P 04.01

DDG 2025
28.-31. Mai 2025
Berlin

Risiko der Entwicklung von Typ-1-Diabetes bei Personen mit anderen Autoimmunerkrankungen

Steve V. Edelman[1], Daniel Agardh[2], Michael Hummel[3], Nancy Cui[4], Lichen Hao[5], Xuan Li[6], Mattias Wieloch[7], Luigi Meneghini[8]

[1]University of California San Diego, Division of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, La Jolla, CA, USA; [2]Lund University, Celiac Disease and Diabetes Unit, Faculty of Medicine, Department of Clinical Sciences, Malmö, Schweden; [3]Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Munich, München, Deutschland; [4]GM Autoimmune Type 1 Diabetes Medical, Sanofi, Paris, Frankreich; [5]General Medicines Real World Evidence, Sanofi, Bridgewater, NJ, USA; [6]General Medicines global Real World Evidence, Sanofi, Bridgewater, NJ, USA; [7]General Medicines North America Medical, Sanofi, Bridgewater, NJ, USA; [8]GM Autoimmune Type 1 Diabetes Medical, Sanofi, Bridgewater, NJ, USA

surl.sanofi.com/ddg-2025

EINLEITUNG

- Zum Risiko der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes (T1D) in Verbindung mit anderen Autoimmunerkrankungen (AIE) ist nur wenig bekannt
  - Es gibt nur begrenzte Evidenz über das Risiko der Entwicklung eines T1D bei Menschen mit anderen vorbestehenden AIE
  - In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Personen mit AIE wie **Zöliakie, Morbus Basedow** und **Hashimoto-Thyreoiditis** sowie **Morbus Addison** und **juveniler idiopathischer Arthritis** im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko haben, im Kindesalter an T1D zu erkranken[1-4]
  - Weitere Studien mit größeren Kohorten sind notwendig, um diese Erkenntnisse zu überprüfen und das Risiko für verschiedene Untergruppen in diesen Populationen zu verstehen (z. B. Kinder vs. Erwachsene)

RATIONALE

Die Identifizierung von Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von T1D ist wichtig, um zu priorisieren, wer auf T1D im Frühstadium untersucht werden soll

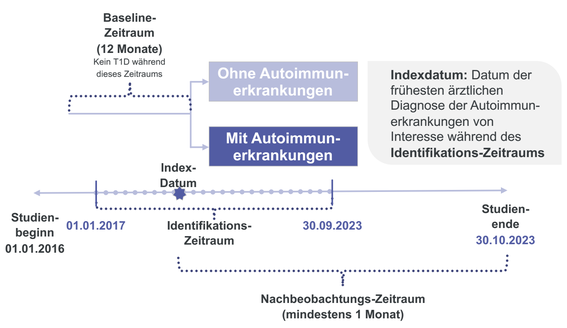
METHODEN

- Ziel dieser Real-World-Studie war es, bei Menschen mit Zöliakie, Hyperthyreose# (einschließlich Morbus Basedow) und Hypothyreose# (einschließlich Hashimoto-Thyreoiditis) vs. Menschen ohne AIE:
  - das **Risiko** für die **Entwicklung eines T1D** (primärer Endpunkt) und
  - die **Zeit** vom **Index-Ereignis** bis zur **Entwicklung eines T1D** (sekundärer Endpunkt)

  in der gesamten Population sowie für Alters-Subgruppen (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) zu vergleichen

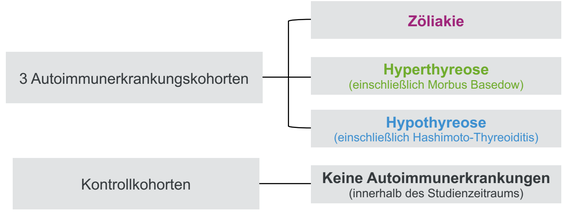
  # Hyper- und Hypothyreose wurden durch ICD-10-Codes identifiziert, die die Gruppen nicht nur auf Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis beschränkten.
- Die vorliegende Studie war eine retrospektive Beobachtungsstudie aus der Versorgungsrealität mit aufeinander abgestimmten Kohorten aus der Optum Clinformatics US Health Claims Datenbank, die auf Basis von Abrechnungseinreichungen Daten von Menschen aus allen 50 US-Staaten enthält
- Das Studiendesign ist in **Abbildung 1** wiedergegeben

Abbildung 1: Studiendesign



- Die Studie schloss alle Personen ohne vorherige T1D-Diagnose ein, unterteilt in:
  - Personen mit diagnostizierter AIE von Interesse innerhalb des Identifikations-Zeitraums
  - Personen ohne AIE von Interesse
- **Abbildung 2** zeigt die Aufteilung der Studienkohorten

Abbildung 2: Studienkohorten



- Einschlusskriterien
  - Diagnose einer AIE von Interesse während des Identifikations-Zeitraums (für die AIE-Kohorte)
  - Kontinuierliche medizinische und pharmazeutische Versorgung während des Baseline- und des Nachbeobachtungs-Zeitraums
- Ausschlusskriterien
  - Diagnose eines T1D oder T2D während des Baseline-Zeitraums
  - Diabetes-Behandlung (oral oder injizierbar) während des Baseline-Zeitraums
  - Schilddrüsenkrebs in der Anamnese

POSTER HIGHLIGHT: Menschen mit Autoimmunerkrankungen hatten in dieser retrospektiven Datenbankanalyse ein höheres Risiko, Typ-1-Diabetes zu entwickeln, als vergleichbare Kontrollpersonen ohne Autoimmunerkrankungen

Tabelle 1: Teilnehmerzahlen in den Kohorten

	Zöliakie		Hyperthyreose (inkl. Morbus Basedow)		Hypothyreose (inkl. Hashimoto-Thyreoiditis)	
	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE
	N	N	N	N	N	N
Vor Anwendung der Ein- und Ausschluss-Kriterien	115.479	115.479*	447.059	447.059*	4.928.577	4.928.577*
Nach Anwendung der Ein- und Ausschluss-Kriterien	50.859	72.085	165.090	272.019	1.457.318	2.153.862
Nach dem PSM	**47.099**	**47.099**	**164.830**	**164.830**	**980.477**	**980.477**

* Da für die Kontrollkohorte eine große Anzahl von Personen zur Verfügung stand, wurden 5 % der Personen aus dieser Kohorte nach dem Zufallsprinzip mit einem festen Prozentsatz von Beobachtungen ausgewählt. Aus diesen 5 % wurden dann Personen ausgewählt, die in Alter und Geschlecht mit den Personen in jeder der interessierenden Autoimmunkohorten übereinstimmten, indem ein exaktes Matching durchgeführt wurde. Daher liegt hier die exakt gleiche Anzahl in der jeweiligen Kohorte vor. AIE: Autoimmunerkrankung(en); inkl.: inklusive; PSM: Propensity-Score-Matching

Tabelle 2: Dauer der Nachbeobachtung

	Zöliakie		Hyperthyreose (inkl. Morbus Basedow)		Hypothyreose (inkl. Hashimoto-Thyreoiditis)	
	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE
N	47.099	47.099	164.830	164.830	980.477	980.477
Nachbeobachtungsdauer nach Indexdatum (Tage)						
Median (Q1–Q3)	725,00 (320,0–1.420,0)	727,00 (340,0–1.409,0)	743,00 (325,0–1.442,0)	785,00 (359,0–1.471,0)	750,00 (330,0–1.437,0)	762,00 (355,0–1.442,0)

AIE: Autoimmunerkrankung(en); inkl.: inklusive; Q: Quartile

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika

	Zöliakie		Hyperthyreose (inkl. Morbus Basedow)		Hypothyreose (inkl. Hashimoto-Thyreoiditis)	
	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE
N	47.099	47.099	164.830	164.830	980.477	980.477
Alter bei Index (Jahre) Mittelwert (SD)	48,36 (21,76)	48,44 (22,63)	60,97 (18,23)	60,94 (18,33)	61,93 (18,30)	58,13 (19,02)
Alterskategorie bei Index (%) < 18 Jahre	9,84 %	11,53 %	0,98 %	0,98 %	1,40 %	1,40 %
Geschlecht (%) Weiblich	70,64 %	70,84 %	76,10 %	76,51 %	64,30 %	64,30 %
Rasse/ethnische Zugehörigkeit (%) Asiatisch	2,72 %	2,61 %	5,39 %	5,01 %	4,82 %	4,82 %
Afroamerikaner	4,95 %	4,88 %	12,23 %	11,90 %	8,20 %	8,20 %
Hispanoamerikaner	7,71 %	7,24 %	10,09 %	9,86 %	10,52 %	10,52 %

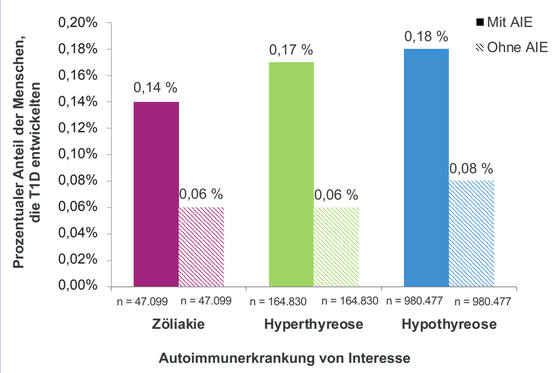
AIE: Autoimmunerkrankung(en); Index: Indexdatum; inkl.: inklusive; SD: *Standard deviation*, Standardabweichung

Tabelle 4: Mediane Zeit vom Index-Ereignis bis zur Entwicklung von T1D

	Zöliakie		Hyperthyreose (inkl. Morbus Basedow)		Hypothyreose (inkl. Hashimoto-Thyreoiditis)	
	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE	Erkrankte Personen	Personen ohne AIE
N	47.099	47.099	164.830	164.830	980.477	980.477
Zeit bis zur Entwicklung von T1D (Tage)						
n (%)	68 (0,14 %)	27 (0,06 %)	281 (0,17 %)	99 (0,06 %)	1.756 (0,18 %)	764 (0,08 %)
Median (Q1–Q3)	435,50 (186,5–789,5)	542,00 (213,0–827,0)	399,00 (136,0–937,0)	538,00 (272,0–889,0)	448,00 (179,5–873,5)	544,50 (245,5–1.053,0)

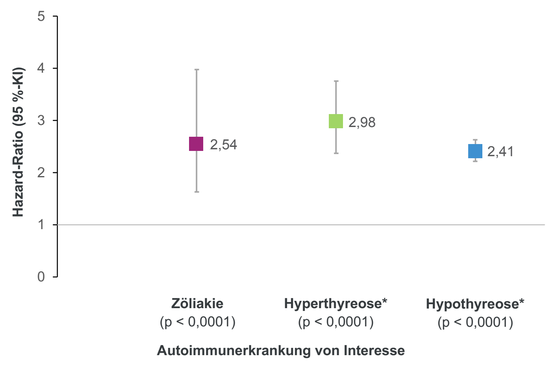
AIE: Autoimmunerkrankung(en); inkl.: inklusive; Q: Quartile; T1D: Typ-1-Diabetes

Abbildung 3: Entwicklung von T1D



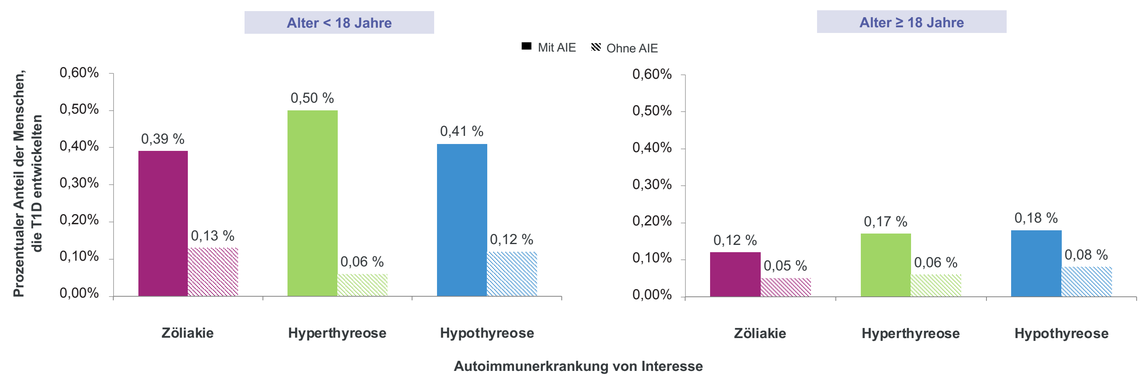
AIE: Autoimmunerkrankung(en); T1D: Typ-1-Diabetes

Abbildung 4: Risiko für die Entwicklung von T1D



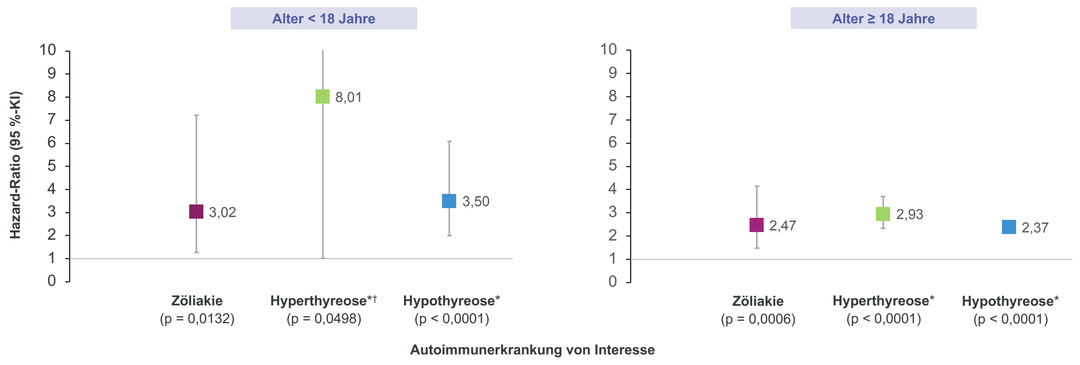
AIE: Autoimmunerkrankung(en); HR: Hazard-Ratio, Risikoverhältnis; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes.
* Die Hazard-Ratios wurden für Variablen, die zu Baseline unausgeglichen waren, adjustiert.

Abbildung 5: Entwicklung von T1D in Abhängigkeit vom Alter



AIE: Autoimmunerkrankung(en); T1D: Typ-1-Diabetes

Abbildung 6: Risiko für die Entwicklung von T1D in Abhängigkeit vom Alter



AIE: Autoimmunerkrankung(en); HR: Hazard-Ratio, Risikoverhältnis; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes. * Die Hazard-Ratios wurden für Variablen, die zu Baseline unausgeglichen waren, adjustiert. † 95 %-KI für die Hypothyreoase-Gruppe < 18 Jahre betrug 1,0014–64,0202.

METHODEN (Fortsetzung)

- Propensity-Score-Matching (PSM)
  - Teilnehmer aus den Autoimmun-Kohorten und den Kontroll-Kohorten wurden auf der Grundlage von demografischen und klinischen Merkmalen zu Baseline 1:1 auf Basis von Propensity Scores abgeglichen
  - Die Teilnehmerzahlen in den Kohorten vor und nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie des PSM sind in **Tabelle 1** wiedergegeben

ERGEBNISSE

- Die Nachbeobachtungszeiten waren zwischen den AIE-Kohorten und ihren jeweiligen Kontrollpersonen ähnlich. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für alle Gruppen ca. 2 Jahre (**Tabelle 2**)
- Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den AIE- und den Kontroll-Kohorten vergleichbar (**Tabelle 3**)
- Die mediane Zeit vom Index-Ereignis bis zur Entwicklung von T1D war bei Menschen mit AIE kürzer als bei den jeweiligen Kontrollpersonen (**Tabelle 4**)
- T1D entwickelte sich bei einem höheren Anteil an Menschen mit einer der AIE von Interesse als bei den gematchten Kontrollpersonen (**Abbildung 3**). In den USA liegt die Inzidenz für T1D über 1 Jahr bei 0,023.[5] Da die Kontrollpersonen ohne AIE im Median über 2 Jahre beobachtet wurden, sind die Anteile an Menschen mit neu entwickeltem T1D in der Kontrollgruppe konsistent mit aktuellen Schätzungen für die Allgemeinbevölkerung
- Das Risiko für die Entwicklung eines T1D war für jede AIE von Interesse 2- bis 3-mal höher als bei den entsprechenden Kontrollpersonen (**Abbildung 4**)
- Der Anteil an Menschen, die einen T1D entwickelten, war am höchsten bei denjenigen, die eine AIE von Interesse hatten und unter 18 Jahre alt waren (**Abbildung 5**)
- Das Risiko für die Entwicklung eines T1D war bei jeder Gruppe mit einer AIE von Interesse in beiden Alters-Subgruppen signifikant höher für die AIE-Gruppen im Vergleich zu den jeweiligen Kontroll-Gruppen (**Abbildung 6**)

DISKUSSION

- Menschen mit **Zöliakie, Hyperthyreose** oder **Hypothyreose** hatten im Vergleich zu Menschen ohne AIE ein **erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T1D**
- Die **Zeit bis zur Entwicklung von T1D** war bei Menschen mit **Zöliakie, Hyperthyreose** und **Hypothyreose kürzer** als bei Menschen ohne AIE
- Das Testen auf T1D-Autoantikörper bei Menschen mit Zöliakie und/oder Schilddrüsenerkrankungen könnte helfen, Personen mit T1D-Risiko zu identifizieren

SCHLUSSFOLGERUNG

Das Risiko für die Entwicklung von T1D war bei Menschen mit Zöliakie- und Schilddrüsen-AIE 2,5- bis 3-mal höher als bei Menschen ohne AIE. Diese Ergebnisse sprechen für eine T1D-Früherkennung bei Menschen mit AIE

ABKÜRZUNGEN

AIE: Autoimmunerkrankung(en); HR: Hazard-Ratio, Risikoverhältnis; Index: Indexdatum; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; Q: Quartile; SD: *Standard deviation*, Standardabweichung; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

LITERATUR

1. Conrad N *et al. Lancet* 2023; 401 (10391): 1878–90
2. Viljamaa M *et al. Scand J Gastroenterol* 2005; 40 (4): 437–43
3. Ludvigsson JF *et al. Diabetes Care* 2006; 29 (11): 2483–8
4. Schenck S *et al. J Pediatr* 2018; 192: 196–203
5. Rogers MA *et al. BMC Med* 2017; 15 (1): 199

OFFENLEGUNGEN

SVE erhielt Honorare für Beratungen von AstraZeneca, Dexcom, Eli Lilly, MannKind, Merck, Novo Nordisk, Sanofi und Senseonics. Er erhielt Vortragshonorare von Eli Lilly, Sanofi und Xeris. **DA** erhielt Beratungshonorare von Sanofi. MH erhielt Beratungs- und Vortragshonorare von Sanofi. **NC, LH, MW** und **LM** sind Mitarbeiter von Sanofi und können Aktien und/oder Aktienoptionen des Unternehmens halten. **XL** ist ein ehemaliger Mitarbeiter von Sanofi.

DANKSAGUNGEN

Redaktionelle Unterstützung für die Vortragsfolien des Originalvortrags wurde von Amicha Robertson, PhD, von IMPRINT Science, New York, NY, USA, geleistet.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, finanziert. Redaktionelle Unterstützung von IMPRINT Science wurde von Sanofi finanziert.

Die Daten wurden erstmals präsentiert als Oral Presentation #114 bei der 60. Jahrestagung der E*uropean Association of the Study of Diabetes* EASD, 09.–13. September 2024, in Madrid, Spanien. Prof. Hummel präsentiert die Daten im Namen der Autoren.