



LUNDS  
UNIVERSITET

# Tidig diagnos och framtidsspaning om prevention av typ 1 diabetes

---

HELENA ELDING LARSSON

PROFESSOR I AUTOIMMUNA SJUKDOMAR, LUNDS UNIVERSITET

BARNLÄKARE, VO BARNMEDICIN, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS



Ansvarig för programmet på barndiabetesteamens årliga utbildningsdag  
arrangerad av Sanofi

Föreläsning diabetesdag i Norge arrangerad av Novo Nordisk



LUNDS  
UNIVERSITET

- Vad händer innan klinisk typ 1 diabetes
  - autoantikroppar och endotyper
  - stadier av typ 1 diabetes
- Screening och uppföljning
- Prevention och intervention
- Nya behandlingsmöjligheter



Vad händer innan klinisk typ 1 diabetes?

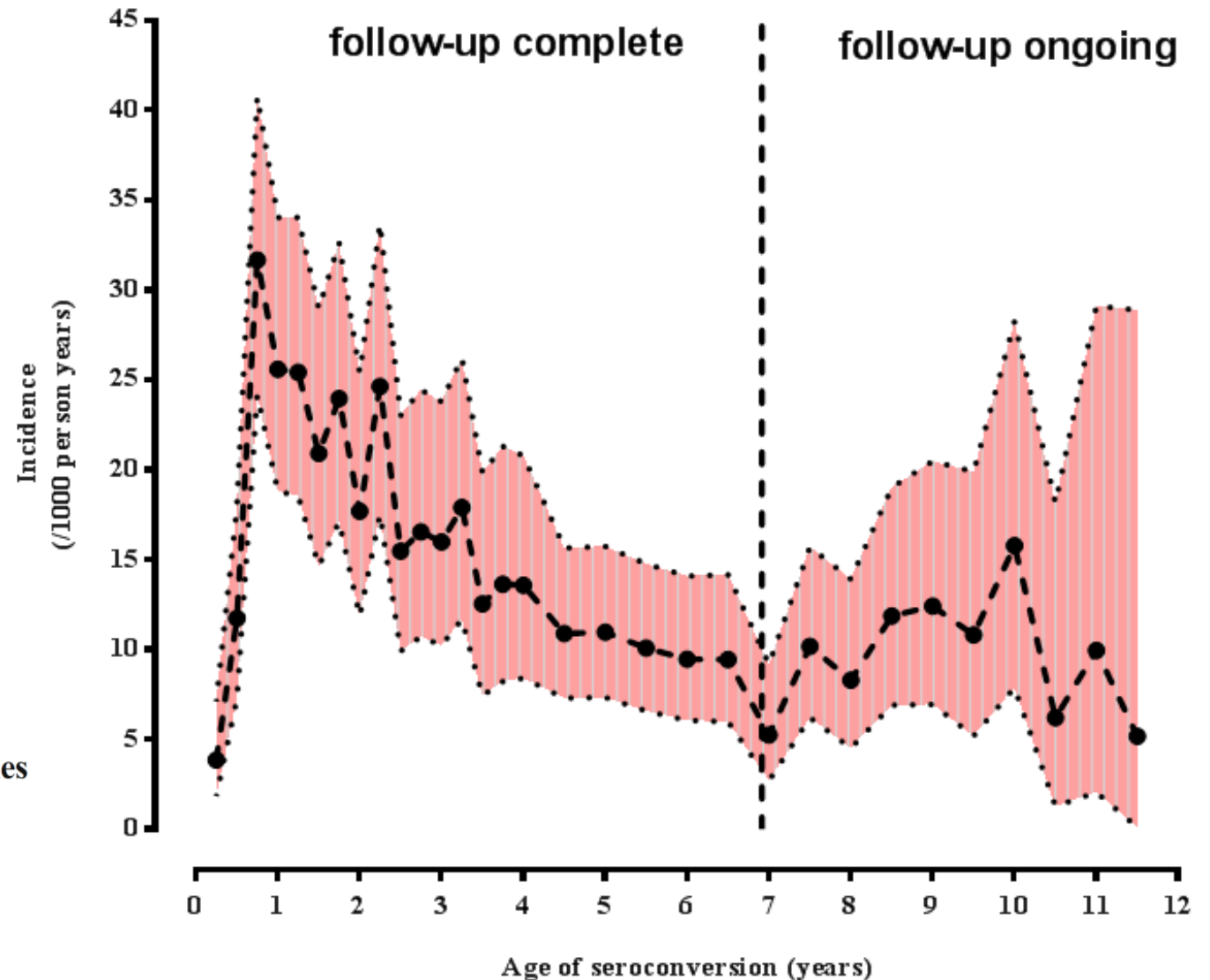


Autoantikroppar som  
mått på den autoimmuna  
processen kommer tidigt i  
livet

### The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study

Jeffrey P. Krischer · Kristian F. Lynch · Desmond A. Schatz · Jorma Ilonen ·  
Åke Lernmark · William A. Hagopian · Marian J. Rewers · Jin-Xiong She ·  
Olli G. Simell · Jorma Toppari · Anette-G. Ziegler · Beena Akolkar ·  
Ezio Bonifacio · the TEDDY Study Group

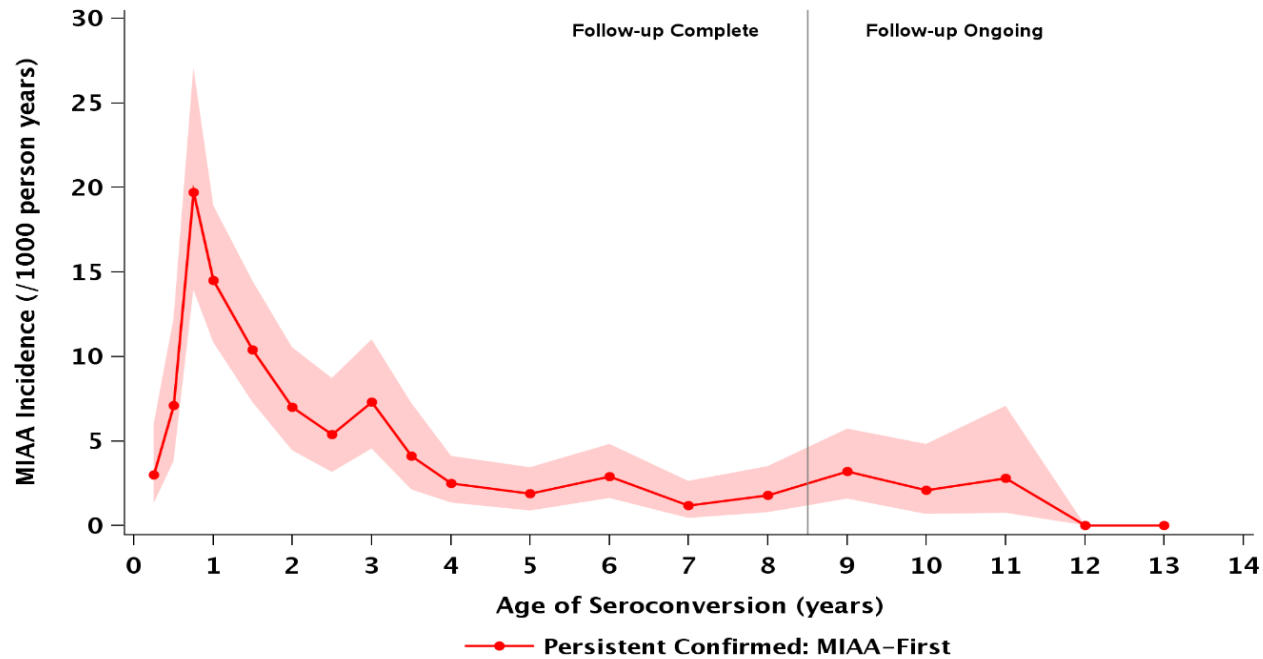
*Diabetologia*. 2015; 58(5):980-7. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y



# Två endotyper – olika förlopp – olika triggers?

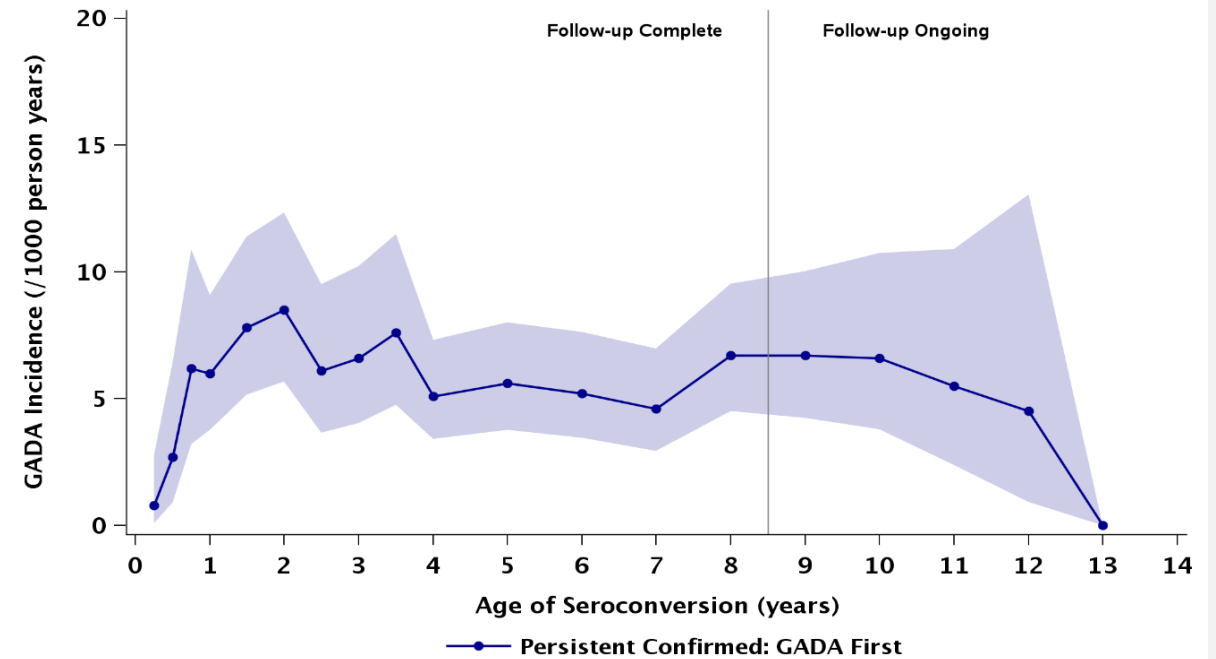
## Autoantikroppar mot insulin som första autoantikropp

- Yngre barn
- Snabbare förlopp
- Associerat med DQ8



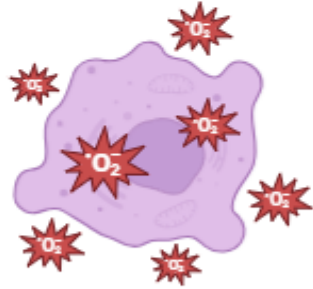
## Autoantikroppar mot GAD som första autoantikropp

- Äldre barn
- Lite långsammare förlopp
- Oftare associerat med DQ2



# Triggers





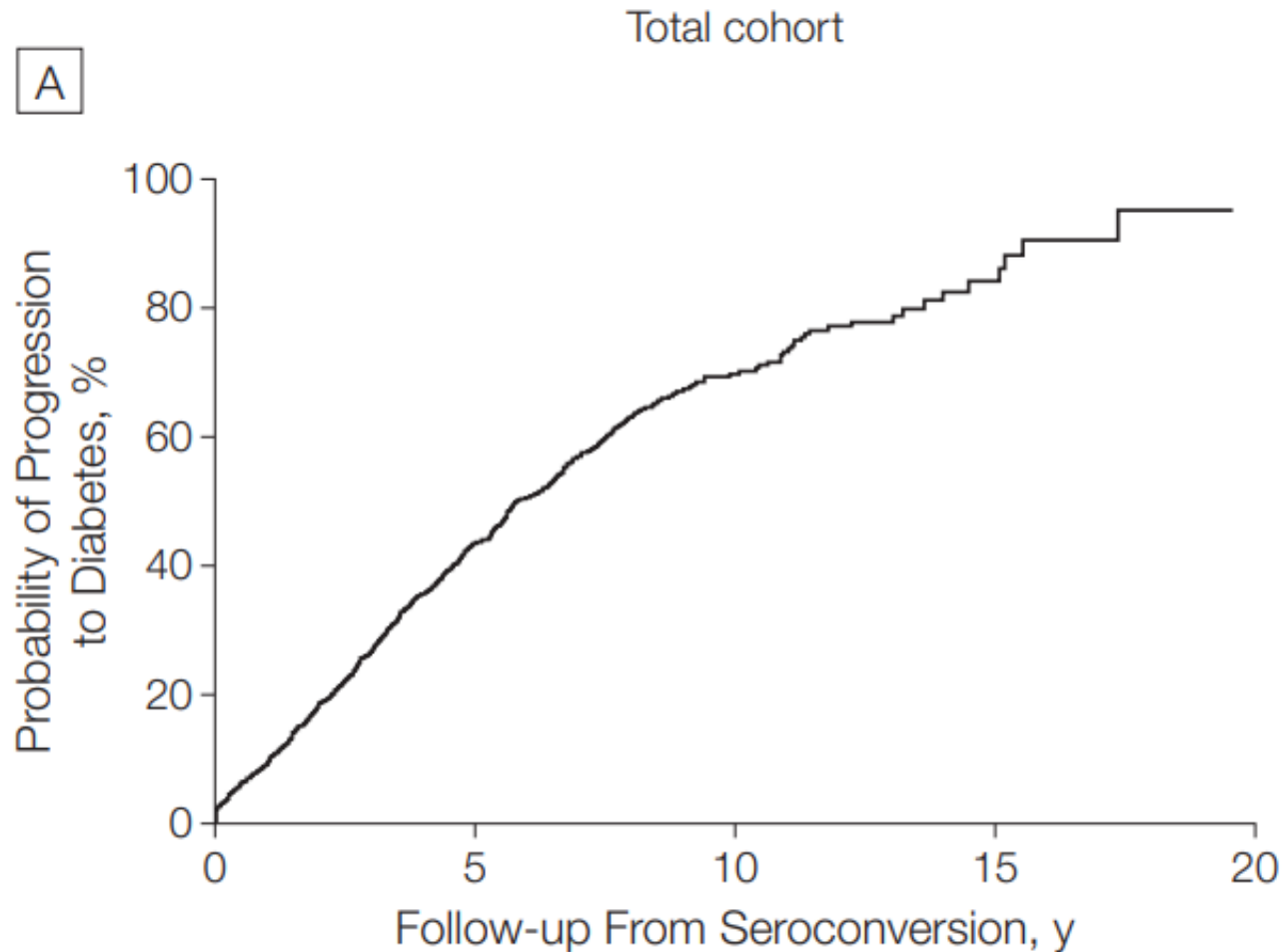
Virus, tillväxt, olika dietfaktorer och stress fortsatt misstänkta –  
men multipla triggers och olika triggers för IAA-first och GADA-first



# Förloppet – stadier

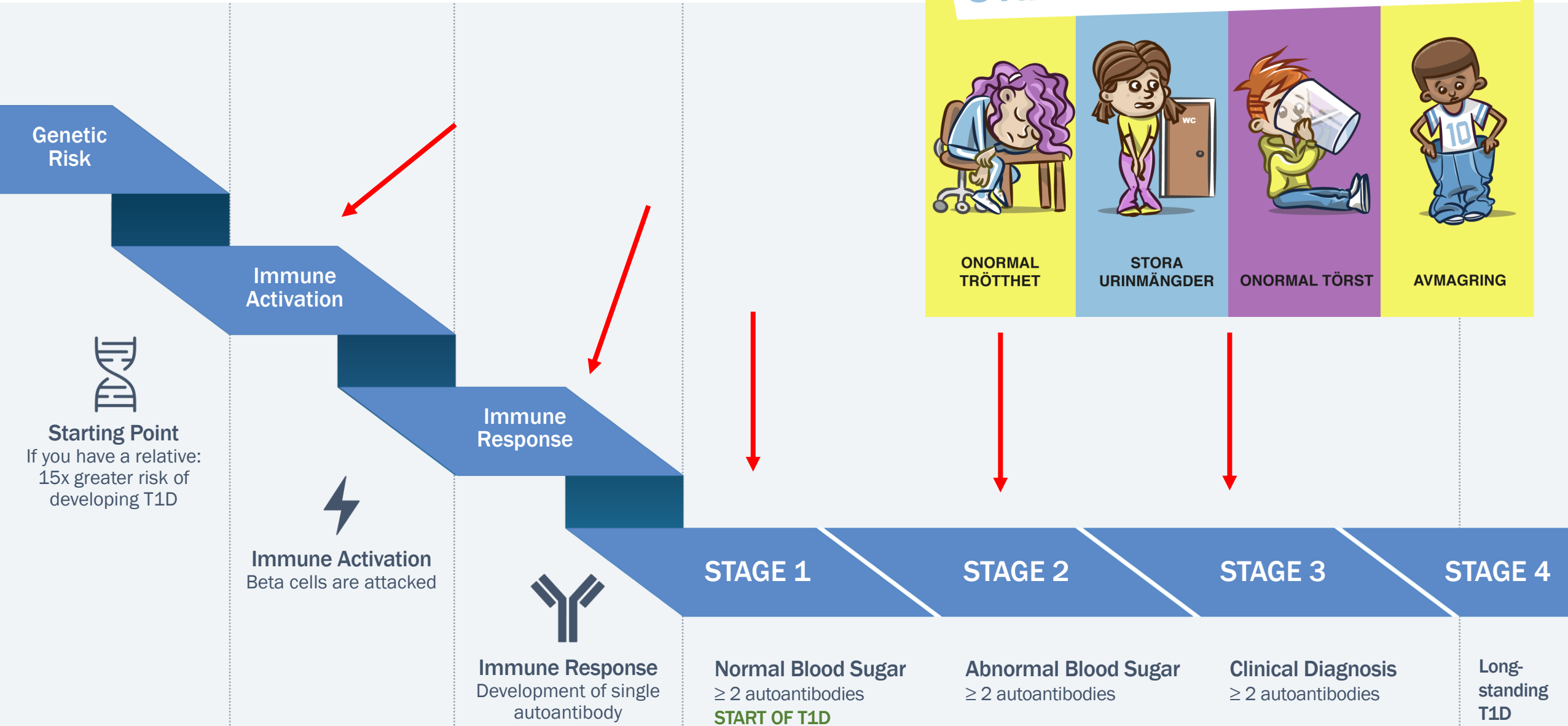


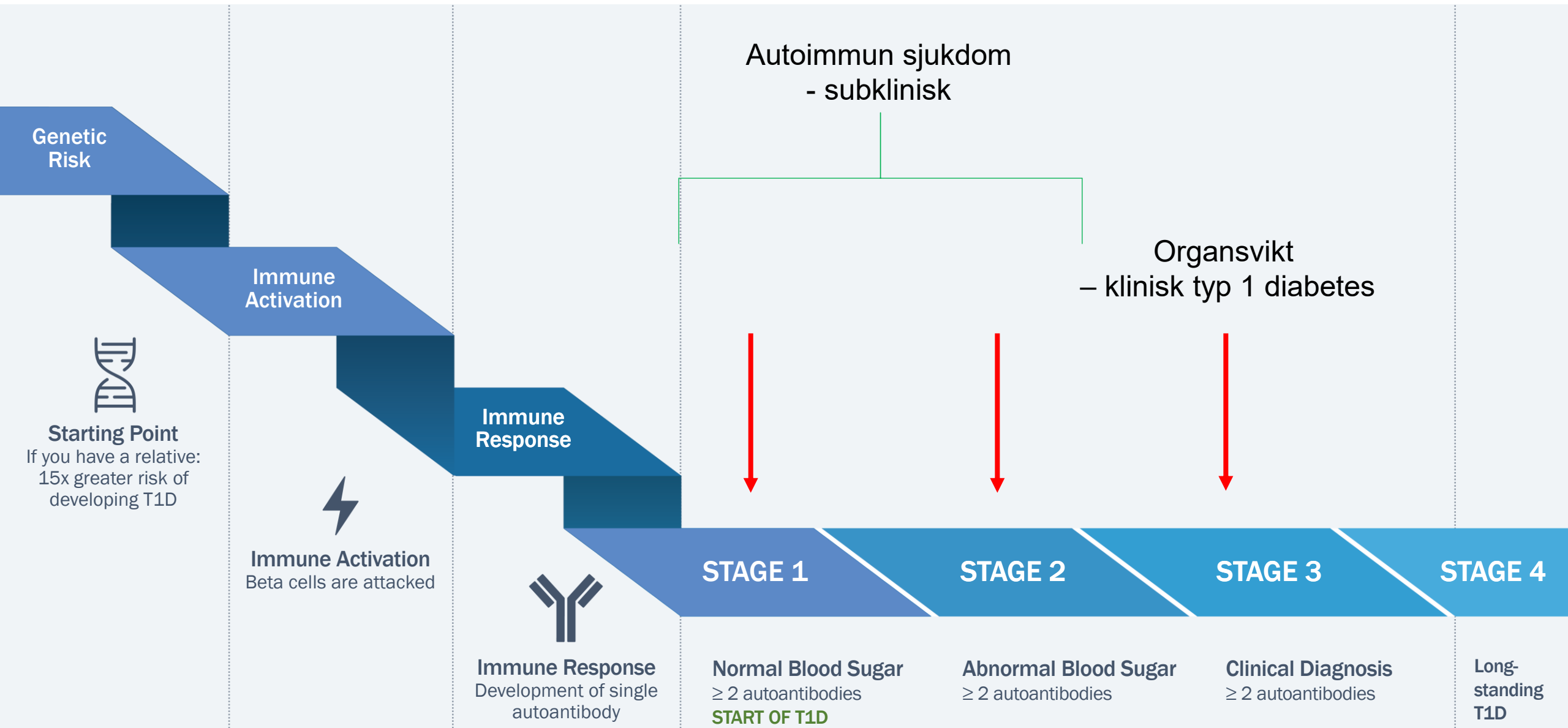
# Multipla autoantikroppar är ett led mot klinisk typ 1-diabetes



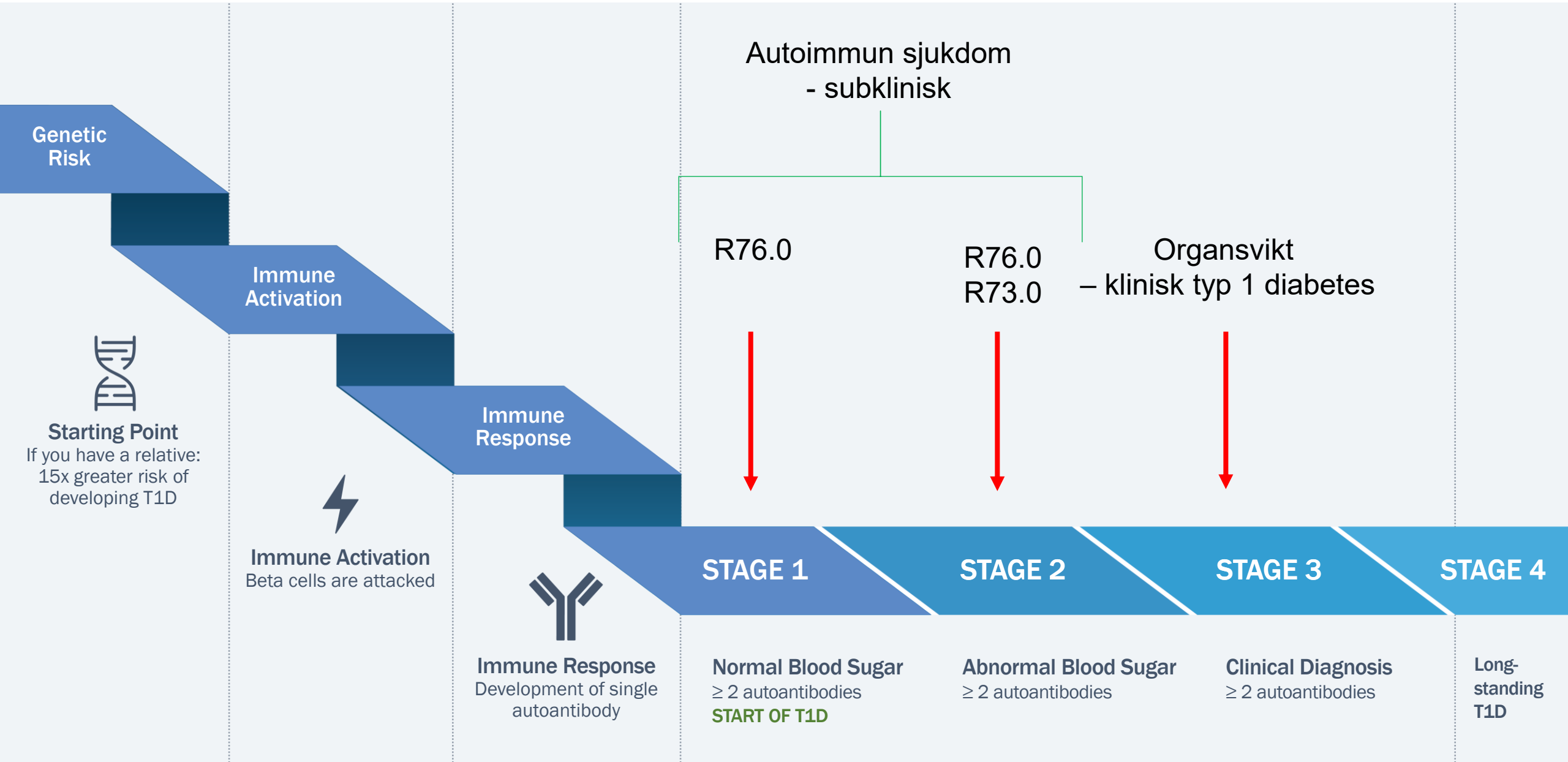
Ziegler et al JAMA 2013: 309(23):2473-2479

# Typ 1-diabetes olika stadier

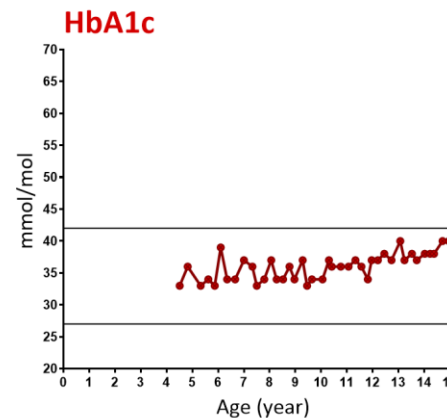
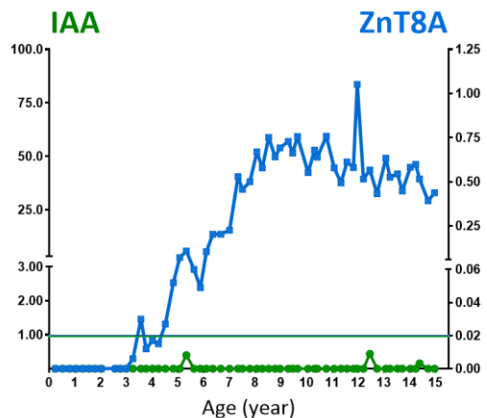
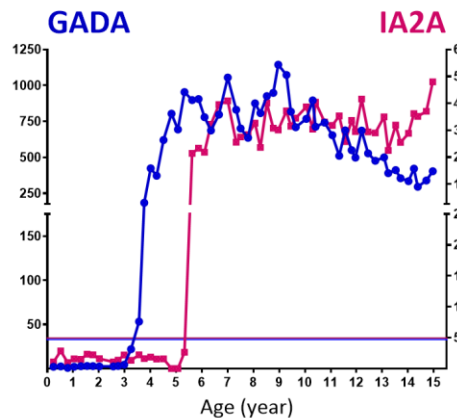




# Diagnoskoder som kan användas idag

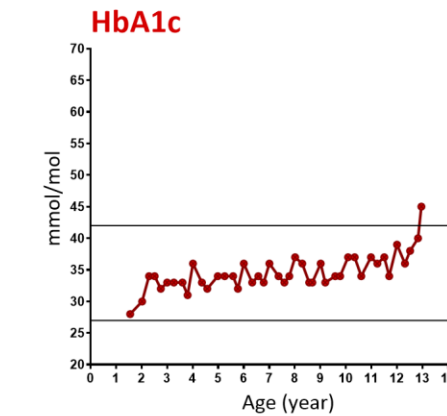
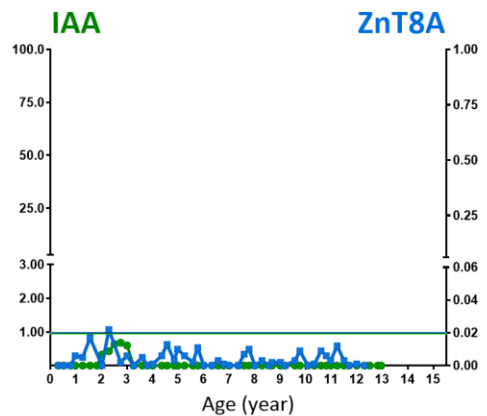
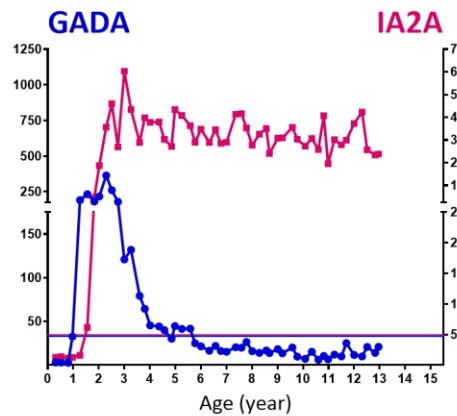


Barn 1  
GADA



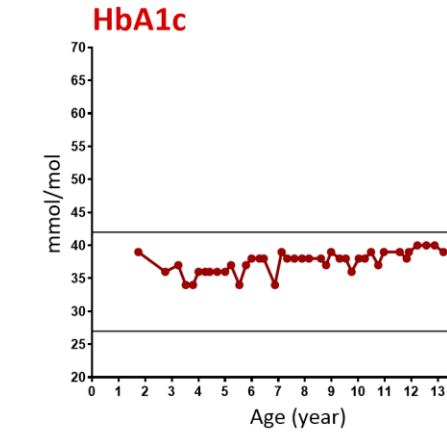
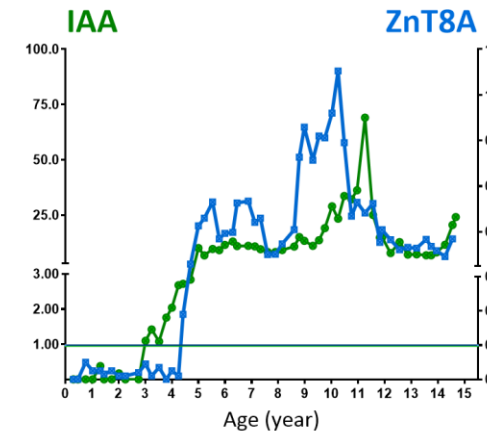
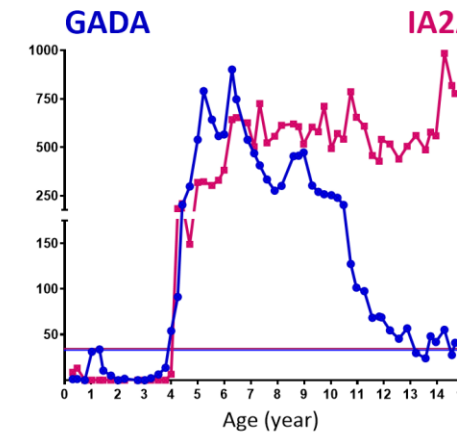
Diagnos:  
GADA, IA-2A och ZnT8A

Barn 2  
GADA



Diagnos:  
IA-2A (1 ak)

Barn 3  
IAA



Diagnos:  
IA-2A, IAA, ZnT8A



LUNDS  
UNIVERSITET

# Screening för typ 1 diabetes





Är screening framtiden?





# Olika typer av screening

## Genetisk screening

## Screening för autoantikroppar

Genetic Risk

Immune Activation

Immune Response

STAGE 1

STAGE 2

STAGE 3

STAGE 4



**Starting Point**  
If you have a relative:  
15x greater risk of  
developing T1D

**Immune Activation**  
Beta cells are attacked

**Immune Response**  
Development of single  
autoantibody

**Normal Blood Sugar**  
≥ 2 autoantibodies  
**START OF T1D**

**Abnormal Blood Sugar**  
≥ 2 autoantibodies

**Clinical Diagnosis**  
≥ 2 autoantibodies

**Long-standing T1D**



# Genetisk screening vid födelsen

- Genom att kombinera olika gener kan vi hitta barn med över 10 % risk att tidigt utveckla typ 1 diabetes
- Missar samtidigt 50 % - de som insjuknar med lägre genetisk risk
- Bra om man vill hitta riskpopulationer



# Screening för autoantikroppar

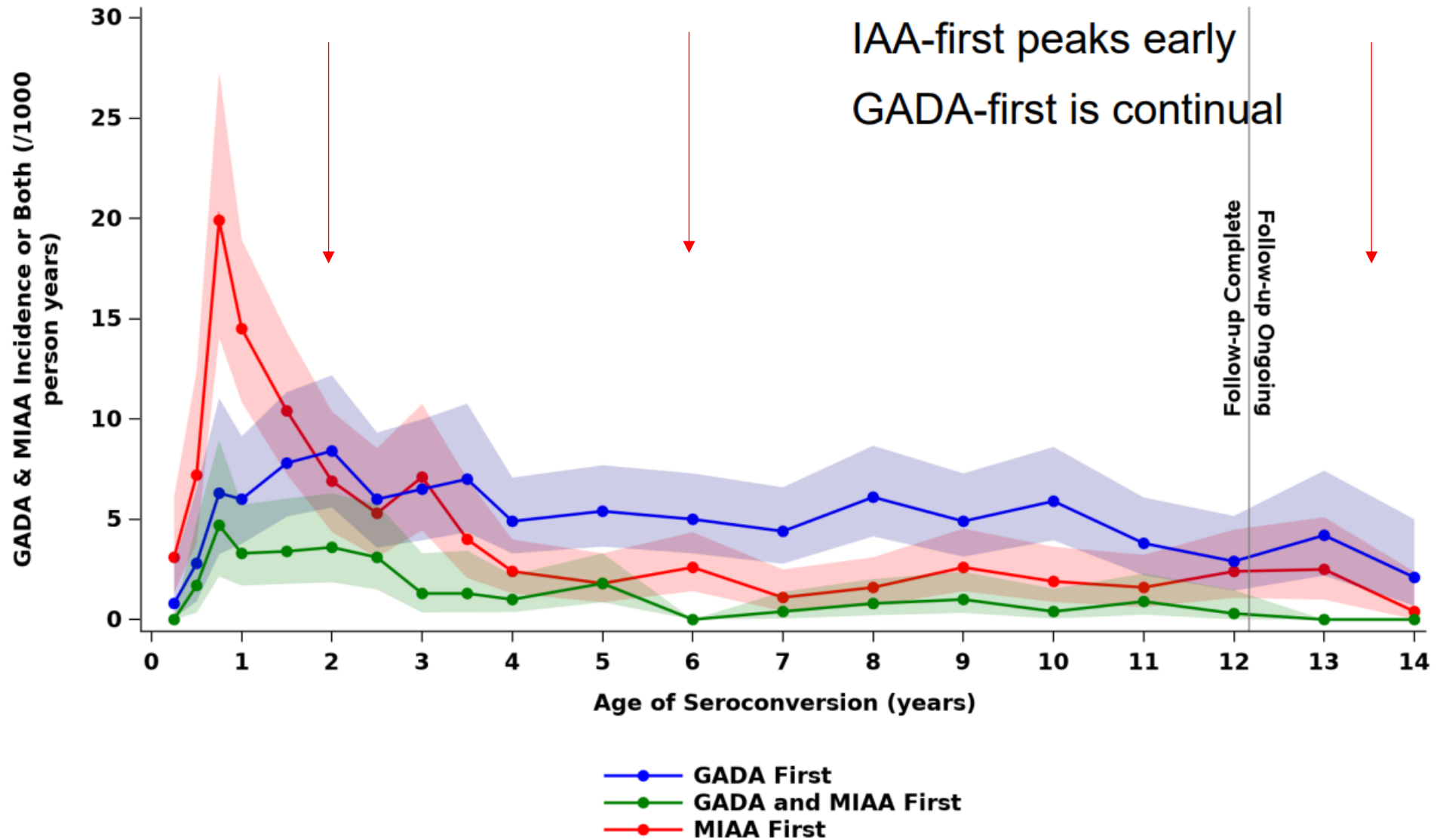
- Två eller fler autoantikroppar = typ 1 diabetes stadie 1 eller 2
- En isolerad autoantikropp = ca 15 % risk



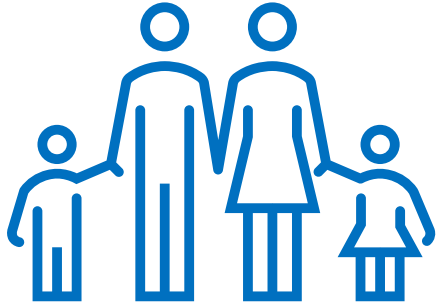
När/vem/hur?



# När?



# Vem?



Förstagsradssläktingar/riskpopulationer

”Case finding” – hittar fler fall men  
missar många



Allmän screening

Kostar mer – hittar färre fall –  
men kan hitta alla



# Var?



Hemtester



BVC/vårdcentraler/skola



Sjukhus



# Hur?

- Screening med autoantikroppar mot flera sjukdomar?
  - Kan vara hälsoekonomiskt gynnsamt
  - Hittar fler då man får med familjer med hereditet för flera autoimmuna sjukdomar
- Flera autoantikroppar kan nu köras i ett enda prov





Varför?



# UPPFÖLJNING AV BARN MED AUTOANTIKROPPAR

```
graph TD; A([UPPFÖLJNING AV BARN MED AUTOANTIKROPPAR]) --> B[TIDIG DIAGNOS]; A --> C[TIDIG INTERVENTION – SPARA BETACELLER?]; C --> D[PREVENTION?];
```

TIDIG DIAGNOS

TIDIG INTERVENTION – SPARA  
BETACELLER?

PREVENTION?

# Barn som screenats och följts insjuknar tidigt och utan ketoacidosis

## Reduced Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Young Children Participating in Longitudinal Follow-Up

Larsson HE, Vehik K, Bell R, Dabelea D, Dolan L, Pihoker C, Knip M, Veijola R, Lindblad B, Samuelsson U, Holl R, Haller MJ, on behalf of the TEDDY Study Group, SEARCH Study Group, Swediabkids Study Group, DPV Study Group, and Finnish Diabetes Registry Study Group

*Diabetes Care*. 2011 November; 34(11): 2347-2352. Epub 2011 Oct 4. doi: 10.2337/dc11-1026

Published in final edited form as:

*Pediatr Diabetes*. 2014 March ; 15(2): 118–126. doi:10.1111/pedi.12066.


## Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease

Helena Elding Larsson, MD, PhD<sup>1</sup>, Kendra Vehik, PhD<sup>2</sup>, Patricia Gesualdo<sup>3</sup>, Beena Akolkar, PhD<sup>4</sup>, William Hagopian, MD, PhD<sup>5</sup>, Jeffery Krischer, PhD<sup>2</sup>, Åke Lernmark, PhD<sup>1</sup>, Marian Rewers, MD, PhD<sup>3</sup>, Olli Simell, MD, PhD<sup>6</sup>, Jin-Xiong She, PhD<sup>7</sup>, Anette Ziegler, MD<sup>8</sup>, Michael J Haller, MD<sup>9</sup>, and TEDDY Study Group\*

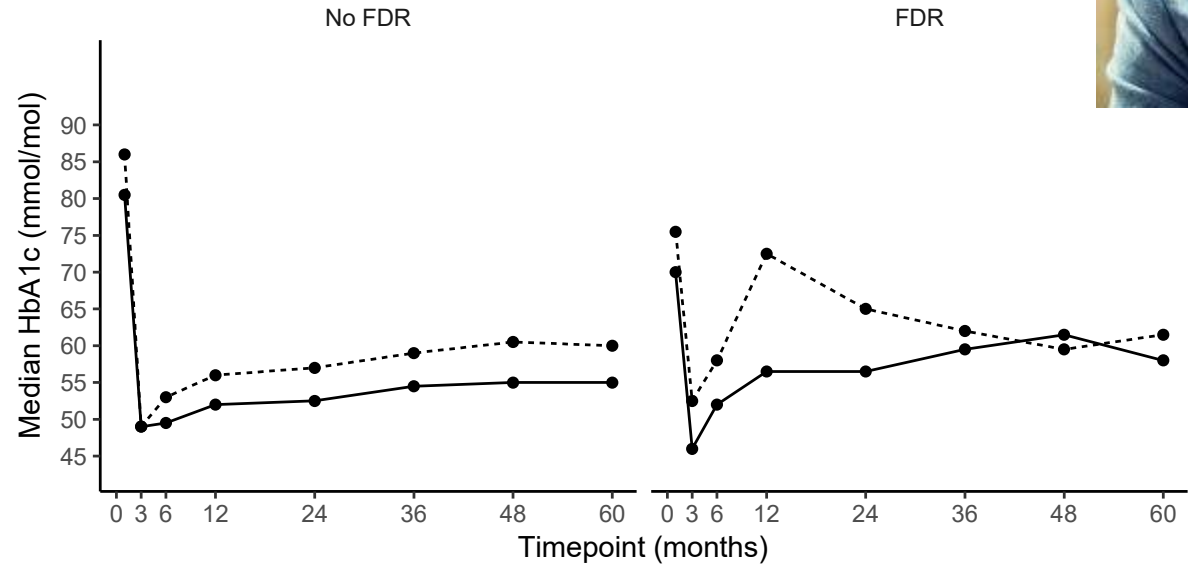
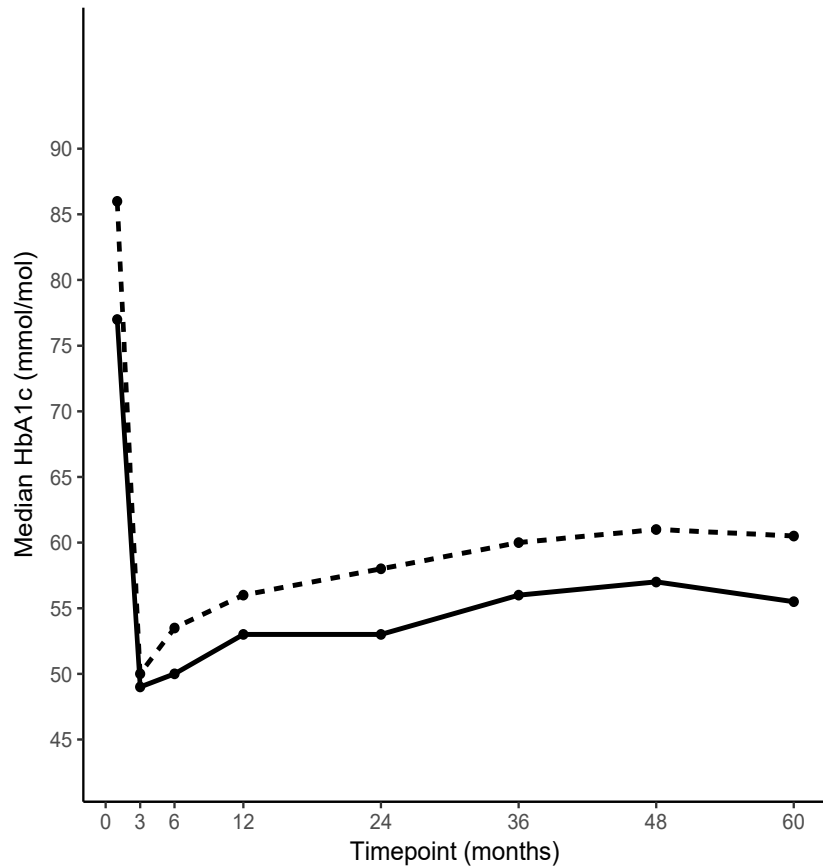
*Diabetologia* (2023) 66:1633–1642  
<https://doi.org/10.1007/s00125-023-05953-0>

ARTICLE

## Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation

Sandra Hummel<sup>1,2,3,4</sup>  · Johanna Carl<sup>1</sup> · Nadine Friedl<sup>1</sup> · Christiane Winkler<sup>1,2,3</sup> · Kerstin Kick<sup>4</sup> · Joanna Stock<sup>1</sup> · Franziska Reinmüller<sup>4</sup> · Claudia Ramminger<sup>1</sup> · Jennifer Schmidt<sup>3</sup> · Dominik Lwowsky<sup>5</sup> · Sonja Braig<sup>6</sup> · Desiree Dunstheimer<sup>7</sup> · Uwe Ermer<sup>8</sup> · Eva-Maria Gerstl<sup>9</sup> · Leonie Weber<sup>10</sup> · Nicole Nellen-Hellmuth<sup>11</sup> · Susanne Brämwig<sup>12</sup> · Marina Sindichakis<sup>13</sup> · Stefanie Tretter<sup>14</sup> · Anja Lorrmann<sup>15</sup> · Ezio Bonifacio<sup>2,16,17</sup>  · Anette-G. Ziegler<sup>1,2,3,4</sup>  · Peter Achenbach<sup>1,2,3,4</sup>  · for the Fr1da Study Group

# Bättre HbA1c upp till 5 år efter diagnos



Diabetologia  
<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4706-z>

SHORT COMMUNICATION

## Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPiS study

Markus Lundgren<sup>1,2</sup>  • Berglind Jonsdottir<sup>1,3</sup> • Helena Elding Larsson<sup>1,3</sup> • for the DiPiS study group



LUND  
UNIVERSITET

Vad gör vi med de som har autoantikroppar?



Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes

Moshe Phillip, Peter Achenbach, Ananta Addala, Anastasia Albanese-O'Neill, Tadej Battelino, Kirstine J. Bell, Rachel E.J. Besser, Ezio Bonifacio, Helen M. Colhoun, Jennifer J. Couper, Maria E. Craig, Thomas Danne, Carine de Beaufort, Klemen Dovc, Kimberly A. Driscoll, Sanjoy Dutta, Osagie Ebekozien, Helena Elding Larsson, Daniel J. Feiten, Brigitte I. Frohnert, Robert A. Gabbay, Mary P. Gallagher, Carla J. Greenbaum, Kurt J. Griffin, William Hagopian, Michael J. Haller, Christel Hendrickx, Emile Hendriks, Richard I.G. Holt, Lucille Hughes, Heba M. Ismail, Laura M. Jacobsen, Suzanne B. Johnson, Leslie E. Kolb, Olga Kordonouri, Karin Lange, Robert W. Lash, Åke Lernmark, Ingrid Libman, Markus Lundgren, David M. Maahs, M. Loredana Marcovecchio, Chantal Mathieu, Kellee M. Miller, Holly K. O'Donnell, Tal Oron, Shivajirao P. Patil, Rodica Pop-Busui, Marian J. Frewers, Stephen S. Rich, Desmond A. Schatz, Rifka Schulman-Rosenbaum, Kimber M. Simmons, Emily K. Sims, Jay S. Skyler, Laura B. Smith, Cate Speake, Andrea K. Steck, Nicholas P.B. Thomas, Ksenia N. Tonyushkina, Riitta Veijola, John M. Wentworth, Diane K. Wherrett, Jamie R. Wood, Anette-Gabriele Ziegler, and Linda A. DiMeglio

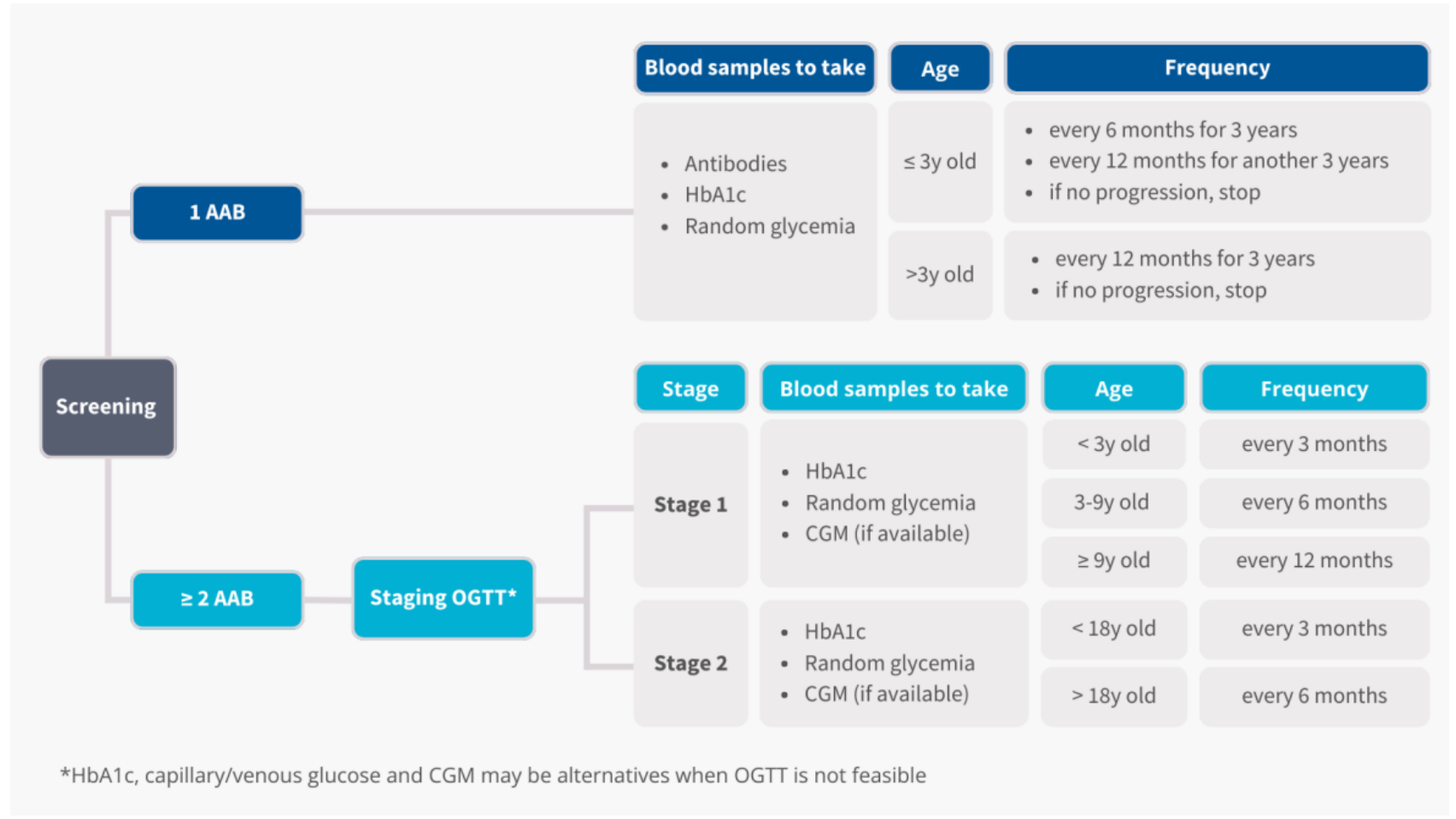
Diabetes Care 2024;47(8):1276–1298 | <https://doi.org/10.2337/doi24-0042>

Hormone Research in Paediatrics

Horm Res Paediatr , DOI: 10.1159/000543035  
 Received: November 11, 2024  
 Accepted: November 23, 2024  
 Published online: December 11, 2024

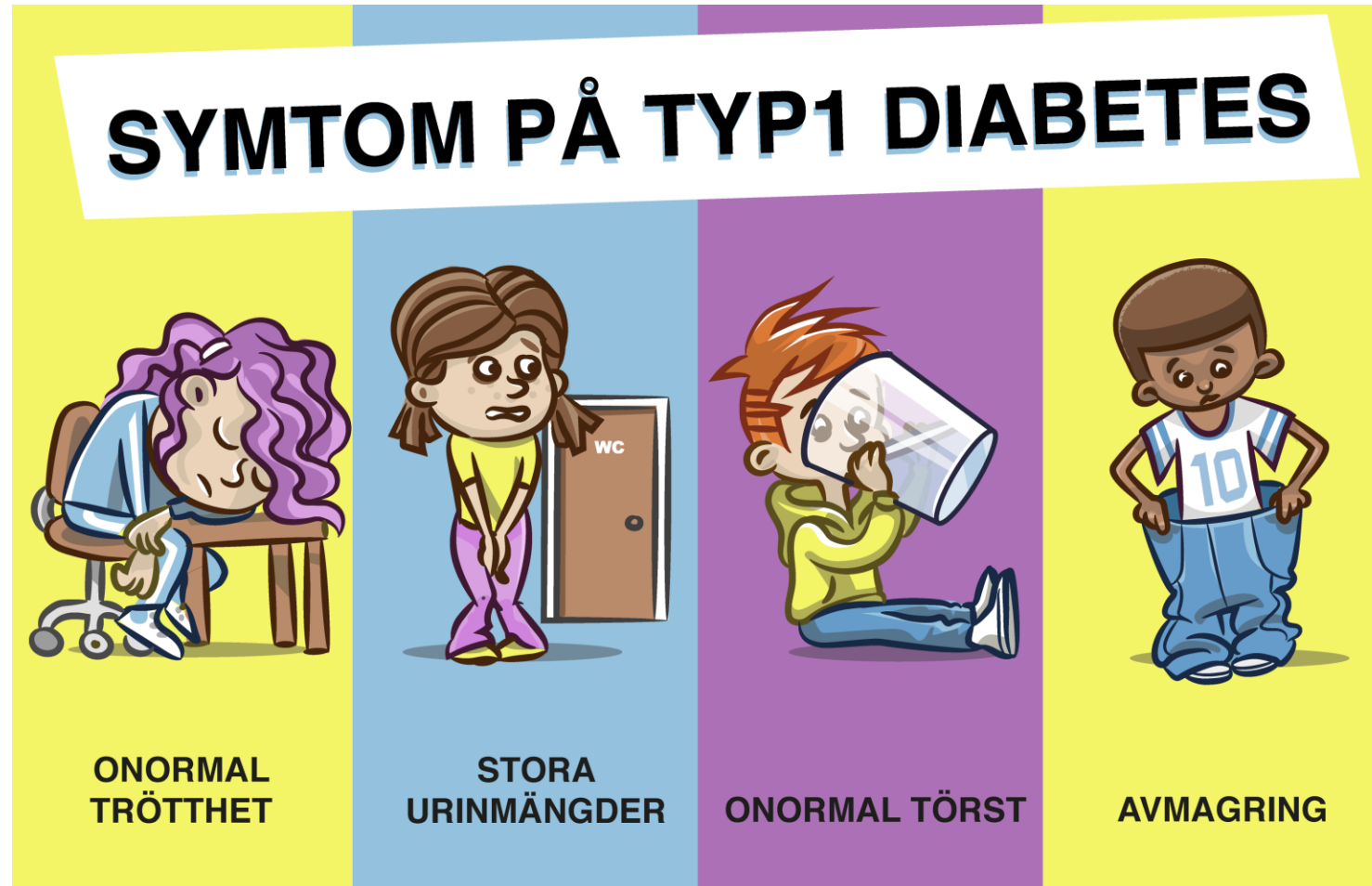
ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes

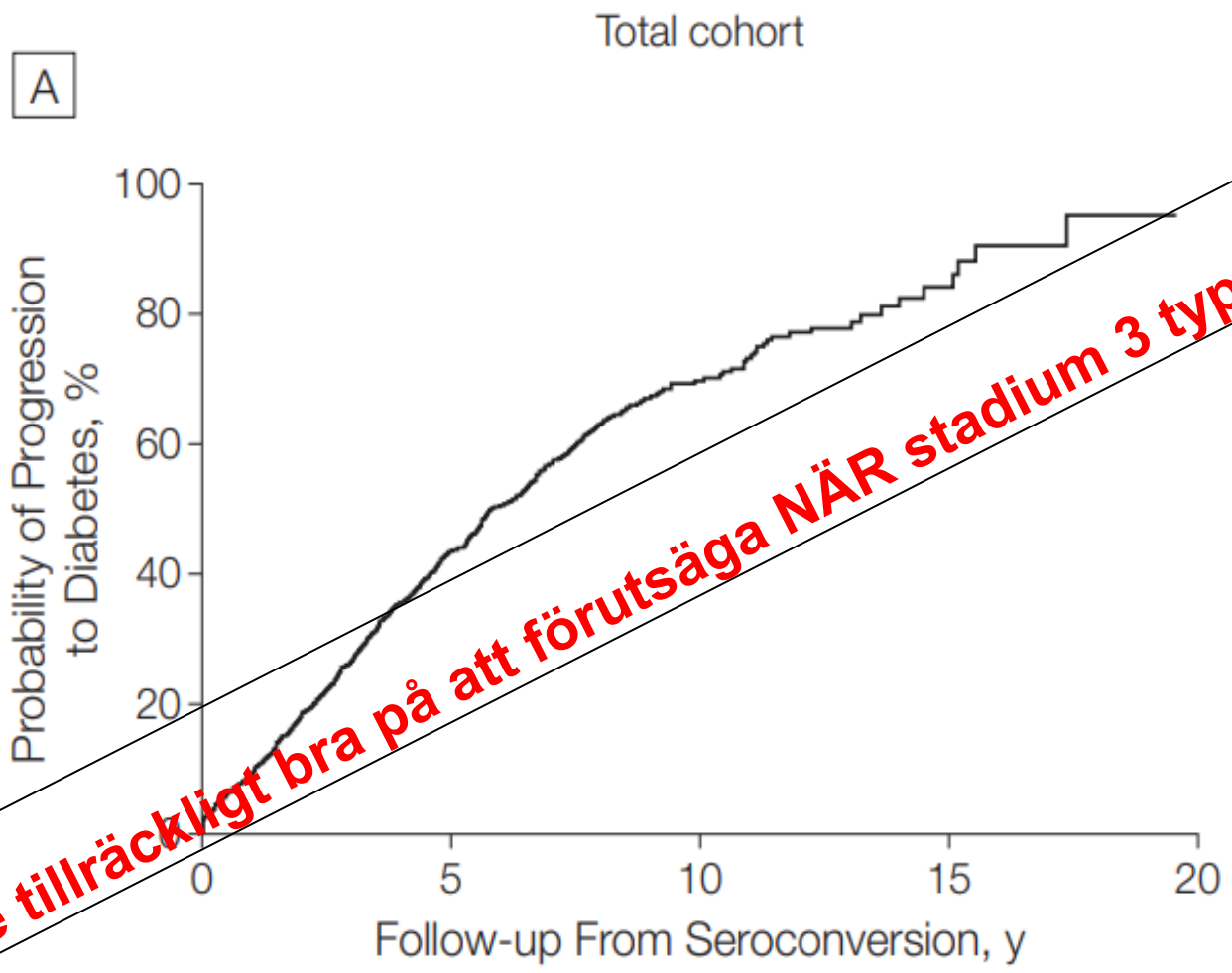
Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, Elding Larsson H, Jacobsen L, Lange K, Oron T, Sims EK, Speake C, Tosur M, Ulivi F, Ziegler A-G, Wherrett DK, Marcovecchio ML



1 autoantikropp – omtesta – har det blivit multipla?  
 2 eller fler autoantikroppar – staging och följ  
 Information och utbildning  
 Stöd för att minska oro  
 Uppföljning för tidig diagnos  
 Prevention?

# Uppföljning, stöd och utbildning – viktigt!





**Fortfarande inte tillräckligt bra på att förutsäga NÄR stadium 3 typ 1 diabetes uppstår**

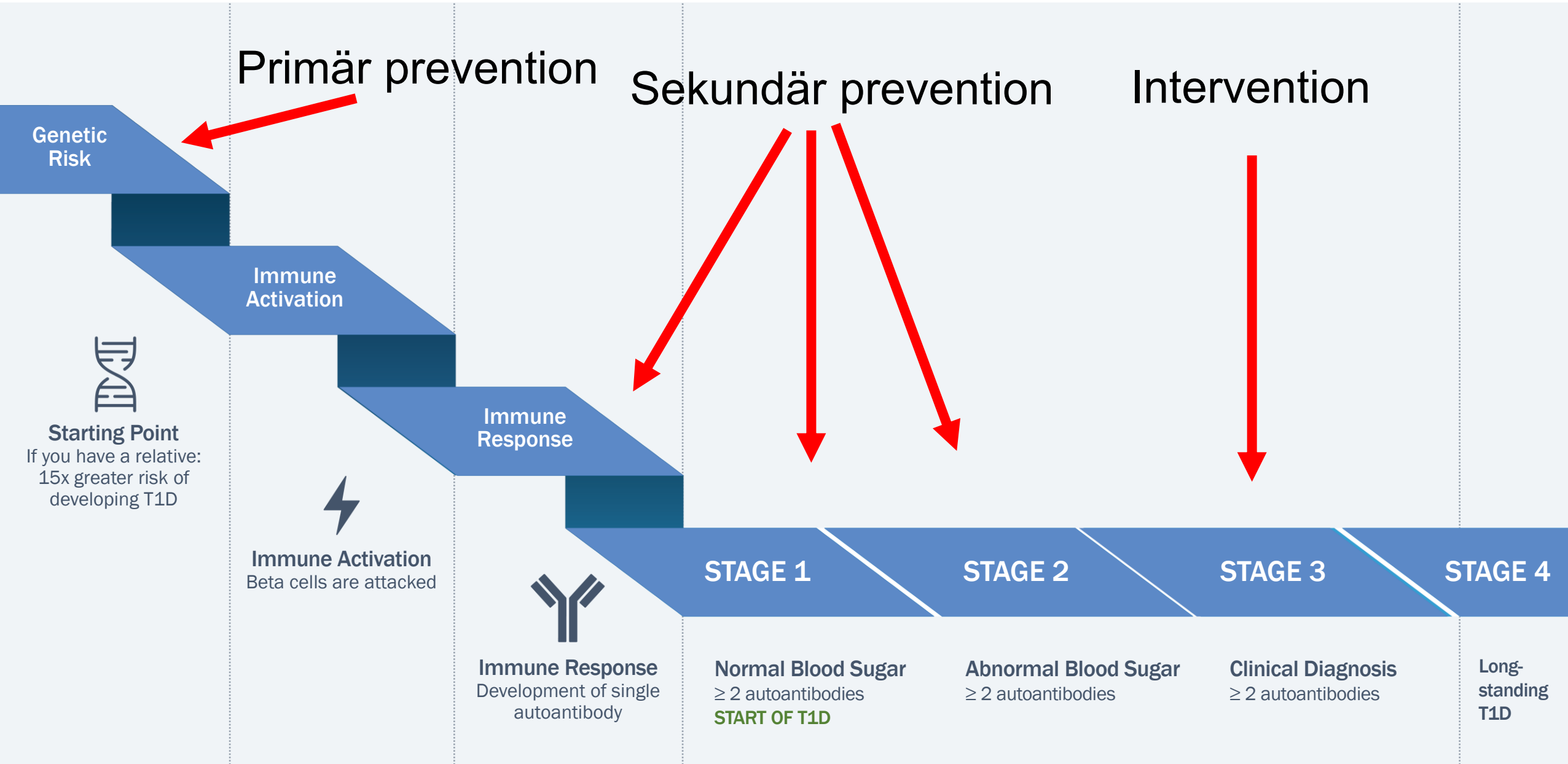




Kan vi förhindra eller fördröja typ 1 diabetes idag?



# Typer av prevention



Primär prevention – att förhindra att processen börjar



- Friska barn
- Genetisk screening för att hitta högriskpopulationer
- Tidigare studier negativa resultat
- Flera studier på gång, bl a oralt insulin, probiotika, covidvaccin





Helena Elding Larsson,<sup>1</sup> Kendra Vehik,<sup>2</sup> Michael J. Haller,<sup>3</sup> Xiang Liu,<sup>2</sup> Beena Akolkar,<sup>4</sup> William Hagopian,<sup>5</sup> Jeffrey Krischer,<sup>2</sup> Åke Lernmark,<sup>1</sup> Jin-Xiong She,<sup>6</sup> Olli Simell,<sup>7</sup> Jorma Toppari,<sup>7,8</sup> Anette-G. Ziegler,<sup>9</sup> and Marian Rewers,<sup>10</sup> for the TEDDY Study Group\*

## Growth and Risk for Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes in Early Childhood: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young Study

*Diabetes* 2016;65:1988–1995 | DOI: 10.2337/db15-1180



*Intensive Dietary & Activity Counselling*

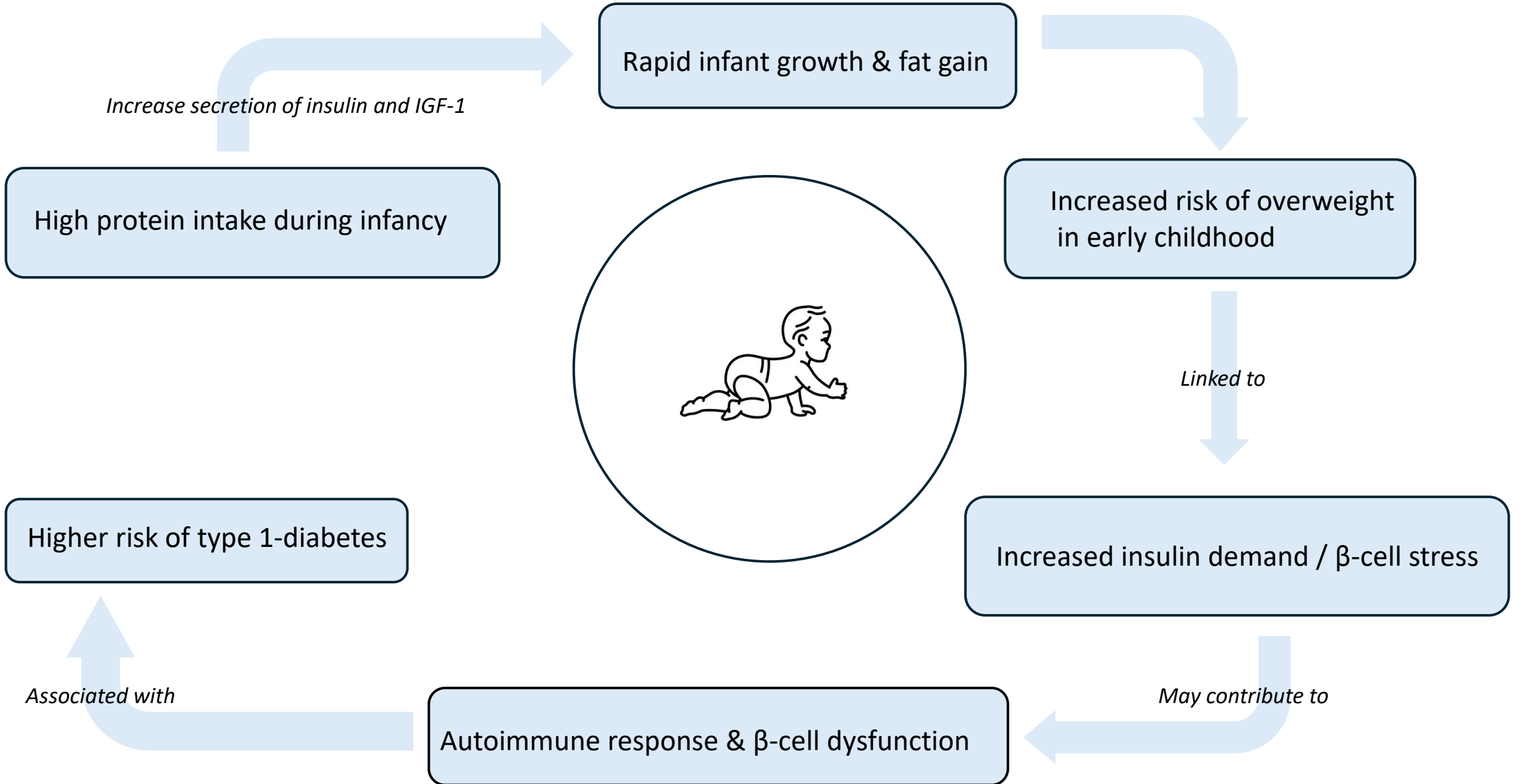
Hindawi  
Pediatric Diabetes  
Volume 2023, Article ID 3945064, 11 pages  
<https://doi.org/10.1155/2023/3945064>

WILEY | Hindawi

### Research Article

## Dietary Intake and Body Mass Index Influence the Risk of Islet Autoimmunity in Genetically At-Risk Children: A Mediation Analysis Using the TEDDY Cohort

Carin Andrén Aronsson ,<sup>1</sup> Roy Tamura,<sup>2</sup> Kendra Vehik,<sup>2</sup> Ulla Uusitalo,<sup>2</sup> Jimin Yang,<sup>2</sup> Michael J. Haller,<sup>3</sup> Jorma Toppari,<sup>4,5</sup> William Hagopian,<sup>6</sup> Richard A. McIndoe,<sup>7</sup> Marian J. Rewers,<sup>8</sup> Anette-G. Ziegler,<sup>9</sup> Beena Akolkar,<sup>10</sup> Jeffrey P. Krischer,<sup>2</sup> Jill M. Norris,<sup>11</sup> Suvi M. Virtanen,<sup>12,13,14</sup> and Helena Elding Larsson ,<sup>1,15</sup>



## Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes

Kendra Vehik<sup>1\*</sup>, Kristian F. Lynch<sup>1</sup>, Matthew C. Wong<sup>2</sup>, Xiangjun Tian<sup>2</sup>, Matthew C. Ross<sup>2</sup>, Richard A. Gibbs<sup>3</sup>, Nadim J. Ajami<sup>2</sup>, Joseph F. Petrosino<sup>2</sup>, Marian Rewers<sup>4</sup>, Jorma Toppari<sup>5,6</sup>, Anette G. Ziegler<sup>7,8,9</sup>, Jin-Xiong She<sup>10</sup>, Ake Lernmark<sup>11</sup>, Beena Akolkar<sup>12</sup>, William A. Hagopian<sup>13</sup>, Desmond A. Schatz<sup>14</sup>, Jeffrey P. Krischer<sup>1</sup>, Heikki Hyöty<sup>15,16</sup>, Richard E. Lloyd<sup>2</sup> and the TEDDY Study Group<sup>17</sup>

Persisterande enterovirusinfektion hos barn = risk  
Enterovirusvaccin?

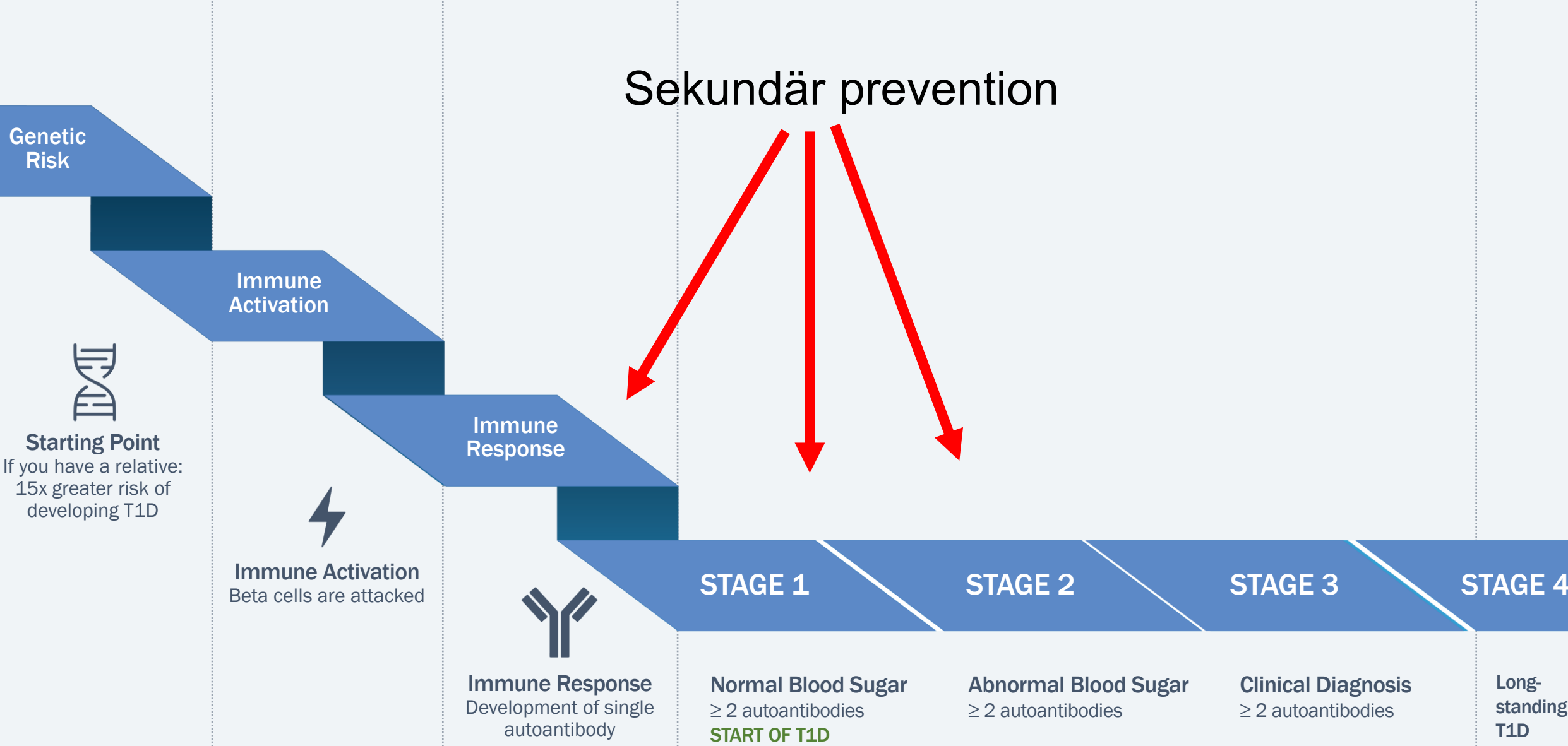


# Sekundär prevention





# Typer av prevention



|                         |        |                     |   |                    |               |
|-------------------------|--------|---------------------|---|--------------------|---------------|
| <i>ENDIT</i>            | PO     | Nicotinamide        | Relative, ICA+, normal OGTT                       | Stage 3            | Unsuccessful  |
| <i>DPT-1</i>            | IV/ SC | Insulin             | Relative, ICA+, IAA+, FPIR below threshold, 3-45y | Stage 3            | Unsuccessful  |
| <i>DPT-1</i>            | PO     | Insulin             | Relative, ICA+, IAA+, FPIR above threshold, 3-45y | Stage 3            | Unsuccessful* |
| <i>DIPP</i>             | IN     | Insulin             | HLA risk, $\geq 2$ AAb+ 1, 1-15y                  | Stage 3            | Unsuccessful  |
| <i>INIT-I</i>           | IN     | Insulin             | Relative, $\geq 1$ Ab, normal FPIR, 4-            | FPIR change        | Unsuccessful  |
| <i>INIT-II</i>          | IN     | Insulin             | Relative, Stage 1, FPIR above threshold, 4-30y    | Stage 3            | Unsuccessful  |
| <i>Belgian Registry</i> | SC     | Insulin             | Relative, IA-2A+, 5- 40y                          | Stage 3            | Unsuccessful  |
| <i>EPPSCIT</i>          | SC     | Insulin             | Relative, $\geq 2$ AAb, 7-14y                     | Stage 3            | Unsuccessful  |
| <i>TN-07</i>            | PO     | Insulin             | Relative, Stage 1 (IAA+ required), 3-45y          | Stage 3            | Unsuccessful* |
| <i>DiAPREV-II</i>       | SC     | GAD                 | Stage 1 (GADA+ required), 4-17y                   | Stage 3            | Unsuccessful  |
| <i>TN-18</i>            | IV     | Abatacept           | Stage 1, 6-45y                                    | Stage 2 or Stage 3 | Unsuccessful  |
| <i>TN-22</i>            | PO     | Hydroxy-chloroquine | Stage 1, 3-45y                                    | Stage 2 or 3       | Unsuccessful  |

Sekundär prevention

Många studier utan effekt

Många på gång



## Sekundär prevention – lyckade och pågående

| <i>Secondary Prevention</i> |    |              |  |                                  |                   |
|-----------------------------|----|--------------|--|----------------------------------|-------------------|
| <i>TN-10</i>                | IV | Anti-CD3     | Stage 2, 8-45y                                     | Stage 3                          | <b>Successful</b> |
| <i>Fr1da</i>                | PO | Insulin      | Stage 1, 2-12y                                     | Immune responders then Stage 2/3 | Ongoing           |
| <i>TN-28</i>                | IV | Low-dose ATG | Stage 2 + Presence of one high risk marker, 12-34y | Stage 3                          | Ongoing           |

Fler är på gång!



## An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes

Kevan C. Herold, M.D., Brian N. Bundy, Ph.D., S. Alice Long, Ph.D., Jeffrey A. Bluestone, Ph.D., Linda A. DiMeglio, M.D., Matthew J. Dufort, Ph.D., Stephen E. Gitelman, M.D., Peter A. Gottlieb, M.D., Jeffrey P. Krischer, Ph.D., Peter S. Linsley, Ph.D., Jennifer B. Marks, M.D., Wayne Moore, M.D., Ph.D., Antoinette Moran, M.D., Henry Rodriguez, M.D., William E. Russell, M.D., Desmond Schatz, M.D., Jay S. Skyler, M.D., Eva Tsalikian, M.D., Diane K. Wherrett, M.D., Anette-Gabriele Ziegler, M.D., and Carla J. Greenbaum, M.D., for the Type 1 Diabetes TrialNet Study Group\*

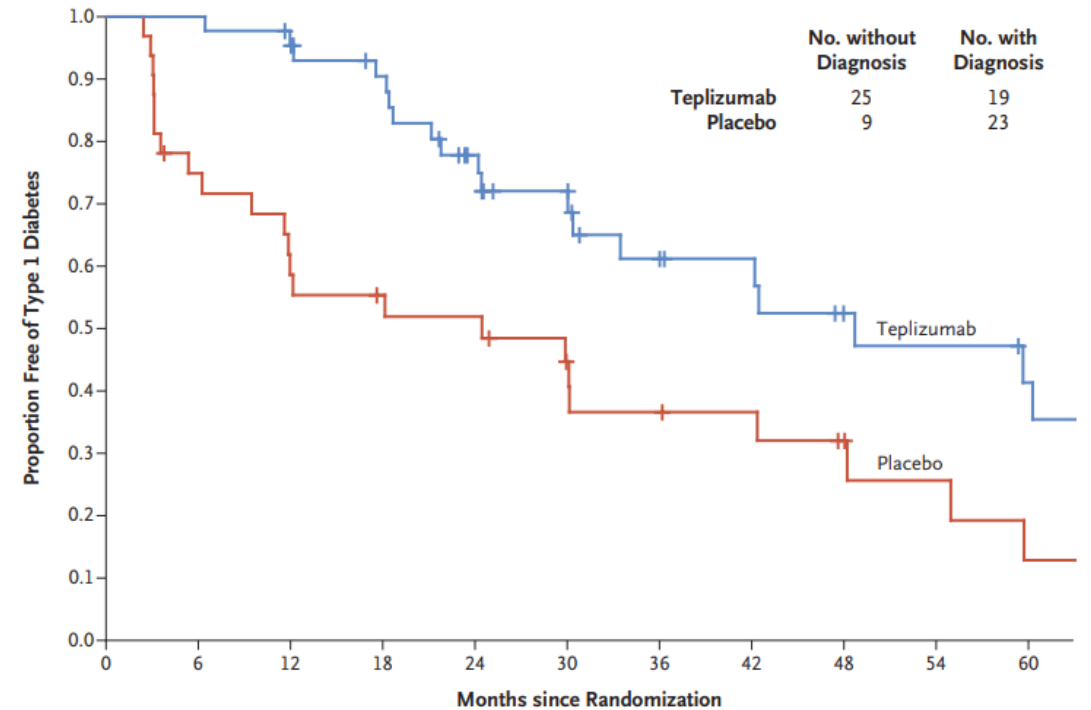
Godkänt av FDA för prevention av stage 3 T1D

Från 8 års ålder stage 2 T1D

Kan ges som Managed Access Program på licens i Europa

IV infusion 14 dagar

Biverkningar



No. at Risk

|            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Teplizumab | 44 | 44 | 40 | 36 | 27 | 21 | 15 | 14 | 10 | 9 |
| Placebo    | 32 | 23 | 18 | 16 | 15 | 11 | 9  | 8  | 6  | 4 |

Men

-

för att hitta stadium 1 eller 2 krävs screening

-

är vi redo för det?





LUNDS  
UNIVERSITET

# Principer för screening - SoS

1. Viktigt hälsoproblem
2. Känt naturalförlopp
3. Symptomfri fas som går att upptäcka
4. Lämplig testmetod finns
5. Åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt
6. Screeningen ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning orsakad av tillståndet
7. Acceptabel testmetod
8. Klarlagda acceptabla åtgärder
9. Hälsovinster ska överväga negativa effekter
10. Godtagbart ur ett etiskt perspektiv
11. Kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts rimlig
12. Information till deltagarna ska ha värderats
13. Organisatoriska aspekter – nationellt likvärdigt screeningprogram
14. Resursbehov och genomförbarhet
15. Plan för utvärdering

# Orsakar screening och uppföljning oro?



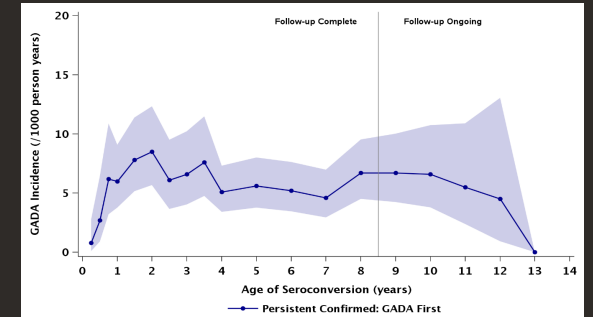
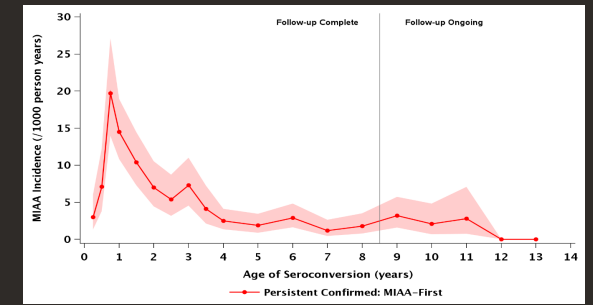


# Framtidsspaning



# Precisionsprevention/medicin

- Olika endotyper – olika prevention?
- Vacciner, diet/fysisk aktivitet, immuntolerans med fler antigen etc
- Kombination av olika metoder/läkemedel som kompletterar varandra – kan vi förlänga effekten?



# Lyckade interventionsstudier – några till prevention?

Retixumab

Otelixizumab

Abatacept

Låg dos ATG

Golimumab

Baricitinib

Pleconaril  
och ribavirin

Verapamil



# Summering



Screening kommer – när, hur och vem behöver klarläggas och



Nya vacciner/diet/immuntolerans som primärprevention – olika för olika endotyper av typ 1 diabetes?



Kombinationer av immunmodulerande substanser som sekundärprevention? Olika beroende på gener och autoantikroppar?



Nya behandlingsstrategier vid stadium 3 typ 1 diabetes: kombinera insulin med beta-cellssparande läkemedel?





Frågor?