

Aus der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Typ-1-Diabetes, LADA und Typ-2-Diabetes

Ein Vergleich von anthropometrischen und klinischen Daten, sowie
kardiovaskulären Risikofaktoren aus dem DPV-Register in den
Jahren 1995 bis 2022

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Rosa Charlotte Golomb

2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Nanette C. Schloot

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Maria Grandoch

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Golomb RC, Tittel SR, Welters A, et al. Increased cardiovascular risk in people with LADA in comparison to type 1 diabetes and type 2 diabetes: Findings from the DPV registry in Germany and Austria. *Diabetes Obes Metab.* 2024;1-11. doi:10.1111/dom.16048

Zusammenfassung:

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, die sich durch eine erhöhte Blutglukosekonzentration charakterisiert. Klassisch wird unterschieden zwischen Typ-1-Diabetes (T1D), bei dem das körpereigene Insulin fehlt, und Typ-2-Diabetes (T2D), bei dem eine Insulinresistenz und eine gestörte Insulinproduktion vorliegen. In den vergangenen Jahren gewinnt der latente autoimmune Diabetes des Erwachsenen (LADA) zunehmend an Bedeutung. LADA weist sowohl Merkmale von T1D als auch von T2D auf und wird oft erst spät erkannt. Bislang gibt es wenig Studien, die diese drei Diabetestypen direkt miteinander vergleichen.

Ziel dieser Studie war es, die Unterschiede zwischen T1D, LADA und T2D hinsichtlich klinischer und anthropometrischer Merkmale sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren zu charakterisieren. Hierfür wurden Daten aus dem deutschen Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV)-Register aus den Jahren 1995 bis 2022 analysiert.

Es wurden Daten von 36.959 Erwachsenen mit T1D (940 Personen), LADA (747 Personen) und T2D (35.272 Personen) ausgewertet. LADA wurde definiert als eine Diagnose mit T2D nach dem 30. Lebensjahr, ein insulinfreies Intervall von mindestens sechs Monaten nach Diagnosestellung und das Vorliegen von Inselzellantikörpern. Die Daten wurden sowohl zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation als auch nach einer medianen Follow-up Dauer von 3,5 bis 3,9 Jahren analysiert.

Zu Beginn der Erkrankung zeigten Personen mit LADA intermediäre Werte für Body-mass-index (BMI), Taillenumfang, HbA1c und C-Peptid im Vergleich zu T1D und T2D. Im Verlauf näherten sich die Werte von LADA und T2D an.

Besonders auffällig war die höhere Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Personen mit LADA. So wiesen sie häufiger Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Nephropathie und periphere Neuropathie auf als Personen mit T2D und T1D. Bei allen drei Diabetestypen zeigte sich, dass arterielle Hypertonie und Dyslipidämie häufiger dokumentiert waren als eine entsprechende medikamentöse Therapie, besonders ausgeprägt bei Personen mit LADA.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass LADA sowohl Merkmale des T1D, als auch des T2D aufweist. Menschen mit LADA weisen eine höhere Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren auf und sollten daher frühzeitig erkannt und gemäß Leitlinien behandelt werden, um Komplikationen zu verhindern.

Eine zentrale Stärke dieser Arbeit liegt in der einzigartigen Verbindung von Kohortengröße (36.959 Patienten aus 197 Zentren über 27 Jahre) und diagnostischer Sicherheit durch laborchemisch bestätigten Antikörperstatus, wodurch erstmals in diesem Umfang ein valider direkter Vergleich kardiovaskulärer Risiken zwischen LADA, T1D und T2D möglich wurde. Nachdem in dieser Arbeit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für LADA gefunden wurde, sollten zukünftige Studien das Auftreten von makrovaskulären Komplikationen bei Menschen mit T1D, LADA und T2D untersuchen.

Summary:

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder that is characterised by elevated levels of glucose in the blood. Traditionally, it is classified into two main types: type 1 diabetes (T1D), where the body's own insulin is absent, and type 2 diabetes (T2D), which is characterised by insulin resistance and impaired insulin production. In recent years, latent autoimmune diabetes in adults (LADA) has gained increasing significance. LADA exhibits characteristics of both T1D and T2D and is often diagnosed late. Until now, only few studies compare all three diabetes types.

The aim of this study was to characterize the differences between T1D (940 individuals), LADA (747 individuals) and T2D (35,272 individuals) in terms of clinical and anthropometric characteristics, as well as cardiovascular risk factors. Data from the German Diabetes Patient Follow-up (DPV) registry from 1995 to 2022 were analysed for this purpose.

Data from 36,959 adults with T1D, LADA, and T2D were evaluated. LADA was defined as clinical diagnosis with T2D after the age of 30, an insulin-free interval of at least six months after diagnosis, and the presence of islet cell autoantibodies. Data were analysed both at the time of diabetes manifestation and after a median follow-up period of 3.5 to 3.9 years.

At the onset of the disease, individuals with LADA exhibited intermediate values for body mass index (BMI), waist circumference, HbA1c, and C-peptide compared to T1D and T2D. At follow-up, the values of LADA and T2D show no significant differences anymore.

Particularly striking was the higher prevalence of cardiovascular risk factors in individuals with LADA. They more frequently exhibited dyslipidemia, arterial hypertension, nephropathy, and peripheral neuropathy compared to individuals with T2D and T1D.

In all three types of diabetes, arterial hypertension and dyslipidemia were documented more frequently than corresponding drug therapy, particularly in individuals with LADA.

The results of this study show that LADA has characteristics of both T1D and T2D. People with LADA have a higher prevalence of cardiovascular risk factors and should therefore be identified early and treated according to guidelines to prevent complications.

A key strength of this study lies in the unique combination of cohort size (36,959 patients from 197 centres over 27 years) and diagnostic certainty through laboratory-confirmed antibody status, which for the first time enabled a valid direct comparison of cardiovascular risks between LADA, T1D and T2D on this scale.

Since this study found an increased cardiovascular risk for LADA, future studies should investigate the occurrence of macrovascular complications in people with T1D, LADA and T2D.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Diabetes mellitus	1
1.2.1	Eine Definition des Diabetes mellitus	1
1.2.2	Der Typ-1-Diabetes	1
1.2.3	Der Typ-2-Diabetes	3
1.2.4	Epidemiologischer Status von Diabetes mellitus weltweit.....	3
1.2.5	LADA-Diabetes – eine Diabetes-Zwischenform	4
1.2.6	Pathophysiologie des LADA	4
1.2.7	Die klinischen Merkmale des LADA im Vergleich zu T1D und T2D.....	6
1.2.8	Antikörper	6
1.2.9	Genetik	7
1.2.10	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	8
1.2.11	Kardiovaskuläres Risiko	8
1.2.12	Akute Komplikationen.....	10
1.2.13	Medikamentöse Therapie des Diabetes	11
1.3	Ziele der Arbeit.....	12
1.4	Ethikvotum	12
2.	Publizierte Originalarbeit	13
3.	Diskussion	24
3.1	Ziel der Arbeit und Definition von LADA	24
3.2	Anthropometrische und klinische Daten	24
3.3	Chronische Komplikationen	25
3.3.1	Dyslipidämie und Hypertonie.....	25
3.3.2	Myokardinfarkt und Schlaganfall	26
3.3.3	Mikrovaskuläre Erkrankungen	26
3.4	Akute Komplikationen.....	29
3.5	Bezug zu anderen Autoimmunerkrankungen	29
3.6	Repräsentativität unserer Kohorte	30
3.7	Stärken und Limitationen unserer Studie	30
3.8	Schlussfolgerung	31
3.9	Ausblick	32
4.	Literatur- und Quellenverzeichnis	33

Abkürzungsverzeichnis

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i>
BMI	<i>Body-mass-index</i>
CGM	<i>continuous glucose monitoring/ kontinuierliche Glukosemesssysteme</i>
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4</i>
CVD	<i>cardiovascular disease/ kardiovaskuläre Erkrankungen</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDP-4-Inhibitoren	Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren
DIAB-CORE	<i>Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies</i>
DKA	diabetische Ketoazidose
DMP	<i>Disease-management-programme</i>
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
FTO	<i>fat mass and obesity gene</i>
GAD-AK	Glutamatdekarboxylase-Antikörper
GLP-1-RA	Glucagon-like peptide Rezeptor-Agonisten
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HHS	hyperosmolares hyperglykämische Syndrom
HLA-System	Humanes Leukozytenantigen-System
IAA	Insulin-Antikörper
IA-2-AK	Tyrosinphosphatase-Antikörper
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL	Interleukin
KCNJ11	<i>potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LADA	<i>latent autoimmune diabetes in adults</i>
LADY	<i>slowly progressive autoimmune diabetes in youth</i>
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
PFKFB3	<i>6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3</i>
PPARG	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ
PTPN22	Protein-Tyrosin-Phosphatase-Nichtrezeptor Typ 22
RKI	Robert Koch-Institut
SGLT-2-Hemmer	Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren
SPIDDM	<i>slowly progressive insulin-dependent type 1 diabetes mellitus</i>
TC	<i>total cholesterol</i>
TCF7L2	<i>transcription factor-7-like 2</i>
T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
UKPDS	<i>U.K. Prospective Diabetes Study</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZnT8-AK	Zinktransporter-8-Antikörper

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über T1D, LADA und T2D	3
---	---

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einordnung klinischer, genetischer und metabolischer Merkmale von T1D, LADA und T2D	5
Abbildung 2: Anthropometrik, Labordaten und kardiovaskuläre Risikofaktoren in der hier untersuchten DPV-Kohorte	32

1. Einleitung

1.1 Einführung

Diese Dissertation vergleicht die im deutschsprachigen Raum vom DPV-Register (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) erfassten Fälle des Typ-1-Diabetes (T1D), des latenten autoimmunen Diabetes des Erwachsenen (LADA) und des Typ-2-Diabetes (T2D) miteinander. Die Daten der Jahre 1995 bis 2022 werden analysiert.

1.2 Diabetes mellitus

1.2.1 Eine Definition des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, die durch Hyperglykämie infolge einer reduzierten Insulinproduktion oder einer verminderten Insulinsensitivität entsteht [1].

Klassischerweise wird zwischen T1D und T2D unterschieden [2]. Die Hyperglykämie kann bei mangelnder Behandlung zu gesundheitlichen Komplikationen führen. Diese sind vorwiegend kardiovaskuläre Erkrankungen, Neuropathien, Nephropathie, Retinopathie und Erblindung. Bei adäquater Behandlung können diese Komplikationen verzögert oder sogar verhindert werden [1].

1.2.2 Der Typ-1-Diabetes

T1D ist eine immunvermittelte Erkrankung, bei der das Immunsystem die insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas angreift. Als Folge produziert der Körper weniger bis kein Insulin mehr. Genetische Veranlagung kombiniert mit Umweltfaktoren (wie einer Virusinfektion) scheint die Hauptursache für das Auftreten von T1D zu sein. Dies kann jedes Alter betreffen, wobei die relative Häufigkeit der Neuerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen im Vergleich zu älteren Altersgruppen am höchsten ist [1] [3]. Typische Symptome von T1D sind Polydipsie, Polyurie sowie Gewichtsverlust [1], (Tab. 1).

Tabelle 1: Überblick über T1D, LADA und T2D

	T1D	LADA	T2D
Charakteristika	• Hyperglykämie [10] • Insulinabhängigkeit [9], [10] • positive Inselzellantikörper [9] • diabetische Ketoazidose (bei Erstmanifestation und unzureichender Insulinsubstitution) [73]	• Hyperglykämie [10] • Diagnose ab 30 Jahren [9] • keine Insulinabhängigkeit in den ersten 6 Monaten nach Diagnose [9], [10] • positive Inselzellantikörper [7]-[10]	• Hyperglykämie [10] • negative Inselzellantikörper [10]
Symptome	Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Sehstörungen, Infektionen [1]	Wie bei Patienten mit T2D [10]	Oft asymptomatisch oder Müdigkeit, Sehstörungen, Infektionen [4]
Ursache	Immunvermittelte Zerstörung der Betazellen [10], [17]	Langsame immunvermittelte Zerstörung der Betazellen [17]	Insulinresistenz mit Insulinsekretionsstörung [1]
Insulinabhängigkeit	Insulinsubstitution in der Regel ab Diagnose [9], [10]	• Insulinsubstitution frühestens 6 Monate nach Diagnose [9], [10] • nach Diagnosestellung sind ca. 80 % der Patienten insulinpflichtig [97]	Zuerst Lifestyle-Modifikationen und orale Antidiabetika, ggf. Insulinsubstitution im weiteren Verlauf [1]
Krankheitsverlauf	Schnell fortschreitend [10]	Langsamer als T1D, schneller als T2D [10]	Langsam [10]
Körpergewicht	Normal oder untergewichtig [9]	Normal oder übergewichtig [9], [10]	Häufig übergewichtig [9]
HbA1c bei Diagnose	Am höchsten [22]	Mittel [22]	Am niedrigsten [22]
C-Peptid	Am niedrigsten [10], [21]	Mittel [10], [21]	Am höchsten [10], [21]

Risiko für andere Autoimmunerkrankungen	Hohes Risiko [47]-[50]	Hohes Risiko [10], [47]-[50]	Niedriges Risiko [10]
Positive Familienanamnese	Selten [27]-[34]	Variabel [10]	Häufig [37], [38]

1.2.3 Der Typ-2-Diabetes

Beim T2D wird die Hyperglykämie durch eine verminderte Insulinausschüttung ausgelöst. Diese bewirkt, dass das Hormon Insulin weniger effektiv wirkt, weshalb zunächst mehr Insulin ausgeschüttet wird. Mit der Zeit können die Betazellen des Pankreas nicht mehr genügend Insulin produzieren, um den gesamten Bedarf des Körpers zu decken (Tab. 1). Die Ursachen von T2D sind nicht vollständig geklärt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Übergewicht, Adipositas, zunehmendem Alter, ethnischer Abstammung und familiärer Vorgeschichte. Diese Faktoren begünstigen die Entstehung einer Insulinresistenz. Es tragen also genetische wie auch Umweltfaktoren zum Risiko bei [1]. Anders als beim T1D verläuft der T2D zu Beginn häufig asymptomatisch oder kennzeichnet sich durch unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Sehstörungen oder Infektionen. Daher bleibt der Beginn eines T2D oft unbemerkt, die Erkrankung wird oft erst spät diagnostiziert, was bei Patienten zu mikrovaskulären sowie makrovaskulären Komplikationen führen kann [1] [4].

1.2.4 Epidemiologischer Status von Diabetes mellitus weltweit

Weltweit leben etwa 537 Millionen Erwachsene im Alter von 20 bis 79 Jahren mit Diabetes (International Diabetes Federation (IDF), Stand 2021). Bis zum Jahr 2045 wird erwartet, dass diese Zahl auf 783 Millionen ansteigt [1]. In Deutschland sind laut dem Deutschen Gesundheitsbericht 2023 ca. 8,9 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt, was einer Prävalenz von ca. 10 % entspricht. Außerdem werden mindestens zwei Millionen unerkannte Diabetesfälle in Deutschland vermutet [5].

Der T2D macht ca. 90 % der diagnostizierten Diabetesfälle weltweit aus. T1D betrifft etwa 5-10 % der Fälle [5].

Was die absolute Anzahl an Diabeteserkrankungen betrifft, rangiert China ganz vorne, gefolgt von Indien, Pakistan und den USA - allesamt Staaten mit sehr großen bis großen Bevölkerungen. Die geografische Prävalenz von Diabetes variiert. Die weltweit höchsten Prä-

valenzen finden sich im Mittleren Osten, gefolgt von Nordamerika und der Karibik, Südostasien und dem Westpazifik [1].

Die Prävalenz von Diabetes unterscheidet sich aber nicht nur zwischen den Regionen der Welt, sondern auch innerhalb einzelner Länder. Ärmere Bevölkerungsschichten und Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen und schlechterem Zugang zu medizinischer Versorgung weisen oft höhere Raten von Diabetes auf [1]. Auch in Deutschland zeigt sich eine höhere Prävalenz in wirtschaftlich schwächeren Regionen und unter sozial benachteiligten Bevölkerungsgruppen [6].

1.2.5 LADA-Diabetes – eine Diabetes-Zwischenform

Neben T1D und T2D klassifiziert die World Health Organization (WHO) weitere Diabetesformen, nämlich den Gestationsdiabetes, monogenetische Diabetesformen sowie den latent autoimmunen Diabetes des Erwachsenen (latent autoimmune diabetes in adults (LADA)), eine Zwischenform des Diabetes, die sowohl Merkmale von T1D als auch von T2D aufweist [14].

Der Begriff LADA wurde erstmals in den späten 1990er Jahren eingeführt, um jene Patientengruppe zu beschreiben, die zwar mit T2D diagnostiziert wurde, jedoch die für T1D typischen Antikörper aufwies [7] [8]. Circa 10 % der Diabetesfälle sind LADA-Fälle [9]. Die Diagnosekriterien für LADA sind ein Manifestationsalter über 30 Jahren, positive Betazellantikörper sowie ein insulinfreies Intervall von min. 6 Monaten nach Diagnosestellung [10], (Tab. 1). LADA weist sowohl Merkmale von Typ-1 als auch von Typ-2-Diabetes auf und wird daher auch als Diabetes mellitus Typ 1,5 bezeichnet [11]. In Japan wird LADA als langsam fortschreitender insulinabhängiger T1D (slowly progressive insulin-dependent type 1 diabetes mellitus (SPIDDM)) bezeichnet [98]. Aktuelle Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zählen LADA zu T1D [12] [13].

In der neuesten WHO-Klassifikation von 2019 wurde der Begriff LADA durch "slowly evolving immune-related diabetes" ersetzt [14].

1.2.6 Pathophysiologie des LADA

Die LADA-Form des Diabetes ist durch das Vorhandensein von positiven Inselzellantikörpern gekennzeichnet, wobei der Verlust der Betazellen langsamer verläuft als bei T1D

(Tab. 1). Gleichzeitig weist LADA einige metabolische Eigenschaften auf, die typisch für T2D sind [15] [16].

Wie beim T1D scheint auch bei LADA die Insulitis verantwortlich für die durch das Immunsystem vermittelte Betazell-Zerstörung zu sein [17]. Insulitis ist ein entzündlicher Prozess, bei dem Immunzellen die Pankreasinseln infiltrieren und die insulinproduzierenden Betazellen schädigen. In histopathologischen Untersuchungen an Ratten und an Menschen mit LADA zeigte sich die Insulitis weniger stark ausgeprägt als bei T1D und unterschied sich in der Zusammensetzung der Immunzellinfiltrate [17].

Vor allem die CD8⁺-zytotoxischen T-Zellen sind für die Zerstörung der Betazellen des Pankreas verantwortlich [18]. Aber auch CD4⁺ Helfer-T-Zellen, Makrophagen und B-Zellen sind in den entzündeten Pankreasinseln zu finden und spielen eine Rolle in der Pathogenese. Makrophagen und dendritische Zellen präsentieren Betazell-Peptide über den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) Klasse II an naive CD4⁺ T-Zellen. Diese Zellen dringen in die Pankreasinseln ein und setzen Zytokine wie Interleukin (IL)-12 frei. Die im Blut und in den pankreatischen Lymphknoten zirkulierenden CD4⁺ T-Zellen werden durch IL-12 aktiviert und produzieren IL-2, was wiederum spezifische CD8⁺ zytotoxische T-Zellen aktiviert, die über HLA-Klasse-I-Moleküle die direkte Zerstörung der Betazellen induzieren [19] [20], (Abb. 1).

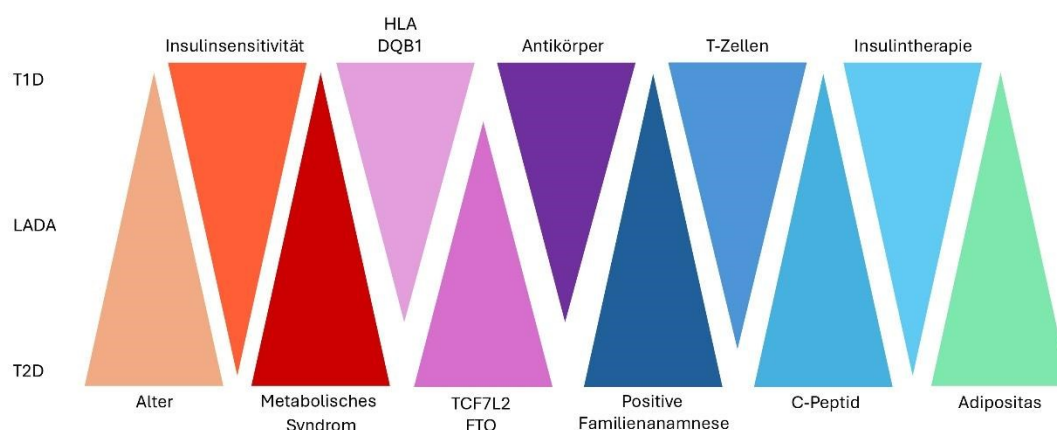


Abbildung 1: Einordnung klinischer, genetischer und metabolischer Merkmale von T1D, LADA und T2D

Modifiziert nach [84].

Die Abbildung zeigt das Spektrum charakteristischer Faktoren der drei Diabetesformen. Die Dreiecksform symbolisiert die relative Ausprägung jedes Merkmals.

HLA = human leukocyte antigen complex

TCF7L2 = transcription factor-7-like 2

FTO = fat mass and obesity gene

1.2.7 Die klinischen Merkmale des LADA im Vergleich zu T1D und T2D

In der Action LADA-Studie wurden anthropometrische und Labordaten von Menschen mit T1D, LADA und T2D miteinander verglichen. Darin zeigt sich, dass Patienten mit LADA denen mit T2D klinisch ähneln, jedoch waren sie bei Diagnose jünger und schlanker als die Patienten mit T2D [9] [10], (Tab. 1). Durch die Messung der C-Peptid-Konzentration und der Insulinsekretion zeigte eine Analyse von Zaharia et al., dass die Betazellfunktion von Menschen mit LADA zwischen der von Menschen mit T1D und T2D liegt [21].

Die UKPDS 25-Studie aus Großbritannien zeigte bereits 1997, dass bei jüngeren Patienten mit LADA (25 bis 34 Jahre) 6 Jahre nach Diagnosestellung 84-94 % insulinpflichtig wurden (84 % bei positivem Nachweis von GADA, 94 % bei positivem Nachweis von ICA, 94 % bei positivem Nachweis von beiden Antikörpern). Mit steigendem Alter bei Manifestation (Patienten über 55 Jahren) nahm der Anteil an insulinpflichtigen Patienten 6 Jahre nach Diagnosestellung ab (34 % bei positivem Nachweis von GADA, 44 % bei positivem Nachweis von ICA, 77 % bei positivem Nachweis von beiden Antikörpern) [97].

Auch der HbA1c-Wert von Menschen mit LADA liegt im mittleren Bereich im Vergleich zu T1D und T2D. Am höchsten ist der HbA1c-Wert bei T1D, während er bei Menschen mit T2D am niedrigsten ist [22], (Tab. 1). LADA wird daher auch als Zwischentyp zwischen T1D und T2D bezeichnet [23] [24] [25], (Abb. 1). Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit zu T2D besteht bei Menschen mit LADA ein höheres Risiko, fehldiagnostiziert zu werden [2].

1.2.8 Antikörper

Die klinische Relevanz einer LADA-Diagnose ist nicht eindeutig geklärt. Daher werden die meisten Patienten mit T2D nicht auf Inselzellantikörper untersucht und Patienten mit LADA bleiben oft unentdeckt. Der häufigste und am besten untersuchte Antikörper bei LADA ist der Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GAD-AK). Weitere Antikörper sind der Tyrosinphosphatase-Antikörper (IA-2-AK), der Zinktransporter-8-Antikörper (ZnT8-AK) sowie der Insulin-Antikörper (IAA) [8] [21] [22] [26] [27] [28]. Eine schwedische Studie von Stenström et al. zeigte außerdem, dass die Betazellfunktion von Menschen mit LADA, die zwei oder drei positive Antikörper (ICA, GAD-AK, IA-2-AK) aufweisen, schneller abnimmt (in-

nerhalb von 5 Jahren) als bei Menschen mit LADA, die nur ICA oder nur GAD-AK haben (erst nach 5 Jahren) [29].

1.2.9 Genetik

T1D ist eine immunvermittelte Erkrankung, die bei genetischer Prädisposition zusätzlich durch Umweltfaktoren beeinflusst wird.

Genetisch besteht die stärkste Assoziation mit dem humanen Leukozytenantigen (HLA)-System auf Chromosom 6, insbesondere den HLA-DQ (Abb. 1) und HLA-DR-Allelen. Durch eine Kombination dieser Gene steigt das Risiko, T1D zu entwickeln, stark an.

Es wurden außerdem weitere Gene gefunden, die zu einem höheren Risiko für T1D beitragen: das Insulin-Gen (INS), Protein-Tyrosin-Phosphatase-Nichtrezeptor Typ 22 (PTPN22) und *cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4* (CTLA-4).

Trotz der genetischen Prädisposition für T1D sind nur 5-10 % der Menschen mit einem erstgradigen Verwandten mit T1D selbst erkrankt [27] [30] [31] [32] [33] [34], was auf die Bedeutung zusätzlicher Umweltfaktoren im Rahmen der Krankheitsentstehung hinweist.

T2D ist eine polygenetische Erkrankung. Wichtige Gene, die das Erkrankungsrisiko erhöhen, sind: TCF7L2, PPARG, FTO und KCNJ11 [35] [36], (Abb. 1). Das Erkrankungsrisiko steigt, wenn ein Elternteil (40 % Erkrankungsrisiko) oder beide (70 % Erkrankungsrisiko) an T2D erkrankt sind [37] [38]. Außerdem gibt es einen epigenetischen Einfluss auf die Entwicklung von T2D durch Lebensstil und Ernährung [39] [40].

Bei Personen mit LADA wurden genetische Marker gefunden, die sowohl für T1D (INS, PTPN22) als auch für T2D (TCF7L2) typisch sind [26] [41] [42] [43], (Abb. 1).

Spezifische Haplotypen für T1D (HLA-DRB1*04-DQB1*0302 und HLA-DRB1*0301-DQB1*0201) wurden auch in LADA gefunden [7].

Cousminer et al. konnten zeigen, dass LADA mehr gemeinsame Allele mit T1D teilt als mit T2D [44].

In jüngerer Zeit wurden auch Genloci detektiert, die nur bei LADA vorkommen: PFKFB3 [44] und CTLA4 [45]. Es wurden außerdem Allele gefunden, die einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung von LADA haben: HLA-DQB1*06 und DQB1*05 [46].

1.2.10 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Menschen mit Diabetes (T1D und LADA) haben ein erhöhtes Risiko, an anderen autoimmunen Erkrankungen zu leiden (Tab. 1). Dieser Zusammenhang basiert unter anderem auf gemeinsamen HLA-assoziierten genetischen Risikofaktoren auf Chromosom 6, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese des T1D sowie in der Entwicklung mehrerer Autoimmunerkrankungen spielen [47] [48] [49] [50].

Es wurden Komorbiditäten mit der Hashimoto-Thyreoiditis [51] [52] [53] [54], Morbus Basedow [55], Zöliakie [56], Addison-Krankheit [57], Vitiligo [58] [59] und der perniziösen Anämie gefunden [60] [61].

1.2.11 Kardiovaskuläres Risiko

Zwei Studien, die Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)-Studie und die U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), zeigten in den 1990er Jahren, dass die chronische Hyperglykämie, als Kennzeichen des Diabetes, eine zentrale Rolle bei der Entstehung von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen spielt. Lang anhaltend hohe Blutglukosespiegel führen zu einer Reihe von pathophysiologischen Veränderungen, die sowohl kleine als auch große Blutgefäße schädigen [62] [63] [64].

Mikrovaskuläre Erkrankungen betreffen die kleinen Blutgefäße und umfassen diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathien. Chronische Hyperglykämie führt zu einer Schädigung der Endothelzellen, die die Kapillaren auskleiden, was zu einer Verdickung der Basalmembran und zu einer gestörten Durchblutung führt. Dies kann Mikroaneurysmen und Kapillarverschlüsse verursachen, die wiederum Ischämie und Gewebeschäden hervorrufen [65].

Makrovaskuläre Erkrankungen betreffen die großen Blutgefäße und umfassen die koronare Herzkrankheit, den Herzinfarkt, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und den Schlaganfall. Hyperglykämie fördert die Atherosklerose, bei der sich Plaques in den Arterien bilden. Dies geschieht durch eine Erhöhung der Entzündungsprozesse und oxidativen Stress, der durch die Bildung von Advanced Glycation End Products (AGEs) verstärkt wird. Diese Plaques verengen die Arterien, reduzieren den Blutfluss und erhöhen das Risiko von Herzinfarkten und Schlaganfällen. Patienten mit Diabetes haben daher ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [66].

Die UKPDS-Studie konnte zeigen, dass Menschen mit LADA das gleiche Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen wie Menschen mit T2D haben [67], dass jedoch das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen aufgrund höherer Hyperglykämiewerte bei Patienten mit LADA größer ist als das von Patienten mit T2D [68].

Nur wenige prospektive Studien haben bislang das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen bei Menschen mit T1D, LADA und T2D untersucht [69]. Die Action LADA-Studie betrachtete die systemischen Konzentrationen von Adhäsionsmolekülen als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen bei verschiedenen Diabetesformen. Dabei wurde festgestellt, dass die höchsten Konzentrationen bei T2D auftraten, gefolgt von LADA und T1D [70].

Eine neuere schwedische Studie von Wei et al. hat das Risiko mikrovaskulärer und makrovaskulärer Komplikationen sowie die Mortalität bei Menschen mit T1D, LADA und T2D miteinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Mortalität bei T1D gegenüber den anderen Diabetesformen am höchsten ist. Danach folgen in absteigender Reihenfolge Patienten mit LADA mit einem niedrigen Antikörpertiter, T2D und schließlich Patienten mit LADA mit einem hohen Antikörpertiter. Das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse ist bei Menschen mit LADA und hohem Antikörpertiter am höchsten, dicht gefolgt von Patienten mit T2D. Ein insgesamt niedrigeres Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen weisen Menschen mit T1D sowie LADA-Patienten mit einem niedrigen Antikörpertiter auf. Die Inzidenz von Retinopathie ist bei LADA höher als bei T2D, während die Inzidenz von Nephropathie bei T2D höher ist als bei LADA. Die Autoren dieser Studie betonen die Wichtigkeit einer Verbesserung des Therapiemanagements von Menschen mit LADA, um Folgeerkrankungen zu vermeiden [22].

Zwei häufige Begleiterkrankungen bei Diabetes, die das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen erhöhen, sind die arterielle Hypertonie und die Dyslipidämie [71]. Die Studie von Wei et al. fand bei Menschen mit LADA bessere Blutdruck- und Lipidprofile als bei Menschen mit T2D [22].

Eine DPV-Studie untersuchte das kardiovaskuläre Risikoprofil von pädiatrischen Patienten mit LADY (slowly progressive autoimmune diabetes in youth). Diese Studie zeigte bei Patienten mit LADY, die klinisch als T2DM klassifiziert wurden, höhere Prävalenzraten von arterieller Hypertonie und Dyslipidämie als bei Menschen mit LADY, die als T1DM klassifiziert wurden [72]. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die klinische Klassifikation und das metabolische Profil mit dem kardiovaskulären Risikoprofil assoziiert sind. Sie

sind vereinbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der ebenfalls bei Personen mit LADA eine erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren gefunden wurde.

1.2.12 Akute Komplikationen

Aufgrund der Unterschiede in Pathophysiologie und Verlauf der Erkrankungen, können bei T1D und T2D akute Komplikationen auftreten, die sich voneinander unterscheiden. Als akute Komplikation beim T1D gilt die lebensbedrohliche diabetische Ketoazidose (DKA), bei der der Körper bei unzureichender Insulinproduktion Fett als Energiequelle nutzt. Dies führt zur Bildung von Ketonen, die das Blut ansäuern. Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kussmaul-Atmung, fruchtiger Atemgeruch und Verwirrtheit. Die Behandlung erfordert intensivmedizinische Versorgung mit Flüssigkeitsersatz, Insulintherapie und Elektrolytausgleich [73].

Außerdem kann es bei T1D zu Hypoglykämien kommen. Hypoglykämie tritt auf, wenn der Blutglukosespiegel zu niedrig wird. Dieser kann durch eine übermäßige Insulininjektion sowie unzureichende Nahrungsaufnahme oder übermäßige körperliche Aktivität zustande kommen. Symptome sind Zittern, Schwitzen, Herzrasen, Verwirrung, Reizbarkeit und in schweren Fällen Bewusstlosigkeit oder Krampfanfälle.

Hypoglykämien können auch bei T2D auftreten, besonders bei Patienten, die Insulin oder bestimmte orale Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffe einnehmen.

Die Behandlung der Hypoglykämie umfasst die Einnahme von schnell wirkenden Kohlenhydraten wie Glukosetabletten, Fruchtsaft oder intravenös verabreichter Glukose und bei schweren Fällen Glukagon-Injektionen [1] [78].

Akute Komplikationen können auch bei Patienten mit T2D auftreten, obwohl sie normalerweise noch eine Restproduktion von Insulin haben. Eine solche Komplikation ist das hyperosmolare hyperglykämische Syndrom (HHS), das besonders ältere Menschen betrifft. Es ist gekennzeichnet durch extrem hohe Blutglukosespiegel und Dehydratation, jedoch in Abweichung von der Ketoazidose ohne die Bildung von Ketonen. Symptome des HHS sind ein sehr hoher Blutglukosespiegel, intensiver Durst, trockene Haut, Verwirrtheit, Schwäche, Krampfanfälle und in schweren Fällen Koma. Die Behandlung erfordert eine intensive Flüssigkeitszufuhr, Insulintherapie und die Behandlung von Auslösern wie Infektionen [74] [75] [76]. Die Mortalität von HHS liegt zwischen 10 und 20 % und hat damit eine ca. zehnmal höhere Mortalität als die DKA, die eine Mortalität von unter 1 % hat [77].

Auch bei LADA können akute Komplikationen wie die DKA oder Hypoglykämien auftreten [24]. Da die DKA jedoch ein Zeichen von absolutem Insulinmangel ist, tritt sie bei LADA seltener auf als bei T1D [7].

Vergleichende Studien zum Auftreten von akuten Komplikationen bei Menschen mit T1D, LADA und T2D sind bisher rar. In Bezug auf das Auftreten von DKA bei Diabetes mellitus belegt eine chinesische Studie, dass die DKA Patienten mit T1D am häufigsten betrifft, Patienten mit LADA am zweithäufigsten und am wenigsten Patienten mit T2D [80].

1.2.13 Medikamentöse Therapie des Diabetes

Bei T1D produziert der Körper kein eigenes Insulin, was eine lebenslange Insulinsubstitution notwendig macht. Diese kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden. Eine häufige Methode ist die mehrfache tägliche Injektion von schnellwirkendem Insulin vor den Mahlzeiten und langwirkendem Insulin für den Grundbedarf. Eine alternative Methode ist die Insulinpumpe, die eine kontinuierliche subkutane Insulininfusion ermöglicht und so den Blutglukosespiegel besser kontrolliert sowie die Flexibilität erhöht. Eine regelmäßige Blutglukoseselbstkontrolle ist essenziell, um die Insulindosen basierend auf den aktuellen Blutglukosewerten, der Ernährung und der körperlichen Aktivität anzupassen. Diese Kontrolle erfolgt durch Blutglukosemessgeräte oder kontinuierliche Glukosemesssysteme (CGMs). Neben der Insulintherapie spielen auch eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität eine wichtige Rolle. Diese Maßnahmen helfen, Blutglukoseschwankungen zu vermeiden und die Insulintherapie zu unterstützen [1], sowie Folgeerkrankungen zu vermeiden [81].

Die Behandlung von T2D beginnt in der Regel mit Lebensstiländerungen. Grundpfeiler dieser Therapie sind eine Gewichtsreduktion, eine gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität, die eine Verbesserung der Insulinsensitivität und die Senkung des Blutglukosespiegels bewirken. Falls Lebensstiländerungen allein nicht ausreichen, werden orale Antidiabetika oder injizierbare GLP-1-Rezeptoragonisten eingesetzt. Metformin wird am häufigsten eingesetzt. Es erhöht die Insulinempfindlichkeit und reduziert die Glukoseproduktion in der Leber. Sulfonylharnstoffe erhöhen die Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse, während Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) die Insulinfreisetzung erhöhen und die Glukagonspiegel senken [1]. Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-Hemmer) fördern die renale Glukoseausscheidung und wirken zusätzlich kardiovaskulär und renal protektiv [15]. Glucagon-like peptide Rezeptor-Agonisten

(GLP-1-RA) erhöhen ebenfalls die Insulinsekretion, senken die Glukagonproduktion und verlangsamen die Magenentleerung. In manchen Fällen kann auch eine Insulintherapie erforderlich sein, wenn andere Medikamente den Blutglukosespiegel nicht ausreichend kontrollieren. Diese Therapie ergänzt oder ersetzt die körpereigene Insulinproduktion [1].

Es gibt bislang keine genauen Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit LADA. Die Therapieentscheidung hängt also hauptsächlich vom behandelnden Arzt ab. Da bei vielen dieser Patienten statt LADA ein T2D diagnostiziert wird, erfolgt meist die gleiche Behandlung wie beim T2D. Obwohl dies zu einer schnelleren Insulinabhängigkeit führen kann [7], ist die Therapie wie bei einem T2D häufig erfolgreich. Sechs Jahre nach Diagnosestellung benötigen etwa 80 % der Patienten mit LADA eine Insulintherapie [97]. Dem zugrunde liegt vermutlich die verminderte Insulinproduktion, die durch eine chronische immunvermittelte Beta-Zellzerstörung, ähnlich dem T1D, verursacht wird [72] [82] [83].

1.3 Ziele der Arbeit

Ziel unserer Studie war es, T1D, LADA und T2D bei Menschen im deutschsprachigen Raum hinsichtlich klinischer und anthropometrischer Messwerte zu vergleichen, wobei der Schwerpunkt auf kardiovaskulären Risikofaktoren und diabetesbedingten Komorbiditäten lag. Durch den Vergleich dieser drei Diabetesformen wollen wir dazu beitragen, die Heterogenität des Diabetes besser zu verstehen und individuelle Behandlungsstrategien zu entwickeln. Hierzu analysierten wir retrospektiv Daten aus dem DPV-Register von Menschen mit Diabetes bei Diagnose und bei Follow-up.

1.4 Ethikvotum

Alle teilnehmenden Patienten wurden über die Datenerhebung und anonyme Analyse informiert und stimmten dieser zu. Die Ethikkommission der Universität Ulm in Deutschland hat die Initiative unter der Genehmigungsnummer 314/21 genehmigt. Die lokalen Prüfungsausschüsse der teilnehmenden Zentren erteilten ihre Zustimmung zu der Initiative, um die Einhaltung des Datenschutzes zu gewährleisten.

2. Publierte Originalarbeit

Received: 6 September 2024 | Revised: 11 October 2024 | Accepted: 18 October 2024
DOI: 10.1111/dom.16048

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Increased cardiovascular risk in people with LADA in comparison to type 1 diabetes and type 2 diabetes: Findings from the DPV registry in Germany and Austria

Rosa C. Golomb¹ | Sascha R. Tittel^{2,3} | Alena Welters⁴ | Wolfram Karges⁵ |
Svenja Meyhöfer^{3,6} | Michael Hummel⁷ | Julia K. Mader⁸ | Jörg-C Kämmer⁹ |
Nanette C. Schloot¹⁰ | Reinhard W. Holl^{2,3}

¹Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

²Institute of Epidemiology and Medical Biometry, ZIBMT, Ulm University, Ulm, Germany

³German Centre for Diabetes Research (DZD), Munich-Neuherberg, Germany

⁴Department of General Paediatrics, Neonatology and Paediatric Cardiology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

⁵Division of Endocrinology and Diabetes, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

⁶Department of Internal Medicine 1, Endocrinology and Diabetes, University Lübeck, Lübeck, Germany

⁷Research Group Diabetes e.V. at Helmholtz Centre Munich, Munich-Neuherberg, Germany

⁸Division of Endocrinology and Diabetology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁹Department of Gastroenterology, Diabetology and Geriatrics, Vivantes Clinic Kaulsdorf, Berlin, Germany

¹⁰Medical Faculty, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Correspondence

Rosa C. Golomb, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany.
Email: rosa.golomb@web.de

Present address

Sascha R. Tittel, Global Biostatistics and Data Sciences, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Biberach, Germany.

Funding information

German Centre for Diabetes Research, Grant/Award Number: DZD.82DZD14E03; German Robert Koch Institute (RKI) and by the German Diabetes Association (DDG)

Abstract

Introduction: We aimed to characterise and compare individuals diagnosed with type 1 diabetes (T1D), latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes (T2D), in a real-world setting.

Methods: Anthropometric and clinical data from 36 959 people with diabetes diagnosed at age 30–70 years enrolled in the prospective diabetes patients follow-up (DPV) registry from 1995 to 2022 were analysed cross-sectionally at diagnosis and follow-up (≥ 6 months after diagnosis). LADA was defined as clinical diagnosis of T2D, positivity of ≥ 1 islet autoantibody and an insulin-free interval of ≥ 6 months upon diabetes diagnosis.

Results: At diagnosis, age, body mass index, waist circumference, C-peptide and HbA1c in people with LADA ($n = 747$) fell in between individuals with T1D ($n = 940$) and T2D ($n = 35\,272$) (all p -values < 0.01). At follow-up, after adjusting for age, sex and diabetes duration, the prevalence of dyslipidemia and hypertension was the highest in people with LADA (90.6%, 77.7%) compared to people with T2D (81.8%, 60.4%) and T1D (75.7%, 39.7%) ($p < 0.01$). The prevalence of diabetic kidney disease

Nanette C. Schloot and Reinhard W. Holl contributed equally to this study.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2024 The Author(s). *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

(DKD) was higher in LADA (44.2%), than in T1D (19.9%) ($p < 0.01$). The prevalence of peripheral neuropathy was higher in individuals with LADA (55.1%) than in T2D (43.9%) and T1D (42.1%) ($p < 0.05$). Coverage of treatment for hypertension and dyslipidemia were 22.4% and 15.0% in T1D, 63.0% and 36.6% in LADA and 29.4% and 18.2% in T2D.

Conclusion: People with LADA had a higher prevalence of cardiovascular risk factors (dyslipidemia, hypertension) and cardiovascular complications (DKD and peripheral neuropathy), suggesting that people with LADA are at need for improved recognition and care.

KEYWORDS

cardiovascular disease, database research, dyslipidaemia, real-world evidence, type 1 diabetes, type 2 diabetes

1 | INTRODUCTION

Diabetes is a heterogeneous disease and commonly classified into type 1 (T1D) and type 2 diabetes (T2D).¹ An intermediate form known as latent autoimmune diabetes in adults (LADA) affects about 10% of people with diabetes.² T1D is caused by an immune-mediated β -cell destruction ultimately leading to severe insulin deficiency, whereas T2D is heterogeneous and results from insulin resistance and β -cell failure.^{3–5}

LADA is defined as diabetes that manifests in individuals at adult age, exhibiting clinical characteristics resembling T2D, regarding age of onset and metabolic profile at diagnosis, whilst also showing the presence of autoantibodies associated with T1D.^{2,6,7} In current guidelines, LADA is considered a subgroup of T1D.^{8,9} Due to the clinical and phenotypical similarity between individuals with LADA and individuals with T2D, and the lack of routine measurements of β -cell antibodies in individuals with T2D, LADA remains often undetected.¹

Diabetes is a risk factor for developing macrovascular diseases such as stroke and myocardial infarction, as well as microvascular diseases including retinopathy, neuropathy, and diabetic kidney disease (DKD).¹⁰ Studies have shown higher values for glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) in people with LADA, compared to people with T2D, both at diagnosis and after a follow-up period of 8.9 years.^{11,12} This was similar for paediatric individuals with latent autoimmune diabetes of the young (LADY), who showed intermediate values of HbA1c, compared to those with T1D and T2D.¹³ The loss of β -cell function in LADA is slower than in T1D,¹⁴ whilst C-peptide concentration is higher.¹⁵ This supports the hypothesis that people with LADA have intermediate values for glycemic control and β -cell function when compared to T1D and T2D.⁷

Recent work from Swedish registers by Wei et al. compared T1D, LADA and T2D in a cross-sectional study. It showed that the risk of death, cardiovascular disease (CVD) (including ischemic heart disease, stroke and heart failure) and retinopathy in LADA is similar or even higher compared to T2D. Wei et al. also found that people with LADA had lower blood pressure and lipid profiles compared to those with

T2D, but higher levels than those with T1D.¹¹ Findings from the Action LADA study show that adhesion molecules as risk markers for CVD were highest in T2D, followed by LADA and T1D, but no clinical outcomes were reported here.¹⁶

Our hypothesis was that people with LADA differ from those with T1D and T2D with respect to cardiovascular risk. This would provide evidence that identification of patients with LADA is prognostically relevant. The goal of our study was to compare T1D, LADA and T2D for clinical and anthropometric measures with a focus on cardiovascular risk factors and diabetes related co-morbidities. We analysed data from the DPV (diabetes patient follow-up) registry from people with diabetes at diagnosis and at follow-up.

2 | METHODS

2.1 | Data source

The definitions of LADA in our study were according to Hawa et al.: diagnosis of diabetes at 30–70 years, without insulin therapy for the first 6 months upon diagnosis and, the last one, islet autoantibody titre positive.² Other guidelines (German Diabetes Society [DDG]) define LADA as people over the age of 35 at diagnosis,¹⁷ but for this analysis, we preferred the international age cutoff over the German one.

People in the T1D group presented with typical symptoms of diabetes, positive β -cell antibodies and/or insulin antibodies (IAA, only if evaluated within 4 weeks after diagnosis) and treatment with insulin upon diagnosis and during follow-up. People with T2D had typical symptoms of diabetes, required no treatment with insulin at diagnosis for at least 6 months upon diabetes diagnosis and were β -cell antibody negative.

For this analysis, data from the DPV registry were used.¹⁸ Data from 197 medical centres (195 in Germany, two in Austria) were available. Data was analysed at diagnosis of diabetes (± 11 days around manifestation) and during follow-up (most recent documented

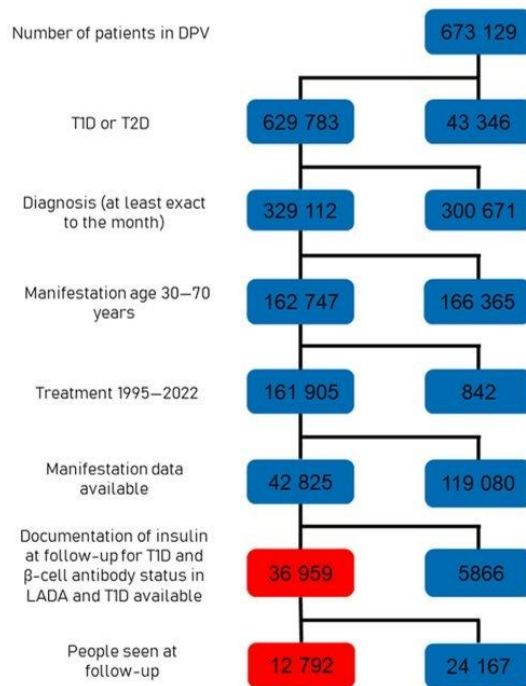


FIGURE 1 Patient acquisition in diabetes patient follow-up (DPV) during 1995–2022 in patients diagnosed at age 30–70 years with β-cell antibody positive type 1 diabetes (T1D) and β-cell antibody positive latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes (T2D).

treatment year for each individual, at least 6 months since diagnosis). Individuals with other forms than T1D, LADA or T2D such as monogenic forms, genetic syndromes or secondary diabetes were excluded. Diabetes diagnosis had to be documented at least to the month.

Age at diagnosis was restricted to 30–70 years in all diabetes groups, to comply with the definition of LADA.² The analysis included people diagnosed and treated between the years 1995 and 2022. Diabetes manifestation data of 57 702 people were recorded, and people with T1D with incomplete insulin documentation were excluded resulting in 42 825 people. A β-cell antibody status was not available in some people with suspected LADA or T1D; this further reduced the number of subjects in the analysis from 42 825 to 36 959 individuals at manifestation. At follow-up, data of 12 792 people were available for analysis. The data of 36 959 individuals was used for this analysis, with measured β-cell antibody status and documented insulin treatment at follow-up for all people with T1D and LADA. Out of 35 272 people with T2D, antibody measurements were available in 1307 people (Figure 1). Participating centres transfer anonymised data to the University of Ulm in Germany every 6 months, where data are validated, aggregated and analysed. These methods of data collection are standardised across the DPV registry, using the identical

documentation software for more than 20 years. All participating subjects are informed about the registry and approved data collection and anonymous analysis. The ethics committee of the University of Ulm in Germany approved the initiative, approval number 314/21. Local review boards from participating centres granted their consent for the initiative, ensuring compliance with data protection.

2.2 | Data analysis

In this cross-sectional retrospective observational study of the DPV registry, people with T1D, LADA or T2D were assessed at diabetes manifestation and at follow-up (≥6 months post diagnosis).

Anthropometric, clinical and laboratory data at manifestation (±11 days around diagnosis) included the following: age at diabetes onset, sex, body mass index (BMI) (categorised in intervals), waist circumference, HbA1c, triglycerides, LDL-cholesterol, liver transaminases (ALT, AST, GGT) and C-peptide concentration.

For all individuals in the follow-up cohort, baseline data were available. At follow-up, duration of diabetes, sex, BMI (categorised in intervals), waist circumference, HbA1c, triglycerides, LDL-cholesterol, liver transaminases and C-peptide concentration were assessed. At follow-up, we also examined cardiometabolic risk factors and diabetes-associated complications: smoking, dyslipidemia, treatment with lipid-lowering drugs, arterial hypertension, treatment with anti-hypertensive drugs, retinopathy, DKD, microalbuminuria, macroalbuminuria, neuropathy (autonomous and peripheral), myocardial infarction, stroke, peripheral artery disease (PAD), cardiovascular revascularisation, severe hypoglycemia with or without coma and diabetic ketoacidosis (DKA). Further comorbidities were analysed: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), celiac disease, Hashimoto thyroiditis, Addison disease, atrophic gastritis and vitiligo. Dyslipidemia was defined as serum cholesterol ≥200 mg/dL and/or LDL-cholesterol ≥100 mg/dL and/or HDL-cholesterol <40 mg/dL and/or treatment with lipid lowering drugs.

Arterial hypertension was defined as a systolic and/or diastolic blood pressure >140/90 mmHg and/or treatment with antihypertensive drugs. HbA1c values (percent) obtained from various centres were standardised mathematically to fit within the reference range of the Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) (4.05%–6.05%). This standardisation was achieved using the ‘multiple of the mean’ transformation method.¹⁹ The definition of DKD was based on eGFR <60 mL/min/1.73 m² using the MDRD formula and/or kidney transplantation, and/or dialysis and/or microalbuminuria.²⁰ Microalbuminuria was defined as ≥30 mg albumin in 24-h urine collection, or an albumin-creatinine-ratio ≥25 mg/g creatinine (in males)/≥35 mg/g creatinine (in females).

DKA was defined as pH <7.3 and/or serum bicarbonate <15 mmol/L. Autoimmune thyroiditis was reported in individuals with established autoimmune thyroiditis or in people with a diagnosis of thyroiditis and positive thyroid antibodies or reduced thyroid gland echogenicity. Addison disease was reported in people with

TABLE 1 Anthropometric and clinical characteristics of people with latent autoimmune diabetes in adults (LADA), type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D) at the time of diagnosis and during follow-up.

	<i>n</i>	T1D	<i>p</i> -Value T1 versus LADA	<i>n</i>	LADA	<i>p</i> -Value LADA versus T2D	<i>n</i>	T2D	<i>p</i> -Value T1 versus T2D
At diagnosis									
Age of onset (years)	940	43.6 (36.0–52.5)	<0.0001	747	50.1 (42.9–57.7)	<0.0001	35 272	56.6 (48.8–63.3)	<0.0001
% male	940	57.6	<0.0001	747	69.3	<0.0001	35 272	61.6	0.024
BMI (kg/m ²)	895	23.4 (21.5–27.2)	<0.0001	712	29.8 (26.2–34.6)	<0.0001	29 842	31.2 (27.5–35.9)	<0.0001
% BMI <25 kg/m ²	895	60.6	<0.0001	712	17.8	<0.0001	29 842	11.5	<0.0001
% BMI 25–<30 kg/m ²	895	27.6	0.019	712	33.6	0.111	29 842	30.6	0.054
% BMI 30–<35 kg/m ²	895	7.6	<0.0001	712	25.4	0.106	29 842	29.0	<0.0001
% BMI 35–<40 kg/m ²	895	2.5	<0.0001	712	13.3	0.111	29 842	16.0	<0.0001
% BMI ≥ 40 kg/m ²	895	1.79	<0.0001	712	9.83	0.067	29 842	12.9	<0.0001
Waist circumfer. (cm)	185	88 (81–95)	<0.0001	307	105 (96–118)	0.048	6067	108 (99–120)	<0.0001
HbA1c (in %)	919	11.3 (9.8–13.0)	<0.0001	719	9.75 (7.5–11.8)	<0.001	30 291	7.8 (6.4–10.4)	<0.0001
HbA1c (mmol/mol)	919	100 (84.0–118)	<0.0001	719	83.0 (58.0–106)	<0.0001	30 291	61.0 (46.0–90.1)	<0.0001
Triglycerides (mg/dL)	747	150 (103–236)	<0.0001	504	197 (137–318)	0.170	17 655	188 (127–290)	<0.0001
LDL-C (mg/dL)	702	120 (94.0–150)	0.355	485	126 (92.0–151)	0.985	15 735	124 (94.0–154)	0.108
GGT (U/L)	293	25.0 (17.0–51.6)	<0.0001	166	49.5 (28.8–96.0)	0.985	6312	46.0 (29.0–85.0)	<0.0001
AST (U/L)	240	21.0 (16.0–28.0)	<0.0001	121	31.0 (21.0–48.0)	0.096	4317	27.0 (20.0–41.0)	<0.0001
ALT (U/L)	305	26.4 (19.0–41.0)	<0.0001	176	39.0 (25.5–59.7)	0.083	5288	35.0 (23.0–55.0)	<0.0001
C-Peptide (μg/L)	610	0.74 (0.50–1.30)	<0.0001	366	2.50 (1.50–3.90)	0.026	2727	2.80 (1.80–4.20)	<0.0001
During follow-up									
Diabetes duration (years)	214	3.90 (1.78–7.45)	1.000	276	3.77 (1.74–6.37)	1.000	12 302	3.47 (1.46–6.84)	0.650
Age of onset (years)	214	45.0 (36.4–52.3)	<0.0001	276	51.0 (44.2–58.4)	<0.0001	12 302	56.7 (48.9–63.3)	<0.0001
% male	214	52.3	0.010	276	64.9	0.028	12 302	57.0	0.171
BMI (kg/m ²)	193	25.1 (22.7–28.4)	<0.0001	254	29.7 (26.6–35.3)	0.887	9844	31.3 (27.4–35.8)	<0.0001
% BMI <25 kg/m ²	193	49.7	<0.0001	254	13.4	1.000	9844	11.5	<0.0001
% BMI 25–<30 kg/m ²	193	30.1	1.000	254	37.8	0.294	9844	30.3	1.000
% BMI 30–<35 kg/m ²	193	14.0	0.339	254	22.4	0.482	9844	29.2	<0.0001
% BMI 35–<40 kg/m ²	193	4.15	0.018	254	13.4	1.000	9844	16.8	<0.0001
% BMI ≥ 40 kg/m ²	193	2.07	<0.0001	254	13.0	1.000	9844	12.2	<0.001
Waist circumfer. (cm)	43	101 (88–110)	0.003	162	109 (99–119)	0.384	4400	108 (99–119)	0.003
HbA1c (in %)	203	7.21 (6.48–8.38)	0.034	260	6.82 (6.11–7.86)	1.000	10 864	6.73 (6.01–7.68)	<0.0001
HbA1c (mmol/mol)	203	55.4 (47.3–68.1)	0.034	260	51.1 (43.3–62.4)	1.000	10 864	50.1 (42.2–60.4)	<0.0001
Triglycerides (mg/dL)	146	103 (73.0–152)	<0.0001	187	182 (127–249)	0.711	5729	165 (117–239)	<0.0001
LDL-C (mg/dL)	140	111 (89.3–135)	0.678	187	116 (89.0–141)	1.000	5407	115 (88.0–141)	0.598
GGT (U/L)	69	19.8 (12.5–35.0)	<0.0001	45	41.0 (27.0–60.0)	1.000	3497	34.0 (22.0–59.0)	<0.0001
AST (U/L)	47	20.0 (16.0–29.0)	0.416	30	24.5 (19.0–36.0)	1.000	2396	25.0 (20.0–32.0)	0.011
ALT (U/L)	65	20.0 (14.0–30.0)	0.007	40	29.3 (23.0–41.3)	1.000	2684	27.0 (20.0–39.0)	<0.001
C-Peptide (μg/L)	22	0.75 (0.20–1.20)	0.004	17	2.24 (1.50–4.70)	1.000	308	3.20 (2.10–5.00)	<0.0001

Note: Data are in percent or medians (first to third quartiles). *n* represents the count of individuals for whom data was provided. Significance is established by *p*-values <0.05 through the application of both Wilcoxon rank sum test and the chi-squared test, adjusted with the Bonferroni–Holm method. Significant *p*-values are printed in bold.

Abbreviations: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BMI, body mass index; GGT, gamma-glutamyltransferase; HbA1c, glycosylated haemoglobin; LDL-C, low-density lipoprotein.

established Addison disease or who were diagnosed with antibody-positive adrenal insufficiency and long-term hydrocortisol substitution.

2.3 | Statistical analysis

In our descriptive analysis, we present continuous outcomes as medians and interquartile range. Dichotomous outcomes are presented as percentages.

Unadjusted group comparisons were implemented using Wilcoxon rank sum test and chi-squared test. Two-sided *p*-values were adjusted for multiple testing using the Bonferroni–Holm method. The rates of hypoglycemic events during follow-up are reported as percentages.

Cardiovascular risk factors at follow-up including triglycerides, liver transaminases, dyslipidemia, arterial hypertension, DKD, microalbuminuria and peripheral neuropathy were compared using linear or logistic regression models, adjusted for age, sex and duration of diabetes. Complete case analysis was used as recommended in the statistical literature for parameters with low or high (c-peptide values) percentage of missing data.

p-Values were adjusted for multiple group comparisons using the Tukey–Kramer method.

Two-sided *p*-values <0.05 were considered statistically significant. All analyses were conducted using Statistical analysis System (SAS) version 9.4, build TS1M7 on a Windows Server 2019 mainframe (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3 | RESULTS

3.1 | Anthropometric and clinical characteristics

At diabetes manifestation, the data of 36 959 individuals were analysed. The majority of individuals were diagnosed with T2D (*n* = 35 272, 61.6% male). A total of 940 people had T1D (57.6% male) and 747 people had LADA (69.3% male) (Table 1).

At follow-up, 276 people with LADA (64.9% male), 214 people with T1D (52.3% male) and 12 302 people with T2D (57.0% male) were analysed. Median duration of diabetes (interquartile range IQR) was 3.9 (1.78–7.45) years for T1D, 3.77 (1.74–6.37) years for LADA and 3.47 (1.46–6.84) years for T2D (Table 1).

At manifestation, individuals with LADA have intermediate values for BMI (*p*-value < 0.01), waist circumference (*p*-value < 0.05), HbA1c (*p*-value < 0.01) and C-peptide (*p*-value < 0.05), compared to people with T2D and T1D. At follow-up, differences between LADA and T2D are no longer statistically significant. Differences to T1D are still significant, compared to LADA and T2D (*p*-values < 0.05) (Table 1; Figure 2).

BMI categories were analysed at clinical manifestation and during follow-up (Table 1). At clinical manifestation, the majority of individuals with normal weight (BMI < 25 kg/m²) had T1D, followed by

LADA and T2D (*p*-values < 0.01). Diabetes groups for overweight (BMI 25–30 kg/m²) were similar with approximately one third at clinical diagnosis (*p*-value T1D vs. LADA < 0.05, *p*-values LADA vs. T2D and T1D vs. T2D ns). Obesity as defined by BMI ≥30 kg/m² was more prevalent in LADA and T2D when compared to T1D (*p*-values < 0.01) (Table 1). BMI >30 kg/m² was numerically higher in T2D than LADA. At follow-up, results were similar (Table 1).

For triglycerides, LADA had the highest median values at manifestation (LADA: 197 mg/dL, T2D: 188 mg/dL, T1D: 150 mg/dL) and at follow-up (LADA: 182 mg/dL, T2D: 165 mg/dL, T1D: 103 mg/dL), but differences to T2D were not statistically significant either at manifestation or at follow-up. Both the individuals with LADA and those with T2D had statistically higher triglyceride values than the individuals with T1D (*p*-values < 0.01) (Table 1). A regression analysis adjusted for age, sex and duration of diabetes confirmed these results (see Table S1).

3.2 | Diabetes associated complications and risk factors (at follow-up)

Frequency of arterial hypertension was most prevalent in people with LADA (77.79%), followed by people with T2D (60.4%) and T1D (39.7%) (*p*-values < 0.01). Treatment of hypertension was reported less in 63.0% of people with LADA, 22.4% of people with T1D and 29.4% of people with T2D (*p*-values T1D vs. LADA and LADA vs. T2D <0.01, *p*-value T1D vs. T2D ns) (Table 2).

Dyslipidemia was reported for the majority of people with LADA (90.6%), followed by people with T2D (81.8%) and T1D (75.7%) (*p*-values T1D vs. LADA and LADA vs. T2D <0.05, *p*-value T1D vs. T2D ns). Similar to the antihypertensive treatment, lipid lowering drugs were recorded less often than dyslipidemia and were prescribed to 36.6% in LADA, 15.0% in T1D and 18.2% in T2D, respectively (*p*-values T1D vs. LADA and LADA vs. T2D <0.01, *p*-value T1D vs. T2D ns). The differences between T2D and LADA are statistically significant, and people with LADA had the highest prevalence for these parameters (Table 2). These results were confirmed when adjusting for age, sex and diabetes duration (see Table S1).

Whilst smoking in T1D (35.7%) was significantly higher compared to T2D (20.8%) (*p*-value < 0.01), LADA (25.1%) did not statistically differ. Contrary to dyslipidemia, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) showed the highest prevalence in people with T2D (12.4%), followed by people with LADA (3.26%) and T1D (0.93%) (*p*-values < 0.01) (Table 2).

3.3 | Microvascular complications (at follow-up)

DKD (as defined by eGFR < 60, microalbuminuria, dialysis or transplantation) was reported in 44.2% of people with LADA at follow-up, followed by those with T2D (38.5%) and T1D (19.9%). Similarly, the prevalence of microalbuminuria was highest in people with LADA (28.6%) followed by those with T2D (24.7%) and lowest in people with T1D (8.5%) (*p*-values T1D vs. LADA and T1D vs. T2D <0.01, *p*-

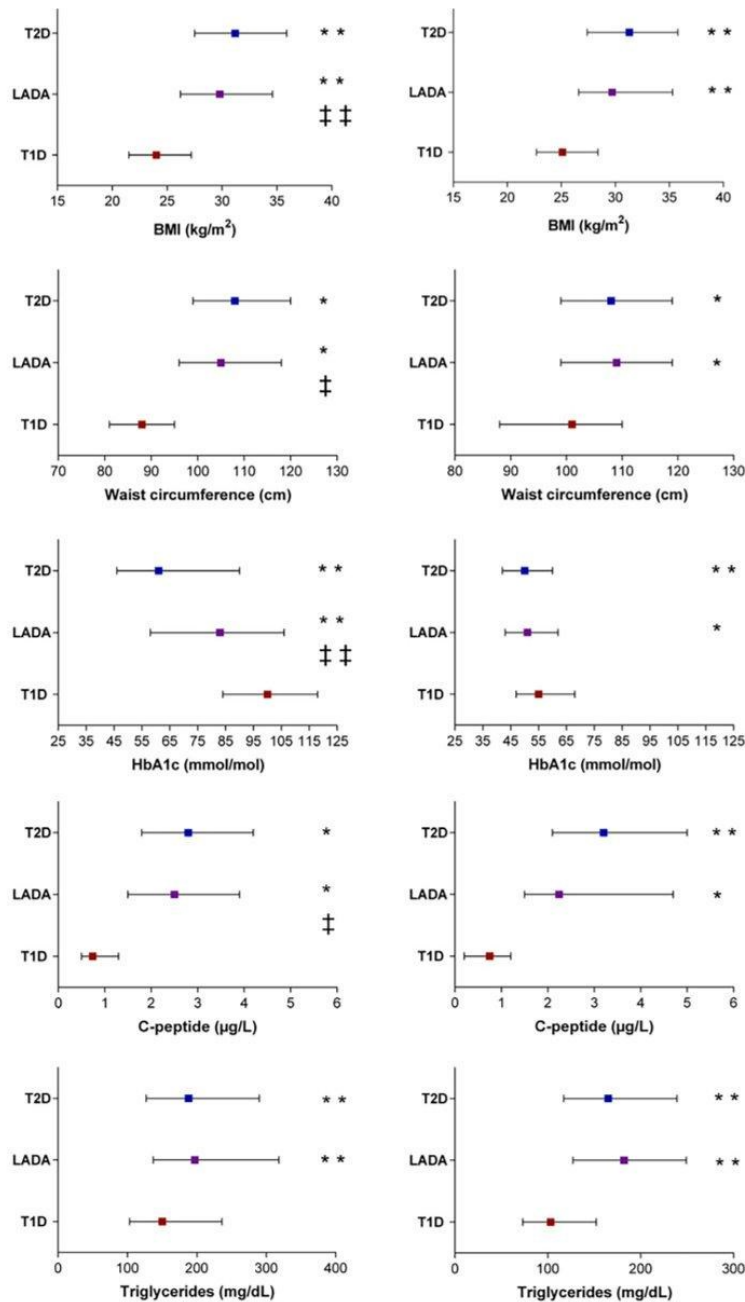


FIGURE 2 Anthropometric and laboratory data at manifestation and during follow-up. Data are medians (first to third quartiles). Cross-sectional analysis. Not all patients from manifestation were seen at follow-up. For n -values, exact p -values and numbers see Table 1. Significance is established by p -values < 0.05 through the application of both Wilcoxon rank sum test and the chi-squared test, adjusted with the Bonferroni-Holm method. * Versus type 1 diabetes (T1D) p -value < 0.05 . ** Versus T1D p -value < 0.01 . † Versus type 2 diabetes (T2D) p -value < 0.05 . ‡ Versus T2D p -value < 0.01 . BMI, body mass index; LADA, latent autoimmune diabetes in adults.

value LADA vs. T2D ns) (Table 3). Regression analysis on DKD and microalbuminuria, adjusted for age, sex and duration of diabetes confirmed these findings (see Table S1).

Neuropathy was most prevalent in individuals with LADA (59.8%), followed by people with T2D (56.1%) and to a lesser extent in T1D

(43.5%) (p -values T1D vs. LADA and T1D vs. T2D < 0.01 , p -value LADA vs. T2D ns). Similar values were found peripheral neuropathy, being the most prevalent in individuals with LADA (55.1%), followed by those with T2D (43.9%) and T1D (42.1%) (p -value LADA vs. T2D < 0.01 , p -values T1D vs. LADA and T1D vs. T2D ns) (Table 3). The regression

TABLE 2 Cardiometabolic risk factors and weight related comorbidities at follow-up.

	n	T1D	p-Value T1D versus LADA	n	LADA	p-Value LADA versus T2D	n	T2D	p-Value T1D versus T2D
Diabetes duration (years)	214	3.90 (1.78–7.45)	1.000	276	3.77 (1.74–6.37)	1.000	12 302	3.47 (1.46–6.84)	0.650
% Dyslipidemia	152	75.7	0.002	213	90.6	0.028	6856	81.8	0.767
% Lipid-lowering drugs	214	15.0	<0.0001	276	36.6	<0.0001	12 302	18.2	1.000
% Arterial hypertension	204	39.7	<0.0001	255	77.7	<0.0001	10 669	60.4	<0.0001
% Antihypertensive drugs	214	22.4	<0.0001	276	63.0	<0.0001	12 302	29.4	0.455
% Smoking	168	35.7	0.356	199	25.1	1.000	5959	20.8	<0.0001
Weight related comorbidities									
% MASH	214	0.47	1.000	276	0.72	1.000	12 302	0.31	1.000
% MASLD	214	0.93	1.000	276	3.26	<0.001	12 302	12.4	<0.0001

Note: Data are in percent or medians (first to third quartiles). *n* represents the count of individuals for whom data was provided. Significance is established by *p*-values <0.05 through the application of both Wilcoxon rank sum test and the chi-squared test, adjusted with the Bonferroni–Holm method. Significant *p*-values are printed in bold.

Abbreviations: LADA, latent autoimmune diabetes in adults; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes.

analysis on peripheral neuropathy, adjusted for age, sex and duration of diabetes showed that only differences between LADA and T2D were statistically significant (see Table S1).

3.4 | Macrovascular complications (at follow-up)

During the follow-up period, the overall prevalences for macrovascular complications, including myocardial infarction and stroke, were low in our study and differences were not significant (Table 3).

3.5 | Acute complications (at follow-up)

In addition to diabetes associated chronic complications, we assessed the risk for acute complications including hypoglycemia and DKA during follow-up. 9.81%, 7.01%, and 0.93% of patients with T1D had severe hypoglycemia, hypoglycemic coma, or DKA, which was significantly higher in comparison to T2D (1.02%, 0.29%, 0.08%) and LADA (0.36%, 0.36%, 0.00%) (*p*-values T1D vs. LADA and T1D vs. T2D <0.01, *p*-value LADA vs. T2D ns) (Table 3).

3.6 | Other autoimmune diseases (at follow-up)

We also examined the prevalence of autoimmune diseases. Whilst overall numbers were small, people with T1D show the highest prevalence with Hashimoto thyroiditis and vitiligo as expected, whilst LADA and T2D did not differ significantly. The prevalence of celiac disease

and Addison disease was low and did not significantly differ between diabetes groups (Table 3).

3.7 | Comparing different durations of disease

We conducted an additional analysis with different durations of diabetes: one with a duration of disease of less than 5 years and one with a duration of disease of more than 5 years.

As expected, amongst patients with a longer duration of diabetes (>5 years), the prevalences for microvascular complications (DKD [T1D 22.5%, LADA 49.0%, T2D 48.9%], neuropathy [T1D 57.0%, LADA 75.7%, T2D 67.5%]) and macrovascular complications (myocardial infarction [T1D 5.81, LADA 7.21%, T2D 7.38%], stroke [T1D 2.33%, LADA 4.50%, T2D 6.14%] and peripheral artery disease PAD [T1D 11.6%, LADA 22.5%, T2D 11.9%]) were higher than amongst patients with a short duration of diabetes (≤5 years) (DKD [T1D 18.0%, LADA 40.0%, T2D 32.6%], neuropathy [T1D 34.4%, LADA 49.1%, T2D 49.5], myocardial infarction [T1D 1.56%, LADA 3.03%, T2D 4.99%], stroke [T1D 2.34%, LADA 3.46%, T2D 4.03%] and PAD [T1D 3.13%, LADA 7.88%, T2D 9.03%]) (see Tables S2 and S3).

3.8 | Gender differences

We also did an additional analysis of diabetes associated complications, separated by sex. Prevalences of neuropathy and myocardial infarction were higher in men (neuropathy [T1D 45.5%, LADA 64.3%, T2D 57.4%], myocardial infarction [T1D 2.68%, LADA 6.70%, T2D

TABLE 3 Diabetes associated complications, comorbidities and autoimmune disease at follow-up.

	<i>n</i>	T1D	<i>p</i> -Value T1D versus LADA	<i>n</i>	LADA	<i>p</i> -Value LADA versus T2D	<i>n</i>	T2D	<i>p</i> -Value T1D versus T2D
Microvascular									
% Retinopathy	96	5.21	1.000	71	4.23	1.000	2168	6.13	1.000
% Diabetic kidney disease	191	19.9	<0.0001	224	44.2	1.000	7792	38.5	<0.0001
% Microalbuminuria	153	8.5	<0.001	175	28.6	1.000	5189	24.7	<0.0001
% Macroalbuminuria	153	0.00	0.333	175	3.43	1.000	5189	2.22	0.88
% Neuropathy	214	43.5	0.007	276	59.8	1.000	12 302	56.1	<0.0001
% Autonomous neuropathy	214	2.80	1.000	276	2.54	1.000	12 302	3.31	1.000
% Peripheral neuropathy	214	42.1	0.077	276	55.1	0.007	12 302	43.9	1.000
Macrovascular									
% Myocardial infarction	214	3.27	1.000	276	4.71	1.000	12 302	5.87	1.000
% Stroke	214	2.34	1.000	276	3.99	1.000	12 302	4.80	1.000
% PAD	214	6.54	0.17	276	13.8	1.000	12 302	10.1	1.000
% Cardiovascular revascularisation	214	3.74	1.000	276	2.54	1.000	12 302	3.02	1.000
Acute diabetes associated complication									
% Severe hypoglycemia	214	9.81	<0.0001	276	0.36	1.000	12 213	1.02	<0.0001
% Hypoglycemic coma	214	7.01	<0.001	276	0.36	1.000	12 213	0.29	<0.0001
% DKA	214	0.93	1.000	276	0.00	1.000	12 302	0.08	0.001
Autoimmune disease									
% Celiac disease	214	0.47	1.000	276	0.00	1.000	12 302	0.20	1.000
% Hashimoto thyroiditis	214	8.41	0.064	276	2.54	1.000	12 302	2.31	<0.0001
% Addison disease	214	0.00	1.000	276	0.00	1.000	12 302	0.03	1.000
% Atrophic gastritis	214	0.47	1.000	276	0.00	1.000	12 302	0.19	1.000
% Vitiligo	214	1.87	0.339	276	0.00	1.000	12 302	0.20	<0.0001

Note: Data are in percent. *n* represents the count of individuals for whom data was provided. Significance is established by *p*-values <0.05 through the application of both Wilcoxon rank sum test and the chi-squared test, adjusted with the Bonferroni–Holm method. Significant *p*-values are printed in bold. Abbreviations: DKA, diabetic ketoacidosis; LADA, latent autoimmune diabetes in adults; PAD, peripheral artery disease; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes.

7.64%)] than in women (neuropathy [T1D 41.2%, LADA 51.6%, T2D 54.4%], myocardial infarction [T1D 3.92%, LADA 1.03%, T2D 3.52%]). Only the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in people with LADA and T2D was higher in men (LADA 17.9%, T2D 11.5%) than in women (LADA 6.19%, T2D 8.23%) (see Tables S4 and S5).

The overall prevalence of autoimmune diseases in men and in women were low; however, the prevalence of Hashimoto disease was higher in women (T1D 11.8%, LADA 3.09%, T2D 4.46%) than in men (T1D 5.36%, LADA 2.23%, T2D 0.68%) (see Tables S4 and S5).

4 | DISCUSSION

LADA has been proposed to have characteristics similar to T1D and also to T2D.^{21,22} The objective of this study was to compare anthropometric and clinical data, determine the prevalence of micro- and macrovascular complications in patients with LADA, T1D and T2D reported in the DPV register during 1995–2022. We confirmed that LADA is positioned in between T1D and T2D for anthropometric

data, glycemic control and C-peptide as a marker for residual insulin secretion. At manifestation and follow-up, people with LADA in the DPV cohort had an intermediate BMI and waist circumference compared to those with T2D and T1D, which is similar to the Fremantle study, a Chinese study, a Swedish cohort, and findings from the German Diabetes Study (GDS).^{12,13,15,23–25} HbA1c and BMI for the different diabetes forms were similar in these studies. In a separate analysis from the DPV initiative, paediatric individuals with LADY were also in between T1D and T2D.¹³

Diabetes is a risk factor for both microvascular diseases, such as retinopathy, DKD and neuropathy and macrovascular diseases, including myocardial infarction and stroke.

In our study, the prevalence of dyslipidemia in people diagnosed with LADA (90.7%) was higher compared with T2D (81.8%) and T1D (75.7%). Similarly, a higher prevalence of arterial hypertension in people with LADA (77.7%) compared to those with T2D (60.4%) and T1D (39.7%) was found. Our data are in contrast to the Swedish study by Wei et al., which showed that people with T2D have a higher prevalence of arterial hypertension and dyslipidemia than those with

LADA.¹¹ These Swedish data were in line with another study from China by Fan et al., that also showed higher prevalences of hypertension and dyslipidemia in T2D versus LADA.²⁶ Similarly, in a study from Australia (Fremantle Diabetes Study), the prevalence of dyslipidemia, but not arterial hypertension was higher in T2D compared to LADA.²⁴ An explanation, why our findings differed from others may come from different cohorts investigated and diabetes duration at follow-up. For example, the Swedish cohort assessed arterial hypertension and dyslipidemia after 3 months of diagnosis with diabetes, whereas in our study, these parameters were assessed after a median follow-up period of 3.5 years in T2D and 3.8 years in LADA. People with LADA in our study therefore had a longer duration of disease, which could possibly contribute to higher prevalence of hypertension and dyslipidemia. The higher prevalence of hypertension and dyslipidemia in people with LADA in our study may also be attributed to a more thorough management of dyslipidemia and hypertension in T2D compared to LADA and T1D.

In the paediatric DPV study, the prevalence of hypertension and dyslipidemia was higher in LADYs classified as having T2D compared to those classified as having T1D, with no notable differences observed compared to those with 'classical' T2D.¹³

In our analysis, only a fraction of individuals received lipid-lowering or antihypertensive medication. Despite high rates of dyslipidemia and arterial hypertension, treatment rates were low for both conditions amongst individuals with LADA and T2D. Our data from the DPV cohort are similar to the DIAB-CORE study from Germany in people with T2D, which showed that whilst 82.5% of them had arterial hypertension, only 22.9% of these individuals had controlled blood pressure of <140/90 mmHg. Whilst 54.8% of them had dyslipidemia, only 22.5% of these had controlled lipid levels (TC/HDL < 5).²⁷ These findings of incomplete treatment coverage for hypertension and dyslipidemia are also in line with recent observations in the United States from Fang et al.²⁸ These data of insufficient treatment could be due to patient preference, as well as financial restrictions. Overall, data from our study and others indicate that the treatment of hypertension and dyslipidemia requires more attention to reduce cardiovascular risk according to established guidelines not only in people with LADA, but also in those with T1D and T2D.

Clinical outcomes, such as myocardial infarction and stroke, were of low prevalence in our study; therefore, interpretation is limited. Similar results of non-significant differences in the prevalence of stroke and myocardial infarction between T2D and LADA were found in the Australian study by Myhill et al.²⁴

When we compared the prevalence of microvascular diseases at follow-up, individuals with LADA showed a higher frequency of DKD than those with T2D and T1D, similar to our findings with hypertension and dyslipidemia. Due to small case numbers, the prevalence of retinopathy showed no statistical differences and interpretation is limited. These findings are in contrast to the Swedish registry study, which showed a higher prevalence of DKD in T2D than in LADA.

People with LADA in their study had a higher prevalence of diabetic retinopathy than people with T2D. Although our findings differ, both their study and ours show that people with LADA seem to be at

increased risk for microvascular complications compared to T2D, and in our study also in comparison to T1D. This should raise awareness to improve glucose control and antihypertensive treatment in those with LADA, to prevent DKD and diabetic retinopathy.¹¹

Similar to DKD, people with LADA in our study also showed a higher prevalence of peripheral neuropathy compared to T2D and T1D. In our study, 55.1% of those with LADA, 43.9% of those with T2D and 42.1% of those with T1D had peripheral neuropathy. Our data differed from the findings by d'Onofrio et al., who reported that in their cohort, patients with T1D (36%) exhibited the highest level of peripheral neuropathy, followed by those with LADA (34%) and T2D (22%), although the differences were not statistically significant in their study. The overall duration of diabetes in their cohort (mean value T1D: 19.4 years, LADA: 11.6, T2D: 15.1) was longer than in our cohort, which could explain these differences.²⁹

In addition, we assessed short term complications such as hypoglycemia and DKA in the DPV cohort at follow-up. As expected, the prevalence of severe hypoglycemia amongst individuals with T1D (9.81%) was higher compared to T2D (1.02%) and LADA (0.36%). Similar results were found in other studies.^{26,30} We also found the prevalence of DKA to be highest in T1D, which is in line with other research.^{13,26,31}

Our analysis has strengths and limitations. The strength of this analysis is the long observation period from 1995 to 2022 and the large sample size of more than 35 000 individuals with diabetes across 197 medical centres in Germany and Austria which cover an extensive geographic range and represent diverse health-care environments and the comparison of the three diabetes forms T1D, LADA and T2D, therefore representing the German population. All individuals at follow-up also had data from diabetes diagnosis. The diagnosis of LADA and T1D was based on positive antibodies.

Limitations are related to the nature of the DPV registry; not every parameter investigated was available for every individual at diagnosis and at follow-up, and not every parameter was documented in each patient. In addition, islet antibody assessment in people with T2D was done in a small fraction only (in 1307 of 35 272 people with T2D), and thereby, the clinical diagnosis of T2D may include some people with LADA. Although we examined a large sample size of patients, some patient groups might be underrepresented, such as individuals recently diagnosed with T2D who do not receive medication yet. We performed a cross-sectional analysis, both at diagnosis and at follow-up. Median time at follow-up was 3.5–3.9 years and yielded low numbers of myocardial infarction and stroke; a longer interval may be more informative on cardiovascular outcomes. Also, there is potential for variability in data collection across the 197 medical centres in two countries.

In conclusion, amongst people diagnosed between 30 and 70 years, individuals with LADA are phenotypically between those with T1D and T2D in the DPV cohort. But people with LADA exhibit a higher prevalence of dyslipidemia and arterial hypertension than people with T2D and T1D. The prevalence of DKD was higher in LADA than in T2D, and the prevalence of peripheral neuropathy was higher in LADA than in T2D and T1D. People with LADA should

therefore be carefully assessed with regard to therapy and cardiovascular complications. Further longitudinal analysis of this cohort is warranted to study the long-term cardiovascular events such as myocardial infarction, stroke and the progression of coronary artery disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to acknowledge Dr. Alexander Strom from the Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at Heinrich Heine University, Leibniz Center for Diabetes Research, Düsseldorf, Germany, for helping with the creation of the manuscript and supporting the medical doctoral thesis of Rosa Golomb. The authors also want to thank Andreas Hungele and Ramona Ranz for implementing the DPV software and for their help with data administration.

FUNDING INFORMATION

This study was supported by the German Centre for Diabetes Research (DZD, 82DZD14E03). Further financial support was received by the German Robert Koch Institute (RKI) and by the German Diabetes Association (DDG).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

SM has received travel expenses support and honoraria for speaking and consulting activities from Biomea, Lilly Germany, Novo Nordisk and Sanofi. SM also states that her husband is an employee at Novo Nordisk. JKM is a member in the advisory boards of Abbott Diabetes Care, Becton-Dickinson/Embecka, Biomea, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Pharmasens, Roche Diabetes Care, Sanofi and Viatrix, received speaker honoraria from Abbott Diabetes Care, A. Menarini Diagnostics, Becton-Dickinson/Embecka, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MedTrust, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi, Servier and Ypsomed and is shareholder of decide Clinical Software GmbH and elyte Diagnostics. NCS is employed at Lilly Deutschland GmbH and a stockholder of Lilly shares. All other authors declare no conflicts of interest.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://www.webofscience.com/api/gateway/wos/peer-review/10.1111/dom.16048>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Due to protection of patient privacy and the available patient approval and the institutional data protection / ethics statements, patient level data are not allowed to be shared with outside investigators. Upon reasonable request, remote data analysis and joint analysis projects are possible options.

ORCID

Rosa C. Golomb  <https://orcid.org/0009-0008-2872-199X>
Sascha R. Tittel  <https://orcid.org/0000-0001-7913-6135>

Svenja Meyhöfer  <https://orcid.org/0000-0003-2425-7022>

Nanette C. Schloot  <https://orcid.org/0000-0003-3737-4316>

REFERENCES

1. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383:1084-1094. doi:10.1016/S0140-6736(13)62219-9
2. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36:908-913. doi:10.2337/dc12-0931
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021.
4. Schön M, Prystupa K, Mori T, et al. Analysis of type 2 diabetes heterogeneity with a tree-like representation: insights from the prospective German diabetes study and the LURIC cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12:119-131. doi:10.1016/S2213-8587(23)00329-7
5. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:361-369. doi:10.1016/S2213-8587(18)30051-2
6. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus Statement from an international expert panel. *Diabetes*. 2020;69:2037-2047. doi:10.2337/dbi20-0017
7. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:1243-1251. doi:10.2337/dc20-2834
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
9. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E, et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik des Diabetes mellitus: update 2022. *Die Diabetologie*. 2023;19:44-55. doi:10.1007/s11428-022-00997-z
10. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3-16. doi:10.1007/s00125-018-4711-2
11. Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, et al. All-cause mortality and cardiovascular and microvascular diseases in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2023;46:1857-1865. doi:10.2337/dc23-0739
12. Andersen CD, Bennet L, Nyström L, et al. Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy. *Diabetologia*. 2013;56:252-258.
13. Welters A, Tittel SR, Reinehr T, et al. Clinical characteristics and cardiovascular risk profile in children and adolescents with latent autoimmune diabetes: results from the German/Austrian prospective diabetes follow-up registry. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:1602-1612. doi:10.1111/pedi.13450
14. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)—more than a name. *Diabetologia*. 2006;49:1996-1998.
15. Zaharia OP, Bobrov P, Strassburger K, et al. Metabolic characteristics of recently diagnosed adult-onset autoimmune diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2018;103:429-437.
16. Pham MN, Hawa MI, Roden M, et al. Increased serum concentrations of adhesion molecules but not of chemokines in patients with Type 2 diabetes compared with patients with Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adult age: action LADA 5. *Diabet Med*. 2012;29:470-478. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03546.x
17. Pleus S, Tytko A, Landgraf R, et al. Definition, klassifikation, diagnostik und differenzialdiagnostik des diabetes mellitus: update 2023. *Diabetol Stoffwechs*. 2023;18:S100-S113.

18. Stahl-Peche A, Kamrath C, Prinz N, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: a study based on electronic health record data from the DPV registry. *J Diabetes*. 2022;14:840-850. doi:10.1111/1753-0407.13339
19. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care*. 2017;40:1034-1040. doi:10.2337/dc16-2508
20. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-254. doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004
21. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59:13-20. doi:10.1007/s00125-015-3789-z
22. Grill V. LADA: a type of diabetes in its own right? *Curr Diabetes Rev*. 2019;15:174-177. doi:10.2174/1573399814666180716150905
23. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes*. 2013;62:543-550. doi:10.2337/db12-0207
24. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TME. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle diabetes study. *Diabet Med*. 2008;25:1245-1250.
25. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:446-451. doi:10.1002/dmrr.2411
26. Fan Y, Lau ESH, Wu H, et al. Incident cardiovascular-kidney disease, diabetic ketoacidosis, hypoglycaemia and mortality in adult-onset type 1 diabetes: a population-based retrospective cohort study in Hong Kong. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;34:100730. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100730
27. Rückert I-M, Maier W, Mielck A, et al. Personal attributes that influence the adequate management of hypertension and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Results from the DIAB-CORE Cooperation. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:120. doi:10.1186/1475-2840-11-120
28. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018. *N Engl J Med*. 2021;384:2219-2228. doi:10.1056/NEJMsa2032271
29. D'Onofrio L, Kalteniece A, Ferdousi M, et al. Small nerve fiber damage and langerhans cells in type 1 and type 2 diabetes and LADA measured by corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:5. doi:10.1167/iovs.62.6.5
30. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al. Hemoglobin A1c levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med*. 2014;11:e1001742. doi:10.1371/journal.pmed.1001742
31. Li W, Cheng Z, Song Y, Fang Y, Yang M, Zhang M. Is diabetic retinopathy affected by diabetes type? A retrospective study using electronic medical record data from patients with latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2021;58:1503-1511. doi:10.1007/s00592-021-01748-0

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Golomb RC, Tittel SR, Welters A, et al. Increased cardiovascular risk in people with LADA in comparison to type 1 diabetes and type 2 diabetes: Findings from the DPV registry in Germany and Austria. *Diabetes Obes Metab*. 2024;1-11. doi:10.1111/dom.16048

3. Diskussion

3.1 Ziel der Arbeit und Definition von LADA

Ziel dieser Studie war es, anthropometrische und klinische Daten von Menschen mit LADA, T1D und T2D im DPV-Register aus den Jahren 1995 bis 2022 miteinander zu vergleichen. Zusätzlich sollte die Prävalenz von mikro- und makrovaskulären Komplikationen untersucht werden.

Wir haben LADA folgendermaßen definiert: eine klinische Diagnose mit T2D zwischen 30 und 70 Jahren, keine Insulintherapie innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung und positive Inselzellantikörper. Diese Definition entspricht der von Hawa et al. [9]. Andere Leitlinien (DDG) setzen die Altersgrenze bei >35 Jahren [96]. Diese unterschiedlichen Altersgrenzen zeigen, dass es keine einheitliche Definition von LADA gibt, da sich LADA auf einem Spektrum zwischen T1D und T2D befindet [84] [85]. In unserer Studie haben wir uns für die internationale Altersgrenze, statt für die deutsche Definition entschieden.

3.2 Anthropometrische und klinische Daten

Wir konnten bestätigen, dass LADA zwischen T1D und T2D liegt, im Hinblick auf anthropometrische Daten, HbA1c und C-Peptid als Marker für die Betazellfunktion. In der DPV-Kohorte liegen bei Manifestation und bei Follow-up der Body-mass-index (BMI) und Taillenumfang von Menschen mit LADA zwischen denen von Menschen mit T1D und T2D. Diese Ergebnisse ähneln denen aus der Fremantle-Studie, einer chinesischen Studie, einer schwedischen Studie und der Deutschen Diabetes Studie (GDS). HbA1c und BMI bei den jeweiligen Diabetestypen waren in diesen Studien ähnlich [21] [25] [72] [86] [87] [88]. In einer anderen pädiatrischen DPV-Studie lagen Individuen mit *latent autoimmune diabetes in youth* (LADY) auch zwischen T1D und T2D [72]. Abbildung 2 stellt den Vergleich von anthropometrischen Daten und Laborparametern aus unserer Studie sowie aus den anderen genannten Arbeiten bildlich dar.

3.3 Chronische Komplikationen

3.3.1 Dyslipidämie und Hypertonie

Diabetes mellitus und Hyperglykämie sind Risikofaktoren sowohl für mikrovaskuläre Erkrankungen (Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie), als auch für makrovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt und Schlaganfall). In unserer Studie war die Prävalenz von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie bei Menschen mit LADA (90,6 %) höher als bei Menschen mit T2D (81,8 %) und T1D (75,7 %). Ähnlich waren die Ergebnisse bei der arteriellen Hypertonie. Menschen mit LADA (77,7 %) zeigten eine höhere Prävalenz als Menschen mit T2D (60,4 %) und T1D (39,7 %). Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 2 dargestellt. Unsere Daten unterscheiden sich von denen aus der schwedischen Studie von Wei et al., in der Menschen mit T2D eine höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie und Dyslipidämie als Menschen mit LADA haben [22]. Diese schwedischen Daten stimmen mit denen einer anderen Studie aus China von Fan et al. überein, bei der ebenfalls höhere Prävalenzen von arterieller Hypertonie und Dyslipidämie bei T2D im Vergleich zu LADA gefunden wurden [89]. In der australischen Fremantle Diabetes Study war die Prävalenz von Dyslipidämie, aber nicht die der arteriellen Hypertonie bei T2D höher als bei LADA [87].

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse in unserer Studie könnte die unterschiedliche Diabetesdauer bei Follow-up sein. In der schwedischen Studie wurde die Prävalenz von arterieller Hypertonie und Dyslipidämie drei Monate nach Diabetesdiagnose ermittelt, während sie in unserer Studie nach einer medianen Follow-up Dauer von 3,5 Jahren bei T2D und 3,8 Jahren bei LADA dokumentiert wurde. In unserer Studie hatten Menschen mit LADA also eine längere Erkrankungsdauer, was zu einer höheren Prävalenz von arterieller Hypertonie und Dyslipidämie führen könnte. Die höhere Prävalenz bei Menschen mit LADA könnte auch an einem sorgfältigeren Krankheitsmanagement von Hypertonie und Dyslipidämie bei T2D im Vergleich zu LADA und T1D liegen.

In der pädiatrischen DPV-Studie war die Prävalenz von arterieller Hypertonie und Dyslipidämie bei Patienten mit LADY, die als T2D klassifiziert wurden, höher als bei den Patienten mit LADY die als T1D klassifiziert wurden. Zwischen den Patienten mit LADY, die als T2D klassifiziert wurden, und denen mit „klassischem“ T2D gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede [72].

In unserer Analyse wurden trotz hoher Prävalenzen von Dyslipidämie (T1D: 75,7 %, LADA: 90,6 %, T2D: 81,8 %) und arterieller Hypertonie (T1D: 39,7 %, LADA: 77,7 %, T2D: 60,4 %)

T2D: 60,4 %) nur wenige Patienten mit T1D, LADA und T2D mit lipidsenkenden und blutdrucksenkenden Medikamenten behandelt. Lipidsenkende Medikamente werden von 15 % der Menschen mit T1D, 36,6 % der Menschen mit LADA und 18,2 % der Menschen mit T2D eingenommen. Blutdrucksenkende Medikamente werden von 22,4 % der Menschen mit T1D, von 63 % der Menschen mit LADA und von 29,4 % der Menschen mit T2D eingenommen. Unsere Daten sind denen aus der deutschen DIAB-CORE-Studie bei Menschen mit T2D ähnlich, in der zwar 82,5 % arterielle Hypertonie hatten, aber nur 22,9 % einen kontrollierten Blutdruck von <140/99mmHg. Während 54,8 % Dyslipidämie hatten, hatten nur 22,5 % kontrollierte Blutfettwerte (TC/HDL<5) [90]. Dieses Ergebnis von einer unzureichenden Behandlung von Hypertonie und Dyslipidämie stimmt außerdem mit Beobachtungen aus der US-amerikanischen Studie von Fang et al. überein [91]. Insgesamt zeigen sowohl unsere Daten, als auch die aus anderen Studien, dass der Behandlung von arterieller Hypertonie und Dyslipidämie mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte, um das kardiovaskuläre Risiko von Menschen mit LADA, aber auch bei T1D und T2D, zu senken.

3.3.2 Myokardinfarkt und Schlaganfall

Myokardinfarkt und Schlaganfall waren in unserer Studie selten und zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der australischen Studie von Myhill et al. [87]. In unserer Studie wurde die Prävalenz von makrovaskulären Erkrankungen nach einer medianen Follow-up Dauer von 3,47 bis 3,9 Jahren erfasst. Bei Myhill et al. wurde das Auftreten von makrovaskulären Ereignissen nach einer Erkrankungsdauer von 9,3 bis 9,8 Jahren untersucht. Außerdem wurde nur zwischen LADA und T2D verglichen, während wir in unserer Studie zwischen T1D, LADA und T2D verglichen haben. In unserer Studie konnte LADA dadurch sowohl gegenüber T1D als auch gegenüber T2D eingeordnet werden, was die klinische Interpretation der Ergebnisse erleichtert.

3.3.3 Mikrovaskuläre Erkrankungen

Zusätzlich zu den kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie und Dyslipidämie untersuchten wir in unserer Studie die Prävalenz von mikrovaskulären Erkrankungen bei Follow-up (nach einer medianen Follow-up Dauer von 3,47 bis 3,9 Jahren). Dabei wies die Gruppe mit LADA eine höhere Prävalenz von Nephropathie (44,2 %) auf, verglichen mit Menschen mit T2D (38,5 %) und T1D (19,9 %) (Abb. 2). Aufgrund von kleinen Fallzahlen zeigte die Re-

tinopathie keine statistisch signifikanten Unterschiede und eine Interpretation ist eingeschränkt (T1D: 5,21 %, LADA: 4,23 %, T2D: 6,13 %).

Diese Ergebnisse über die Prävalenz von mikrovaskulären Erkrankungen unterscheiden sich von den schwedischen Registerdaten. Patienten mit LADA wurden hier zusätzlich eingeteilt in Individuen mit hohen und mit niedrigen Antikörpertitern. Menschen mit T2D wiesen die höchste Prävalenz von Nephropathie auf. Menschen mit LADA hatten insgesamt eine niedrigere Prävalenz für Nephropathie als Menschen mit T2D. Die Patienten mit LADA mit einem niedrigen Antikörpertiter hatten eine etwas höhere Prävalenz als die mit einem hohen Antikörpertiter [22].

Außerdem hatten in der schwedischen Studie Menschen mit LADA höhere Prävalenzen für Retinopathie als Menschen mit T2D. Dabei hatten Patienten mit LADA mit einem hohen Antikörpertiter die höchste Prävalenz, dicht gefolgt von den Patienten mit LADA mit einem niedrigen Antikörpertiter, gefolgt von den Patienten mit T2D [22]. Bei Wei et al. wurde das Auftreten von Nephropathie und Retinopathie als kumulative Wahrscheinlichkeit ab Diabetesdiagnose dargestellt, während wir Punktprävalenzen bei Follow-up untersuchten. Dadurch sind beide Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar.

Obwohl sich unsere Ergebnisse von den schwedischen unterscheiden, zeigen beide Studien, dass Menschen mit LADA ein höheres Risiko für mikrovaskuläre Erkrankungen haben als Menschen mit T2D. Unsere Studie zeigte darüber hinaus, dass Menschen mit LADA auch noch ein höheres Risiko für mikrovaskuläre Erkrankungen aufweisen im Vergleich mit T1D. Dies sollte das Bewusstsein für eine bessere Kontrolle des Blutglukosespiegels und des Blutdrucks bei Menschen mit LADA erhöhen, um mikrovaskuläre Schäden wie Nephropathie und diabetische Retinopathie zu verhindern [22].

Ähnlich wie bei der Nephropathie zeigten Menschen mit LADA in unserer Studie eine höhere Prävalenz von peripherer Neuropathie, verglichen mit T2D und T1D (Abb. 2). In unserer Studie hatten 55,1 % der Individuen mit LADA, 43,9 % derer mit T2D und 42,1 % derer mit T1D eine periphere Neuropathie. Unsere Daten unterscheiden sich von denen von d’Onofrio et al., in deren Kohorte Patienten mit T1D (36 %) die höchste Prävalenz von peripherer Neuropathie hatten, gefolgt von denen mit LADA (34 %) und T2D (22 %), wobei diese Unterschiede nicht statistisch signifikant waren. Die Erkrankungsdauer von Diabetes war in d’Onofrios Kohorte (mittlere Erkrankungsdauer T1D: 19,4 Jahre, LADA: 11,6 Jahre, T2D: 15,1 Jahre) insgesamt länger als in unserer Kohorte (mediane Erkrankungsdauer von 3,47 bis 3,9 Jahren bei Follow-up), was diese Unterschiede erklären könnte [92].

Wei et al. haben in ihrer Studie die Mortalität von Menschen mit T1D, LADA und T2D miteinander verglichen [22]. Insgesamt zeigten Patienten (mit T1D, LADA und T2D) höhere Mortalitätsraten als in der Kontrollgruppe (Menschen ohne Diabetes). Die Mortalität war am höchsten bei Patienten mit T1D, gefolgt von den Patienten mit LADA mit einem niedrigen Antikörpertiter und schließlich den Individuen mit T2D. Patienten mit einem hohen Antikörpertiter hatten keine erhöhten Mortalitätsraten, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Menschen ohne Diabetes) [22]. In unserer Studie wurden keine Daten über die Mortalität erfasst. Die DPV-Datenbank basiert auf der Dokumentation der Diabetesbehandlung und klinischer Parameter aktiv betreuter Patienten bei Manifestation und bei Follow-up (nach 3,47 bis 9 Jahren). Langzeit-Outcome-Daten wie Mortalität wurden nicht erfasst.

Mithilfe der schwedischen Registerdaten wurde von Wei et al. außerdem die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen (cardiovascular disease (CVD)) untersucht. In dieser Studie wurde CVD definiert als koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall oder Herzinsuffizienz. Insgesamt zeigten Menschen mit T2D und Menschen mit LADA mit hohen Antikörpertitern eine erhöhte Inzidenz von CVD im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Inzidenz von CVD bei Menschen mit T1D und Menschen mit LADA mit niedrigen Antikörpertitern war nicht erhöht. In unserer DPV-Kohorte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von Myokardinfarkten und Schlaganfällen zwischen den drei Diabetesformen. Außerdem wurden keine kardiovaskulären Endpunkte wie KHK und Herzinsuffizienz erfasst, weshalb ein direkter Vergleich im Hinblick auf das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zwischen unserer Studie und der von Wei et al. nicht möglich ist.

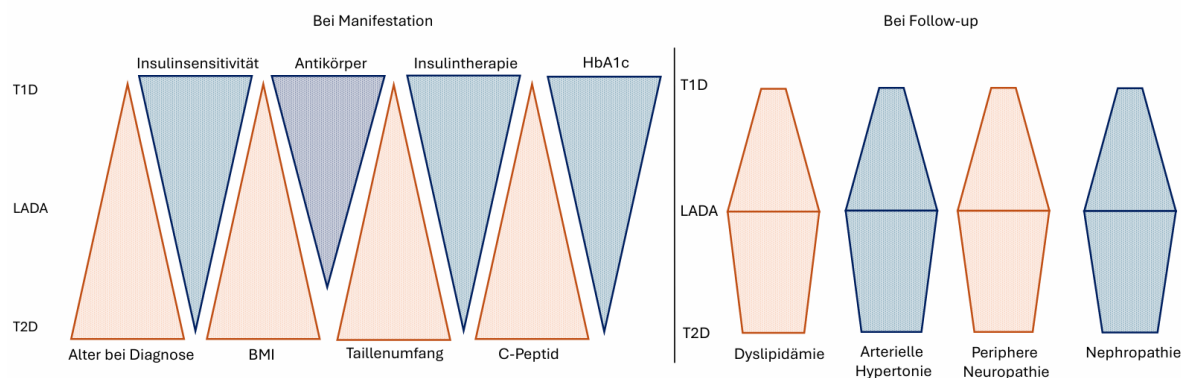


Abbildung 2: Anthropometrik, Labordaten und kardiovaskuläre Risikofaktoren in der hier untersuchten DPV-Kohorte

Links sind die Parameter zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation dargestellt (Alter bei Diagnose, Insulinsensitivität, BMI, Antikörper, Taillenumfang, Insulintherapie, C-Peptid, HbA1c). Rechts sind die Prävalenzen kardiovaskulärer Risikofaktoren zum Zeitpunkt des Follow-ups gezeigt (Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, periphere Neuropathie, Nephropathie). Die farbigen Symbole veranschaulichen jeweils die relative Ausprägung der Parameter in den Gruppen mit T1D, LADA und T2D. Für die genauen Zahlenwerte wird auf die Tabellen 1-3 im Originalartikel verwiesen.

3.4 Akute Komplikationen

Zusätzlich haben wir die Prävalenz von akuten Komplikationen bei Follow-up bei Patienten mit Diabetes mellitus aus der DPV-Kohorte untersucht, darunter die schwere Hypoglykämie sowie die DKA. Wie zu erwarten war die Prävalenz von schwerer Hypoglykämie bei Menschen mit T1D (9,81 %) höher als bei T2D (1,02 %) und LADA (0,36 %). Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien gefunden [89] [93]. Auch die Prävalenz von DKA war bei Patienten mit T1D am höchsten, was Ergebnissen aus anderen Studien entspricht [72] [80] [89].

3.5 Bezug zu anderen Autoimmunerkrankungen

Unsere Studie zeigte insgesamt niedrige Prävalenzen von anderen Autoimmunerkrankungen und die Unterschiede zwischen T1D, LADA und T2D waren selten statistisch signifikant. Menschen mit T1D hatten mit 8,41 % die höchste Prävalenz für Hashimoto-Thyreoiditis. Der Zusammenhang zwischen T1D und anderen Autoimmunerkrankungen ist bekannt und wurde durch mehrere Studien belegt [47] [48] [49] [50]. Es wurden Zusammenhänge sowohl

mit der Hashimoto-Thyreoiditis bei Patienten mit T1D und LADA [51] [52] [53] [54] als auch mit der Zöliakie [56], der Addison-Krankheit [57] und Vitiligo [58] [59] gefunden.

3.6 Repräsentativität unserer Kohorte

Um die Repräsentativität unserer Kohorte zu überprüfen, haben wir sie mit Daten aus dem DMP-Nordrhein (Disease-management-programme) und dem RKI (Robert Koch-Institut) verglichen. Die Daten aus diesen Studien wurden denen von allen gesetzlich versicherten Patienten mit Diabetes in Deutschland entnommen. Da ca. 90 % der Menschen gesetzlich versichert sind, lassen sich die Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragen. Die Daten vom DMP-Nordrhein zeigen, ähnlich wie bei uns, eine unzureichende Behandlung von Hypertonie und Dyslipidämie bei Menschen mit T2D [94]. Die Studie vom RKI zeigt ähnliche Werte für das Alter und die Morbidität wie unsere Patienten [95]. Daher erachten wir unsere Kohorte als repräsentativ.

Wir haben LADA folgendermaßen definiert: eine klinische Diagnose mit T2D zwischen 30 und 70 Jahren, keine Insulintherapie innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung und positive Inselzellantikörper.

Die Abgrenzung von Patienten mit LADA von Patienten mit T1D und T2D ist wichtig, da Menschen mit LADA stärker von Hypertension, Dyslipidämie, Neuropathie und Nephropathie betroffen sind als Menschen mit T1D und T2D. Daher sollte ihnen besonders viel Aufmerksamkeit geschenkt werden, die durch eine spezifische Diagnose von LADA gewährleistet werden kann.

3.7 Stärken und Limitationen unserer Studie

Unsere Analyse hat Stärken und Limitationen. Die Stärke dieser Analyse ist der lange Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2022 und die umfangreiche Stichprobe von über 35.000 Individuen mit Diabetes mellitus aus 197 medizinischen Zentren in Deutschland und Österreich, die ein breites geografisches Spektrum abdecken und unterschiedliche Gesundheitsumgebungen repräsentieren. Die drei Diabetestypen T1D, LADA und T2D wurden miteinander verglichen. Alle Personen, die am Follow-up teilnahmen, verfügten auch über Manifestationsdaten. Ein weiterer wichtiger methodischer Vorteil unserer Studie ist, dass die Diagnose von LADA und von T1D auf dem Nachweis von positiven Inselzellantikörpern basiert. Dies ermöglicht eine zuverlässige Abgrenzung autoimmuner Diabetesformen und ist

insbesondere für die Identifikation von LADA relevant, da in der Literatur unterschiedliche Definitionskriterien verwendet werden und Daten über den Inselzellantikörperstatus nicht in allen Studien konsequent erhoben wurden.

Eine weitere Stärke dieser Analyse ist die Adjustierung der Gruppenvergleiche für Alter, Geschlecht und Diabetesdauer mithilfe von Regressionsmodellen. Dadurch wurden potenzielle Confounder berücksichtigt und die Unterschiede zwischen T1D, LADA und T2D konnten unabhängiger von diesen Einflussfaktoren beurteilt werden.

Limitationen hängen mit der Natur des DPV-Registers zusammen, da nicht jeder untersuchte Parameter bei allen Individuen bei Manifestation und bei Follow-up verfügbar war. Außerdem wurden Inselzellantikörper nur bei einem kleinen Anteil an Menschen mit T2D (bei 1.307 von 35.272 Menschen mit T2D) gemessen. Daher könnten durch eine klinische Diagnose von T2D vereinzelt Menschen mit LADA eingeschlossen sein.

Wir haben eine cross-sektionale Studie durchgeführt, sowohl bei Manifestation als auch bei Follow-up. Die Patientenzahlen sind bei Manifestation und Follow-up unterschiedlich, da nicht von allen Personen aus dem DPV-Register Verlaufsdaten vorlagen. Dies kann unter anderem bedingt sein durch einen Wechsel der behandelnden Einrichtung, durch fehlende Dokumentation oder durch einen noch zu kurzen Beobachtungszeitraum.

Die mediane Erkrankungsdauer bei Follow-up betrug 3,5 bis 3,9 Jahre und ergab niedrige Prävalenzen von Myokardinfarkten und Schlaganfällen. Ein längeres Intervall zwischen Manifestation und Follow-up könnte also aufschlussreicher im Hinblick auf makrovaskuläre Ereignisse sein.

3.8 Schlussfolgerung

Für unsere Studie wurden aus der DPV-Kohorte Menschen untersucht, bei denen verschiedene Diabetesformen im Alter zwischen 30 und 70 Jahren diagnostiziert wurden. Menschen mit LADA liegen phänotypisch zwischen Menschen mit T1D und T2D. Jedoch weisen Menschen mit LADA eine höhere Prävalenz für Dyslipidämie und arterielle Hypertonie auf als Menschen mit T2D und T1D. Die Prävalenz von Nephropathie ist bei LADA höher als bei T2D und die Prävalenz von peripherer Neuropathie ist bei LADA höher als bei T2D und T1D. Menschen mit LADA sollten daher besonders sorgfältig im Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen untersucht und entsprechend behandelt werden. Abbildung 2 fasst diese Ergebnisse in Form einer grafischen Übersicht zusammen. Durch die direkte Analyse aller drei Diabetesformen innerhalb einer großen Registerkohorte konnten sowohl Gemeinsam-

keiten als auch wesentliche Unterschiede herausgearbeitet werden. Ein solcher direkter Vergleich war insbesondere im deutschsprachigen Raum bislang kaum verfügbar.

3.9 Ausblick

Nachdem wir hier erstmalig in DPV T1D, T2D und LADA direkt miteinander verglichen haben im cross-sektionalen Setting, könnte zukünftig eine longitudinale Studie durchgeführt werden. Dadurch könnte zwischen Manifestation und Follow-up verglichen werden und das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und das Vorschreiten von KHK ließen sich an denselben Patienten untersuchen.

4. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. International Diabetes Federation (2021) Diabetes Atlas, 10th edn, Brussels
2. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L (2014) The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* (London, England) 383:1084–1094. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62219-9
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW (2014) Type 1 diabetes. *Lancet* (London, England) 383:69–82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7
4. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L (2014) Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *The New England journal of medicine* 370:1514–1523. doi: 10.1056/NEJMoa1310799
5. Seddig, Christina DDG Factsheet Stand Februar 2024
6. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut (2019) Diabetes in Deutschland–Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. [Diabetes in Germany-report of the National Diabetes-Surveillance 2019]
7. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E (2017) Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nature reviews. Endocrinology* 13:674–686
8. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR (1993) Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 42:359–362. doi: 10.2337/diab.42.2.359
9. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, Mauricio D, Leiva A de, Yderstraede K, Beck-Neilsen H, Tuomilehto J, Sarti C, Thivolet C, Hadden D, Hunter S, Schernthaner G, Scherbaum WA, Williams R, Brophy S, Pozzilli P, Leslie RD (2013) Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes care* 36:908–913. doi: 10.2337/dc12-0931
10. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD (2020) Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes* 69:2037–2047. doi: 10.2337/dbi20-0017
11. Rajkumar V, Levine SN (2023) Latent Autoimmune Diabetes. In: StatPearls, Treasure Island (FL)
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2021) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes care* 45:S17–S38. doi: 10.2337/dc22-S002
13. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, Thaler M, Ziegler A-G, Kleinwechter H, Nauck M (2023) Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Die Diabetologie* 19:44–55. doi: 10.1007/s11428-022-00997-z
14. World HO (2019) Classification of diabetes mellitus. 92415157
15. Maddaloni E, Moretti C, Mignogna C, Buzzetti R (2020) Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. *Maturitas* 137:37–44. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.04.014

16. Pozzilli P, Pieralice S (2018) Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)* 33:147–159. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147
17. Jörns A, Wedekind D, Jähne J, Lenzen S (2020) Pancreas Pathology of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in Patients and in a LADA Rat Model Compared With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 69:624–633. doi: 10.2337/db19-0865
18. Walter U, Santamaria P (2005) CD8⁺ T cells in autoimmunity. *Current opinion in immunology* 17:624–631. doi: 10.1016/j.coi.2005.09.014
19. Nagata M, Yoon JW (1992) Studies on autoimmunity for T-cell-mediated beta-cell destruction. Distinct difference in beta-cell destruction between CD4⁺ and CD8⁺ T-cell clones derived from lymphocytes infiltrating the islets of NOD mice. *Diabetes* 41:998–1008. doi: 10.2337/diab.41.8.998
20. Yoon J-W, Jun H-S (2005) Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. *American journal of therapeutics* 12:580–591. doi: 10.1097/01.mjt.0000178767.67857.63
21. Zaharia OP, Bobrov P, Strassburger K, Bódis K, Karusheva Y, Scholz M, Markgraf DF, Burkart V, Schloot NC, Müssig K, Szendroedi J, Roden M (2018) Metabolic Characteristics of Recently Diagnosed Adult-Onset Autoimmune Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103:429–437
22. Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, Andersson T, Nyström T, Zhan Y, Tuomi T, Carlsson S (2023) All-Cause Mortality and Cardiovascular and Microvascular Diseases in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes care* 46:1857–1865. doi: 10.2337/dc23-0739
23. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT (2021) Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes care* 44:1243–1251. doi: 10.2337/dc20-2834
24. Pieralice S, Pozzilli P (2018) Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes & metabolism journal* 42:451–464. doi: 10.4093/dmj.2018.0190
25. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, Yang L, Lin J, Liu Z, Hagopian WA, Leslie RD, LADA China Study Group (2013) Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes* 62:543–550. doi: 10.2337/db12-0207
26. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissén M, Ehrnström BO, Forsén B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC (1999) Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 48:150–157. doi: 10.2337/diabetes.48.1.150
27. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Murao S, Tanaka K, Mori K, Tarumi Y, Seto I, Fujii Y, Kato K, Kondo S, Takada Y, Kitsuki N, Kaino Y, Kida K, Hashimoto N, Yamane Y, Yamawaki T, Onuma H, Nishimiya T, Osawa H, Saito Y, Makino H (2002) Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes care* 25:995–1001. doi: 10.2337/diacare.25.6.995

28. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC (2005) Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48:2206–2212. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7
29. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G (2005) Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes* 54 Suppl 2:S68-72. doi: 10.2337/diabetes.54.suppl_2.s68
30. Dahlquist G (1998) The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway 1992). Supplement 425:5–10. doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01244.x
31. Todd JA (2010) Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 32:457–467. doi: 10.1016/j.immuni.2010.04.001
32. Noble JA, Erlich HA (2012) Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2:a007732. doi: 10.1101/cshperspect.a007732
33. Valta M, Gazali AM, Viisanen T, Ihantola E-L, Ekman I, Toppari J, Knip M, Veijola R, Ilonen J, Lempainen J, Kinnunen T (2020) Type 1 diabetes linked PTPN22 gene polymorphism is associated with the frequency of circulating regulatory T cells. *European journal of immunology* 50:581–588. doi: 10.1002/eji.201948378
34. Fouteri G, Rodrigues EM, Giamporcaro GM, Falcone M (2021) A machine learning approach to predict response to immunotherapy in type 1 diabetes. *Cellular & molecular immunology* 18:515–517. doi: 10.1038/s41423-020-00594-4
35. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson NJ, Perry JRB, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney ASF, McCarthy MI, Hattersley AT (2007) Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* (New York, N.Y.) 316:1336–1341. doi: 10.1126/science.1142364
36. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, Payne AJ, Steinthorsdottir V, Scott RA, Grarup N, Cook JP, Schmidt EM, Wuttke M, Sarnowski C, Mägi R, Nano J, Gieger C, Trompet S, Lecoeur C, Preuss MH, Prins BP, Guo X, Bielak LF, Below JE, Bowden DW, Chambers JC, Kim YJ, Ng MCY, Petty LE, Sim X, Zhang W, Bennett AJ, Bork-Jensen J, Brummett CM, Canouil M, Ec Kardt K-U, Fischer K, Kardia SLR, Kronenberg F, Läll K, Liu C-T, Locke AE, Luan J, Ntalla I, Nylander V, Schönherr S, Schurmann C, Yengo L, Bottinger EP, Brandslund I, Christensen C, Dedoussis G, Florez JC, Ford I, Franco OH, Frayling TM, Giedraitis V, Hackinger S, Hattersley AT, Herder C, Ikram MA, Ingelsson M, Jørgensen ME, Jørgensen T, Kriebel J, Kuusisto J, Ligthart S, Lindgren CM, Linneberg A, Lyssenko V, Mamakou V, Meitinger T, Mohlke KL, Morris AD, Nadkarni G, Pankow JS, Peters A, Sattar N, Stančáková A, Strauch K, Taylor KD, Thorand B, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tuomilehto J, Witte DR, Dupuis J, Peyser PA, Zeggini E, Loos RJJ, Froguel P, Ingelsson E, Lind L, Groop L, Laakso M, Collins FS, Jukema JW, Palmer CNA, Grallert H, Metspalu A, Dehghan A, Köttgen A, Abecasis GR, Meigs JB, Rotter JJ, Marchini J, Pedersen O, Hansen T, Langenberg C, Wareham NJ, Stefansson K, Gloyn AL, Morris AP, Boehnke M, McCarthy MI (2018) Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-vari-

- ant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nature genetics* 50:1505–1513. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6
37. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissén M, Ehrnström BO, Forsén B, Isomaa B, Snickars B, Taskinen MR (1996) Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 45:1585–1593. doi: 10.2337/diab.45.11.1585
 38. Lyssenko V, Laakso M (2013) Genetic screening for the risk of type 2 diabetes: worthless or valuable? *Diabetes care* 36 Suppl 2:S120-6. doi: 10.2337/dcS13-2009
 39. Pinney SE, Simmons RA (2010) Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 21:223–229. doi: 10.1016/j.tem.2009.10.002
 40. Mannar V, Boro H, Patel D, Agstam S, Dalvi M, Bundela V (2023) Epigenetics of the Pathogenesis and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *TouchREVIEWS in endocrinology* 19:46–53. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.46
 41. Liu F, Liu J, Zheng T, Li Q, Wang C, Pan X, Lu H, Zhao Y (2012) The -1123GC variant of PTPN22 gene promoter is associated with latent autoimmune diabetes in adult Chinese Hans. *Cell biochemistry and biophysics* 62:273–279. doi: 10.1007/s12013-011-9291-4
 42. Szepietowska B, Moczulski D, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Grzeszczak W, Gorska M, Szelachowska M (2010) Transcription factor 7-like 2-gene polymorphism is related to fasting C peptide in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Acta diabetologica* 47:83–86. doi: 10.1007/s00592-009-0133-4
 43. Okruszko A, Szepietowska B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Górka M, Krętowski A, Szelachowska M (2012) HLA-DR, HLA-DQB1 and PTPN22 gene polymorphism: association with age at onset for autoimmune diabetes. *Archives of medical science AMS* 8:874–878. doi: 10.5114/aoms.2012.31619
 44. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesi A, Hawa MI, Davis A, Hodge KM, Bradfield JP, Zhou K, Guy VC, Åkerlund M, Wod M, Fritsche LG, Vestergaard H, Snyder J, Højlund K, Linneberg A, Käräjämäki A, Brandslund I, Kim CE, Witte D, Sørgjerd EP, Brillion DJ, Pedersen O, Beck-Nielsen H, Grarup N, Pratley RE, Rickels MR, Vella A, Ovalle F, Melander O, Harris RI, Varvel S, Grill VE, Hakonarson H, Froguel P, Lonsdale JT, Mauricio D, Schloot NC, Khunti K, Greenbaum CJ, Åsvold BO, Yderstræde KB, Pearson ER, Schwartz S, Voight BF, Hansen T, Tuomi T, Boehm BO, Groop L, Leslie RD, Grant SF, Bone Mineral Density in Childhood Study (2018) First Genome-Wide Association Study of Latent Autoimmune Diabetes in Adults Reveals Novel Insights Linking Immune and Metabolic Diabetes. *Diabetes care* 41:2396–2403. doi: 10.2337/dc18-1032
 45. Pang H, Luo S, Huang G, Li X, Xie Z, Zhou Z (2022) The Association of CTLA-4 rs231775 and rs3087243 Polymorphisms with Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Meta-Analysis. *Biochemical genetics* 60:1222–1235. doi: 10.1007/s10528-021-10152-w
 46. Zhang M, Lin S, Yuan X, Lin Z, Huang Z (2019) HLA-DQB1 and HLA-DRB1 Variants Confer Susceptibility to Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Relative Predispositional Effects among Allele Groups. *Genes* 10. doi: 10.3390/genes10090710

47. Badenhoop K, Schloot NC (2022) Diabetes mellitus Typ 1 und autoimmunpolyglanduläres Syndrom (APS). *Der Diabetologe* 18:4–11. doi: 10.1007/s11428-021-00846-5
48. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A (2017) The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome biology* 18:76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1
49. Burbaud M, Renard E, Jellimann S, Luc A, Di Patrizio M, Remen T, Legagneur C (2022) Additional autoimmune diseases associated with type 1 diabetes in children and adolescents: A French single-center study from 2014 to 2021. *Archives de pediatrie organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 29:381–387. doi: 10.1016/j.arcped.2022.03.002
50. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ (2015) Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World journal of diabetes* 6:67–79. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.67
51. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW (2002) Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multi-center survey. *Diabetes care* 25:1346–1350. doi: 10.2337/diacare.25.8.1346
52. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusano F, Brunetti P, Sanjeevi CB, Falorni A (2000) Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clinical endocrinology* 52:565–573. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00983.x
53. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, Kitabchi AE (2003) Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes care* 26:1181–1185. doi: 10.2337/diacare.26.4.1181
54. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME (2014) Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association* 31:126–135. doi: 10.1111/dme.12318
55. Zhebrun D, Kudryashova Y, Babenko A, Maslyansky A, Kunitskaya N, Popcova D, Klushina A, Grineva E, Kostareva A, Shlyakhto E (2011) Association of PTPN22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, Graves' disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population. *Aging* 3:368–373. doi: 10.18632/aging.100305
56. Barker JM, Liu E (2008) Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in pediatrics* 55:349–365. doi: 10.1016/j.yapd.2008.07.001
57. Mäkimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop P-H (2020) Every Fifth Individual With Type 1 Diabetes Suffers From an Additional Autoimmune Disease: A Finnish Nationwide Study. *Diabetes care* 43:1041–1047. doi: 10.2337/dc19-2429
58. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T (2011) Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergology international official journal of the Japanese Society of Allergology* 60:505–508. doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0303
59. Farhan J, Al-Shobaili HA, Zafar U, Al Salloom A, Meki AR, Rasheed Z (2014) Interleukin-6: a possible inflammatory link between vitiligo and type 1 diabetes. *British journal of biomedical science* 71:151–157. doi: 10.1080/09674845.2014.11669980

60. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM (2000) Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association* 17:749–751. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00373.x
61. Riley WJ, Toskes PP, Maclaren NK, Silverstein JH (1982) Predictive value of gastric parietal cell autoantibodies as a marker for gastric and hematologic abnormalities associated with insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31:1051–1055. doi: 10.2337/diacare.31.12.1051
62. DCCT Research Group (1990) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Update. *Diabetes care* 13:427–433. doi: 10.2337/diacare.13.4.427
63. (1991) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 34:877–890
64. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW (2019) Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 62:3–16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2
65. Brownlee M (2005) The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54:1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
66. Matheus, Alessandra Saldanha de Mattos, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes MdB (2013) Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *International journal of hypertension* 2013:653789
67. Maddaloni E, Coleman RL, Pozzilli P, Holman RR (2019) Long-term risk of cardiovascular disease in individuals with latent autoimmune diabetes in adults (UKPDS 85). *Diabetes, obesity & metabolism* 21:2115–2122. doi: 10.1111/dom.13788
68. Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, Buzzetti R, Holman RR (2020) Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: a post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS 86). *The lancet. Diabetes & endocrinology* 8:206–215. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30003-6
69. Luk AOY, Lau ESH, Lim C, Kong APS, Chow E, Ma RCW, Chan JCN (2019) Diabetes-Related Complications and Mortality in Patients With Young-Onset Latent Autoimmune Diabetes: A 14-Year Analysis of the Prospective Hong Kong Diabetes Register. *Diabetes care* 42:1042–1050. doi: 10.2337/dc18-1796
70. Pham MN, Hawa MI, Roden M, Scherthaner G, Pozzilli P, Buzzetti R, Scherbaum WA, Seissler J, Hunter S, Leslie RDG, Kolb H, Schloot NC (2012) Increased serum concentrations of adhesion molecules but not of chemokines in patients with Type 2 diabetes compared with patients with Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adult age: action LADA 5. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association* 29:470–478. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03546.x
71. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM (2018) Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology* 34:575–584
72. Welters A, Tittel SR, Reinehr T, Weghuber D, Wiegand S, Karges W, Freiberg C, Meissner T, Schloot NC, Holl RW (2022) Clinical characteristics and cardiovascular risk profile in children and adolescents with latent autoimmune diabetes: Results from

- the German/Austrian prospective diabetes follow-up registry. *Pediatric diabetes* 23:1602–1612. doi: 10.1111/pedi.13450
73. Chiasson J-L, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé J-M, Fournier H, Havrankova J (2003) Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 168:859–866
 74. Tittel SR, Sondern KM, Weyer M, Poeplau T, Sauer BM, Schebek M, Ludwig K-H, Hammer F, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW (2020) Multicentre analysis of hyperglycaemic hyperosmolar state and diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes. *Acta diabetologica* 57:1245–1253. doi: 10.1007/s00592-020-01538-0
 75. Stoner GD (2017) Hyperosmolar Hyperglycemic State. *American family physician* 96:729–736
 76. Klingensmith GJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Haro H, Wood JR, Lee JM, Willi SM, Cengiz E, Tamborlane WV (2016) Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatric diabetes* 17:266–273. doi: 10.1111/pedi.12281
 77. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond)*. 2019 Sep;19(5):396-398. doi: 10.7861/clinmed.2019-0284. PMID: 31530688; PMCID: PMC6771342.
 78. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K (2008) Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association* 25:245–254. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02341.x
 80. Li W, Cheng Z, Song Y, Fang Y, Yang M, Zhang M (2021) Is diabetic retinopathy affected by diabetes type? A retrospective study using electronic medical record data from patients with latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Acta diabetologica* 58:1503–1511. doi: 10.1007/s00592-021-01748-0
 81. Aiello LP (2014) Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes care* 37:17–23. doi: 10.2337/dc13-2251
 82. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR (2006) Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)--more than a name. *Diabetologia* 49:1996–1998
 83. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI (2004) Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes* 53:3193–3200
 84. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A (2016) Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 59:13–20. doi: 10.1007/s00125-015-3789-z
 85. Grill V (2019) LADA: A Type of Diabetes in its Own Right? *Current diabetes reviews* 15:174–177. doi: 10.2174/1573399814666180716150905
 86. Andersen CD, Bennet L, Nyström L, Lindblad U, Lindholm E, Groop L, Rolandsson O (2013) Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy. *Diabetologia* 56:252–258
 87. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TME (2008) Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune dia-

- betes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association* 25:1245–1250
88. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, Verdaguer J, Pozzilli P, Leiva A de, Mauricio D (2013) Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes/metabolism research and reviews* 29:446–451. doi: 10.1002/dmrr.2411
 89. Fan Y, Lau ESH, Wu H, Yang A, Chow E, Kong APS, Ma RCW, Chan JCN, Luk AOY (2023) Incident cardiovascular-kidney disease, diabetic ketoacidosis, hypoglycaemia and mortality in adult-onset type 1 diabetes: a population-based retrospective cohort study in Hong Kong. *The Lancet regional health. Western Pacific* 34:100730. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100730
 90. Rückert I-M, Maier W, Mielck A, Schipf S, Völzke H, Kluttig A, Greiser K-H, Berger K, Müller G, Ellert U, Neuhauser H, Rathmann W, Tamayo T, Moebus S, Andrich S, Meisinger C (2012) Personal attributes that influence the adequate management of hypertension and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Results from the DIAB-CORE Cooperation. *Cardiovascular diabetology* 11:120. doi: 10.1186/1475-2840-11-120
 91. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E (2021) Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *The New England journal of medicine* 384:2219–2228. doi: 10.1056/NEJMsa2032271
 92. D'Onofrio L, Kalteniece A, Ferdousi M, Azmi S, Petropoulos IN, Ponirakis G, Alam U, Asghar O, Marshall A, Boulton AJM, Efron N, Buzzetti R, Soran H, Malik RA (2021) Small Nerve Fiber Damage and Langerhans Cells in Type 1 and Type 2 Diabetes and LADA Measured by Corneal Confocal Microscopy. *Investigative ophthalmology & visual science* 62:5. doi: 10.1167/iovs.62.6.5
 93. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, Holl RW (2014) Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS medicine* 11:e1001742. doi: 10.1371/journal.pmed.1001742
 94. Altenhofen L, Hagen B, Hansen L (2011) 4.3 Ergebnisse zur DMP-Umsetzung in der Region Nordrhein
 95. Tönnies T, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Hering R, Schulz M (2023) Spatio-Temporal Trends in the Incidence of Type 2 Diabetes in Germany. *Deutsches Arzteblatt international* 120:173–179. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0405
 96. Pleus S, Tytko A, Landgraf R, Heinemann L, Werner C, Müller-Wieland D, Ziegler A-G, Müller UA, Freckmann G, Kleinwechter H (2023) Definition, klassifikation, diagnostik und differenzialdiagnostik des diabetes mellitus: update 2023. *Diabetologie und Stoffwechsel* 18:S100-S113
 97. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997 Nov 1;350(9087):1288-93. doi: 10.1016/s0140-6736(97)03062-6. Erratum in: *Lancet* 1998 Jan 31;351(9099):376. PMID: 9357409.

98. Kobayashi T, Tanaka S, Harii N, Aida K, Shimura H, Ohmori M, Kanesige M, Shimada A, Maruyama T. Immunopathological and genetic features in slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1079:60-6. doi: 10.1196/annals.1375.009. PMID: 17130533.

Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. N. Schloot für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung bedanken. Vielen Dank für die ausführlichen Besprechungen und die Beantwortung meiner Fragen zur Erstellung des Papers.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. med. R. Holl, Herrn Dr. Sascha R. Tittel und dem DPV für die Durchführung der Analysen, die Bereitstellung der Daten sowie die wertvollen fachlichen Diskussionen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. A. Strom vom Deutschen Diabeteszentrum, Institut für klinische Diabetologie, für seine Unterstützung bei der Erstellung der Abbildungen sowie für die Diskussion statistischer Fragen bedanken.