.** Hyttinen V *et al. Diabetes* 2003; 52: 1052–5. **4.** Hjort R et al. *Diabetes Metab* 2017; 43: 536–42. **5.** Hemminki K *et al. Diabetologia* 2009; 52: 1820–8. **6.** Ziegler AG & Nepom GT. *Immunity* 2010; 32: 468–78. **7.** Vonmer L & Kahaly GJ. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 618213. **8.** Hughes JW *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4931–7. **9.** Krzewska A & Ben-Skowronek I. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6219730.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ätiologie und Pathogenese bei klinischer Manifestation des T1D im Erwachsenenalter



T1D-Beginn im Erwachsenenalter durch Zusammenspiel von Immundysregulation, Genetik und Umweltfaktoren verursacht[4,5]

Abbildung modifiziert nach Carlsson 2022[4]

- Signifikante genetische Korrelation zwischen klinischer T1D-Manifestation im Kindes- und Erwachsenenalter → allerdings ist Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter weniger stark mit HLA-Suszeptibilitätsallelen assoziiert[6,7]
- Autoreaktive T-Effektor-Zellen vermitteln die Zerstörung pankreatischer Betazellen bei klinischer T1D-Manifestation auch im Erwachsenenalter[2,3]
- Virusinfektion, Rauchen/Tabakkonsum und Ernährung gehören zu den Umweltfaktoren, die zur klinischen Manifestation von T1D im Erwachsenenalter beitragen[4,5]

HLA: humanes Leukozytenantigen. T1D: Typ-1-Diabetes. INS: Insulin-Gen. PTPN22: Tyrosin-Protein-Phosphatase Non-Rezeptor Typ 22; Gen, das für eine lymphoid-spezifische Phosphatase kodiert, die ein Master-Regulator der Immunantwort ist. SH2B3: SH2B-Adapterprotein 3 = Lymphozyten-Adapterprotein, ein Immunregulatorprotein.

1. Cousminer DL *et al. Diabetes Care* 2018; 41: 2396–403. **2.** Aida K *et al. Pancreas* 2018; 47: 1101–9. **3.** Jöns A *et al. Diabetes* 2020; 69: 624–33. **4.** Carlsson S. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 917850. **5.** Buzzetti R *et al. Nat Rev Dis Primers* 2022; 8: 63. **6.** Zhu M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1414–21. **7.** Mishra R *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 418–25.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Es gibt deutliche Unterschiede zwischen Beginn eines T1D im Kindes- vs. im Erwachsenenalter

T1D im Kindesalter tritt typischerweise akut mit klassischen Symptomen auf, was oft zu einer schnellen Diagnose führt. Dies führt jedoch zu dem Irrglauben, dass es sich ausschließlich um eine „Kinderkrankheit" handelt.

Klinische Symptome[1]

- Kinder können **klassische Symptome** wie Polydipsie und Polyurie aufweisen[1]
- **T1D-Beginn im Erwachsenenalter** zeigt möglicherweise keine klassischen Symptome[1]
- **DKA** bei der Diagnose kommt **häufiger bei Kindern** vor[2]
- **Zöliakie**-Komorbidität kommt **häufiger bei Kindern** vor[2]
- Erwachsene sind häufiger **übergewichtig/fettleibig**[2]

Blutzuckereinstellung[2]

- Die aktuelle **Blutzuckereinstellung**, gemessen am HbA_{1c}, ist in allen Altersgruppen **ähnlich**[2]
- Bei Erwachsenen kann die **Entwicklung hin zur Insulintherapie langsamer** sein[1]
- Erwachsene können vor der Diagnose **OAD** erhalten haben[2]

DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **2.** Casu A *et al. Diabet Med* 2020; 37: 2109–15.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Die klinische T1D-Manifestation im Erwachsenenalter hat ein variableres Erscheinungsbild als bei Kindern[1,2]

- Klinische T1D-Manifestation im Erwachsenenalter kann mit klinischen T1D-Symptomen auftreten, einschließlich derer durch Insulinmangel, oder als langsam fortschreitender T1D, der von einigen Ärzten als latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) bezeichnet wird[1,2]
- Klinische und pathogene Merkmale von T1D und T2D überschneiden sich häufig bei Menschen mit klinischer T1D-Manifestation im Erwachsenenalter und erschweren die Unterscheidung zwischen diesen Erkrankungen[1,2]

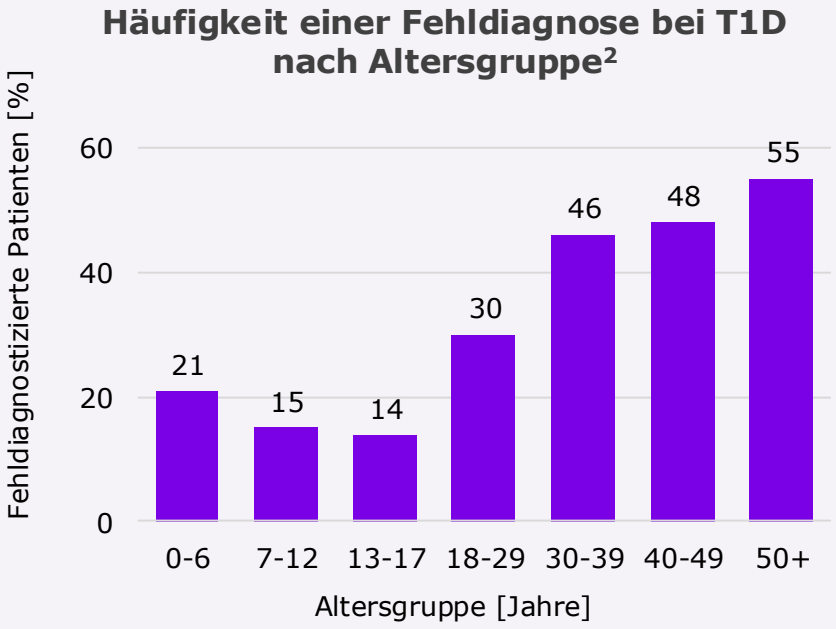
Abbildung modifiziert nach Buzzetti R 2022[1]. # Spanne der genannten Parameter bei Beginn im Kindes- bzw. Erwachsenenalter.
klin.: klinisch; LADA: Latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen. T1D: Typ-1-Diabetes. T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Buzzetti R *et al. Nat Rev Dis Primers* 2022; 8: 63. **2.** Buzzetti R *et al. Diabetes* 2020; 69: 2037–47.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Die Heterogenität der klinischen T1D-Manifestation im Erwachsenenalter erhöht kann zu Fehldiagnosen führen

- Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von T1D mit klinischer Manifestation im Erwachsenenalter, der Insulin erfordert, langsam fortschreitendem T1D mit Manifestation im Erwachsenenalter und T2D führen häufiger zu Fehldiagnosen[1-4]
- Die Häufigkeit von Fehldiagnosen steigt mit dem Alter[2]
- Das Vorhandensein von Inselautoantikörpern, insbesondere GAD65, ist das primäre Merkmal, das T1D von T2D bei Erwachsenen unterscheidet[4,5]



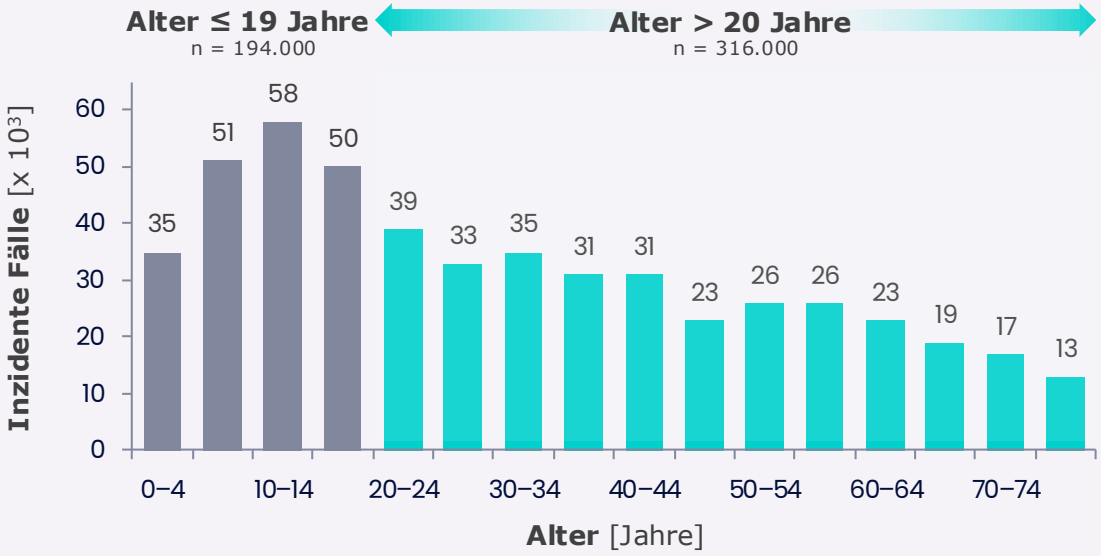
T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Chung WK *et al. Diabetologia* 2020; 63: 1671–93. **2.** Muñoz C *et al. Clin Diabetes* 2019; 37: 276–81. **3.** Thomas NJ *et al. Diabetes Care* 2023; 46: 1156–63. **4.** Buzzetti R *et al. Nat Rev Dis Primers* 2022; 8: 63. **5.** Leslie RD *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Weltweit wird T1D bei mehr Erwachsenen als Kindern diagnostiziert

Geschätzte Fälle an T1D-Neudiagnosen nach Alter im Jahr 2021[1,*]



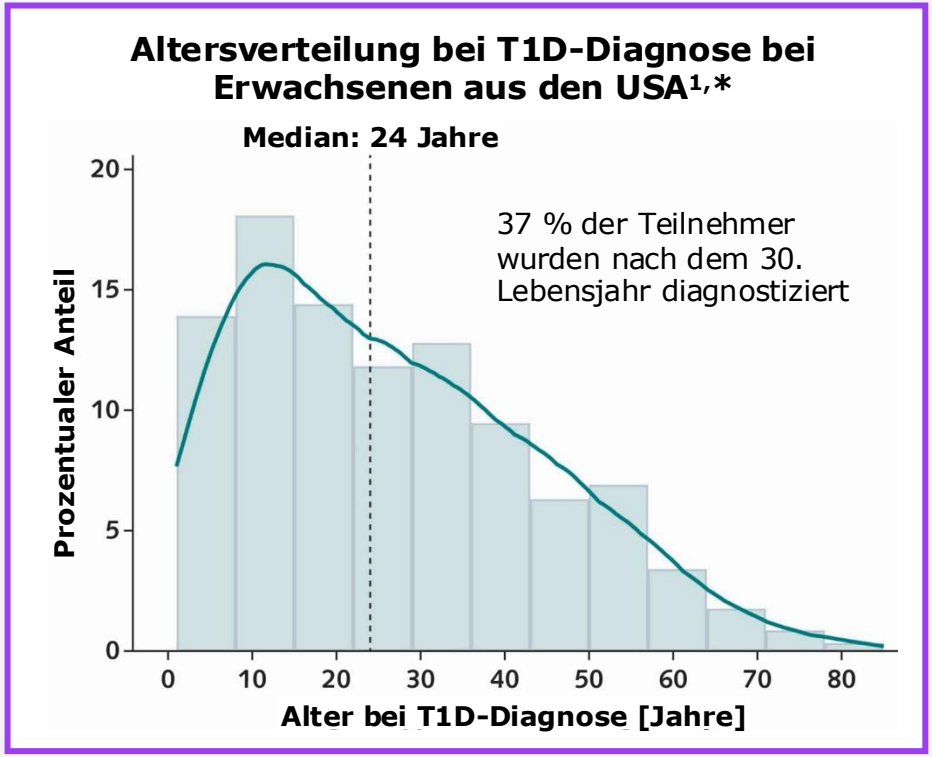
Von den weltweit neu diagnostizierten T1D-Fällen im Jahr 2021 traten schätzungsweise **62 % bei Menschen im Alter von > 20 Jahren auf**[1]

* Die Daten zur Inzidenz von autoimmunem T1D bei Personen unter 20 Jahren stammen aus dem IDF-Atlas (geschichtet nach Altersgruppen für 96 Länder, die 76 % der Weltbevölkerung repräsentieren); die Daten zur Inzidenz bei Erwachsenen stammen aus einer systematischen Literaturrecherche. Die verfügbaren Inzidenzdaten wurden verwendet, um Schätzungen zur globalen Inzidenz von autoimmunem T1D zu erstellen, indem sie in ein diskretes Zeit-Krankheits-Tod-Modell (Markov-Modell) eingepasst wurden.
Abbildung modifiziert nach Gregory 2022[1]. IDF: International Diabetes Federation; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Gregory GA *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 741–60.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Inzidenz des T1D bei Kindern und Erwachsenen in den USA und in Deutschland



Von den ca. 7.250 jährlichen Neuerkrankungen mit T1D in Deutschland sind **43 %** (n ~**3.100**) **Kinder** unter 18 Jahre und **57 %** (n ~ **4.150**) **Erwachsene** über 18 Jahre[2]

- Die **T1D-Inzidenz** lag 2021 bei **Kindern und Jugendlichen** bei **33,6** Neuerkrankte pro 100.000 Personen
- Die **T1D-Inzidenz** lag 2021 bei **Erwachsenen** bei **6,6** Neuerkrankte pro 100.000 Personen

* Die Daten stammen aus der National Health Interview Survey (NHIS) von 2016 bis 2022, die eine repräsentative Stichprobe der US-Bevölkerung darstellt. Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Typ-1-Diabetes wurden einbezogen, definiert durch eine entsprechende Selbstangabe und Insulinverwendung. Insgesamt wurden 947 Erwachsene mit Typ-1-Diabetes analysiert, was etwa 1,3 Millionen US-Erwachsenen entspricht. Abbildung modifiziert nach Fang M 2023[1]. NHIS: National Health Interview Survey; T1D: Typ-1-Diabetes; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.

1. Fang M *et al. Ann Intern Med* 2023; 176: 1567–8. **2.** Stahl-Pehe A & Rosenbauer J. *Diabetologe* 2019; 15: 206–16. **3.** Reitzle L *et al. Journal of Health Monitoring* 2023; 8 (S5): 1–26.

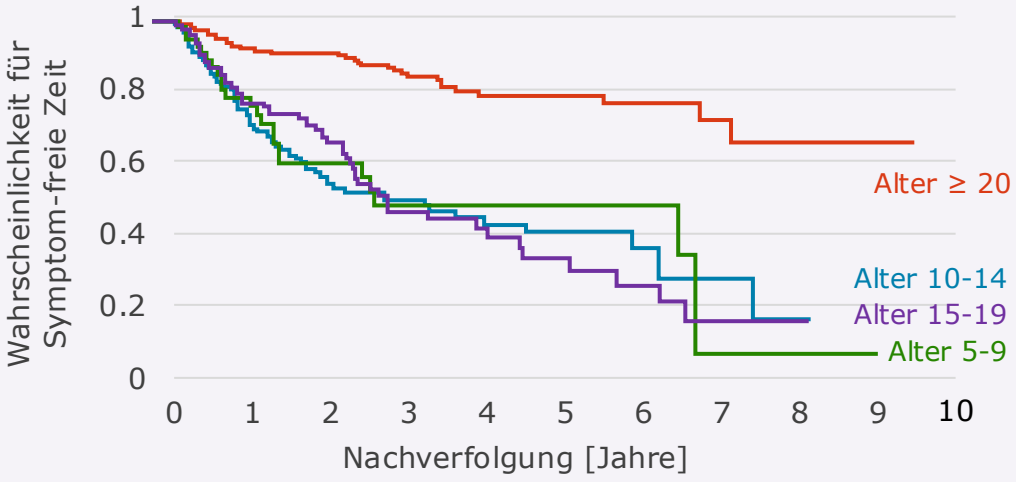
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Einfluss des Alters auf die Krankheitsprogression zum Stadium 3 bei Menschen mit ≥ 2 Autoantikörpern

- Bei **Erwachsenen ≥ 20 Jahre** Beobachtung eines **geringeren Risikos für das Fortschreiten von Stadium 2 zu Stadium 3 T1D** im Vergleich zu Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen < 20 Jahre, selbst bei Nachweis mehrerer Autoantikörper[1,2]

- Die 5-Jahres-Progressionsrate zum Stadium 3 des T1D bei Patienten mit multiplen Autoantikörpern im T1D Stadium 1 beträgt ~ 15 % bei Erwachsenen[3] und ~ 44 % bei Kindern[4]

Zeitdauer im Stadium 2 bis zum Fortschreiten zum insulinpflichtigen Stadium 3 T1D[1]



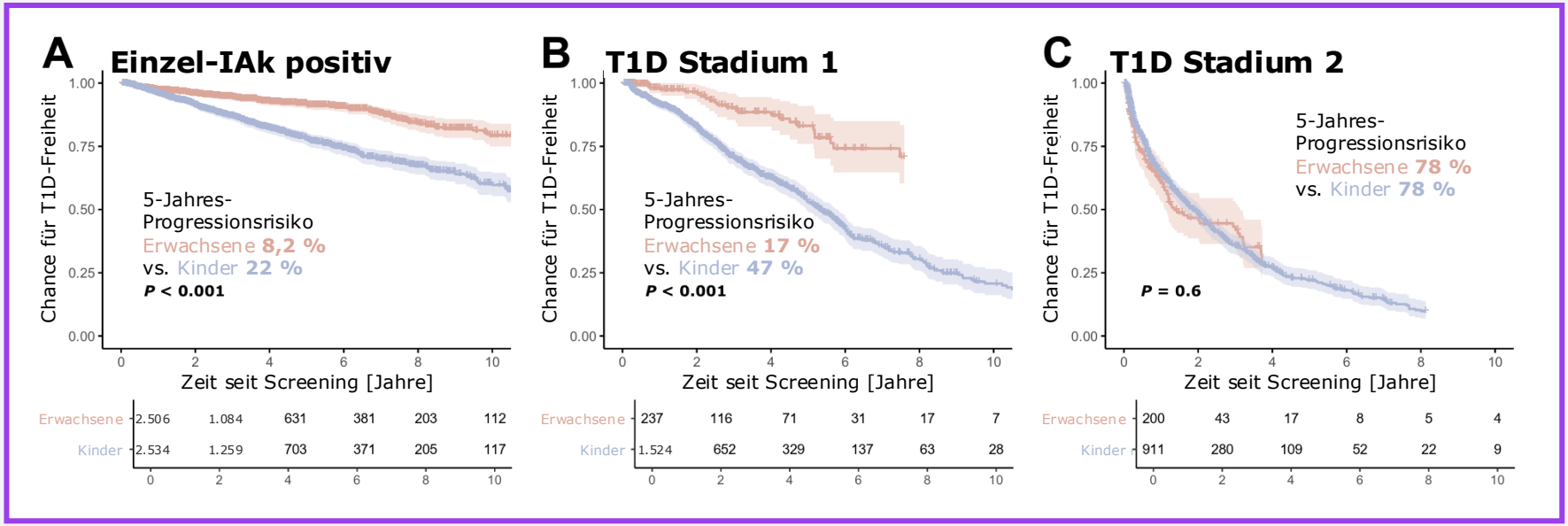
Anzahl der gefärdeten Personen										
	255	121	65	44	30	21	11	3	2	
	213	105	68	34	20	12	7	2	1	
	89	38	20	14	9	8	4	1	1	1
	325	219	169	122	78	51	35	15	4	2

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Wherrett DK *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1975–85. **2.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38:1964–74. **3.** Jacobsen LM *et al. Diabetologia* 2020; 63: 588–96. **4.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2013; 309: 2473–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Erwachsene vs. Kinder zeigen bei T1D unterschiedliche Progressionsrisiken[1,*]



Progression zu T1D Stadium 3 war bei Erwachsenen mit Einzel-IAk-Positivität oder bei T1D Stadium 1 geringer als bei Kindern, bei **T1D Stadium 2 hingegen vergleichbar zwischen Erwachsenen und Kindern**

* Untersuchung von 135.914 Kindern (< 18 Jahre) und 99.795 Erwachsenen, die Verwandte von Menschen mit T1D sind, die an der TrialNet Pathway to Prevention-Studie teilnahmen. Bei IAk-positiven Teilnehmern wurden Progressionsraten, Zusammenhänge mit Risikofaktoren und die Leistungsfähigkeit metabolischer Risikoscores verglichen. Überlebenskurven für das Fortschreiten zu T1D nach dem Screening, gestaffelt nach Alter zum Zeitpunkt des Screenings (Erwachsene und Kinder). A: Im Screening positiv auf einen IAk getestet. B: Mehrfach-IAk-Positivität bei Personen mit Normoglykämie (T1D Stadium 1). C: Im Screening mehrfach IAk-positiv mit Dysglykämie (Stadium 2 T1D). Signifikant unterschiedliche Kurven haben entsprechende P-Werte aus Log-Rank-Tests. Die Kurven sind abgeschnitten, wenn weniger als 20 Personen zu jedem Zeitpunkt vorhanden sind.
Abbildung modifiziert nach Templeman EL 2025[1]. IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

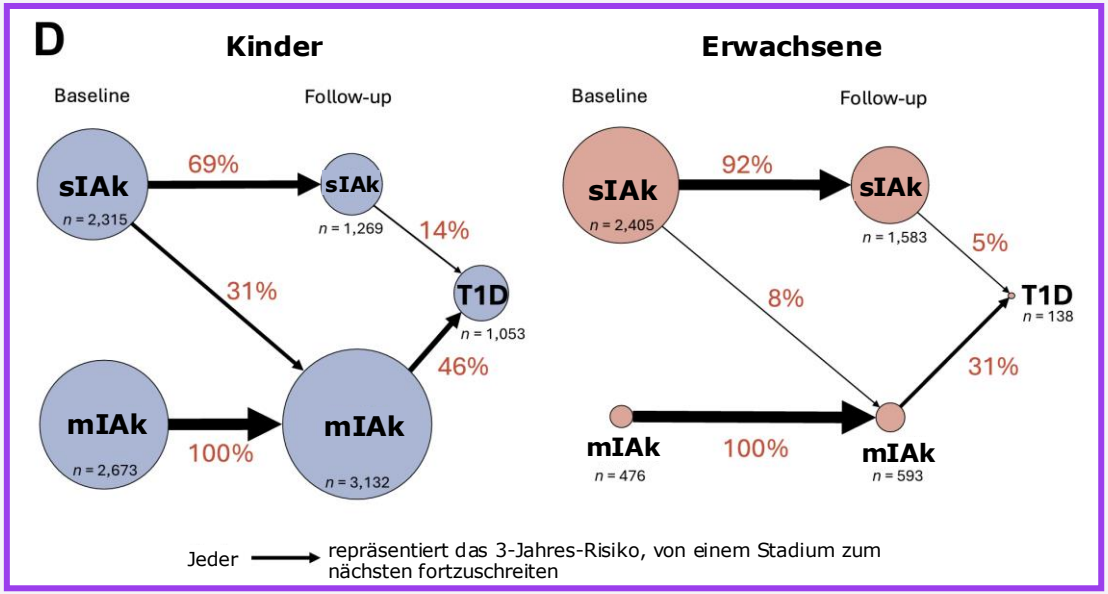
1. Templeman EL *et al. Diabetes Care* 2025; 48: 1571–80.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Erwachsene vs. Kinder zeigen bei T1D unterschiedliche Inselautoantikörper-Verläufe[1,*]

Erwachsene sind häufiger **Einzel-IAk-positiv** bei Diagnose (4,0 % vs. 2,6 %)

Kinder sind häufiger **Multipel-IAk-positiv** bei Diagnose (2,8 % vs. 0,8 %)*



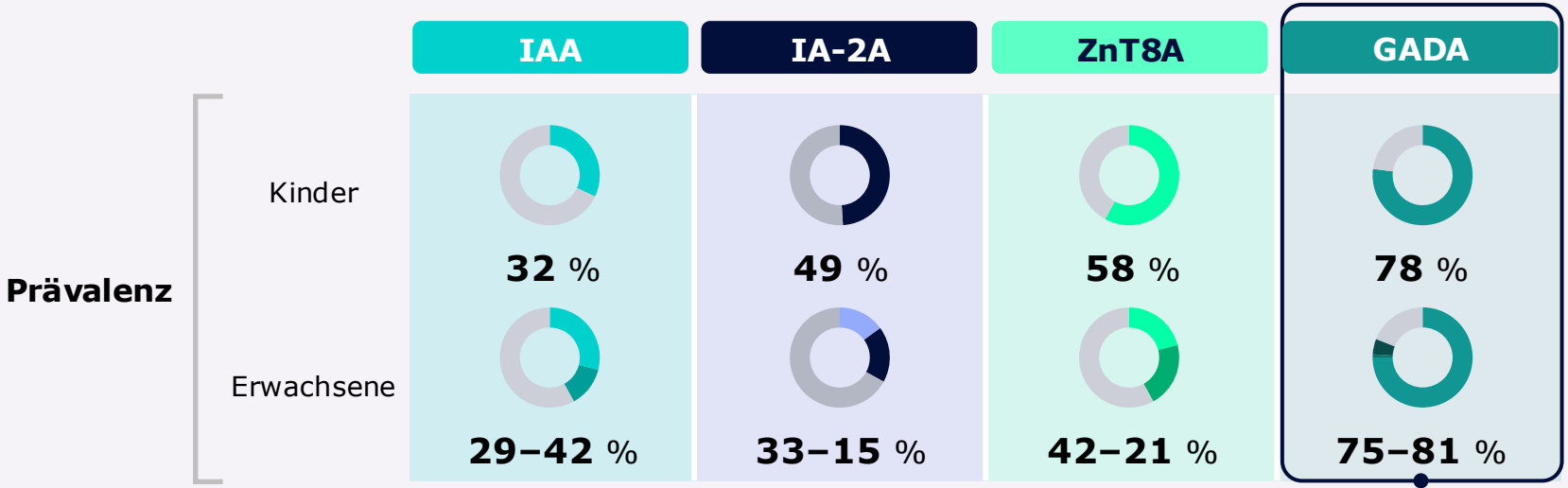
Erwachsene entwickelten insgesamt seltener T1D Stadium 3 (9,4 % vs. 27,7 %, p < 0,001). Erwachsene, die T1D Stadium 3 entwickelten, waren **häufiger Einzel-IAk-positiv** als Kinder (40,2 % vs. 15,2 %, p < 0,001)

* Untersuchung von 135.914 Kindern (< 18 Jahre) und 99.795 Erwachsenen, die Verwandte von Menschen mit T1D sind, die an der TrialNet Pathway to Prevention-Studie teilnahmen. Bei IAk-positiven Teilnehmern wurden Progressionsraten, Zusammenhänge mit Risikofaktoren und die Leistungsfähigkeit metabolischer Risikoscores verglichen. IAk-Verläufe zwischen Erwachsenen und Kindern, mit Angaben zum 3-Jahres-Risiko für den Übergang von einem IAk-Zustand in einen anderen und zur Anzahl der Ereignisse in jedem Zustand innerhalb der 3 Jahre. Die Größe des Kreises steht für die Anzahl der Personen, und die Breite der Linie steht für das Risiko des Übergangs vom ersten in den zweiten Zustand. Personen werden zensiert, wenn sie das betreffende Ereignis nach 3 Jahren nicht erlebt haben; dadurch verringert sich die Nachbeobachtungskohorte unter die Basiskohorte × Risikoschätzung (d. h. 2.315 × 0,69 > 1.269). Personen, die wieder IAk-negativ werden und IAk-negativ bleiben, werden nicht angezeigt (n = 324); daher stellt dieses Diagramm den Verlauf von 2.988 Kindern und 2.881 Erwachsenen und ihr 3-Jahres-Risiko dar. Sobald Personen als mehrfach IAk-positiv identifiziert wurden, werden sie unabhängig von zukünftigen IAk-Tests als mehrfach IAk-positiv überwacht. Abbildung modifiziert nach Templeman EL 2025[1]. IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Templeman EL *et al. Diabetes Care* 2025; 48: 1571–80.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Die Prävalenz von Inselautoantikörpern variiert bei der Diagnose von klinischem T1D (Stadium 3)[1,*]



- **GADA** ist assoziiert mit **langsamerer Progression zu klinisch manifestem T1D** und wird **oft als singulärer positiver IAk gefunden**, insbesondere bei **Erwachsenen**[2,3]

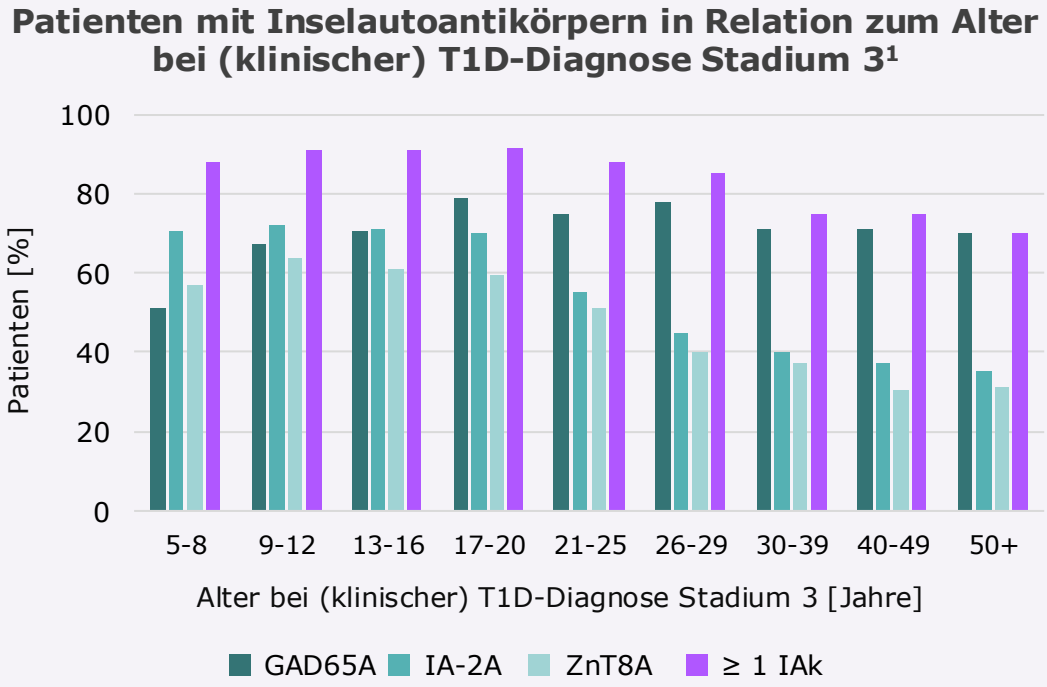
- **GADA** war **in allen Altersgruppen am häufigsten**, gefolgt von **ZnT8A** bei **< 36 Jahren** und **IAA** bei **> 36 Jahren**[1]
- **IAA nahm** mit dem Alter bei Diagnose **zu**, **IA-2A** und **ZnT8A nahmen** mit dem Alter bei Diagnose **ab**[1]
- **Kinder** hatten **häufiger Cluster** von 2,3 oder 4 IAk als Erwachsene, mit **GADA**, **IA-2A** und **ZnT8A** als häufigstem Cluster[1]
- **Mädchen** hatten **häufiger GADA**, **Jungen häufiger IA-2A**, bei älteren Erwachsenen waren **Frauen häufiger seropositiv** als Männer[1]

* Die Daten stammen aus einer klinisch-serologischen Kohortenstudie zur Beurteilung der Häufigkeit einzelner Antikörper und Antikörpercluster, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, von 6.044 aufeinanderfolgenden Patienten, die sich einer Evaluation von Diabetes-Autoantikörpern aus den gesamten USA unterzogen und über einen Zeitraum von 30 Monaten getestet wurden. Davon waren 3.370 Patienten (56 %) seropositiv für ≥ 1 IAk. Abbildung modifiziert nach Dahl A 2022[1]. GAD: Glutaminsäure-Decarboxylase; IA-2: Insulinoma-assoziiertes Antigen-2; IAA: Insulin-Autoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8: Zinktransporter 8.

1. Dahl A *et al. J Appl Lab Med* 2022; 7: 1037–46. **2.** Phillip M *et al. Diabetologia* 2024; 67: 1731–59. **3.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2020; 323: 339–51.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Das Vorhandensein von Inselautoantikörpern ist in allen Altersgruppen mit T1D assoziiert[1,*]



- Die Früherkennung auf Inselautoantikörper wird für **alle erwachsenen Patienten mit Verdacht auf T1D** empfohlen[2]
- **GAD-Autoantikörper können als Prädiktor für T1D bei Erwachsenen nützlich sein**, da GADA bei vielen Personen mit T1D im Erwachsenenalter auftritt[3]
- Die ADA-Leitlinien 2025 empfehlen, bei **Erwachsenen zunächst** auf **GADA** zu testen und bei negativem Ergebnis anschließend auf **IA-2A** oder **ZnT8A**[2]

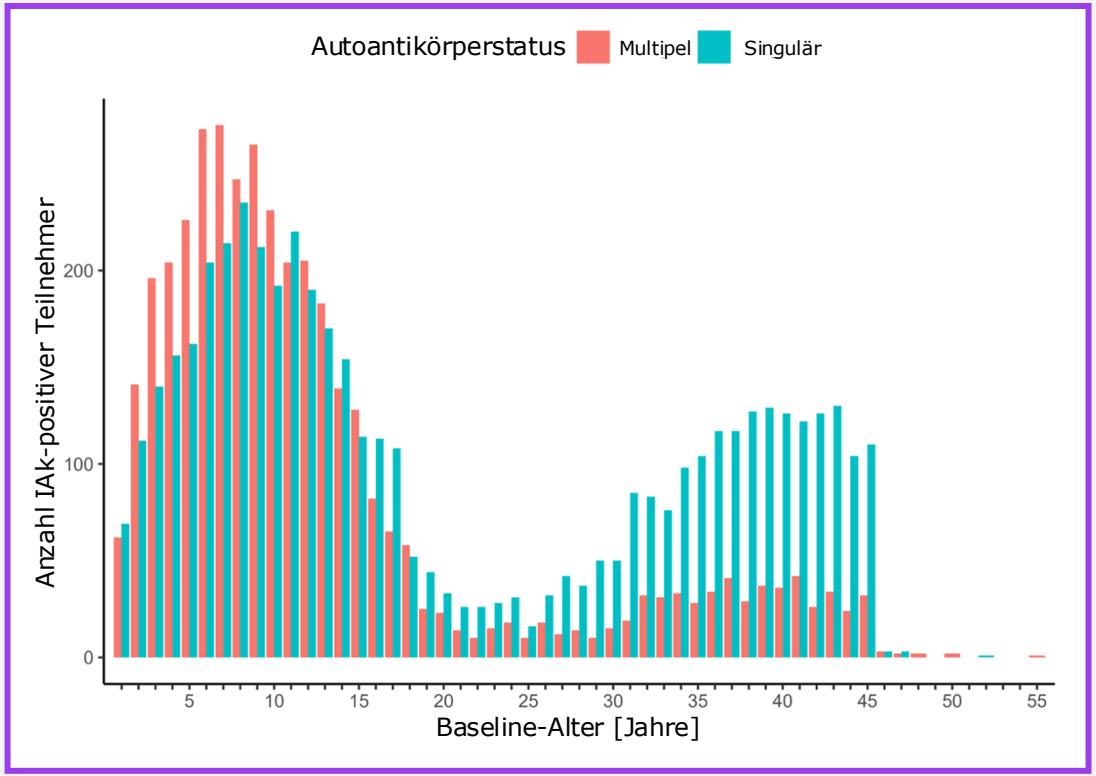
* Daten aus einer Kohortenstudie mit 3.312 Personen mit einer vom Arzt zugewiesenen Diagnose innerhalb der letzten 6 Monate von T1D im Alter von ≥ 5 Jahren; davon lieferten 1.778 eine optionale Blutprobe.[1]

GAD: Glutaminsäure-Decarboxylase; IA-2: Insulinoma-assoziiertes Antigen-2; IAk: Autoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8: Zinktransporter 8.

1. Bravis V *et al. BMJ Open* 2018; 8: e020904. **2.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **3.** Leslie RD *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Verteilung singulärer vs. multipler Inselautoantikörper nach Alter in der TrialNet PTP-Studie[1,*]



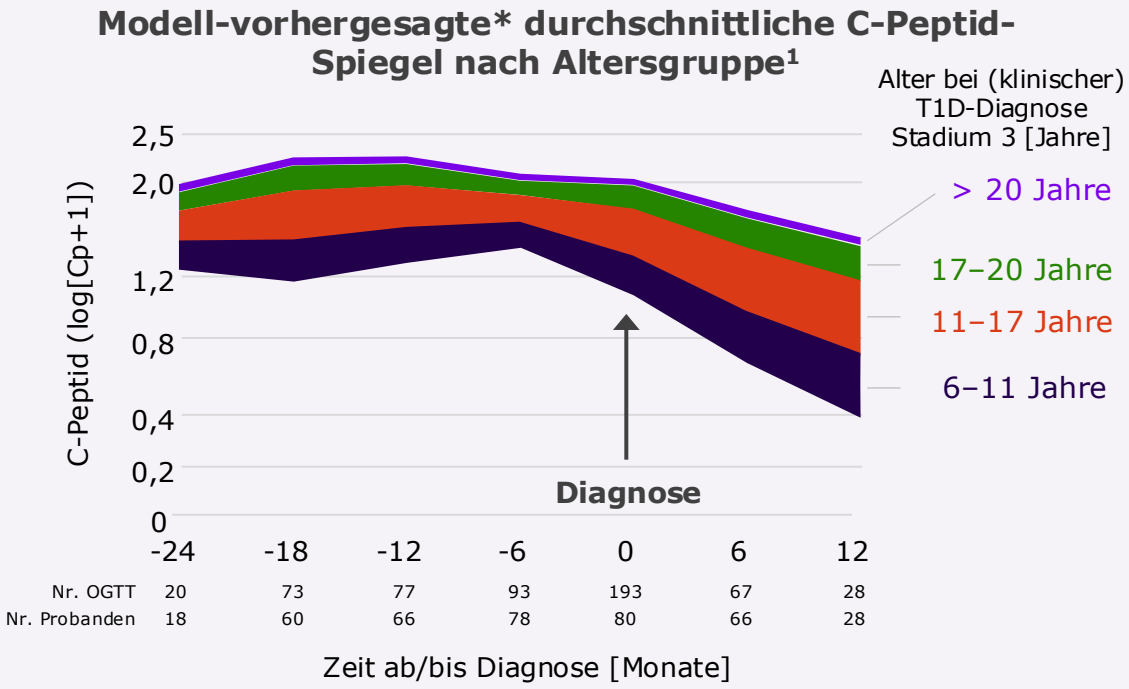
- Im **Kindesalter bis 10 Jahre** lag vorwiegend ein **multipler IAk-Status** vor
- Zwischen 11 und 18 Jahren lag in etwa zu gleichen Teilen singulärer oder multipler IAk-Status vor
- Im **Erwachsenenalter ab 19 Jahren** zunehmend lag vorwiegend ein **singulärer IAk-Status** vor

Abbildung modifiziert nach So M 2022[1]. * Daten von 4.893 Teilnehmern mit einem IAk und 3.856 Teilnehmern mit mehreren IAk aus der TrialNet Pathway to Prevention (PTP)-Studie (2004-2019), die Verwandte von Menschen mit T1D im Alter von 1-45 Jahren einschloss.[1] IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. So M *et al. Diabetologia* 2022; 65: 684–94.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Langsameres Absinken der C-Peptid-Spiegel bei Erwachsenen als bei Kindern[1,*]



Basierend auf modell-prognostizierten Mittelwerten können die **C-Peptid-Spiegel bei klinischer T1D-Manifestation im Erwachsenenalter langsamer absinken** verglichen mit der T1D-Manifestation im Kindesalter[1]

* Basierend auf einem gemischten Modell, das an wiederholte Messungen von C-Peptid aus OGTTs angepasst wurde, die 24 Monate vor der (klinischen) T1D-Diagnose Stadium 3 bis 12 Monate nach der Diagnose durchgeführt wurden, mit Alter als kontinuierlicher Variable.[1]

OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

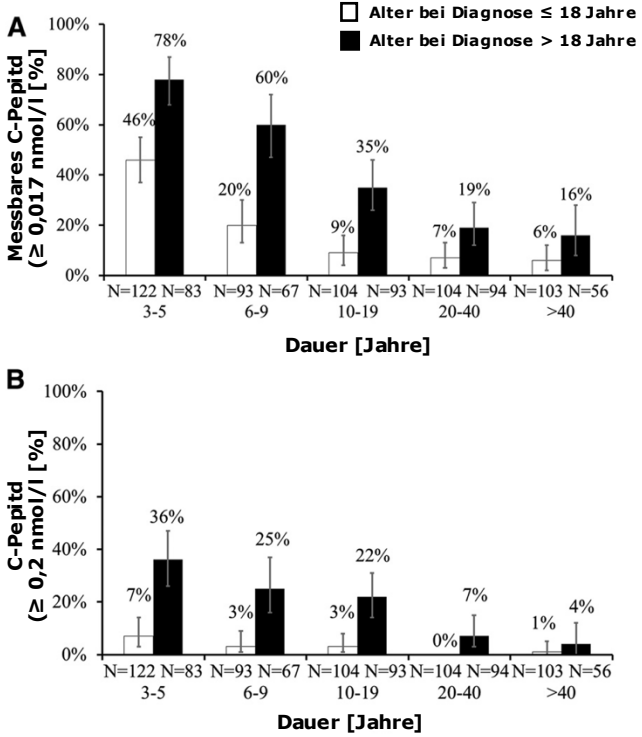
1. Bogun MM *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 1836–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Langsameres Absinken der C-Peptid-Spiegel bei Erwachsenen als bei Kindern[1,*]

- **29 %** der Teilnehmer hatten **nachweisbares C-Peptid** (≥ 0,017 nmol/l [≥ 17 pmol/l])
- **10 %** der Teilnehmer hatten **C-Peptidwerte ≥ 0,2 nmol/l (≥ 200 pmol/l)**
- Die **Häufigkeit von nachweisbarem C-Peptid nahm**, unabhängig vom Alter, **mit zunehmender Diabetesdauer ab**
- Bei **Diagnose im Erwachsenenalter** (> 18 Jahre) war die **Häufigkeit von nachweisbarem C-Peptid** in allen Krankheitsdauer-Gruppen **deutlich höher** als bei Diagnose im Kindesalter (≤ 18 Jahre)

Anteil an Teilnehmern mit messbarem (A) und nicht-nüchternem C-Peptid ≥ 0,2 nmol/l (B)[1]



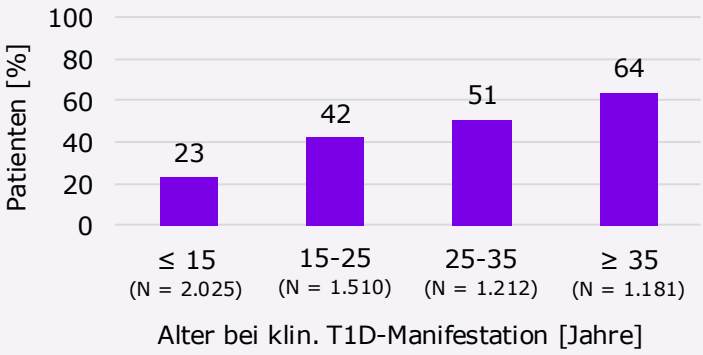
* n = 919 Menschen mit T1D, Krankheitsdauer 3-81 Jahre, Messung von nicht-nüchternem C-Peptid im Serum an 28 Kliniken des T1D Exchange Clinic Network in den USA. T1D: Typ-1-Diabetes; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.

1. Davis AK *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 476–81.

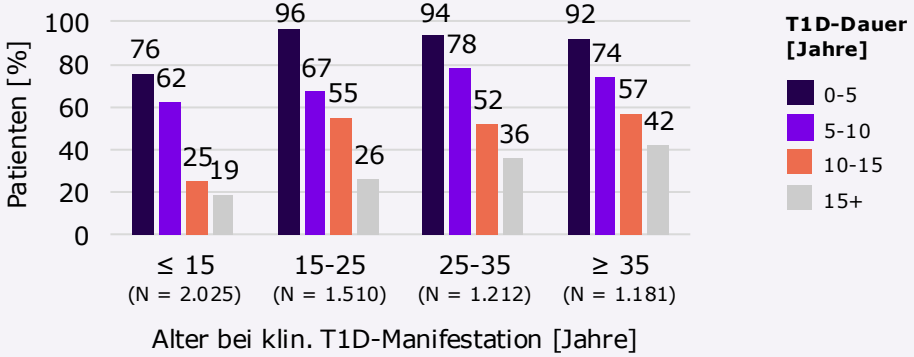
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Prävalenz nachweisbarer C-Peptid-Spiegel bei Kindern vs. Erwachsenen mit T1D[1]

Prävalenz nachweisbarer C-Peptid-Spiegel* nach Alter bei klin. T1D-Manifestation



Prävalenz nachweisbarer C-Peptid-Spiegel* nach Alter bei klin. T1D-Manifestation und Diabetesdauer



- **Residuale C-Peptidspiegel** sind bei klinischer T1D-Manifestation im **Erwachsenen**- vs. im Kindesalter **häufiger nachweisbar**[1]
- Die **Häufigkeit nachweisbaren C-Peptids*** bei Menschen mit T1D zeigte[1]
  - eine **Zunahme mit höherem Alter bei (klinischer) T1D-Diagnose** Stadium 3
  - eine **Abnahme bei längerer T1D-Dauer**

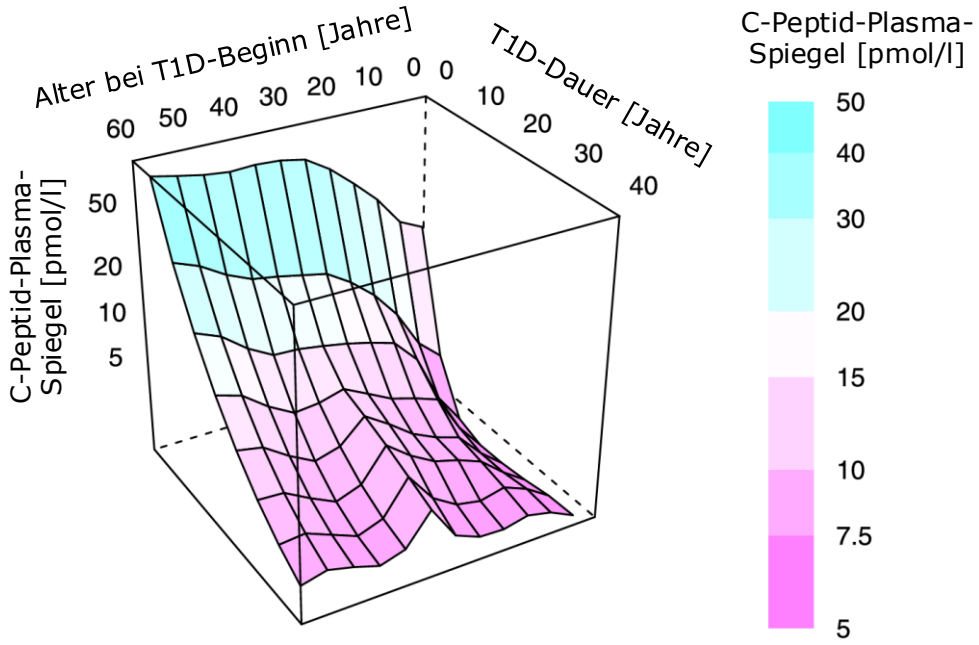
* C-Peptid von ≥ 3 pmol/l. klin.: klinisch; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. McKeigue PM *et al*. *BMC Med* 2019; 17: 165.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Prävalenz nachweisbarer C-Peptid-Spiegel bei Kindern vs. Erwachsenen mit T1D[1,*]

Geometrischer Mittelwert des Plasma-C-Peptid-Spiegels nach Alter bei klin. T1D-Manifestation und T1D-Dauer



- **Der geometrische Mittelwert des Plasma-C-Peptid-Spiegels**[1]
  - war **umso höher**, **je höher das Alter** bei klinischer **Manifestation des T1D** war
  - war **umso niedriger**, **je länger** die **T1D-Dauer** war

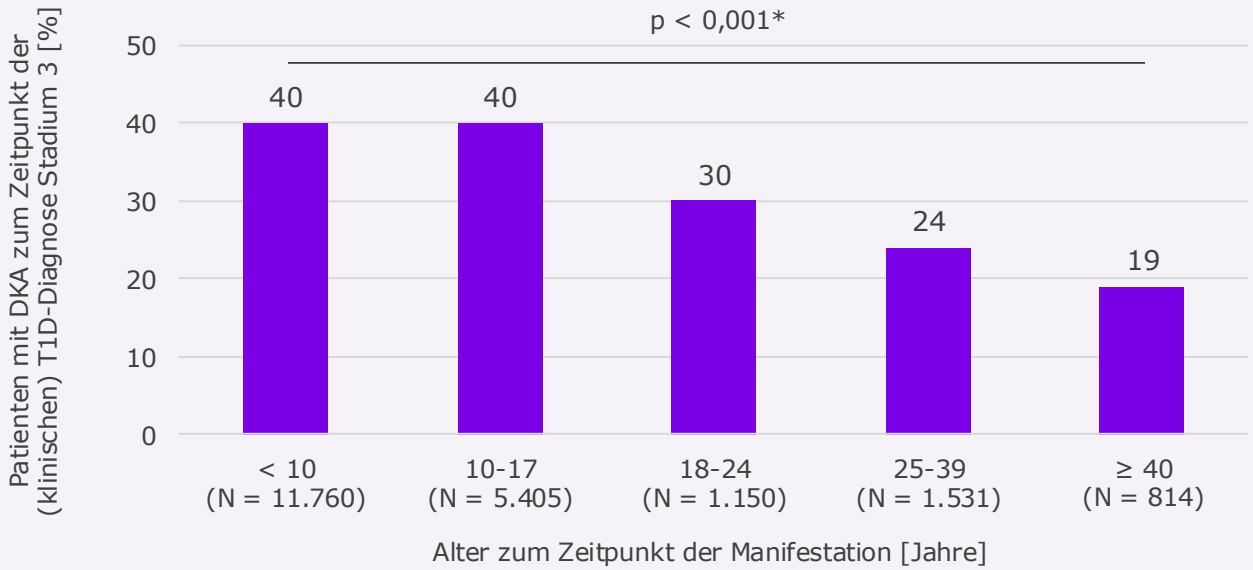
* Geometrischer Mittelwert des C-Peptid-Plasmaspiegels (pmol/l) nach Alter bei klinischer T1D-Manifestation und T1D-Dauer. Eine geglättete Anpassung des logarithmischen C-Peptids an das Alter bei Manifestation und die Dauer der Erkrankung wurde durch eine LOESS-Regression des Polynomgrades 2 und der Spanne 0,25 berechnet und dann über ein Raster von Werten der Prädiktorvariablen ausgewertet. Der C-Peptid-Spiegel (pmol/l) jedes Panels ist sowohl als Farbe als auch als Koordinate auf der vertikalen Achse kodiert. T1D: Typ-1-Diabetes. Abbildung modifiziert nach McKeigue PM 2019[1].

1. McKeigue PM *et al*. *BMC Med* 2019; 17: 165.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Das Risiko für DKA bei der Diagnose des T1D nimmt mit zunehmendem Alter ab[1]

06/2016–09/2017: DKA-Inzidenz bei US-Patient*innen zum Zeitpunkt der (klinischen) T1D-Diagnose im Stadium 3, nach Alter bei der Diagnose[1]



DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes. * p-Wert bestimmt durch multivariable logistische Regressionsmodelle, bereinigt um demografische Merkmale und Zeit zwischen Aufnahme in die Studie und Diagnose.[1]

1. Casu A *et al. Diabet Med* 2020; 37: 2109–15.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Auftreten von T1D (definiert durch schweren Insulin-mangel und C-Peptid) nach 30. Lebensjahr[1,*]

Vergleich der Charakteristika der Teilnehmer nach Diabetesklassifikation und Alter bei Diagnose[1]

Variable	T1D diagn. > 30 (C-Peptid < 200 pmol/l, Zeit zum Insulin < 3 Jahre)	T2D diagn. > 30 (C-Peptid ≥ 600 pmol/l)	T1D diagn. ≤ 30 (C-Peptid < 200 pmol/l, Zeit zum Insulin < 3 Jahre)	T1D diagnostiziert > 30 vs. T2D (p-Wert)	T1D diagn. > 30 vs. T1D diagn. ≤ 30 (p-Wert)
Teilnehmer [n]	123	306	220	–	–
Aktuelles Alter [Jahre]	62 (51–67)	67 (62–73)	45 (33–58)	<0.001	<0.001
Alter bei Diagnose 8Jahre]	44 (36–54)	54 (46–60)	16 (11–22)	<0.001	<0.001
Diabetesdauer bei Rekrutierung [Jahre]	13 (6–22)	13 (10–19)	26 (14–40)	>0.1	<0.001
BMI [kg/m²]	25.9 (23.0–29.4)	31.6 (28.1–36.2)	26.0 (23.3–28.7)	<0.001	>0.1
Männliches Geschlecht [%]	55 (46, 64)	64 (58, 69)	50 (43, 57)	0.1	>0.1
Weiße Ethnizität [%]	99 (96, 100)	96 (93, 98)	95 (91, 97)	>0.1	>0.1
T1DGRS	0.268 (0.242–0.284)	0.229 (0.204–0.249)	0.279 (0.261–0.296)	<0.001	<0.001
T1DGRS > 5. Perzentile[a] der WTCCC-Referenz[3] [%]	82 (74, 88)	45 (40, 51)	96 (92, 98)	<0.001	0.001
C-Peptid [pmol/l]	7 (3–65)	1235 (836–1770)	4 (3–13)	<0.001	<0.001
Inselautoantikörper-positiv [%]	78 (67, 87)	6 (3, 11)	62 (53, 69)	<0.001	0.02
Gleichzeitige Anwendung von oralen Antidiabetika [%]	15 (10, 23)	80 (75, 84)	5 (2, 8)	<0.001	0.001
Insulin bei Diagnose [%]	62 (53, 70)	10 (7, 14)	96 (92, 98)	<0.001	<0.001
Zeit zum Insulin seit Diagnose [Mon.]	0 (0–3)	60 (24–120)	0 (0–0)	<0.001	<0.001
Basal-Bolus-Insulin-Regime/ Insulinpumpe [%]	85 (77, 92)	16 (11, 21)	94 (90, 97)	<0.001	0.01
Insulindosis [E/kg]	0.62 (0.46–0.83)	0.50 (0.30–0.86)	0.59 (0.44–0.82)	0.02	>0.1
HbA_{1c} [mmol/mol]	69 (61–82)	62 (56–74)	66 (58–74)	<0.001	0.08
HbA_{1c} [%]	8.5 (7.7–9.7)	7.8 (7.3–8.9)	8.2 (7.5–8.9)	<0.001	0.08
Selbstberichteter T1D [%]	79 (70, 86)	5 (3, 8)	100 (98, 100)	<0.001	<0.001
Selbstberichteter T2D [%]	20 (13, 28)	93 (90, 96)	0 (0, 2)	<0.001	<0.001

- 21 % der insulinbehandelten Patienten mit Diabetes-Diagnose nach dem 30. LJ erfüllten die Kriterien für T1D
- **T1D-Patienten > 30 LJ vs. ≤ 30 LJ hatten ähnliche klinische Charakteristika** (BMI, Insulindosis, HbA_{1c}, T1DGRS, IAk)
- **38 % erhielten bei Diagnosestellung kein Insulin**
- **47 %** berichteten eine **T2D-Diagnose, 20 % hielten sich für T2D-Patienten**
- Nur **41 %** hatten einen **BMI < 25 kg/m²**

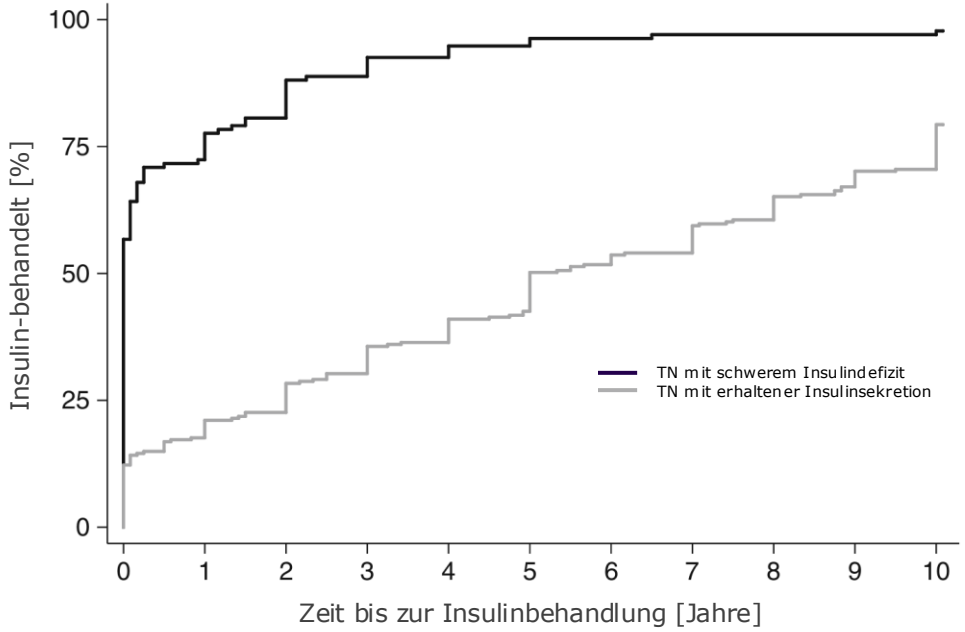
Tabelle modifiziert nach Thomas NJ 2019[1]. BMI: Body-Mass-Index; C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; DARE: Diabetes Alliance for Research in England; diagn.: diagnostiziert; IAk: Inselautoantikörper; LJ: Lebensjahr; T1D: Typ-1-Diabetes; T1DGRS: T1D genetischer Risikoscore; T2D: Typ-2-Diabetes; WTCCC: Wellcome Trust Case Control Consortium. * 583 insulinbehandelte Diabetespatienten aus der DARE-Kohorte, die nach dem 30. LJ diagnostiziert wurden verglichen mit 220 T1D-Patienten mit Diagnose vor dem 30. LJ.[1]

1. Thomas NJ *et al. Diabetologia* 2019; 62: 1167–72.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zeit bis zur Insulinbehandlung nach Diagnose nach dem 30. Lebensjahr[1,*]

Vergleich der Zeit bis zur Insulinbehandlung nach Diagnose bei TN mit schwerem Insulindefizit[#] vs. TN mit erhaltener Insulinsekretion[#]



85 % der Patienten mit T1D nach dem 30. LJ benötigten **innerhalb eines Jahres** nach Diagnose **Insulin**

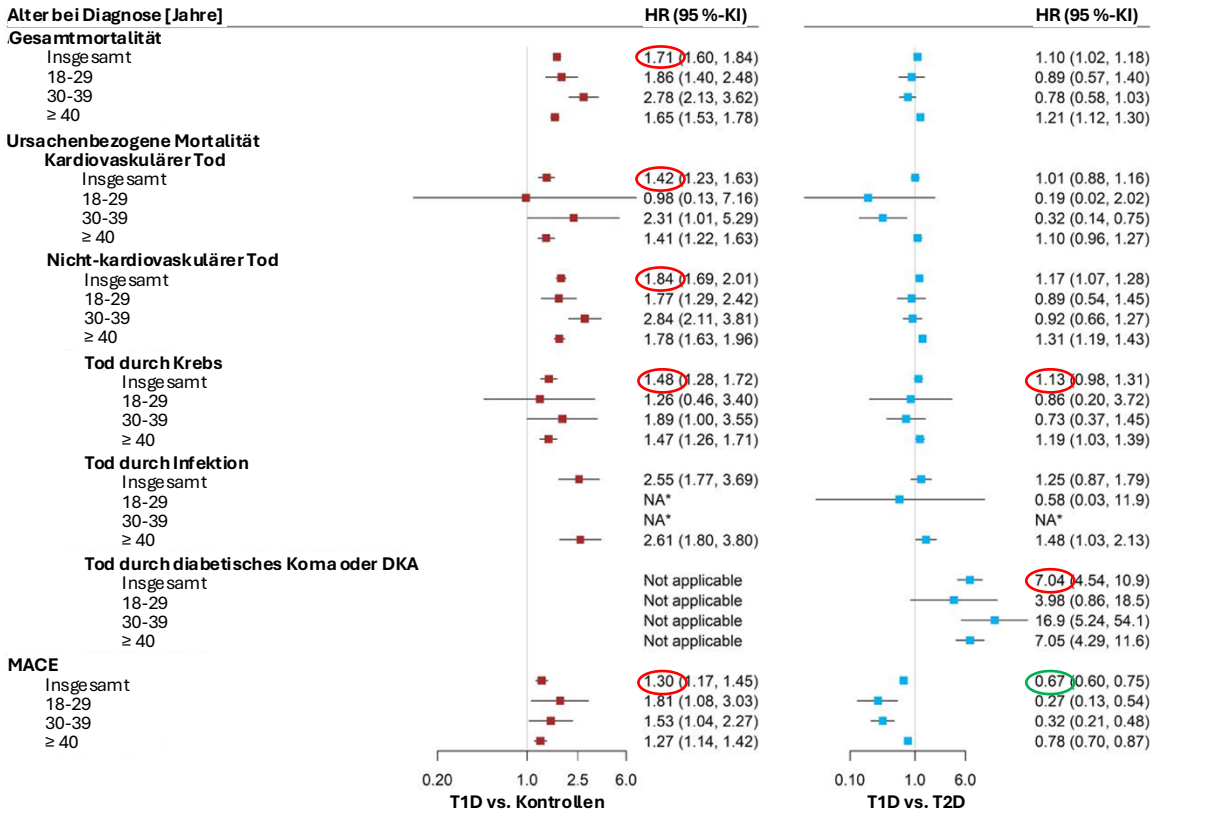
Abbildung modifiziert nach Thomas NJ 2019[1]. C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; DARE: Diabetes Alliance for Research in England; LJ: Lebensjahr; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes; TN: Teilnehmer. * 583 insulinbehandelte Diabetespatienten aus der DARE-Kohorte, die nach dem 30. LJ diagnostiziert wurden verglichen mit 220 T1D-Patienten mit Diagnose vor dem 30. LJ.[1] # Schweres endogenes Insulindefizit definiert durch C-Peptid < 200 pmol/l, erhaltene endogene Insulinsekretion definiert durch C-Peptid ≥ 600 pmol/l.

1. Thomas NJ *et al. Diabetologia* 2019; 62: 1167–72.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Risiko für Mortalität und MACE bei T1D mit Diagnose im Erwachsenenalter vs. Kontrollen und vs. T2D[1,#]

Vergleich der HR für Mortalität und MACE bei T1D vs. Kontrollen und vs. T2D



- Das Risiko für Gesamtmortalität, CVD, MACE, Tod durch Infektion und Tod durch Krebs war bei T1D gegenüber der Kontrollpopulation erhöht
- Das Risiko für Tod durch diabetisches Koma bzw. DKA war bei T1D 7-fach höher als bei T2D
- Das Risiko für alle übrigen Todesarten war vergleichbar zwischen T1D und T2D
- Das Risiko für MACE war bei T2D höher als bei T1D

Tabelle modifiziert nach Wei X 2025[1]. CVD: Cardiovascular death; kardiovaskulärer Tod, DKA: Diabetische Ketoazidose; HR: Hazard-Ratio, Risikoverhältnis; KI: Konfidenzintervall; PAR%: population attributable risk fraction, bevölkerungsbezogener Risikoanteil; MACE: Major adverse cardiac event, schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes. # 10.184 Menschen mit T1D-Diagnose im Erwachsenenalter, 375.523 mit T2D, zwischen 2001-2020 aus dem Swedish National Diabetes Register und 509.172 Populationskontrollen aus dem Total Population Register, nach-beobachtet bis 2022, medianer Follow-Up 10,2 Jahre. Es wurden HR und PAR% geschätzt. NA*: Die Ereigniszahl war zu gering für die Schätzung der HR (95 %-KI).[1]

1. Wei X *et al. Eur Heart J* 2025; 46: 3776–86.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

HÄUFIGE LANGZEIT-KOMPLIKATIONEN DES T1D[1]

Mikrovaskulär

Retinopathie
Nephropathie
Neuropathie

Makrovaskulär

Herz-Kreislauf-Erkrankung
Zerebrovaskuläre Erkrankung

Mikrovaskuläre Komplikationen

- Höheres Alter, längere Diabetesdauer und schlechtere Blutzucker-einstellung (HbA_{1c}) können Risikofaktoren für T1D-bedingte Retinopathien sein[2]
- Das Risiko für diabetische Nierenerkrankungen kann bei Menschen mit klinischer T1D-Manifestation im Erwachsenenalter und ausgeprägter Insulinresistenz besonders hoch sein[3]
- Distale symmetrische Polyneuropathie ist die häufigste Form der diabetischen Neuropathie und hat eine etwas höhere Prävalenz bei Erwachsenen als bei Kindern[4,5]

Makrovaskuläre Komplikationen

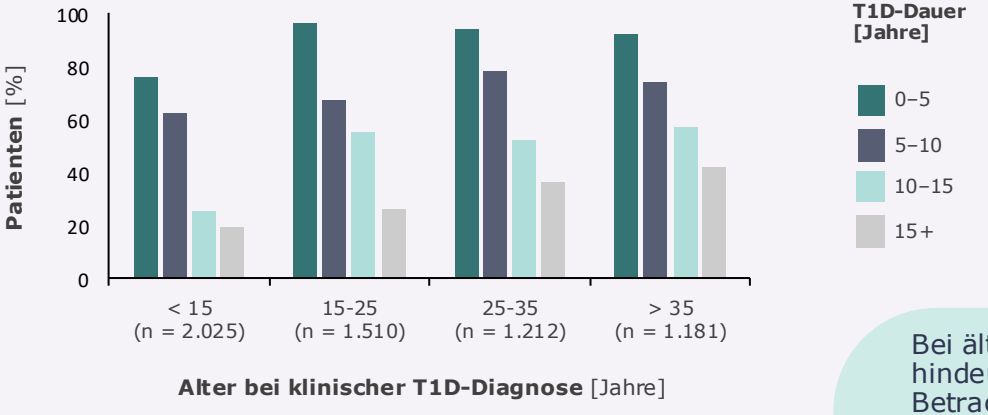
- Das Risiko für kardiovaskuläre oder koronare Herzkrankheit und für ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall war bei höherem Alter bei der (klinischen) T1D-Diagnose Stadium 3 im Vergleich zu den in jüngerem Alter diagnostizierten Patient*innen niedriger[6]
- Das Überrisiko war bei Frauen deutlich ausgeprägter als bei Männern[6]

1. Jiang J & Dutta S. Bildungsportal von: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB). Diabetes mellitus: complications. Erhältlich unter: https://pdb101.rcsb.org/global-health/diabetes-mellitus/monitoring/complications. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Romero-Aroca P *et al. Br J Ophthalmol* 2017; 101: 1346–51. **3.** Ahlqvist E *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–9. **4.** Pop-Busui R *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 136–54. **5.** Galosi E *et al. Acta Diabetol* 2022; 59: 1–19. **6.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose kann es sinnvoll sein, IAk-Bestimmung und C-Peptid-Messung zur Unterscheidung von T1D und T2D durchzuführen[1-4]

Prävalenz von nachweisbarem C-Peptid nach Alter bei klinischer T1D-Diagnose (Stadium 3) und Diabetesdauer[1,*]



Residuales C-Peptid ist bei T1D-Diagnose im Erwachsenenalter häufiger nachweisbar als bei Kindern[1]

Schätzungsweise bei bis zu 40 % der Erwachsenen mit neu diagnostiziertem T1D wurden zuvor andere Diagnosen gestellt; das Risiko dafür scheint mit zunehmendem Alter zu steigen[2-4]

Bei älteren Menschen mit klinischen Symptomen, die auf T1D hindeuten, kann eine Untersuchung auf IAk und C-Peptid in Betracht gezogen werden, wobei **IAk bei kurzer Erkrankungsdauer** (< 3 Jahre) die **Untersuchung der Wahl** und **C-Peptid bei längerer Diabetesdauer** die **Untersuchung der Wahl** ist[2,3]

*Das C-Peptid wurde in einer zeitlich nicht festgelegten Serumprobe der SDRNT1BIO-Kohorte von 6.076 schottischen Personen im Alter von ≥ 16 Jahren mit klinisch diagnostiziertem T1D gemessen. Der Assay hatte eine untere Nachweisgrenze von 3 pmol/l; C-Peptidspiegel von ≥ 3 pmol/l waren nachweisbar. Abbildung modifiziert nach McKeigue PM 2019[1]. C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. McKeigue PM *et al. BMC Med* 2019; 17: 165. **2.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **3.** Leslie RD *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56. **4.** Muñoz C *et al. Clin Diabetes* 2019; 37: 276–81.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Der AABBCC-Ansatz der ADA zur Unterscheidung von T1D anhand klinischer Schlüssel-Charakteristika[1]

	T1D	T2D
A – **ALTER**[1]	Bei Personen < 35 Jahren T1D in Betracht ziehen[1] Die Inzidenz ist bei Kindern am höchsten, T1D kann aber in jedem Alter auftreten[2]	Wird in der Regel bei Personen > 35 Jahren diagnostiziert[1] Tritt häufig bei Erwachsenen auf und ist wahrscheinlicher bei Personen mit T2D-Familiengeschichte oder anderen Risikofaktoren (z. B. Übergewicht)[3]
B – **BODY HABITUS**[1] **(KÖRPERBAU)**	Personen mit niedrigem BMI (< 25 kg/m²) und ungewolltem Gewichtsverlust auf T1D untersuchen[1]	Personen mit erhöhtem BMI (≥ 25 kg/m²) und fehlender Gewichtsabnahme[1]
C – **CONTROL**[1] **(KONTROLLE)**	Z. B. ist die Blutzuckerkontrolle unter Nicht-Insulin-Therapien schlecht[1]	Die Insulinresistenz kann sich durch Gewichtsabnahme, Bewegung und/oder pharmakologische Behandlung der Hyperglykämie verbessern[1]

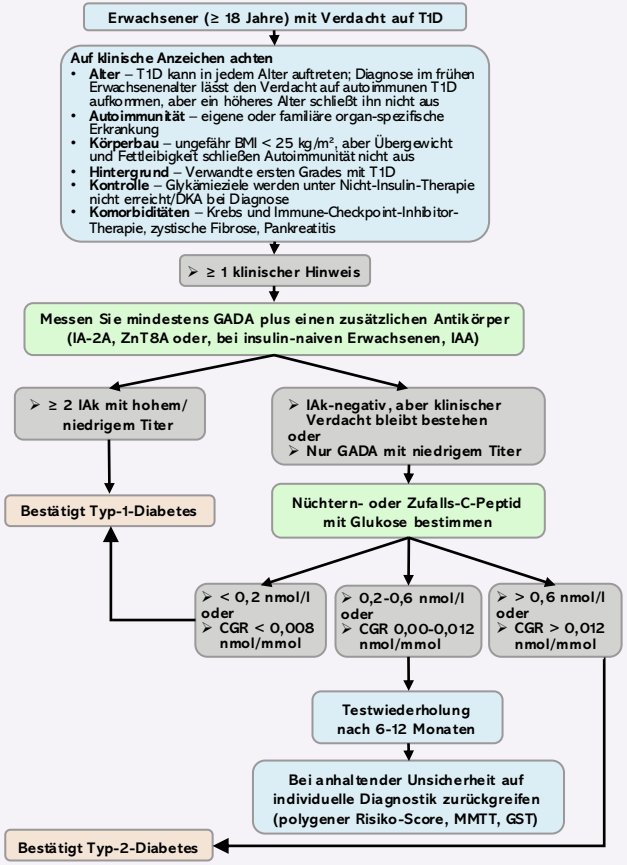
	T1D	T2D
A – **AUTOIMMUNITÄT**[1]	Persönliche oder familiäre Vorgeschichte für Autoimmunerkrankungen oder -syndrome[1] Das persistierende Vorhandensein von ≥ 2 Inselautoantikörpern ist ein nahezu sicherer Prädiktor für klinischen T1D[1] Klinisch manifester T1D ist definiert durch Hyperglykämie und das Vorhandensein von ≥ 1 Inselautoantikörpern[1]	Autoantikörper sind im Allgemeinen nicht vorhanden. T2D ist mit einem Insulinmangel unklarer Ätiologie verbunden und geht häufig mit einer Insulinresistenz einher[1]
B – **BACKGROUND**[1] **(HINTERGRUND)**	Z. B. T1D-Familienvorgeschichte[1]	Häufig mit starker genetischer Veranlagung oder Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades verbunden[1] Häufig in bestimmten rassischen und ethnischen Untergruppen (z. B. Afroamerikaner, amerikanische Ureinwohner, Hispano-/Latinoamerikaner und Asiaten)[1]
C – **COMORBIDITIES**[1] **(KOMORBIDITÄTEN)**	Z. B. kann die Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren gegen Krebs T1D verursachen[1]	Häufig bei Personen mit Bluthochdruck oder Dyslipidämie[1]

BMI: Body-Mass-Index; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Klinische Empfehlungen zu T1D-Früherkennung und -Differenzialdiagnose bei Erwachsenen[1]



Früherkennung auf präsymptomatischen T1D bei Erwachsenen[1]:

- Allgemeine Früherkennung in der erwachsenen Bevölkerung nicht empfohlen (zu niedrige Prävalenz, hohe Falsch-Positiv-Rate)
- Risiko-angereicherter Ansatz könnte sinnvoll sein:
- HbA_{1c}-Schwellenwert (z. B. ≥ 6,2 %)
- Anreicherung klinischer Anzeichen (Autoimmunität, schlanker Phänotyp, Familienanamnese)
- Vollständiges Antikörper-Panel durchführen
- Genetische + metabolische Verfeinerung der Diagnose
- Bedarf für prospektive Validierung vor Routineeinsatz

Abbildung modifiziert nach Wagner R 2026[1]. BMI: Body-Mass-Index; C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; CGR: C-Peptid/Glukose-Ratio; GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; GST: Glukagon-Stimulationstest; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; IAA: Insulin-Autoantikörper; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zink-Transporter 8-Autoantikörper.

1. Wagner R *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2026; 231: 113047.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Diagnose und Monitoring von T1D mit klinischer Manifestation im Erwachsenenalter[1,2]

Therapiebeginn bei Erwachsenen vom UK T1D Immunotherapy Consortium

Verdacht auf T1D, Nachweis einer raschen glykämischen Progression oder Indikation zum Start einer Insulintherapie?[1]

Test auf Inselautoantikörper[1]

Alle Patienten > 25 Jahre oder > 3 Jahre nach Diagnose[2]

Test auf nicht nüchternes Serum-C-Peptid und Blutzucker; T1D-GRS-Test erwägen[2-3]

C-Peptid ≤ 300 pmol/l

Als T1D behandeln[2]

- Wahrscheinlich insulinabhängig

C-Peptid 300-600 pmol/l

Unsichere Klassifizierung[2]

- MODY ausschließen
- Wiederholung der C-Peptid-Messung alle 3 Jahre erwägen

C-Peptid ≥ 600 pmol/l

Wahrscheinlich T2D[2]

- MODY ausschließen
- Überwachten Insulin-ausstieg erwägen

Alle Patienten < 25 Jahre oder < 3 Jahre nach Diagnose[2]

Inselautoantikörper[2]

NEGATIV

POSITIV

Als T1D behandeln[2]

Abbildung modifiziert nach Tatovic et al. 2020[1] und Burahmah et al. 2022[2]. GRS: Genetischer Risiko-Score; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Tatovic D *et al. Diabet Med* 2022; 39: e14862. **2.** Burahmah J *et al. Eur J Intern Med* 2022; 104: 7–12. **3.** Leslie RD *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Diagnose und Monitoring von T1D mit klinischer Manifestation im Erwachsenenalter[1]

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR)

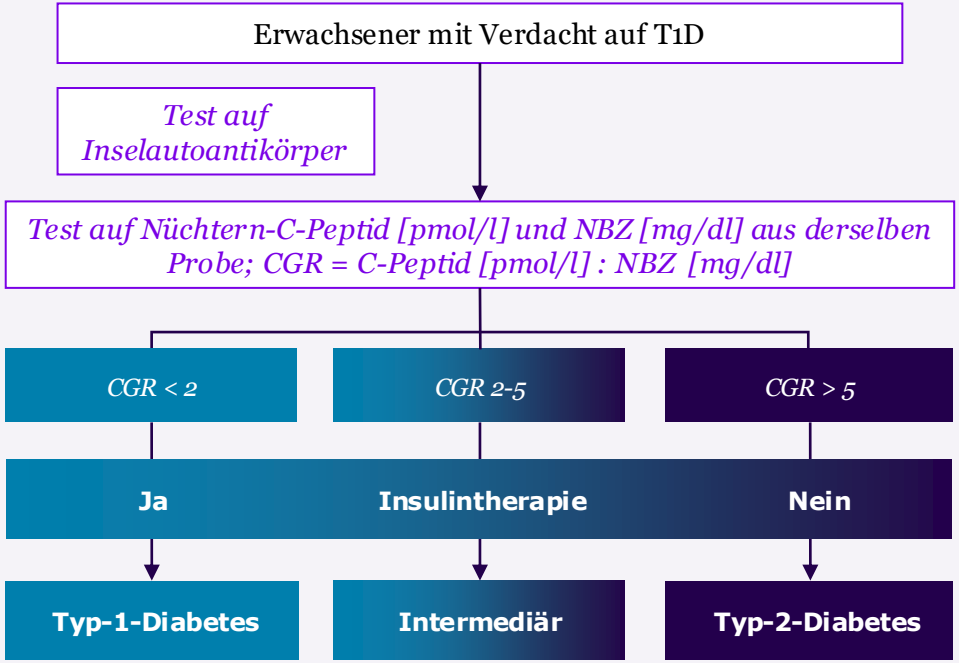


Abbildung modifiziert nach Fritsche 2023[1]. CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Fritsche A. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023; 131: 500–3.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Mögliche Unterschiede in der Früherkennung bei Kindern und Erwachsenen (schematische Darstellung)

Kinder und Jugendliche

Früher-
kennung

Einzel-ELISA-Tests (IAA, IA-2A, GADA, ZnT8A)[1] /3-Screen-ELISA (GADA, IA-2A, ZnT8A)[1]

IAk+

IAk-negativ raus

Einzel-ELISA-Tests Bestätigung

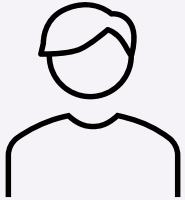
≥ 2 IAk+

Einzel-IAk+ raus

Stadien-
einteilung

Prä-T1D

Erwachsene



Gesund-
heits-
Checkup

Blutzucker-
messung

Normo-/
Hyperglykämie
raus

Dysglykämie

Einzel-ELISA-Tests (GADA, IA-2A, ZnT8A)[1]

GADA-Test

IAk+

IAk-

Einzel-ELISA-Tests Bestätigung

Prä-T2D

IAk negativ

Prä-T1D

≥ 1 IAk

Prä-T2D

IAk negativ

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, Enzymimmunoassay; IAk: Inselautoantikörper; GADA: Glutamatdecarboxylase 65-Autoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Autoantikörper; IAA: Insulinautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes; ZnT8A: Zinktransporter 8-Autoantiköper. **1.** Schwarz T *et al. Diabetol Stoffwechs* 2024; 19: S125–S137.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung Manifestation des Typ-1-Diabetes

- Die **Progression** von asymptomatischen Stadien **zur klinischen T1D-Manifestation** verläuft bei **Erwachsenen meistens langsamer** als bei Kindern[1], allerdings ist die **Progression von T1D Stadium 2 zu Stadium 3 vergleichbar bei Kindern und Erwachsenen**[2]

- Das **klinische Erscheinungsbild** bei T1D-Manifestation im **Erwachsenenalter** ist **variabler** als bei Manifestation im Kindesalter[3,4], daher kann es schwieriger sein, **T1D im Erwachsenenalter eindeutig zu diagnostizieren**[5]

- Bei **Erwachsenen** kann auch das **Rauchen** eine Rolle spielen[6]

- **Kinder** weisen meist **multiple IAk** auf, **Erwachsene** meist **singuläre IAk**[7]

- Bei **Erwachsenen** ist **mehr Betazellrestfunktion** (gemessen am C-Peptid) vorhanden als bei Kindern, **nimmt** jedoch bei beiden **mit zunehmender Erkrankungsdauer ab**[8-10]

- **Erkrankungsbeginn im Kindesalter** bringt ein **erhebliches Überrisiko** für **CVD** und **Schlaganfall** mit sich, **insbesondere bei Frauen**[11]

C-Peptid: Connecting peptide; Verbindungspeptid; CVD: Cardiovascular disease, kardiovaskuläre Erkankung; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. DDG 2023. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, Version 5, AWMF-Registernummer: 057-013. Erhältlich unter: https://www.ddg.info/behandlung-leitlinien/leitlinien-praxisempfehlungen. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Templeman EL *et al. Diabetes Care* 2025; 48: 1571–80. **3.** Buzzetti R *et al. Nat Rev Dis Primers* 2022; 8: 63. **4.** Buzzetti R *et al. Diabetes* 2020; 69: 2037–47. **5.** Muñoz C *et al. Clin Diabetes* 2019; 37: 276–81. **6.** Carlsson S. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 917850. **7.** So M *et al. Diabetologia* 2022; 65: 684–94. **8.** Davis AK *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 476–81. **9.** McKeigue PM *et al. BMC Med* 2019; 17: 165. **10.** Bogun MM *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 1836–42. **11.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86.

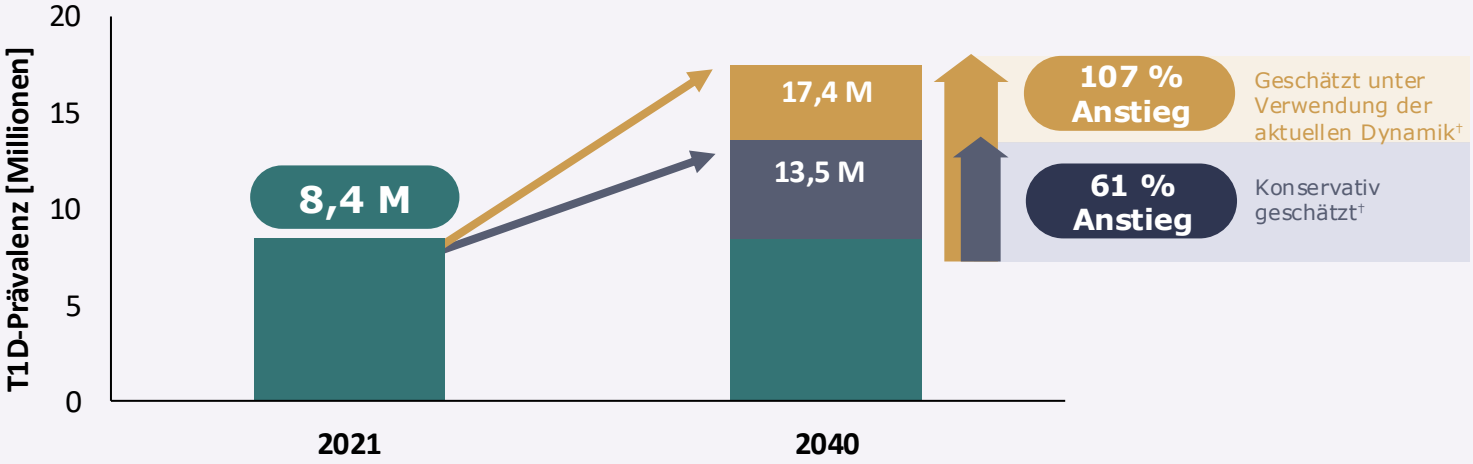
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Typ-1-Diabetes weltweit und in Deutschland

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Voraussichtliche Steigerung der T1D-Prävalenz von 8,4 Millionen (2021) auf 13,5–17,4 Millionen (2040)[1]

Geschätzte T1D-Prävalenz auf der Grundlage von Modellierungsdaten aus 97 Ländern[1*]



* T1D-Inzidenzdaten für Personen < 20 Jahre wurden dem IDF-Atlas entnommen (stratifiziert nach Altersgruppen für 97 Länder, die 76 % der Weltbevölkerung repräsentieren); Inzidenzdaten für Erwachsene wurden aus einer systematischen Literaturübersicht gewonnen. Anhand der Inzidenzdaten wurden Schätzungen der weltweiten T1D-Prävalenz vorgenommen, indem ein zeitdiskretes Krankheits-Todes-Modell (Markov-Modell) angepasst wurde, das anhand der beobachteten Prävalenzdaten für 15 Länder validiert wurde (die Schätzungen wiesen im Median eine relative Differenz von 6 % zu den beobachteten Prävalenzfällen auf).

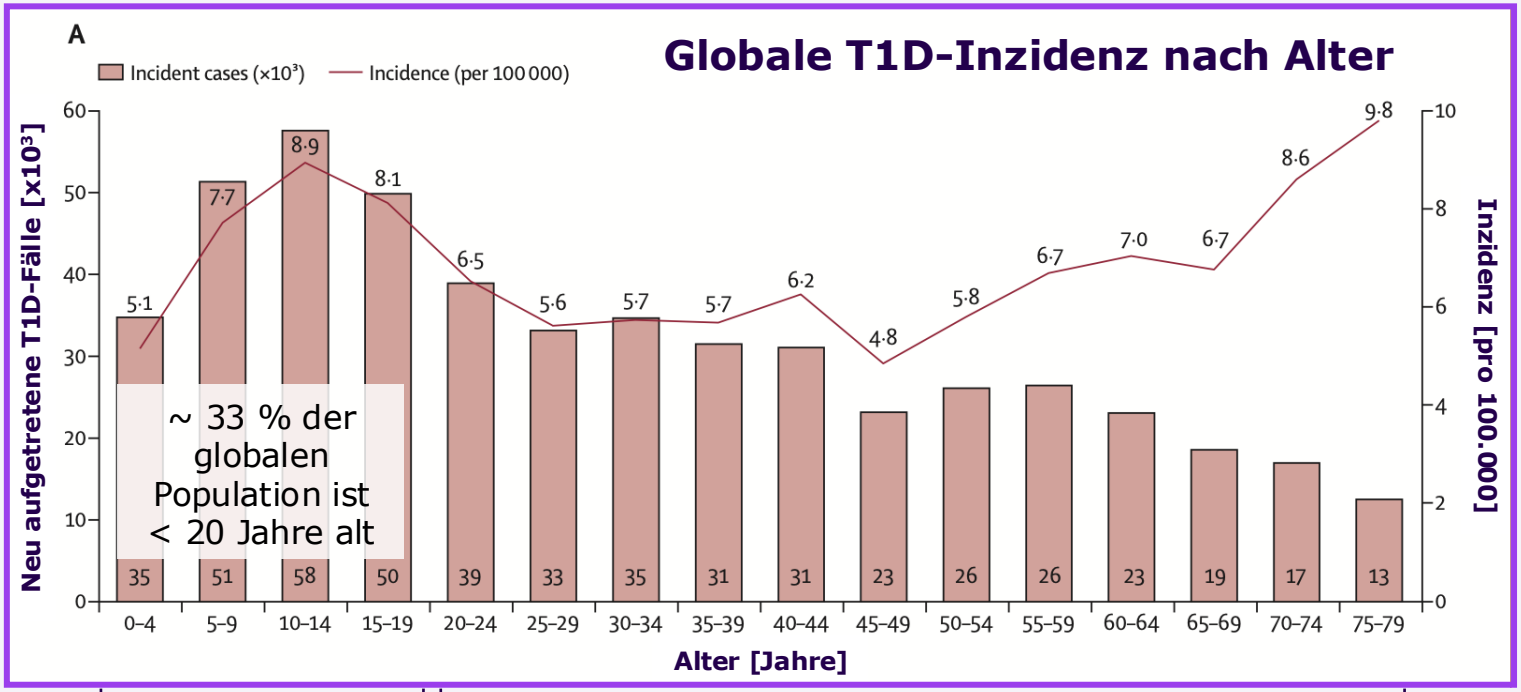
† Bei der konservativen Schätzung blieben die Inzidenz-, Mortalitäts- und Diagnoseraten ab 2020 konstant; bei der dynamischen Schätzung werden diese Parameter weiterhin mit derselben jährlichen Änderungsrate wie für 2012-21 verändert.

Abbildung modifiziert nach Gregory 2022[1]. IDF: International Diabetes Federation; M: Million; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Gregory GA *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 741–60.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Höhepunkt der T1D-Inzidenz bei 10-14 Jahren, insgesamt mehr Erwachsene als Kinder mit T1D diagnostiziert[1]



194.000 (38 %)
Kinder

316.000 (62 %)
Erwachsene

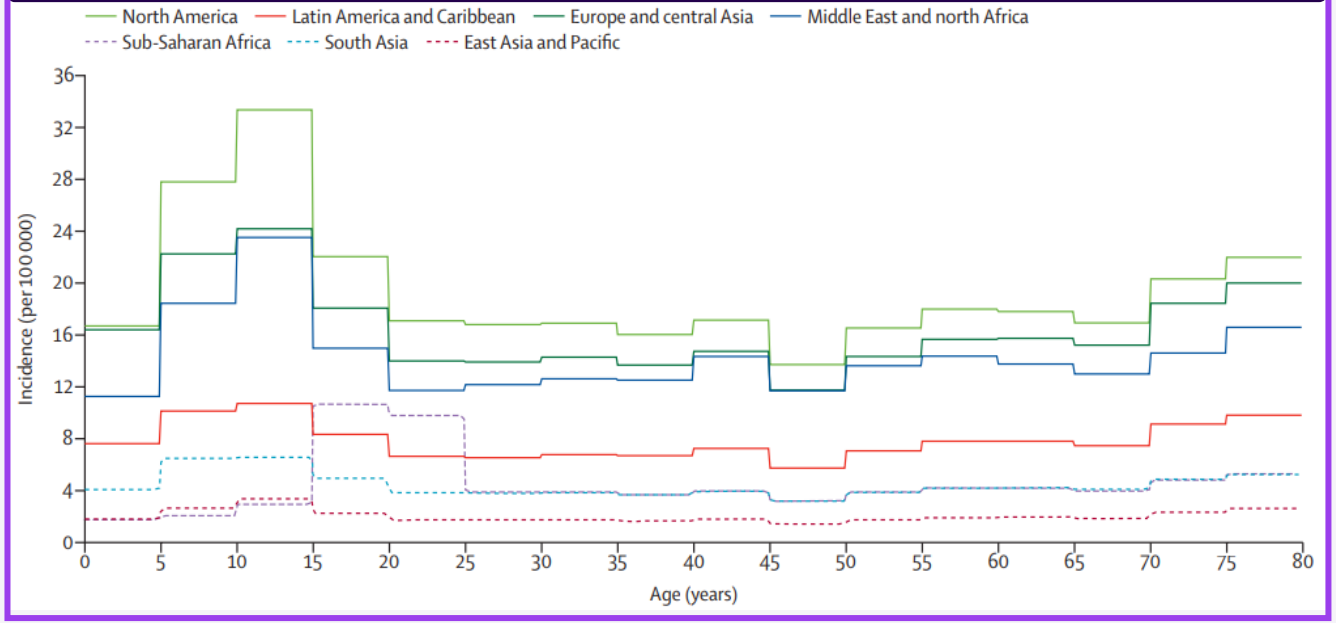
Abbildung modifiziert nach Gregory 2022[1].

1. Gregory GA *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 741–60.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Erhöhte T1D-Inzidenz im Alter von 10-14 Jahren in Nordamerika und Europa/Zentralasien[1]

T1D-Inzidenz nach Alter und Region



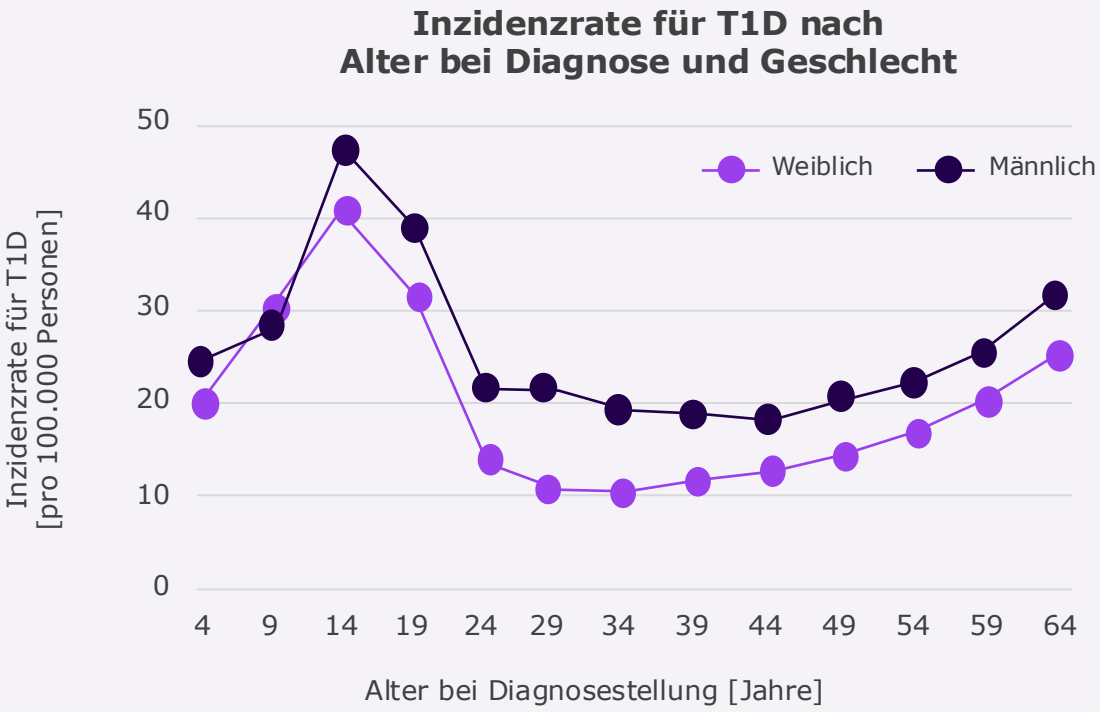
Nach geografischer **Region/Land** große **Unterschiede** in der **T1D-Inzidenz**, von **2,51** (1,90–3,12) in **Ostasien** und der Pazifikregion bis **25,06** (21,96–28,48) pro 100.000 Einwohner in **Nordamerika** bei Personen **unter 20 Jahren**

Abbildung modifiziert nach Gregory 2022[1]. T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Gregory GA *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 741–60.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Inzidenzspitze zwischen 10 und 19 Jahren in den USA (2001-2015)[1]



- T1D entwickelte sich häufiger bei Jungen als bei Mädchen
  - Inzidenz 26,1/100.000 Personen Jungen
  - Inzidenz 19,7/100.000 Personen Mädchen
- m/w-Inzidenz-Ratenverhältnis = 1,32 (95 %-KI: 1,30; 1,35)
- Das Überwiegen des Anteils bei männlichen Personen begann ab einem Alter von 10 Jahren und bestand ab da fort

Grafik modifiziert nach: Rogers 2017.[1] m/w: männlich/weiblich; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Rogers MAM *et al. BMC Medicine* 2017; 15: 199.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Typ-1-Diabetes in Deutschland

Anzahl der Menschen mit Typ-1-Diabetes[1]

~ 375.000

Neumanifestationen / Jahr[2]

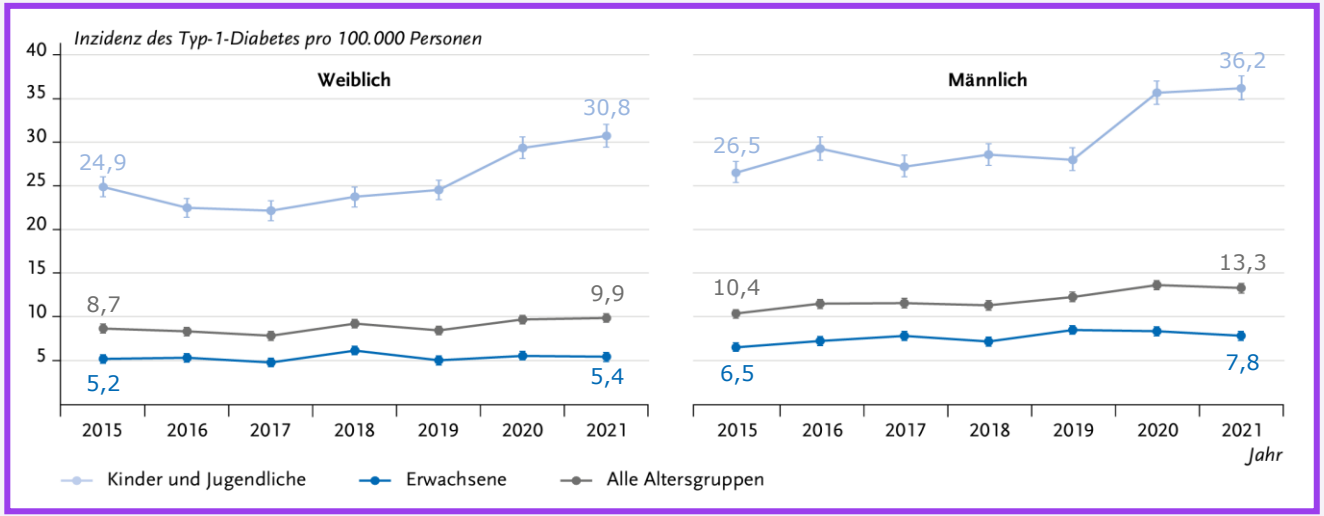
~ 7.250

- Von den ca. 375.000 Menschen, die 2025 in Deutschland mit T1D lebten, waren **9 %** (n ~ **35.000**) **Kinder** und **91 %** (n ~ **340.000**) **Erwachsene**[3]
- Von den ca. 7.250 jährlichen Neuerkrankungen mit T1D in Deutschland waren **43 %** (n ~**3.100**) **Kinder** unter 18 Jahre und **57 %** (n ~ **4.150**) **Erwachsene** über 18 Jahre[2]

1. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2026; erhältlich unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Deutscher_Gesundheitsbericht_2026_final.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.
2. Stahl-Pehe A & Rosenbauer J. *Diabetologe* 2019; 15: 206–16.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Inzidenz pro 100.000 Personen in Deutschland



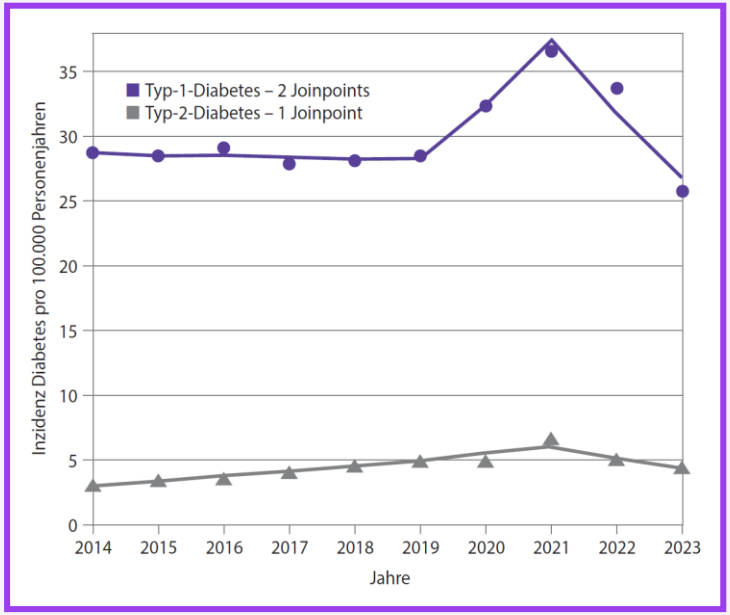
- Die **T1D-Inzidenz insgesamt** stieg von **9,5** (2015) auf **11,6** (2021) Neuerkrankte pro 100.000 Personen an. Das waren **7.007** (2015) bzw. **8.699** Personen (2021)
- Die **T1D-Inzidenz** stieg bei **Kindern und Jugendlichen** von **25,8** (2015) auf **33,6** (2021) Neuerkrankte pro 100.000 Personen an, bei Erwachsenen von **5,8** (2015) auf **6,6** (2021) Neuerkrankte pro 100.000 Personen
- Ein **Anstieg der Inzidenz** in den Jahren der **COVID-19-Pandemie** wurde bei **Kindern und Jugendlichen**, nicht jedoch bei Erwachsenen beobachtet

Abbildung modifiziert nach Reitzle 2023[1]. T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Reitzle L *et al. Journal of Health Monitoring* 2023; 8 (S5): 1–26.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D- und T2D-Inzidenz pro 100.000 PJ bei Kindern und Jugendlichen (0-17 Jahre) in Deutschland



- Die **T1D-Inzidenz insgesamt** lag 2014-2019 bei **28-29 pro 100.000 PJ** mit einem Gipfel in der **COVID-19-Pandemie** 2021 bei **36,5 pro 100.000 PJ**. Der jährliche Inzidenzanstieg betrug **1,2** (0,2; 2,3) **%**. Die Inzidenz lag bei Jungen höher als bei Mädchen, ebenso die langjährigen Trends.[2]

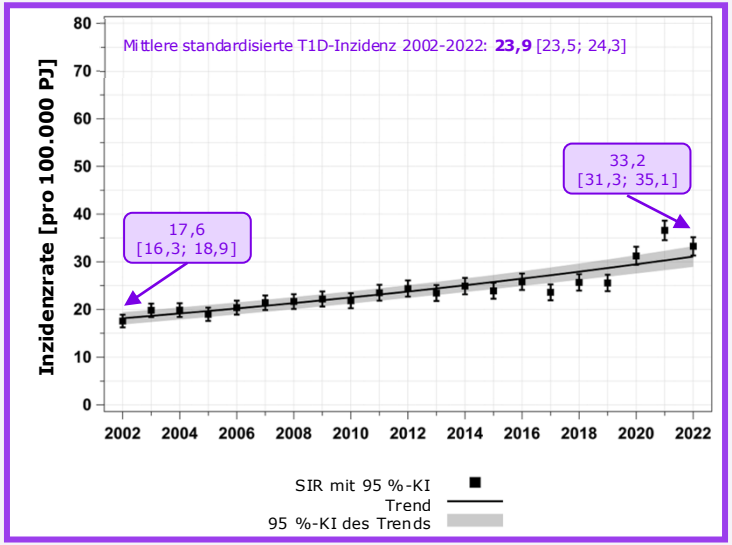
Abbildung modifiziert von Seidel-Jacobs E 2025[1], eigene Analyse mit Joinpoint-Regression basierend auf Rosenbauer J 2024[2]. PJ: Personenjahre; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Seidel-Jacobs E *et al*. Kapitel Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2026; erhältlich unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Deutscher_Gesundheitsbericht_2026_final.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Rosenbauer J *et al*. Publikationsserver des RKI. Online gestellt am 12.11.2024. Poster online erhältlich unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/12304/Rosenbauer%20et%20al.%202024_InzidenzPr%c3%a4valenzDiabetes.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

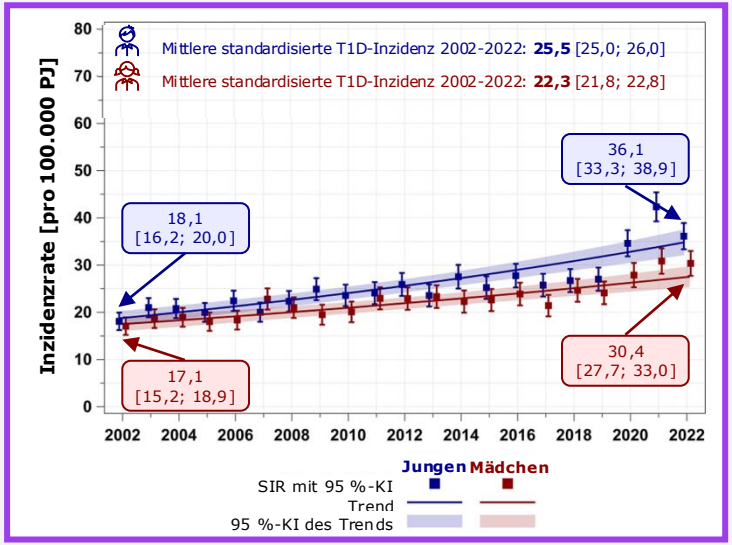
T1D-Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2002–2022

T1D-Inzidenz gesamt (0-19 Jahre)



Die Änderung des Prozentsatzes der T1D-Inzidenz steigt jährlich um **2,7 %** (95 %-KI: 2,3 %; 3,1 %)

T1D-Inzidenz nach Geschlecht (0-19 Jahre)



T1D-Inzidenz steigt jährlich um
3,2 % (95 %-KI: 2,6 %; 3,7 %) bei Jungen,
2,3 % (95 %-KI: 1,7 %; 2,9 %) bei Mädchen

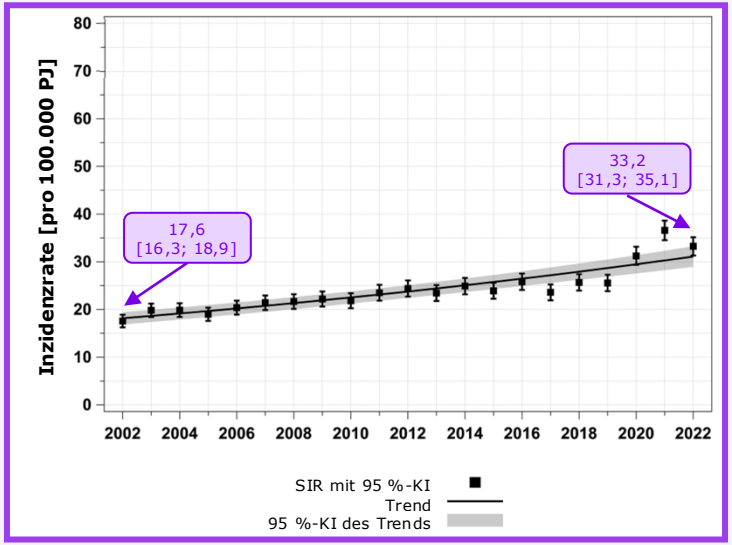
Abbildungen modifiziert nach Stahl-Pehe 2024[1]. KI: Konfidenzintervall; PJ: Personenjahre; SIR: Standardisierte Inzidenzrate; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Stahl-Pehe A *et al. Diabetes Metab* 2024; 50: 101567.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

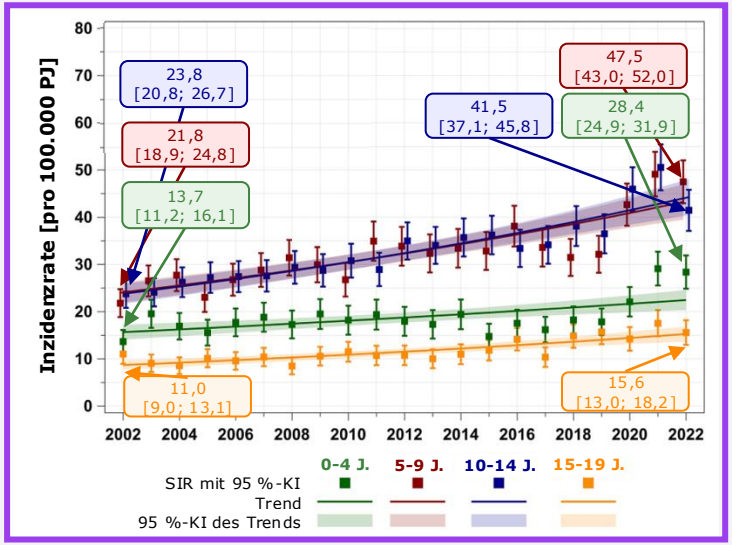
T1D-Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2002–2022

T1D-Inzidenz gesamt (0-19 Jahre)



Die Änderung des Prozentsatzes der T1D-Inzidenz steigt jährlich um **2,7 %** (95 %-KI: 2,3 %; 3,1 %)

T1D-Inzidenz nach Alter (0-19 Jahre)



T1D-Inzidenz steigt jährlich um
1,8 % (95 %-KI: 1,0 %; 2,6 %) bei 0-4jährigen
3,0 % (95 %-KI: 2,2 %; 3,7 %) bei 5-9jährigen
3,1 % (95 %-KI: 2,4 %; 3,9 %) bei 10-14jährigen
2,9 % (95 %-KI: 2,0 %; 3,8 %) bei 15-19jährigen

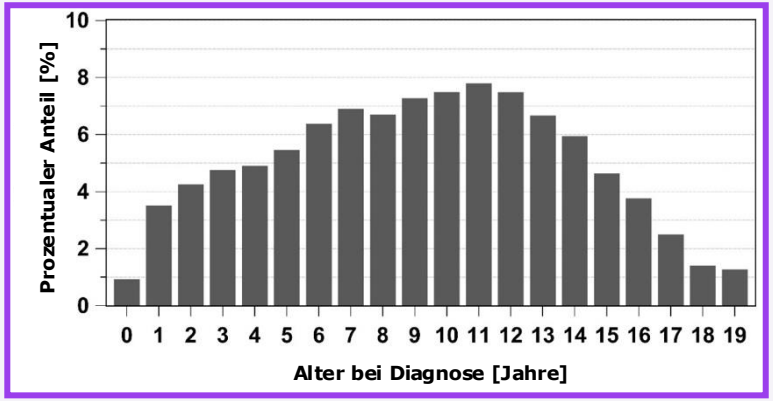
Abbildungen modifiziert nach Stahl-Pehe 2024[1]. KI: Konfidenzintervall; PJ: Personenjahre; SIR: Standardisierte Inzidenzrate; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Stahl-Pehe A *et al. Diabetes Metab* 2024; 50: 101567.

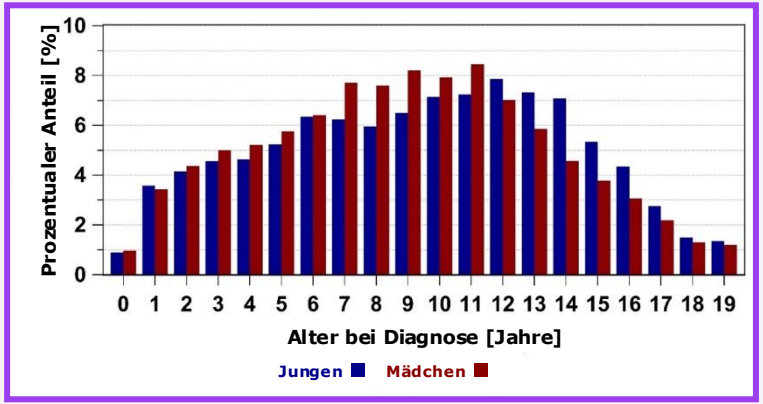
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Erkrankungsalter bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2002–2022

T1D-Erkrankungsalter gesamt (0-19 Jahre)



T1D-Erkrankungsalter nach Geschlecht (0-19 Jahre)



- Das mediane [Q1; Q3] Erkrankungsalter betrug **9,7** [6,2; 13,2] Jahre und änderte sich nicht signifikant zwischen 2002 und 2022
- Das häufigste Alter war **11 Jahre**
- In der Kindheit erkranken Mädchen häufiger, ab dem Alter von 12 Jahren erkranken mehr Jungen als Mädchen

Abbildungen modifiziert nach Stahl-Pehe 2024[1]. Q: Quartil; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Stahl-Pehe A *et al. Diabetes Metab* 2024; 50: 101567.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

- Ca. 35.000 Kinder und Jugendliche
  Seidel-Jacobs E *et al.* Kapitel Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2026; erhältlich unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Deutscher_Gesundheitsbericht_2026_final.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

- Ca. 1 von 450 Kindern und Jugendlichen hat klinisch manifesten Typ-1-Diabetes
  Buchmann M *et al. Journal of Health Monitoring* 2023; 8: 59–81

- Ca. 3.800 neu erkrankte Kinder und Jugendliche jedes Jahr
  Rosenbauer J *et al.* Publikationsserver des RKI. Online gestellt am 12.11.2024. Poster online erhältlich unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/12304/Rosenbauer%20et%20al.%202024_InzidenzPr%c3%a4valenzDiabetes.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Kinder und Jugendliche mit Diabetes in Deutschland

Ausgewählte seltene Diabetesformen	Anzahl
Typ-1-Diabetes	29.802
Typ-2-Diabetes	379
MODY-Diabetes	331
Diabetes bei Mukoviszidose	75
Diabetes bei Trisomie 21	137
konnataler Diabetes (Manifestation < 6 Monate)	54
andere sekundäre Diabetesformen	117
Diabetes bei anderen Pankreaserkrankungen	25
Diabetes bei anderen genetischen Erkrankungen	5
mitochondrialer Diabetes	10
Insulinrezeptormutationen	58
nicht definitiv zuordenbare Diabetesformen	56

Tab. 2: Ausgewählte seltene Diabetesformen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (≤ 20 Jahre, nur Deutschland) im Jahr 2018 im DPV-Register

Abbildung modifiziert nach Dt. Gesundheitsbericht Diabetes 2020[1].

1. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020. Hrsg.: Deutsche Diabetes Gesellschaft – Deutsche Diabetes Hilfe, S. 149; erhältlich unter: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2020.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung T1D weltweit und in Deutschland

- Die **T1D-Prävalenz** könnte sich bis 2040 mehr als **verdoppeln**[1]
- Die **T1D-Inzidenz** zeigt in **Europa** und den USA einen **Peak bei 10-14 Jahren**[1]
- Die **T1D-Inzidenz** steigt in **Deutschland** jährlich um knapp **3 %** bei **Kindern** und **Jugendlichen**,[2] bei Erwachsenen ist die Steigerung geringer[3]
- In der Kindheit gibt es mehr Neuerkrankungen bei Mädchen als bei Jungen, ab dem Alter von 12 Jahren verkehrt sich das Verhältnis[2]
- In **Deutschland** und weltweit erkranken jährlich ca. **40 %** Kinder und Jugendliche neu an T1D, ca. **60 %** Erwachsene[4]
- Über **375.000** Menschen leben in Deutschland mit T1D, **35.000 Kinder (ca. 10 %)** und **Jugendliche** und **340.000 Erwachsene (ca. 90 %)**[5]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Gregory GA *et al*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 741–60. **2.** Stahl-Pehe A *et al*. *Diabetes Metab* 2024; 50: 101567. **3.** Reitzle L *et al*. *Journal of Health Monitoring* 2023; 8 (S5): 1–26. **4.** Stahl-Pehe A & Rosenbauer J. *Diabetologe* 2019; 15: 206–16. **5.** Seidel-Jacobs E *et al*. Kapitel Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2026; erhältlich unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Deutscher_Gesundheitsbericht_2026_final.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Akute Komplikationen des Typ-1-Diabetes – Diabetische Ketoazidose und Hypoglykämien

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zielbereiche für Blutzucker und Zeiten im Zielbereich[1]

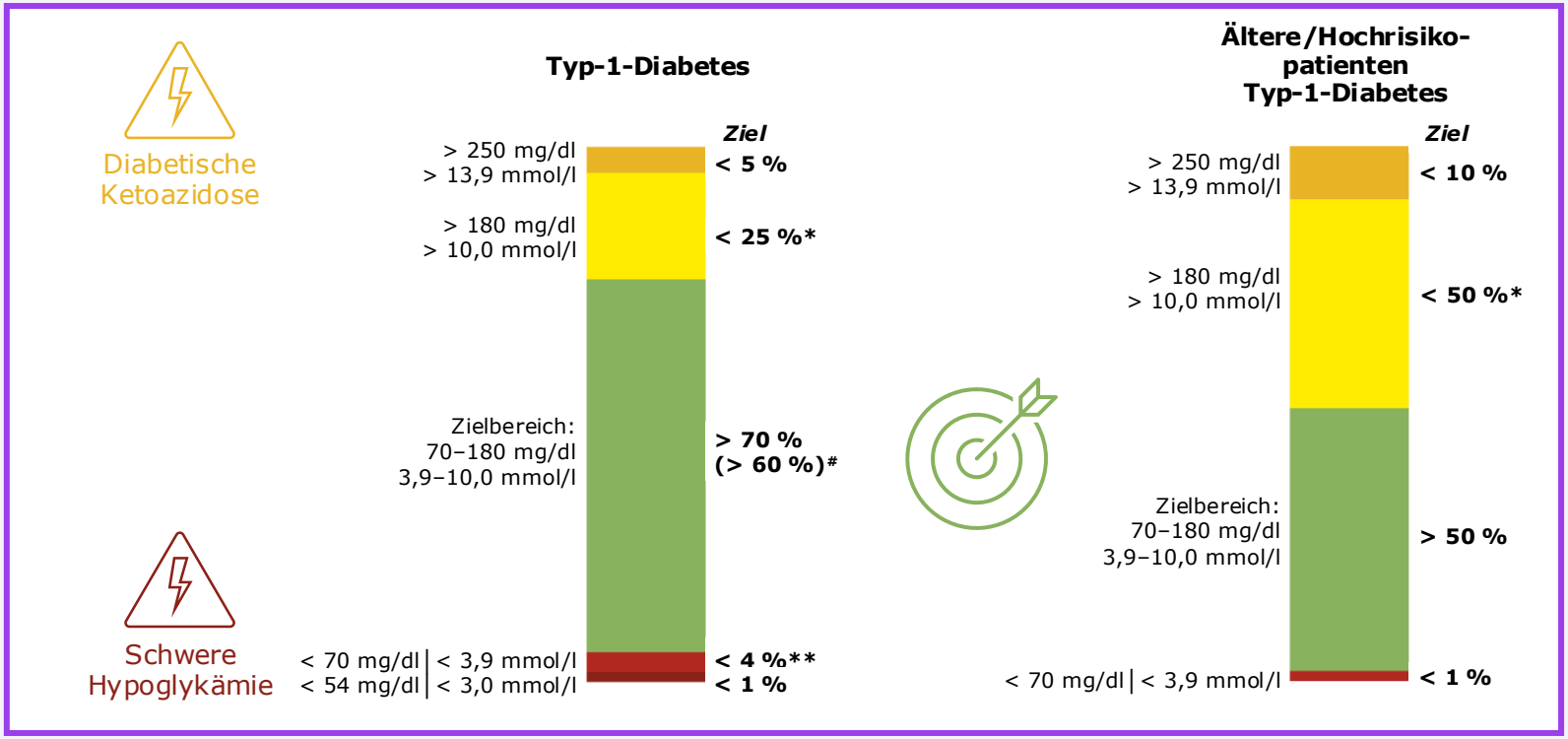


Abbildung modifiziert nach Battelino T 2019[1]. * Schließt Prozentzahl für > 250 mg/dl (>13,9 mmol/l) mit ein. ** Schließt Prozentzahl für < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l) mit ein. # Für das Alter < 25 Jahre, wenn das HbA_{1c}-Ziel 7,5 % ist, dann das TIR-Ziel auf ca. 60 % setzen. HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; TIR: Time in range, Zeit im Zielbereich.

1. Battelino T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1593–603.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Nach Beginn einer Insulintherapie sind weiterhin DKA und zudem schwere Hypoglykämien ein Problem

	Anteil Kinder und Jugendliche mit mindestens einer diabetischen Ketoazidose (n=11.735 Mädchen, n=13.243 Jungen)						Anteil Kinder und Jugendliche mit mindestens einer schweren Hypoglykämie (n=11.735 Mädchen, n=13.243 Jungen)					
	Mädchen		Jungen		Gesamt		Mädchen		Jungen		Gesamt	
	%	(95 %-KI)	%	(95 %-KI)	%	(95 %-KI)	%	(95 %-KI)	%	(95 %-KI)	%	(95 %-KI)
Alter (Jahre)												
<7	2,5	(1,7–3,2)	2,7	(2,0–3,4)	2,6	(2,1–3,1)	3,0	(2,2–3,8)	2,4	(1,8–3,1)	2,7	(2,2–3,2)
7–10	2,5	(2,0–3,0)	2,1	(1,7–2,6)	2,3	(2,0–2,7)	3,2	(2,6–3,7)	3,2	(2,6–3,8)	3,2	(2,8–3,6)
11–13	4,2	(3,6–4,8)	3,1	(2,6–3,6)	3,6	(3,2–4,0)	2,6	(2,1–3,1)	3,4	(2,9–3,9)	3,0	(2,6–3,4)
14–17	4,4	(4,0–4,9)	3,7	(3,3–4,1)	4,0	(3,7–4,4)	3,1	(2,7–3,5)	2,9	(2,5–3,2)	3,0	(2,7–3,2)
Regionale sozioökonomische Deprivation												
Sehr niedrig	2,7	(2,2–3,2)	2,2	(1,7–2,6)	2,4	(2,1–2,7)	2,9	(2,3–3,4)	4,1	(3,5–4,7)	3,5	(3,1–3,9)
Niedrig	4,1	(3,4–4,7)	2,9	(2,4–3,4)	3,5	(3,0–3,9)	3,6	(3,0–4,2)	2,7	(2,2–3,2)	3,1	(2,7–3,5)
Mittel	4,0	(3,4–4,6)	3,5	(3,0–4,1)	3,8	(3,4–4,2)	2,9	(2,4–3,4)	2,7	(2,3–3,2)	2,8	(2,5–3,2)
Hoch	3,7	(3,0–4,4)	3,3	(2,7–3,9)	3,5	(3,1–4,0)	2,4	(1,8–2,9)	2,5	(2,0–3,0)	2,4	(2,1–2,8)
Sehr hoch	4,7	(3,8–5,5)	4,3	(3,5–5,0)	4,5	(3,9–5,0)	3,2	(2,5–3,9)	2,8	(2,2–3,5)	3,0	(2,5–3,5)
Gesamt	**3,8**	**(3,4–4,1)**	**3,2**	**(2,9–3,5)**	**3,4**	**(3,2–3,7)**	**3,0**	**(2,7–3,3)**	**3,0**	**(2,7–3,3)**	**3,0**	**(2,8–3,2)**

Auch nach Beginn einer Insulintherapie haben **3,4 %** der Kinder und Jugendlichen mit T1D **mindestens 1x pro Jahr** eine **DKA** und **3 %** eine **schwere (!) Hypoglykämie**[1]

Abbildung modifiziert nach Buchmann M 2023[1]. Daten des RKI und des DPV-Registers, Deutschland. DKA: Diabetische Ketoazidose; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Buchmann M *et al. Journal of Health Monitoring* 2023; 8: 59–81.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Risiko für schwere Hypoglykämien bei Menschen mit T1D steigt mit dem Alter und der Dauer der T1D-Erkrankung

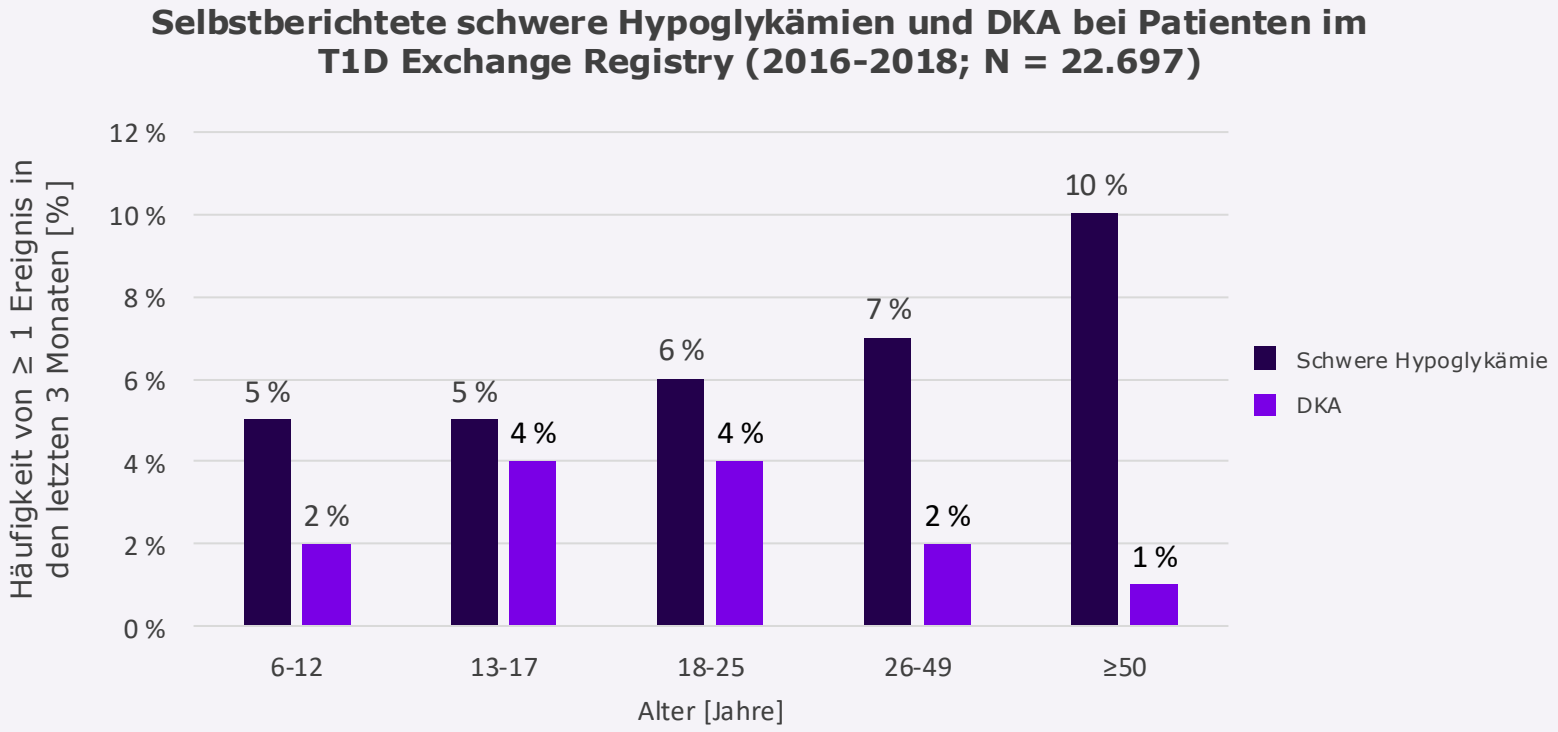
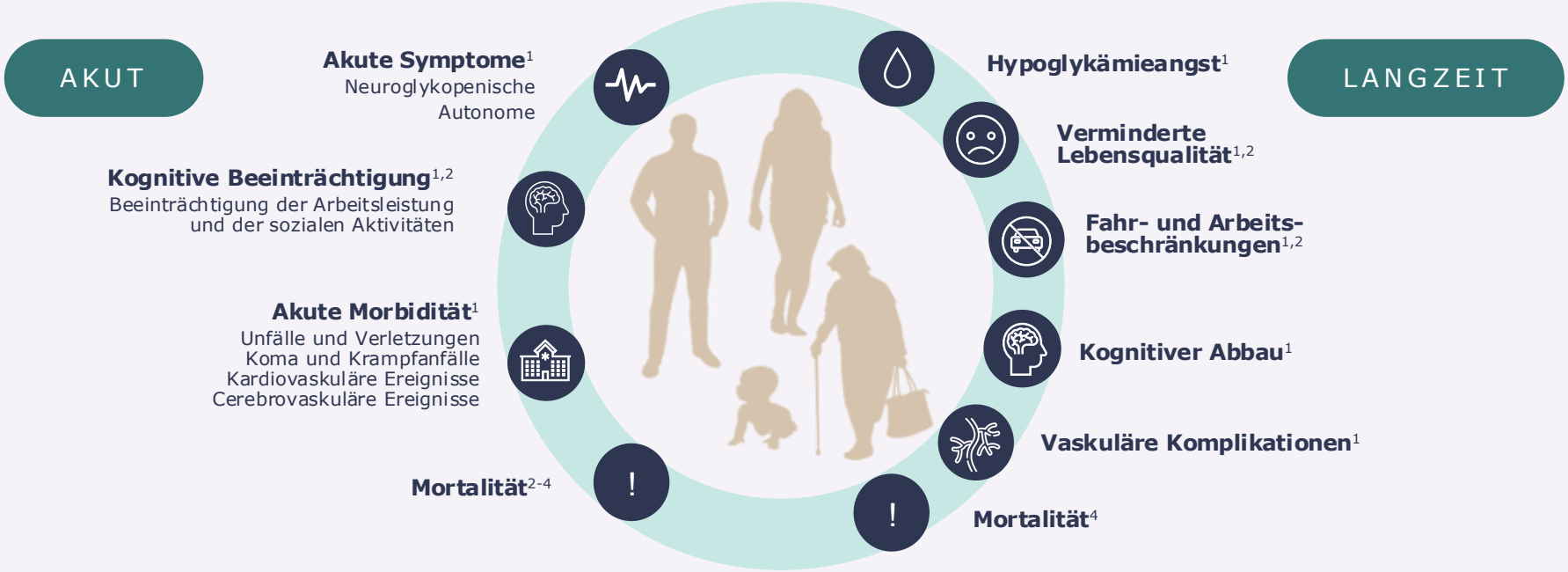


Abbildung modifiziert nach Foster NC 2019[1]. DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Foster NC *et al. Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 66–72.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Schwere Hypoglykämien sind lebensbedrohlich und haben negative akute und Langzeit-Konsequenzen[1-4]



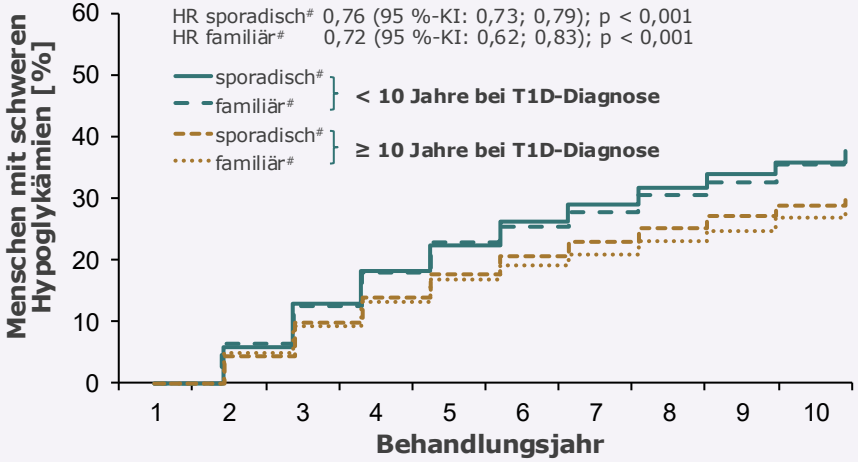
≥ 1 schwere Hypoglykämie war mit einem um **92 % erhöhten Risiko** für **kardiovaskuläre Ereignisse** und einem **zweifach erhöhten Risiko** für die **Gesamtmortalität** im Vergleich zu keinen schweren Hypoglykämien verbunden[4]

1. Frier BM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 711–22. **2.** Seaquist ER *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 1384–95. **3.** Cryer PE. *Diabetes Care* 2012; 35: 1814–6. **4.** Khunti K *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 316–22.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Beginn bei ≥ 10 Jahren war mit geringerem Risiko für schwere Hypoglykämien verbunden als bei < 10 Jahren[1]

T1D-Beginn bei Kindern **≥ 10 Jahren** war mit **weniger Ereignissen schwerer Hypoglykämien nach Jahr 1** verbunden[1,*]



Zahl der Gefährdeten

spo. < 10 Jahre	27.880	23.743	19.825	16.738	14.243	11.997	10.157	8.437	6.775	5.010
spo. ≥ 10 Jahre	25.725	20.464	16.188	12.445	9.080	6.306	4.038	2.279	1.140	556
fam. < 10 Jahre	2.446	2.178	1.909	1.637	1.393	1.196	1.020	851	684	517
fam. ≥ 10 Jahre	1.319	1.122	902	723	543	381	256	141	65	29

Das Hypoglyämierisiko kann mit dem Alter variieren – residuales C-Peptid wird eher bei Personen mit einem höheren Alter bei Erkrankungsbeginn beobachtet[2]

Abbildung modifiziert nach Karges B 2021[1]. * Die Daten stammen aus einer bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie mit 57.371 Personen, bei denen im Alter zwischen 6 Monaten und 20 Jahren T1D diagnostiziert wurde. # „familiär" bezeichnet T1D, der bei Menschen mit einem Verwandten ersten Grades mit T1D auftrat, „sporadisch" bezeichnet T1D, der bei Menschen ohne Verwandte mit T1D auftrat.

fam.: familiär; HR: hazard ratio, Risikoverhältnis; KI: Konfidenzintervall; spo.: sporadisch; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Karges B *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 1116–24. **2.** Leslie RD *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Diabetische Ketoazidose (DKA)[1,2]

Definition der DKA[1]

Die diabetische Ketoazidose ist biochemisch definiert durch:

- Blutglukose* > 250 mg/dl (> 13,9 mmol/l) bei Erwachsenen, > 200 mg/dl (> 11,0 mmol/l) bei Kindern[2] und
- Ketonurie und/oder
- Ketonämie
  - mit arteriellem pH < 7,35 oder
  - Venösem pH < 7,3
  - Serum-Bikarbonat < 270 mg/dl (< 15 mmol/l)

Die Verdachtsdiagnose „Ketoazidose" ist zu stellen, wenn eine persistierende Hyperglykämie > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) in Verbindung mit einer Ketonurie nachgewiesen wird.

Schweregrade der DKA[1,2]

Parameter	Schweregrade		
	leicht	Mittel	schwer
pH	< 7,3	≤ 7,2	≤ 7,1
Bikarbonat	< 270 mg/dl (15 mmol/l)	≤ 180 mg/dl (10 mmol/l)	< 90 mg/dl (5 mmol/l)

* Da Ketoazidose auch bei niedrigeren Blutglukosewerten auftreten kann, wird in anderen Quellen kein Blutzuckerwert angegeben. DKA: diabetische Ketoazidose.

1. DDG 2023. S3-Leitlinie: Therapie des Typ-1-Diabetes, Version 5.0, AWMF-Registernummer: 057-013; **2.** DDG 2023. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Version 4.0, AWMF-Registernummer: 057-016. Erhältlich unter: https://www.ddg.info/behandlung-leitlinien/leitlinien-praxisempfehlungen. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Diabetische Ketoazidose (DKA)[1]

Symptome der DKA[1]

Gastrointestinale Symptome	Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen bis zur so genannten Pseudoperitonitis.
Zeichen der Dehydratation	Symptome der Dehydratation sind: trockene Mundhöhle, abhebbare Hautfalten, Muskelkrämpfe (Waden, Bauch), weiche Bulbi, Blutdruckabfall, Polyurie (primär), Oligo-Anurie (sekundär) Ursächlich ist die osmotische Diurese aufgrund der erhöhten Blutglukosekonzentration (bis zu 100–200 g Glukose/Tag!), die zu einem deutlichen Flüssigkeitsverlust führt. Hierdurch kann es in der Folge zu Mikrozirkulationsstörungen und auch zu Hyperviskosität mit thrombotischen Ereignissen kommen.
Respiratorische Symptome	Das klinische Charakteristikum der schweren Entgleisung ist die metabolische Azidose, die respiratorisch kompensiert wird. Um eine Azidose mit pH-Werten von 7,1 und weniger zu kompensieren, fällt der Kohlendioxidpartialdruck der Blutgasanalyse ab bis auf 15 mm Hg. Die stark vertiefte, normofrequente oder leicht beschleunigte Atmung heißt „Kussmaul-Atmung“. Die Ausatemluft riecht nach Azeton, dem typischen, fruchtigen Geruch bei der Ketoazidose.
Bewusstseinsveränderungen	Während der Bewusstseinszustand bei einer leichten Ketoazidose nicht eingeschränkt ist, ist eine Ketoazidose mittleren Schweregrads mit Bewusstseinseinschränkungen (Schläfrigkeit) verbunden. Patienten mit schwerer diabetischer Ketoazidose sind stupurös oder komatös.

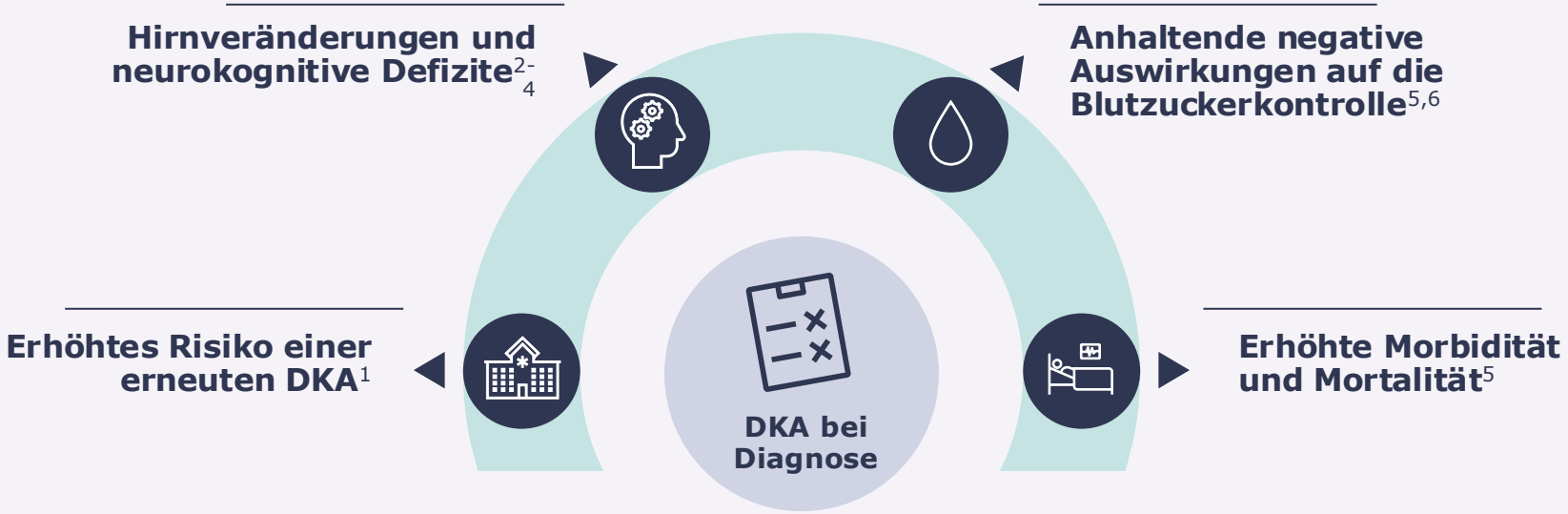
DKA: diabetische Ketoazidose.

1. DDG 2023. S3-Leitlinie: Therapie des Typ-1-Diabetes, Version 5.0, AWMF-Registernummer: 057-013. Erhältlich unter: https://www.ddg.info/behandlung-leitlinien/leitlinien-praxisempfehlungen. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Eine diabetische Ketoazidose (DKA) bei Diagnose des T1D Stadium 3 kann langfristige Folgen haben[1-6]

Langzeitfolgen einer DKA bei Diagnose umfassen:



DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **2.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **3.** Cameron FJ *et al. Diabetes Care* 2014; 37: 1554–62. **4.** Ghetti S *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 2768–75. **5.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55. **6.** Duca LM *et al. Pediatr Diabetes* 2019; 20: 172–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Risikofaktoren für DKA bei neu diagnostizierten Patienten

Faktoren assoziiert mit erhöhtem DKA-Risiko

Jüngeres Alter[1,2]
Insbesondere Alter < 2 Jahre bei Diagnose

Sozioökonomische Faktoren[1,2]
Wie fehlender Zugang zu medizinischer Versorgung, Leben in ländlichen Gegenden oder geringes Familieneinkommen

Vorangegangene Infektion[1]
Wie kongenitale Rötelninfektion und Harnwegsinfektion

Verzögerte Diagnose[1,2]
DKA ist oftmals die Konsequenz von Fehldiagnosen

Ethnizität[2]
Menschen aus ethnischen Minderheiten haben zum Zeitpunkt der Diagnose häufiger eine DKA[2]

Fehlende familiäre Vorbelastung[3]
Bei Kindern ohne DKA-Familienvorgeschichte ist es mehr als doppelt so wahrscheinlich, dass sie an DKA erkranken, wie bei Kindern mit familiärer Vorbelastung.

Faktoren assoziiert mit erniedrigtem DKA-Risiko[1]

Eine familiäre Vorgeschichte haben

Höhere elterliche Bildung

Zugang zu Früherkennungsprogrammen

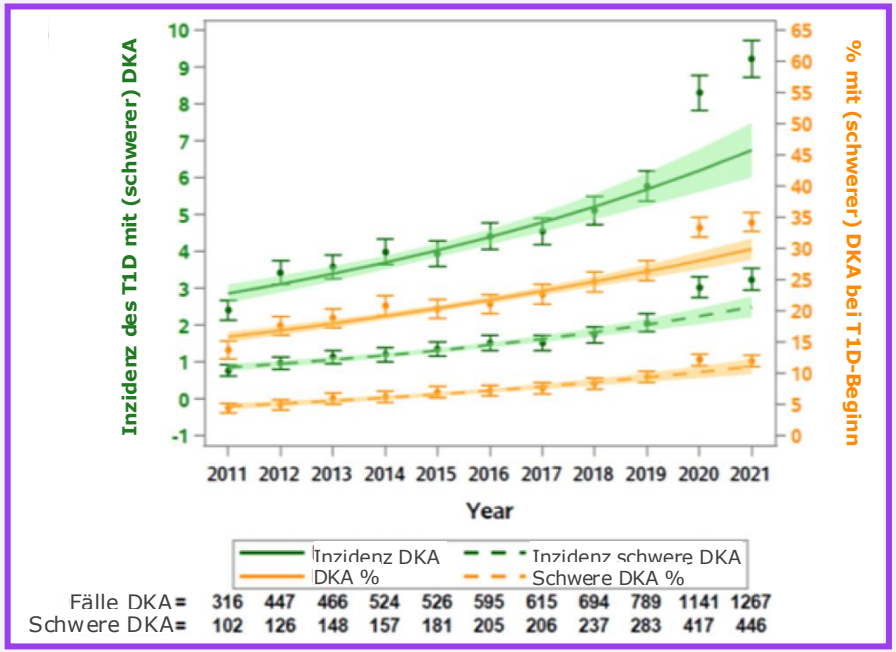
Betreuung durch den Hausarzt/Pädiater

DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Rugg-Gunn CEM *et al. JAMA Pediatr* 2022; 176: 1248–59. **2.** Wolfsdorf JI *et al. Pediatr Diabetes* 2018: 19 (Suppl. 27): 155–77. **3.** Odeh R *et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2023; 15: 46–54.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Inzidenz und Anteile an Betroffenen mit DKA nahmen und nehmen in Deutschland stetig zu, insbesondere in den Corona-Jahren[1]



- Im Jahr 2020 hatten **33,4 %** und im Jahr 2021 **34,2 %** eine **DKA** bei Diabetesdiagnose. **12,0 %** bzw. **12,2 %** hatten in diesen Jahren eine **schwere DKA**.
- Im Gegensatz dazu lag der mediane Anteil mit **DKA** bei Diabetesdiagnose zwischen 2011 und 2019 bei **21,0 %** und der mediane Anteil mit **schwerer DKA** bei **6,9 %**.

Inzidenz (grün) und Anteil (gelb) an (schwerer) DKA bei T1D-Diagnose in 2020 und 2021 verglichen mit 2011-2019. Die Inzidenzen sind pro 100.000 PJ. Kreise mit vertikalen Balken stellen standardisierte Schätzungen mit 95,5 %-KI dar, durch-gezogene Linien mit Bändern standardisierte Trendschätzungen mit 95 %-KI, die anhand von negativ binomialen (Inzidenz) oder beta-binomialen (DKA-Anteile) Trendregressionsmodellen unter Berücksichtigung von Alter oder Geschlecht geschätzt wurden. Negative Binomial- und Betabinomialmodelle berücksichtigen eine Überdispersion der Daten. DKA wurde definiert als pH-Wert < 7,3 und/oder Bikarbonatspiegel < 15 mmol/l und schwere DKA als pH-Wert < 7,1 und/oder Serumbikarbonatspiegel < 5 mmol/l.

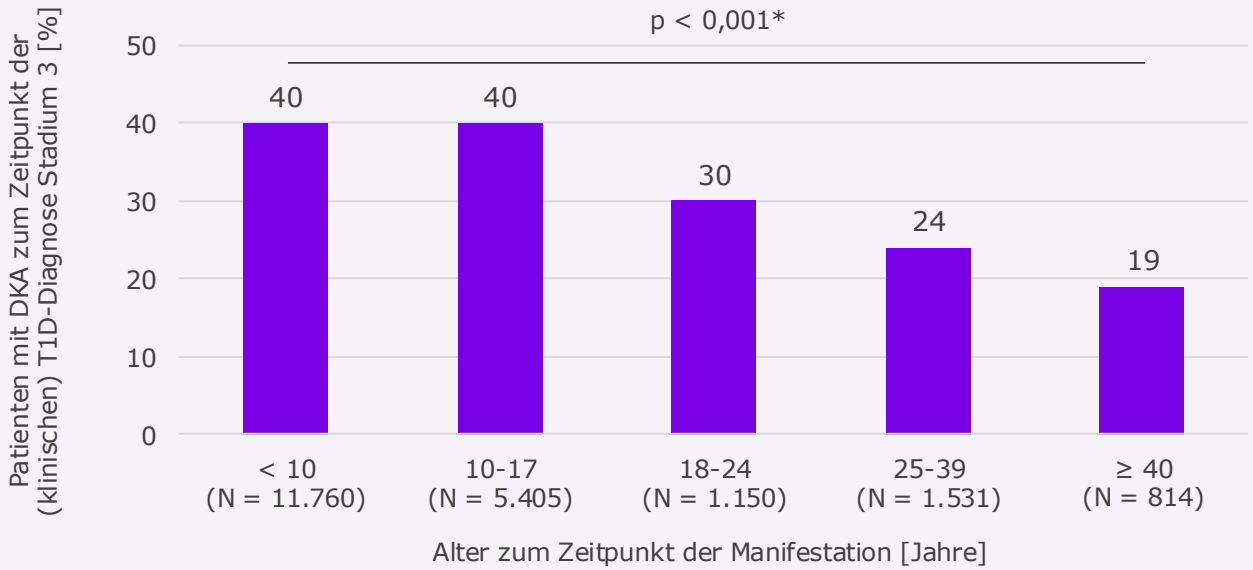
Abbildung modifiziert nach Baechle C 2023[1]. DKA: Diabetische Ketoazidose; PJ: Patientenjahre; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Baechle C *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2023; 197: 110559.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Das Risiko für DKA bei der Diagnose des T1D ist für die Jüngeren am größten

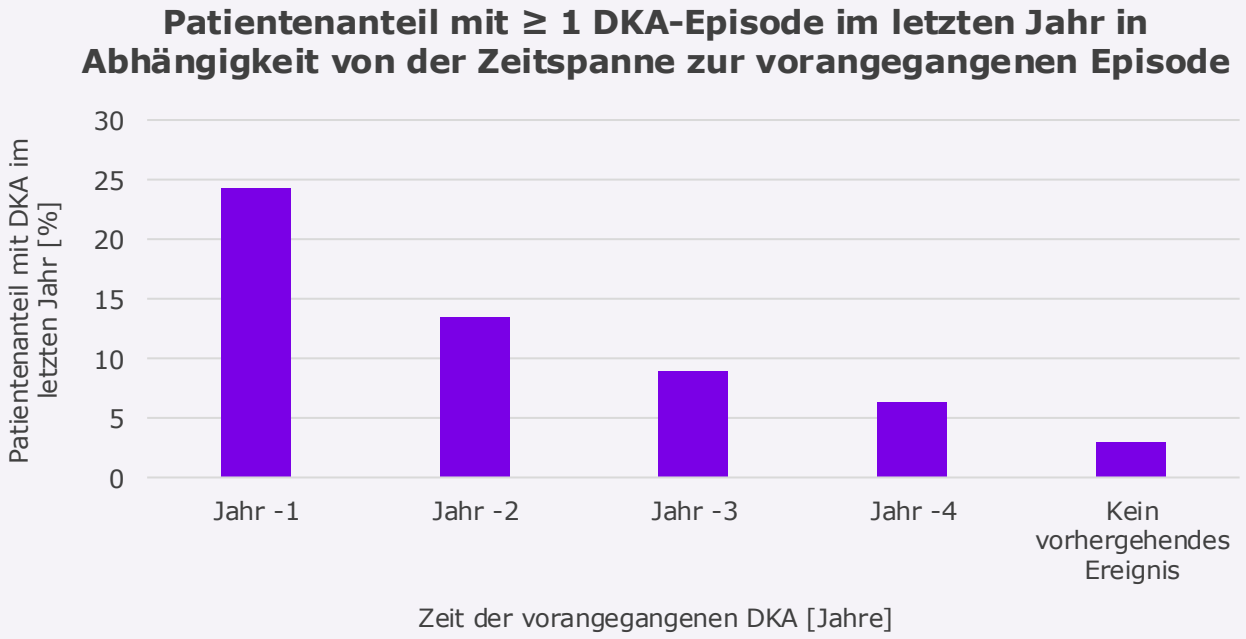
06/2016–09/2017: DKA-Inzidenz bei US-Patient*innen zum Zeitpunkt der (klinischen) T1D-Diagnose im Stadium 3, nach Alter bei der Diagnose[1]



DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes. * p-Wert bestimmt durch multivariable logistische Regressionsmodelle, bereinigt um demografische Merkmale und Zeit zwischen Aufnahme in die Studie und Diagnose.[1]

1. Casu A *et al. Diabet Med* 2020; 37: 2109–15.

Eine vorherige DKA ist ein langanhaltender Risikofaktor für weitere DKA[1,*]



Eine **DKA-Episode** ist ein **signifikanter**, unabhängiger und **lang anhaltender Risikofaktor** für das **Wiederauftreten** einer DKA bei Kindern mit T1D[1]

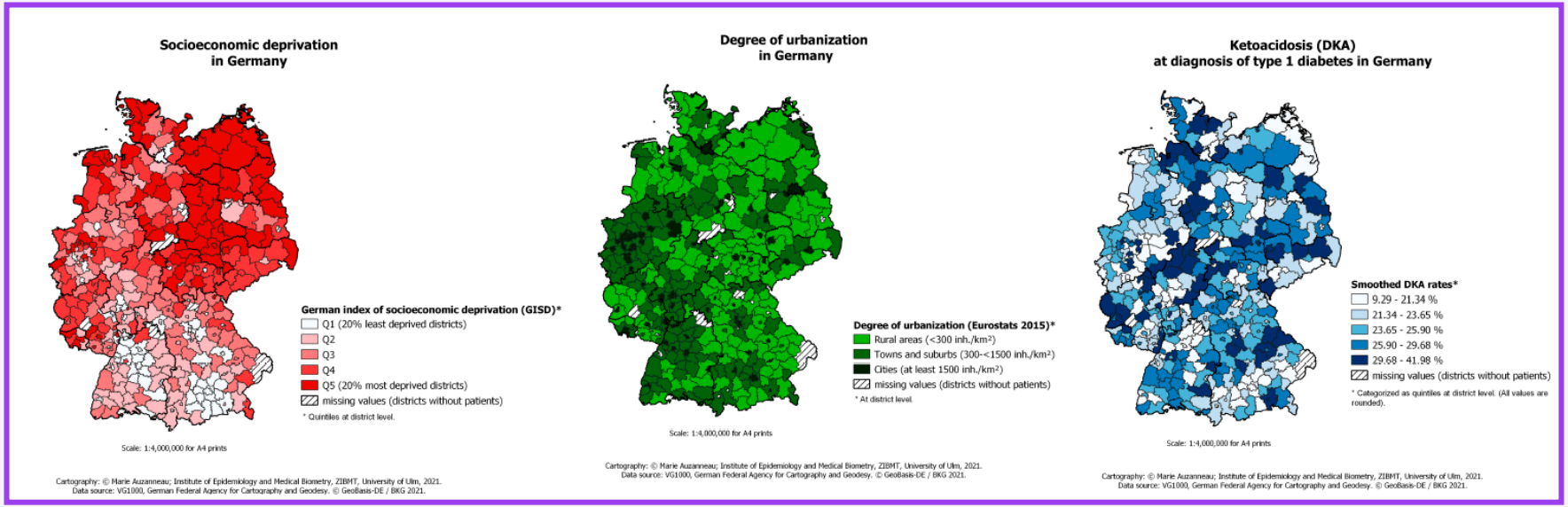
* Daten des DPV-Registers, Deutschland. DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2021; 22: 455–62.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

DKA bei Diagnose von pädiatrischem T1D assoziiert mit sozioökonomischer Deprivation und Urbanisierung[1,*]

Sozioökonomische Benachteiligung, Urbanisierung und DKA bei T1D-Diagnose auf Kreisebene in Deutschland



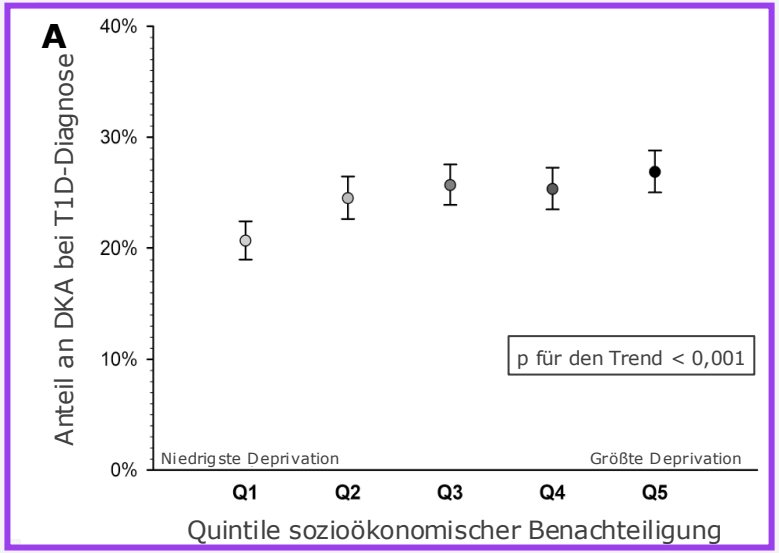
* Daten des DPV-Registers, Deutschland. Abbildung modifiziert nach Auzanneau M 2022[1]. DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

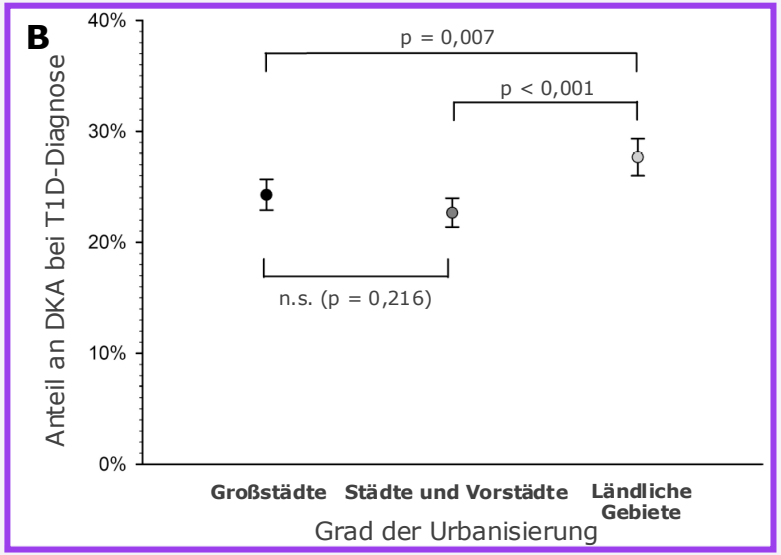
1. Auzanneau M *et al. Diabetes Care* 2022; 45: 1807–13.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

DKA bei Diagnose von pädiatrischem T1D ist assoziiert mit sozioökonomischer Benachteiligung und Urbanisierung[1,*]

Häufigkeit von DKA bei der Diagnose nach sozioökonomischer Benachteiligung (A) und Urbanisierung (B)





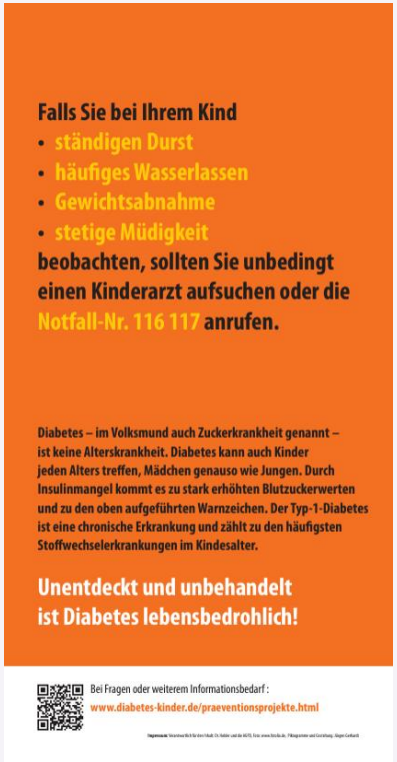
Der Anteil an DKA bei T1D-Diagnose ist höher bei sozial Benachteiligten und auf dem Land[1]

* Daten des DPV-Registers, Deutschland. Abbildungen modifiziert nach Auzanneau M 2022[1]. DKA: Diabetische Ketoazidose; Q: Quintil; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Auzanneau M *et al. Diabetes Care* 2022; 45: 1807–13.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zeit zum Handeln – Ketoazidose-Präventionskampagne der AGPD, BVKJ und DDG seit 2021



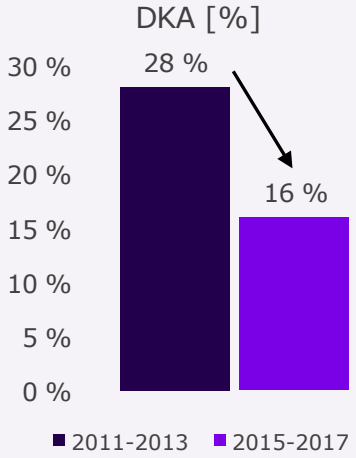
Ketoazidose-Präventionskampagne von der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD), dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Informationen erhältlich unter: https://www.ddg.info/arbeitsgemeinschaften/paediatrische-diabetologie/ketoazidose. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Wie viel kann eine öffentliche Kampagne bewirken, um DKA bei der Diagnose zu verhindern?

DDG-Diabetes-Aufklärungskampagne – seit Januar 2021[2]

Stuttgarter Diabetes-Aufklärungs-kampagne 2015-2017[1]



DKA: Diabetische Ketoazidose.

1. Holder M & Ehehalt S. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 1227–31; **2.** Ketoazidose-Präventionskampagne von der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD), dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Informationen erhältlich unter: https://www.ddg.info/arbeitsgemeinschaften/paediatrische-diabetologie/ketoazidose. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung akute Komplikationen des Typ-1-Diabetes

- Therapieziel bei T1D ist, den **Blutzucker im Zielbereich** (70-180 mg/dl [3,9-10,0 mmol/l]) zu halten, um **Hypoglykämien**, **Hyperglykämien** und **starke Blutzuckerschwankungen** zu vermeiden → **langfristige Vermeidung** von diabetesbedingten **Komplikationen**[1]

- **Vermeidung** der beiden Extreme, (schwere) **diabetische Ketoazidose (DKA)** und (schwere) **Hypoglykämie**, stehen im Mittelpunkt aller Bemühungen[1]

- Das **Risiko** für das Auftreten von **DKA bei T1D-Diagnose** ist **höher bei Kindern und Jugendlichen** als bei Erwachsenen[2]

- Das **Risiko** für **schwere Hypoglykämien** ist bei **Kindern < 10 Jahre**[3] bei Diagnose und bei **längerer Diabetesdauer** und **höherem Alter**[4] **am höchsten**

- **Aufklärung** (insbesondere von Randgruppen) ist sehr wichtig, **reicht aber nicht, um diabetische Ketoazidosen bei T1D-Beginn weitgehend zu vermeiden**!

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Battelino T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1593–1603. **2.** Casu A *et al. Diabet Med* 2020; 37: 2109–15. **3.** Karges B *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 1116–24. **4.** Foster NC *et al. Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 66–72.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

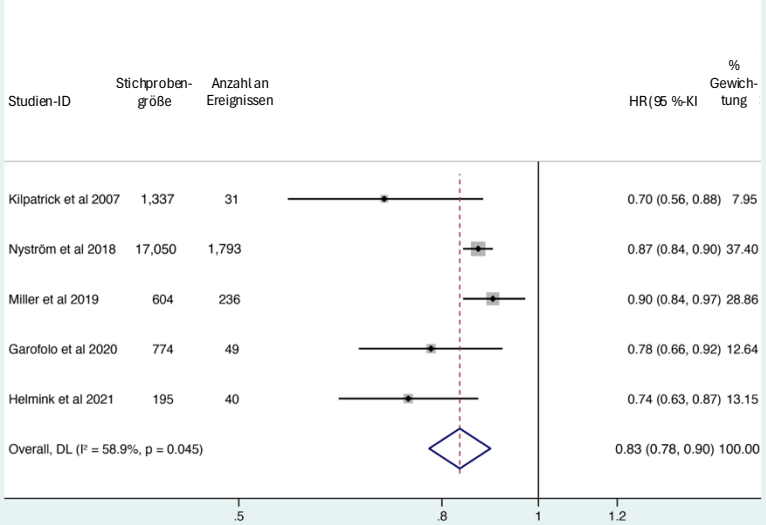
Langzeit-Komplikationen des Typ-1-Diabetes

(Siehe auch Abschnitt „Bedeutung der Betazellen bei Typ-1-Diabetes“)

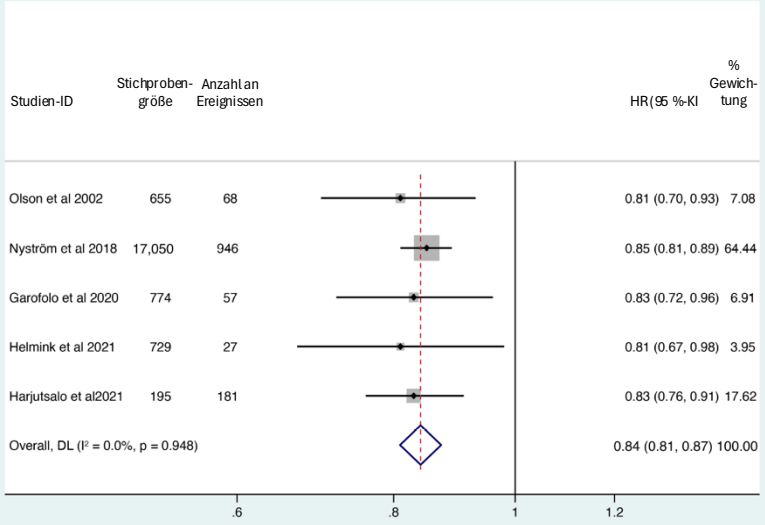
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenhang von Insulinresistenz mit CVD und Gesamtmortalität bei T1D[1]

Zusammenhang zwischen IR und zusammengesetzten CVD-Endpunkten



Zusammenhang zwischen IR und Gesamtmortalität



- Pro **1-Einheit-Anstieg** der **eGDR 17 % Risikoreduktion** für **CVD** und **16 % Risikoreduktion** für **Gesamtmortalität**[1]
- **36 % der T1D-Patienten** zeigten Anzeichen von **Insulinresistenz** (verstärkt durch Adipositas, intensive Insulintherapie, familiäre Vorbelastung mit T2D, Bewegungsmangel)[1]
- **Insulinresistenz** ist ein **zusätzlicher Risikofaktor bei T1D**, nicht nur bei T2D[1]

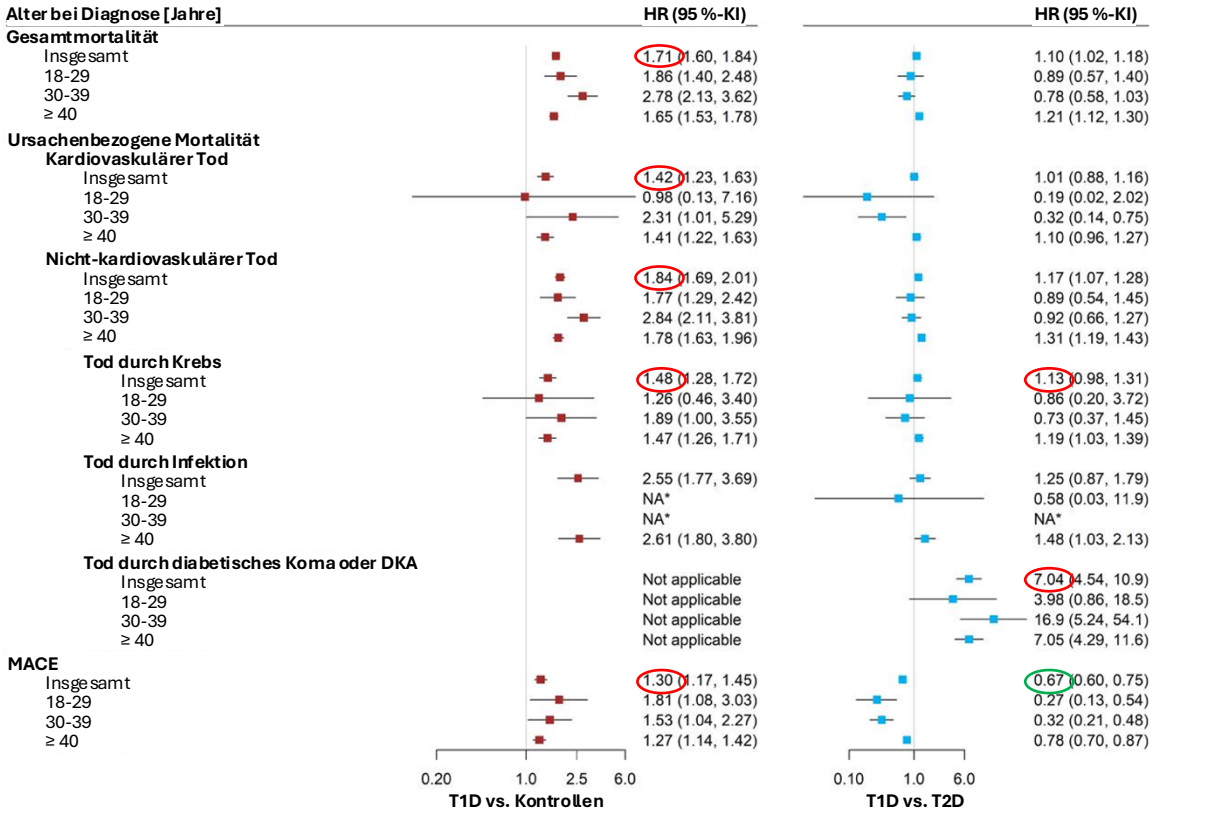
Abbildungen modifiziert nach Sun R 2024[1]. CVD: Cardiovascular disease, kardiovaskuläre Erkrankung; eGDR: estimated glucose disposal rate, geschätzte Glukoseverwertungsrate; HR: Hazard-Ratio, Risikoverhältnis; IR: Insulinresistenz, gemessen durch eGDR; T1D: Typ-1-Diabetes. eGDR = 19,02−(0,22×BMI)−(3,26×HTN)−(0,61×HbA_{1c}), wobei HTN eine binäre Variable für Bluthochdruck ist (0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden).

1. Sun R *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 2266–74.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Risiko für Mortalität und MACE bei T1D mit Diagnose im Erwachsenenalter vs. Kontrollen und vs. T2D[1,#]

Vergleich der HR für Mortalität und MACE bei T1D vs. Kontrollen und vs. T2D



- Das Risiko für Gesamtmortalität, CVD, MACE, Tod durch Infektion und Tod durch Krebs war bei T1D gegenüber der Kontrollpopulation erhöht
- Das Risiko für Tod durch diabetisches Koma bzw. DKA war bei T1D 7fach höher als bei T2D
- Das Risiko für alle übrigen Todesarten war vergleichbar zwischen T1D und T2D
- Das Risiko für MACE war bei T2D höher als bei T1D

Tabelle modifiziert nach Wei X 2025[1]. CVD: Cardiovascular death; kardiovaskulärer Tod, DKA: Diabetische Ketoazidose; HR: Hazard-Ratio, Risikoverhältnis; KI: Konfidenzintervall; PAR%: population attributable risk fraction, bevölkerungsbezogener Risikoanteil; MACE: Major adverse cardiac event, schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes. # 10.184 Menschen mit T1D-Diagnose im Erwachsenenalter, 375.523 mit T2D, zwischen 2001-2020 aus dem Swedish National Diabetes Register und 509.172 Populationskontrollen aus dem Total Population Register, nach-beobachtet bis 2022, medianer Follow-Up 10,2 Jahre. Es wurden HR und PAR% geschätzt. NA*: Die Ereigniszahl war zu gering für die Schätzung der HR (95 %-KI).[1]

1. Wei X *et al. Eur Heart J* 2025; 46: 3776–86.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

HÄUFIGE LANGZEIT-KOMPLIKATIONEN DES T1D[1]

Mikrovaskulär

Retinopathie
Nephropathie
Neuropathie

Makrovaskulär

Herz-Kreislauf-Erkrankung
Zerebrovaskuläre Erkrankung

Mikrovaskuläre Komplikationen

- Höheres Alter, längere Diabetesdauer und schlechtere Blutzucker-einstellung (HbA_{1c}) können Risikofaktoren für T1D-bedingte Retinopathien sein[2]
- Das Risiko für diabetische Nierenerkrankungen kann bei Menschen mit klinischer T1D-Manifestation im Erwachsenenalter und ausgeprägter Insulinresistenz besonders hoch sein[3]
- Distale symmetrische Polyneuropathie ist die häufigste Form der diabetischen Neuropathie und hat eine etwas höhere Prävalenz bei Erwachsenen als bei Kindern[4,5]

Makrovaskuläre Komplikationen

- Das Risiko für kardiovaskuläre oder koronare Herzkrankheit und für ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall war bei höherem Alter bei der (klinischen) T1D-Diagnose Stadium 3 im Vergleich zu den in jüngerem Alter diagnostizierten Patient*innen niedriger[6]
- Das Überrisiko war bei Frauen deutlich ausgeprägter als bei Männern[6]

HbA_{1c}: glykiertes Hglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Jiang J & Dutta S. Bildungsportal von: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB). Diabetes mellitus: complications. Erhältlich unter: https://pdb101.rcsb.org/global-health/diabetes-mellitus/monitoring/complications. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Romero-Aroca P *et al. Br J Ophthalmol* 2017; 101: 1346–51. **3.** Ahlqvist E *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–9. **4.** Pop-Busui R *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 136–54. **5.** Galosi E *et al. Acta Diabetol* 2022; 59: 1–19. **6.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung Langzeit-Komplikationen des Typ-1-Diabetes

- **Höheres Alter**, **längere Diabetesdauer** und **schlechtere Blutzuckereinstellung** (HbA_{1c}) können **Risikofaktoren** für T1D-bedingte **Retinopathien** sein[1]
- Das **Risiko** für **diabetische Nierenerkrankungen** kann bei Menschen mit **T1D-Manifestation im Erwachsenenalter** und **ausgeprägter Insulinresistenz** besonders **hoch** sein[2]
- **Jüngeres Alter bei T1D-Manifestation** führte zu **erhöhtem Risiko** für **kardiovaskuläre** Folgeerkrankungen[3]
- Das **Überrisiko** für **kardiovaskuläre Erkrankungen** gegenüber nicht-diabetischen Kontrollpersonen war besonders **hoch für Frauen**[3]
- **Insulinresistenz** (verstärkt durch Adipositas, intensive Insulintherapie, familiäre Vorbelastung mit T2D, Bewegungsmangel) trat bei **ca. 1/3 der T1D-Patienten** auf[4]
- **Geringere Insulinresistenz** führte zu **Risikoreduktion** für **CVD** und **Gesamtmortalität**[4]
- Bei T1D-Diagnose im Erwachsenenalter war das Risiko für diabetisches Koma bzw. DKA bei T1D 7fach höher als bei T2D, das Risiko für MACE um ca. 30 % geringer[5]

CVD: Cardiovascular disease, kardiovaskuläre Erkrankung; DKA: Diabetische Ketoazidose; MACE: Major adverse cardiac event, schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Romero-Aroca P *et al. Br J Ophthalmol* 2017; 101: 1346–51. **2.** Ahlqvist E *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–9. **3.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **4.** Sun R *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 2266–74. **5.** Wei X *et al. Eur Heart J* 2025; 46: 3776–86.

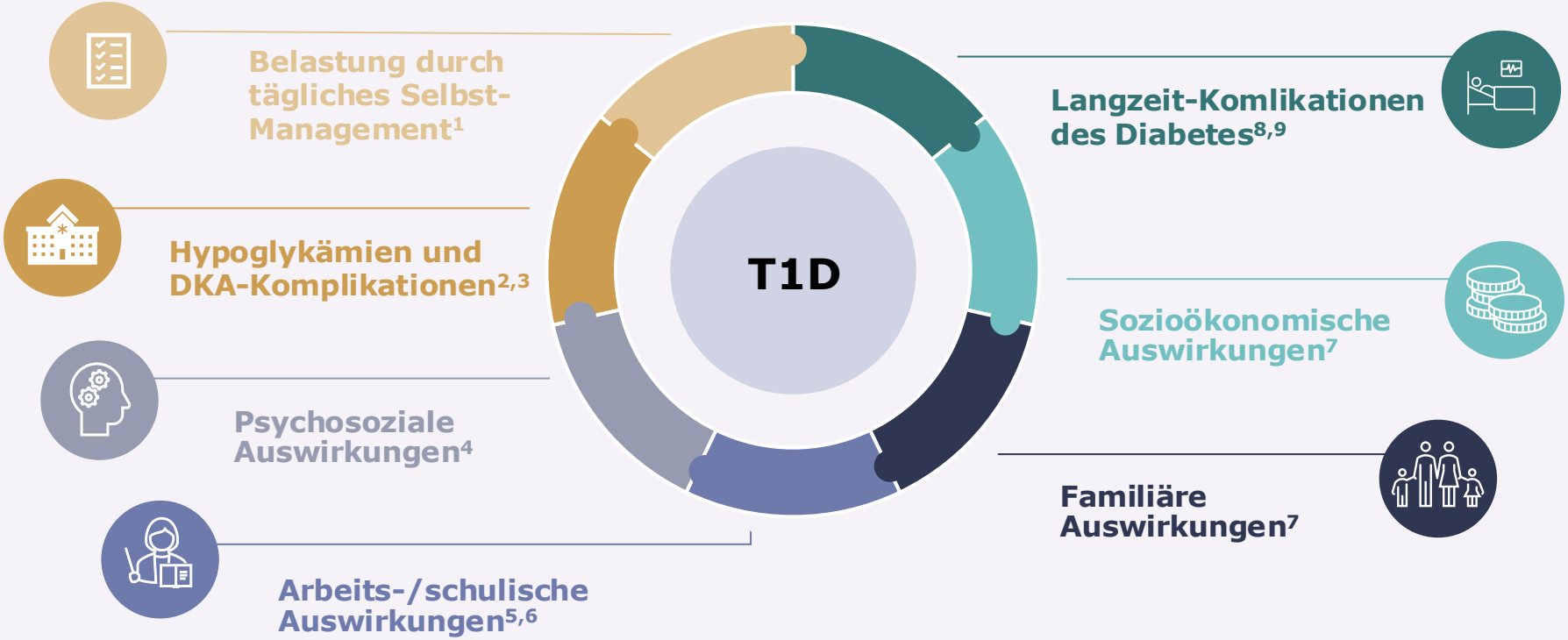
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Krankheitslast – Auswirkungen des Typ-1-Diabetes auf Betroffene und ihre Familien

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D ist für die Betroffenen eine lebenslange Belastung[1-9]

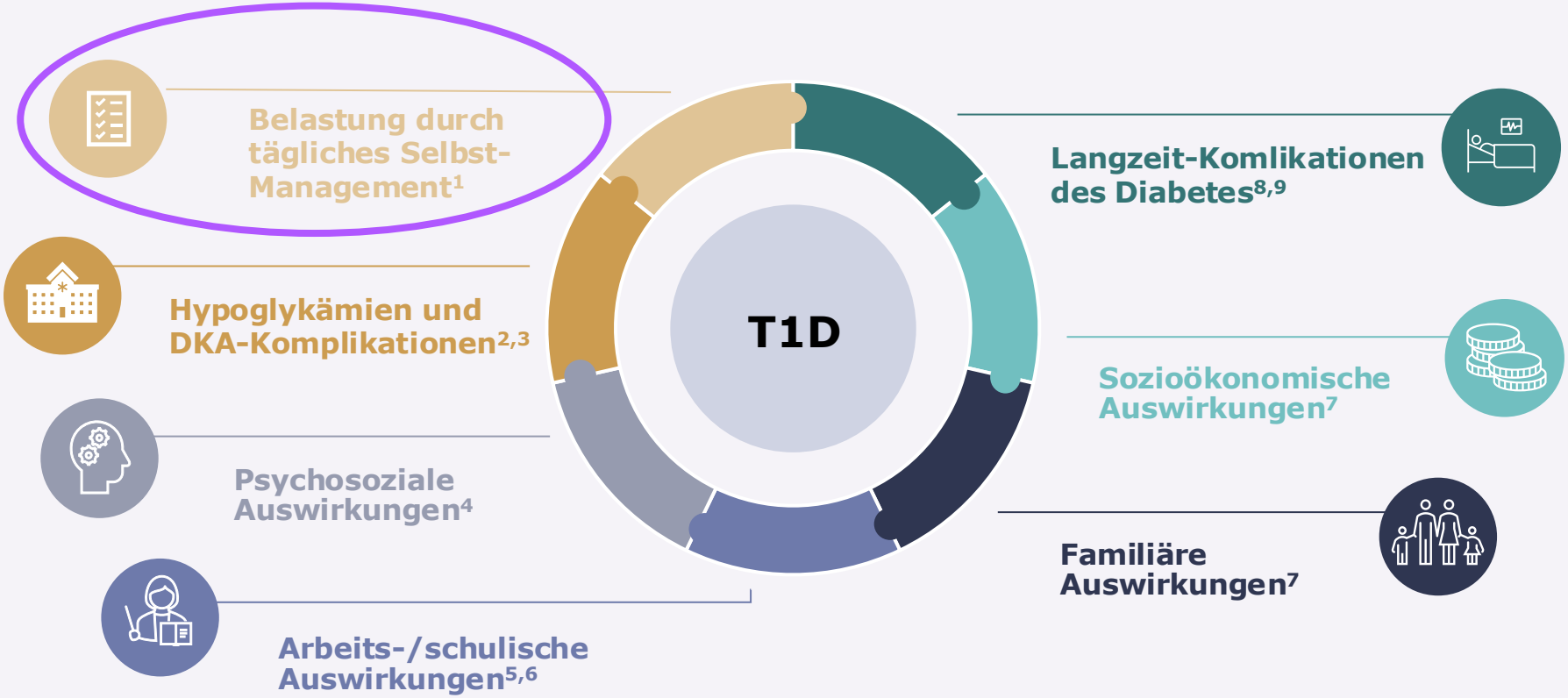


DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Shrivastava SR *et al. J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 14. **2.** Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **3.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **4.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **5.** Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **6.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **7.** Dehn-Hindenberg A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63. **8.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **9.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D ist für die Betroffenen eine lebenslange Belastung[1-9]



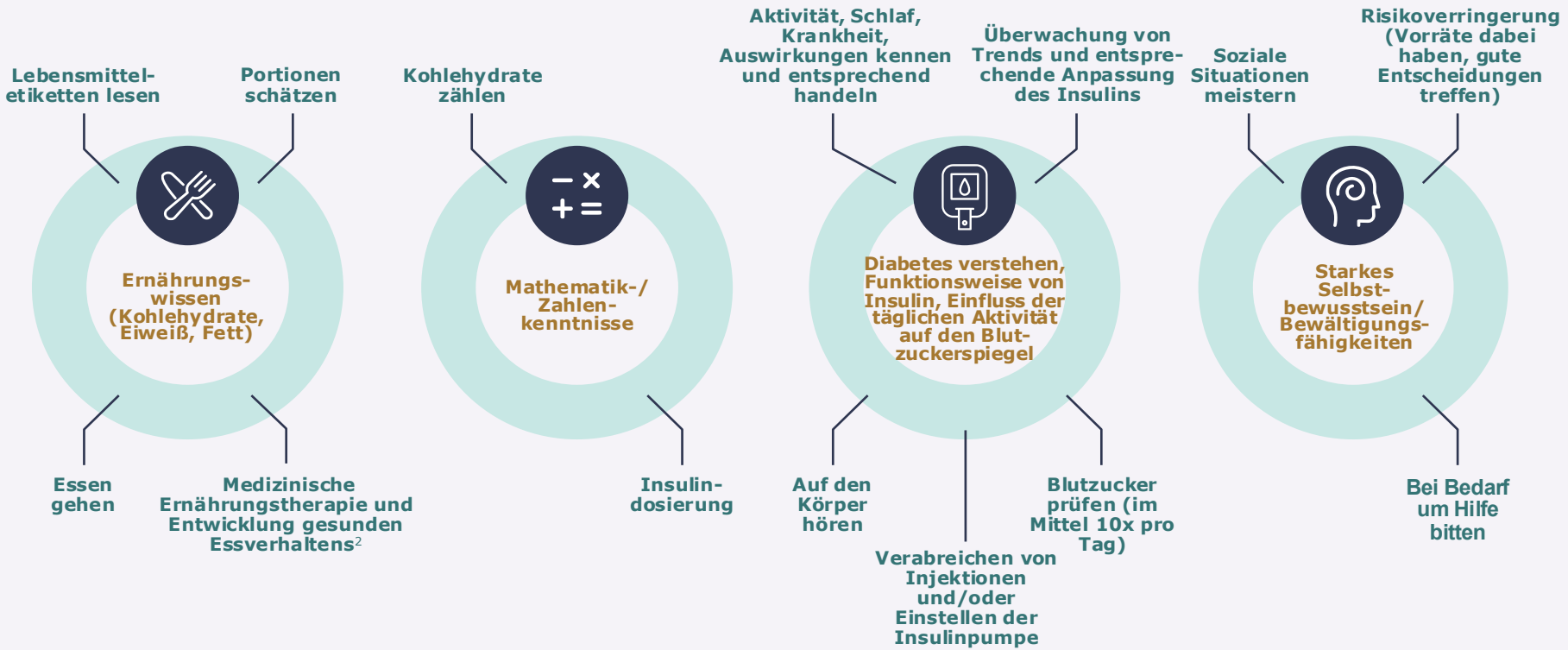
DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Shrivastava SR *et al. J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 14. **2.** Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **3.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **4.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **5.** Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **6.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **7.** Dehn-Hindenberg A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63. **8.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **9.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D erfordert ein Leben lang intensives Selbstmanagement zur Blutzuckerkontrolle[1]

Täglich erforderliche interne und externe Fähigkeiten und Aufgaben für das T1D-Selbstmanagement



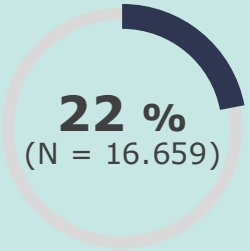
T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Trudeau B *et al. Diabetes Spectr* 2019; 32: 21–9. **2.** ADA Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S89–S131.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Belastung durch ständiges Selbstmanagement trägt zu Diabetes-Disstress bei[1-6]

Diabetes-Disstress ist definiert als die emotionale Reaktion auf das Leben mit Diabetes, auf die Belastung durch das unerbittliche tägliche Selbstmanagement und auf die Aussicht auf langfristige Komplikationen[1,2]



Der Menschen mit T1D durchleben **erhöhten** Diabetes-Disstress[3]*

24 % (N = 1.078)

Ungefähr **1 von 4 Menschen** mit T1D berichtet von **schwerem** Diabetes-Disstress[4]†

Diabetes-Disstress ist sowohl bei Jugendlichen als auch Erwachsenen mit schlechter Blutzuckerkontrolle assoziiert (nachgewiesen durch höheren HbA_{1c}-Wert)[5,6]

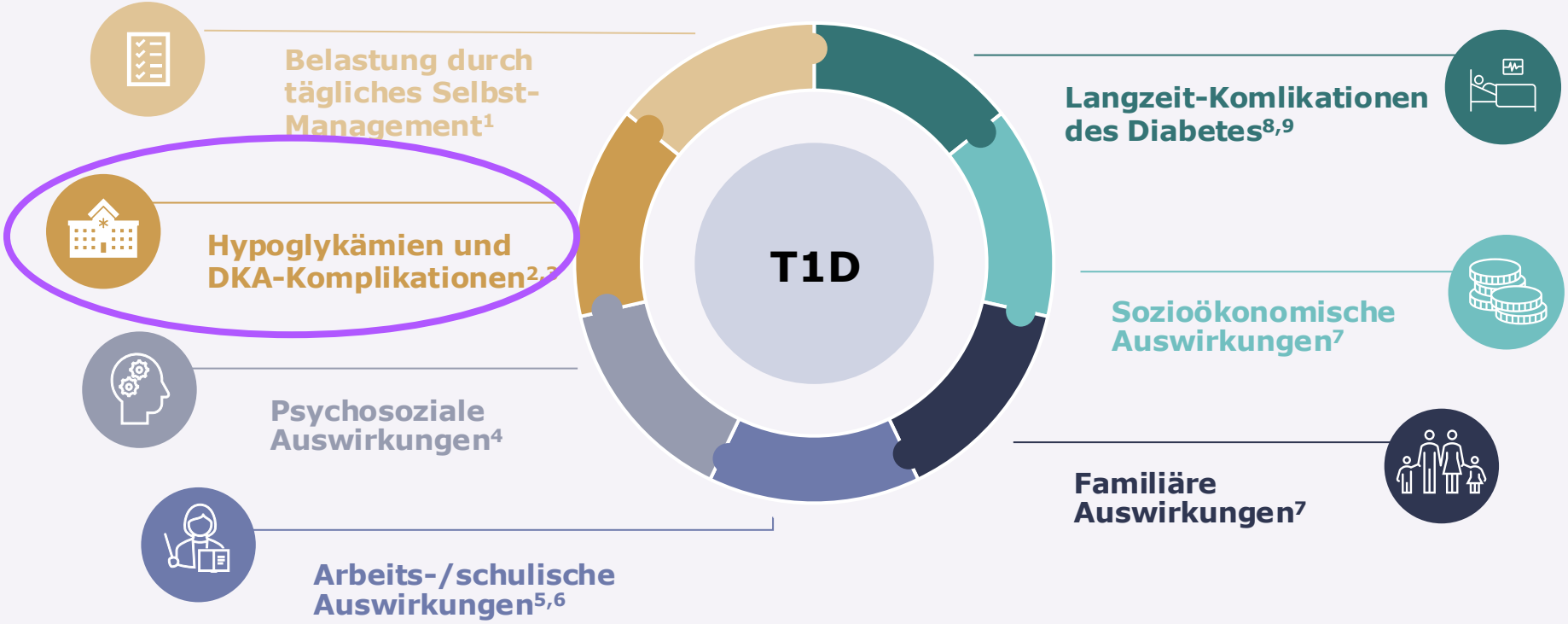
* Die gezeigten Daten stammen aus einer systematischen Literaturauswertung von 58 Studien mit 17.667 Teilnehmern; für 16.659 dieser Teilnehmer waren Daten zur Diabetesbelastung verfügbar. † Die hier gezeigten Daten stammen aus der Diabetes-MILES-2-Umfrage unter Erwachsenen mit T1D oder T2D in Australien. 2.342 Befragte erfüllten die Zulassungskriterien, von denen 1.078 T1D hatten.

HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Esbitt S *et al.* In: Lloyd CE, Pouwer F & Hermanns N (Eds.), Screening for depression and other psychological problems in diabetes: A practical guide. London: Springer. 2013;27–46. **2.** Skinner TC *et al. Diabet Med* 2020; 37: 393–400. **3.** Dennick K *et al. Int Diabetes Nurs* 2015; 12: 93-107. **4.** Ventura AD *et al.* Diabetes MILES-2 2016 Survey Report. Melbourne, AU: Diabetes Victoria; 2016; erhältlich unter: https://acbrd.org.au/wp-content/uploads/2018/06/C292_DV_miles-2_web_final.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **5.** Hong KMC *et al. Acta Diabetol* 2021; 58: 1627–35. **6.** Hernar I *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 126–31.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D ist für die Betroffenen eine lebenslange Belastung[1-9]

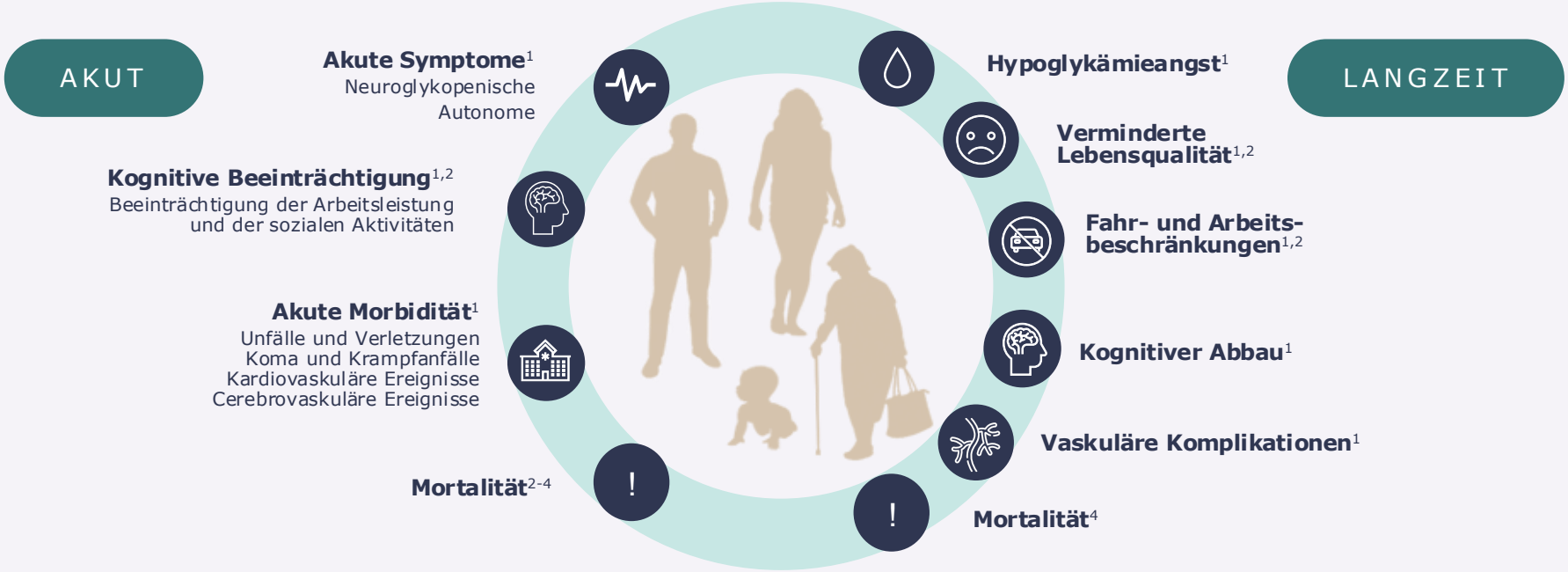


DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Shrivastava SR *et al. J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 14. **2.** Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **3.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **4.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **5.** Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **6.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **7.** Dehn-Hindenberg A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63. **8.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **9.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Schwere Hypoglykämien sind lebensbedrohlich und haben negative akute und Langzeit-Konsequenzen[1-4]



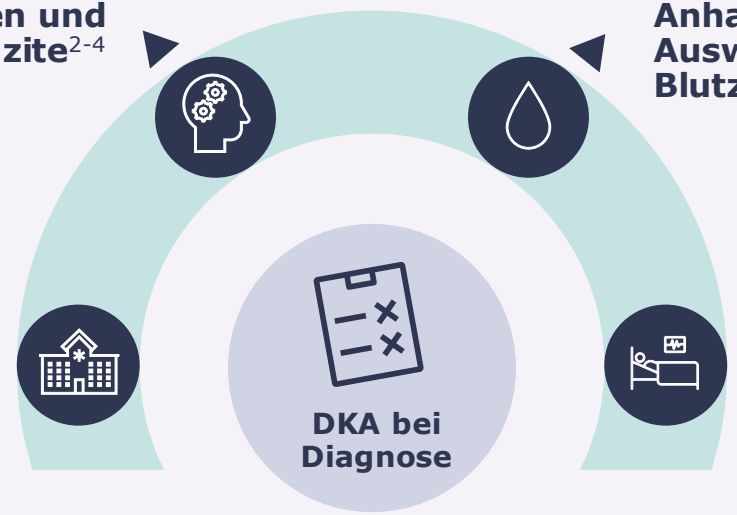
≥ 1 schwere Hypoglykämie war mit einem um **92 % erhöhten Risiko** für **kardiovaskuläre Ereignisse** und einem **zweifach erhöhten Risiko** für die **Gesamtmortalität** im Vergleich zu keinen schweren Hypoglykämien verbunden[4]

1. Frier BM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 711–22. **2.** Seaquist ER *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 1384–95. **3.** Cryer PE. *Diabetes Care* 2012; 35: 1814–6. **4.** Khunti K *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 316–22.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Eine diabetische Ketoazidose (DKA) bei Diagnose des T1D Stadium 3 kann langfristige Folgen haben[1-6]

Langzeitfolgen einer DKA bei Diagnose umfassen:



Hirnveränderungen und neurokognitive Defizite[2-4]

Anhaltende negative Auswirkungen auf die Blutzuckerkontrolle[5,6]

Erhöhtes Risiko einer erneuten DKA[1]

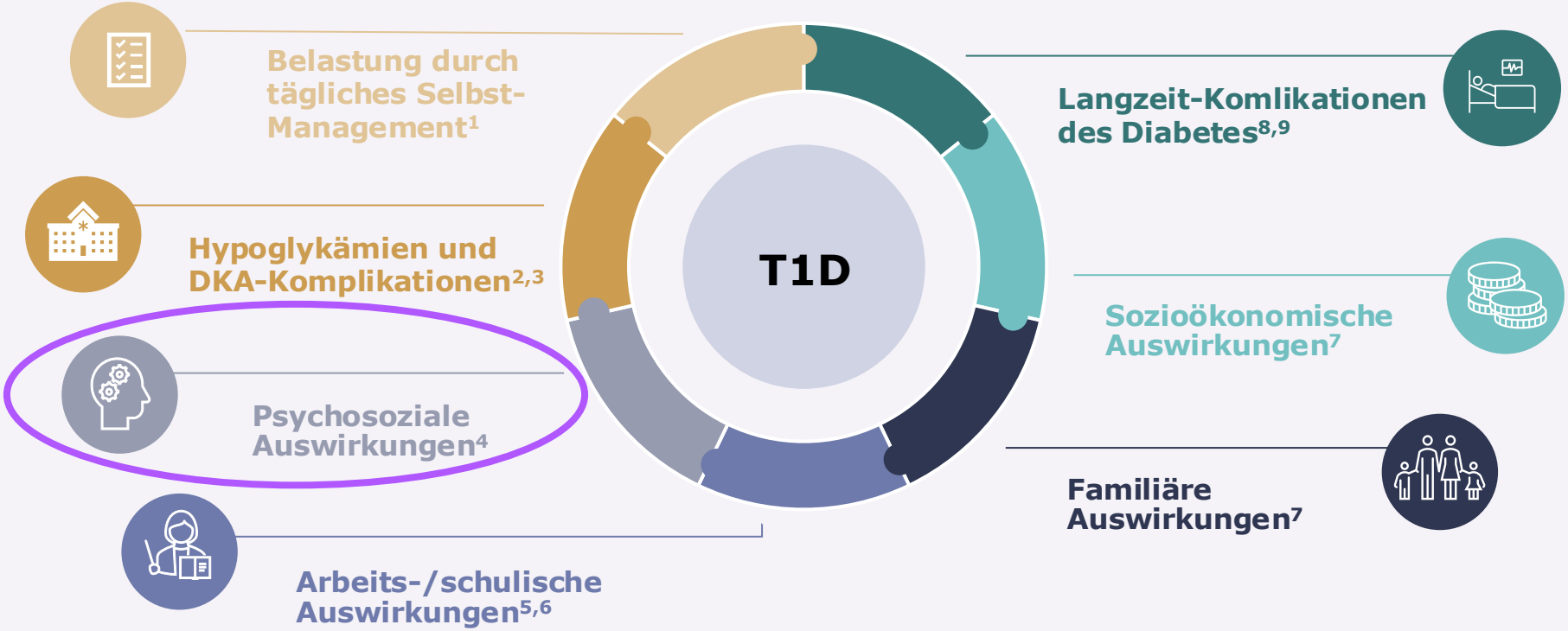
Erhöhte Morbidität und Mortalität[5]

DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **2.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **3.** Cameron FJ *et al. Diabetes Care* 2014; 37: 1554–62. **4.** Ghetti S *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 2768–75. **5.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55. **6.** Duca LM *et al. Pediatr Diabetes* 2019; 20: 172–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D ist für die Betroffenen eine lebenslange Belastung[1-9]



DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Shrivastava SR *et al. J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 14. **2.** Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **3.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **4.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **5.** Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **6.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **7.** Dehn-Hindenberg A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63. **8.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **9.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D hatte signifikanten Einfluss auf zahlreiche Aspekte der Lebensqualität der Betroffenen[1-4]

Lernschwierigkeiten und Schulabwesenheit[1,*]

Bei Menschen mit T1D ist die **Wahrscheinlichkeit höher**, dass sie **der Schule fernbleiben** und dass sie **Nachhilfe-Bedarf haben**

Erwerbstätigkeit[2,†]

T1D war assoziiert mit höheren **Raten an Arbeitslosigkeit** und der Inanspruchnahme von **Krankschreibungen**

Soziale Ausgrenzung[3,‡]

Eine Diabetes-Diagnose war unabhängig von anderen Faktoren **assoziiert** mit **sozialer Ausgrenzung**

Beziehungen[4,#]

~ 50 % der Menschen mit T1D berichteten negative oder sehr negative Auswirkungen auf ihre **familiären Beziehungen**, **sexuellen Beziehungen** oder **Beziehungen mit Kolleg*innen oder Mitstudent*innen**

* Daten aus einer Analyse von 702.018 Kindern in Schottland, bei der die Kinder mit T1D mit Gleichaltrigen ohne T1D verglichen wurden.
† Daten aus einer dänischen Umfrage unter 2.415 Erwachsenen mit T1D und 48.511 Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung.
‡ Daten aus einer Umfrage unter 6.604 Erwachsenen mit Diabetes im Alter von ≥ 40 Jahren in Deutschland; bei der Umfrage wurde nicht zwischen T1D und T2D unterschieden.
♯ Daten aus einer Online-Umfrage unter 3.350 Menschen mit T1D.

T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **2.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **3.** Prell T *et al. Sci Rep* 2023; 13: 7113. **4.** Gopisetty D *et al. Clin Diabetes* 2018; 36: 133–7.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Kinder und Jugendliche mit vs. ohne T1D hatten eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für Diagnose einer psychischen Störung[1]

> 2-fach erhöhtes Risiko für psychische Störungen vs. Kontrollen[1,*]

HR 2,3
(95 %-KI: 1,9; 2,7)

Psychische Störungen bei T1D waren mit erhöhtem Risiko für schlechte Blutzuckerkontrolle und damit verbundenen Risiken für Morbidität und Mortalität verbunden[1,3,4]

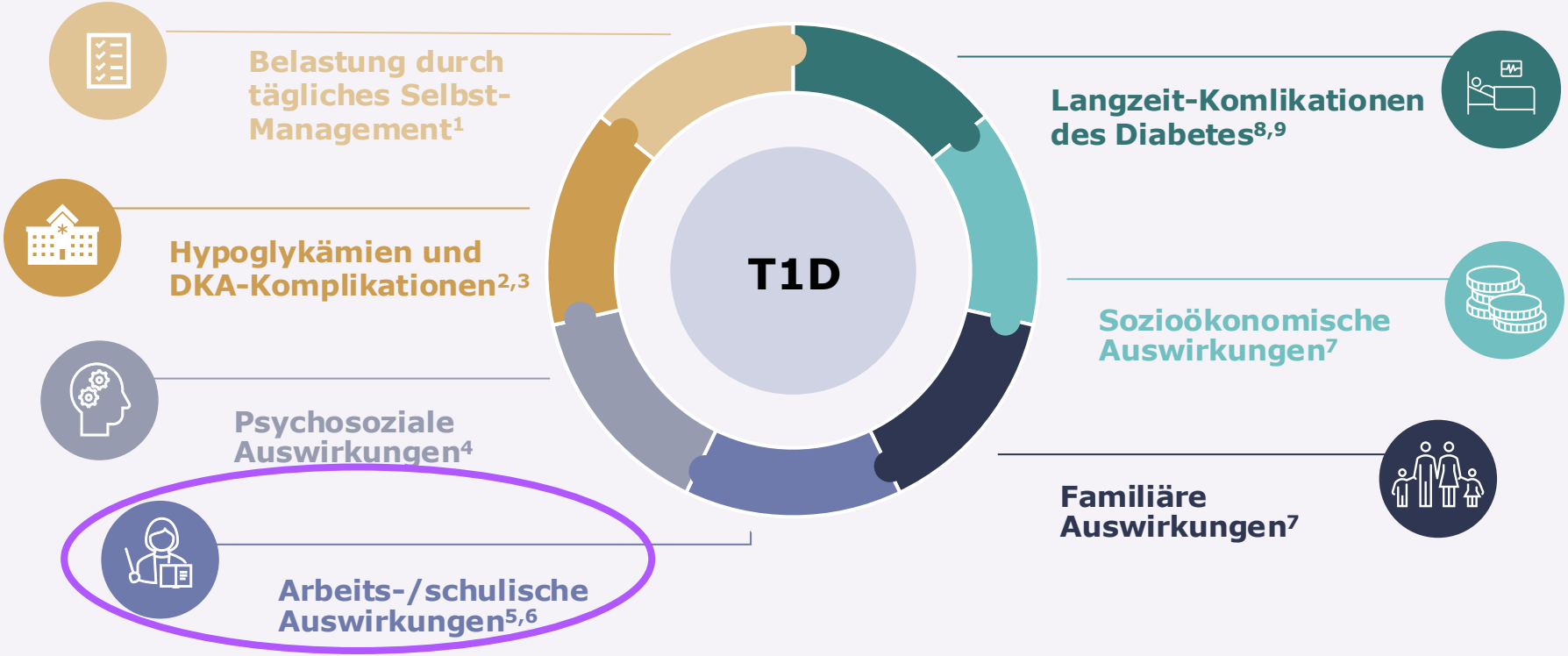
* Die Daten stammen von 1.302 Kindern < 16 Jahre, die in der Western Australia Childhood Diabetes Database erfasst sind. † Bei Personen mit autoimmunem T1D kann zusätzlich zu Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa die Unterlassung oder Einschränkung der Insulingabe als weiteres Mittel zur Gewichtskontrolle eingesetzt werden.4

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard-Ratio, Risikoquotient; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Cooper MN *et al. Pediatr Diabetes* 2017; 18: 599–606. **2.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **3.** Dybdal D *et al. Diabetologia* 2018; 61: 831–8. **4.** Hanlan ME *et al. Curr Diab Rep* 2013; 13: 909–16. **5.** Butwicka A *et al. Psychosomatics* 2016; 57: 185–93.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D ist für die Betroffenen eine lebenslange Belastung[1-9]



DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Shrivastava SR *et al. J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 14. **2.** Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **3.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **4.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **5.** Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **6.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **7.** Dehn-Hindenberg A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63. **8.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **9.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Erheblicher Einfluss psychischer Störungen auf Bildungschancen von Menschen mit T1D-Beginn in der Kindheit[1]

Verglichen mit Personen ohne T1D hatten Personen mit T1D-Beginn im Kindesalter und ≥ 1 psychiatrischer Störung eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit,…[1,*]

OR 0,17
(95 %-KI: 0,13; 0,21)
die Grundschule abzuschließen

OR 0,19
(95 %-KI: 0,14; 0,26)
die Sekundarstufe II abzuschließen

OR 0,36
(95 %-KI: 0,29; 0,46)
ein (Fach-) Hochschul-Studium zu beginnen

OR 0,30
(95 %-KI: 0,20; 0,47)
ein (Fach-) Hochschul-Studium zu beenden

* Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie unter Verwendung von Geschwistervergleichen. Daten aus mehreren schwedischen landesweiten Registern. Umfasste 2.607.319 Personen, die zwischen 1973 und 1997 in Schweden geboren wurden, mit Nachbeobachtung bis zum 31. Dezember 2013.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds-Ratio, Quotenverhältnis; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Liu S *et al*. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e238135.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D hatte signifikanten Einfluss auf zahlreiche Aspekte der Lebensqualität der Betroffenen[1-4]

Lernschwierigkeiten und Schulabwesenheit[1,*]

Bei Menschen mit T1D ist die **Wahrscheinlichkeit höher**, dass sie **der Schule fernbleiben** und dass sie **Nachhilfe-Bedarf haben**

Erwerbstätigkeit[2,†]

T1D war assoziiert mit höheren **Raten an Arbeitslosigkeit** und der Inanspruchnahme von **Krankschreibungen**

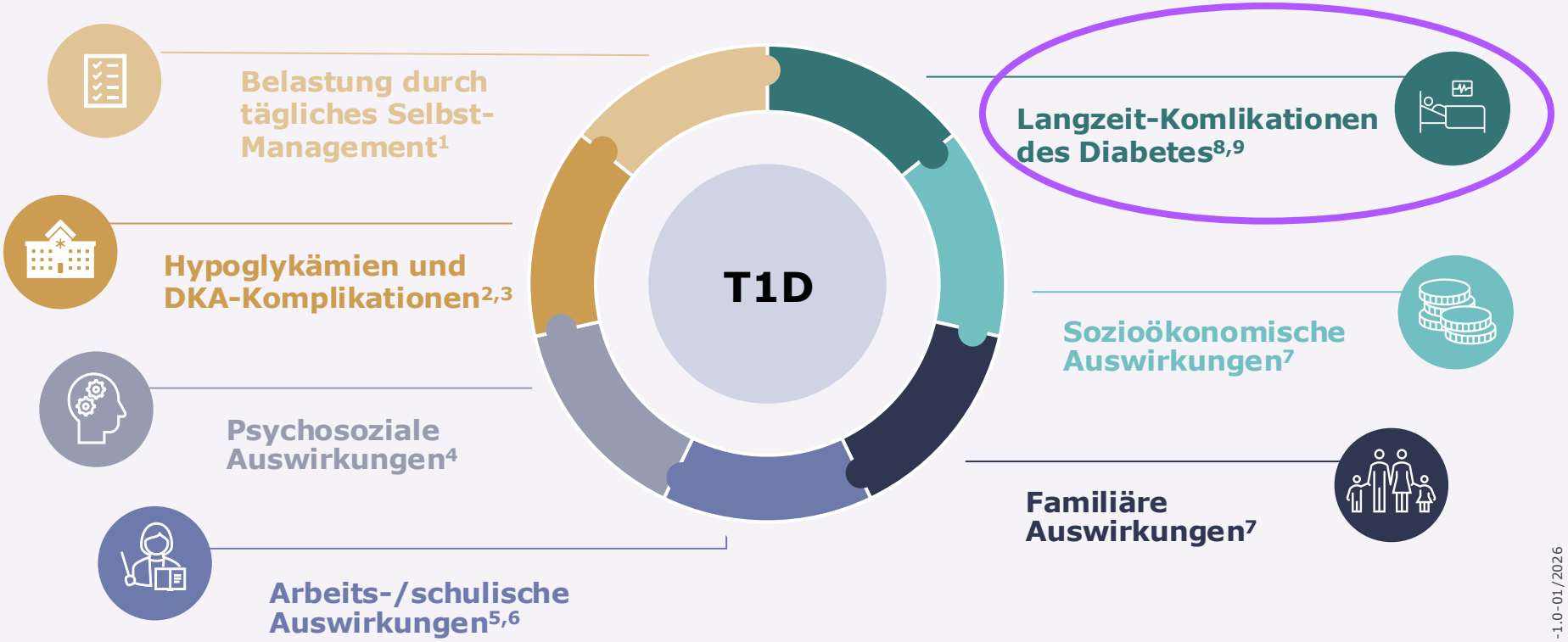
* Daten aus einer Analyse von 702.018 Kindern in Schottland, bei der die Kinder mit T1D mit Gleichaltrigen ohne T1D verglichen wurden.
† Daten aus einer dänischen Umfrage unter 2.415 Erwachsenen mit T1D und 48.511 Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung.

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **2.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D ist für die Betroffenen eine lebenslange Belastung[1-9]



DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Shrivastava SR *et al. J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 14. **2.** Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **3.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **4.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **5.** Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **6.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **7.** Dehn-Hindenberg A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63. **8.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **9.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Suboptimale Kontrolle des T1D ist mit langfristigen mikro- und makrovaskulären Komplikationen assoziiert[1-4]

Langzeitdaten zeigen, dass schlechte Blutzuckerkontrolle das Risiko erhöht für:[1-4]

MIKRO-VASKULÄR

- Retinopathie
- Nephropathie
- Neuropathie

MAKRO-VASKULÄR

- Cerebrovaskuläre Erkrankung
- Herz-erkrankung
- Schäden an Gliedmaßen

Adäquate Blutzuckerkontrolle verringert das Risiko von T1D-assoziierten Komplikationen[5]

Allerdings erreichen nur wenige Menschen einen Grad der Blutzuckerkontrolle, der adäquat ist, um **langfristige Komplikationen** der Hyperglykämie zu vermeiden[6]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Aiello LP *et al. Diabetes Care* 2014; 37: 17–23. **2.** DCCT Research Group. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894–903. **3.** Nathan DM *et al. N Engl J Med* 2003; 348: 2294–303. **4.** Hardigan T *et al. Clin Sci (London)* 2016; 130: 1807–22. **5.** Nathan DM *et al. Diabetes Care* 2014; 37: 9–16. **6.** Foster NC *et al. Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 66–72.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Jüngeres Alter bei T1D-Diagnose ist mit verringerter Lebenserwartung verbunden[1]

Verringerung der Lebenserwartung bei Diagnose vor dem 10. Lebensjahr:[1,*]

17,7 Jahre
(95 %-KI: 14,5; 20,4)
bei Frauen

14,2 Jahre
95 %-KI: 12,1; 18,2)
bei Männern

Früh auftretender T1D ist mit einem bis zu **30-fach erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse** verbunden[1]

Überleben in Bezug auf das Alter bei der T1D-Diagnose[1,*]

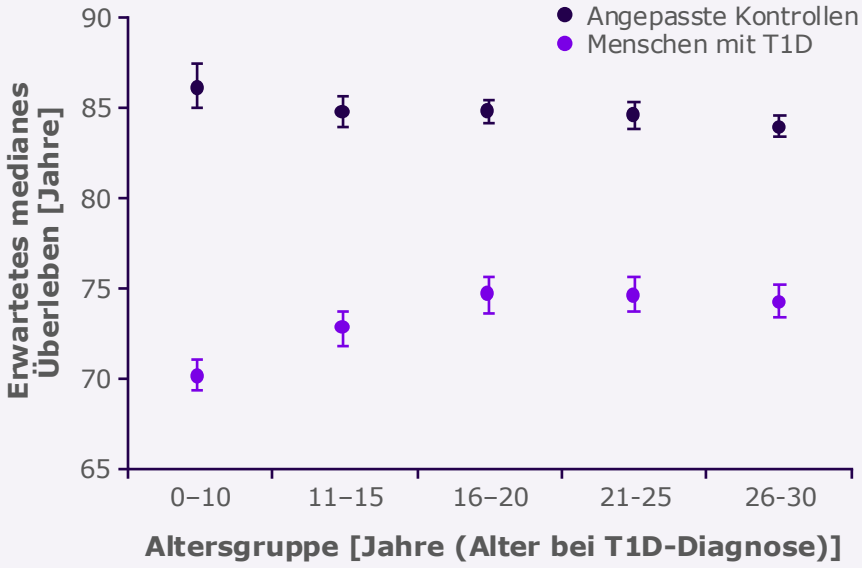


Abbildung modifiziert nach Rawshani A 2018[1]

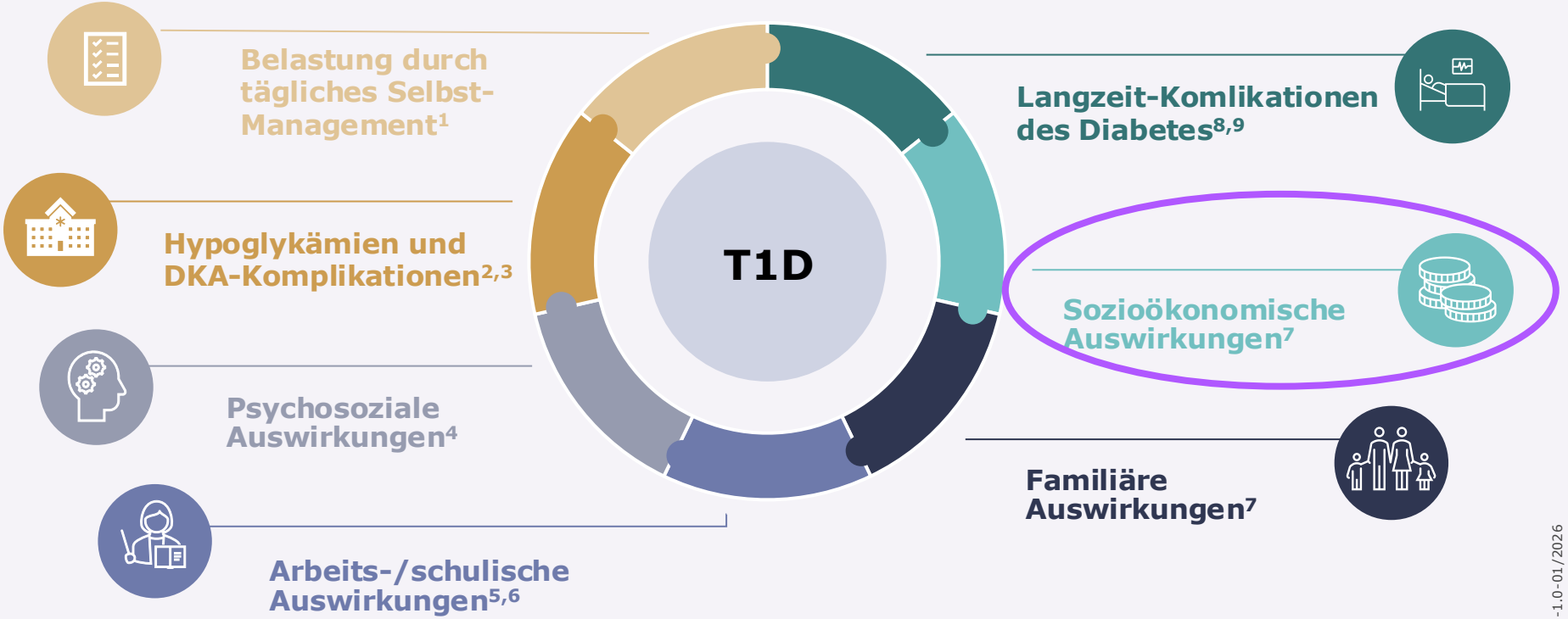
* Die dargestellten Daten stammen von Personen mit T1D, die im Alter von ≤ 30 Jahren zwischen Januar 1998 und Dezember 2012 im schwedischen Nationalen Diabetesregister diagnostiziert wurden (n = 27.195), sowie von passenden Kontrollpersonen ohne Diabetes aus der Allgemeinbevölkerung (n = 135.178). Personen, bei denen vor > 20 Jahren T1D diagnostiziert wurde, wurden ausgeschlossen.

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D ist für die Betroffenen eine lebenslange Belastung[1-9]



DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Shrivastava SR *et al. J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 14. **2.** Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **3.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **4.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **5.** Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **6.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **7.** Dehn-Hindenberg A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63. **8.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **9.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Familien von Kindern mit T1D erleben erhebliche Auswirkungen auf ihre Finanzen und ihre Arbeit[1]

Fast die Hälfte der Familien (46,4 %) berichtet über mäßige bis schwere finanzielle Verluste nach der T1D-Diagnose ihres Kindes[1]

Die bezahlte Arbeitszeit der Mütter war im Jahr nach der T1D-Diagnose ihres Kindes **signifikant verringert** ($p < 0.001$)[1]

Im Jahr nach der T1D-Diagnose ihres Kindes **hörten 15 % der Mütter auf zu arbeiten** und **11,5 % reduzierten ihre Arbeitszeit**[1]

Erwerbsstatus von zuvor vollzeitbeschäftigten Müttern (N = 257) im Jahr nach der T1D-Diagnose ihres Kindes [1,*]

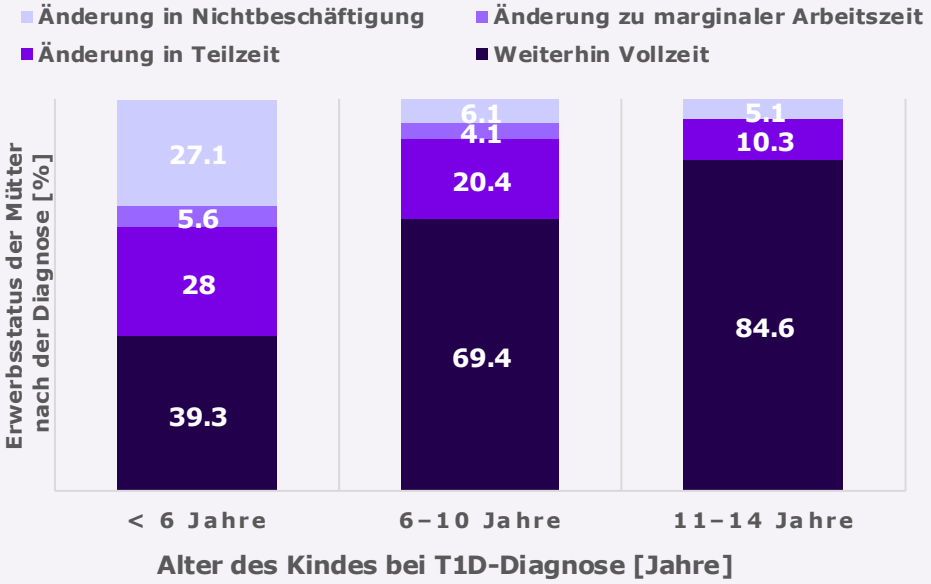


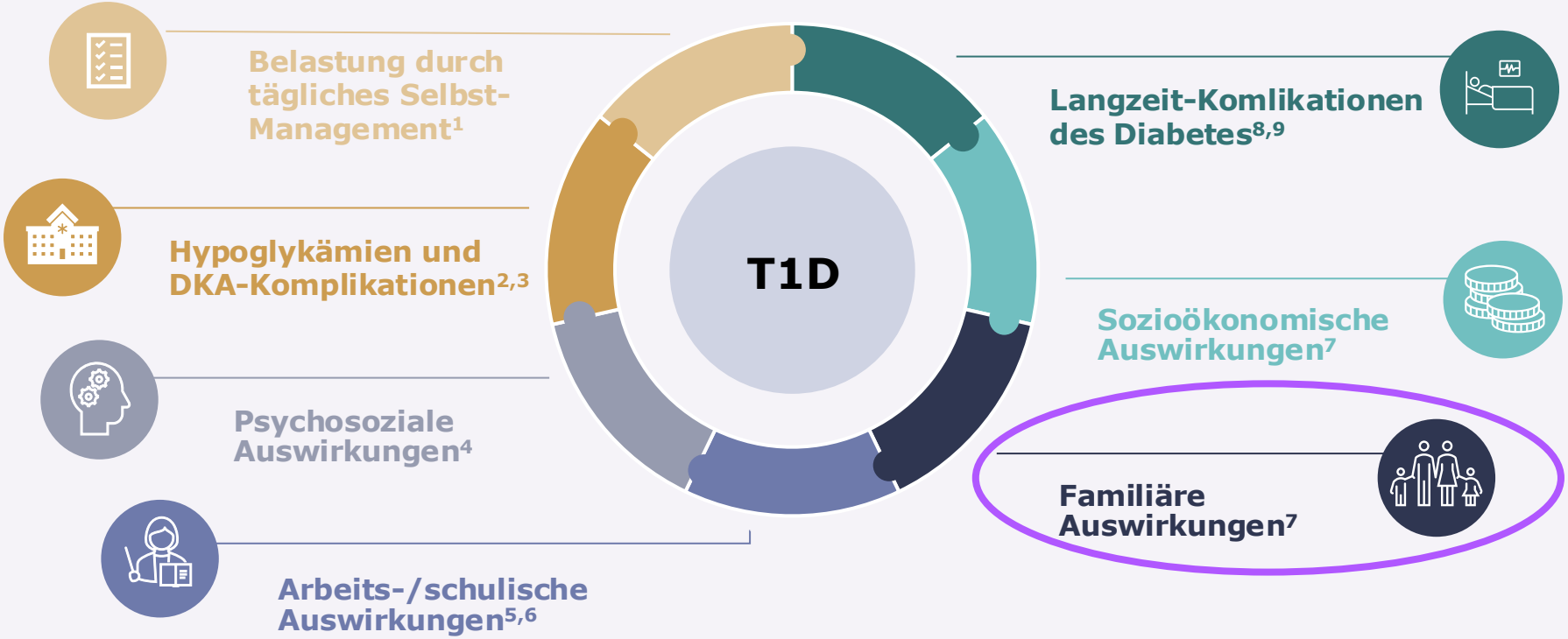
Abbildung modifiziert nach Dehn-Hindenberg A 2021[1]

DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Dehn-Hindenberg A *et al*. *Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D ist für die Betroffenen eine lebenslange Belastung[1-9]

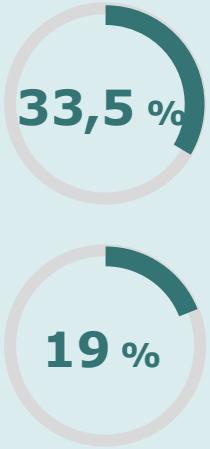


DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Shrivastava SR *et al. J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 14. **2.** Hammersen J *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 22: 455–62. **3.** Aye T *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **4.** Butwicka A *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 453–9. **5.** Fleming M *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 1700–7. **6.** Nielsen HB *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121: 62–8. **7.** Dehn-Hindenberg A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63. **8.** Rawshani A *et al. Lancet* 2018; 392: 477–86. **9.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55.

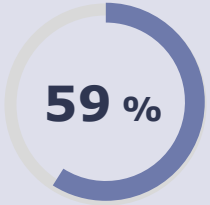
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Diagnose bei Kindern beeinflusste die Eltern signifikant mit erhöhtem Risiko für Stress, Angst und Depression[1-4]



der Eltern von Kindern mit T1D berichteten von **Stress bei der Diagnose**[1,*]

der Eltern berichteten von **Stress 1–4 Jahre nach der Diagnose**[1,*]



der Eltern berichteten **über klinisch signifikante Angstzustände** zum Zeitpunkt der Diagnose ihres Kindes[2,†]

Mehr als 1 von 5 (22–33 %) Eltern **erlitten Depressionen**[3,4,‡,#]

* Die gezeigten Daten stammen aus einer systematischen Überprüfung von 34 Artikeln; von diesen Artikeln berichteten 9 Studien über quantitative Daten zur Prävalenz von psychischen Problemen bei Eltern von Kindern mit T1D. † Die Daten stammen aus einer Umfrage in den USA unter 102 Eltern von Kindern, bei denen neu T1D diagnostiziert wurde. ‡ Die gezeigten Daten stammen aus einer systematischen Überprüfung und Metaanalyse von Studien, in denen die Prävalenz von Depressionen bei Eltern von Kindern/Jugendlichen mit T1D untersucht wurde. # Die gezeigten Daten stammen aus einer Metaanalyse von 18 Studien, in denen die Prävalenz von Depressionen bei Eltern von Kindern/Jugendlichen mit T1D untersucht wurde.

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Whittemore R *et al. Diabetes Educ* 2012; 38: 562–79. **2.** Streisand R *et al. Patient Educ Couns* 2008; 73: 333–8. **3.** Chen Z *et al. Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1095729. **4.** Ryan H *et al. Acta Paediatr* 2024; 113: 1145–55.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Behandlung trug zu Sorge und psychischer Belastung der Eltern in Bezug auf die Erkrankung ihres Kindes bei[1,2]

Mütter von Kindern mit (N = 100) vs. ohne T1D litten Berichten zufolge unter **deutlich höherem Stress**, **Depressionen** und **Angstzuständen**[1,*]

Bereiche, in denen Eltern die größte Sorge wegen der Diabeteserkrankung ihres Kindes empfanden (N = 597)[2,†]

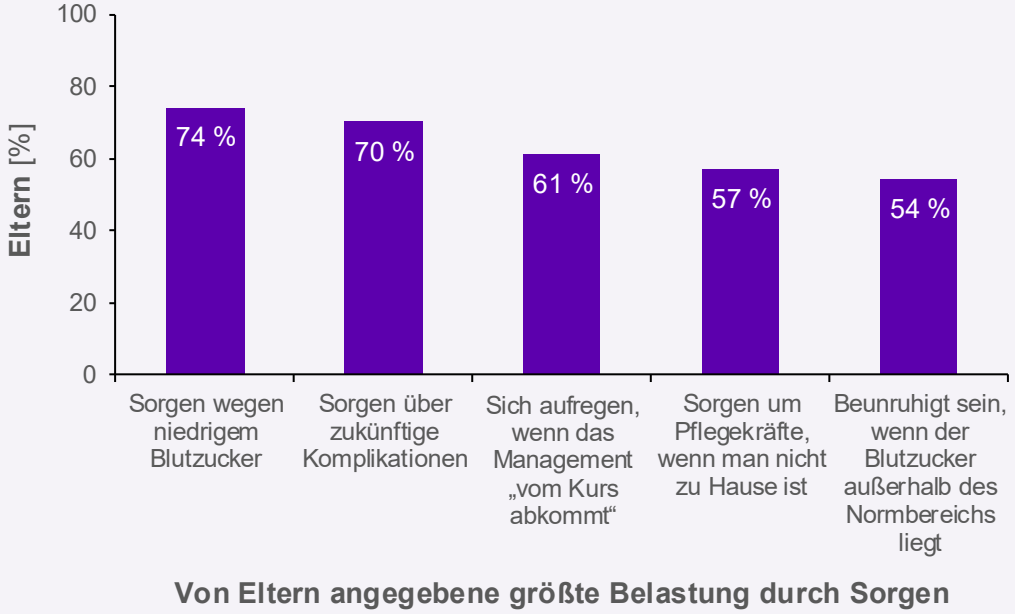


Abbildung modifiziert nach Harrington KR 2017[2]

* Die dargestellten Daten stammen aus einer Umfrage unter 105 Familien mit Kindern mit T1D und einer Kontrollgruppe von 414 Familien aus der Allgemeinbevölkerung. † Die dargestellten Daten stammen aus einer Umfrage unter Eltern von 597 Kindern im Alter von ≤ 7 Jahren mit T1D. T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Van Gampelaere C *et al. Pediatr Diabetes* 2020; 21: 395–408. **2.** Harrington KR *et al. J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 980–7.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung Krankheitslast des Typ-1-Diabetes

Hauptbelastungen durch T1D

- **Intensives Selbstmanagement**: Lebenslange Blutzuckerkontrolle führte bei 24 % zu schwerem Diabetes-Distress[1], assoziiert mit schlechter glykämischer Kontrolle[2,3]
- **Lebensbedrohliche Komplikationen**: ≥1 schwere Hypoglykämie erhöhte das kardiovaskuläre Risiko um 92 % und verdoppelte die Mortalität.[4] DKA kann Hirnschäden und neurokognitive Defizite verursachen[5-7], erhöht Morbidität und Mortalität[8] und hat anhaltend negative Auswirkungen auf die Blutzuckerkontrolle[8,9]
- **Psychische Belastung**: Doppelt so hohes Risiko für psychische Störungen bei Kindern/Jugendlichen[10], was Bildungschancen und Lebensqualität erheblich beeinträchtigt[11]
- **Verkürzte Lebenserwartung**: Bei Diagnose vor dem 10. Lebensjahr Reduktion um 14-18 Jahre[12]
- **Familienbelastung**: Über 33 % der Eltern litten unter Stress bei der Diagnose[13], 19 % anhaltend[13], es gab erhöhte Raten für Angst[14] und Depression[15,16] sowie finanziellen Einbußen[17]

DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Ventura AD *et al*. Diabetes MILES-2 2016 Survey Report. Melbourne, AU: Diabetes Victoria; 2016; erhältlich unter: https://acbrd.org.au/wp-content/uploads/2018/06/C292_DV_miles-2_web_final.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Hong KMC *et al*. *Acta Diabetol* 2021; 58: 1627–35. **3.** Hernar I *et al*. *Diabetes Care* 2024; 47: 126–31. **4.** Khunti K *et al*. *Diabetes Care* 2015; 38: 316–22. **5.** Aye T *et al*. *Diabetes Care* 2019; 42: 443–9. **6.** Cameron FJ *et al*. *Diabetes Care* 2014; 37: 1554–62. **7.** Ghetti S *et al*. *Diabetes Care* 2020; 43: 2768–75. **8.** Duca LM *et al*. *Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55. **9.** Duca LM *et al*. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 172–9. **10.** Cooper MN *et al*. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 599–606. **11.** Liu S *et al*. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e238135. **12.** Rawshani A *et al*. *Lancet* 2018; 392: 477–86. **13.** Whittemore R *et al*. *Diabetes Educ* 2012; 38: 562–79. **14.** Streisand R *et al*. *Patient Educ Couns* 2008; 73: 333–8. **15.** Chen Z *et al*. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1095729. **16.** Ryan H *et al*. *Acta Paediatr* 2024; 113: 1145–55. **17.** Dehn-Hindenberg A *et al*. *Diabetes Care* 2021; 44: 2656–63.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Bedeutung von Betazell-Restmasse und Betazellfunktion bei Typ-1-Diabetes

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Betazell-Restfunktion bei T1D?

- Die **Pathologie der Langerhans`schen Inseln** bei Menschen mit T1D ist **heterogen**, d. h. einige Pankreasläppchen enthalten Inseln ohne Betazellen, während andere eine nahezu normale Population von Betazellen aufweisen[1,2]

- Einige Personen mit **lang andauernder Erkrankung** haben Pankreasläppchen, die **Betazellen** enthalten, was darauf hindeutet, dass diese der **Erkennung durch das Immunsystem entgangen** sind[3,4]

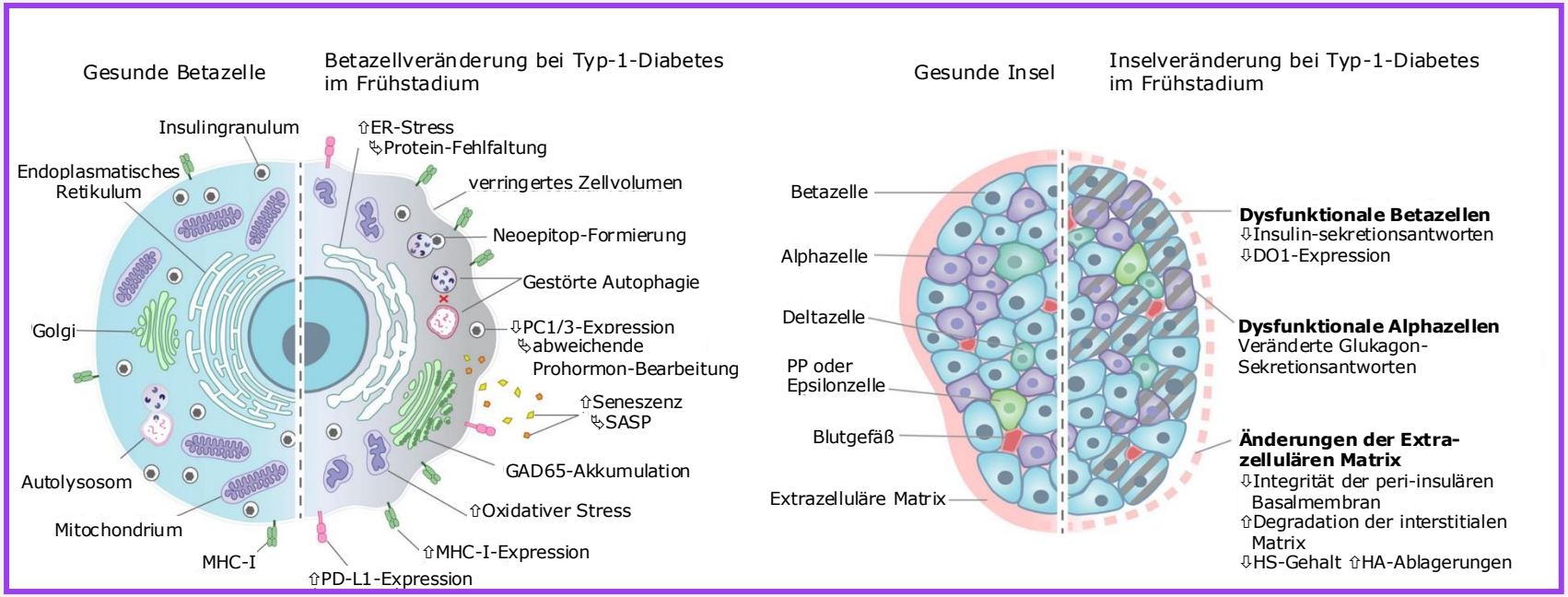
- Erwachsene mit T1D, die eine **größere Betazell-Restfunktion beibehalten**, was sich in den Spitzenwerten des stimulierten C-Peptids widerspiegelt, verbringen **mehr Zeit** mit Glukosespiegeln **im Zielbereich** (70–180 mg/dl [3,9–10,0 mmol/l])[5]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Klöppel G *et al. Surv Synth Pathol Res* 1985; 4: 110–25. **2.** Butler AE *et al. Diabetologia* 2007; 50: 2323–31. **3.** Yu MG *et al. J Clin Invest* 2019; 129: 3252–63. **4.** Coppieters KT *et al. J Exp Med* 2012; 209: 51–60. **5.** Rickels MR *et al. J Clin Invest* 2020; 130: 1850–62.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Veränderungen in den Betazellen und den Langerhans'schen Inseln bei T1D[1]



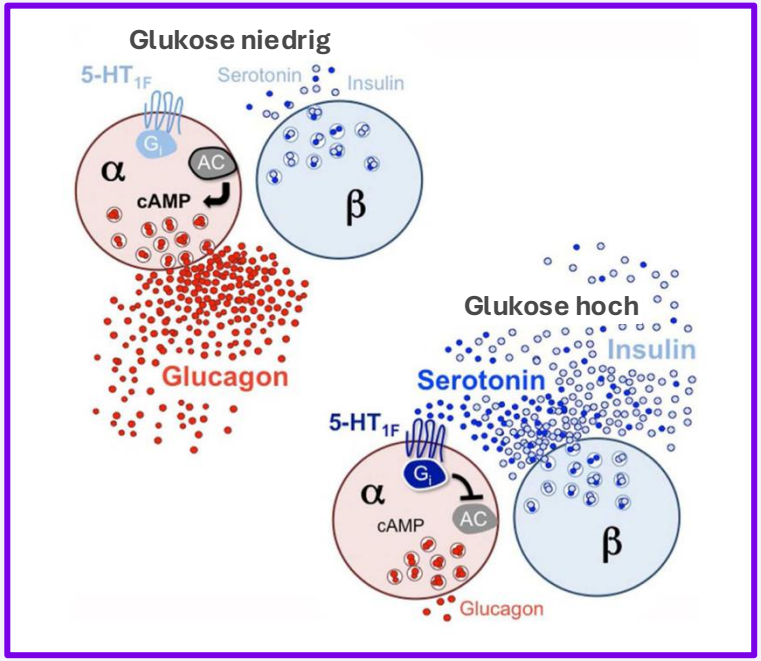
Betazell-Dysfunktion und -Tod führen zu dysfunktionalen Alphazellen und zerstören die Integrität der Inseln

Abbildung modifiziert nach Atkinson MA 2023[1]
ER: endoplasmatisches Retikulum; GAD65: glutamic-acid decarboxylase 65, Glutaminsäure-Dekarboxylase 65; HA: Hyaluronsäure; HS: Heparansulfat; MHC: major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; IDO1: Indoleamin-2,3-Dioxygenase 1; PC1/3: Proproteinkonvertase 1/3; PD-L1: programmed death ligand 1, Ligand für programmierten Zelltod 1; PP: Pankreaspolypeptid; SASP: senescence-associated secretory phenotype, Alterungs-assoziierter sekretorischer Phänotyp; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Atkinson MA & Mirmira RG. *Cell Metab* 2023; 35: 1500–18.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Serotonin – Cross-Talk zwischen Alpha- und Betazellen[1]



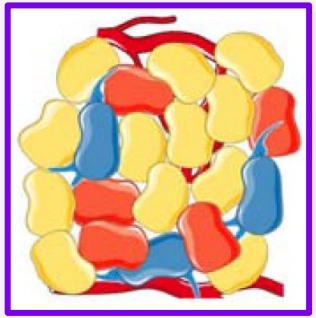
- **Serotonin** wird als **parakrines Signal** von den **Betazellen** zusammen mit Insulin freigesetzt.
- Die **Betazellen** reagieren **glukosekonzentrationsabhängig** mit der Ausschüttung von wenig oder viel Insulin und Serotonin
- Mit dem **Serotonin-Signal regulieren die Betazellen** die **Glukagon-Ausschüttung der Alphazellen**
- Ohne serotonerge Kontrolle reagieren Alphazellen nicht angemessen auf Veränderungen der Glukosekonzentration → führt zu erhöhter Glukagon-Sekretion bei Diabetes

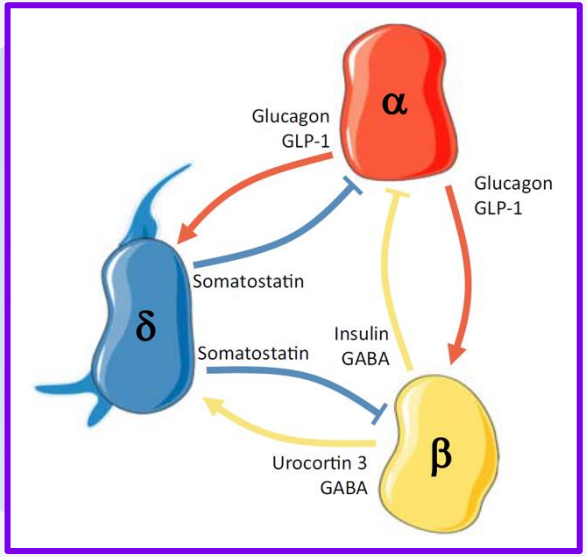
Abbildung modifiziert nach Almaça J 2016[1]. cAMP: cyclic adenosine monophosphate, zyklisches Adenosinmonophosphat; 5-HT_{1F}: Rezeptor, der zur Verringerung der cAMP-Spiegel in einer Zelle führt.

1. Almaça J *et al. Cell Rep* 2016; 17: 3281–91.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Das engere parakrine Netzwerk der Pankreas-Inseln[1]





Funktion der Botenstoffe[1]:

- **Glukagon**: Anheben des BZ-Spiegels, Stimulation der Somatostatin-Freisetzung der Deltazellen
- **GLP-1**: Stimuliert Insulin-Freisetzung und Proliferation bei Betazellen und Somatostatin-Freisetzung bei Deltazellen
- **Somatostatin**: Inhibiert Glukagon-Freisetzung bei Alpha- und Insulin-Freisetzung bei Betazellen und inhibiert Betazell-Proliferation
- **Urocortin 3**: Stimuliert Somatostatin-Freisetzung bei Deltazellen
- **GABA**: Stimuliert Somatostatin-Freisetzung bei Deltazellen und inhibiert Glukagon-Freisetzung bei Alphazellen, stimuliert Proliferation bei Betazellen
- **Insulin**: Senken des BZ-Spiegels, inhibiert Glukagon-Freisetzung bei Alphazellen

Inselzellen sind dicht gepackt und von Blutgefäßen umgeben, um durch Nähe, Zellkontakte durch Gap Junctions und lokalen Blutfluss ein parakrines Signal-Netzwerk zu ermöglichen[1]

Abbildung modifiziert nach Hartig SM 2020[1]. GABA: Gamma-Aminobuttersäure; GLP-1: glucagon-like peptide-1, Glukagon-ähnliches Peptid-1; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Hartig SM & Cox AR. *J Mol Med* 2020; 98: 451–67.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Das parakrine Netzwerk der Pankreas-Inseln[1]

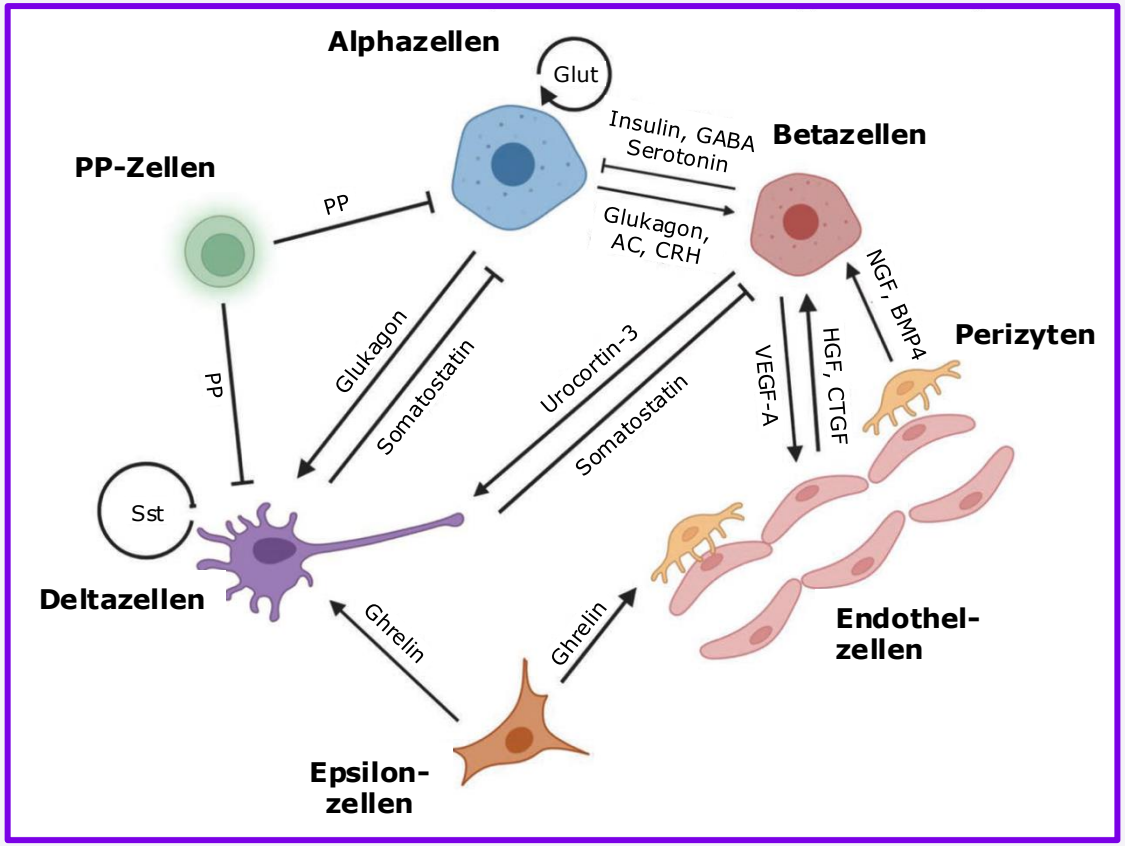
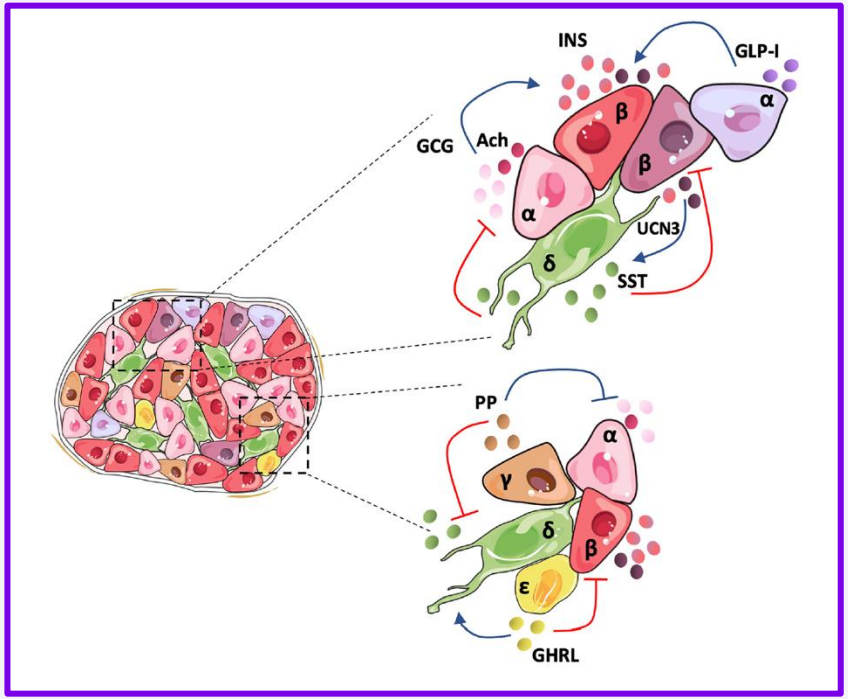


Abbildung modifiziert nach Hill TG 2024[1]. AC: Acetylcholin; BMP4: bone morphometric protein-4, Knochenmorphometrisches Protein-4; CRH: corticotropin releasing hormone; Corticotropin-freisetzendes Hormon; CTGF: connective tissue growth factor; verbindender Gewebswachstumsfaktor; GABA: Gamma-Aminobuttersäure; Glut: Glutamat; HGF: hepatocyte growth factor, Hepatozyten-Wachstumsfaktor; NGF: nerval growth factor, Nerven-Wachstumsfaktor; PP: Pankreaspolypeptid; Sst: Somatostatin; VEGF-A: vascular endothelial growth factor-A, Vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor-A.

1. Hill TG & Hill DJ. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 4070.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Mögliche Zell-Subtypen im parakrinen Netzwerk der Pankreas-Inseln[1]



- Menschliche **α-Zellen** sezernieren hauptsächlich **Glukagon** (GCG), **Acetylcholin** (Ach) und **GLP-1**, das die Insulin-sekretion durch β-Zellen aktiviert. Es wird vermutet, dass eine Subpopulation der α-Zellen für die intrainsuläre Sekretion von GLP-1 verantwortlich ist
- Menschliche **β-Zellen** bilden eine **heterogene Population** und können je nach Subpopulation **Unterschiede in der Menge des sezernierten Insulins** (INS) aufweisen
- **Urocortin 3** (UCN3) wird zusammen mit INS ausgeschüttet und aktiviert die Freisetzung von **Somatostatin** (SST) durch **δ-Zellen**. SST **inaktiviert die GCG- und INS-Ausschüttung** und schließt so den Kreislauf der parakrinen Signalübertragung zwischen den wichtigsten Inselzelltypen
- Obwohl weniger gut erforscht, tragen auch die weniger bedeutenden Inselzelltypen zur Regulierung der Hormonausschüttung in den Inseln bei. Das von **γ-Zellen** ausgeschüttete **Pankreaspolypeptid** (PP) **unterdrückt** sowohl die **GCG-** als auch die **SST-Freisetzung**, und
- **Ghrelin** (GHRL), das von **ε-Zellen** produziert wird, scheint SST zu aktivieren und die INS-Freisetzung zu hemmen

Abbildung modifiziert nach Bru-Tari E 2021[1]. Ach: Acetylcholin; GCG: Glukagon; GHRL: Ghrelin; GLP-1: glucagon-like peptide-1, glukagon-ähnliches Peptid-1; INS: Insulin; PP: Pankreaspolypeptid; SST: Somato-statin; UCN3: Urocortin 3.

1. Bru-Tari E et al. *Front Endocrinol* 2021; 11: 619150; DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.619150. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Insulinausschüttung beim Stoffwechselgesunden – Basale Sekretion in der Betazelle

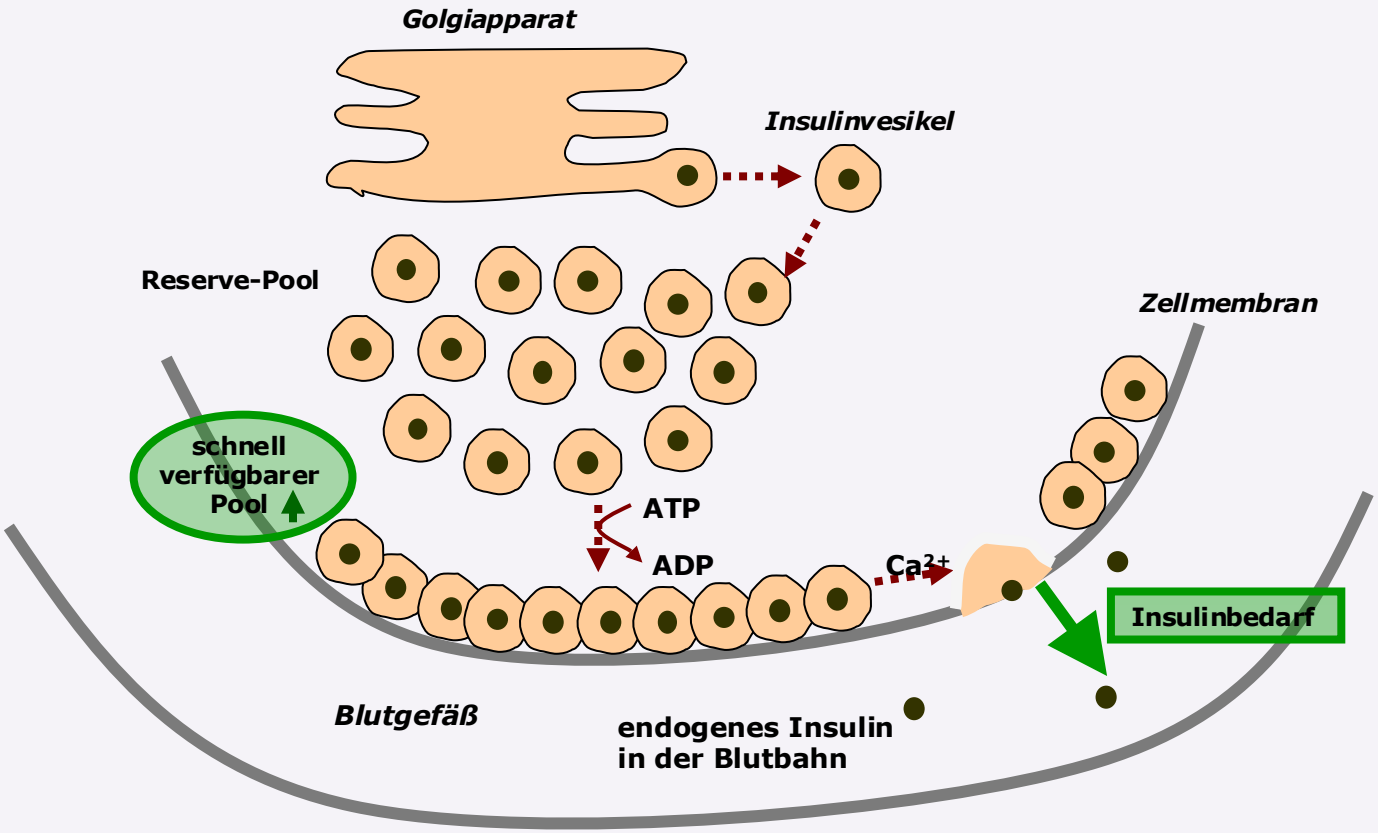


Abbildung erstellt auf Basis von Rorsman P 2000[1]

1. Rorsman P *et al. News Physiol Sci* 2000; 15: 72–7.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Insulinausschüttung beim Stoffwechselgesunden – 2.-Phase-Peak

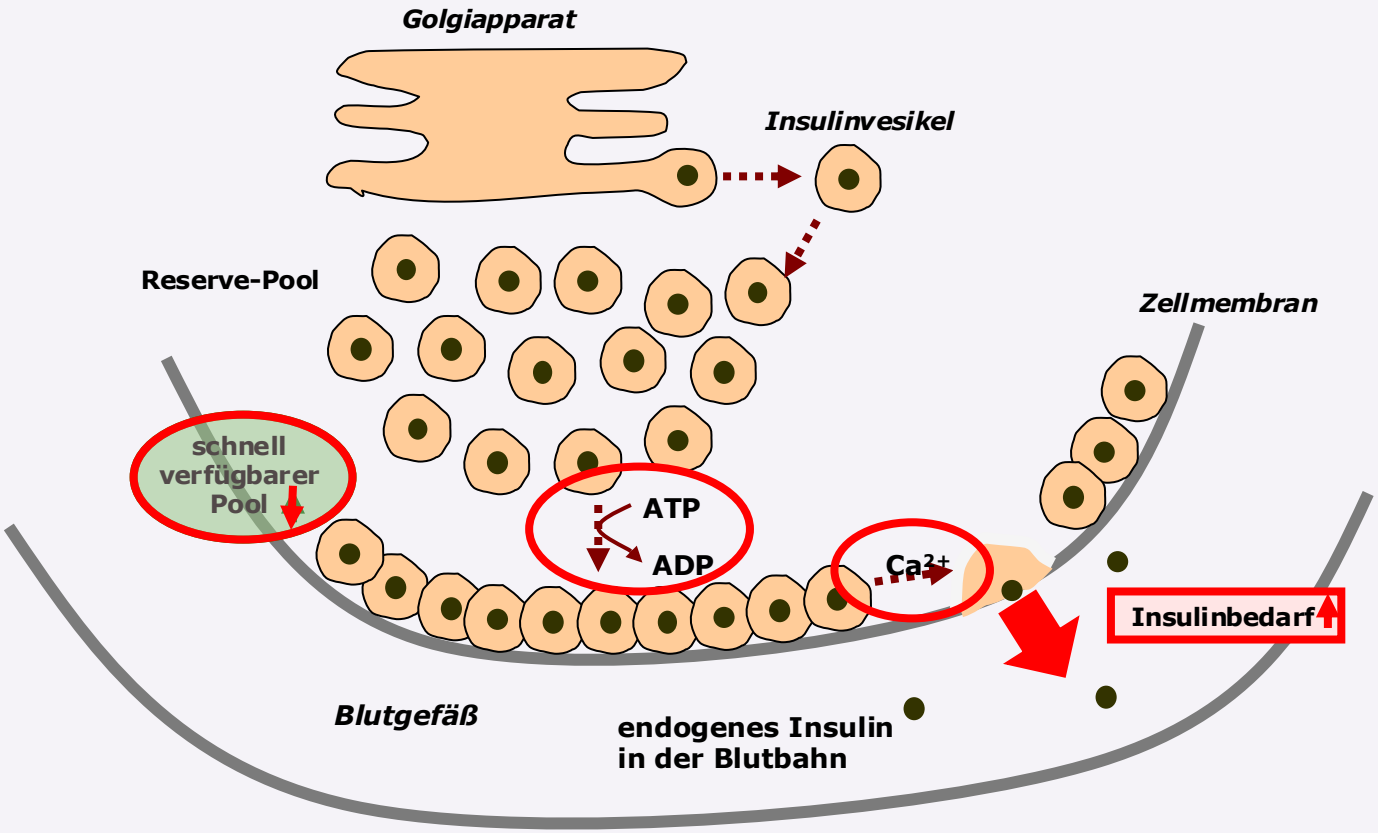
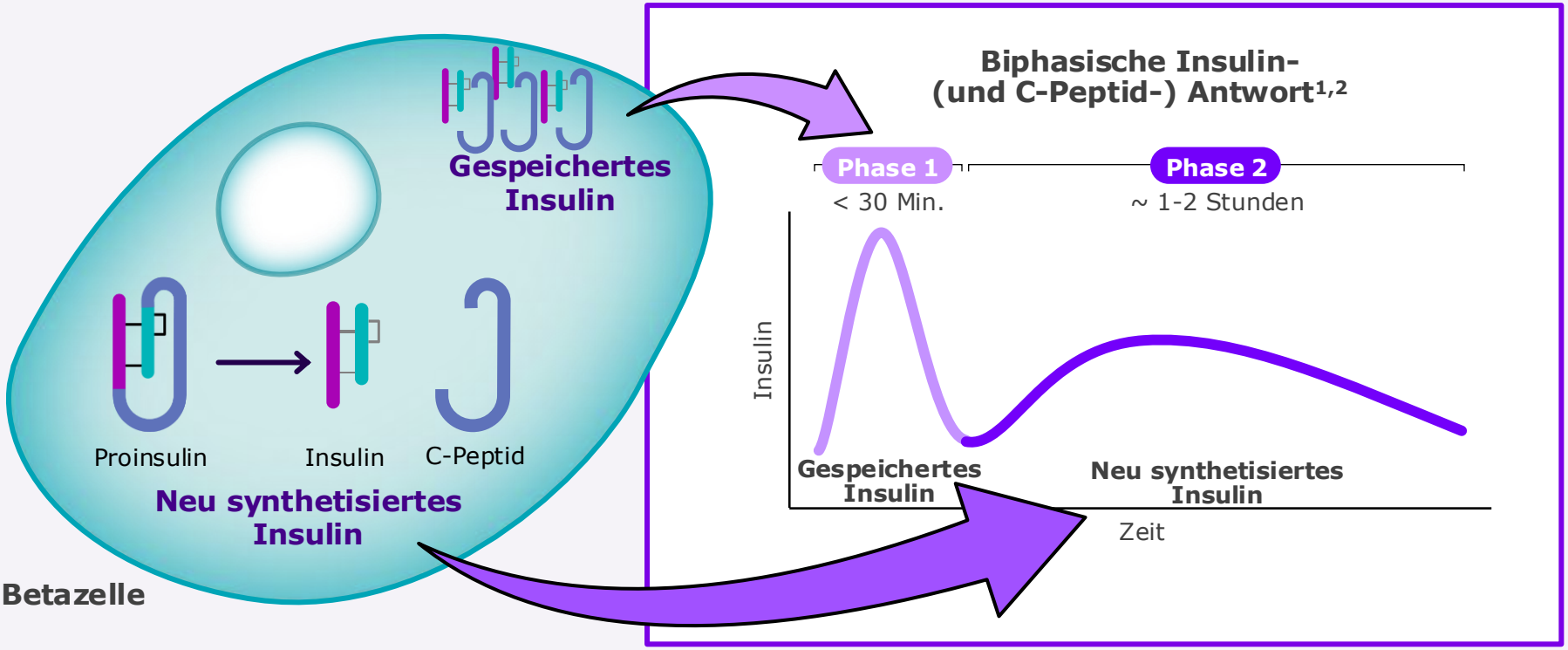


Abbildung erstellt auf Basis von Rorsman P 2000[1] und Hoenig M 1986[2]

1. Rorsman P *et al. News Physiol Sci* 2000; 15: 72–7. **2.** Hoenig M *et al. AM J Physiol* 1986; 250: E502–11.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

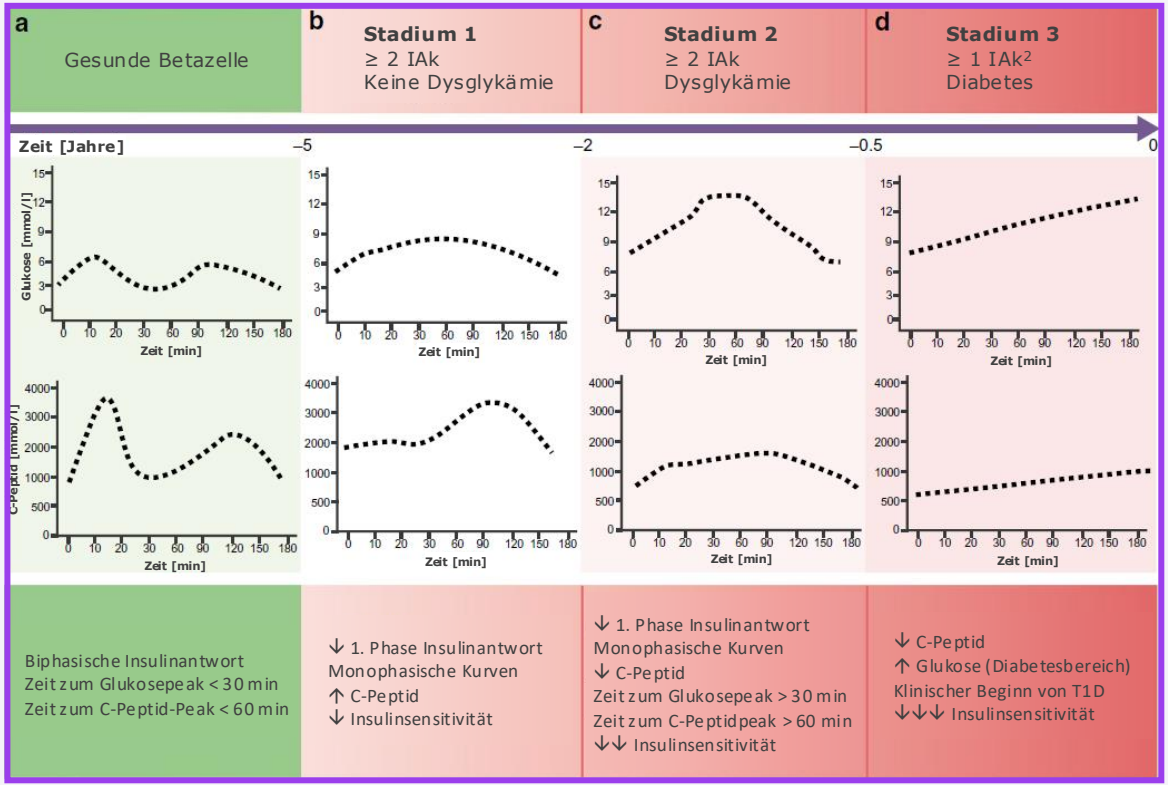
Betazellen setzen Insulin und C-Peptid im Verhältnis 1:1 als biphasische Reaktion frei[1]



1. Galderisi A *et al. Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. **2.** Peng X *et al. Life Metab* 2024; 4: loae038.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Betazellfunktion in den frühen T1D-Stadien: Glukose- und C-Peptid-Profile[1]



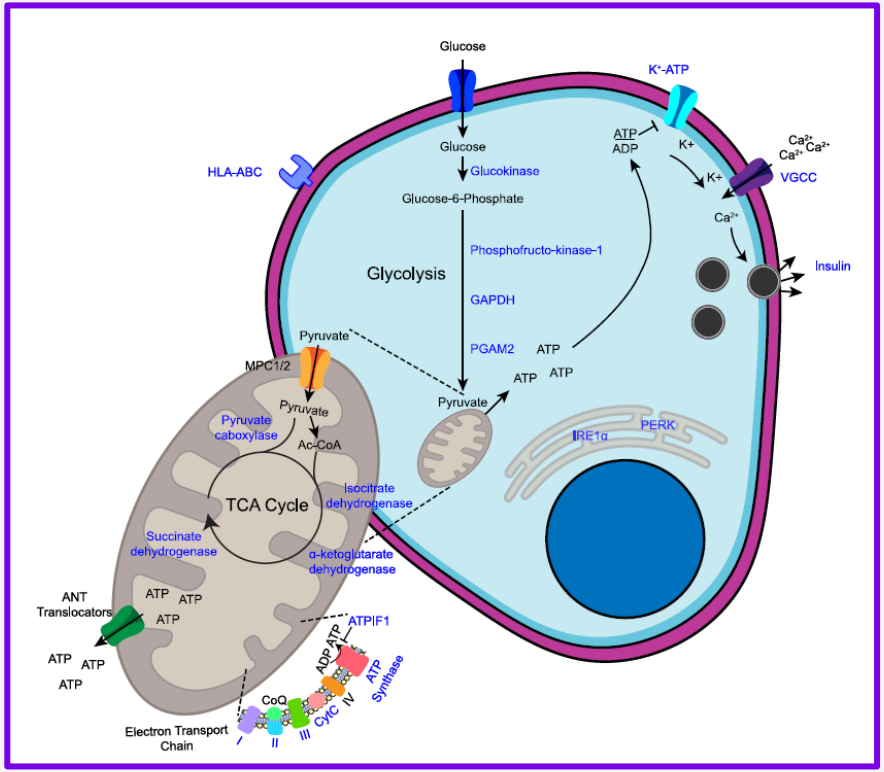
- In der gesunden Betazelle tritt nach einem Glukosereiz eine rasche erste Phase der Insulinsekretion auf, gefolgt von einer zweiten Phase.
- In Stadium 1 geht die erste Phase der Insulinantwort verloren, kompensiert durch vermehrte Insulinausschüttung (C-Peptid ↑) in der zweiten Phase.
- In Stadium 2 verringert sich die C-Peptidausschüttung, so dass keine Kompensation mehr möglich ist (Dysglykämie) und sich die Zeit bis zum Glukose- und C-Peptid-Peak verlängert.
- Serokonversion zu multiplen IAk findet insbesondere parallel zu den transienten Phasen reduzierter Insulinsensitivität **im Alter von 2 Jahren** und **nach dem Alter von 10 Jahren** durch Hormonveränderungen statt

Abbildung modifiziert nach Galderisi A 2023[1]. IAk: Inselautoantikörper.

1. Galderisi A *et al. Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. **2.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Betazellen sind dysfunktional bei T1D, unabhängig davon, ob T-Zell-Infiltrate vorliegen oder nicht



- Unabhängig davon, ob infiltrierende T-Zellen in Pankreasinseln von Personen mit T1D vorhanden waren oder nicht, waren deren vorhandene Betazellen alle dysfunktional, im Gegensatz zu Personen mit IAk+ oder IAk-
- Dysfunktionalität zeigte sich darin, dass viele an der Stimulus-Kaskade durch Glukose beteiligten Proteine herabreguliert waren, wodurch die Betazellen nicht in der Lage waren, adäquat mit Insulinausschüttung auf einen Glukosereiz zu reagieren
- Insulinausschüttung nach Auslösung durch einen anderen Reiz (KCl) war jedoch möglich
- Dysfunktionalität scheint nach der Serokonversion zu beginnen

Abbildung modifiziert nach Huber MK 2022[1]. IAk: Inselautoantikörper; KCl: Kaliumchlorid; T1D: Typ-1-Diabetes. Untersuchung an Pankreas-Organspenden von IAk-negativen (n = 14), IAk-positiven (n = 11) und T1D < 4 Jahre seit Diagnose (n = 9).

1. Huber MK et al. *Cell Rep* 2025; 44: 116174.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Wegfall des 1. Phase-Peaks auch durch Betazellstress ab NBZ ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l)

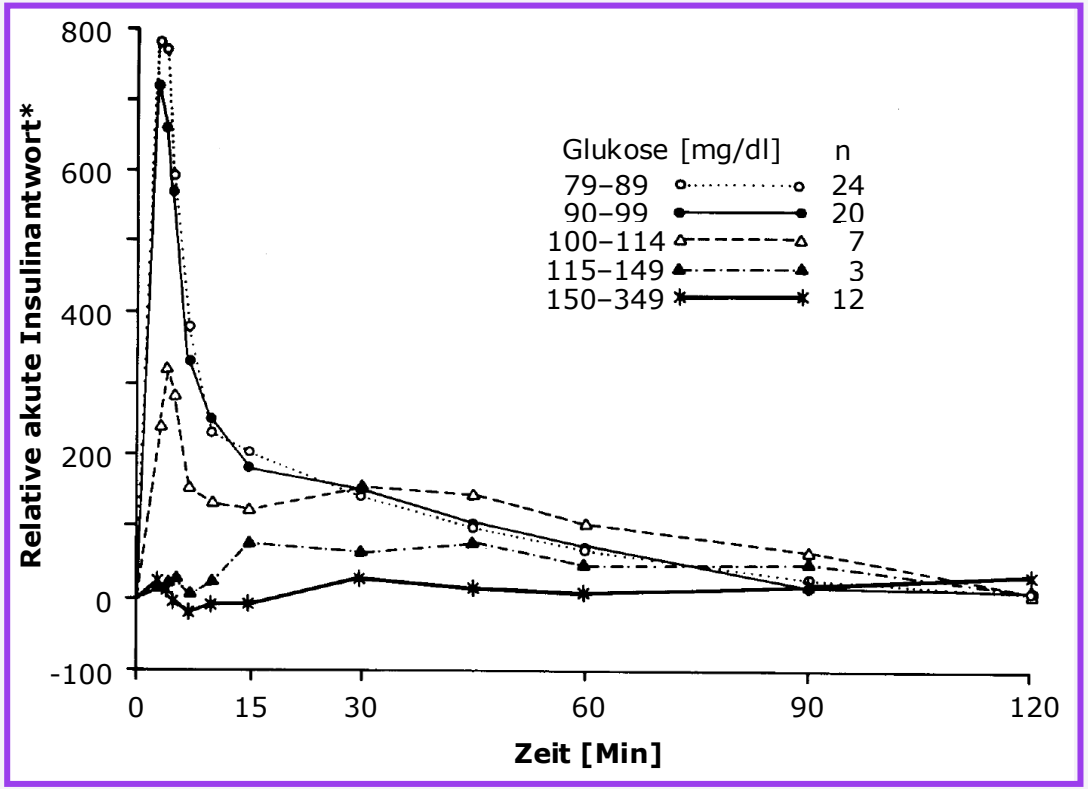


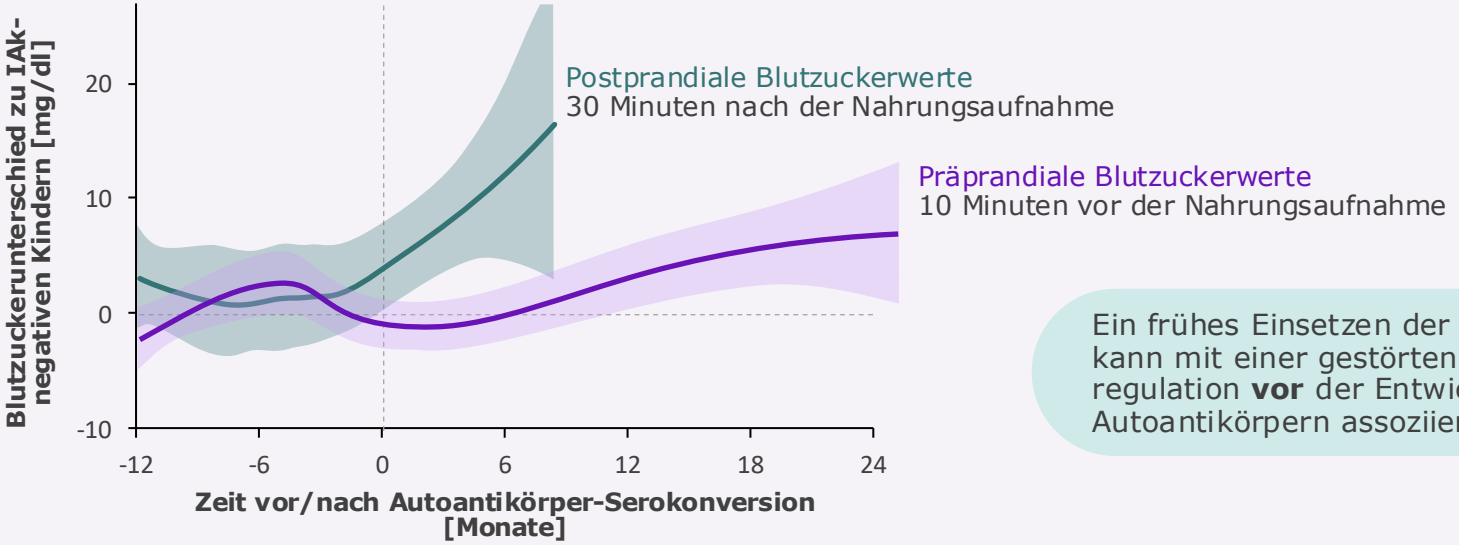
Abbildung modifiziert nach Brunzell JD 1976[1]. NBZ: Nüchternblutzucker. * Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

1. Brunzell JD *et al. J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 222–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Im natürlichen Verlauf von autoimmunem T1D kommt es früh zu metabolischen Veränderungen[1]

Blutzuckerwerte bei Kindern mit positiven Autoantikörpern im Verhältnis zum Zeitpunkt der Serokonversion[1]



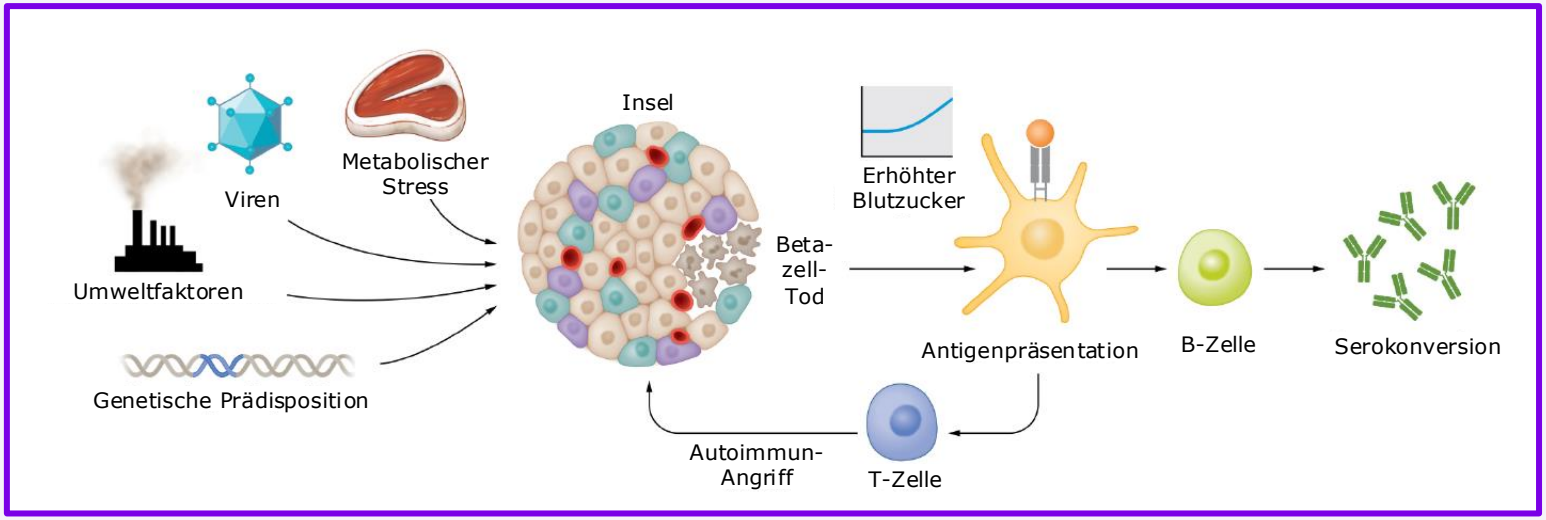
Ein frühes Einsetzen der Autoimmunität kann mit einer gestörten Blutzuckerregulation **vor** der Entwicklung von Autoantikörpern assoziiert sein[1]

Abbildung modifiziert nach Warncke K 2022[1]. POInT ist eine randomisierte kontrollierte Studie, in die 1.050 Säuglinge im Alter von 4,0–7,0 Monaten mit erhöhtem genetischem Risiko für die Entwicklung von T1D aufgenommen wurden.[1] Ein hohes genetisches Risiko für Säuglinge ohne Familienanamnese ersten Grades von T1D wurde definiert als DR3/DR4-DQ8- oder DR4-DQ8/DR4-DQ8-Genotyp und GRS größer als 14,4.[1] GRS: genetischer Risikoscore; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Warncke K *et al. J Clin Invest* 2022; 132: e162123.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Wie könnte sich das Auftreten erhöhter Glukosewerte VOR Serokonversion erklären lassen?[1]



- Verschiedene Faktoren können zu einer Schädigung der Betazellen führen, darunter Virusinfektionen, metabolischer Stress, genetische Veranlagung oder Umweltfaktoren
- Diese Schädigungen können zum Absterben der Betazellen und anschließender Antigenpräsentation führen, woraufhin eine Autoimmunreaktion einsetzt, die zum vollständigen Untergang der Betazellen führt

Abbildung modifiziert nach Donath MY 2022[1]. T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Donath MY. *J Clin Invest* 2022; 132: e164460.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Dysglykämie wird ca. 6 Monate vor der klinischen T1D-Diagnose primär postprandial sichtbar[1]

Glukosespiegel bei Menschen mit T1D

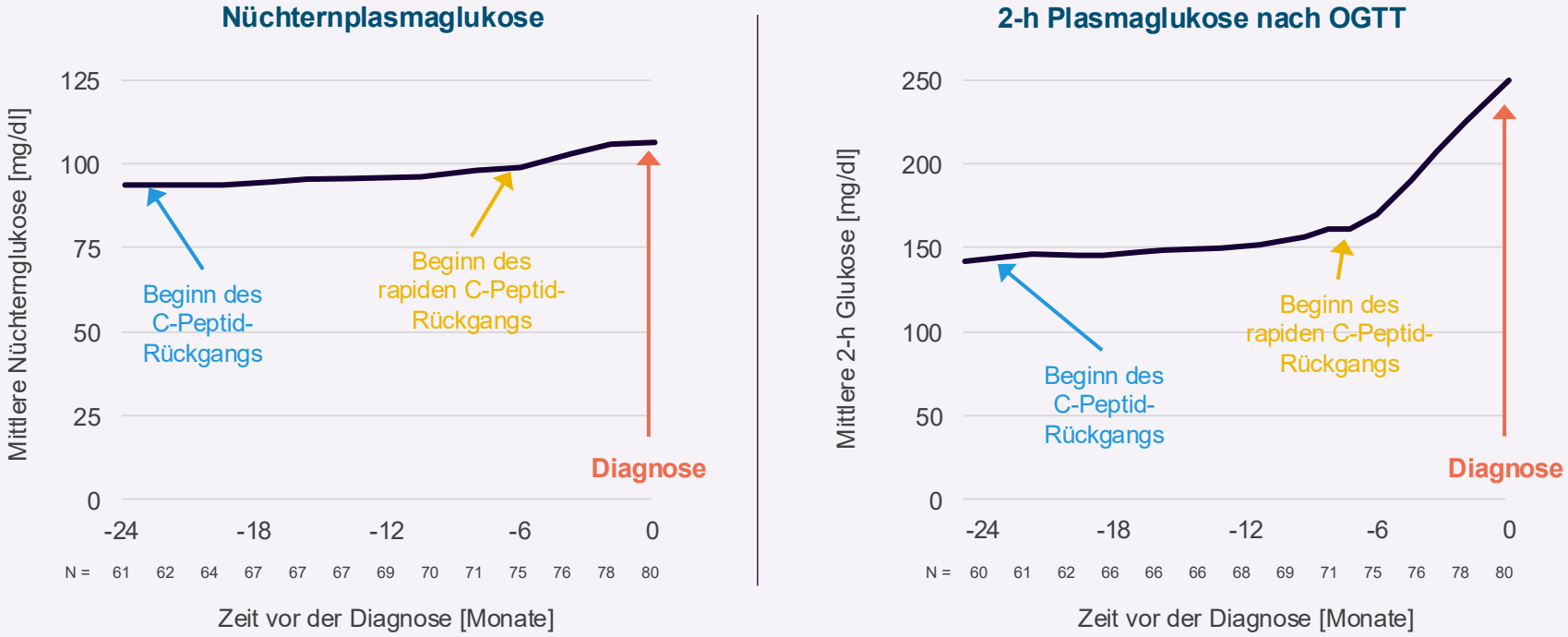


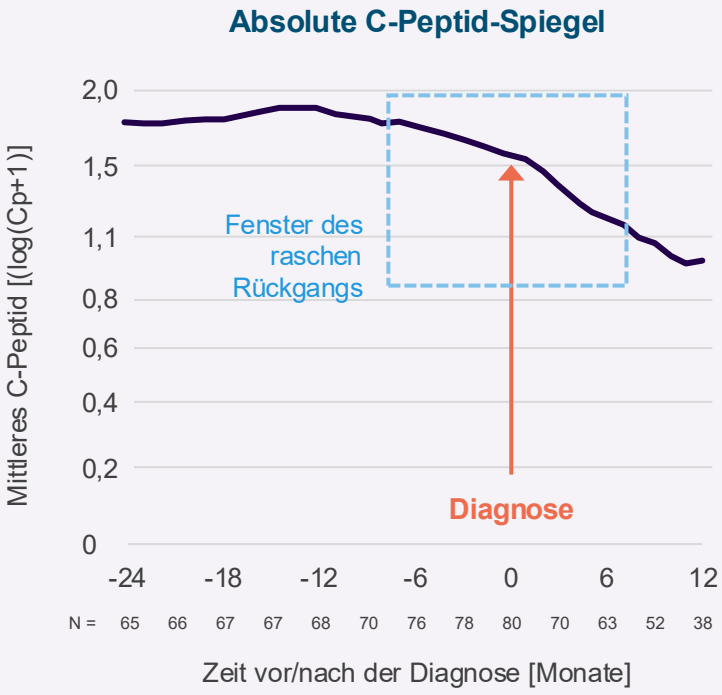
Abbildung modifiziert nach Bogun MM 2020[1]. OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Bogun MM *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 1836–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

C-Peptid-Spiegel sinken in den Monaten vor und nach dem Übergang zu klinischem T1D[1]

C-Peptid-Antwort auf einen OGTT bei Patienten mit T1D



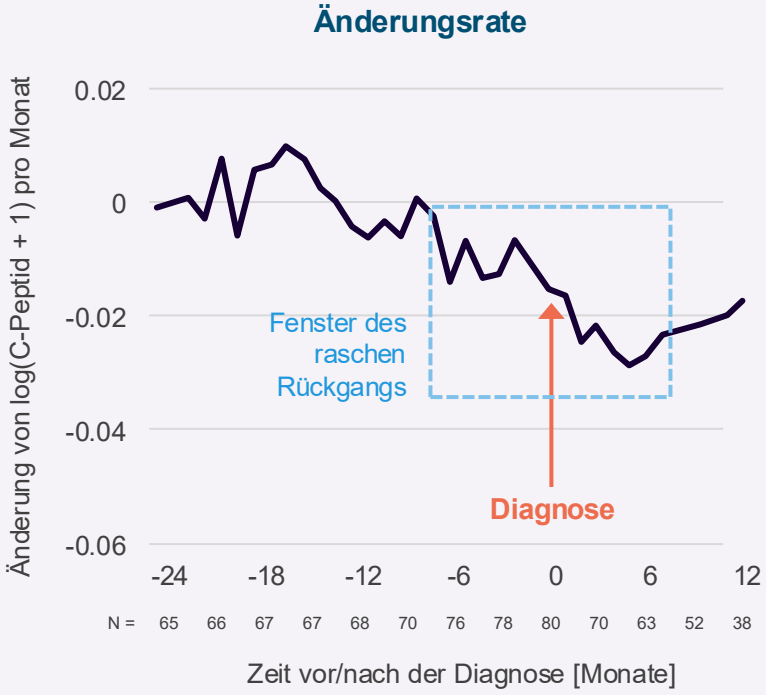


Abbildung modifiziert nach Bogun MM 2020[1]. OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Bogun MM *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 1836–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Metabolische Verschlechterung kann bis zu 1 Jahr vor der T1D-Diagnose Stadium 3 beobachtet werden[1]

Longitudinaler Verlauf der Stoffwechselverschlechterung bei einer Untergruppe von IAk-positiven Personen, deren T1D nach ≥ 5 Jahren Nachbeobachtung zu Stadium 3 fortgeschritten ist[1]

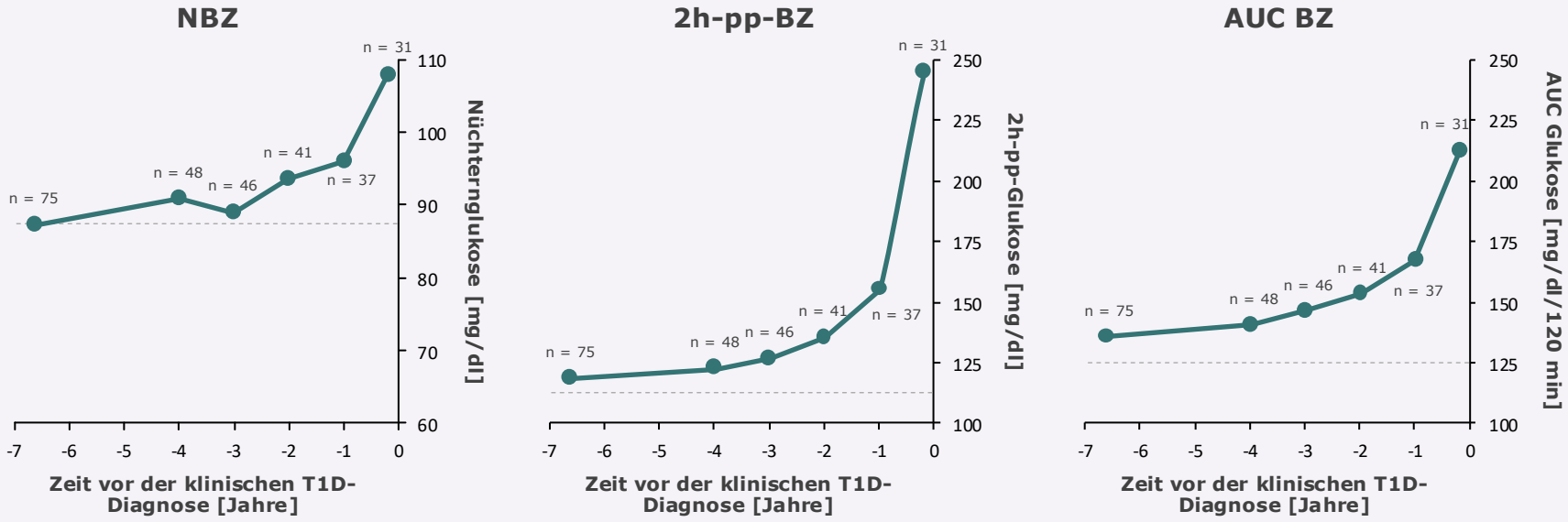


Abbildung modifiziert nach Evans-Molina C 2018[1]. Metabolische Messungen, die aus OGTT abgeleitet wurden, wurden zwischen IAk-positiven Personen, die in der TrialNet Pathway to Prevention-Studie beobachtet wurden und nach 5 oder mehr Jahren oder weniger als 5 Jahren longitudinaler Nachbeobachtung (Progressoren ≥ 5, n = 75; Progressoren < 5, n = 474) klinisch manifesten T1D entwickelten, und IAk-negativen Verwandten (n = 144) verglichen. Die graue gepunktete Linie gibt die Mittelwerte von zu Baseline IAk-negativen Personen an, die zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht wurden (n = 144).
AUC: Fläche unter der Kurve; BZ: Blutzucker; h: Stunde; NBZ: Nüchternblutzucker; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; pp: postprandial; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Evans-Molina C *et al. JCI Insight* 2018; 3: e120877.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Begleitendes Absinken des C-Peptids kann bis zu 1 Jahr vor der T1D-Diagnose Stadium 3 beobachtet werden[1]

Longitudinaler Verlauf der Stoffwechselverschlechterung bei einer Untergruppe von IAk-positiven Personen, deren T1D nach ≥ 5 Jahren Nachbeobachtung zu Stadium 3 fortgeschritten ist[1]

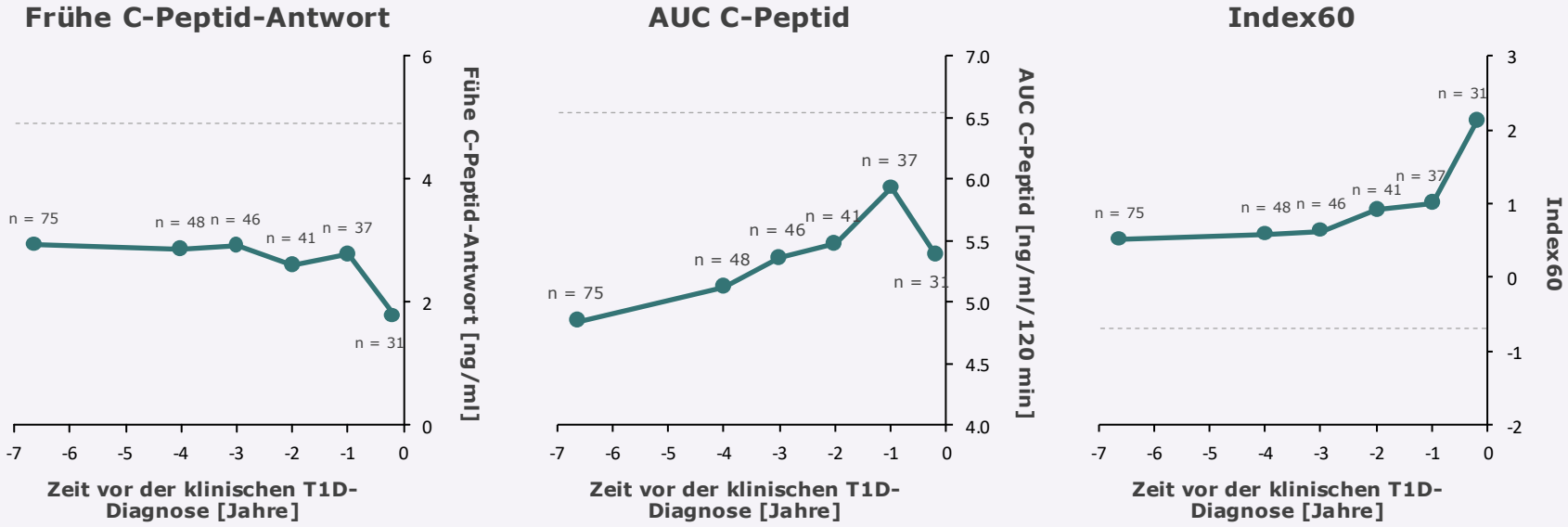
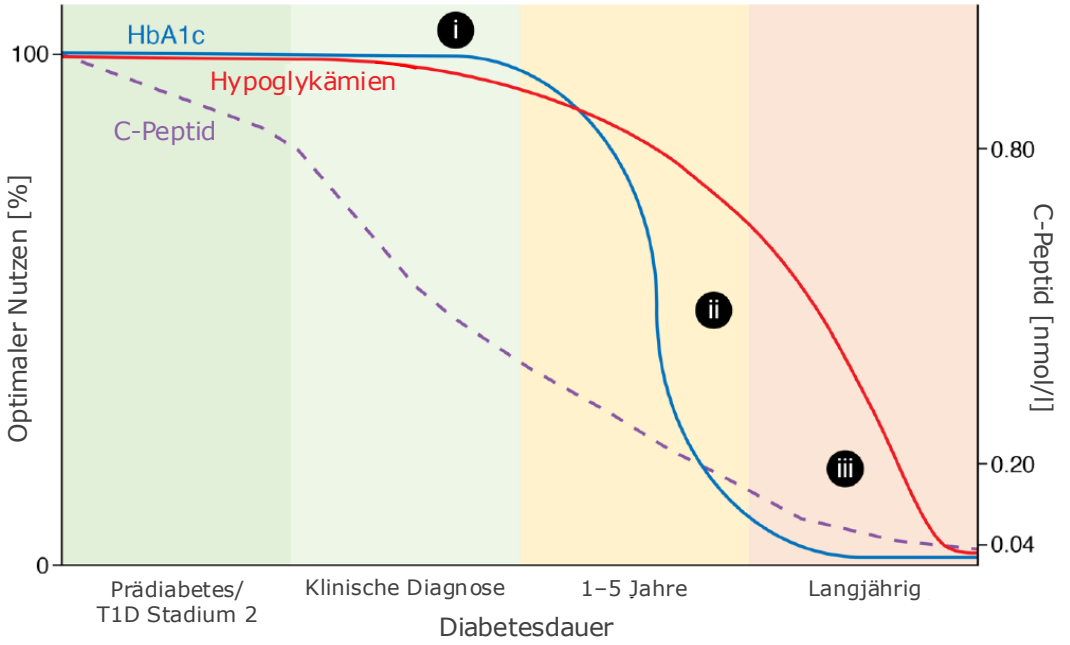


Abbildung modifiziert nach Evans-Molina C 2018[1]. Metabolische Messungen, die aus OGTT abgeleitet wurden, wurden zwischen IAk-positiven Personen, die in der TrialNet Pathway to Prevention-Studie beobachtet wurden und nach 5 oder mehr Jahren oder weniger als 5 Jahren longitudinaler Nachbeobachtung (Progressoren ≥ 5, n = 75; Progressoren < 5, n = 474) klinisch manifesten T1D entwickelten, und IAk-negativen Verwandten (n = 144) verglichen. Die graue gepunktete Linie gibt die Mittelwerte von zu BaselineIAk-negativen Personen an, die zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht wurden (n = 144).
AUC: Fläche unter der Kurve; C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; Index60: Index60 zur T1D-Diagnose, Gleichung Index60 = 0,3695 * (log Nüchtern-C-Peptid) + 0,0165 * (60-min Glukose) – 0,3644 * (60-min C-Peptid)[2]; min: Minute; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Evans-Molina C *et al. JCI Insight* 2018; 3: e120877. **2.** Sosenko JM *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 271–6.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Mutmaßlicher Zusammenhang zwischen klinischen Parametern von Menschen mit T1D und C-Peptid-Spiegeln über den Zeitraum, in dem die Betazellfunktion abnimmt[1]



Der Verlust von C-Peptid geht weitgehend mit Veränderungen der Hypoglykämie-Häufigkeit einher, die Beziehung zu den HbA_{1c}-Werten flacht bei sehr hohen und sehr niedrigen C-Peptid-Werten ab.

(i) Bei einigen Menschen mit Prädiabetes/T1D Stadium 2 puffern eine adäquate C-Peptid-Antwort und geschickte Insulinanpassungen die HbA_{1c}-Werte auch bei Hyperglykämie noch ab. Die nachlassende Insulinausschüttung und niedrigere C-Peptid-Spiegel haben keinen nennenswerten Einfluss auf die Hyperglykämie.

(ii) 1-5 Jahre nach T1D-Diagnose gehen sinkende C-Peptidwerte mit schlechteren HbA_{1c}-Werten einher, insbesondere bei Personen mit weniger effektivem Selbstmanagement, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

(iii) Gubitosi-Klug *et al.* (2) wiesen nach, dass bei Langzeit-T1D selbst geringe Mengen C-Peptid einen Schutz vor Hypoglykämien bieten.

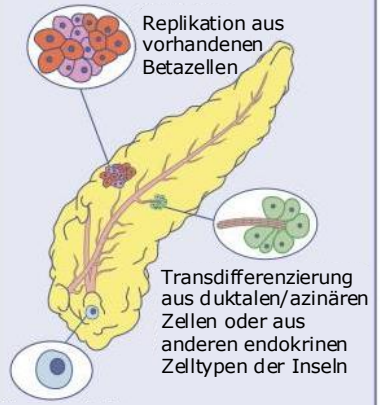
Abbildung modifiziert nach Lam A 2021[1]. Der optimale Nutzen spiegelt den klinischen Nutzen auf einer theoretischen Skala von 0 % bis 100 % wider. Die C-Peptid-Werte wurden aus klinischen Daten abgeleitet, die im Allgemeinen OGTT für Menschen mit Prädiabetes/T1D Stadium 2 und MMTT für Menschen nach der Diagnose (Stadium 3) umfassen. DieWerte lassen sich wie folgt zusammenfassen: > 0,80 nmol/l bei Prädiabetes/T1D Stadium 2, 0,20-0,80 nmol/l bei neu aufgetretenem Diabetes, 0,04-0,20 nmol/l 1-5 Jahre nach der Diagnose und weniger als 0,04 nmol/l bei langjährigem Diabetes. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Lam A *et al. J Clin Invest* 2021; 131: e143683. **2.** Gubitosi-Klug RA *et al. Clin Invest* 2021; 131: e143011.

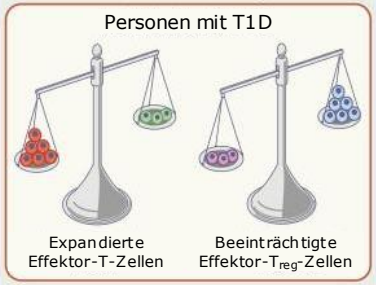
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Potenzielle Gründe für persistierende Betazellen bei T1D[1]

1. Bildung neuer Betazellen?

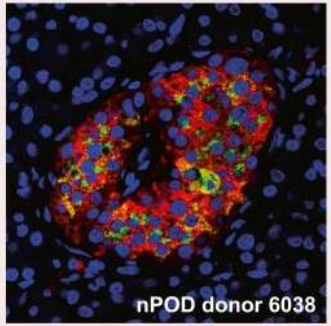


2. Veränderte/variable Autoimmunität?



- „Ausgebrannte" Autoimmunität?
- Verändertes Gleichgewicht zwischen Effektor- und regulatorischen Zellen?
- Wechselwirkung mit Betazellfaktoren?

3. Überleben eines Subsets von Betazellen?



- Schlafende oder dedifferenzierte Betazellen?
- Betazell-Heterogenität?

Histologische und In-vivo-Analysen (z. B. Untersuchungen von C-Peptid, Insulin und Proinsulin im Serum) haben Hinweise auf das Fortbestehen insulinproduzierender Betazellen bei langjährigem T1D geliefert. Mögliche Erklärungen für dieses Phänomen sind:
(1) neues Wachstum von Betazellen durch Neogenese, Transdifferenzierung und Zellregeneration/Zellumsatz;
(2) Schwankungen in der Intensität der Autoimmunreaktion, z. B. kann eine Regulierung der Immunreaktionen oder eine abnehmende Immunreaktion die Zerstörung von Betazellen verringern; und
(3) die Heterogenität der Betazellen kann zum Schutz der Betazellen führen.

Abbildung modifiziert nach Oram RA 2019[1]. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Oram RA *et al. Diabetologia* 2019; 62: 567–77.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Eigenschaften von endogenem und exogenem Insulin

Endogenes Insulin

Parakrine Wirkung durch Sekretion von den Betazellen in der Mitte der Insel direkt zu den Alphazellen am Rand[1,2]

Abgabe in Pulsen (alle 3-6 Minuten[3,4]) → dadurch **effiziente Wirkung an Alphazellen**[2] und **Leber**[3] und **Verhinderung der Herunterregulierung des Insulinrezeptors** auf den Zielzellen[4]

Abgabe in die Pfortader → direkte und sehr effiziente Unterdrückung der Glukoneogenese in der Leber[1,2]

Abgabe innerhalb von wenigen Minuten nach Glukosereiz[1-4] und **abhängig vom Glukosespiegel**[6]

Exogenes Insulin

Verabreicht mit einem Insulinpen oder –pumpe[7] → **Eintrittsort ist Unterhautfettgewebe** unter Umgehung der Pfortader

Kontinuierliche Abgabe (ohne Pulse) aus dem Unterhautfettgewebe in den peripheren Blutkreislauf → **gepulste Abgabe** ist **wichtig** zur **Abdeckung von Mahlzeiten**[2,3], **weniger für** die Deckung der **Basalrate**[8]

Keine unmittelbare Suppression der Glukagon-Ausschüttung und der Glukoneogenese → muss erst aus der Peripherie zur Bauchspeicheldrüse und in die Pfortader gelangen

Verzögerte Wirkung (auch bei ultrakurzwirksamem Insulin) → birgt **Hypoglykämierisiko**

1. Song SH *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4491–9. **2.** Meier JJ *et al. Diabetes* 2006; 55 1051–6. **3.** Meier JJ *et al. Diabetes* 2005; 54: 1649–56. **4.** Hellman B. *Upsala J Med Sci* 2009; 114: 193–205. **5.** Hirsch IB *et al. Endocr Rev* 2020; 41: 733–55. **6.** Komatsu M *et al. J Diabetes Invest* 2013; 4: 511–6. **7.** diabinfo: Was ist Diabetes Typ 1? Erhältlich unter https://www.diabinfo.de/leben/typ-1-diabetes/grundlagen/krankheitsbild-und-symptome.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **8.** Courtney CH *et al. Metabolism* 2003; 52: 1050–5.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Betazellfunktion und Time in Range (TIR)

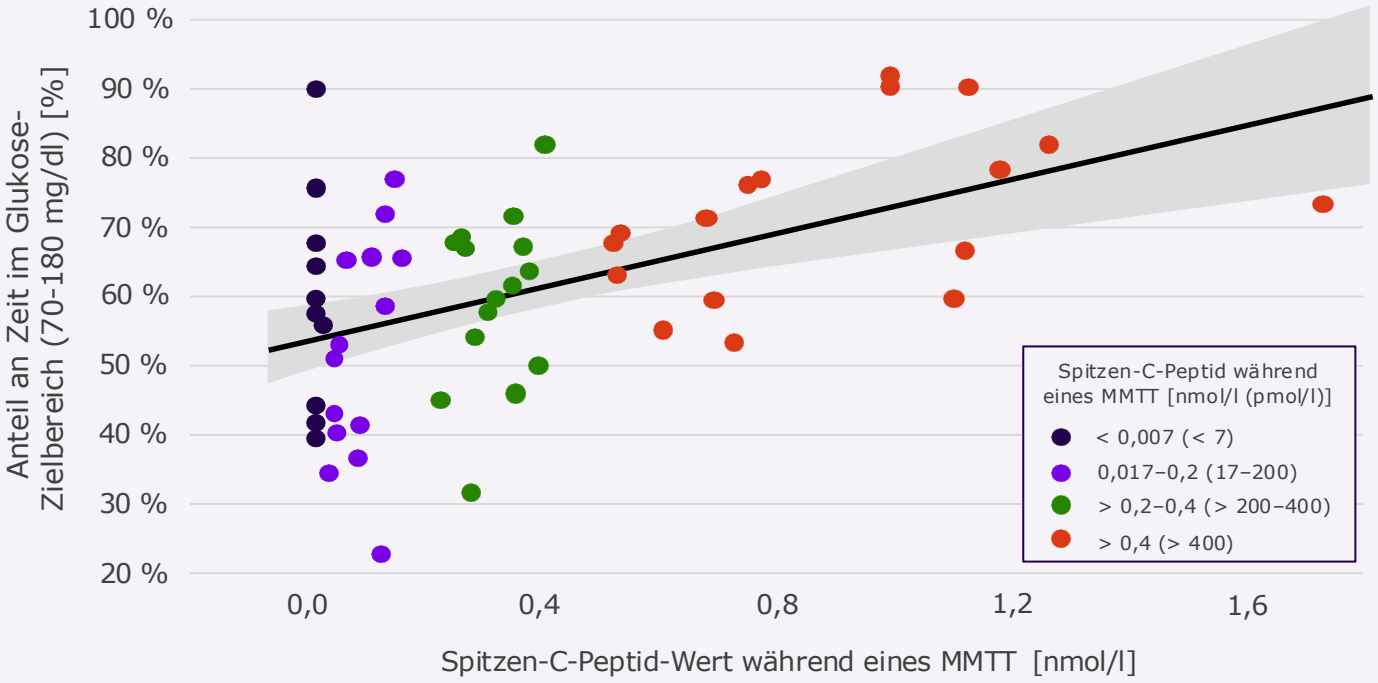


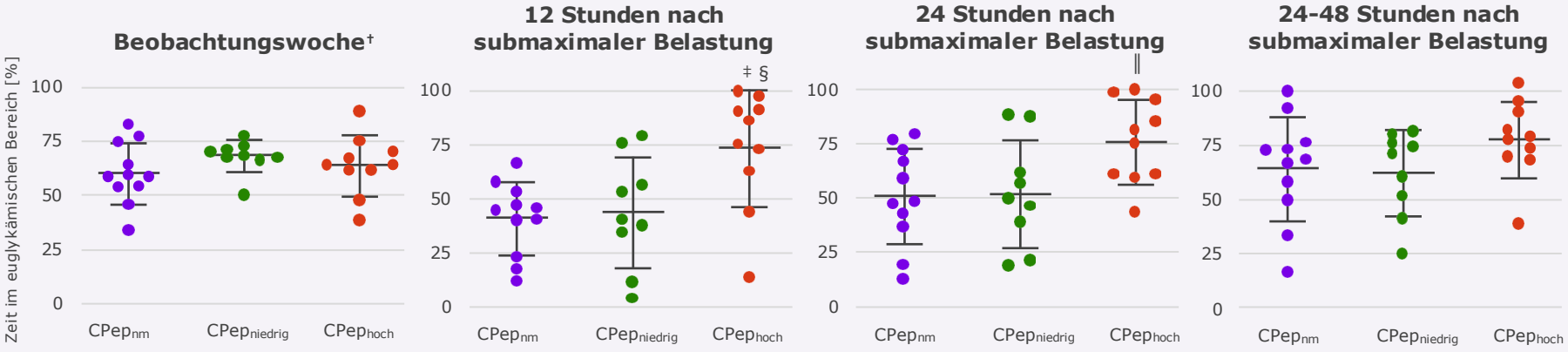
Abbildung modifiziert nach Rickels MR 2020[1]. Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 65 Jahre alt, bei ihnen wurde T1D im Alter von 6 Monaten und 46 Jahren diagnostiziert. Die Krankheit bestand seit mindestens 2 Jahren. Die Teilnehmer wurden nach C-Peptid kategorisiert (negativ, niedrig, mittel, hoch). C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; TIR: Time in range, Zeit im Blutzucker-ZielbereichT1D: Typ-1-Diabetes.

1. Rickels MR *et al. J Clin Invest* 2020; 130: 1850–62.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Glykämiekontrolle nach Training und Betazell-Restfunktion

Mittlere (± SD) Zeit, die T1D-Betroffene in Euglykämie verbrachten nach Baseline C-Peptid-Spiegeln[2]



$CPep_{nm}$ < 3 pmol/l; $CPep_{niedrig}$ 3-200 pmol/l; $CPep_{hoch}$ > 200 pmol/l

Stimulierte C-Peptidspiegel von > 0,60 ng/ml (200 pmol/l*) zeigen eine residuale Betazellfunktion an, die ausreichen könnte, um auch bei Belastung eine bessere Blutzuckerkontrolle zu ermöglichen[1,2]

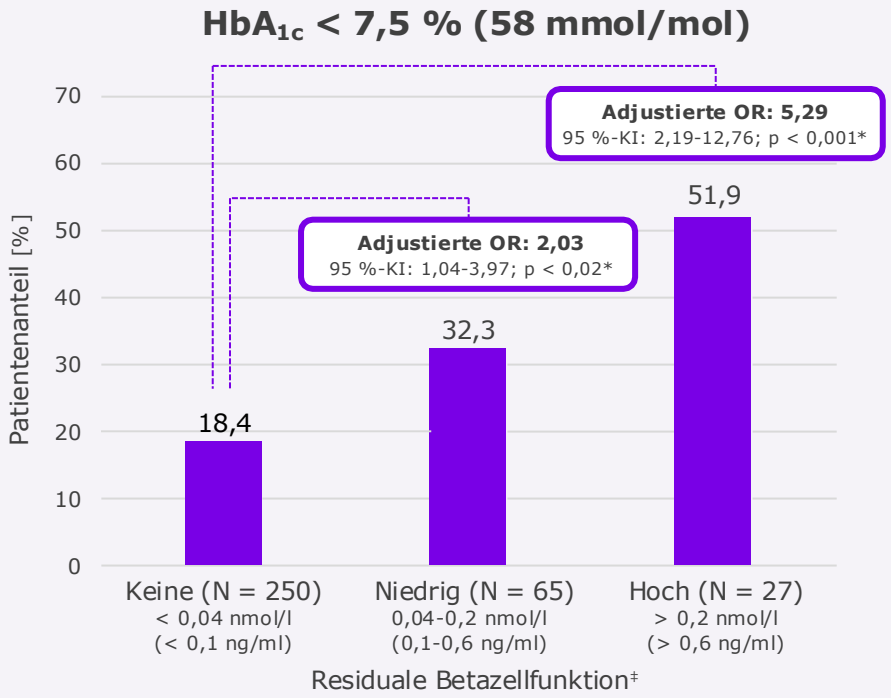
Abbildung modifiziert nach Taylor GS 2020[2]. Charakteristika der Teilnehmenden: klinische T1D-Diagnose, 18-65 Jahre, Diabetesdauer ≥ 3 Jahre bei Aufnahme in die Studie, HbA_{1c} < 10,0 %, keine diabetesbedingten Komplikationen außer Retinopathie, stabiles Regime mit mehreren täglichen Injektionen oder kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion ohne Änderungen in den vorangegangenen 6 Monaten. *1 nmol/l C-Peptid = 3,0203 ng/ml. † Während einer Beobachtungswoche in der Versorgungsrealität haben die Patienten Insulindosierung und Blutzuckermessungen mit Kapillarblut während ihres normalen Tagesablaufs selbst aufgezeichnet. ‡p = 0,010, C-Peptid hoch vs. C-Peptid nicht messbar. §p = 0,027, C-Peptid hoch vs. C-Peptid niedrig. ‖p = 0,041, C-Peptid hoch vs. C-Peptid nicht messbar. nm: nicht messbar; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; SD: Standard deviation, Standardabweichung; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Flatt AJS *et al. Ann N Y Acad Sci* 2021; 1495: 40–54. **2.** Taylor GS *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 2362–70.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenhang residuales C-Peptid und Glykämiekontrolle

Daten aus der Danish Study Group for Childhood Diabetes (DanDiabKids)



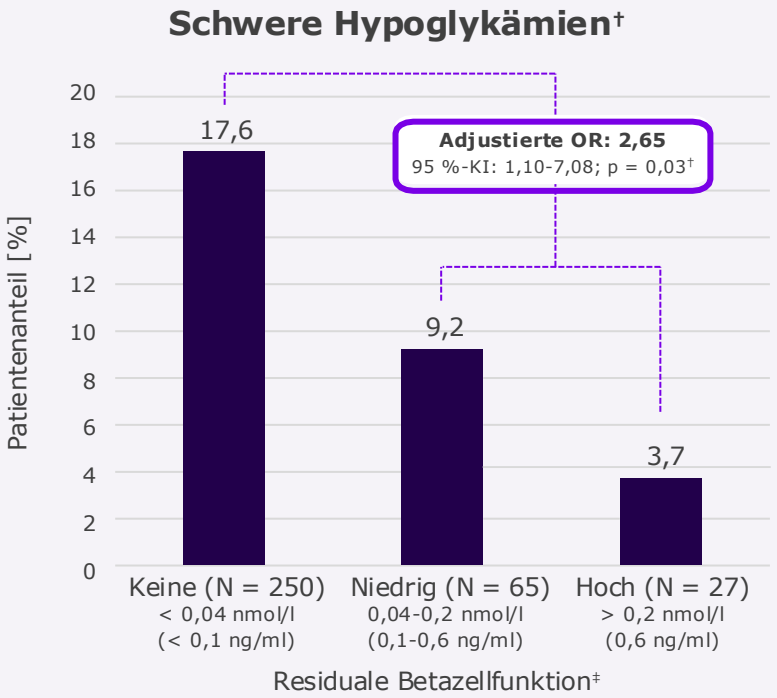
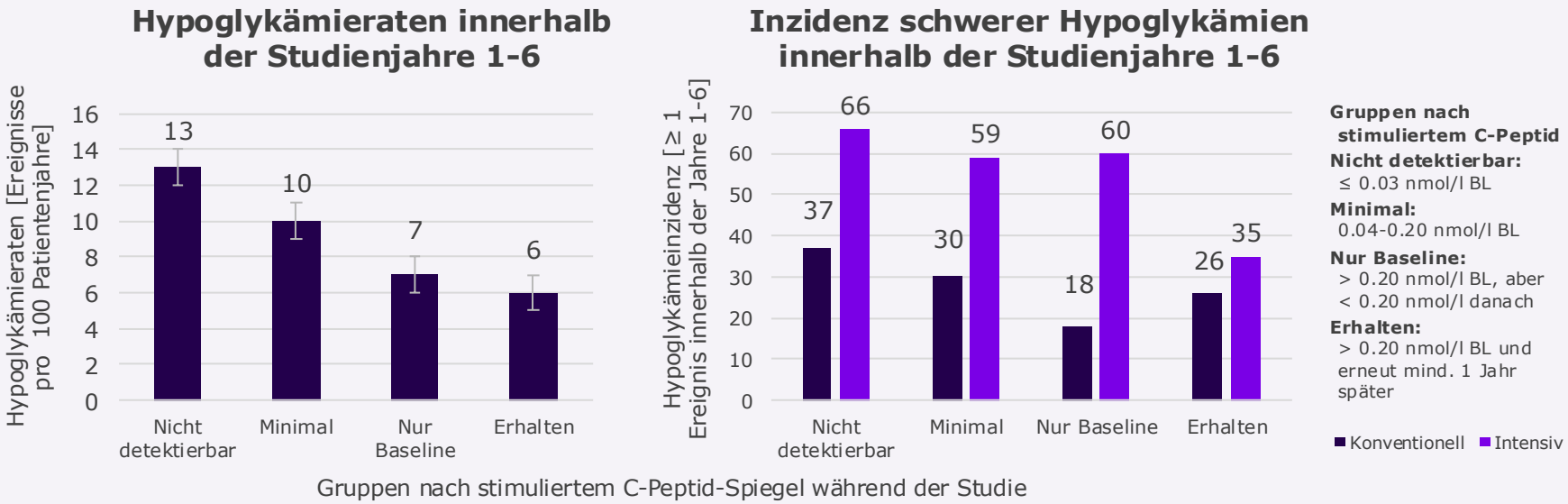


Abbildung modifiziert nach Sørensen JS 2013[1]. Zu den Teilnehmern gehörten 342 Kinder (173 Jungen), 4,8-18,9 Jahre, die seit 3-6 Jahren T1D hatten. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; OR: odds ratio, Chancenverhältnis. * Logistische Regressionsanalyse bereinigt um Geschlecht, Alter, Pubertätsstatus, Diabetesdauer und Insulinverabreichungstechnik. † Logistische Regressionsanalyse bereinigt um Alter, T1D-Dauer, Geschlecht, HbA_{1c}-Wert, täglichen Insulinbedarf und Insulinverabreichungstechnik. ‡ Standardmahlzeit-stimuliertes C-Peptid wurde zur Bewertung der Betazellrestfunktion verwendet. † Schwere Hypoglykämien wurden definiert als bestätigte Hypoglykämien, die zu Bewusstlosigkeit oder Krampfanfall oder beidem führten. Die Inzidenz wird als Inzidenzanteil angegeben, und zwar als Anteil der Teilnehmer, die innerhalb des letzten Jahres einen Zwischenfall erlitten haben, pro 100 Teilnehmer.

1. Sørensen JS *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 3454–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Eine höhere Betazell-Restfunktion kann das Risiko für (schwere) Hypoglykämien in den ersten Jahren senken



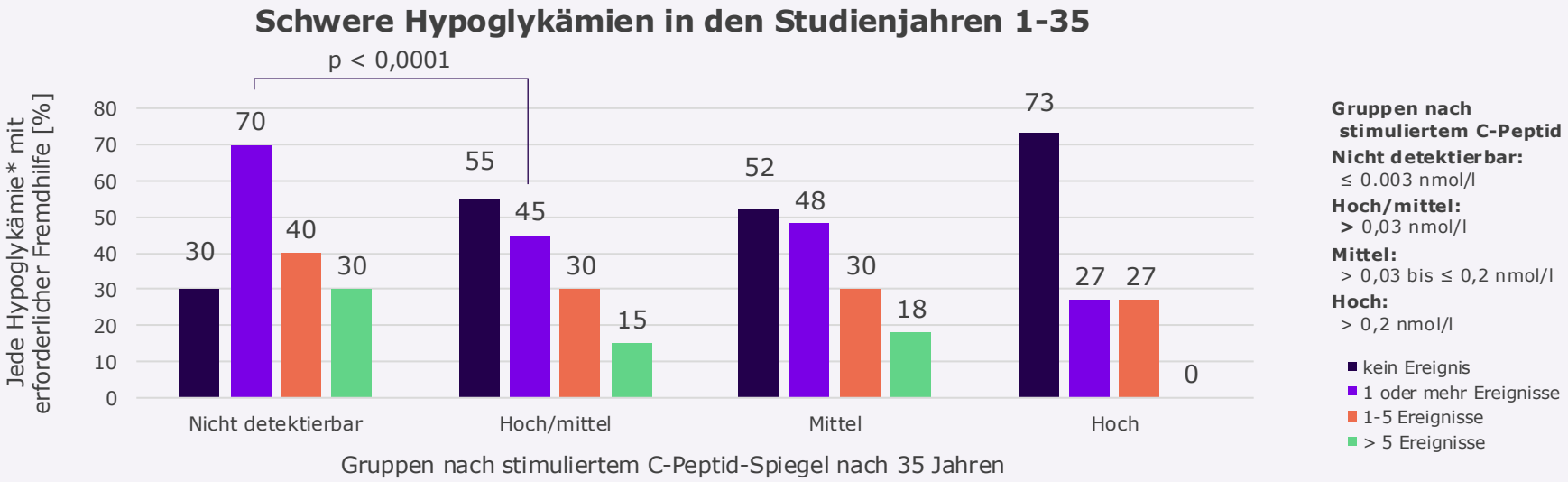
- Teilnehmer in der DCCT-Studie mit stimuliertem C-Peptid ≥ 0,04 nmol/l zu BL wie auch mit erhaltenem C-Peptid wiesen signifikant **niedrigere Hypoglykämie-Ereignisraten** auf als Teilnehmer mit nicht nachweisbarem C-Peptid zu BL ($p < 0,05$)
- Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien war mit erhaltenem C-Peptid bei intensivierter BZ-Einstellung signifikant geringer als mit allen anderen Gruppen ($p < 0,001$)

Abbildung modifiziert nach Steffes MW 2003[1]. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial. Fehlerbalken stellen Standardfehler dar.

1. Steffes MW *et al. Diabetes Care* 2003; 26: 832–6.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Eine Betazell-Restfunktion kann das Risiko für schwere Hypoglykämien auch über 35 Jahre senken



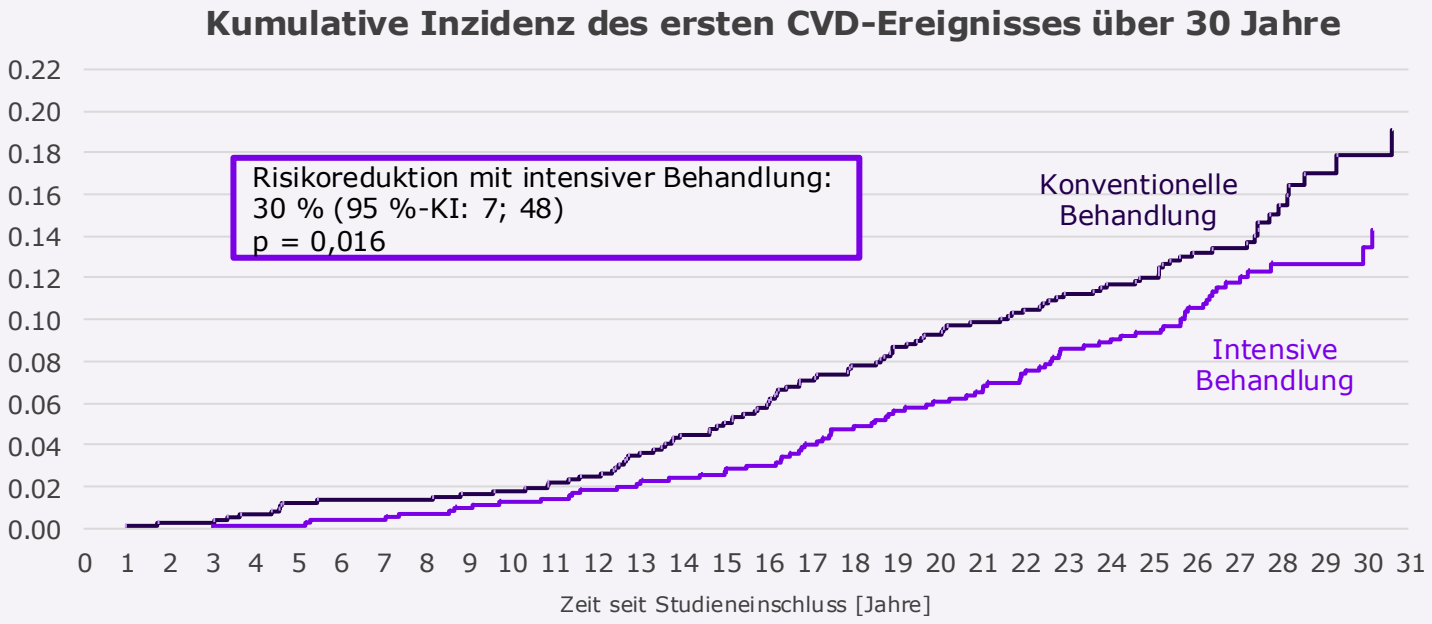
- Nach 35 Jahren gab es noch 12,4 % DCCT/EDIC-Teilnehmer mit stimuliertem C-Peptid ≥ 0,003 nmol/l; diese hatten zu BL niedrigere HbA_{1c}-Werte, höhere stimulierte C-Peptid-Spiegel und geringeren Insulinbedarf
- Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien im DCCT/EDIC-Studienverlauf war bei Teilnehmern mit stimuliertem C-Peptid ≥ 0,03 nmol/l signifikant geringer als bei Teilnehmern ohne C-Peptid-Antwort (45 vs. 70 %; p < 0,0001)

Abbildung modifiziert nach Gubitosi-Klug 2021[1]. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. * Auftreten schwerer Hypoglykämien vierteljährlich dokumentiert in der DCCT-Studie und jeweils innerhalb der letzten 3 Monate bei den jährlichen Visiten in der EDIC-Studie.

1. Gubitosi-Klug RA *et al. Clin Invest* 2021; 131: e143011.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Gute Glykämiekontrolle zu Beginn des klinisch manifesten T1D kann das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen über 30 Jahre senken



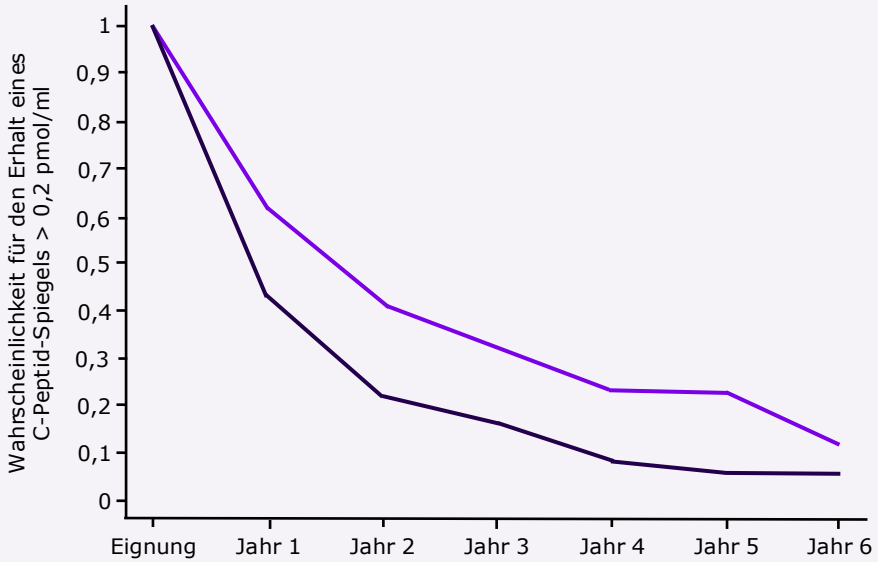
Ein **niedrigerer HbA_{1c} über 9 Jahre**[2] in der DCCT/EDIC-Studie **reduzierte kardiovaskuläre Ereignisse um 30 %**[1] nach 30 Jahren

Abbildung modifiziert nach DCCT/EDIC Study Research Group 2016[1]. CVD: Cardiovacular disease, kardiovaskuläre Erkrankung; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; Intensive Behandlung = Basal-Bolus-Insulintherapie; KI: Konfidenzintervall; Konventionelle Behandlung = Mischinsulintherapie; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. DCCT/EDIC Study Research Group. *Diabetes Care* 2016; 39: 686–93. **2.** Nathan DM für die DCCT/EDIC Study Research Group. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Wahrscheinlichkeit für den Erhalt der C-Peptid-Spiegel mit intensiver vs. konventioneller Therapie in der DCCT[1,*]



Patientenzahl in jeder Behandlungsgruppe, die evaluiert wurde

Intensiv	138	131	80	53	32	8	2
Konventionell	165	150	63	32	22	3	0

Die Wahrscheinlichkeit für einen stimulierten C-Peptid-Spiegel > 0,2 pmol/ml war in den ersten 5 Jahren der DCCT höher mit intensiver Insulintherapie vs. mit konventioneller Insulintherapie

Abbildung modifiziert nach DCCT 1998[1]. * Stimuliertes C-Peptid ≥ 0,20 pmol/ml. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; Intensiv = Basal-Bolus-Insulintherapie; Konventionell = Mischinsulintherapie.

1. The DCCT Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 517–23.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Mediane HbA_{1c}-Werte in der DCCT und ihrer Nachbeobachtungsstudie EDIC

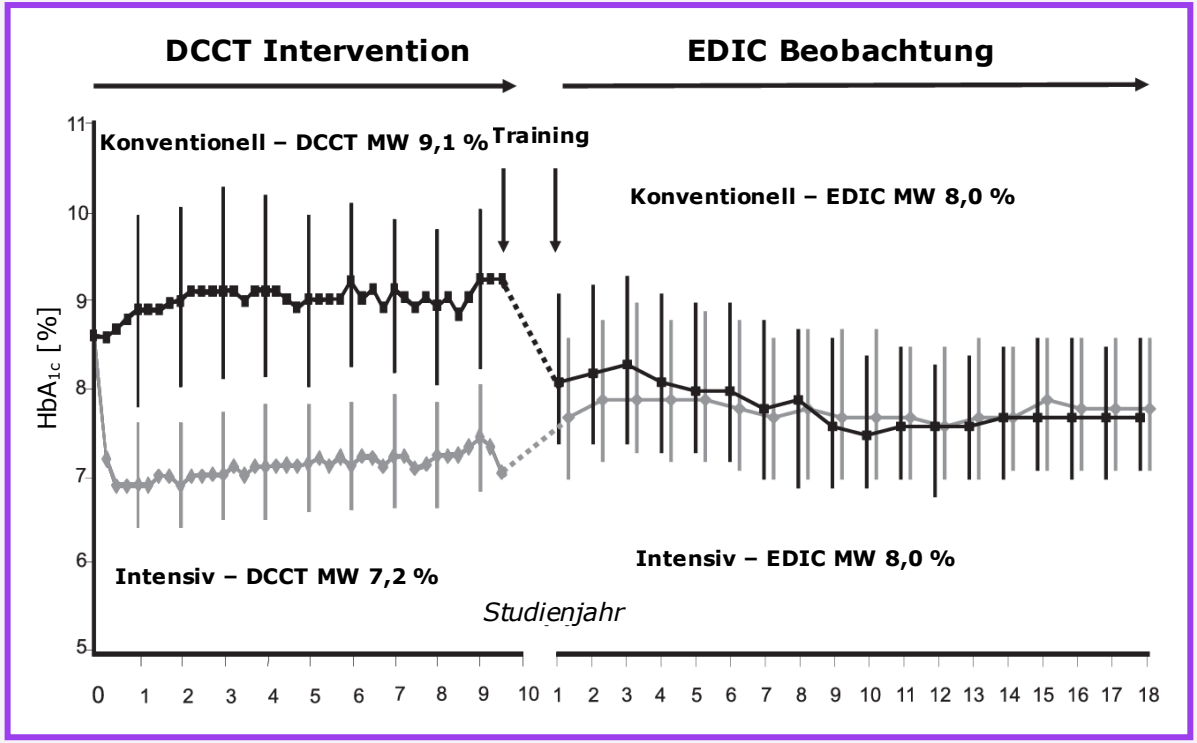


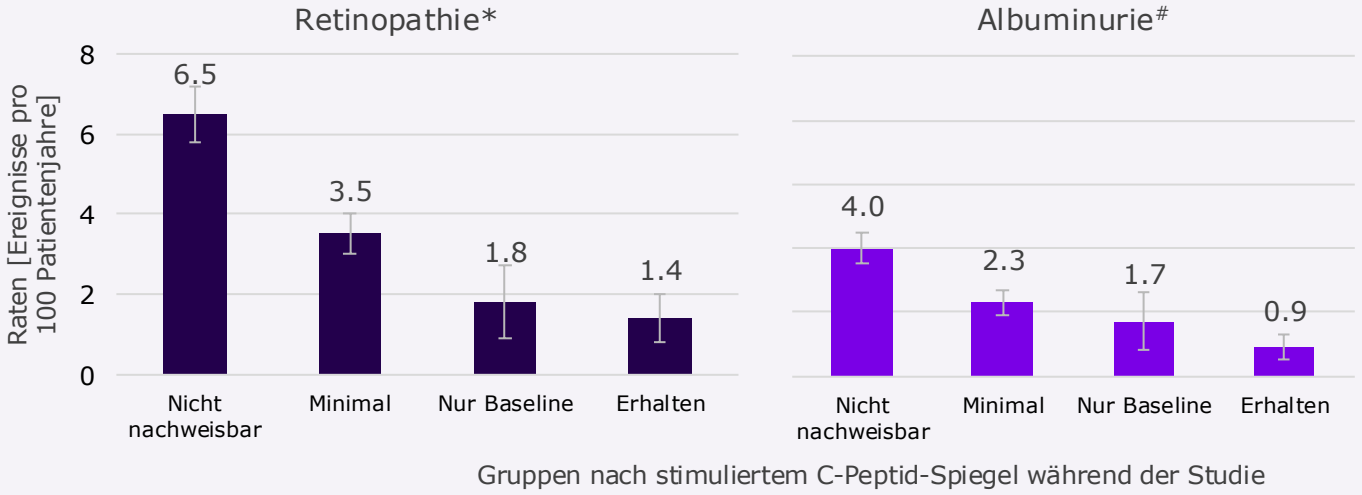
Abbildung modifiziert nach Nathan DM 2014[1]. DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; Intensiv = Basal-Bolus-Insulintherapie; Konventionell = Mischinsulintherapie.

1. Nathan DM für die DCCT/EDIC Study Research Group. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Eine höhere Betazell-Restfunktion kann das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen in den ersten Jahren senken

Raten an Einzelereignissen unter intensiver Insulintherapie innerhalb der Studienjahre 1-6



Gruppen nach stimuliertem C-Peptid

Nicht nachweisbar:
≤ 0,03 nmol/l BL

Minimal:
0,04-0,20 nmol/l BL

Nur Baseline:
> 0,20 nmol/l BL, aber < 0,20 nmol/l danach

Erhalten:
> 0,20 nmol/l BL und erneut mind. 1 Jahr später

Teilnehmer der DCCT-Studie mit stimuliertem C-Peptid ≥ 0,04 nmol/l zu BL wie auch mit erhaltenem C-Peptid wiesen signifikant niedrigere Ereignisraten an Retinopathie und Albuminurie auf als Teilnehmer mit nicht nachweisbarem C-Peptid zu BL ($p < 0,05$)

Abbildung modifiziert nach Steffens MW 2003[1]. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial. *Retinopathie-Ereignis, definiert als eine einzelne 3-stufige Veränderung auf der Studienskala für die frühe Behandlung der diabetischen Retinopathie. # Albuminurie-Ereignis, definiert als einzelnes Ereignis > 40 mg/24 h. Fehlerbalken stellen Standardfehler dar.

1. Steffes MW *et al. Diabetes Care* 2003; 26: 832–6.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Eine höhere Betazell-Restfunktion kann das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen auch über 21,6 Jahre senken[1]

Ein Zufalls-C-Peptid > 0,2 nmol/l nach im Median 21,6 Jahren war

- invers korreliert mit Bluthochdruck, dem HbA_{1c} und dem Cholesterinspiegel
- unabhängig davon mit einem niedrigeren Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen:

45%

Geringeres Risiko für Retinopathie
(OR 0,55 [95 %-KI: 0,34; 0,89]; p = 0,014)

39%

Geringeres Risiko für Nephropathie
(OR 0,61 [95 %-KI: 0,38; 0,96]; p = 0,033)

Selbst niedrige Restkonzentrationen von Zufalls-C-Peptid im Serum schienen mit einem günstigen Komplikationsprofil verbunden zu sein[1]

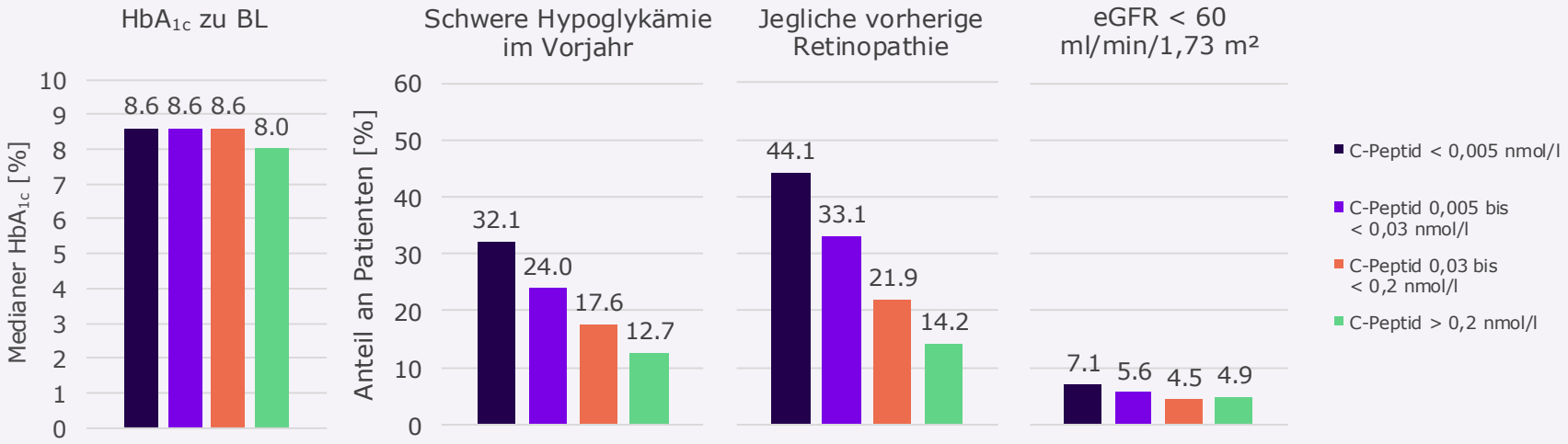
Abbildung modifiziert nach Harsunen M 2023[1]. Charakteristika der Teilnehmenden an einer finnischen Langzeit-Querschnittsanalyse: klinische T1D-Diagnose nach dem Alter von 5 Jahren, Beginn der Insulintherapie innerhalb eines Jahres nach Diagnose und C-Peptid-Spiegel < 1,0 nmol/l (n = 3.984 FinnDiane-Studie). Nach einer medianen Diabetesdauer von 21,6 Jahren (IQR 12,5-31,2) hatten 776 (19,4 %) der 3.984 FinnDiane-Teilnehmenden ein residuales Zufalls-C-Peptid von > 0,02 nmol/l. Diese wurden verglichen mit Teilnehmern ohne Zufalls-C-Peptid. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Harsunen M *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 465–73.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ein geringerer Anteil an Menschen mit T1D und höherer Betazell-Restfunktion hatte schwere Hypoglykämien oder mikrovaskuläre Ereignisse[1]

Baselinedaten der SDRNT1BIO-Kohorte nach C-Peptid-Spiegel



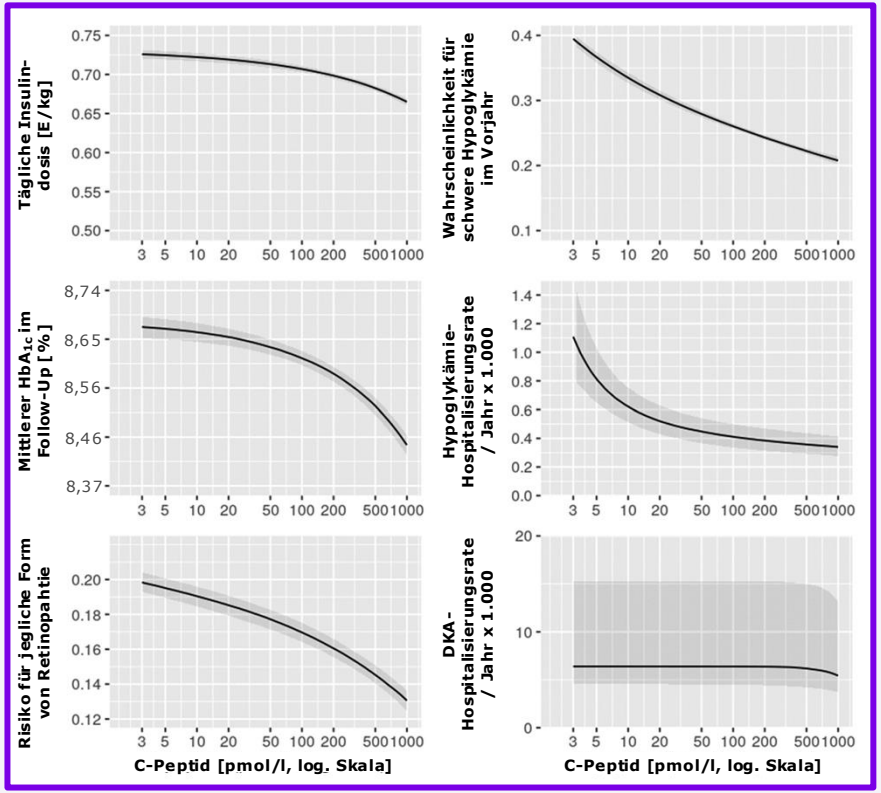
- Höhere BL-C-Peptid-Spiegel waren invers korreliert zum Auftreten von schweren Hypoglykämien im Vorjahr und jedweder Form von Retinopathie
- Bei Personen mit BL-C-Peptid-Spiegeln von 0,03 bis < 0,2 nmol/l war die Häufigkeit von ≥ 1 schweren Hypoglykämien im Vorjahr ~ 50 % geringer als bei Personen ohne nachweisbares C-Peptid

Abbildung modifiziert nach Jeyam A 2021[1]. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; eGFR: estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; SDRNT1BIO: Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource; T1D: Typ-1-Diabetes. Untersucht wurden n = 6.076 Menschen mit T1D in der SDRNT1BIO, die im Mittel 5,2 Jahre lang nachbeobachtet wurden.

1. Jeyam A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 390–8.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Nachträglich vorhergesagte Mediane und IQR* für die Wirkung des BL-C-Peptid-Spiegels nach 5,2 Jahren[1]



Der Zusammenhang des BL-C-Peptid-Spiegels mit

- Tägliche Insulindosis: war moderat mit nur ~ 10 % niedrigerer Dosis bei C-Peptid 200 pmol/l vs. n.m. C-Peptid
- HbA_{1c}: war schwach mit nur ~ 0,1 % niedrigerem HbA_{1c} bei C-Peptid 200 pmol/l vs. n.m. C-Peptid
- Neuerkrankungen jeglicher Form von Retinopathie: durchgehend nahezu linearer inverser Zusammenhang
- Wahrscheinlichkeit für schwere Hypoglykämien im Vorjahr: war nahezu linear nach unten mit einer Reduktion von ~ 0,4 auf ~ 0,24 bei C-Peptid 200 pmol/l vs. n.m. C-Peptid
- Hypoglykämie-Hospitalisierungsrate: war konvex nach unten mit der stärksten Abnahme im Hypoglykämierisiko zwischen 5 und 20 pmol/l
- Diabetischer Ketoazidose (DKA): Nahezu unveränderter Zusammenhang bis C-Peptid < 200 pmol/l, jedoch Risikoreduktion oberhalb dieses Schwellenwertes

Abbildung modifiziert nach Jeyam A 2021[1]. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DKA: Diabetische Ketoazidose; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; IQR: interquartile range, Interquartilsbereich; n.m.: nicht messbar; SDRNT1BIO: Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource; T1D: Typ-1-Diabetes. Untersucht wurden n = 6.076 Menschen mit T1D in der SDRNT1BIO, die im Mittel 5,2 Jahre lang nachbeobachtet wurden. * Basierend auf einem Modell der gemischten Bruchpotenzen für die Wirkung des C-Peptid-Spiegels zu BL.

1. Jeyam A *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 390–8.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Langzeit-Effekte von C-Peptid: Ergebnisse nach 11 Jahren Nachbeobachtung der SDRNT1BIO-Kohorte[1]

- Nach 11 Jahren Nachbeobachtung war ein höherer BL-C-Peptid-Spiegel assoziiert mit **verringertem Risiko** für:
  - **DKA** ($p < 0{,}001$)
  - hospitalisierte **Hypoglykämien** ($p < 0{,}001$)
  - Auftreten jeglicher **Retinopathie** oder **Makulopathie** ($p < 0{,}001$)
  - **Fortschreiten** einer **Retinopathie** um ≥ 1 Grad oder einer **Makulopathie** ($p = 0{,}02$)
  - einen **kombinierten Endpunkt** aus dem ersten der vorgenannten Ereignisse, neu auftretender CVD, Übergang zu CKD Stadium 3 oder Tod ($p = 0{,}003$)
- Die Inzidenzrate für das erste dieser Ereignisse bei Personen mit C-Peptid ≥ 200 pmol/l vs. Personen mit n.m. C-Peptid betrug: **DKA 0,38** (95 %-KI: 0,29; 0,48), hospitalisierte **Hypoglykämie 0,62** (0,43; 0,91), **Retinopathie 0,59** (0,49; 0,71), **kombinierter Endpunkt 0,79** (0,68; 0,91)
- Kein signifikanter Einfluss von C-Peptid auf CVD oder Tod

Diese Daten zeigen die Bedeutung des C-Peptid-Spiegels und seiner Aufrechterhaltung für die Blutzuckerkontrolle bei T1D und die Vermeidung akuter und chronischer Komplikationen von T1D

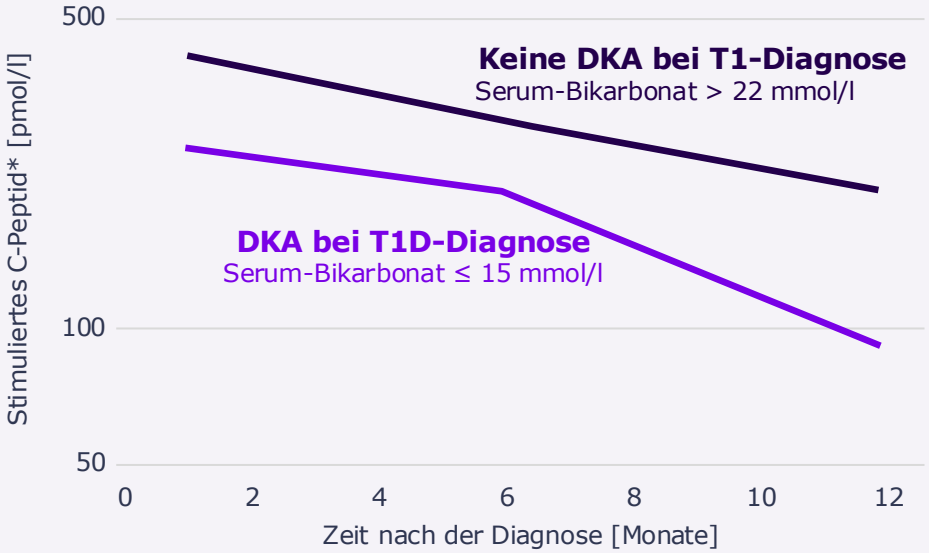
BL: Baseline; CKD: chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; CVD: cardiovascular disease; Herz-Kreislauf-Erkrankung; DKA: Diabetische Ketoazidose; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c};; n.m.: nicht messbar; SDRNT1BIO: Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource; T1D: Typ-1-Diabetes. Untersucht wurden n = 6.076 Menschen mit T1D in der SDRNT1BIO, die 11 Jahre lang nachbeobachtet wurden.

1. Mellor JH *et al. Abstract book Immunology of Diabetes Society IDS Congress* 2024; 4.-8. November 2024, Brügge, Belgien. Abstract #340, S. 136; erhältlich unter: https://idsbruges2024.com/wp-content/uploads/2024/10/IDS-BOA_PDF-2.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Einfluss von DKA bei Diagnose auf C-Peptid-Spiegel 1 und 12 Monate danach[1]

Longitudinale C-Peptidspiegel je nach DKA-Status zum T1D-Diagnosezeitpunkt



Die Betazell-Restfunktion (stimuliertes C-Peptid) stand in Zusammenhang mit dem Auftreten von DKA bei der Diagnose:

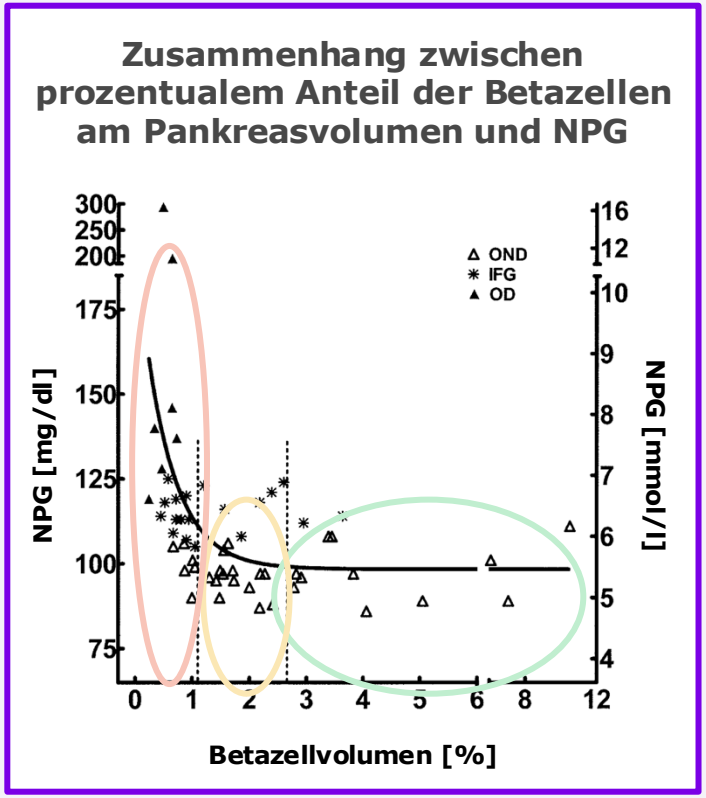
- Patienten **mit DKA** hatten **niedrigere C-Peptid-Spiegel 1** ($p = 0{,}004$) und **12 Monate** ($p = 0{,}0003$) nach Diagnose
- Schätzungen deuten auf eine um **34 % geringere Betazell-Restfunktion** nach **1** (log C-Peptid -0,41) und eine um **51 % geringere Betazell-Restfunktion** nach **12 Monaten** (log C-Peptid -0,71) hin

Abbildung modifiziert nach Mortensen HB 2010[1]. C-Peptid: Connecting peptid, Verbindungspeptid; DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes. Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie, die in 18 Zentren aus 15 Ländern in Europa und Japan durchgeführt wurde. 275 Kinder (131 männlich, Durchschnittsalter 9,1 Jahre, Spanne 0,2-16,8 Jahre) mit neu diagnostiziertem Diabetes. 84 % waren kaukasisch.

1. Mortensen HB *et al. Pediatr Diabetes* 2010; 11: 218–26.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenhang von Betazellmasse und NPG[1,*]



- Kann nur bei Personen ohne Insulintherapie gezeigt werden, daher nur bei T2D möglich
- Über eine große Bandbreite individuellen Betazellvolumens (als Surrogatparameter für Betazellmasse) ist die NPG in einem engen Bereich reguliert
- Wenn das Betazellvolumen nicht mehr für die Glykämiekontrolle ausreicht, beginnt Dysglykämie
- Erst bei sehr geringem Betazellvolumen (-masse) kommt es zu sehr großer Bandbreite der NPG → **bei geringer funktionaler Betazellmasse** haben bereits **kleine Unterschiede ausgeprägte Effekte** auf die Glykämie

Abbildung modifiziert nach Ritzel RA 2007[1]. IFG: Impaired fasting glucose, beeinträchtigte Nüchternglukose; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: Orale Antidiabetika; OD: obese, diabetic, adipös, diabetisch; OND: Obese, non-diabetic, adipös, ohne Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes. * Untersuchung von Pankreata von übergewichtigen (BMI > 27 kg/m²) Personen ohne Diabetes (NPG < 110 mg/dl [< 6,1 mmol/l]; n = 31), mit IFG (≥ 110 - < 126 mg/dl [≥ 6,1 - < 7,0 mmol/l]; n = 19) oder mit T2D (≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/l]; n = 7; keine Verwendung von Insulin oder OAD).

1. Ritzel RA *et al. Diabetes Care* 2006; 29: 717–8.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung Bedeutung der Betazellrestfunktion

- **Betazellen** erfüllen neben der **endokrinen** (Insulinbereitstellung) auch wichtige **parakrine Funktionen** (Interaktion mit Alpha-, Delta-, Gamma-, Epsilonzellen, aber auch Endothelzellen und Perizyten in den Langerhans'schen Inseln)[1-5]
- Die **Insulinfreisetzung** erfolgt abhängig vom Blutzuckerspiegel[2] **biphasisch**[6] und **in Pulsen**[7,8] an den **Alphazellen**[9,10] vorbei **direkt in die Pfortader**, um effektiv **Glukagon**bereitstellung[10] und **Glukoneogenese**[7] zu **unterdrücken**
- Bereits der Übergang in **T1D Stadium 1** ist gekennzeichnet vom **Verlust des 1.-Phase-Peaks** der Insulinausschüttung[6]
- Insbesondere im **letzten Jahr vor der klinischen T1D-Diagnose** kommt es zu einem massiven **Verlust der Betazellfunktion**[11] (C-Peptid ↓) mit einhergehender **Verschlechterung der Glykämie**[12]
- **Persistierende Betazellen** könnten durch **Neubildung**, **veränderte Autoimmunität** und/oder **Überleben** bestimmter **Subsets** entstehen[13]
- **Stimulierte C-Peptidwerte** von **> 200 pmol/l** deuten auf eine **residuale Betazellfunktion** hin, die für die **Kontrolle des Blutzuckerspiegels ausreichen** kann und das **Risiko für schwere Hypoglykämien**, **DKA** und **T1D-bedingte mikrovaskuläre Komplikationen verringern** kann[14-21]
- Ein **frühzeitiges Eingreifen** zur **Erhaltung selbst geringer Betazellrestfunktion** kann das **langfristige Stoffwechselrisiko** durch **Verringerung der glykämischen Variabilität** und der mit T1D und Hyperglykämie verbundenen **Komplikationen verringern**[22,23]

DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Atkinson MA & Mirmira RG. *Cell Metab* 2023; 35: 1500–18. **2.** Almaça J *et al*. *Cell Rep* 2016; 17: 3281–91. **3.** Hartig SM & Cox AR. *J Mol Med* 2020; 98: 451–67. **4.** Hill TG & Hill DJ. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 4070. **5.** Bru-Tari E et al. *Front Endocrinol* 2021; 11: 619150. **6.** Galderisi A *et al*. *Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. **7.** Meier JJ *et al*. *Diabetes* 2005; 54: 1649–56. **8.** Hellman B. *Upsala J Med Sci* 2009; 114: 193–205. **9.** Song SH *et al*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4491–9. **10.** Meier JJ *et al*. *Diabetes* 2006; 55 1051–6. **11.** Bogun MM *et al*. *Diabetes Care* 2020; 43: 1836–42. **12.** Evans-Molina C *et al*. *JCI Insight* 2018; 3: e120877. **13.** Oram RA *et al*. *Diabetologia* 2019; 62: 567–77. **14.** Flatt AJS *et al*. *Ann N Y Acad Sci* 2021; 1495: 40–54. **15.** Taylor GS *et al*. *Diabetes Care* 2020; 43: 2362–70. **16.** Sørensen JS *et al*. *Diabetes Care* 2013; 36: 3454–9. **17.** Gubitosi-Klug RA *et al*. *J Clin Invest* 2021; 131: e143011. **18.** Steffes MW *et al*. *Diabetes Care* 2003; 26: 832–6. **19.** Jeyam A *et al*. *Diabetes Care* 2021; 44: 390–8. **20.** Mortensen HB *et al*. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 218–26. **21.** Harsunen M *et al*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 465–73. **22.** Dayan CM *et al*. *Lancet* 2019; 394: 1286–96. **23.** DCCT/EDIC Study Research Group. *Diabetes Care* 2016; 39: 686–93.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Ausblick: Ein wenig Hilfe durch verbliebene Betazellen hat lang anhaltende klinische Vorteile[1]

- Insulininduzierte Hypoglykämie ist die häufigste Komplikation einer intensiven Insulintherapie, daher lassen die Ergebnisse von Gubitosi-Klug *et al.*[2] eine klinische Bedeutung für das Patientenmanagement annehmen und unterstützen den **Erhalt der Betazell-Restfunktion als Ziel der Krankheitsmodifikation**[1]

- Für das Erreichen verbesserter HbA_{1c}-Werte und damit die Reduktion makrovaskulärer Endpunkte kann größere Betazell-Restfunktion erforderlich sein.[1] Dennoch:

  - Es ist wichtig, den Erkenntnissen aus der Prädiabetes- und der frühen Post-Diagnose-Phase weiterhin Beachtung zu schenken: Der **Erhalt der Betazellfunktion ist mit einer leichteren Blutzuckerkontrolle und mehr Personen, die ihre Glykämie-Ziele erreichen, verbunden**[1]

  - Betroffene, die ihre Betazellfunktion auf dem Niveau zum Zeitpunkt der T1D-Diagnose erhalten können, das höher ist als die von Gubitosi-Klug *et al.*[2] beobachteten Werte (> 0,2 nmol/l), und die verbesserte physiologische Eigenschaften aufweisen, könnten einen optimalen Langzeitnutzen erzielen[1]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Lam A *et al. J Clin Invest* 2021; 131: e143683. **2.** Gubitosi-Klug RA *et al. Clin Invest* 2021; 131: e143011. **3.** Herold KC *et al. N Engl J Med* 2019; 381: 603–13.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

C-Peptid – Entstehung und Messung

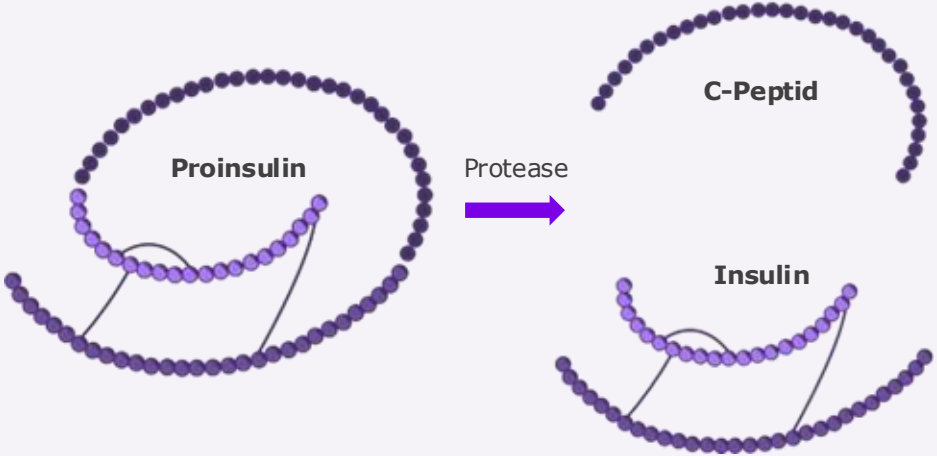
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

C-Peptid-Werte sind ein klinisches Maß für die Betazell-funktion und das Fortschreiten der Krankheit und zeigen die Höhe der endogenen Insulinproduktion an[1]

Wenn die Betazellmasse abnimmt, kommt es zu einer entsprechenden Verringerung der C-Peptid-Spiegel[1]

Ein C-Peptid-Molekül entsteht für jedes **neue Insulin-Molekül** in einem **1:1-Verhältnis**[1-3]

Die geeignetste Messung der endogenen Insulinsekretion und der Betazellfunktion ist die C-Peptid-Messung, so die ADA[4]



Der **Erhalt der Betazellfunktion**, gemessen am **C-Peptid-Spiegel**, ist mit einem **geringeren Risiko des Fortschreitens** von **Nephropathie**, **Neuropathie** und **Retinopathie** sowie einem **geringeren Risiko** für **Hypoglykämien** verbunden[5]

ADA: American Diabetes Association; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Arvan P *et al. Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a007658. **2.** Flier JS & Kahn CR. *Mol Metab* 2021; 52: 101194. **3.** Washburn RL *et al. Biomedicines* 2021; 9: 270. **4.** Peters A. *J Fam Pract* 2021; 70 (Suppl. 6): S47–S52. **5.** Pollanen PM *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e4638–e4651.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Vorteile von C-Peptid als Marker für die Betazellfunktion

	Insulin	C-Peptid
Rate der Clearance[1,2]	Variabel	Konstant
Halbwertszeit (min)[2,3]	3-6	20-30
Auswirkungen von exogenem Insulin[1,2]	Verfälscht die endogene Insulinmessung	Keine Auswirkung

C-Peptid ist als **Biomarker** für die **Betazellfunktion genauer** als Insulin[4] und ist ein **direktes**, **quantitatives** und **spezifisches** Maß für die **glukoseabhängige Insulinsekretion** aus Betazellen[5]

Umrechnungsfaktoren[6]

ng/ml (µg/l) x 0,33 = nmol/l

nmol/l x 3,0 = ng/ml

nmol/l = pmol/ml

C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid. **1.** Leighton E *et al. Diabetes Ther* 2017; 8: 475–87. **2.** Jones AG & Hattersley AT. *Diabet Med* 2013; 30: 803–17. **3.** Flier JS & Kahn CR. *Mol Metab* 2021; 52: 101194. **4.** Galderisi A *et al. Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. **5.** Latres E et al. *Diabetes* 2024; 73: 823–33. **6.** MVZ Dr. Eberhard & Partner Dortmund; erhältlich unter: https://www.medizin-zentrum-dortmund.de/de/laboratoriumsmedizin/untersuchungsprogramm/untersuchung/1785/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Methoden der C-Peptid-Messung[1]

Testmethode	Vorteile	Nachteile	Messgrenze
Glukagonstimulationstest (GST)	Sensitiv, spezifisch, schnell, reproduzierbar, korreliert mit der Diagnose	Übelkeit	< 0,2 nmol/l
Mischmahlzeiten-Toleranztest (MMTT)	Sensitiv, spezifisch, reproduzierbar, korreliert mit der Diagnose	Zeitaufwändig, flüssige Mischmahlzeiten nicht überall verfügbar	< 0,2 nmol/l
Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)	Praktisch, wenn zeitgleich mit dem diagnostischen OGTT	Zeitaufwändig, begrenzte Evidenz für die Vorhersage der Betazellfunktion	< 0,2 nmol/l
Tolbutamid-Toleranztest (tCP)	Sensitiv	Zeitaufwändig, begrenzte Evidenz für die Vorhersage der Betazellfunktion	< 0,2 nmol/l
Nüchtern (fCP)	Einfach, schnell, korreliert mit dem Diabetes-Typ	Unzureichend zur Ermittlung subtiler Anstiege im C-Peptid	< 0,075 nmol/l
Zufalls-C-Peptid (nicht nüchtern; rCP)	Gut durchführbar, schnell, einfach, korreliert mit der Diagnose	Wenn unklar, wird Bestätigung mit einem Stimulationstest benötigt	< 0,2 nmol/l
C-Peptid/Kreatinin-Ratio im Urin (UCPCR)	Nicht-invasiv, einfach, stabil für 72 Std. in Borsäure, korreliert mit Insulinmangel bei T2D	Ungenau bei CKD, beeinflusst vom Geschlecht wegen der Differenzen in der Kreatinin-Konzentration	< 0,2 nmol/mmol
C-Peptid im Urin (UCP)	Einige Evidenz einer Korrelation mit der Betazellfunktion bei Männern mit T2D, stabil für 72 Std. in Borsäure	Ungenau bei CKD, weniger sensitiv als bei Darstellung als Ratio zu Kreatinin (UCPCR)	< 0,2 nmol/l
24-Std.-Urinsammlung (24h UCP)	Nicht-invasiv, nützlich beim Ermitteln eines Insulinmangels, stabil für 72 Std. in Borsäure	Ungenau bei CKD, zeitaufwändig, erfordert gute Patienten-Mitarbeit. Beeinflusst von Variationen beim Kreatinin	< 0,3 nmol/l

Tabelle modifiziert nach Leighton E 2017[1]. CKD: chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; Std.: Stunden; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Leighton E *et al. Diabetes Ther* 2017; 8: 475–87.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Verschiedene Methoden zur Messung der Betazellfunktion[1]

Test	Beschreibung	Vorteile	Einschränkungen
Hyperglykämischer Clamp	Eine variable intravenöse Glukoseinfusion wird verabreicht, um den Glukosespiegel auf einem konstanten Niveau zu halten. Häufige Blutentnahmen und minutengenaue Anpassungen der Glukoseinfusionsrate sind erforderlich.	Liefert Messungen der Insulinsekretion (erste und zweite Phase) und mit Modellierung der Insulinwirkung. Erfordert keine Modellierung der Daten für die Insulinsekretion. Weit verbreitet und akzeptiert.	Keine gastrointestinalen Inkretineffekte Erfordert kontinuierliche Anpassung der intravenösen Glukose. Technisch anspruchsvoll durchzuführen. Expertise beschränkt auf ausgewählte Zentren.
Gestufte Glukoseinfusion	Intravenöse Glukose wird mit progressiv steigenden Raten verabreicht (jede Rate wird für ca. 40 Min. beibehalten). Erfordert häufige Blutentnahmen.	Liefert Messungen der Insulinsekretion über einen Bereich von Glukosespiegeln. Liefert Messungen der Betazell-Glukosesensitivität.	Keine gastrointestinalen Inkretineffekte. Nicht so weit verbreitet und dokumentiert wie der hyperglykämische Clamp, insbesondere im Kontext therapeutischer Interventionen. Datenanalysen erfordern oft Expertise in modellbasierten Methoden.
FSIGT (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test)	Schnelle intravenöse Injektion von Glukose, gefolgt von einer intravenösen Insulininjektion nach 20 Minuten. Erfordert sehr häufige Blutentnahmen.	Liefert Insulinsekretion und -wirkung während schnell wechselnder Glukosespiegel. Liefert Messungen der ersten Phase der Insulinfreisetzung. Insulinwirkungsergebnisse korrelieren gut mit denen des euglykämischen Clamps. Weit verbreitet und dokumentiert. Mit C-Peptid-Modellierung liefert es die zweite Phase der Insulinfreisetzung.	Kein gastrointestinaler Inkretineffekt. Technisch anspruchsvoll durchzuführen. Expertise zur Durchführung auf ausgewählte Zentren beschränkt. Erfordert intravenöse Insulingabe.
AST (Arginin-Stimulationstest)	Intravenöses Arginin wird verabreicht, gefolgt von kombinierten Glukose/Arginin-Infusionen. Häufige Blutentnahmen über einen kurzen Zeitraum sind notwendig.	Messungen der Insulinsekretion korrelieren mit der Betazellmasse bei Empfängern von Inseltransplantaten. Liefert ein Maß für die nahezu maximale Insulinsekretion (Insulinsekretionsreserve).	Gemischter Effekt auf die Inkretinantwort. Erfordert intravenöse Verabreichung von Arginin und Glukose. Informiert nicht über die Insulinwirkung.
Glukagon-Stimulationstest	Intravenöses Glukagon wird zweimal nacheinander verabreicht (zu Beginn und nachdem Glukose infundiert wurde, um erhöhte Glukosewerte zu erreichen).	Robuste Insulinsekretionsreaktion ähnlich wie bei Arginin, aber durch einen anderen Wirkmechanismus.	Kein oraler Inkretineffekt. Erfordert intravenöse Verabreichung von Glukagon. Informiert nicht über die Insulinwirkung. Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sind häufig und potenziell störend.
MMTT/OGTT (Mischmahlzeiten-Toleranztest/Oraler Glukosetoleranztest)	Orale Mahlzeit oder Glukoselösung wird eingenommen. MMTT ist physiologisch hochrelevant und ahmt die täglich auftretenden oralen Herausforderungen nach. Blutproben werden in festgelegten Intervallen bis zu 5 Stunden nach der Einnahme entnommen.	Einfach zu verabreichen. Inkretineffekte eingeschlossen. Liefert Insulinsekretion und -wirkung während sich ändernder Glukosespiegel. OGTT standardisiert und einfach als einzelnes Substrat. Insulinwirkungs- und -sekretionsergebnisse korrelieren mit denen aus hyperglykämischen und euglykämischen Clamps.	Es müssen Annahmen über die Rate der Nährstoffaufnahme in den systemischen Kreislauf getroffen werden. Technisch anspruchsvolle Modellierung der Ergebnisparameter für Insulinsekretion und -sensitivität, erfordert Software und Expertenanalyse. Mangel an standardisierten Testmahlzeiten. MMTT mit minimaler Modellierung nicht so weit verbreitet wie die hyperglykämischen und euglykämischen Clamps.

1. Shankar S *et al. Diabetes Care* 2016; 39: 1602–13.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Exkurs: Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)[1,2]

- „Zuckerbelastungstest"
- Zum Nachweis einer gestörten Glukosetoleranz (u.a. in der Schwangerschaftsvorsorge und zur Frühdiagnostik von T1D)
- 75 g gelöst in 250-300 ml (1,75 g Glukose pro kg Körpergewicht, max. 75 g)
- Nüchtern (10-16 Stunden, nur Wasser)
- Dauer: 2 h, Messzeitpunkte:
  - 0 min (vor Einnahme)
  - *30 min*
  - *60 min*
  - *90 min*
  - 120 min
- Bestimmung von Plasmaglukose und evtl. Insulin + C-Peptid

C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D. Typ-1-Diabetes.

1. Soeder J *et al*. DocCheck Flexicon: Oraler Glukosetoleranztest. Erhältlich unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Oraler_Glukosetoleranztest. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Dahm V & Feichter M. netDoktor: oGTT. Erhältlich unter: https://www.netdoktor.de/krankheiten/diabetes-mellitus/ogtt/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Durchführung eines OGTT nach DDG-Praxisempfehlung[1]

Durchführung des 75 g oraler Glukosetoleranztest (oGTT) nach WHO-Richtlinien

Testdurchführung am Morgen
- nach 8 bis 12 Stunden Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz,
- nach einer ≥ 3-tägigen kohlenhydratreichen Ernährung (≥ 150 g Kohlenhydrate pro Tag),
- im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des oGTT.

Zeitpunkt 0 Trinken der Glukoselösung (75 g Glukose oder äquivalenter Menge hydrolysierter Stärke gelöst in 250 bis 300 ml Wasser) innerhalb von 5 min
- Kinder 1,75 g/kg (maximal 75 g),
- venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 min,
- sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung und Messung der Glukosekonzentration mit einer qualitätsgesicherten Methode

Ein oGTT ist kontraindiziert bei zusätzlich bestehenden Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion, bei Z. n. bariatrischer Chirurgie oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde. Bei der Durchführung des oGTTs sollten ausschließlich kommerziell hergestellte Fertigarzneimittel mit einem Gesamtvolumen von maximal 300 ml verwendet werden. Die Selbstherstellung der Glukoselösung für die Durchführung des oGTT wird von der DDG aus Gründen der Qualitätssicherung abgelehnt [5, 6]. Wie bei allen anderen Laboruntersuchungen ist Voraussetzung für die Diagnosestellung, dass der oGTT adäquat durchführt wird, inklusive Vorbereitung des Patienten. Das intra- und interindividuell variierende Resorptionsverhalten kann zu erhöhter Variabilität der Glukosekonzentrationen im oGTT führen [7].

Tabelle modifiziert nach Schwarz T 2024[1]. oGTT/OGTT: Oraler Glukosetoleranztest.

1. Schwarz T et al. *Diabetol Stoffwechs* 2024; 19: S125–S137.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Exkurs: Mischmahlzeiten-Toleranztest (MMTT)[1,2]

- Goldstandard, um die Restfunktion der Betazellen bei T1D objektiv zu messen
- Überprüfung, wie viel C-Peptid (und damit körpereigenes Insulin) nach einer definierten Mahlzeit ausgeschüttet wird
- Kein Routinetest in der ärztlichen Praxis
- standardisiertes Flüssigpräparat mit definiertem Gehalt an Kohlenhydraten, Eiweiß und Fett innerhalb von 5 min
- Meist ca. 6 ml pro kg Körpergewicht, maximal ca. 360 ml
- Nüchtern (8-12 Stunden, nur Wasser)
- Basalinsulin wird in der Regel nicht abgesetzt; Bolusinsulin darf vor dem Test nicht gespritzt werden
- Mehrfache Blutabnahmen (z. B. bei t = -10, -1, **0**, 10, 15, 20, **30, 60, 90, 120, 150**, 180, 210, 240 Minuten)
- Bestimmung von Plasmaglukose + C-Peptid

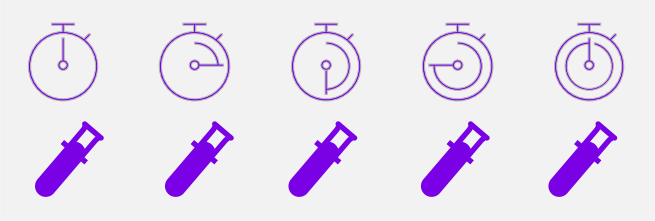
C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Besser REJ *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 195–201. **2.** Sheikh S *et al. Front Endocrinol* 2024; 15: 1340346.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Goldstandard zur Messung der Betazellfunktion bei T1D ist die stimulierte C-Peptid-Antwort im Serum während eines MMTT[1-4]

MMTT misst C-Peptid im Serum über mehrere Zeitpunkte
(z. B. über eine Zeitspanne von 120–240 min.)[1,2,5]



Kennwerte für die AUC-C-Peptid-Antwort werden in der Regel als Konzentrationen über einen bestimmten Zeitraum angegeben: z. B. pmol/l/240 min.

MMTT berücksichtigt die individuellen Unterschiede in den C-Peptid-Ausgangswerten bei den Reaktionen auf Glukosestimulation[5]

Allerdings sind MMTT **zeitaufwendig**, was die **Durchführung der Tests** häufig auf Krankenhäuser oder klinische Labore beschränkt[3,4]

Statische C-Peptid-Marker, wie z. B. Zufalls-C-Peptid und C-Peptid im Urin, korrelieren mit dem MMTT und **sind in einer klinischen Umgebung möglicherweise besser durchführbar**[3,4]

AUC: Area under the curve, Fläche unter der Kurve; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Stankute I *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2021; 178: 108938. **2.** Besser REJ *et al. PLoS One* 2018; 13: e0199635. **3.** Mameli C *et al. Pharmacol Res* 2023; 193: 106792. **4.** Besser REJ *et al. Diabetes Care* 2011; 34: 607–9. **5.** Galderisi A *et al. Diabetologia* 2023; 66: 2189–99.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

C-Peptid-Messung – Vorteile des dynamischen Testens

	Vorteile	Nachteile
Statisches Testen C-Peptid, einmalig gemessen in einer Nüchtern- oder Nicht-Nüchtern-(Zufalls-)Probe. Ausgedrückt in ng/ml oder pmol/l	• Einfach • Minimalinvasiv • Keine Altersbegrenzung	• Kann nicht zur Stadieneinteilung des T1D verwendet werden • Liefert keine Daten zur Insulinsekretion/-empfindlichkeit oder zur Betazellfunktion
Dynamisches Testen C-Peptid, mehrfach gemessen über einen Zeitraum von 2 bis 4 Std. im Rahmen eines OGTT oder MMTT. Ausgedrückt in ng/ml/240 min	• Berücksichtigt die interindividuelle Variabilität der C-Peptid-Ausgangswerte • Liefert Daten zur Insulinsekretion/-empfindlichkeit und zur Betazellfunktion • Im Rahmen von MMTT spiegelt dies die Physiologie des Patienten besser wider • Goldstandard für die Messung der endogenen Insulinsekretion bei T1D	• Relativ unbequem/invasiv • Altersbegrenzung (≥ 7 Jahre)

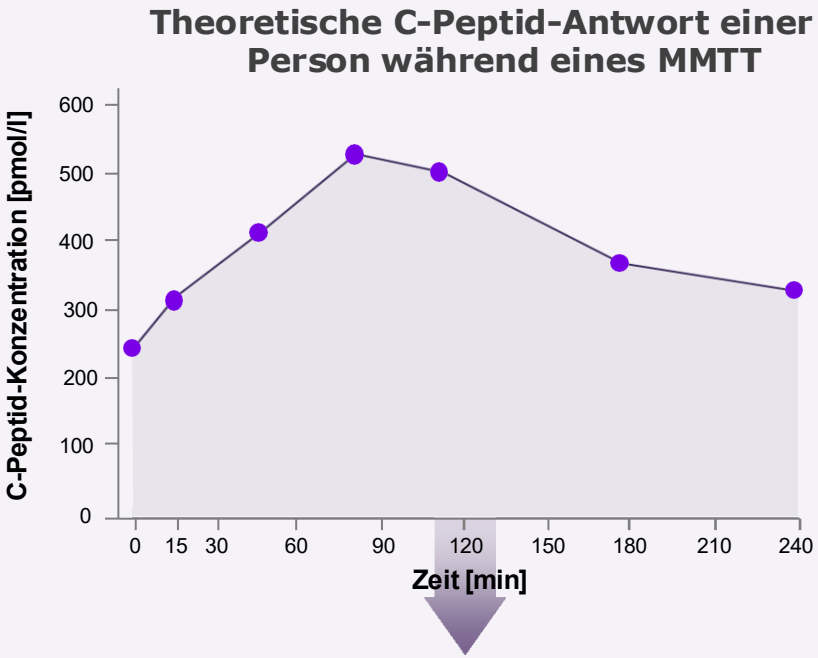
- Traditionell basiert die Messung der Insulinsekretion auf den C-Peptid-Plasmakonzentrationen während statischer (zu einem einzigen Zeitpunkt) oder dynamischer (über mehrere Zeitpunkte) Tests[1]
- Statische Tests sind einfach durchführbar in der klinischen Praxis, dynamische Tests sind besser geeignet – insbesondere in Studien-Settings – feine Änderungen in der Betazellfunktion widerzuspiegeln[1]
- Bei Stoffwechselgesunden kann die C-Peptid-Konzentration zwischen 0,3 und 0,6 nmol/l liegen, mit postprandialen Anstiegen auf 1,0 bis 3,0 nmol/l. Niedrigere Werte deuten darauf hin, dass die Bauchspeicheldrüse weniger Insulin produziert[2]

Tabelle modifiziert nach Galderisi A 2023[1]. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Galderisi A *et al. Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. **2.** Leighton E *et al. Diabetes Ther* 2017; 8: 475–87.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Dynamische C-Peptid-Messung bei T1D



AUC des stimulierten C-Peptids basierend auf einem MMTT (pmol/l/240 min)

- Die Fläche unter der Kurve (AUC) wird berechnet, um mehrere C-Peptid-Messungen als einen einzigen vergleichbaren Wert auszudrücken, typischerweise als Konzentration über die Zeit (z. B. pmol/l/240 min)[1,2]
- **Stimulierte C-Peptid-Spiegel von > 0,6 ng/ml (200 pmol/l)* weisen auf eine ausreichende Restfunktion der Betazellen hin, um zur Blutzuckerkontrolle beizutragen[3,4]**

* 1 ng/ml C-Peptid = 0,3311 nmol/l. AUC: Area under the curve, Fläche unter der Kurve; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Herold KC *et al. Diabetes* 2005; 54: 1763–9. **2.** Besser REJ *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 195–201. **3.** Flatt AJS *et al. Ann N Y Acad Sci* 2021; 1495: 40–54. **4.** Taylor GS *et al. Diabetes Care*. 2020; 43: 2362–70.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Anwendungsmöglichkeiten von C-Peptid-Messungen in der klinischen Praxis[1-9]

Ein stimuliertes C-Peptid von **200 pmol/l (0,2 nmol/l)** wird oft als Cut-Off für eine schlechte Betazellreserve verwendet[1,2]

Normal	C-Peptid **> 600*–3.000† pmol/l**[3,4]
T1D Stadium 2	C-Peptid **nimmt deutlich ab in den 6 Monaten** vor der klinischen Diagnose (d. h. im späten T1D Stadium 2)[5]
T1D Stadium 3	**200 pmol/l oft als Cut-Off verwendet**[1-3,6†] **200–600 pmol/l deutet auf T1D mit Beginn im Erwachsenenalter hin**[3*]

Partielle Remission "Honeymoon-Phase"

Stimuliertes C-Peptid kann **ansteigen,** was auf eine verbliebene endogene Insulinproduktion hindeutet[7,8]

LADA/Beginn im Erwachsenenalter

Erwachsene mit einem Zufalls-C-Peptid **< 300 pmol/l** sollten vorwiegend Insulintherapie erhalten (T1D versus T2D)[9]

* Zufalls-C-Peptid. † Stimuliertes C-Peptid. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; LADA: Latent autoimmune diabetes of adults, latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Leigthon E *et al. Diabetes Ther* 2017; 8: 475–87. **2.** Maddaloni E *et al. Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1912–26. **3.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **4.** Galderisi A *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2660–9. **5.** Bogun MM *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 1836–42. **6.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **7.** Mortensen HB *et al. Diabetes Care* 2009: 32: 1384–90. **8.** Mameli C *et al. Pharmacol Res* 2023; 193: 106792. **9.** Leslie RD *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung C-Peptid-Messung

- **C-Peptid-Spiegel bilden** die schwankende **Reaktion der Betazellen stabiler ab** als Insulin[1-4]
- **C-Peptid-Spiegel** sind **unabhängig von exogenem Insulin** und daher sehr gut geeignet, bei insulin-behandelten Menschen die endogene Insulinresekretion abzubilden[2,3]
- **Vor klinischer Diagnose** bietet sich ein **oraler Glukosetoleranztest (OGTT)** zur Feststellung einer beginnenden Glukoseverwertungsstörung (IFG, IGT) an[5,6]
- **Nach der klinischen Diagnose** ist ein **Mischmahlzeiten-Toleranztest (MMTT)** geeignet, um stimuliertes C-Peptid unter standardisierten Bedingungen zu messen[7,8]
- Wenn **kein MMTT möglich** ist, kann das **Serum-C-Peptid 2-3 Stunden nach einer Mahlzeit** ermittelt werden[9]

C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; IFG: Impaired fasting glucose, beeinträchtigter Nüchternblutzucker; IGT: Impaired glucose tolerance, beinträchtigte Glukosetoleranz; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Flier JS & Kahn CR. *Mol Metab* 2021; 52: 101194. **2.** Jones AG & Hattersley AT. *Diabet Med* 2013; 30: 803–17. **3.** Leighton E *et al*. *Diabetes Ther* 2017; 8: 475–87. **4.** Galderisi A *et al*. *Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. **5.** Soeder J *et al*. DocCheck Flexicon: Oraler Glukosetoleranztest. Erhältlich unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Oraler_Glukosetoleranztest. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **6.** Dahm V & Feichter M. netDoktor: oGTT. Erhältlich unter: https://www.netdoktor.de/krankheiten/diabetes-mellitus/ogtt/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **7.** Besser REJ *et al*. *Diabetes Care* 2013; 36: 195–201. **8.** Sheikh S *et al*. *Front Endocrinol* 2024; 15: 1340346. **9.** Maddaloni E *et al*. *Diabetes Obes Metab* 2022; 1912–26.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Früherkennung und Monitoring des Typ-1-Diabetes im präklinischen Stadium

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Genetisches Screening ≠ T1D-Früherkennung

Früherkennung = Untersuchung auf Inselautoantikörper zur <u>Diagnosestellung</u>

Genetisches Screening = Untersuchung auf Risikogene, die mit T1D assoziiert sind, zur <u>Risikoabschätzung</u>

Ein genetischer Risikoscore (GRS) kann z. B. verwendet werden, um

- Personen zu identifizieren, die von Nachbeobachtungsuntersuchungen profitieren würden[1,2]
- Eine Vorhersage der Progressionsrate von singulären zu multiplen Inselautoantikörpern und des Risikos der klinischen Manifestation von T1D bei Menschen mit präsymptomatischem T1D zu treffen[3]
- Zwischen autoimmunem T1D (höherer GRS-Score) und T2D (niedrigerer GRS-Score) zu unterscheiden[1,2]

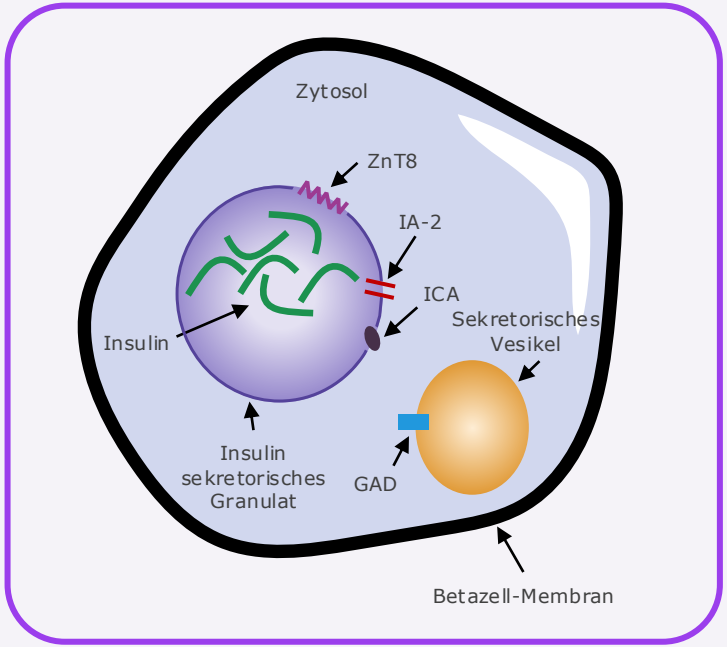
GRS: Genetischer Risikoscore; HLA: Humanes Leukozytenantigen; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Luckett AM *et al. Diabetologia* 2023; 66: 1589–600. **2.** Sharp SA *et al. Diabetes Care* 2019; 42: 200–7. **3.** Redondo MJ *et al. Diabetes Care* 2018; 41: 1887–94.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D im Frühstadium wird durch das Vorhandensein von Insel-Autoantikörpern definiert

- Autoantikörper gegen die folgenden Betazellantigene sagen die Entwicklung von T1D voraus [1,2,*]
  - Glutaminsäure-Decarboxylase 65 (GAD)
  - Insulinoma-assoziiertes Antigen 2 (IA-2)
  - Zinktransporter 8 (ZnT8)
  - Insulin
- Es hat sich gezeigt, dass die **Anzahl der Autoantikörper prädiktiv** für die Erkrankung ist, der Reihenfolge des Auftretens verschiedener Autoantikörper jedoch keine prädiktive Fähigkeit zugeschrieben wurde[1,2]
- **≥ 2 Inselautoantikörper** bringen ein Lebenszeitrisiko für klinisch manifesten T1D von **nahezu 100 %** mit sich[3]



Grafik modifiziert nach: Misra S 2017.[4] * Die American Diabetes Association empfiehlt ein Screening auf T1D im Frühstadium (Stadien 1 und 2) durch Tests auf Autoantikörper gegen Insulin (IAA), GAD, IA-2 oder ZnT8.[5] Die Messung von Inselzell-Autoantikörper (islet cell autoantibodies, ICA) wird nur noch in Studien verwendet, da sie als zu unspezifisch gilt.[6] T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Peters A. *J Fam Pract* 2021; 70 (6S): S47–S52. **2.** Pöllänen PM *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e4638–e4651. **3.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **4.** Misra S. *Practical Diabetes* 2017; 34: 221–223a. **5.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **6.** Tsirogianni A *et al. Autoimmun Rev* 2009; 8: 687–91.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D im Frühstadium wird durch das anhaltende Vorhandensein von diabetesspezifischen IAk nachgewiesen[1]

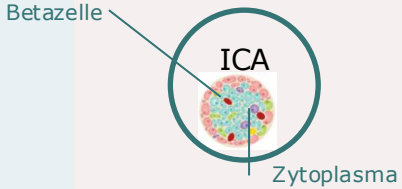
Es gibt fünf primäre Inselautoantikörper gegen:[1,2]

Insulinoma-assoziiertes Antigen-2

Glutaminsäure-Decarboxylase

Zinktransporter 8

Unspezifisches Ziel[1,2]



Eine Kombination dieser vier primären Autoantikörper wird typischerweise bei T1D untersucht[1,3]

Nicht empfohlen für Routinetests: ICAs weisen stark auf eine Schädigung von Betazellen hin, haben jedoch viele Zielmoleküle und daher mangelnde Sensitivität[1,3,5]

Das Vorhandensein von Autoantikörpern neben dem Stoffwechselstatus definiert die drei Stadien von T1D[4]

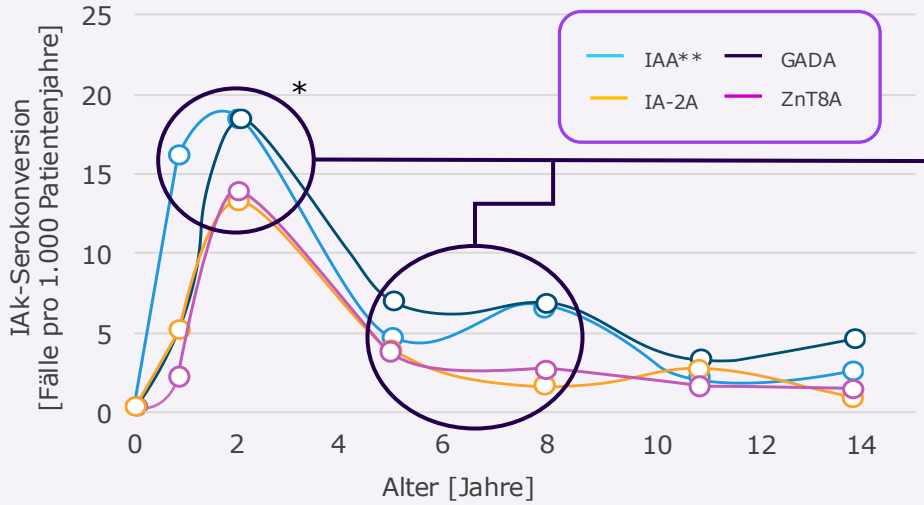
GAD: Glutaminsäure-Decarboxylase; IA-2: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2; IAA: Insulin-Autoantikörper; ICA: zytoplasmatische Inselzell-Autoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8: Zinktransporter 8.

1. Winter WE *et al*. *J Appl Lab Med* 2022; 7: 197–205. **2.** Bonifacio E & Achenbach P. *Clin Exp Immunol* 2019; 198: 294–305. **3.** Peters A. *J Fam Pract* 2021; 70 (6S): S47–S52. **4.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **5.** Simmons KM & Steck AK. ADLM 2017. Erhältlich unter: https://myadlm.org/cln/articles/2017/july/islet-autoantibody-testing-predicting-and-diagnosing-type-1-diabetes. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Autoantikörper entwickeln sich altersabhängig – mit einem Peak bei 2 Jahren und 6-10 Jahren

Inzidenz spezifischer Inselautoantikörper nach Alter



IAA	1.650	1.492	1.323	1.163	936	503
GADA	1.650	1.508	1.338	1.171	943	502
IA-2A	1.650	1.512	1.348	1.198	971	523
ZnT8A	1.650	1.508	1.345	1.186	972	522

- Mit einer Testung im Alter von **2 Jahren** und erneuter Testung mit **5-7 Jahren** können **~ 65 % der präsymptomatischen Fälle** bis zum Alter von 18 Jahren erfasst werden. Testung mit **2, 6 und 10 Jahren** würde die Wahrscheinlichkeit auf **~ 80 %** erhöhen[2]
- Wenn die Testung in diesem Alter nicht möglich ist, könnte ein Testen im **Schulkindalter** (zusammen mit anderen Tests oder beim Pädiater/Hausarzt) eine Alternative sein[3]

Grafik modifiziert nach: Ziegler AG & Bonifacio E 2012.[1] * Bei genetisch prädisponierten Menschen erreicht die Inselautoantikörper-Serokonversion ihren Höhepunkt zwischen 9. Lebensmonat und 2. Lebensjahr.[1] ** IAA entwickeln sich tendenziell früher als GAD-, IA-2- oder ZnT8-Autoantikörper.[1] IAA: Insulin-Autoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; ZnT8A: Zinktransporter-8-Autoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes

1. Ziegler A & Bonifacio E. *Diabetologia* 2012; 55: 1937–43. **2.** Bonifacio E *et al. Diabetologia* 2025; 68: 1101–7. **3.** Sims EK *et. al. Diabetes* 2022; 71: 610–23.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Die Entwicklung mehrerer IAk bei Kindern ist prädiktiv für die klinische Manifestation des T1D Stadium 3[1]

Risiko einer Progression von der Serokonversion zu T1D im Stadium 3 bei Risikokindern mit ≥ 2 Inselautoantikörpern (n = 585)[1]

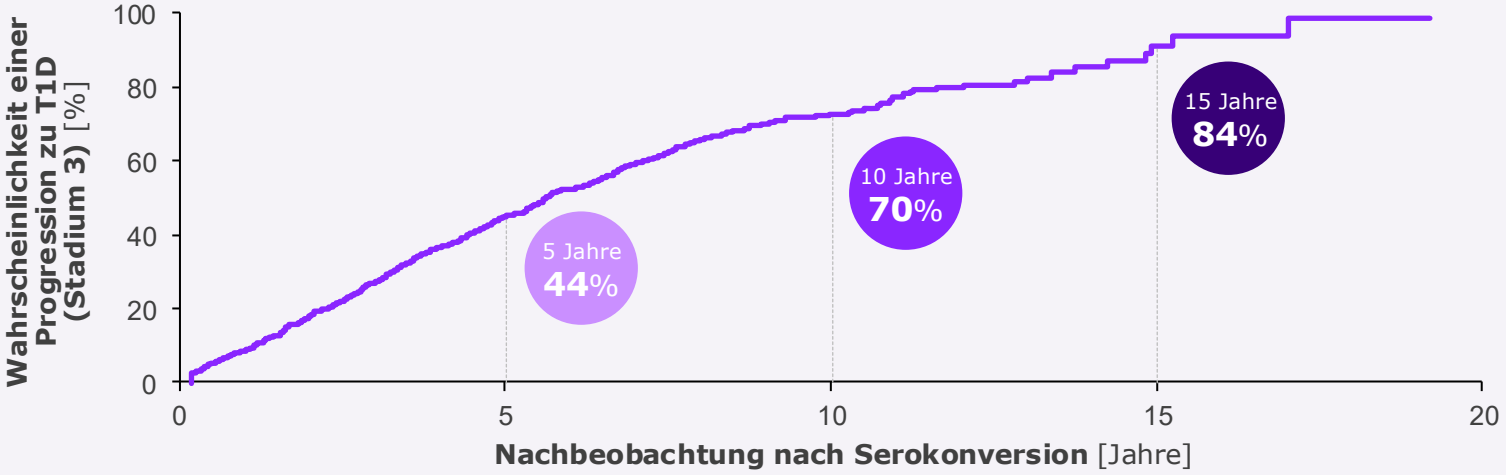


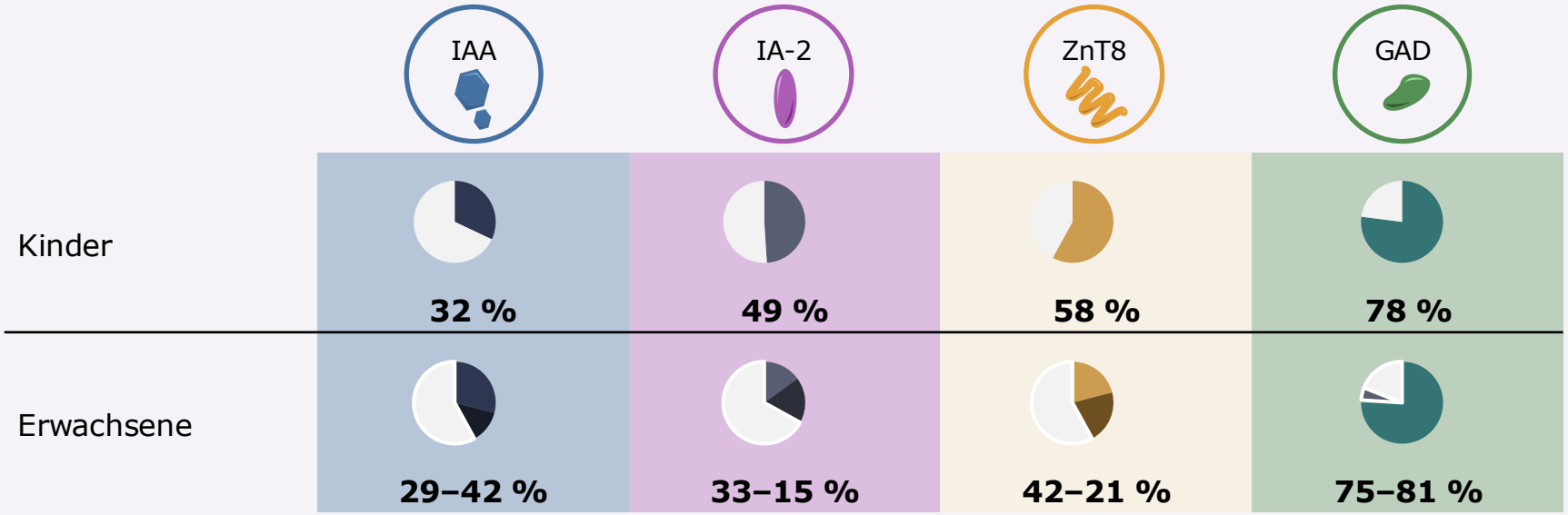
Abbildung modifiziert nach Ziegler AG 2013[1]. * Die Informationen stammen aus kombinierten prospektiven Geburtskohortenstudien (DAISY, DIPP, BABYDIAB und BABYDIET), die den natürlichen Verlauf von Autoimmunität und aT1D bei Kindern mit erhöhtem genetischen Risiko für aT1D untersuchten (N = 13.377); 585 Kinder entwickelten mehrere Inselautoantikörper.[1]

DAISY: Diabetes Autoimmunity Study in the Young, Studie zur Diabetes-Autoimmunität bei jungen Menschen; DIPP: Type 1 Diabetes Prediction and Prevention, Studie zur Prädiktion und Prävention von T1D; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Ziegler AG *et al. JAMA* 2013; 309: 2473–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Die Prävalenz von Inselautoantikörpern variiert mit dem Alter bei klinischer Diagnose von T1D (Stadium 3)[1,*]



Vor der Diagnose sind **sehr junge Kinder** anfangs **häufig seropositiv** für **IAA**, gefolgt von anderen Autoantikörpern[1,2]: Ab dem **Teenageralter** finden sich **häufig** Autoantikörper gegen **GAD**[2]

* Die Daten stammen aus einer klinisch-serologischen Kohortenstudie zur Beurteilung der Häufigkeit einzelner Antikörper und Antikörpercluster, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, von 6.044 aufeinanderfolgenden Patienten, die sich einer Evaluation von Diabetes-Autoantikörpern aus den gesamten USA unterzogen und über einen Zeitraum von 30 Monaten getestet wurden. Davon waren 3.370 Patienten (56 %) seropositiv für ≥ 1 IAk. Abbildung modifiziert nach Dahl A 2022[1]. GAD: Glutaminsäure-Decarboxylase; IA-2: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2; IAA: Insulin-Autoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8: Zinktransporter 8.

1. Dahl A *et al. J Appl Lab Med* 2022; 7: 1037–46. **2.** Sims EK *et al. Diabetes* 2022; 71: 610–23.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Merkmale und Prävalenz von Inselautoantikörpern können je nach Alter variieren[1,2]

	IAA	GADA	IA-2A	ZnT8A
Alter bei Auftreten	Hohes Risiko bei kleinen Kindern[1]	Risikoassoziation bei älteren Kohohrten[1]	Hohes Risiko für alle Alters-gruppen[1]	Risikoassoziation bei älteren Kohohrten[1]
	Häufig erster nach-gewiesener IAk bei Kleinkindern; allgemein häufiger bei jüngeren Kindern[2]	Beginn bei Erwachse-nen meist mit GADA, oft auch erster nach-gewiesener IAk im Kindesalter[2]	Assoziiert mit rascher Progression zu T1D Stadium 3[2,3]	Oft ein sekundärer oder später IAk[1]
Epitop	Kein Epitop, das ein hohes Risiko mit sich bringt, bestätigt[1]	Mittel- und C-terminale Domäne von GAD65[1]	IC-Domäne von IA-2[1]	C-terminale Domäne von ZnT8 (R- und W-Varianten bei aa325)[1]
Titer	Hoher Titer, alle Altersgruppen[1]	Hoher Titer, frühzeitig nach Serokonversion[1]	Hoher Titer, zeitkonstant[1]	Bislang keine Assoziation gefunden[1]
Persistenz	**Persistenz von IAk** ist mit einem **Risiko für autoimmunen T1D** verbunden, **unabhängig** vom **IAk-Typ** und dem **T1D-Stadium**[1]			

Abbildung modifiziert nach So M 2021[1]. GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; IAA: Insulin-Autoantikörper; IC: Immune checkpoint, Immuncheckpoint; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zinktransporter 8-Autoantikörper.

1. So M *et al. Endocr Rev* 2021; 42: 584–604. **2.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **3.** Endesfelder D *et al. Diabetes* 2019; 68: 119–30.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Einige IAk-Charakteristika liefern Zusatzinformationen bezüglich der T1D-Progressionsrate[1-9]

ANZAHL

Das Progressions-risiko steigt mit der Anzahl der IAk[1]

- Ein IAk: Im Risiko für T1D-Frühstadium[2,3]
- T1D-Progressionsrate steigt mit steigender Zahl an IAk[1,2,4]

TYP

- **IAA**: Am häufigsten bei sehr jungen Kindern[4]
- **GADA**: Häufig bei älteren Kindern und Erwachsenen, aber langsamere Progres-sion[4]
- **IA-2A**: Rasche Progression[5,6]
- **ZnT8A**: Nützlich zur Beurteilung der Progression bei IA-2A-negativen Personen[4,7]

TITER

Höhere Titer sind mit einem erhöhten Progressionsrisiko assoziiert[8]

Der IAk-Titer ist ein Maß für die Konzentration eines oder mehrerer Antikörper – ein Wert über einem vorgegebenen Schwellenwert ist erforderlich, damit eine Messung als positiv angesehen wird[10]

AFFINITÄT[9]

Höhere IAk-Affinität ist mit einer schnelleren Progression verbunden[9]

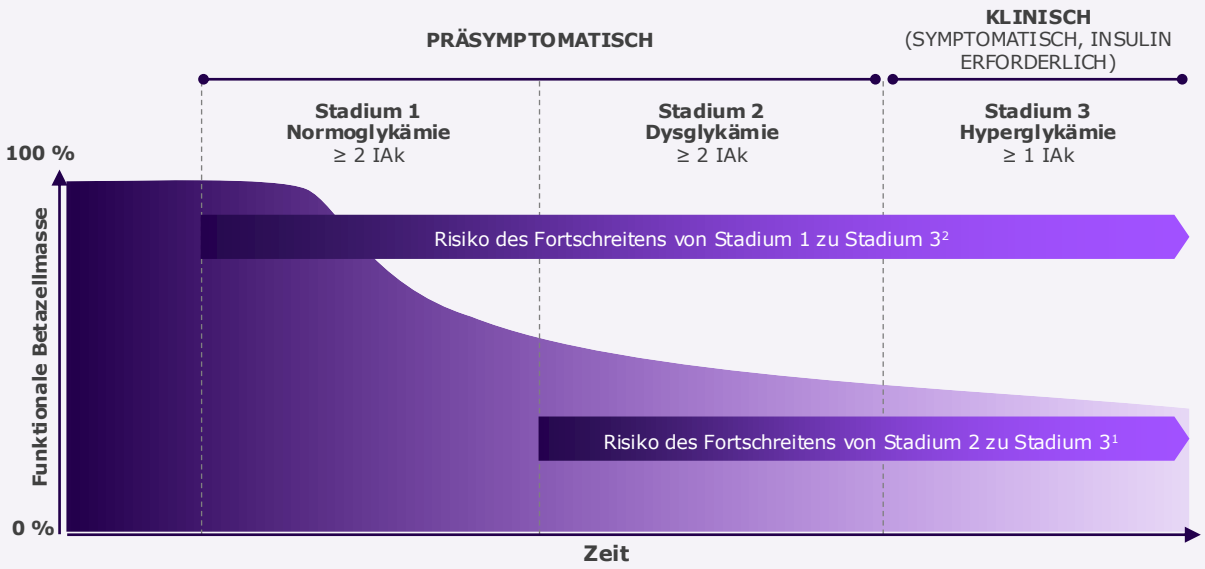
Die IAk-Affinität ist die Stärke der Wechselwirkung zwischen der Antigenbindungsstelle eines IAk und einem spezifischen Epitop auf einem Antigen, quantifiziert durch ihre Dissoziationskonstante[11]

GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; IAA: Insulin-Autoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zinktransporter 8-Autoantikörper.

1. Anand V *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2269–76. **2.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **3.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **4.** So M *et al. Endocr Rev* 2021; 42: 584–604. **5.** Jacobsen LM *et al. Diabetologia* 2020; 63: 588–96. **6.** Pöllänen PM *et al. Diabetologia* 2017; 60: 1284–93. **7.** Suomi T *et al. EBioMedicine* 2023; 92: 104625. **8.** Steck AK *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 808–13. **9.** Felton JL *et al. Commun Med (Lond)* 2024; 4: 66. **10.** Zhang Y *et al. Diabetes Metab J* 2021; 45: 404–16. **11.** Bachmann MF *et al. Allergy* 2025; 80: 37–46.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Nahezu alle Patienten, die dauerhaft (≥ 2-mal) positiv auf ≥ 2 IAk getestet werden, entwickeln T1D Stadium 3[1,2]



WENN ≥ 2 IAK VORHANDEN SIND, BETRÄGT DAS LEBENSZEITRISIKO FÜR DIE ENTWICKLUNG DES KLINISCHEN T1D STADIUM 3 NAHEZU 100 %[1,2]

5 Jahre	10 Jahre	Lebenslang
44 %	70 %	~ 100 %

2 Jahre	4-5 Jahre	Lebenslang
60 %	75 %	~ 100 %

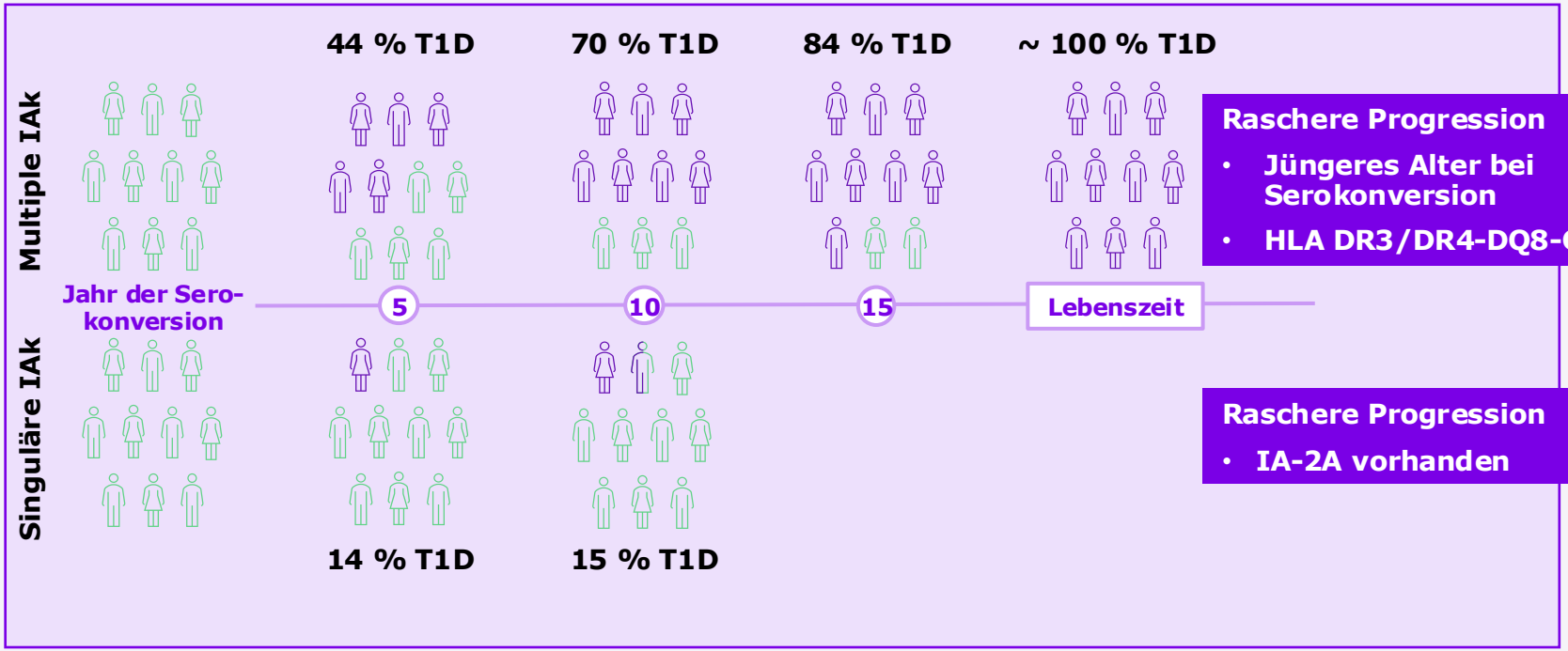
Im Jahr 2015 wurde die Definition einer T1D-Diagnose dahingehend geändert, dass mindestens 2 IAk vorhanden sind, unabhängig von den vorhandenen klinischen Symptomen[1]
=
Paradigmwechsel: metabolische Erkrankung → Autoimmunerkrankung mit asymptomatischen Stadien

IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **2.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2013; 309: 2473–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Progressionsrisiko nach IAk-Serokonversion[1]



HLA: Humanes Leukozytenantigen; IAk: Inselautoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper;

1. Simmons KM & Sims EK. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 3067–79.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Höhere IAA- und IA-2A-Spiegel können das Risiko für klinische T1D-Manifestation (Stadium 3) erhöhen[1]

TEDDY-Studie*

Progressionsrisiko zu T1D Stadium 3 nach mittleren IAk-Spiegeln bei Personen mit ≥ 1 IAk (N = 577)[1]

Erhöhung um 1 Einheit im logarithmischen Mittelwert	Adjustierte HR†	95 %-KI	p-Wert
IAA	**8,12**	4,64–14,23	< 0,0001
IA-2A	**7,40**	4,34–12,55	< 0,0001
GADA	1,06	0,62–1,80	0,845

Höhere mittlere IAA- und IA-2A-Spiegel sind bei Personen mit ≥1 persistierenden, bestätigten Autoantikörpern mit einem **erhöhten Risiko** für das **Fortschreiten zu T1D Stadium 3** verbunden als niedrigere Spiegel[1]

Tabelle modifiziert nach Steck AK 2015[1]. * Die Daten stammen aus einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit 8.503 Säuglingen mit erhöhtem genetischem Risiko für die Entwicklung von T1D an Studienstandorten in Europa und den USA (n = 577 entwickelten während der Studie persistente IAk). Die Teilnehmer wurden prospektiv von der Geburt bis zum Alter von 15 Jahren beobachtet. † Angepasst an den FDR-Status, das Alter bei erstmaligem Auftreten persistenter bestätigter IAk, die Anzahl der IAk bei erstmaliger positiver Bestätigung und die HLA-Genotypen; ermittelt in multivariaten zeitabhängigen Cox-Proportional-Hazards-Modellen. FDR: First degree relativ, Verwandte/r ersten Grades; GADA: Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper; HLA: Humanes Leukozytenantigen; HR: Hazard-Ratio; IAA: Insulinautoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes; TEDDY: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young.

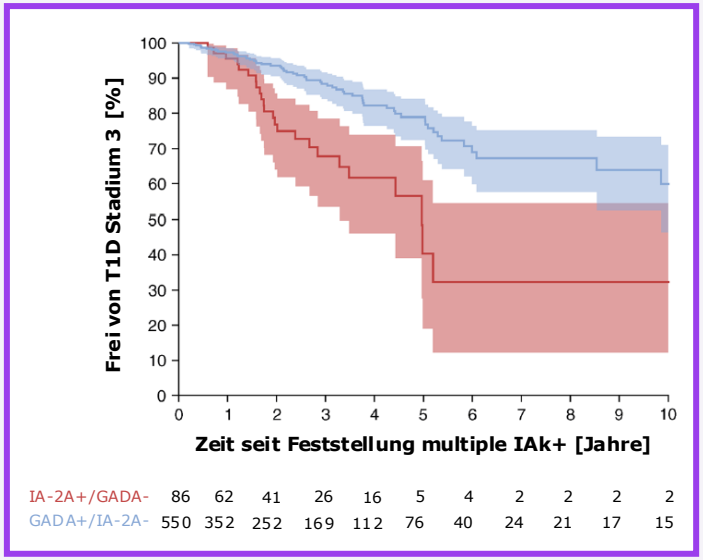
1. Steck AK *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 808–13.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Das T1D-Progressionsrisiko zu Stadium 3 ist mit GADA am niedrigsten und mit IA-2A am höchsten bei ≥ 2 IAk[1]

TrialNet PTP-Studie*

Progressionsrisiko zu T1D Stadium 3 nach IAk-Typ bei Personen mit 2 IAk (N = 636)[1]



Niedrigstes Progression-srisiko bei GADA+/IA-2A-

p < 0,0001

Höchstes Progressions-risiko bei IA-2A+/GADA-

Progressionsrisiko zu T1D Stadium 3 nach IAk-Typ bei Personen mit ≥ 2 IAk (N = 1.815)[1]

IAk	T1D-Risiko HR [95 %-KI]	p-Wert
GADA	**0,60 [0,43; 0.85]**	**0,0038**
IAA	0,83 [0,65; 1,06]	0,1424
ZnT8A	0,87 [0,65; 1,17]	0,3721
IA-2A	**1,97 [1,47; 2,64]**	**0,0001**

Abbildung und Tabelle modifiziert nach Jacobsen LM 2020[1]. * Die Daten stammen von Verwandten von Personen mit T1D, bei denen ≥ 2 Arten von IAk nachgewiesen wurden (N = 1.815; Alter: 12,35 ± 9,39 Jahre). Die Personen wurden unterteilt in diejenigen mit 2 (n = 804) oder > 2 IAk (n = 1.011); von denjenigen mit 2 IAk waren 636 entweder GADA- oder IA-2A-positiv. GADA: Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper; IAA: Insulinautoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zinktransporter 8-Autoantikörper; +: positiv; -: negativ.

1. Jacobsen LM *et al. Diabetologia* 2020; 63: 588–96.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

IA-2A-Vorhandensein erhöhte das T1D-Progressionsrisiko innerhalb jedes der Stadien des präsymptomatischen T1D[1]

TrialNet PTP-Studie*

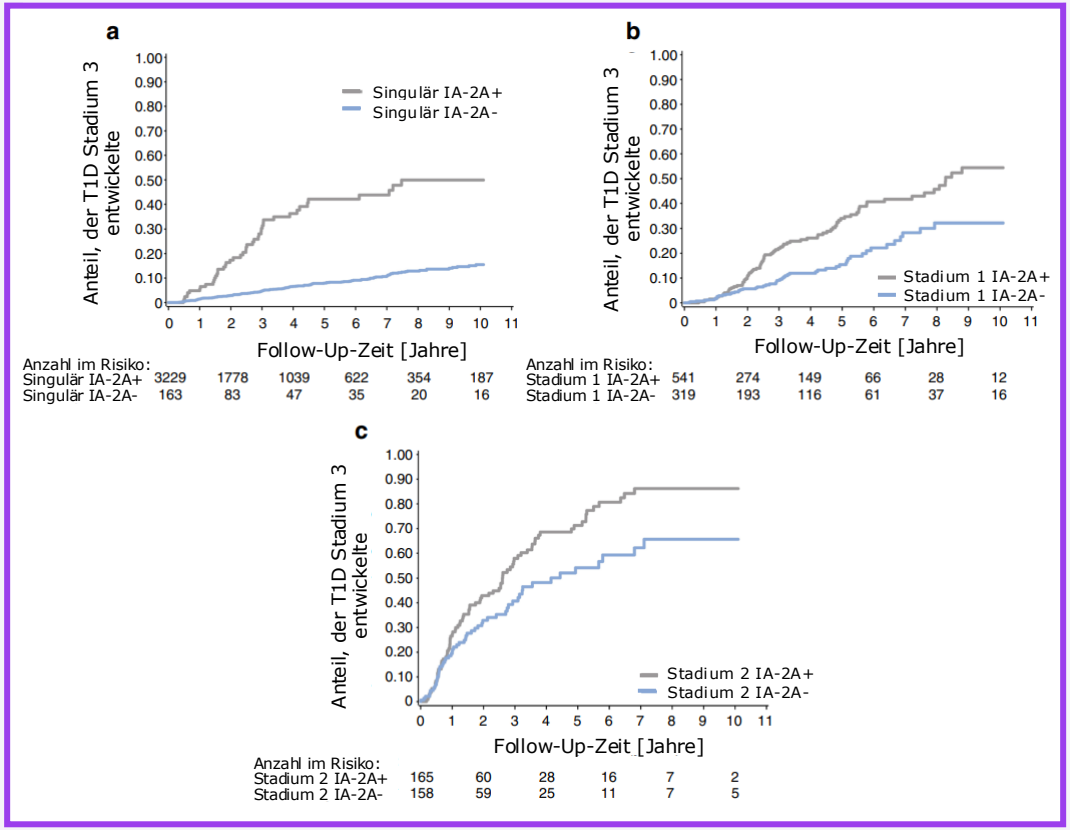


Abbildung modifiziert nach Sims EK 2025[1]. GADA: Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper; IAA: Insulinautoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zinktransporter 8-Autoantikörper; +: positiv; -: negativ.

1. Sims EK *et al. Diabetologia* 2025; 68: 993–1004.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

IA-2A-Vorhandensein erhöhte das T1D-Progressionsrisiko zwischen den Stadien des präsymptomatischen T1D[1]

TrialNet PTP-Studie*

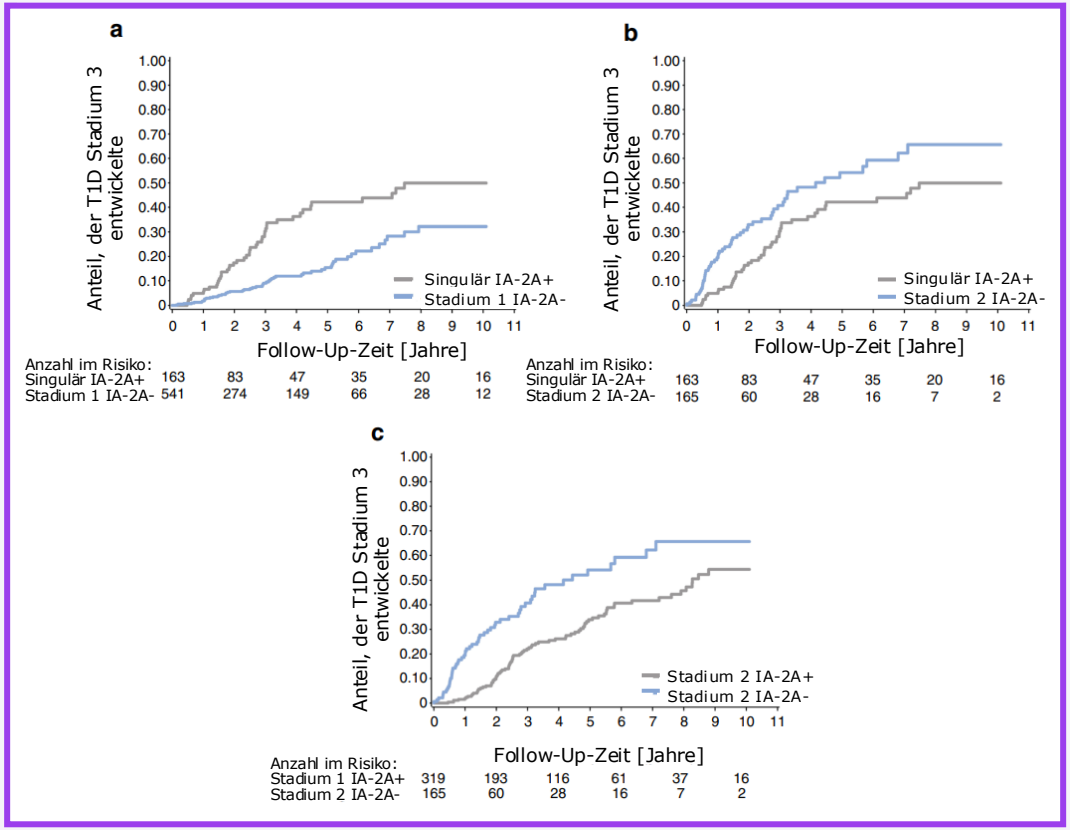


Abbildung modifiziert nach Sims EK 2025[1]. GADA: Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper; IAA: Insulinautoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zinktransporter 8-Autoantikörper; +: positiv; -: negativ.

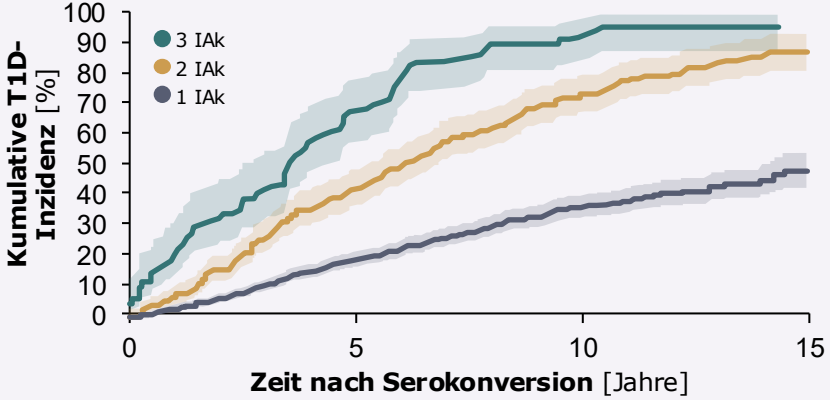
1. Sims EK *et al. Diabetologia* 2025; 68: 993–1004.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Kinder mit nur einem positiven IAk haben niedrigere Progressionsraten als Kinder mit mehreren IAk[1]

Kombinierte prospektive Kohortenstudien*

Kumulative Inzidenz von T1D (Stadium 3) nach Anzahl positiver IAk bei bestätigter Serokonversion[1]



3 IAk	85	25	5	0
2 IAk	281	135	42	5
1 IAk	1.047	603	241	40

Status zwei Jahre nach Serokonversion (bei Kindern mit singulärem IAk) sagte das T1D-Risiko voraus[1]

Status (zwei Jahre nach Serokonversion)	**Kumulative T1D-Inzidenz nach 15 Jahren**
Entwicklung mehrerer IAk	82 %
Singulärer IAk	30 %
Rückkehr zum IAk-negativen Status	12 %

Die kumulative T1D-Inzidenz war höher bei Kindern, die anfänglich mehrere IAk aufwiesen, als bei Kindern, die nur einen einzigen Inselautoantikörper hatten (> 80 % vs. 30 %)

Abbildung modifiziert nach Anand V 2021[1]. * Analyse kombinierter und harmonisierter Daten aus fünf prospektiven Kohorten von aT1D in Finnland, Deutschland, Schweden und den USA mit 24.662 Kindern mit erhöhtem genetischen Risiko für die Entwicklung von IAk und T1D. Nach der Harmonisierung wurden die Ergebnisse bei 16.709 Säuglingen und Kleinkindern analysiert, die bis zum Alter von 2,5 Jahren aufgenommen wurden. IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

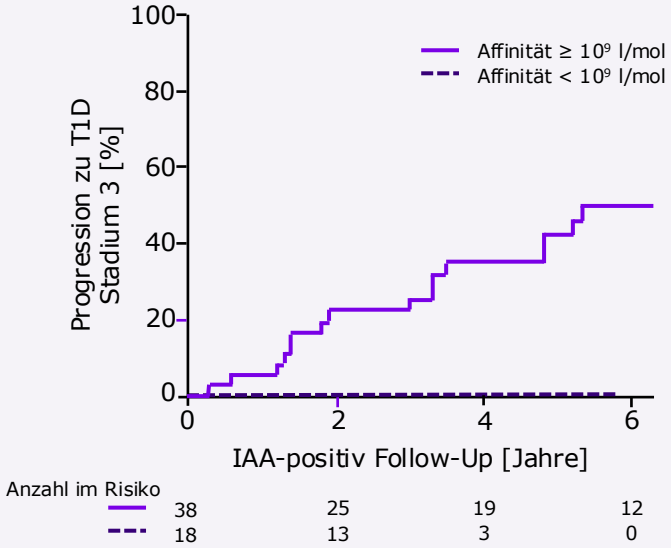
1. Anand V *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2269–76.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

IAk-Affinität kann das Progressionsrisiko zu T1D Stadium 3 vorhersagen[1-3]

BABYDIAB-Studie*

Progressionsrisiko von der Serokonversion mit IAA zu T1D Stadium 3 (N = 56)[1]



Personen mit **hochaffinen IAk entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit klinischen T1D** (Stadium 3) als Personen mit geringerer Affinität[1,2]

Die **Fähigkeit**, zwischen Autoantikörpern mit hohem Risiko und hoher Affinität und solchen mit geringer Affinität und geringem Risiko zu unterscheiden, **variiert je nach Testverfahren**[2]

Neue Techniken wie ECL können **selektiv IAk mit hoher Affinität** nachweisen und verbessern damit den prädiktiven Wert für das T1D-Risiko im Vergleich zu älteren Techniken (z. B. RBA)[2,3]

Abbildung modifiziert nach Achenbach P 2004[1].

* Die BABYDIAB-Studie in Deutschland untersuchte den natürlichen Verlauf von Inselautoimmunität und T1D bei Kindern mit erhöhtem genetischem Risiko für T1D (N = 1.610). Die Daten stammen aus einer Kohorte, die IAA-Autoantikörper entwickelte (N = 56).[1] ECL: Elektrochemilumineszenz; IAA: Insulin-Autoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; RBA: Radio-binding assay, Radioimmunoassay; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Achenbach P *et al. J Clin Invest* 2004; 114: 589–97. **2.** Jia X *et al. J Clin Endocrinok Metab* 2021; 106: 3455–63. **3.** Jia X & Yu L. *J Endocrinol Soc* 2024; 8: bvad160.

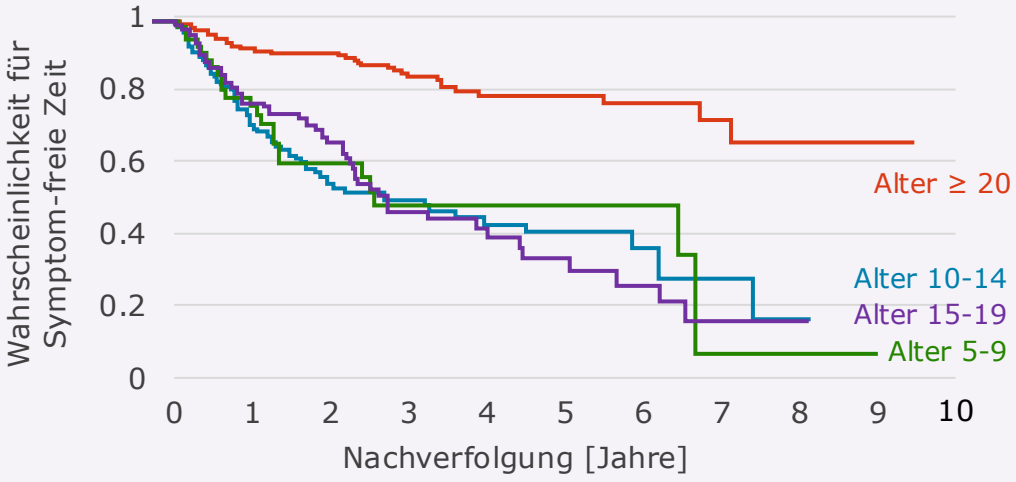
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Einfluss des Alters auf die Krankheitsprogression zum Stadium 3 bei Menschen mit ≥ 2 Autoantikörpern

- Bei **Erwachsenen ≥ 20 Jahre** Beobachtung eines **geringeren Risikos für das Fortschreiten von Stadium 2 zu Stadium 3 T1D** im Vergleich zu Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen < 20 Jahre, selbst bei Nachweis mehrerer Autoantikörper[1,2]

- Die 5-Jahres-Progressionsrate zum Stadium 3 des T1D bei Patienten mit multiplen Autoantikörpern im T1D Stadium 1 beträgt ~ 15 % bei Erwachsenen[3] und ~ 44 % bei Kindern[4]

Zeitdauer im Stadium 2 bis zum Fortschreiten zum insulinpflichtigen Stadium 3 T1D[1]



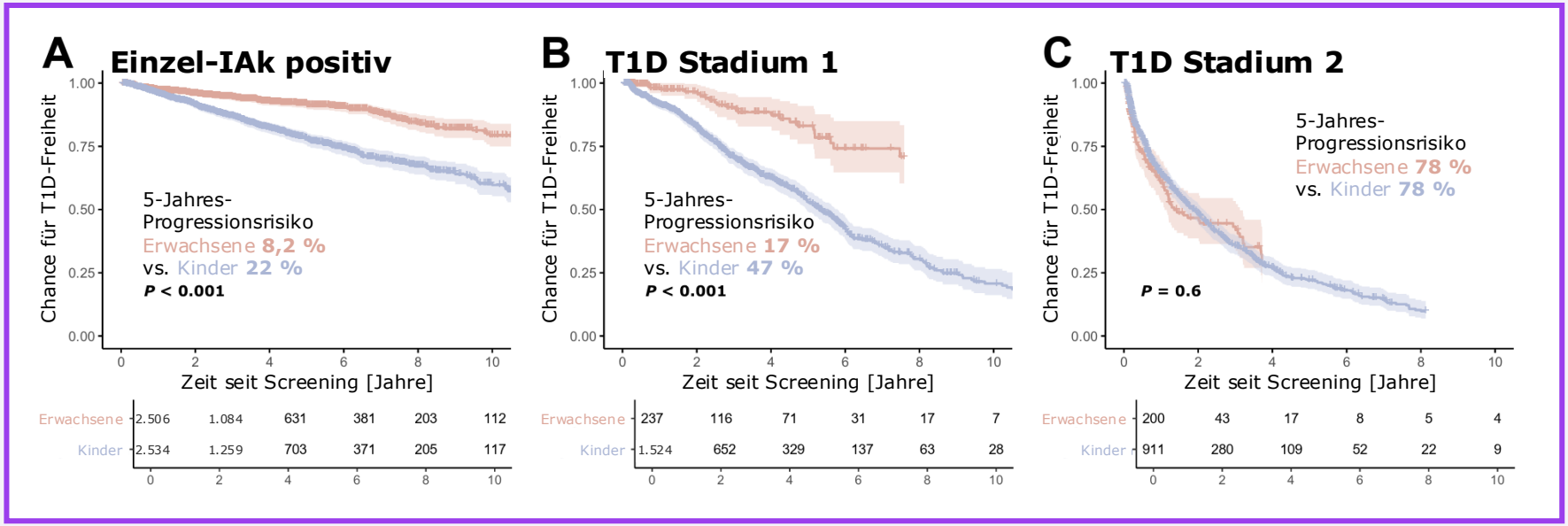
Anzahl der gefärdeten Personen										
	255	121	65	44	30	21	11	3	2	
	213	105	68	34	20	12	7	2	1	
	89	38	20	14	9	8	4	1	1	1
	325	219	169	122	78	51	35	15	4	2

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Wherrett DK *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1975–85. **2.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38:1964–74. **3.** Jacobsen LM *et al. Diabetologia* 2020; 63: 588–96. **4.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2013; 309: 2473–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Erwachsene vs. Kinder zeigen bei T1D unterschiedliche Progressionsrisiken[1,*]



Progression zu T1D Stadium 3 war bei Erwachsenen mit Einzel-IAk-Positivität oder bei T1D Stadium 1 geringer als bei Kindern, bei **T1D Stadium 2 hingegen vergleichbar zwischen Erwachsenen und Kindern**

* Untersuchung von 135.914 Kindern (< 18 Jahre) und 99.795 Erwachsenen, die Verwandte von Menschen mit T1D sind, die an der TrialNet Pathway to Prevention-Studie teilnahmen. Bei IAk-positiven Teilnehmern wurden Progressionsraten, Zusammenhänge mit Risikofaktoren und die Leistungsfähigkeit metabolischer Risikoscores verglichen. Überlebenskurven für das Fortschreiten zu T1D nach dem Screening, gestaffelt nach Alter zum Zeitpunkt des Screenings (Erwachsene und Kinder). A: Im Screening positiv auf einen IAk getestet. B: Mehrfach-IAk-Positivität bei Personen mit Normoglykämie (T1D Stadium 1). C: Im Screening mehrfach IAk-positiv mit Dysglykämie (Stadium 2 T1D). Signifikant unterschiedliche Kurven haben entsprechende P-Werte aus Log-Rank-Tests. Die Kurven sind abgeschnitten, wenn weniger als 20 Personen zu jedem Zeitpunkt vorhanden sind.
Abbildung modifiziert nach Templeman EL 2025[1]. IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

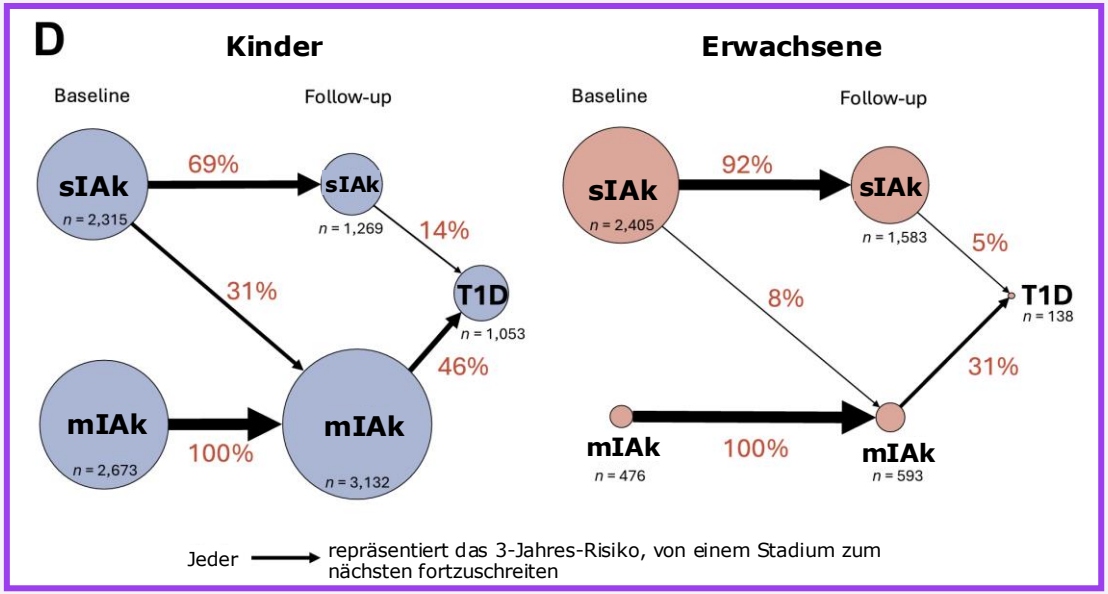
1. Templeman EL *et al. Diabetes Care* 2025; 48: 1571–80.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Erwachsene vs. Kinder zeigen bei T1D unterschiedliche Inselautoantikörper-Verläufe[1,*]

Erwachsene sind häufiger **Einzel-IAk-positiv** bei Diagnose (4,0 % vs. 2,6 %)

Kinder sind häufiger **Multipel-IAk-positiv** bei Diagnose (2,8 % vs. 0,8 %)*



Erwachsene entwickelten insgesamt seltener T1D Stadium 3 (9,4 % vs. 27,7 %, p < 0,001). Erwachsene, die T1D Stadium 3 entwickelten, waren **häufiger Einzel-IAk-positiv** als Kinder (40,2 % vs. 15,2 %, p < 0,001)

*Untersuchung von 135.914 Kindern (< 18 Jahre) und 99.795 Erwachsenen, die Verwandte von Menschen mit T1D sind, die an derTrialNet Pathway to Prevention-Studie teilnahmen. Bei IAk-positiven Teilnehmern wurden Progressionsraten, Zusammenhänge mit Risikofaktoren und die Leistungsfähigkeit metabolischerRisikoscores verglichen. IAk-Verläufe zwischen Erwachsenen und Kindern, mit Angaben zum 3-Jahres-Risiko für den Übergang von einem IAk-Zustand in einen anderen und zur Anzahl der Ereignisse in jedem Zustand innerhalb der 3 Jahre. Die Größe des Kreises steht für die Anzahl der Personen, und die Breite der Linie steht für das Risiko des Übergangs vom ersten in den zweiten Zustand. Personen werden zensiert, wenn sie das betreffende Ereignis nach3 Jahren nicht erlebt haben; dadurch verringert sich die Nachbeobachtungskohorte unter die Basiskohorte × Risikoschätzung (d. h. 2.315 × 0,69 > 1.269). Personen, die wieder IAk-negativ werden und IAk-negativ bleiben, werden nicht angezeigt (n = 324); daher stellt dieses Diagramm den Verlauf von 2.988 Kindern und 2.881 Erwachsenen und ihr 3-Jahres-Risiko dar. Sobald Personen als mehrfach IAk-positiv identifiziert wurden, werden sie unabhängig von zukünftigen IAk-Tests als mehrfach IAk-positiv überwacht. Abbildung modifiziert nach Templeman EL 2025[1]. IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Templeman EL *et al. Diabetes Care* 2025; 48: 1571–80.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

DDG-Praxisempfehlung 2024: Indikation für die Bestimmung von Inselautoantikörpern[1]

- Frühdiagnostik eines Typ-1-Diabetes bei Personen mit Typ-1-Diabetes in der Familie, im Rahmen von Screening-Programmen oder Studien (GADA/IA-2A/ZnT8A/IAA)
- Sicherung der Diagnose eines Typ-1-Diabetes (GADA/IA-2A/ZnT8A/IAA bis 14 Tage nach Beginn der Insulintherapie)
- Sicherung der Diagnose eines LADA (GADA/IA-2A/ZnT8A)
- Diabetes bei Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICPI). Die Insel-Autoantikörper können positiv oder negativ sein
- Differenzialdiagnose eines Diabetes bei polyendokrinen Erkrankungen
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Verdacht auf MODY
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Bestimmung von Inselautoantikörpern[1]:

- Das Vorliegen von IAk kann als frühes Stadium der Entwicklung eines T1D gewertet werden, ohne dass bereits Symptome bzw. metabolische Veränderungen vorliegen
- Da sich die IAk oft Jahre vor der klinischen Manifestation bei Personen mit hohem Erkrankungsrisiko nachweisen lassen, stellen sie wichtige prädiktive und frühdiagnostische Marker dar
- Bei der Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines T1D bei Patienten mit polyglandulären Autoimmun-Syndromen ist die IAk-Bestimmung ebenfalls nützlich
- Eine Vergleichbarkeit der Messwerte, wenn diese in verschiedenen (Spezial-)Laboratorien erfolgen, muss über eine externe Qualitätssicherung und mögliche Verwendung von Referenzmethoden unter der Verwendung von IAk-Standards erfolgen. In der Praxis sollten nur unabhängig evaluierte IAk-Assays mit hoher Sensitivitä und Spezifität eingesetzt werden

Abbildung modifiziert nach Schwarz T 2024[1]. IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes

1. Schwarz T *et al. Diabetol Stoffwechs* 2024; 19: S125–S137.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Überlegungen zum Testen auf Inselautoantikörper bei Kindern[1,2]

Programme für die Allgemeinbevölkerung, die **genetische und IAk-Tests kombinieren, können Hochrisikokinder identifizieren**[1]

Früherkennung im **Alter von 2 und 6 Jahren kann eine optimale Sensitivität und einen positiven prädiktiven Wert bieten**[1,2]

Die Früherkennung ab einem Alter von 2 Jahren kann die kleine, aber wichtige Untergruppe **von Säuglingen und Kleinkindern übersehen, die in den ersten 2 Lebensjahren sehr schnell T1D entwickeln**[1]

IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Besser REJ *et al. Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1175–87. **2.** Ghalwash M *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 589–96.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Überlegungen zum Testen auf Inselautoantikörper bei Erwachsenen[1-3]

Erwägen von IAk-Tests bei Erwachsenen mit **Prädabetes/Verdacht auf T2D, die keine Risikofaktoren aufweisen und/oder jüngeren Alters sind**[1]

Multiple IAk treten mit zunehmendem Alter bei der Diagnose tendenziell seltener auf. **Die meisten Menschen mit T1D im Erwachsenenalter haben mindestens einen positiven IAk**[2,3]

Das Risiko einer Progression zu T1D Stadium 3 ist bei Erwachsenen geringer und die Progressionsrate langsamer als bei Kindern (~ 15 % in 5 Jahren), selbst wenn mehrere IAk nachweisbar sind.[2,4] Allerdings war das **Risiko, von Stadium 2 zu Stadium 3 überzugehen, bei Kindern und Erwachsen vergleichbar**[5]

IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **2.** Leslie RD *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56. **3.** Thomas NJ *et al. Diabetes Care* 2023; 46: 1156–63; **4.** Jacobsen LM *et al. Diabetologia* 2020; 63: 588–96. **5.** Templeman EL *et al. Diabetes Care* 2025; 48: 1571–80.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Es gibt verschiedene mögliche Vorteile der Identifizierung von Personen mit präsymptomatischem T1D[1,2]

Reduktion von DKA und nachfolgenden Morbiditäten[1,2]

Vermeidung eines Krankenhausaufenthalts[1]

Zeit für die Entwicklung von Fertigkeiten im Umgang mit dem Blutzuckerspiegelmanagement[1,2]

Zeit für die psychologische Anpassung und Verringerung des Stresses von Eltern und Kind zum Zeitpunkt der Diagnose[1]

Möglichkeit zur präsymptomatischen Aufklärung und Beratung[1,2]

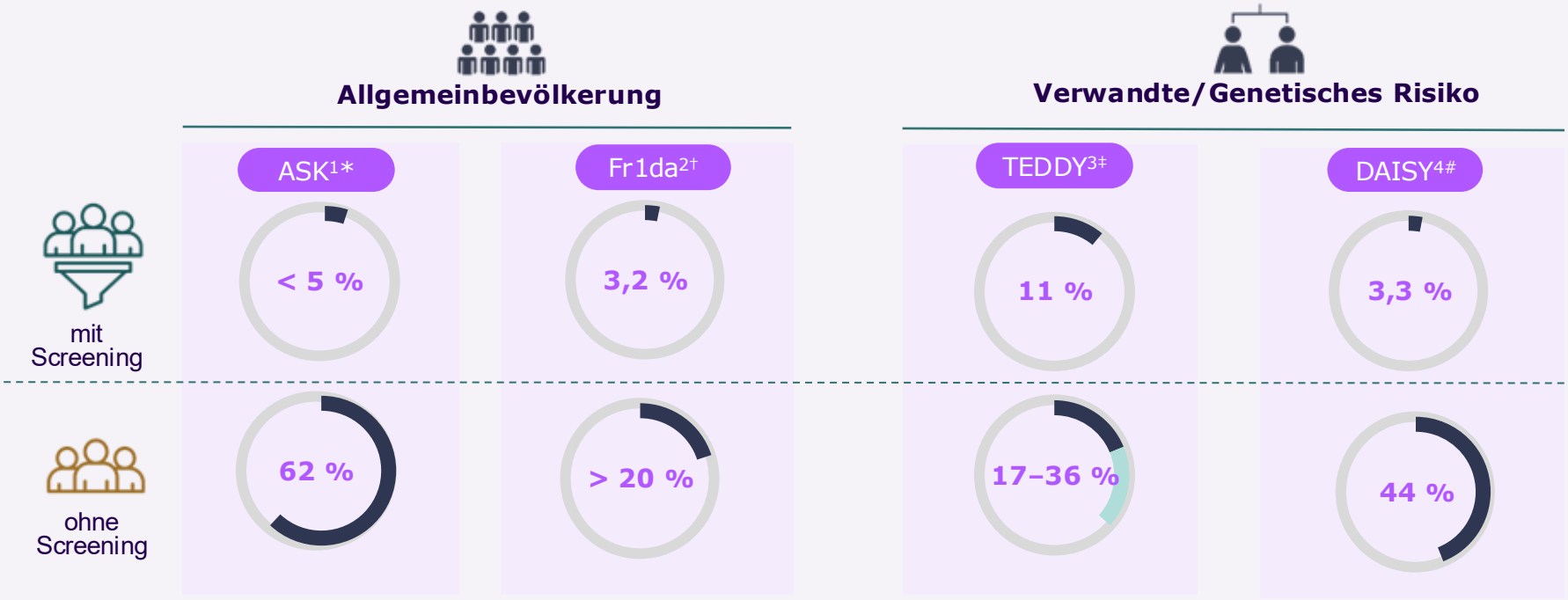
Möglichkeit der Aufnahme in klinische Studien[1]

DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Besser REJ *et al. Arch Dis Child* 2022; 107: 790–5. **2.** Scheiner G *et al. ADCES in Practice* 2022; 10: 20–5.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Früherkennung/-Screening ist mit niedrigeren DKA-Raten bei klinischer Diagnose assoziiert[1-4]



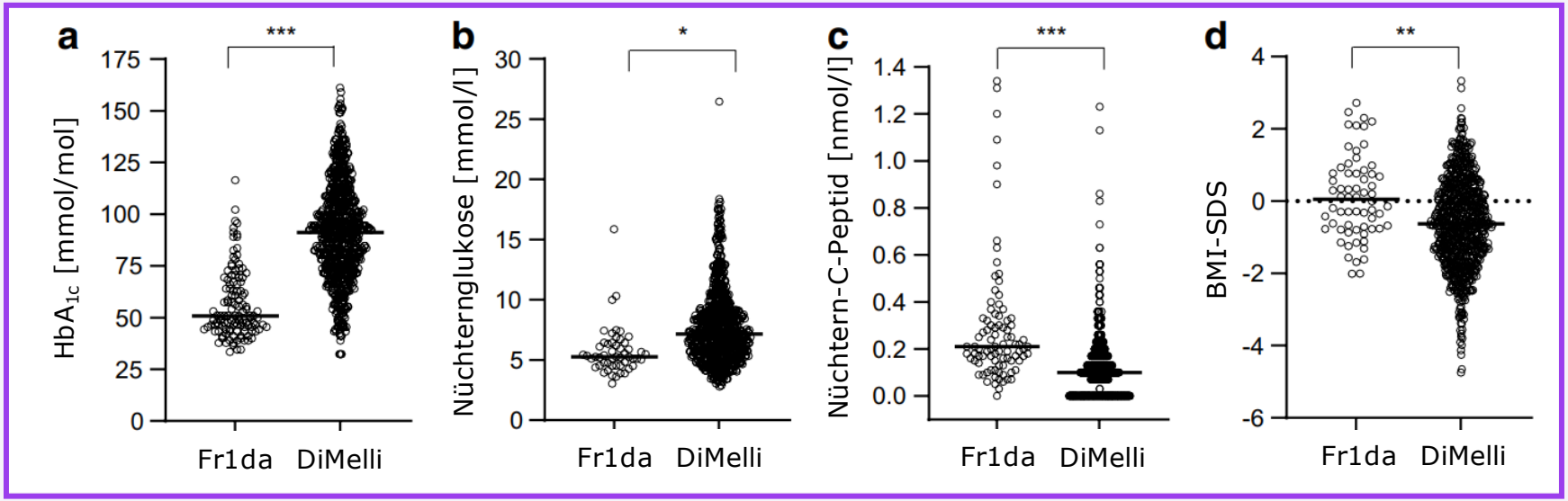
* ASK untersuchte > 32.000 Kinder in Colorado (USA) nach IAk und fanden eine Prävalenz von 1 % für präsymptomatischen T1D.[1] † Fr1da untersuchte 90.632 Kinder in Deutschland nach IAk. Insgesamt hatten 280 Kinder präsymptomatischen T1D.[2] ‡ TEDDY screente 424.788 Kinder auf T1D-HLA-Risiko bei der Geburt in den USA und Europa und nahm 8.677 Kinder auf. Von diesen wurde bei 79 < 5 Jahren während der Nachbeobachtung T1D diagnostiziert.[3] # DAISY war eine prospektive Studie in Colorado (USA), in der Säuglinge mit Genotypen, die mit T1D assoziiert waren, von Geburt an beobachtet wurden. Von den 2.157 aufgenommenen Teilnehmern hatten 30 eine Progression zu T1D. Die Hospitalisierungsrate, hauptsächlich bedingt durch DKA in der Kontrollgruppe, wurde eher berichtet als durch DKA.[4]

ASK: Autoimmunity Screening for Kids; DAISY: Diabetes Autoimmunity Study in the Young; DKA: Diabetische Ketoazidose; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; TEDDY: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young.

1. diaTribe. https://diatribe.org/early-diabetes-screening-kids-can-improve-quality-life. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2020; 323: 339–51. **3.** Larsson HE *et al. Diabetes Care* 2011; 34: 2347–52. **4.** Barker JM *et al. Diabetes Care* 2004; 27: 1399–404.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Kinder mit bekanntem präsymptomatischem T1D haben bei klinischer Manifestation einen milderen Diabetes[1]



Die Diagnose von präsymptomatischem T1D bei Kindern in einem populationsbasierten Früherkennungsprogramm, gefolgt von Schulung und Überwachung im weiteren Verlauf, führte zu einem besseren klinischen Erscheinungsbild (niedrigerer HbA1c und NPG, höhere C-Peptid-Spiegel) zu Beginn des klinisch manifesten T1D

BMI-SDS: Body Mass Index Standard Deviation Score, Body-Mass-Index-Standardabweichungs-Score; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; NPG: Nüchternplasmaglukose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Hummel S *et al*. *Diabetologia* 2023; 66: 1633–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

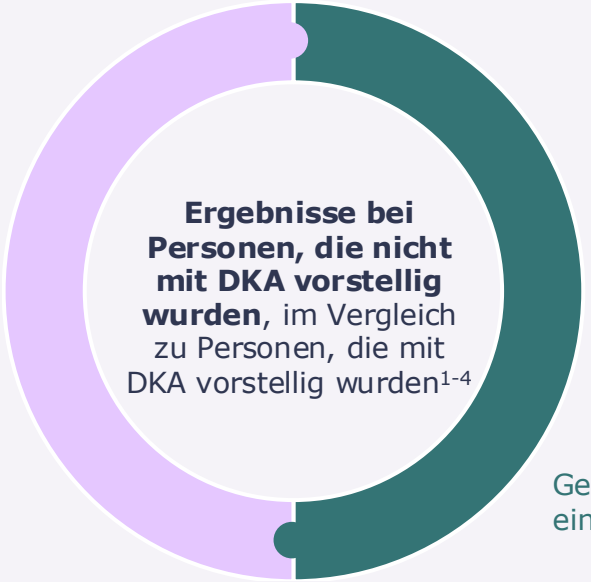
Manifestation von T1D ohne DKA ist bei Kindern und Jugendlichen mit besseren langfristigen Ergebnissen assoziiert[1-4]

Kognition und IQ[1,2]

Höhere Werte für den mentalen Zustand[1]

Bessere Gedächtniswerte[1,2]

Höherer Gesamt-IQ[2]



Glykämische Kontrolle[3,4]

Bessere Kontrolle des HbA_{1c}[3]

Geringere Inzidenz schwerer Hypoglykämien[4]

Geringere Wahrscheinlichkeit einer Wiederholung von DKA[4]

DKA: diabetische Ketoazidose; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; IQ: Intelligenzquotient; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Cameron FJ *et al. Diabetes Care* 2014; 37: 1554–62. **2.** Ghetti S *et al. Diabetes Care* 2020; 43: 2768–75. **3.** Duca LM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 1249–55. **4.** Karges B *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 1116–24.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

PHQ-9-Depressionsscores bei Eltern von Kindern mit präsymptomatischem T1D sinken im Laufe der Zeit[1]

FR1DA-Studie*

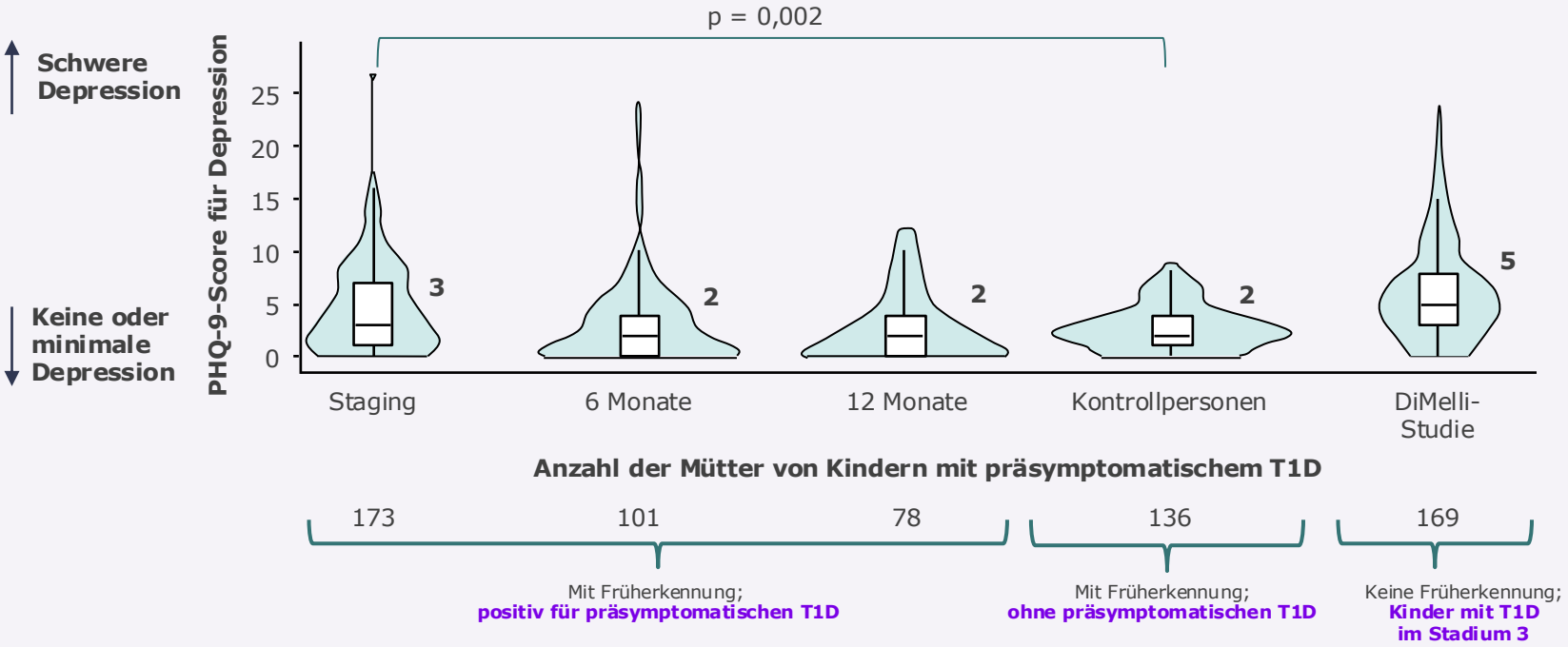


Abbildung nach Ziegler AG 2020.[1]

* Die T1D-Prävalenz wurde durch Messung von IAk in deutschen Kliniken beurteilt. Familien von Kindern (< 6 Jahre), bei denen präsymptomatischer T1D diagnostiziert wurde, wurden eingeladen, an einem Programm zur Diabetesaufklärung, metabolischen Stadieneinteilung und Beurteilung von diagnosebedingtem psychischem Stress teilzunehmen. 657 Mütter schlossen die Beurteilung ab. Der psychologische Stress wurde anhand des PHQ-9 bewertet, wobei Scores ≤ 4 als keine oder minimale Depression interpretiert wurden und Scores > 20 als schwere Depression.

IAk: Inselautoantikörper; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Ziegler AG *et al. JAMA* 2020; 323: 339–51.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Früherkennung verbessert die Lebensqualität von Kindern und reduziert den Stress für Eltern nach der Diagnose[1]

TEDDY-Studie

Die Analyse der TEDDY-Studie (N = 108) ergab, dass sich für Kinder, bei denen ein hohes Risiko für T1D Stadium 3 **im Rahmen eines Screenings und Monitorings** diagnostiziert wurde vs. Kinder, erst die bei klinischer Manifestation diagnostiziert wurden, folgendes zeigte:*

- Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Diabetes-bezogenen Ängste der Eltern
- Signifikant **verbesserte Diabetes-bezogene Lebensqualität**
- Signifikant **geringerer Stress für die Eltern nach der Diagnose**

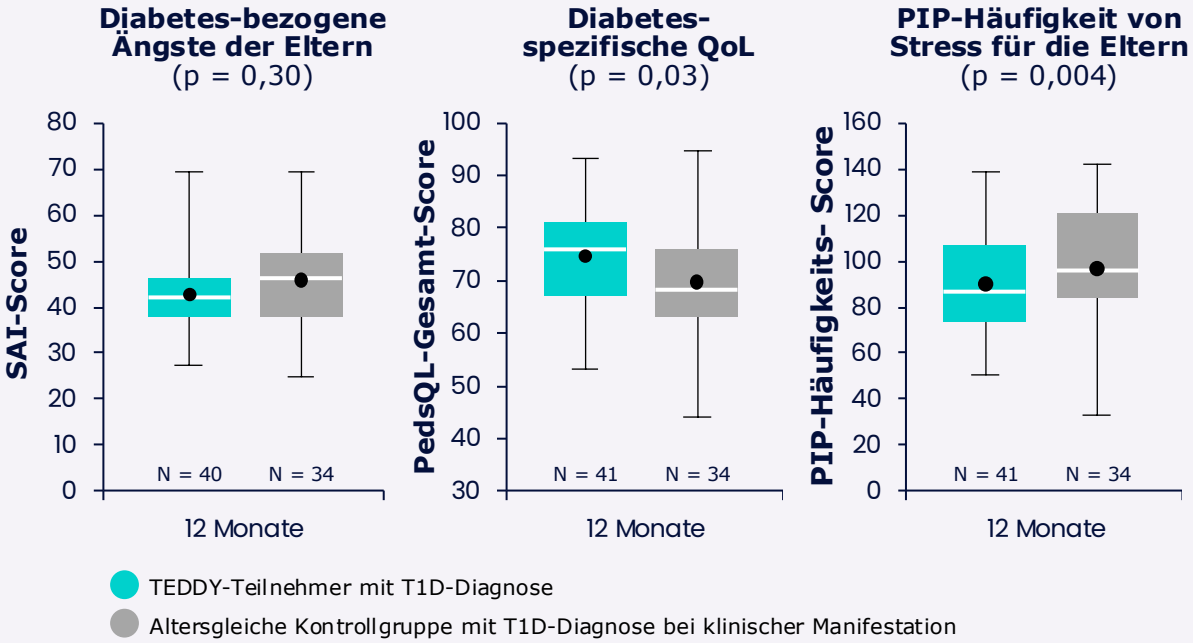


Abbildung nach Smith LB 2018.[1]

* Analyse 1 Jahr nach Diagnose von T1D Stadium 3.

PedsQL: Pediatic Quality of Life Inventor, Lebensqualität-Fragebogen für Kinder; PIP: Pediatric Inventory for Parents, Pädiatrischer Fragebogen für Eltern; QoL: Quality of Life, Lebensqualität; SAI: Spielberger State Anxiety Inventory, Spielbergers Zustandsangst-Inventar; T1D: Typ-1-Diabetes; TEDDY: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (Studie).

1. Smith LB *et al. Pediatr Diabetes* 2018; 19: 1025–33.

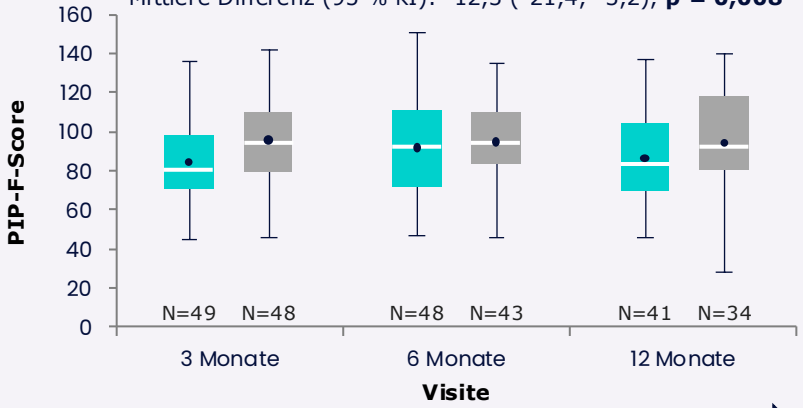
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Früherkennung und T1D-Schulung kann den Stress für Eltern bei der klinischen Diagnose verringern[1,*]

TEDDY-Studie

Häufigkeit von Stress-Ereignissen[1,2]

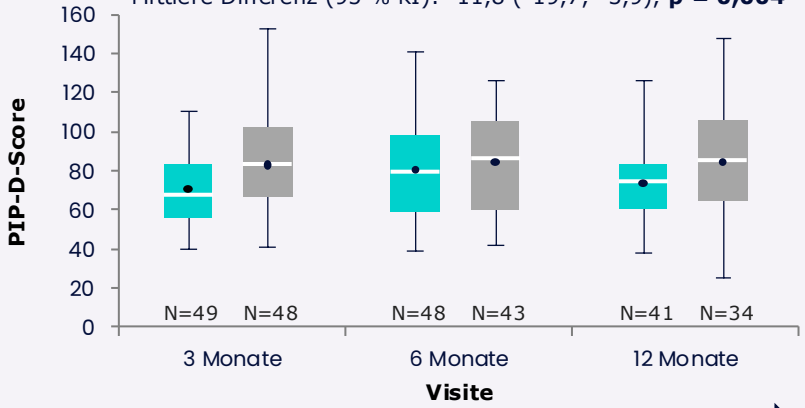
Mittlere Differenz (95 %-KI): -12,3 (-21,4; -3,2), **p = 0,008**



12,3 Punkte Verbesserung über die ersten 12 Monate

Schwierigkeitsgrad von Stress-Ereignissen[1,2]

Mittlere Differenz (95 %-KI): -11,8 (-19,7; -3,9), **p = 0,004**



11,8 Punkte Verbesserung über die ersten 12 Monate

TEDDY-Teilnehmer mit T1D-Diagnose — Altersgleiche Kontrollgruppe mit T1D-Diagnose bei klinischer Manifestation

Bei Eltern von Kindern mit erhöhtem Risiko für T1D kann die Teilnahme an Vorsorge- und Monitoring-Programmen die negativen psychologischen Auswirkungen einer T1D-Diagnose im Stadium 3 teilweise abmildern[1]

Abbildungen nach Smith LB 2018[1] und Streisand R 2008[2].

* Die Eltern füllten den 42 Punkte umfassenden Fragebogen „Pediatric Inventory for Parents" (PIP) aus, der den Stress misst, der mit einem chronisch kranken Kind verbunden ist. Der PIP bewertet vier Bereiche des gesundheitsbezogenen elterlichen Stresses (Kommunikation, emotionale Belastung, medizinische Versorgung, Rollenfunktion) anhand von zwei Skalen: Häufigkeit (PIP-F) und Schwierigkeitsgrad (PIP-D) des Stresses. Höhere Werte weisen auf einen höheren elterlichen Stress hin. Der PIP-Wert wurde bei Eltern von Kindern, die in der TEDDY-Studie positiv auf autoimmunen T1D getestet wurden, mit dem Wert von passenden Kontrollpersonen aus der Bevölkerung nach der Diagnose von autoimmunem T1D im Stadium 3 verglichen.

KI: Konfidenzintervall; PIP: Pediatric Inventory for Parents, Pädiatrischer Fragebogen für Eltern; PIP-F: PIP frequency of stress, PIP- Stresshäufigkeit; PIP-D: PIP difficulty of stress, Stress-Schwierigkeitsgrad; T1D: Typ-1-Diabetes; TEDDY: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (Studie).

1. Smith LB *et al. Pediatr Diabetes* 2018; 19: 1025–33. **2.** Streisand R *et al. Patent Educ Couns* 2008; 73: 333–8.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Mögliche Effekte einer T1D-Früherkennung und der damit verbundenen Schulungsmaßnahmen

T1D-Früherkennung

Niedrigere DKA-Rate bei Diagnose[1-6]

Mehr Zeit zur Entwicklung von Glykämie-Managementfähigkeiten[7-10]

Möglichkeit zur Teilnahme an der Forschung (z. B. über Fr1da [Bayern, Sachsen, Niedersachsen, Hamburg, Hessen, Rheinland-Pfalz] und Fr1da für Verwandte deutschlandweit)[11-13]

Chance, Therapien/Strategien einzusetzen, die das Fortschreiten der Erkrankung beeinflussen sollen[11,14]

1. Barker JM *et al. Diabetes Care* 2004; 27: 1399–404. **2.** Larsson HE *et al. Diabetes Care* 2011; 34: 2347–52. **3.** Winkler C *et al. Pediatr Diabetes* 2012; 13: 308–13. **4.** Hekkala AM *et al. Pediatr Diabetes* 2018; 19: 314–9. **5.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2020; 323: 339–51. **6.** Nakhla M *et al. JAMA Pediatr* 2021; 175: 518–20. **7.** Smith LB *et al. Pediatr Diabetes* 2018; 19: 1025–33. **8.** Besser REJ *et al. Arch Dis Child* 2022; 107: 790–5. **9.** Sims EK *et al. Diabetes* 2022; 71: 610–23. **10.** Narendran P. *Diabetologia* 2019; 62: 24–7. **11.** Greenbaum CJ. *Diabetes* 2021; 70: 1029–37. **12.** Fr1da. Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln. https://www.fr1da.de/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **13.** Fr1da. Teilnahme Fr1da-Studie für Verwandte deutschlandweit. https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/teilnahme-fr1da-studie/teilnahme-fr1da-studie-fuer-verwandte-deutschlandweit.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **14.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Früherkennung kann die psychosoziale Belastung und Ängste sowohl verstärken als auch verringern[1-3]

T1D-Früherkennung → **Klinische T1D-Manifestation**

Stadien 1 und 2

Progression zu T1D Stadium 3 – Angst und Verwirrung[1-3]

Elterliche Angst:
- Sorge um die Gesundheit des Kindes
- Verantwortungsgefühl für die Überwachung und Vermeidung der Erkrankung

Angst vor dem Unbekannten:
- Unsicherheit; ab wann wird Insulin erforderlich sein?
- Wie schwerwiegend wird es sein?
- Potenzial für akute Komplikationen

Vermindertes Engagement:
- Bedenken wegen lebenslanger Behandlung
- Auswirkungen auf Ausbildung, Karriere, Beziehungen, Versicherbarkeit

Stadium 3

Früherkennung erlaubt Vorbereitung[1-3]

Antizipation vs. unerwartete Krise:
- Die Diagnose kann ein plötzlicher Schock sein
- Schrittweise psychologische Anpassung kann die „Überraschung" im Zusammenhang mit der Diagnose von T1D Stadium 3 verringern

Verbesserte Aufklärung/Selbstkontrolle:
- Proaktive Suche nach Informationen zu Insulin, Ernährung, Lebensstil und Behandlungen
- Fundiertere Entscheidungen
- Das Gefühl, mehr „Kontrolle" zu haben

Weniger DKA:
- Weniger DKA bei Diagnose
- Verbesserter psychischer Zustand

DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Bennet Johnson S. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 454–9. **2.** Quinn LM *et al. Diabet Med* 2023; 40: e15131. **3.** O'Donnell H. Stakeholder' Engagement in Screening. Präsentiert bei: Session 3 Practical Aspects of Screening for Pre-Symptomatic T1D, 6th Annual Diabetes Prevention Symposium; 9.-10. November 2023, Barbara Davis Center, Aurora, CO, USA; Folien erhältlich unter: https://medschool.cuanschutz.edu/docs/librariesprovider48/conferences-and-events/2023-diabetes-day-symposium-slides-thurs/3-2_stakeholder's-engagement-in-screening_odonnell.pdf?sfvrsn=29b711bb_2. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

T1D-Früherkennung kann die psychosoziale Belastung und Ängste sowohl verstärken als auch verringern[1-3]

T1D-Früherkennung

Klinische T1D-Manifestation

Stadien 1 und 2

Progression zu T1D Stadium 3 – Angst und Verwirrung[1-3]

Elterliche Angst:
- Sorge um die Gesundheit des Kindes
- Verantwortungsgefühl für die Überwachung und Vermeidung der Erkrankung

Angst vor dem Unbekannten:
- Unsicherheit; ab wann wird Insulin erforderlich sein?
- Wie schwerwiegend wird es sein?
- Potenzial für akute Komplikationen

Vermindertes Engagement:
- Bedenken wegen lebenslanger Behandlung
- Auswirkungen auf Ausbildung, Karriere, Beziehungen, Versicherbarkeit

Stadium 3

Früherkennung erlaubt Vorbereitung[1-3]

Antizipation vs. unerwartete Krise:
- Die Diagnose kann ein plötzlicher Schock sein
- Schrittweise psychologische Anpassung kann die „Überraschung" im Zusammenhang mit der Diagnose von T1D Stadium 3 verringern

Verbesserte Aufklärung/Selbstkontrolle:
- Proaktive Suche nach Informationen zu Insulin, Ernährung, Lebensstil und Behandlungen
- Fundiertere Entscheidungen
- Das Gefühl, mehr „Kontrolle" zu haben

Weniger DKA:
- Weniger DKA bei Diagnose
- Verbesserter psychischer Zustand

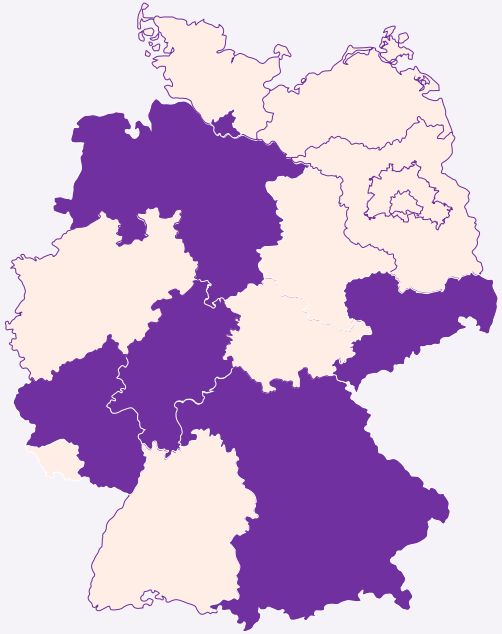
DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Bennet Johnson S. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 454–9. **2.** Quinn LM *et al. Diabet Med* 2023; 40: e15131. **3.** O'Donnell H. Stakeholder' Engagement in Screening. Präsentiert bei: Session 3 Practical Aspects of Screening for Pre-Symptomatic T1D, 6th Annual Diabetes Prevention Symposium; 9.-10. November 2023, Barbara Davis Center, Aurora, CO, USA; Folien erhältlich unter: https://medschool.cuanschutz.edu/docs/librariesprovider48/conferences-and-events/2023-diabetes-day-symposium-slides-thurs/3-2_stakeholder's-engagement-in-screening_odonnell.pdf?sfvrsn=29b711bb_2. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Fr1da-Studie – derzeit weltweit größte bevölkerungs-weite Studie zur Früherkennung des Typ-1-Diabetes

- Alle Kinder im Alter von **2-10 Jahren**, die in **Bayern**, **Niedersachsen**, **Hamburg**, **Sachsen**, **Hessen** oder **Rheinland-Pfalz** leben, können sich auf T1D-assoziierte Autoantikörper testen lassen, um festzustellen, ob ein T1D im Frühstadium vorliegt[1]
- Hierfür werden **200 µl Kapillarblut** entnommen[2]
- Mit Stand 21. November 2025 wurden[3]:
  - **249.118 Kinder untersucht**, davon waren
  - **732 Kinder Inselautoantikörper-positiv** (≥ 2 IAk, bestätigt durch zweimalige Testung), was einer
  - **Prävalenz von 0,29 %** entspricht



- Alle Informationen zur Teilnahme in **Bayern**, **Rheinland-Pfalz**, **Hessen**, **Niedersachsen**, **Hamburg** oder **Sachsen** erhalten Sie hier: https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/fr1dade/index.html
- Aktuelle Informationen zur Fr1da-Studie erhalten Sie hier: https://dashboard.typ1diabetes-frueherkennung.de/app/fr1da-progression-dashboard?sp_hide_navbar=true

1. Fr1da. Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln. Abrufbar unter: https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/fr1dade/index.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Informationsmaterial Fr1da-Studie. Fr1da-Hintergrundinformationen. Abrufbar unter: https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/fileadmin/FRIEDA/PDF/Flyer_Poster_Formulare/Fr1da_Info_25.07.2025_final.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **3.** Fr1da dashboard. Abrufbar unter: https://dashboard.typ1diabetes-frueherkennung.de/app/fr1da-progression-dashboard?sp_hide_navbar=true. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Fr1da-Studie für Verwandte deutschlandweit[1]

- Für Kinder/Jugendliche/Erwachsene mit **Verwandten 1. und 2. Grades** mit T1D **1-21 Jahre**: Fr1da-Studie für Verwandte deutschlandweit
- Voraussetzungen:
  - Die Person ist zwischen **1 und 21 Jahre alt** und **lebt in Deutschland**.
  - Ein Elternteil, Kind, (Halb-)Schwester, (Halb-)Bruder, Tante, Onkel, Cousin, Cousine, Nichte oder Neffe hat Typ-1-Diabetes.
  - Bei der Person selbst wurde bislang kein Typ-1-Diabetes diagnostiziert.
- Weitere Informationen erhältlich unter: https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/teilnahme-fr1da-studie/teilnahme-fr1da-studie-fuer-verwandte-deutschlandweit.html

1. Fr1da. Teilnahme Fr1da-Studie für Verwandte deutschlandweit. Abrufbar unter: https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/teilnahme-fr1da-studie/teilnahme-fr1da-studie-fuer-verwandte-deutschlandweit.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

EDENT1FI – Ein europaweites Projekt

Über EDENT1FI

Das übergeordnete Ziel von EDENT1FI ist die Erstellung einer umfassenden Roadmap für die Früherkennung von Typ-1-Diabetes im präklinischen Stadium bei 200.000 Kindern in ganz Europa. Dies umfasst die Bewertung des psychosozialen, medizinischen und wirtschaftlichen Einflusses einer solchen Früherkennung in verschiedenen europäischen Gesundheitssystemen und Bevölkerungen, einschließlich benachteiligter Familien. Zudem möchte das Konsortium die Verwendung von Typ-1-Diabetes Biomarkern präzisieren um die Risikoeinstufung, Stadieneinteilung und personalisierte Überwachung der Betroffenen zu verbessern. EDENT1FI ermöglicht so die Entwicklung innovativer, angepasster Therapiestrategien zur effektiven Vorbeugung und Behandlung von Typ-1-Diabetes. Auch die Aufklärung von Allgemeinbevölkerung, medizinischem Fachpersonal und Aufsichtsbehörden über neue Paradigmen in Diagnose und Versorgung von Typ-1-Diabetes ist Teil des Projekts. EDENT1FI ist mit rund 22 Millionen Euro über die Innovative Health Initiative (IHI-JU) finanziert. Das Budget wird durch die European Commission, die Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRF), den Leona M. und Harry B. Helmsley Charitable Trust sowie durch Sachleistungen von teilnehmenden Pharmaunternehmen (Mitglieder von EFPIA und MedTech Europe) bereitgestellt. Eine Förderung der britischen Partner von 1,6 Millionen Euro wird durch den Research and Innovation Guarantee Fund (UKRI) gewährleistet. EDENT1FI wird hauptverantwortlich von der KU Leuven in Belgien und Prof. Chantal Mathieu koordiniert; Prof. Mark Peakman von Sanofi Deutschland und Prof. Anette-Gabriele Ziegler von Helmholtz Munich sind ebenfalls an der Leitung beteiligt.

Für Medienanfragen und weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:
info@edent1fi.eu.

Modifiziert nach Lit. 1

innovative health initiative

EDENT1FI

Facts & figures

Start Date	01/11/2023
End Date	31/10/2028
Call	IHI - Call 3
Grant agreement number	101132379
Contributions	**€**
EU funding	10 744 280
Industry contribution	5 000 000
Contributing partners	5 720 000

Modifiziert nach Lit. 2

1. Helmholtz-Zentrum Newsroom. Europa vereint gegen Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen - EDENT1FI Projekt gestartet. Abrufbar unter Europa vereint gegen Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen - EDENT1FI Projekt gestartet - Helmholtz Munich (helmholtz-munich.de). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** EDENT1FI. European action for the diagnosis of early non-symptomatic type 1 diabetes for intervention. Abrufbar unter: https://www.ihi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/edent1fi. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Weitere internationale Beispiele für T1D-Früherkennungs-Programme (auf IAk fokussiert)[1]

	Trialnet TN01[1]	INNODIA[1,2]	ASK[1]	ELSA[3]	T1DRA[4]
Standort	**USA, Kanada, Europa, Australien**	**Europa**	**Colorado, USA**	**UK**	**UK**
Population	Verwandte	Verwandte und Allgemeinbevölkerung	Allgemeinbevölkerung	Allgemeinbevölkerung	Allgemeinbevölkerung
Alter beim Test	3–45 Jahre	1–45 Jahre*	Kinder (1–17 Jahre)	Kinder (3–13 Jahre)	Erwachsene (18–70 Jahre)
Anzahl untersucht	> 250.000	> 4.400	25,738	20.000 *(Soll)*	20.000 *(Soll)*
Früherkennungs-Tools	IAk	IAk	IAk	IAk	IAk
untersuchte IAk	ICA, IA-2A, GADA, IAA†	IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A, tTGA	IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A
Positiv getestet	≥ 2 AA+: 2.5 %	≥ 2 AA+: 2.6 %	≥ 2 AA+: 0.52 %	*N/A*	*N/A*

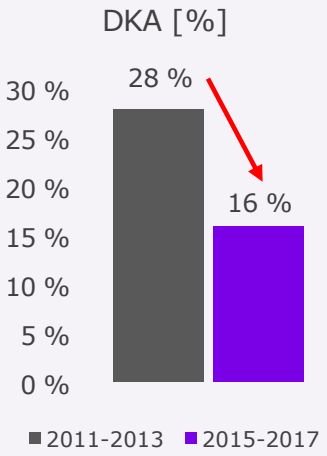
* Unbetroffene Familienmitglieder waren zwischen 1 und < 45 Jahre alt und hatten einen FDR im Alter von < 45 Jahren diagnostiziert.[2] † Ab 2019 wurde die Früherkennung auf GADA und IAA geändert. Personen, die positiv auf einen der beiden IAk getestet wurden, wurden dann auf ZnT8A, IA-2A und ICA getestet. FDR: Verwandte/r ersten Grades; GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Antikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Antikörper; IAA: Insulin-Autoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; N/A: Ergebnisse noch nicht verfügbar; T1DRA: Type 1 Diabetes Risk in Adults; T1D: Typ-1-Diabetes; TN01: TrialNet Pathway to Prevention 01; tTGA: Gewebetransglutaminase-Antikörper, UK: United Kongdom, Vereinigtes Königkreich; ZnT8A: Zinktransporter 8-Antikörper.

1. Sims EK *et al. Diabetes* 2022; 71: 610–23. **2.** INNODIA. https://bepartofresearch.nihr.ac.uk/trial-details/trial-detail?trialId=19033&location=&distance=. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.
3. ELSA. https://www.elsadiabetes.nhs.uk/about/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **4.** T1DRA. https://t1dra.bristol.ac.uk/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

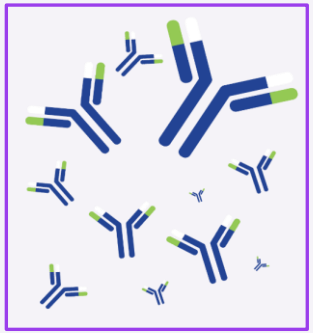
Reduktion von DKA bei der klinischen Diagnose des T1D durch öffentliche Kampagne ⊕ Antikörperbestimmung?

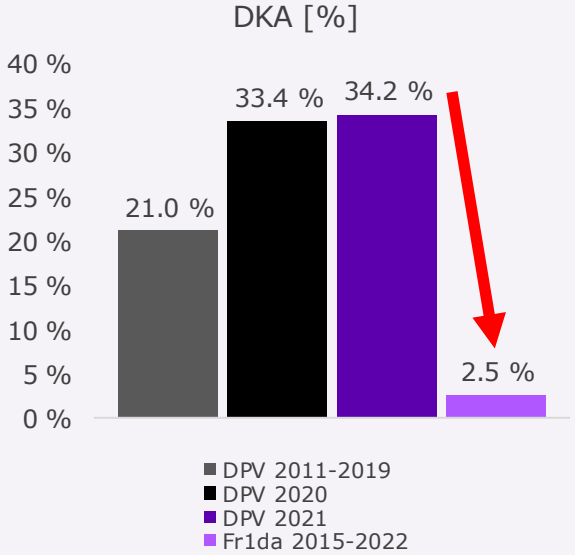
Die Stuttgarter Diabetes-Aufklärungskampagne[1]



2015-2017, ca. 17.000 Kinder/Eltern informiert

DPV-Raten ohne Screening[2] vs. Fr1da-Studie[3]





1. Holder M & Ehehalt S. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 1227–31. **2.** Baechle C *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2023; 197: 110559. **3.** Hummel S *et al. Diabetologia* 2023; 66: 1633–42.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Geschätzte Kosten für die Früherkennung durch Inselzell-Antikörperbestimmung[1]

Kosten der Früherkennung für präsymptomatischen T1D geschätzt für den Behandlungsstandard in Deutschland

Simulierte Behandlungsstandard-Szenarios	Gesamtkosten	Pädiatrie-Praxis	Koordinationszentrum und Labor
Kosten pro untersuchtem Kind (Modell A) *	€ 21,73 [16,76; 28,19]	€ 12,25 [7,24; 18,52]	€ 9,34 [8,29; 10,42]
Kosten pro diagnostiziertem Fall #	€ 7.035 [5.426; 9.124]	€ 3.967 [2.344; 5.996]	€ 3.024 [2.684; 3.373]
Modell A plus 100 % Kosten für Zeit des Pädiaters	€ 33,80 [23,72; 47,43]	€ 24,21 [14,61; 37,28]	€ 9,45 [8,41; 10,53]
Modell A minus 50 % Kosten für Zeit des Pädiaters	€ 15,70 [13,28; 18,51]	€ 6,27 [4,07; 8,87]	€ 9,29 [8,26; 10,38]
Modell A mit niedrigeren 3-Test-ELISA-Kosten (€ 1,4 pro Test)	€ 21,93 [19,96; 28,39]	€ 12,25 [7,24; 18,52]	€ 9,54 [8,49; 10,62]
Modell A mit höheren 3-Test-ELISA-Kosten (€ 3,6 pro Test)	€ 24,13 [19,16; 30,59]	€ 12,25 [7,24; 18,52]	€ 11,74 [10,69; 12,82]

Die Daten sind Mittelwerte [95%-KI]. 3-Test-ELISA, 3-Test-Inselzell-Antikörper-ELISA zur Messung von GADA, IA-2A und ZnT8A. *Die probabilistischen Kosten für metabolische Stadieneinteilung und Schulung betrugen € 0,14 [0,12; 0,15] im simulierten Standardversorgungsszenario und wurden vollständig als Kosten für die lokalen Diabeteskliniken berücksichtigt. # Die Kosten pro diagnostiziertem Fall für die lokale Diabeteskliniken betrugen € 44,02 [38,19; 49,80].

1. Karl FM *et al. Diabetes Care* 2022; 45: 837–44.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Diverse Möglichkeiten zum Monitoring der T1D-Progression stehen zur Verfügung[1]

Monitoring-Konsensleitfaden

WIE Monitoring durchführen?

Auch verwendet zur Stadienbestimmung der Erkrankung

C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; CGM: continuous glucose monitoring, kontinuierliche Glukosemessung; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; IAk: Inselautoantikörper; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; SMBG: Self-monitoring of blood glucose, Blutzucker-Selbstmessung; T1D: Typ-1-Diabetes; Zufalls-PG: Zufalls-Plasmaglukose.

1. Phillip M *et al*. *Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Jedes T1D-Monitoring-Tool hat seine Vorteile[1]

	PRO	CONTRA
OGTT	• Goldstandard; verwendet zur Stadienbestimmung und Vorhersage der Progression	• Erfordert Glukosebelastung und 2-5 Blutabnahmen über einen Zeitraum von zwei Stunden
Zufalls-PG	• Einmalige Probennahme • Niedrige Kosten	• Erfordert eine Blutabnahme oder einen Fingerstich-Test
HbA_{1c}	• Spezifisch für die Diagnose von T1D Stadium 3 • Longitudinaler HbA_{1c} kann ebenso aussagekräftig sein wie ein OGTT	• Zeigt den mittleren Glukosewert über 3 Monate an • Kann durch Alter und andere Erkrankungen beeinflusst werden • Nicht für die Verwendung zu Hause geeignet
CGM	• Kann zu Hause verwendet werden • Kann in einigen Regionen zur Überprüfung nur durch den Arzt ausgeblendet werden • Optimale Tragedauer eines CGM-Geräts wurde für Menschen mit T1D validiert	• Risiko von Ängsten bei nicht-verblindeten Anwendern • Erfordert Schulung • Viele Hausärzte sind mit der Interpretation nicht vertraut • Kosten- und Zugangsprobleme • Tragedauer für T1D-Frühstadien nicht validiert
SMBG	• Einfach zu Hause anzuwenden • Vergleichsweise kostengünstig	• Unangenehm für Anwender • Optimales Timing und optimale Häufigkeit sind noch nicht festgelegt • Weniger zuverlässig bei extremen Blutzuckerwerten
C-Peptid	• Validiertes Maß für die Betazellfunktion • Wertvoll für die Beurteilung der Insulinproduktion in wissenschaftlichen Studien	• Weniger zuverlässig bei extremen Blutzuckerwerten • Großer Streubereich der Werte bei der Diagnose • Das Vorhandensein von C-Peptid allein schließt T1D nicht aus und ist nicht hilfreich für die Stadieneinteilung

C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; CGM: continuous glucose monitoring, kontinuierliche Glukosemessung; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; SMBG: Self-monitoring of blood glucose, Blutzucker-Selbstmessung; T1D: Typ-1-Diabetes; Zufalls-PG: Zufalls-Plasmaglukose.

1. Phillip M *et al*. *Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Die T1D-Monitoring-Häufigkeit hängt vom IAk-Status, dem Stoffwechsel-Status und dem Alter ab[1]

Monitoring-Konsensleitfaden

WIE Monitoring durchführen?

	Singulär IAk-positiver Status	T1D Stadium 1	T1D Stadium 2
	Test auf IAk	**HbA_{1c}**	
Kinder	• < 3 Jahre alt: **alle 6 Monate** für 3 Jahre, dann **jährlich** für 3 Jahre • ≥ 3 Jahre alt: **jährlich** für 3 Jahre	• < 3 Jahre alt: **alle 3 Monate** • 3-9 Jahre alt: mindestens **alle 6 Monate** • > 9 Jahre alt: mindestens **alle 12 Monate**	**Alle 3 Monate**
Erwachsene	Alle **3 Jahre**	**Alle 12 Monate**	**Alle 6 Monate**

IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Phillip M *et al*. *Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Schulung von Kindern und ihren Familien/Betreuern sollte kontinuierlich und maßgeschneidert sein[1]

T1D-Aufklärung liegt in der **Verantwortung aller medizinischen Fachkräfte**, die an Monitoring und Betreuung von Kindern mit positivem IAk-Status beteiligt sind

Aufklärung muss auf die Empfänger zugeschnitten sein und **kulturelle**, **sprachliche** und **sozioökonomische Faktoren** berücksichtigen

Für Kinder mit T1D Stadium 2 wird eine **halbjährliche Untersuchung durch einen (Kinder-)Endokrinologen/Diabetologen oder Diabetesberater** empfohlen, um das Verständnis der Erkrankung und die Erwartungen hinsichtlich ihres Verlaufs zu vertiefen

IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Haller MJ *et al. Horm Res Paediatr* 2024; 97: 529–45.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

In der Kommunikation kommt es auf die Sprache an[1-4]

Finden Sie die richtige Balance

- Streben Sie einen Tonfall **gesunder Achtsamkeit** an, ohne zu viel Angst oder zu wenig Besorgnis auszudrücken[1]
- Drücken Sie **Empathie** aus[2]
- Verwenden Sie eine **respektvolle**, **integrative** und **nicht wertende** Ausdrucksweise[3]

Komplexität reduzieren

- Verwenden Sie eine **verständliche Sprache** und **vermeiden** Sie **Fachjargon**[3,4]
- Verwenden Sie **einheitliche Sprache und einheitliches Vokabular**, wenn Sie sich auf die Stadien und Risiken von T1D beziehen[5]
- **Führen Sie Wissen und Fähigkeiten schrittweise ein**[1]

Ein wechselseitiges Gespräch führen

- Achten Sie darauf, **aktiv zuzuhören**[2]
- Bitten Sie die Menschen, **wichtige Informationen zu wiederholen**[4]
- Geben Sie der Familie Gelegenheit, **Fragen zu stellen und um Klarstellung zu bitten**[4]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Bell K. JDRF – Parallel Session 04 – International Consensus Monitoring Guidance for Presymptomatic (Early Stage) Type 1 Diabetes – Implications for Research and Clinical Care. Invited Speaker Abstract # ISO13 / #1235; präsentiert beim ATTD 2024 in Florenz, Italien. S. A-7 Abstractband, erhältlich unter https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2024.2525.abstracts. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Whyte MB *et al. Humanit Soc Sci Commun* 2024; 11: 357. **3.** Diabetes Australia. Position Statement. Erhältlich unter https://diabetesaustralia.com.au/wp-content/uploads/Language-Matters-2021-Diabetes-Australia-Position-Statement-1.pdf. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **4.** Simmons KMW *et al. Diabetes Technol Ther* 2023; 25: 790–9. **5.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Bei positivem IAk-Status ist eine Bestätigung anhand einer zweiten Probe erforderlich[1]

Ein **Bestätigungstest** wird nach einem ersten positiven Testergebnis empfohlen[1]

NACH BESTÄTIGUNG:

Singulär positiver IAk[1]

- Regelmäßige Neubewertung der Autoantikörper/Stoffwechselüberwachung
- Schulung anbieten
- Psychosoziale Bewertung/Unterstützung bereitstellen

≥ 2 positive IAk[1,*]

- Diagnose (Stadieneinteilung) des T1D-Frühstadiums
- Beginn des Stoffwechsel-Monitorings (im Labor und zu Hause)
- Aufklärung zur Verringerung des DKA-Risikos bei Diagnose der klinischen Manifestation

* **Die "Zweier-Regel"** sollte angewendet werden, d. h., Bestätigung des Vorhandenseins von **zwei verschiedenen** IAk in **zwei Tests** aus **zwei separaten Proben**[1]

DKA: Diabetische Ketoazidose; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Phillip M *et al*. *Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Negative Testergebnisse schließen künftige Autoimmunität nicht aus[1]

Ein negatives Testergebnis weist auf ein begrenztes unmittelbares Risiko für eine Progression zu T1D hin; dennoch wird eine erneute Untersuchung empfohlen

- Wenn die Erstuntersuchung im Alter von 2-6 Jahren erfolgt ist, sollte eine **erneute Untersuchung im Alter von 10 Jahren** durchgeführt werden
- Von da an **alle 3 Jahre erneut untersuchen** bis zum Alter von 18 Jahren
- Bei Auftreten von **Hyperglykämie** jederzeit erneut testen
- Berücksichtigen Sie **Risikofaktoren** bei der Festlegung der Intervalle für erneute Untersuchungen
- **Erwachsene ohne Risikofaktoren** benötigen keine erneute Untersuchung

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Moore DJ *et al. Int J Med* 2024; 17: 3003–14.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Das Management von T1D im Frühstadium ist komplex und vielschichtig[1]

Konsens-Leitfaden der ADA 2024 und anderer Fachgesellschaften zu Monitoring und Management von IAk-positivem T1D im Frühstadium

Bei wem sollte Monitoring und Management für T1D im Frühstadium durchgeführt werden?

Bei jedem Kind, Jugendlichen oder Erwachsenen mit T1D im Frühstadium, nachgewiesen durch positiven IAk-Test

Was ist das Ziel?

Das Hauptziel ist die Verhinderung von DKA und die Minimierung des Risikos für Notfallbehandlung oder Krankenhauseinweisung

- Schulung anbieten zum Beginn einer Insulintherapie, um langfristige Folgen zu mildern
- Um Fehldiagnosen eines T2D zu vermeiden
- Um Menschen auf eine mögliche Teilnahme an Forschungsstudien hinzuweisen

Wer ist involviert?

Das Monitoring und Management von T1D im Frühstadium umfasst ein multidisziplinäres Team von medizinischen Fachkräften

- Hausärzte
- Pädiatrische und Erwachsenen-Endokrinologen
- Diabetologen
- Verhaltenstherapeuten für Diabetes-bezogene Gesundheit
- Pädiater
- Spezialisten der Diabetesschulung
- Zusätzliche Gesundheitsfachkräfte
- Menschen mit T1D im Frühstadium und ihre Familien/Betreuenden

ADA: American Diabetes Association; DKA: Diabetische Ketoazidose; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Aufklärung und Krankheitsbewusstsein sind wesentlicher Bestandteil des Managements von T1D im Frühstadium[1]

Themen, die während der Beratung angesprochen werden können, sind unter anderem:

DKA: Diabetische Ketoazidose; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Phillip M *et al*. *Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Schulung von Hyperglykämie-Anzeichen und -Symptomen für Menschen mit präsymptomatischem T1D[1]

Symptome, die auf eine **Entwicklung zu klinischem T1D** hindeuten[1]

Betonen Sie die **Bedeutung der Blutzuckermessung**, wenn entsprechende Symptome auftreten[1]

Wichtige Informationen sollten **schriftlich bereitgestellt** werden[1]

Es ist wichtig zu wissen, dass **Symptome häufig geleugnet** und **oft auf andere Faktoren zurückgeführt** werden (z. B. Wachstumsschübe oder vermehrter Durst aufgrund heißer Witterung)[1]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Simmons KMW *et al*. *Diabetes Technol Ther* 2023; 25: 790–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Es ist wichtig, Menschen mit T1D im Frühstadium über das Progressionsrisiko der Erkrankung aufzuklären[1,2]

Das **Risiko für Progression** zu klinischem T1D (Stadium 3) erläutern[1]

Klare, einheitliche Botschaften verwenden in allen Bereichen[1,2]

1 in 50 chance

Eindeutige Zahlenangaben verwenden und Vermischung numerischer Konzepte vermeiden[2]

Verschiedene Kommunikationsmethoden nutzen[1,2]

Informationen mit umsetzbaren Maßnahmen verknüpfen[1]

Eine genaue Risikoeinschätzung geht einher mit kontinuierlichem Engagement für das Monitoring und die Prävention von DKA[1]

DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **2.** Simmons KMW *et al. Diabetes Technol Ther* 2023; 25: 790–9.

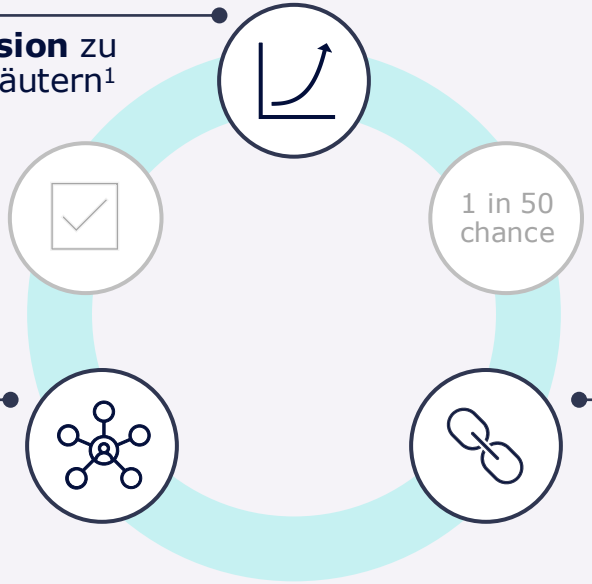
MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Es ist wichtig, Menschen mit T1D im Frühstadium über das Progressionsrisiko der Erkrankung aufzuklären[1,2]

Das **Risiko für Progression** zu klinischem T1D (Stadium 3) erläutern[1]

↓

« 44 % der Kinder mit T1D Stadium 1 entwickeln innerhalb von 5 Jahren das Stadium 3[3] »



Verschiedene Kommunikationsmethoden nutzen[1,2]

↓

Kommunikation sollte mündlich und schriftlich erfolgen[2]

Informationen mit umsetzbaren Maßnahmen verknüpfen (z. B. Überwachung des Blutzuckerspiegels[1]

↓

Z.B. die Monitoring-Blutzuckerspiegel spezifizieren[1]

DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **2.** Simmons KMW *et al. Diabetes Technol Ther* 2023; 25: 790–9. **3.** Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Psychosoziale Unterstützung ist ein Schlüsselelement bei der Behandlung von T1D im Frühstadium[1]

Medizinisches Fachpersonal sollte Personen, die positiv auf IAk* getestet wurden, nach **ihren Gefühlen** fragen [1]

Emotionale, kognitive und Verhaltenskompetenzen sollten bei Erwachsenen mit positive IAk-Status* bewertet werden[1]

Bei jedem Kontrollbesuch sollte nachgefragt werden, wie der **aktuelle Betreuungsbedarf** aussieht, insbesondere in Bezug auf die **Bewältigung der Situation**[1]

Psychosoziale Betreuung sollte **in routinemäßige Arztbesuche integriert** werden und, wann immer möglich, von Anbietern mit einer speziellen Diabetesausbildung durchgeführt werden[1]

* Singulärer oder multipler IAk-positiver Status.
IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Phillip M *et al*. *Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Psychosoziale Unterstützung ist ein Schlüsselelement bei der Behandlung von T1D im Frühstadium[1]

Psychosoziale Betreuung sollte **in routinemäßige Arztbesuche integriert** werden und, wann immer möglich, von Anbietern mit einer speziellen Diabetesausbildung durchgeführt werden[1]

Fragen Sie, wie die Person zurechtkommt und was ihre aktuellen Bedürfnisse sind[1]

Unterstützen Sie die Beurteilung bei Bedarf mit **formellen, alters-gerechten, standardisierten und validierten Fragebögen**[1]

Legen Sie eine **Richtlinie** für Überweisungen fest[2]

Überweisung nach Möglichkeit an einen auf **T1D spezialisierten Psychologen**[1,2]

Empfehlen Sie **Hilfsmittel und Ressourcen** für die Übergangsphase[1,2]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **2.** Simmons KMW *et al. Diabetes Technol Ther* 2023; 25: 790–9.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Psychosoziale Unterstützung sollte bei jedem Folgetreffen angeboten werden[1]

Beispielfragen, die bei jedem Folgetermin gestellt werden könnten:

1. Wie geht es Ihnen mit dieser Nachricht?
2. Andere haben über Gefühle von Traurigkeit oder Sorge bei dieser Nachricht berichtet. Was empfinden Sie?
3. Was verstehen Sie darunter, mehrere IAk zu haben?
4. Was unternehmen Sie, um zu versuchen, T1D vorzubeugen?
5. Was halten Sie davon, mit einem Berater über Ihre Gefühle zu dieser Nachricht zu sprechen?

IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Phillip M *et al*. *Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung T1D-Früherkennung & Monitoring

- Definition & Stadien
  - Früherkennung = Nachweis von Inselautoantikörpern (IAk) zur Diagnosestellung
  - T1D-Stadien: Stadium 1 (≥ 2 IAk + Normoglykämie) → Stadium 2 (≥ 2 IAk + Dysglykämie) → Stadium 3 (klinisch manifest)[1,2]
  - Progressionsrisiko: ≥ 2 IAk = nahezu 100 % Lebenszeitrisiko für klinischen T1D[1,2]
- Biomarker & Prognose
  - Hauptantikörper: GADA, IA-2A, ZnT8A, IAA[3,4]
  - Altersabhängigkeit: Peak bei 2 Jahren und 6-10 Jahren[5]
  - T1D-Risikofaktoren: IA-2A (höchstes Risiko)[6], jüngeres Alter bei Serokonversion[6], höhere Titer[7]/Affinität[8]
- Klinische Vorteile
  - DKA-Reduktion: 2,5 % vs. 21-34 % Früherkennung[9] vs. ohne Früherkennung[10]
  - Milderer Beginn bei Diagnose[9]: Niedrigerer HbA_{1c}, niedrigerer NBZ, höhere C-Peptid-Spiegel, weniger Gewichtsabnahme
  - Psychosozial[11]: Reduzierter Elternstress, verbesserte Lebensqualität
- Monitoring & Management
  - Tools[12]: OGTT, HbA_{1c}, CGM, SMBG, C-Peptid
  - Häufigkeit[12]: Stadium 1 (alle 3-12 Monate), Stadium 2 (alle 3 Monate)
  - Team[12]: Multidisziplinär (Hausärzte/Pädiater, Diabetologen, Psychologen)
- Aktuelle Früherkennungs-Programme
  - Fr1da-Studie[13]: 249.118 Kinder untersucht, 0,29 % Prävalenz
  - International: EDENT1FI[14], INNODIA[15], ELSA[16], T1DRA[17]

CGM: Continuous glucose monitoring, kontinuierliche Glukoseüberwachung; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DKA: Diabetische Ketoazidose; GADA: Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; IAA: Insulinautoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Protein 2-Autoantikörper; NBZ: Nüchternblutzucker; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; SMBG: Self-measured blood glucose, selbst-gemessener Blutzucker; T1D: Typ-1-Diabetes.

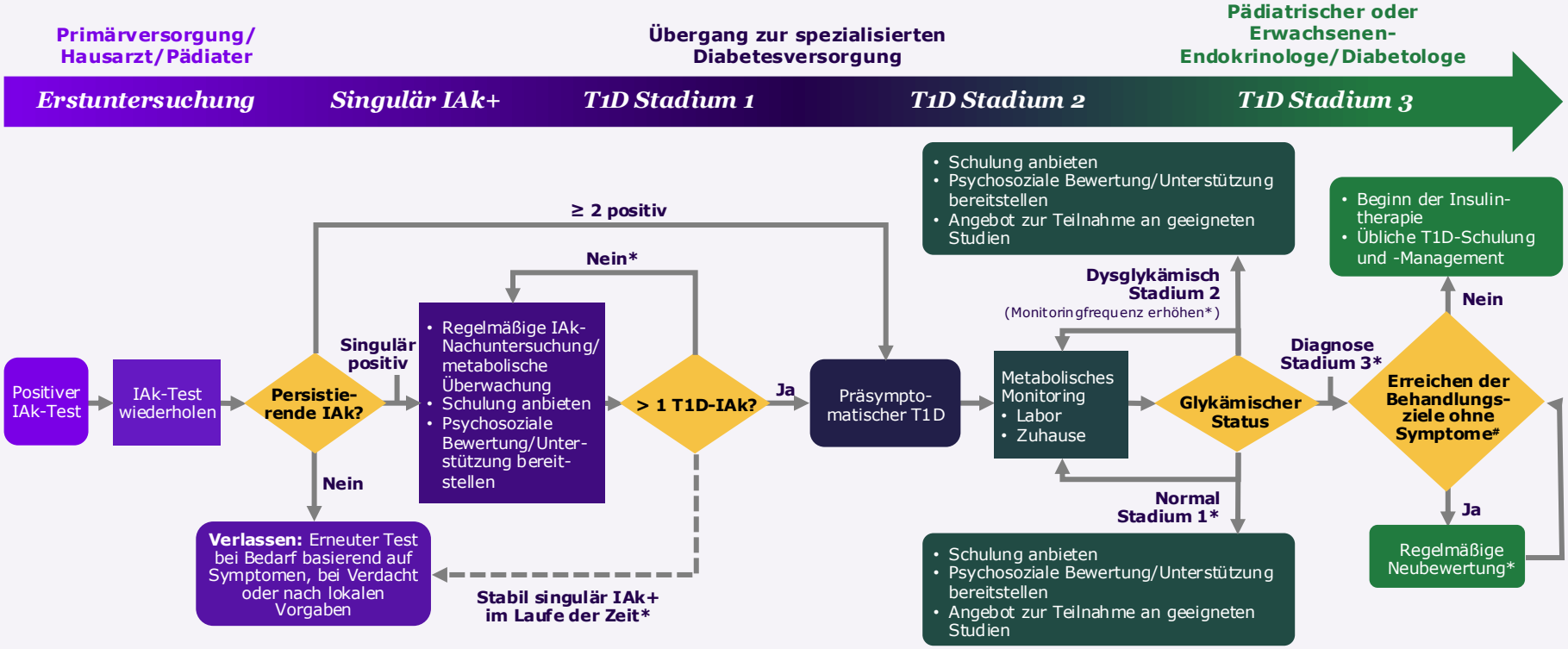
1. Insel RA *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 1964–74. **2.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2013; 309: 2473–9. **3.** Peters A. *J Fam Pract* 2021; 70 (6S): S47–S52. **4.** Pöllänen PM *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e4638–e4651. **5.** Ziegler A & Bonifacio E. *Diabetologia* 2012; 55: 1937–43. Zuletzt abgerufen am 03.11.2025. **6.** Simmons KM & Sims EK. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 3067–79. **7.** Steck AK *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 808–13. **8.** Felton JL *et al. Commun Med (Lond)* 2024; 4: 66. **9.** Hummel S *et al. Diabetologia* 2023; 66: 1633–42. **10.** Baechle C *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2023; 197: 110559. **11.** Ziegler AG *et al. JAMA* 2020; 323: 339–51. **12.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **13.** Fr1da dashboard. Abrufbar unter: https://dashboard.typ1diabetes-frueherkennung.de/app/fr1da-progression-dashboard?sp_hide_navbar=true. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **14.** EDENT1FI. European action for the diagnosis of early non-symptomatic type 1 diabetes for intervention. Abrufbar unter: https://www.ihi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/edent1fi. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **15.** INNODIA. https://bepartofresearch.nihr.ac.uk/trial-details/trial-detail?trialId=19033&location=&distance=. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **16.** ELSA. https://www.elsadiabetes.nhs.uk/about/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **17.** T1DRA. https://t1dra.bristol.ac.uk/. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Klinische Empfehlungen und Leitfäden

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Konsens-Leitfaden zum Monitoring von Inselautoantikörper-positiven Personen mit präsymptomatischem T1D[1]

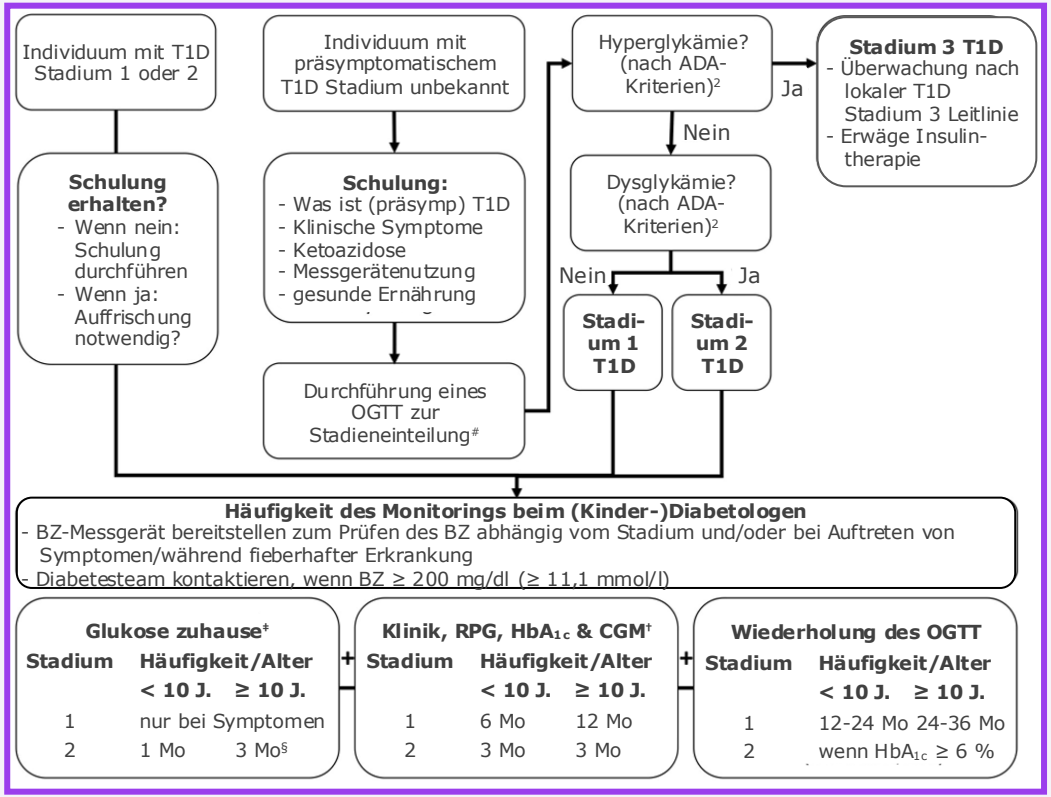


* Die Häufigkeit und Methodik des Monitorings hängt vom Alter, der Zeitspanne seit dem ersten Nachweis von IAk, der Anzahl der nachgewiesenen IAk und dem Vorhandensein von T1D-Symptomen ab. # In einigen Zentren werden Patienten, die hyperglykämisch sind, aber ohne klinische Symptome, nicht mit Insulin behandelt. Für diesen Aspekt der Behandlung des T1D Stadium 3 sind weitere Erkenntnisse zur Unterstützung der klinischen Praxis erforderlich. American Diabetes Association. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody–Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*, 2024. Urheberrecht und alle Rechte vorbehalten. Material aus dieser Publikation wurde mit Genehmigung der American Diabetes Association verwendet.
IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Klinische Empfehlungen zum Monitoring von Inselautoantikörper-positiven Personen mit präsymptomatischem T1D[1]



Anleitung zum Follow-Up von Individuen mit präsymptomatischem T1D beim (Kinder-)Diabetologen

OGTT bei Kindern < 2 Jahre kann herausfordernd sein, monatliches Monitoring des BZ zuhause erwägen nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit als Alternative, bis ein OGTT möglich ist. ‡ 1-2 Std. nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit. § Zwischen Klinik-Visiten.
† CGM in Stadium 2 für 10 Tage, wenn möglich, CGM T1D-Kriterien nicht validiert, Interpretation durch den Spezialisten.

BZ: Blutzucker; CGM: continuous glucose monitoring, kontinuierliches Glukose-Monitoring; J.: Jahre; Mo: Monate; OGTT: Oraler Glukose-Toleranztest; RPG: random plasma glucose, Zufalls-Plasmaglukose-Wert; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Hendriks AEJ *et al. Diabetes Metab Res Rev* 2024; e3777.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Überwachung von Inselautoantikörper-positiven Personen mit präsymptomatischem T1D – Diabetologe oder Hausarzt/Primärversorger?[1]

Individuum mit präsymptomatischem T1D

↓

Interventionen
Falls vor Ort verfügbar, Überweisung für
- zugelassene Therapien
- klinische Studien erwägen

↓

Überweisung
zur Weiterbehandlung an einen Spezialisten (bevorzugter Weg)

↓

Wenn Überweisung an Spezialisten nicht möglich ist
Als Ausweg Nachsorge in der Primärversorgung anbieten

Anleitung zum Follow-Up von Individuen mit präsymptomatischem T1D beim Hausarzt/Primärversorger

Individuum mit präsymptomatischem T1D
Fachärztliche Überwachung nicht durchführbar

↓

Schulung
- Beim Primärversorger bei Symptomen (4Ts)
- Weitere Schulung via Online-Quellen

↓

Messung von HbA_{1c} & Zufalls-BZ

↓

BZ-Messgerät zur Verfügung stellen
- BZ messen bei Auftreten von Symptomen oder während fieberhafter Erkrankungen
- Primärversorger kontaktieren, wenn BZ ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) ist

→

Überwachungsfrequenz in der Primärversorgung
Wenn hyperglykämisch (Stadium 3): dringend zum Spezialisten überweisen

↓

HbA_{1c} [%]#

HbA_{1c}	Stadium	Häufigkeit < 10 J.	Häufigkeit ≥ 10 J.
< 5,7	1	6 Mo	12 Mo
5,7-6,4	2§	3 Mo	3 Mo
≥ 6,5	3	Überweisen	Überweisen

+

Zufalls-BZ [mg/dl (mmol/l)]‡

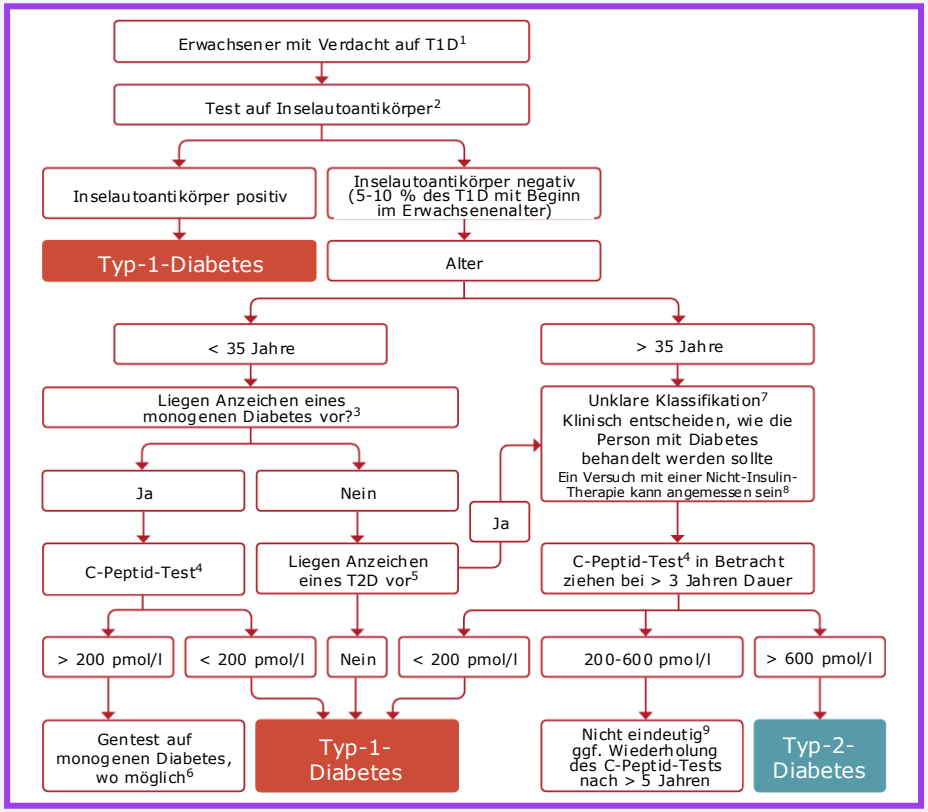
BZ	Stadium	Häufigkeit < 10 J.	Häufigkeit ≥ 10 J.
< 200 (11,1)	1 oder 2	6 Mo	12 Mo
≥ 200 (11,1)	3	Überweisen	Überweisen

Bestimmte Bedingungen können den klinischen Nutzen des HbA_{1c}-Wertes beeinflussen. § Menschen mit Dysglykämie sollten vorzugsweise in fachärztlicher Betreuung überwacht werden. ‡ Vorzugsweise 1-2 Stunden nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit. BZ: Blutzucker; J.: Jahre; Mo: Monate; T1D: Typ-1-Diabetes; 4Ts: toilet, thirsty, tired, thinner = synonym für die klassischen T1D-Symptome Polyurie, Polydipsie, Nykturie, Müdigkeit und Gewichtsverlust.

1. Hendriks AEJ *et al. Diabetes Metab Res Rev* 2024; e3777.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Klinische Empfehlungen der ADA zur Untersuchung von vermutetem T1D bei neu diagnostizierten Erwachsenen[1]



[1] Kein einzelnes klinisches Merkmal bestätigt isoliert Typ-1-Diabetes.

[2] GADA sollte der primäre Antikörper sein, der gemessen wird, und wenn er negativ ist, sollte er durch IA-2A und/oder ZnT8A ergänzt werden, sofern diese Tests verfügbar sind. Bei Personen, die nicht mit Insulin behandelt wurden, kann auch IAA nützlich sein. Bei Personen, die im Alter von < 35 Jahren diagnostiziert werden und keine klinischen Merkmale eines T2D oder eines monogenen Diabetes aufweisen, ändert ein negatives Ergebnis nichts an der Diagnose eines T1D, da 5-10 % der Personen mit T1D keine Autoantikörper haben.

[3] Monogener Diabetes wird durch das Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden Merkmale angezeigt: HbA_{1c} < 58 mmol/mol (< 7,5 %) bei der Diagnose, ein Elternteil mit Diabetes, Merkmale einer spezifischen monogenen Ursache (z. B. Nierenzysten, partielle Lipodystrophie, mütterlicherseits vererbte Taubheit und schwere Insulinresistenz bei fehlender Fettleibigkeit) und eine Wahrscheinlichkeit des monogenen Diabetes-Vorhersagemodells > 5 % (https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator. Zuletzt abgerufen am 26.01.2026).

[4] Ein C-Peptid-Test ist nur bei Personen angezeigt, die mit Insulin behandelt werden. Eine Stichprobe (mit gleichzeitiger Glukosemessung) innerhalb von 5 Stunden nach dem Essen kann im Rahmen der Klassifizierung einen formalen C-Peptid-Stimulationstest ersetzen. Liegt das Ergebnis bei ≥ 600 pmol/l (≥ 1,8 ng/ml), spielen die Umstände der Untersuchung keine Rolle. Liegt das Ergebnis bei < 600 pmol/l (< 1,8 ng/ml) und beträgt der gleichzeitig erhobene Blutzucker < 4 mmol/l (< 70 mg/dl) oder war die Person möglicherweise nüchtern, ist eine Wiederholung des Tests zu erwägen. Ergebnisse mit sehr niedrigen Werten (z. B. < 80 pmol/l [< 0,24 ng/ml]) brauchen nicht wiederholt zu werden. Bei Personen, die mit Insulin behandelt werden, muss C-Peptid vor dem Absetzen des Insulins gemessen werden, um einen schweren Insulinmangel auszuschließen. C-Peptid sollte nicht innerhalb von 2 Wochen nach einem hyperglykämischen Notfall getestet werden.

[5] Zu den Merkmalen des T2D gehören ein erhöhter BMI (≥ 25 kg/m²), kein Gewichtsverlust, keine Ketoazidose und eine weniger ausgeprägte Hyperglykämie. Zu den weniger diskriminierenden Merkmalen gehören nicht-weiße ethnische Zugehörigkeit, Familienanamnese, längere Dauer und milderer Schweregrad der Symptome vor der Manifestation, Merkmale des metabolischen Syndroms und das Fehlen von Autoimmunität in der Familienanamnese.

[6] Wenn ein Gentest keinen monogenen Diabetes bestätigt, ist die Klassifizierung unklar und es sollte eine klinische Entscheidung über die Behandlung getroffen werden.

[7] Bei älteren Menschen sollte unbedingt ein T2D in Betracht gezogen werden. In einigen Fällen kann eine Untersuchung auf Bauchspeicheldrüsen- oder andere Arten von Diabetes sinnvoll sein.

[8] Eine Person mit möglichem T1D, die nicht mit Insulin behandelt wird, muss sorgfältig überwacht und geschult werden, damit im Falle einer Verschlechterung des Blutzuckerspiegels schnell mit Insulin begonnen werden kann.

[9] C-Peptid-Werte von 200-600 pmol/l (0,6-1,8 ng/ml) stehen in der Regel im Einklang mit T1D oder MODY, können aber auch bei insulinbehandeltem T2D auftreten, insbesondere bei Personen mit normalem oder niedrigem BMI oder nach langer Dauer.

Abbildung modifiziert nach ADA Professional Practice Committee 2025[1]. ADA: American Diabetes Association; BMI: Body-Mass-Index; C-Peptid: connecting peptide (Verbindungspeptid); GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; IAA: Insulin-Autoantikörper; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young (Erwachsenendiabetes bei Jugendlichen); T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes; ZnT8A: Zink-Transporter 8-Autoantikörper.

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

ADA-Kriterien für Normoglykämie, Dysglykämie und Hyperglykämie und Stadien-Einteilung bei T1D[1]

	Normoglykämie (Stadium 1)	Dysglykämie (Stadium 2)	Hyperglykämie (Stadium 3)
Nüchternplasmaglukose	NPG < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	NPG: 100-125 mg/dl (IFG) (5,6-6,9 mmol/l) ODER	NPG ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) ODER
Hämoglobin A_{1c}	HbA_{1c} < 5,7 %	HbA_{1c} 5,7 %-6,4 % ODER HbA_{1c} ≥ 10 % Erhöhung seit letzter Visite ODER	HbA_{1c} ≥ 6,5 % ODER
Oraler Glukosetoleranztest	2h-ppPG < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	2h-ppPG 140-199 mg/dl (IGT) (7,8-11,0 mmol/l) ODER	2h-ppPG ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) ODER
Zusätzliche Kriterien, die in Forschungsarbeiten genutzt werden		30-, 60-, oder 90-min ppPG ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)	
Zufalls-Plasmaglukose			Symptome + 2h-ppPG ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

Tabelle modifiziert nach American Diabetes Association Professional Practice Committee 2026[1]. HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; IFG: impaired fasting glucose, beeinträchtigte Nüchternglukose; IGT: impaired glucose tolerance, beeinträchtigte Glukosetoleranz; NPG: Nüchternplasmaglukose; ppPG: postprandiale Plasmaglukose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

DDG-Kriterien für die Diagnostik von Diabetes[1,#]

– Symptome des Diabetes (z. B. Gewichtsverlust Polyurie, Polydipsie ...)
– Erhöhtes Diabetesrisiko (z. B. Diabetes-Risiko-Fragebogen), Auftreten von Folge-/Begleiterkrankungen

↓

Bestimmung von
Venöser Gelegenheits-Plasma-Glukose (GPG)/Nüchtern-Plasmaglukose (NPG)/HbA_{1c}-Wert

↓

Diagnose-kriterium	Kein Diabetes	Graubereich	Diabetes
NPG	< 5,55 mmol/l (< 100 mg/dl)*	5,55 bis < 7,0 mmol/l (100 bis < 126 mg/dl)*	≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) und/oder
GPG			≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)
HbA_{1c}	< 39 mmol/mol (< 5,7 %)	39 bis < 48 mmol/mol (5,7 bis < 6,5 %)	≥ 48 mmol/mol (≥ 6,5 %)**

↓

2-h-Plasmaglukose im oGTT

< 7,8 mmol (< 140 mg/dl)	7,8 bis < 11,1 mmol/l (140 bis < 200 mg/dl)	≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)

↓

Kein Diabetes	IGT	Diabetes

Abbildung modifiziert nach Schwarz T 2024[1]. # Die simultane Messung von Glukose und HbA_{1c} hat praktische Vorteile, da sich diese Messgrößen ergänzen. Wenn PG und HbA_{1c} pathologisch erhöht sind, ist keine weitere Bestimmung erforderlich. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Meßgrößen sollte zeitnah innerhalb von 1-2 Wochen ein OGTT erfolgen. * Eine normale NPG schließt einen manifesten Diabetes nicht aus. ** Einflußfaktoren beachten, insbesondere Alter. GPG: Gelegenheits-Plasmaglukose; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; IFG: impaired fasting glucose, beeinträchtigte Nüchternglukose; IGT: impaired glucose tolerance, beeinträchtigte Glukosetoleranz; oGTT: Oraler Glukosetoleranztest; NPG: Nüchternplasmaglukose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Schwarz T et al. *Diabetol Stoffwechs* 2024; 19: S125–S137.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

DDG-Kriterien für die Stadien-Einteilung bei T1D[1]

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Merkmale	Insel-Autoimmunität Normoglykämie Präsymptomatisch	Insel-Autoimmunität Dysglykämie Präsymptomatisch	Insel-Autoimmunität Hyperglykämie (▶ **Abb. 1**)* 3a: Präsymptomatisch 3b: Symptomatisch [48]
Diagnose-Kriterien	≥ 2 Insel-Autoantikörper positiv	Insel-Autoantikörper positiv	Insel-Autoantikörper können nicht (mehr) vorhanden sein

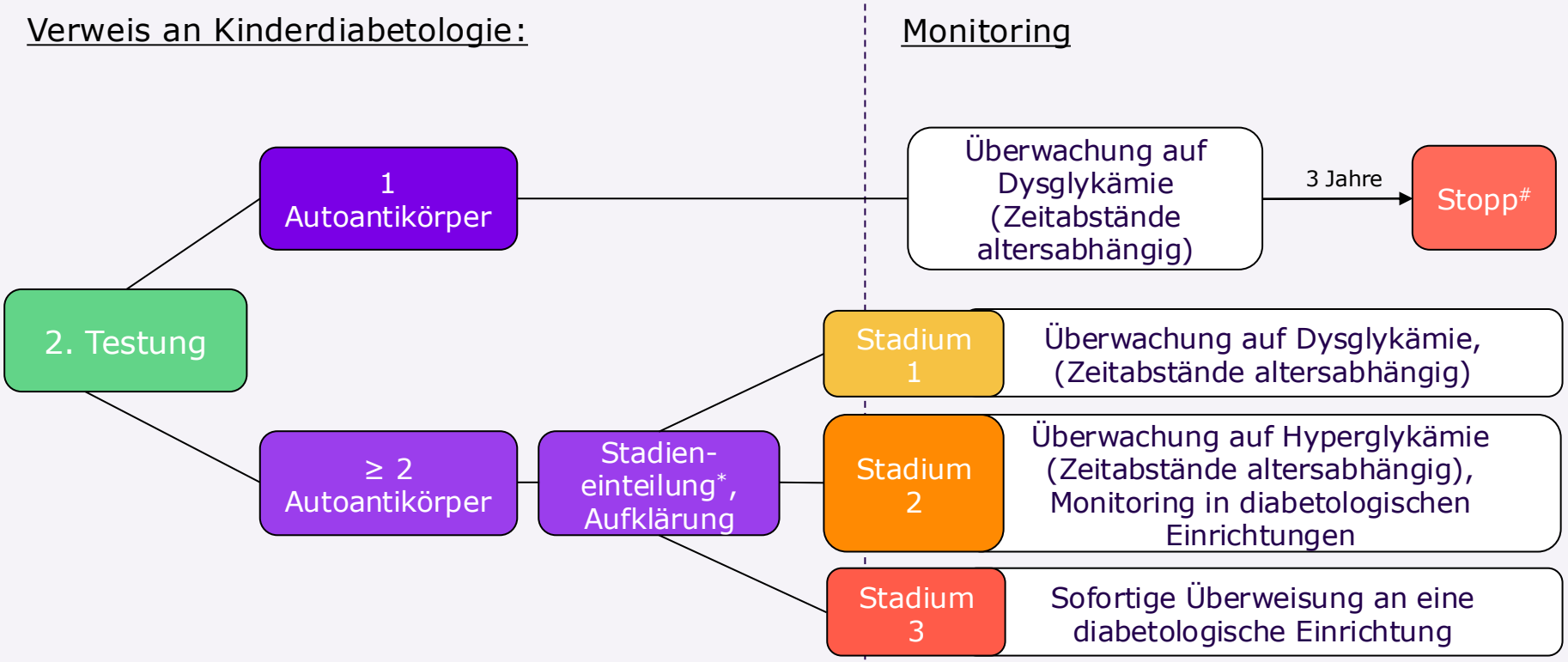
* Andere internationale Fachgesellschaften klassifizieren nur symptomatische Menschen mit Typ-1-Diabetes in Stadium 3 [14].

Tabelle modifiziert nach Schwarz T 2024[1].

1. Schwarz T et al. *Diabetol Stoffwechs* 2024; 19: S125–S137.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Vorgehen nach einem ersten positiven Test bei Kindern[1]

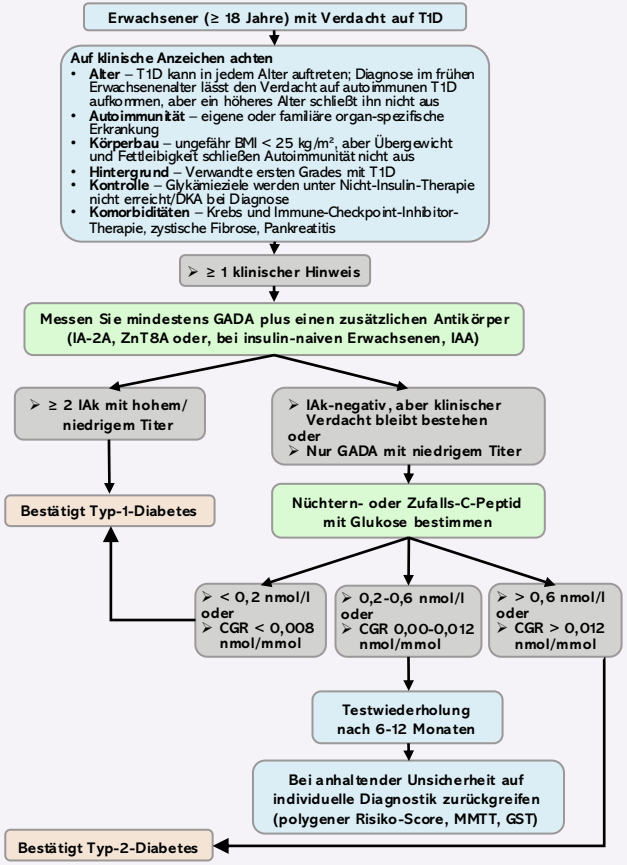


* Stadieneinteilung mittels OGTT oder HbA_{1c} / CGM falls OGTT nicht vorhanden
\# Monitoring stoppen, wenn nach 3 Jahren keine Progression und stabil weiterhin ≤ 1 Autoantikörper

1. Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Klinische Empfehlungen zu T1D-Früherkennung und -Differenzialdiagnose bei Erwachsenen[1]



Früherkennung auf präsymptomatischen T1D bei Erwachsenen[1]:

- Allgemeine Früherkennung in der erwachsenen Bevölkerung nicht empfohlen (zu niedrige Prävalenz, hohe Falsch-Positiv-Rate)
- Risiko-angereicherter Ansatz könnte sinnvoll sein:
- HbA_{1c}-Schwellenwert (z. B. ≥ 6,2 %)
- Anreicherung klinischer Anzeichen (Autoimmunität, schlanker Phänotyp, Familienanamnese)
- Vollständiges Antikörper-Panel durchführen
- Genetische + metabolische Verfeinerung der Diagnose
- Bedarf für prospektive Validierung vor Routineeinsatz

Abbildung modifiziert nach Wagner R 2026[1]. BMI: Body-Mass-Index; C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; CGR: C-Peptid/Glukose-Ratio; GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; GST: Glukagon-Stimulationstest; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; IAA: Insulin-Autoantikörper; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zink-Transporter 8-Autoantikörper.

1. Wagner R *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2026; 231: 113047.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Diagnose und Monitoring von T1D mit klinischer Manifestation im Erwachsenenalter[1,2]

Therapiebeginn bei Erwachsenen vom UK T1D Immunotherapy Consortium

Verdacht auf T1D, Nachweis einer raschen glykämischen Progression oder Indikation zum Start einer Insulintherapie?[1]

Test auf Inselautoantikörper[1]

Alle Patienten > 25 Jahre oder > 3 Jahre nach Diagnose[2]

Test auf nicht nüchternes Serum-C-Peptid und Blutzucker; T1D-GRS-Test erwägen[2-3]

C-Peptid ≤ 300 pmol/l

Als T1D behandeln[2]

- Wahrscheinlich insulinabhängig

C-Peptid 300-600 pmol/l

Unsichere Klassifizierung[2]

- MODY ausschließen
- Wiederholung der C-Peptid-Messung alle 3 Jahre erwägen

C-Peptid ≥ 600 pmol/l

Wahrscheinlich T2D[2]

- MODY ausschließen
- Überwachten Insulin-ausstieg erwägen

Alle Patienten < 25 Jahre oder < 3 Jahre nach Diagnose[2]

Inselautoantikörper[2]

NEGATIV

POSITIV

Als T1D behandeln[2]

Abbildung modifiziert nach Tatovic et al. 2020[1] und Burahmah et al. 2022[2]. GRS: Genetischer Risiko-Score; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Tatovic D *et al. Diabet Med* 2022; 39: e14862. **2.** Burahmah J *et al. Eur J Intern Med* 2022; 104: 7–12. **3.** Leslie RD *et al. Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Diagnose und Monitoring von T1D mit klinischer Manifestation im Erwachsenenalter[1]

C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR)

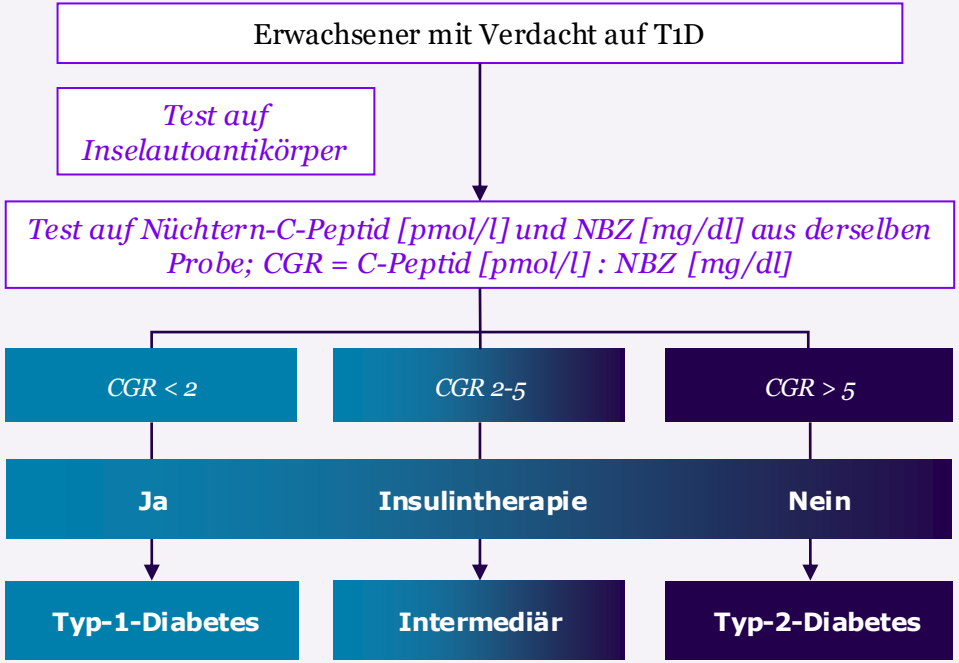


Abbildung modifiziert nach Fritsche 2023[1]. CGR: C-Peptid-Glukose-Ratio; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Fritsche A. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023; 131: 500–3.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

ICD-10-GM-2026-Codes für T1D Stadium 1 und Stadium 2

R76.80 Diabetes mellitus Typ 1, präsymptomatisch, Stadium 1[1]

R76.8- **Sonstige näher bezeichnete abnorme immunologische Serumbefunde**

R76.80 Nachweis von mindestens zwei Inselzellautoantikörpern

Inkl.: Diabetes mellitus Typ 1, präsymptomatisch, Stadium 1

Exkl.: Diabetes mellitus (E10-E14)
Diabetes mellitus Typ 1, präsymptomatisch, Stadium 2 (R73.00)

R73.00 Diabetes mellitus Typ 1, präsymptomatisch, Stadium 2[2]

R73.0- **Abnormer Glukosetoleranztest**

R73.00 Diabetes mellitus Typ 1, präsymptomatisch, Stadium 2

Info: Diese Subkategorie dient zur Verschlüsselung des Diabetes mellitus Typ 1, präsymptomatisch, Stadium 2, und kann verwendet werden bei Nachweis von mindestens zwei Inselzellautoantikörpern, und wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- gestörte Glukosetoleranz (2-Stunden-Plasmaglukose 140-199 mg/dl bzw. 7,8-11,0 mmol/l)
- gestörte Nüchtern-Plasmaglukose (FPG 100-125 mg/dl bzw. 5,6-6,9 mmol/l)
- HbA_{1c}-Werte zwischen 5,7 und 6,4 % bzw. 39-47 mmol/mol oder Anstieg des HbA_{1c} ≥ 10 %

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ICD-10 = aktuelle Version des Zuordnungssystems für medizinische Diagnosen; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (deutsche Modifizierung); T1D: Typ-1-Diabetes.

1. ICD-10-GM-2026 Code R76.80. Erhältlich unter: https://www.icd-code.de/suche/icd/code/R76.-.html?sp=Santik%C3%B6rper+diabetes. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** ICD-10-GM-2026 Code R73.00. Erhältlich unter: https://www.icd-code.de/icd/code/R73.00.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Wie sieht die aktuelle Situation hinsichtlich der Bereitschaft der Gesundheitssysteme zur Integration von T1D-Früherkennungsprogrammen aus?

Während Modelle zur Früherkennung derzeit in Pilotprojekten getestet werden, gestaltet sich ihre Integration in die regulären Gesundheitssysteme aufgrund verschiedener Hindernisse weiterhin schwierig:[1-4]

Begrenzte Abdeckung durch das Gesundheitswesen, Fehlen zentraler elektronischer Patientenakten und **Diagnosetools**[1,2]

Workflows, Ressourcen und Infrastruk-tur sind nach wie vor unzureichend, einschließlich des Mangels an Personal und Anbietern[3,4]

Mangelndes Bewusstsein seitens der Eltern oder Familie, **Zeit-mangel** und die **leicht invasive Natur** des Screening-Verfahrens[5]

Der **Leistungsumfang** kann für einige Kliniken/Regionen zu umfangreich sein**,** zusätzlich gibt es **Einschränkungen** beim **Leistungsumfang** der **Versicherung**[5]

Unsicherheit des **medizinischen Fachpersonals** hinsichtlich der **Vorteile** von **Früherkennung** und der **Erstellung** eines **Behandlungsplans** nach positivem IAk-Ergebnis und der Diagnose[5]

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Pihoker C *et al. JAMA Netw Open* 2023; 6: e2312147. **2.** Pichardo-Lowden A *et al. J Eval Clin Pract* 2019; 25: 448–55. **3.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **4.** Ospelt E *et al. Clin Diabetes* 2024; 42: 17–26.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Chancen für einen nachhaltigen Fortschritt bei der Früherkennung von T1D

Es gibt Möglichkeiten, diese Hindernisse zu überwinden und Programme zur Früherkennung von T1D voranzutreiben:[1-4]

WORKFLOWS

Die Schaffung **kombinierter, optimierter Workflows** kann **Überweisungen zur Früherkennung** erhöhen und möglicherweise eine **Hospitalisierung wegen DKA** zum Zeitpunkt der Diagnose **verhindern**[1]

INVESTITION

Nachhaltige Investitionen in Gesundheitssysteme, die Ausbildung von Leistungserbringern und Aufklärungskampagnen in der Bevölkerung sind **unerlässlich, um gerechte und verbesserte klinische Ergebnisse bei T1D zu erzielen**[2]

DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Ospelt E *et al. Clin Diabetes* 2024; 42: 17–26. **2.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S13–S26.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

Zusammenfassung Empfehlungen und Leitlinien

- Stadieneinteilung T1D[1-3]
  - Stadium 1: Normoglykämie + ≥ 2 Autoantikörper
  - Stadium 2: Dysglykämie (HbA_{1c} 5,7-6,4 %) + ≥ 2 Autoantikörper
  - Stadium 3: Hyperglykämie + Symptome, Autoantikörper nicht immer vorhanden
- Monitoring präsymptomatischer T1D[1-3]
  - Häufigkeit abhängig von Alter, IAk-Anzahl und Symptomen
  - Follow-Up durch Diabetologen oder Hausarzt möglich
  - ≥ 2 Autoantikörper → Stadieneinteilung und Monitoring
- Diagnostik bei Erwachsenen[4-7]
  - Klinische Anzeichen: Alter, BMI, Familienanamnese, Glykämiekontrolle
  - GADA als primärer Test plus IA-2A, ZnT8A, IAA
  - C-Peptid-Bestimmung zur Differenzierung
- ICD-10-GM-Codes
  - R76.80: Stadium 1 (≥ 2 Autoantikörper, Normoglykämie)[8]
  - R73.00: Stadium 2 (≥ 2 Autoantikörper mit Dysglykämie)[9]
- Früherkennung: Herausforderungen & Chancen
  - Hindernisse: Infrastruktur, Ressourcen, mangelndes Bewusstsein[10-13]
  - Lösungen: Optimierte Workflows, Investitionen, Aufklärung[3,13]

BMI: Body-Mass-Index; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; GADA: Glutaminsäure-Decarboxylase-Autoantikörper; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen 2-Autoantikörper; IAA: Insulin-Autoantikörper; IAk: Inselautoantikörper; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (deutsche Modifizierung); T1D: Typ-1-Diabetes; ZnT8A: Zink-Transporter 8-Autoantikörper.

1. Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **2.** Hendriks AEJ *et al. Diabetes Metab Res Rev* 2024; e3777. **3.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. **4.** Wagner R *et al. Diabetes Res Clin Pract* 2026; 231: 113047. **5.** Tatovic D *et al. Diabet Med* 2022; 39: e14862. **6.** Burahmah J *et al. Eur J Intern Med* 2022; 104: 7–12. **7.** Fritsche A. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023; 131: 500–3. **7.** Besser REJ *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 195–201. **8.** ICD-10-GM-2026 Code R76.80. Erhältlich unter: https://www.icd-code.de/suche/icd/code/R76.-.html?sp=Santik%C3%B6rper+diabetes. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **9.** ICD-10-GM-2026 Code R73.00. Erhältlich unter: https://www.icd-code.de/icd/code/R73.00.html. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **10.** Pihoker C *et al. JAMA Netw Open* 2023; 6: e2312147. **11.** Pichardo-Lowden A *et al. J Eval Clin Pract* 2019; 25: 448–55. **12.** Phillip M *et al. Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. **13.** Ospelt E *et al. Clin Diabetes* 2024; 42: 17–26.

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026

sanofi

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH l Lützowstr. 107 l 10785 Berlin

MAT-DE-2600042-1.0-01/2026