



Clinical science

Autoimmune comorbidities associated with sarcoidosis: a case-control study in the All of Us research program

Michael J. Murphy ¹, Princess Edemobi¹, Audrey C. Leasure², Mridu Gulati³, Edward J. Miller⁴, William Damsky^{2,5,‡}, Jeffrey M. Cohen^{2,6,*}

¹Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA

²Department of Dermatology, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA

³Section of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA

⁴Section of Cardiovascular Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

⁵Department of Pathology, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

⁶Section of Biomedical Informatics and Data Science, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

*Correspondence to: Jeffrey M. Cohen, Department of Dermatology, Yale School of Medicine, Yale University, 15 York Street, New Haven, CT 06510, USA.

E-mail: jeffrey.m.cohen@yale.edu

‡W.D. and J.M.C. contributed equally to this study.

Abstract

Objective: The degree to which sarcoidosis patients are affected by autoimmune diseases is poorly understood. Prior studies of autoimmune co-morbidities in sarcoidosis have focused on populations outside the USA or have been impeded by small sample sizes and limited scope. This case-control study evaluated the association between sarcoidosis and autoimmune diseases in a large, diverse cohort based in the USA.

Methods: We used data from the All of Us research programme to conduct a case-control study involving patients ≥ 18 years old, from 2018 to the present, diagnosed with sarcoidosis. Sarcoidosis cases and age-, sex- and race-matched controls were identified in a 1:4 ratio. Autoimmune co-morbidities were compared between sarcoidosis patients and controls in univariable and multivariable analyses using logistic regression. The degree of association was measured using the odds ratio (OR).

Results: A total of 1408 sarcoidosis cases and 5632 controls were included in this study. Seven of 24 examined autoimmune diseases were significantly associated with sarcoidosis in our multivariable analysis ($P < 0.05$). The composite variable of any autoimmune disease was also significantly associated with sarcoidosis (OR = 2.29, $P < 0.001$).

Conclusion: We demonstrate an association between sarcoidosis and multiple autoimmune diseases in a large and diverse cohort based in the USA. These results underscore the need for careful screening of sarcoidosis patients for concomitant autoimmune disease.

Lay summary

What does this mean for patients?

Sarcoidosis is a condition that causes the immune system to become active in the body's organs, most commonly the lungs and lymph nodes. Past studies have found that some autoimmune diseases can be more common in people who have sarcoidosis than in those who do not. However, those studies focused on people who lived outside the USA and who had limited racial and ethnic diversity. Because genetics and geography can be important in sarcoidosis, the findings of these other studies might not necessarily apply to people in the USA. Therefore, we compared the rates of 24 autoimmune diseases in people with and without sarcoidosis in a large and racially diverse group of people in the USA. We found that 7 of 24 autoimmune diseases were more common in people with sarcoidosis than in those without, including two skin diseases and one musculoskeletal disease that have not been linked to sarcoidosis before. These results teach us more about autoimmune diseases in people with sarcoidosis and highlight the need for physicians to look for these diseases in patients with sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, autoimmune, epidemiology, case-control

Key messages

- We found that $>40\%$ of sarcoidosis patients had at least one co-morbid autoimmune disease.
- The odds of having a co-morbid autoimmune disease were 2.3-fold higher in sarcoidosis cases than in controls.
- Associated autoimmune diseases spanned multiple organ systems, including skin, cardiovascular, endocrine, nervous and musculoskeletal/rheumatological conditions.

Received: 1 September 2022. Accepted: 22 February 2023

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Introduction

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory condition characterized by the formation of granulomas in one or more tissues. It most commonly involves the lungs and intrathoracic lymph nodes; however, any organ can be affected. The clinical course is variable, with some patients experiencing spontaneous remission or remaining asymptomatic, whereas others develop chronic progressive and debilitating multisystemic disease. The prevalence and incidence of sarcoidosis vary markedly by geography, ethnicity and race. Internationally, the highest incidence rates have been observed in Nordic countries [1], while in the USA, Black or African American individuals experience substantially higher incidence rates compared with white Americans.

Histologically, the inflammation in sarcoidosis is characterized by non-caseating granulomas composed of epithelioid macrophages surrounded by a CD4⁺ T-cell-predominant lymphocytic infiltrate. However, the immunological cues that lead to this pattern of inflammation are incompletely understood. Prior studies have implicated a predominantly Th1-polarized immune response involving cytokines such as IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15 and TNF- α [2]. Yet other studies have suggested that Th17- and even Th2-polarized responses might be at play [3, 4]. These inflammatory programmes, or cytokine hubs, are at the core of several autoimmune diseases [5].

Sarcoidosis demonstrates several features consistent with an autoimmune aetiology. Sarcoidosis is thought to develop in genetically predisposed individuals after exposure to an environmental or infectious trigger that leads to loss of immune tolerance. However, the root cause(s) and initial trigger(s) of the inflammatory response are unknown, as is also true in other autoimmune diseases. Development of sarcoidosis has been linked to immunological genetic factors, including specific HLA alleles [6] and *TNF* (and other) gene polymorphisms [7]. Other observations supporting T-cell dependence and potential autoimmune aetiology of sarcoidosis include the potential unmasking or triggering of sarcoidosis by T-cell-activating cancer immunotherapies [8] and expansion of CD4⁺ T-cell subclones in lesions of sarcoidosis [9]. Furthermore, other studies performed outside the USA have demonstrated an association between sarcoidosis and certain autoimmune diseases [10].

Despite evidence of overlapping features between sarcoidosis and classical autoimmune diseases, the role of autoimmunity in the development of sarcoidosis and the degree to which patients with sarcoidosis are affected by more classical autoimmune diseases are poorly understood. Prior studies evaluating the association between sarcoidosis and autoimmune diseases have been impeded by the limited scope of other autoimmune diseases examined and small sample sizes [10]. Furthermore, the larger studies have focused on international populations rather than cohorts based in the USA [11–13]. Here, we perform a nested, matched, case-control study evaluating the associations between 24 autoimmune diseases and sarcoidosis in the All of Us research programme, a large cohort based in the USA that aims to enrol >1 million participants, with a focus on populations that are historically underrepresented in research.

Methods

A total of 214 206 patients in the All of Us database had electronic health records data available for analysis; this cohort

Table 1. Features of sarcoidosis cases compared with age-, sex- and race-matched controls

Characteristic	Control	Sarcoidosis	SMD
<i>n</i>	5632	1408	
Age, mean (s.d.), years	62.98 (11.97)	62.98 (11.97)	<0.001
Female, <i>n</i> (%)	3808 (67.6)	952 (67.6)	<0.001
Race/ethnicity, <i>n</i> (%)			<0.001
Asian	<80	<20	
Black	2240 (39.8)	560 (39.8)	
Hispanic	608 (10.8)	152 (10.8)	
Other	160 (2.8)	40 (2.8)	
White	2592 (46.0)	648 (46.0)	
Ever smoker, <i>n</i> (%)	2495 (45.7)	577 (42.0)	0.075
BMI, mean (s.d.)	30.64 (7.83)	32.07 (8.07)	0.180
CCI, mean (s.d.)	2.27 (2.86)	4.09 (3.68)	0.549
Type 1 diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	146 (2.6)	85 (6.0)	0.170
Multiple sclerosis, <i>n</i> (%)	56 (1.0)	37 (2.6)	0.123
Hashimoto's hypothyroidism, <i>n</i> (%)	36 (0.6)	<20	0.046
Graves' disease, <i>n</i> (%)	68 (1.2)	30 (2.1)	0.072
SLE, <i>n</i> (%)	90 (1.6)	88 (6.2)	0.241
Alopecia areata, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.113
Vitiligo, <i>n</i> (%)	22 (0.4)	<20	0.092
Scleroderma, <i>n</i> (%)	<20	24 (1.7)	0.136
Autoimmune disease ^a , <i>n</i> (%)	996 (17.7)	564 (40.1)	0.509
PM, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.107
DM, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.076
Vasculitis, <i>n</i> (%)	257 (4.6)	179 (12.7)	0.293
AS, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.099
IgA deficiency, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.058
ITP, <i>n</i> (%)	23 (0.4)	<20	0.083
APS, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.086
Myasthenia gravis, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.009
PMR, <i>n</i> (%)	34 (0.6)	28 (2.0)	0.123
Coeliac disease, <i>n</i> (%)	26 (0.5)	<20	0.033
Primary biliary cholangitis, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.018
Autoimmune hepatitis, <i>n</i> (%)	<20	<20	0.012
Autoimmune gastritis, <i>n</i> (%)	95 (1.7)	61 (4.3)	0.155
RA, <i>n</i> (%)	212 (3.8)	166 (11.8)	0.303
SS, <i>n</i> (%)	79 (1.4)	74 (5.3)	0.216
IBD, <i>n</i> (%)	117 (2.1)	42 (3.0)	0.058

In accordance with All of Us research programme policy, all values <20 are presented as <20.

^a Composite variable consisting of all individual diseases included in Table 1.

CCI: Charlson co-morbidity index; SMD: standardized mean difference.

includes adults ≥ 18 years of age from 2018 to the present. Data are available at www.allofus.nih.gov. The Yale University Institutional Review Board determined that this study does not involve human subjects and therefore Institutional Review Board review and approval were not required. Sarcoidosis cases were identified using International Classification of Diseases (ICD)-10-CM-D86, ICD-9-CM-135 or Systemized Nomenclature of Medicine (SNOMED) 9014002/156369008. Autoimmune diseases of interest ($n = 24$; Table 1) were chosen based on their generally accepted autoimmune pathogenesis and inclusion in prior studies evaluating their association with sarcoidosis in small cohorts or in cohorts not based in the USA. Autoimmune diseases were detected using the presence of at least one ICD-9, ICD-10 or SNOMED code for the diagnosis. We used nearest-neighbour propensity matching without replacement to select age-, sex- and race-matched controls for each case of sarcoidosis in a 4:1 ratio. Covariate balance between sarcoidosis patients and controls was compared using the standardized mean difference (SMD). Multivariable models were

constructed using universal confounders (age, sex and race), BMI, ever smoker status, the Charleston co-morbidity index (CCI) and autoimmune covariates of interest with significance level $P > 0.1$ in the univariate analysis. Logistic regression was used to determine whether each individual autoimmune co-morbidity or the composite variable of any autoimmune co-morbidity was associated with sarcoidosis in the multivariable analysis.

Results

We identified 1408 sarcoidosis cases with complete data and 5632 age-, sex- and race-matched controls for analysis (all matched variables had $SMD < 0.001$). The mean age was 63 years, and 67.6% were female; 46% were white, 39.8% Black and 10.8% Hispanic. Compared with controls, sarcoidosis cases had a greater percentage of every autoimmune disease under study, although differences in only 11 of the 24 diseases (type 1 diabetes mellitus, multiple sclerosis, SLE, alopecia areata, scleroderma, PM, vasculitis, PMR, autoimmune gastritis, RA and SS) were significant ($SMD > 0.1$; [Table 1](#)). In the multivariable analysis, 7 of 24 variables were significantly associated with sarcoidosis: alopecia areata [odds ratio (OR) = 4.20, $P = 0.001$], vitiligo (OR = 2.26, $P < 0.05$), SS

(OR = 2.10, $P < 0.001$), vasculitis (OR = 1.94, $P < 0.001$), SLE (OR = 1.90, $P = 0.001$), multiple sclerosis (OR = 1.86, $P < 0.05$) and RA (OR = 1.60, $P < 0.001$) ([Table 2](#)). The composite variable of any autoimmune disease was also significantly associated with increased odds of sarcoidosis (OR = 2.29, $P < 0.001$).

Discussion

These results demonstrate an association between several autoimmune diseases and sarcoidosis in a large, diverse cohort of patients in the USA. Our findings expand upon the results of prior international studies suggesting an association of SS, SLE and multiple sclerosis with sarcoidosis [11–13]. In accordance with prior studies, we also did not find an association with IBD, coeliac disease, PMR or myasthenia gravis [11, 12]. The finding that having any autoimmune disease was significantly associated with sarcoidosis was also consistent with prior work, although our OR of 2.29 was higher than those reported in Spain (1.64), Taiwan (1.66) and UK (2.23) [11–13]. This might be attributable, in part, to significant differences in racial/ethnic representation in these studies (<1% to 3% Black or African American) compared with our study (39.8% Black or African American).

Table 2. Univariable and multivariable association of sarcoidosis with autoimmune diseases

Individual analysis Covariate	Univariable OR (95% CI; <i>P</i> -value)	Multivariable OR (95% CI; <i>P</i> -value)
Age	1.00 (1.00, 1.00; $P = 1.000$)	0.99 (0.98, 0.99; $P < 0.001$)
Female sex	1.00 (0.88, 1.13; $P = 1.000$)	0.89 (0.77, 1.02; $P = 0.092$)
Ever smoker	0.86 (0.76, 0.97; $P = 0.014$)	0.82 (0.72, 0.93; $P = 0.002$)
BMI	1.02 (1.01, 1.03; $P < 0.001$)	1.02 (1.01, 1.03; $P < 0.001$)
CCI	1.18 (1.16, 1.20; $P < 0.001$)	1.15 (1.13, 1.17; $P < 0.001$)
Alopecia areata	4.90 (2.41, 10.13; $P < 0.001$)	4.20 ^b (1.80, 9.87; $P = 0.001$)
Autoimmune gastritis	2.64 (1.89, 3.65; $P < 0.001$)	1.35 (0.92, 1.97; $P = 0.124$)
APS	3.32 (1.61, 6.74; $P = 0.001$)	1.04 (0.43, 2.41; $P = 0.935$)
AS	3.80 (1.90, 7.56; $P < 0.001$)	1.92 (0.87, 4.13; $P = 0.099$)
DM	4.59 (1.65, 13.12; $P = 0.003$)	1.76 (0.55, 5.63; $P = 0.334$)
Graves' disease	1.78 (1.14, 2.72; $P = 0.009$)	1.09 (0.63, 1.82; $P = 0.750$)
Hashimoto's hypothyroidism	1.67 (0.89, 3.00; $P = 0.095$)	1.12 (0.53, 2.27; $P = 0.754$)
IBD	1.45 (1.00, 2.05; $P = 0.042$)	0.85 (0.56, 1.26; $P = 0.442$)
IgA deficiency	3.44 (1.11, 10.37; $P = 0.027$)	2.14 (0.59, 7.21; $P = 0.223$)
ITP	2.80 (1.45, 5.28; $P = 0.002$)	1.40 (0.64, 2.99; $P = 0.385$)
Multiple sclerosis	2.69 (1.75, 4.07; $P < 0.001$)	1.86 ^b (1.14, 2.98; $P = 0.011$)
PMR	3.34 (2.01, 5.52; $P < 0.001$)	1.59 (0.89, 2.81; $P = 0.115$)
PM	13.42 (4.10, 59.92; $P < 0.001$)	3.39 (0.84, 17.09; $P = 0.102$)
RA	3.42 (2.76, 4.22; $P < 0.001$)	1.60 ^b (1.24, 2.05; $P < 0.001$)
Scleroderma	5.12 (2.81, 9.49; $P < 0.001$)	1.18 (0.57, 2.44; $P = 0.647$)
SLE	4.11 (3.04, 5.54; $P < 0.001$)	1.90 ^b (1.31, 2.73; $P = 0.001$)
SS	3.90 (2.82, 5.38; $P < 0.001$)	2.10 ^b (1.43, 3.06; $P < 0.001$)
Type 1 diabetes mellitus	2.41 (1.83, 3.17; $P < 0.001$)	1.03 (0.74, 1.42; $P = 0.852$)
Vasculitis	3.05 (2.49, 3.72; $P < 0.001$)	1.94 ^b (1.54, 2.44; $P < 0.001$)
Vitiligo	3.12 (1.63, 5.87; $P < 0.001$)	2.26 ^b (1.10, 4.53; $P = 0.023$)
Pooled analysis		
Age	1.00 (1.00, 1.00; $P = 1.000$)	0.99 (0.98, 0.99; $P < 0.001$)
Female sex	1.00 (0.88, 1.13; $P = 1.000$)	0.89 (0.78, 1.03; $P = 0.112$)
Ever smoker	0.86 (0.76, 0.97; $P = 0.014$)	0.81 (0.71, 0.92; $P = 0.002$)
BMI	1.02 (1.01, 1.03; $P < 0.001$)	1.02 (1.01, 1.02; $P < 0.001$)
CCI	1.18 (1.16, 1.20; $P < 0.001$)	1.14 (1.12, 1.17; $P < 0.001$)
Autoimmune disease ^a	3.11 (2.74, 3.53; $P < 0.001$)	2.29 ^b (1.98, 2.64; $P < 0.001$)

^a Composite variable consisting of all individual diseases included in [Table 1](#).

^b Statistically significant at $P < 0.05$.

CCI: Charlson co-morbidity index; OR: odds ratio.

Notably, studies from Taiwan, UK and Sweden, among others, have identified an association between sarcoidosis and autoimmune thyroid disease [12–14]. Although our unadjusted analysis revealed almost double the percentage of comorbid Hashimoto's hypothyroidism and Graves' disease in patients with sarcoidosis compared with controls, neither result was significant in the multivariate analysis. We also did not observe an association between sarcoidosis and IgA deficiency, APS, scleroderma, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, autoimmune gastritis, AS, inflammatory myopathies or ITP, although this has been described previously [11–13]. Again, these differences might be attributable to the fact that most studies demonstrating these associations were conducted in overwhelmingly European or Asian populations with very limited racial/ethnic diversity. In contrast, our study population based in the USA was one of the largest and most ethnically diverse, to date, with nearly 40% Black or African American participants. Such differences might impact the results, given the importance of genetics and environment in autoimmune disease and the development of sarcoidosis.

We also report statistically significant associations with alopecia areata, vitiligo and RA. To our knowledge, these associations have not been shown previously in large-scale studies and might represent findings unique to our diverse population based in the USA. It is important to note, however, that sarcoidosis can present with cutaneous manifestations that resemble other inflammatory dermatological diseases, and misclassification could potentially account for some of the observed associations. However, true coexistence between sarcoidosis and other inflammatory skin disease is an established phenomenon possibly resulting from a shared immunopathogenesis [15]. Lastly, it might be difficult clinically to differentiate inflammatory sarcoid arthritis and myopathy from RA.

The associations observed between classical autoimmune diseases and sarcoidosis might be explained, in part, by common pathomechanisms related to a shared underlying genetic predisposition. One gene that has been implicated in a variety of autoimmune diseases is nucleotide-binding oligomerization domain 2 (*NOD2*), which contributes to the innate immune response. Polymorphisms in *NOD2* have been linked to familial (i.e. Blau syndrome) and early-onset sarcoidosis, in addition to chronic inflammatory diseases including Crohn's disease and atopic dermatitis [16]. Butyrophilin-like 2 (*BTNL2*), which codes for an MHC class II-associated protein that regulates T-cell function, has also been implicated in both sarcoidosis and a wide variety of autoimmune diseases. Polymorphisms in *BTNL2* have been shown to increase the risk of developing sarcoidosis [17] and are associated with multiple sclerosis and alopecia areata, among other inflammatory conditions [18, 19]. Lastly, polymorphisms in *TNF* are associated with sarcoidosis and autoimmune conditions such as SLE, psoriasis and others, highlighting a potential common role of *TNF- α* in the pathogenesis of these disorders [7, 20]. These observations provide a possible mechanistic link that might explain some of the associations demonstrated in the present study.

Taken together, our results underscore the need for a thorough clinical history and review of systems when evaluating sarcoidosis patients, followed by appropriate screening for co-morbid autoimmune diseases as indicated. The variety of autoimmune diseases associated with sarcoidosis and breadth of organ systems involved highlight the importance of inter-

specialty communication and multidisciplinary care when treating these patients. Our findings also have implications for treatment selection, in that therapies that broadly impede common autoimmune pathways, such as Janus kinase inhibitors, *TNF- α* blockers or broadly acting immunosuppressants (e.g. MTX and AZA), might be useful in treating polyautoimmunity in sarcoidosis patients with known co-morbid autoimmune conditions.

Our study is limited by the use of electronic health record data and reliance on diagnostic codes to identify sarcoidosis and autoimmune disease cases. Another limitation is the potential for misdiagnosis of multiorgan sarcoidosis as a separate autoimmune disease, because there can be considerable clinical overlap. Lastly, we are limited by lack of clinical information on sarcoidosis cases, including detailed clinical features, diagnosing provider type or associated histopathology.

Conclusion

This study builds upon previous research demonstrating an association between sarcoidosis and multiple autoimmune diseases by identifying similar findings in a large and diverse cohort based in the USA; these results underscore the need for careful screening of sarcoidosis patients for concomitant autoimmune disease. Further studies are needed to characterize the mechanism of this relationship and determine whether these associations are causally related to sarcoidosis pathogenesis.

Data availability

The All of Us research dataset is available for access at www.allofus.nih.gov.

Funding

No specific funding was received from any bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

Disclosure statement: W.D. is a consultant for Pfizer, Incyte, Eli Lilly and TWi Biotechnology, has research funding from Pfizer, Advanced Cell Diagnostics/Bio-technique and AbbVie and receives licensing fees from EMD/Millipore/Sigma. E.J.M. receives research funding from Alnylam, Pfizer and Eidos and serves as a consultant for Alnylam, Pfizer and Eidos. The remaining authors have declared no conflicts of interest.

Acknowledgement

The All of Us research programme is supported by the National Institutes of Health, Office of the Director: Regional Medical Centers: 1 OT2 OD026549; 1 OT2 OD026554; 1 OT2 OD026557; 1 OT2 OD026556; 1 OT2 OD026550; 1 OT2 OD 026552; 1 OT2 OD026553; 1 OT2 OD026548; 1 OT2 OD026551; 1 OT2 OD026555; IAA #: AOD 16037; Federally Qualified Health Centers: HHSN 263201600085U; Data and Research Center: 5 U2C OD023196; Biobank: 1 U24 OD023121; The Participant Center: U24 OD023176; Participant Technology Systems Center: 1 U24 OD023163; Communications and Engagement: 3 OT2 OD023205; 3 OT2 OD023206; and Community Partners: 1 OT2 OD025277; 3 OT2 OD025315; 1 OT2 OD025337; 1 OT2 OD025276. In addition, the All of Us research programme

would not be possible without the partnership of its participants.

This publication was made possible by the Yale School of Medicine Fellowship for Medical Student Research and The Richard K. Gershon, M.D. Fund.

References

1. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:527–34.
2. Damsky W, Wang A, Kim DJ *et al.* Inhibition of type 1 immunity with tofacitinib is associated with marked improvement in long-standing sarcoidosis. *Nat Commun* 2022;13:3140.
3. Facco M, Cabrelle A, Teramo A *et al.* Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 2011;66:144–50.
4. Hauber HP, Gholami D, Meyer A, Pforte A. Increased interleukin-13 expression in patients with sarcoidosis. *Thorax* 2003;58:519–24.
5. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med* 2021;385:628–39.
6. Schürmann M, Lympany PA, Reichel P *et al.* Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:861–4.
7. Medica I, Kastrin A, Maver A, Peterlin B. Role of genetic polymorphisms in ACE and TNF-alpha gene in sarcoidosis: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2007;52:836–47.
8. Cornejo CM, Haun P, English J, Rosenbach M. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:1165–75.
9. Zissel G, Bäumer I, Fleischer B, Schlaak M, Müller-Quernheim J. TCR V β families in T cell clones from sarcoid lung parenchyma, BAL, and blood. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1593–600.
10. Song M, Manansala M, Parmar PJ *et al.* Sarcoidosis and autoimmunity. *Curr Opin Pulm Med* 2021;27:448–54.
11. Brito-Zerón P, Pérez-Alvarez R, Feijoo-Massó C *et al.*; SarcoGEAS-SEMI Registry. Coexistence of immune-mediated diseases in sarcoidosis. Frequency and clinical significance in 1737 patients. *Joint Bone Spine* 2021;88:105236.
12. Wu C-H, Chung P-I, Wu C-Y *et al.* Comorbid autoimmune diseases in patients with sarcoidosis: a nationwide case-control study in Taiwan. *J Dermatol* 2017;44:423–30.
13. Rajoriya N, Wotton CJ, Yeates DGR, Travis SPL, Goldacre MJ. Immune-mediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database. *Postgrad Med J* 2009;85:233–7.
14. Papadopoulos KI, Hörnblad Y, Liljebladh H, Hallengren B. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 1996;134:331–6.
15. Wanat KA, Schaffer A, Richardson V, VanVoorhees A, Rosenbach M. Sarcoidosis and psoriasis: a case series and review of the literature exploring co-incidence vs coincidence. *JAMA Dermatol* 2013;149:848–52.
16. Correa RG, Milutinovic S, Reed JC. Roles of NOD1 (NLRC1) and NOD2 (NLRC2) in innate immunity and inflammatory diseases. *Biosci Rep* 2012;32:597–608.
17. Lin Y, Wei J, Fan L, Cheng D. *BTNL2* gene polymorphism and sarcoidosis susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0122639.
18. Traherne JA, Barcellos LF, Sawcer SJ *et al.* Association of the truncating splice site mutation in *BTNL2* with multiple sclerosis is secondary to *HLA-DRB1*15*. *Hum Mol Genet* 2006;15:155–61.
19. Lee S, Paik SH, Kim H-J *et al.* Exomic sequencing of immune-related genes reveals novel candidate variants associated with alopecia universalis. *PLoS One* 2013;8:e53613.
20. Pan H-F, Leng R-X, Wang C *et al.* Association of TNF- α promoter-308 A/G polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2012;32:2083–92.

Autoimmunkomorbiditäten im Zusammenhang mit Sarkoidose: eine Fall-Kontroll-Studie im Rahmen des Forschungsprogramms All of Us

Zusammenfassung

Zielsetzung

Das Ausmaß, in dem Sarkoidose-Patienten von Autoimmunerkrankungen betroffen sind, ist nur unzureichend bekannt. Frühere Studien zu Autoimmun-Komorbiditäten bei Sarkoidose konzentrierten sich auf Populationen außerhalb der USA oder wurden durch kleine Stichprobengrößen und begrenzten Umfang behindert. In dieser Fall-Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang zwischen Sarkoidose und Autoimmunerkrankungen in einer großen, heterogenen Kohorte in den USA untersucht.

Methoden

Wir haben Daten aus dem All of Us-Forschungsprogramm verwendet, um eine Fall-Kontroll-Studie durchzuführen, an der Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren von 2018 bis heute teilnahmen, bei denen eine Sarkoidose diagnostiziert wurde. Sarkoidosefälle und alters-, geschlechts- und rassengleiche Kontrollen wurden in einem Verhältnis von 1:4 identifiziert. Autoimmun-Komorbiditäten wurden zwischen Sarkoidose-Patienten und Kontrollen in univariablen und multivariablen Analysen mittels logistischer Regression verglichen. Der Grad der Assoziation wurde anhand des Odds Ratio (OR) gemessen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1408 Sarkoidosefälle und 5632 Kontrollen in diese Studie aufgenommen. Sieben der 24 untersuchten Autoimmunerkrankungen waren in unserer multivariablen Analyse signifikant mit Sarkoidose assoziiert ($P < 0,05$). Die zusammengesetzte Variable einer Autoimmunerkrankung war ebenfalls signifikant mit Sarkoidose assoziiert ($OR = 2,29, P < 0,001$).

Schlussfolgerung

Wir zeigen einen Zusammenhang zwischen Sarkoidose und mehreren Autoimmunerkrankungen in einer großen und vielfältigen Kohorte in den USA. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines sorgfältigen Screenings von Sarkoidosepatienten auf begleitende Autoimmunerkrankungen.

Zusammenfassung für Laien

Was bedeutet das für die Patienten?

Sarkoidose ist eine Erkrankung, bei der das Immunsystem in den Organen des Körpers aktiv wird, vor allem in der Lunge und den Lymphknoten. Frühere Studien haben ergeben, dass einige Autoimmunkrankheiten bei Menschen mit Sarkoidose häufiger auftreten als bei Menschen ohne Sarkoidose. Diese Studien konzentrierten sich jedoch auf Menschen, die außerhalb der USA lebten und eine begrenzte rassische und ethnische Vielfalt aufwiesen. Da Genetik und Geografie bei der Sarkoidose eine wichtige Rolle spielen können, sind die Ergebnisse dieser anderen Studien nicht unbedingt auf Menschen in den USA übertragbar. Deshalb haben wir die Häufigkeit von 24 Autoimmunerkrankungen bei Menschen mit und ohne Sarkoidose in einer großen und rassistisch vielfältigen Gruppe von Menschen in den USA verglichen. Wir fanden heraus, dass 7 von 24 Autoimmunkrankheiten bei Menschen mit Sarkoidose häufiger auftraten als bei Menschen ohne Sarkoidose, darunter zwei Hautkrankheiten und eine Muskel-Skelett-Erkrankung, die bisher nicht mit Sarkoidose in Verbindung gebracht wurden. Diese Ergebnisse geben uns Aufschluss über Autoimmunkrankheiten bei Sarkoidosepatienten und machen deutlich, dass Ärzte bei Sarkoidosepatienten auf diese Krankheiten achten müssen.

Kernaussagen

- Wir fanden heraus, dass $>40\%$ der Sarkoidosepatienten mindestens eine komorbide Autoimmunerkrankung aufwiesen.
- Die Wahrscheinlichkeit, eine komorbide Autoimmunerkrankung zu haben, war bei Sarkoidosepatienten 2,3-mal höher als bei Kontrollpersonen.
- Die assoziierten Autoimmunerkrankungen betrafen mehrere Organsysteme, darunter Haut, Herz-Kreislauf, Hormonhaushalt, Nervensystem und Muskel-Skelett-Erkrankungen/Rheumatologie.

Einleitung

Die Sarkoidose ist eine Multisystem-Entzündung, die durch die Bildung von Granulomen in einem oder mehreren Geweben gekennzeichnet ist. Am häufigsten sind die Lunge und die intrathorakalen Lymphknoten betroffen, doch kann jedes Organ betroffen sein. Der klinische Verlauf ist variabel: Bei einigen Patienten kommt es zu einer Spontanremission oder sie bleiben asymptomatisch, während andere eine chronisch fortschreitende und

schwächende multisystemische Erkrankung entwickeln. Prävalenz und Inzidenz der Sarkoidose sind je nach geografischer Lage, ethnischer Zugehörigkeit und Rasse sehr unterschiedlich. Auf internationaler Ebene wurden die höchsten Inzidenzraten in den nordischen Ländern beobachtet [1], während in den USA Schwarze oder Afroamerikaner im Vergleich zu weißen Amerikanern wesentlich höhere Inzidenzraten aufweisen.

Histologisch ist die Entzündung bei der Sarkoidose durch nicht-verkäsende Granulome charakterisiert, die aus epithelioiden Makrophagen bestehen, die von einem CD4+ T-Zellen dominierenden lymphozytären Infiltrat umgeben sind. Die immunologischen Faktoren, die zu diesem Entzündungsmuster führen, sind jedoch nur unvollständig bekannt. Frühere Studien haben eine vorwiegend Th1-polarisierte Immunantwort unter Beteiligung von Zytokinen wie IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15 und TNF- α festgestellt [2]. Andere Studien deuten jedoch darauf hin, dass Th17- und sogar Th2-polarisierte Reaktionen im Spiel sein könnten [3, 4]. Diese Entzündungsprogramme oder Zytokin-Hubs bilden den Kern mehrerer Autoimmunerkrankungen [5].

Die Sarkoidose weist mehrere Merkmale auf, die auf eine Autoimmun-Ätiologie hindeuten. Es wird angenommen, dass sich Sarkoidose bei genetisch prädisponierten Personen entwickelt, nachdem sie einem umweltbedingten oder infektiösen Auslöser ausgesetzt waren, der zu einem Verlust der Immuntoleranz führt. Wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen sind jedoch die Ursache(n) und der erste Auslöser der Entzündungsreaktion unbekannt. Die Entwicklung der Sarkoidose wurde mit immunologischen genetischen Faktoren in Verbindung gebracht, darunter spezifische HLA-Allele [6] und TNF- (und andere) Genpolymorphismen [7]. Andere Beobachtungen, die die T-Zell-Abhängigkeit und eine mögliche Autoimmun-Ätiologie der Sarkoidose unterstützen, umfassen die mögliche Demaskierung oder Auslösung der Sarkoidose durch T-Zell-aktivierende Krebsimmuntherapien [8] und die Expansion von CD4+ T-Zell-Subklonen in Sarkoidose-Läsionen [9]. Darüber hinaus haben andere, außerhalb der USA durchgeführte Studien einen Zusammenhang zwischen Sarkoidose und bestimmten Autoimmunerkrankungen nachgewiesen [10].

Obwohl es Hinweise auf Überschneidungen zwischen Sarkoidose und klassischen Autoimmunerkrankungen gibt, ist die Rolle der Autoimmunität bei der Entstehung der Sarkoidose und das Ausmaß, in dem Patienten mit Sarkoidose von klassischeren Autoimmunerkrankungen betroffen sind, kaum bekannt. Frühere Studien, die den Zusammenhang zwischen Sarkoidose und Autoimmunkrankheiten untersuchten, wurden durch den begrenzten Umfang anderer untersuchter Autoimmunkrankheiten und kleine Stichprobengrößen behindert [10]. Außerdem konzentrierten sich die größeren Studien auf internationale Populationen und nicht auf Kohorten in den USA [11-13]. Hier führen wir eine verschachtelte, gematchte Fall-Kontroll-Studie durch, in der die Assoziationen zwischen 24 Autoimmunkrankheiten und Sarkoidose im All of Us-Forschungsprogramm untersucht werden. Dabei handelt es sich um eine große Kohorte in den USA, die darauf abzielt, mehr als 1 Million Teilnehmer zu erfassen, wobei der Schwerpunkt auf Bevölkerungsgruppen liegt, die in der Forschung traditionell unterrepräsentiert sind.

Methoden

Für insgesamt 214 206 Patienten in der All of Us-Datenbank standen elektronische Gesundheitsdaten für die Analyse zur Verfügung; diese Kohorte umfasst Erwachsene im Alter von ≥ 18 Jahren von 2018 bis heute. Die Daten sind verfügbar unter www.allofus.nih.gov. Das Institutional Review Board der Yale University stellte fest, dass diese Studie keine menschlichen Probanden einbezieht und daher keine Überprüfung und Genehmigung durch das Institutional Review Board erforderlich war. Sarkoidosefälle wurden anhand der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD)-10-CM-D86, ICD-9-CM-135 oder Systemized Nomenclature of Medicine (SNOMED) 9014002/156369008 identifiziert. Die Auswahl der interessierenden Autoimmunerkrankungen ($n = 24$; Tabelle 1) erfolgte auf der Grundlage ihrer allgemein anerkannten Autoimmunpathogenese und der Einbeziehung in frühere Studien, in denen ihr Zusammenhang mit Sarkoidose in kleinen Kohorten oder in Kohorten außerhalb der USA untersucht wurde. Autoimmunerkrankungen wurden anhand des Vorhandenseins mindestens eines ICD-9-, ICD-10- oder SNOMED-Codes für die Diagnose ermittelt. Wir verwendeten ein Propensity Matching ohne Ersetzung, um für jeden Sarkoidosefall alters-, geschlechts- und rassengleiche Kontrollen im Verhältnis 4:1 auszuwählen. Die Kovariatenbalance zwischen Sarkoidosepatienten und Kontrollen wurde anhand der standardisierten mittleren Differenz (SMD) verglichen. Multivariable Modelle wurden unter Verwendung universeller Störfaktoren (Alter, Geschlecht und Rasse), des BMI, des Raucherstatus, des Charleston-Komorbiditätsindex (CCI) und der interessierenden Autoimmun-Kovariaten mit einem Signifikanzniveau $P > 0,1$ in der univariaten Analyse erstellt. Mit Hilfe der logistischen Regression wurde ermittelt, ob jede einzelne Autoimmun-Komorbidität oder die zusammengesetzte Variable aller Autoimmun-Komorbiditäten in der multivariablen Analyse mit Sarkoidose assoziiert war.

Tabelle 1.

Merkmale von Sarkoidosefällen im Vergleich zu alters-, geschlechts- und rassengleichen Kontrollen
Zusammengesetzte Variable, die sich aus allen in Tabelle 1 aufgeführten Einzelerkrankungen zusammensetzt.

Ergebnisse

Wir identifizierten 1408 Sarkoidosefälle mit vollständigen Daten und 5632 alters-, geschlechts- und rassengleiche Kontrollen für die Analyse (alle gematchten Variablen hatten SMD < 0,001). Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre, und 67,6 % waren weiblich; 46 % waren weiß, 39,8 % schwarz und 10,8 % hispanisch. Im Vergleich zu den Kontrollen wiesen die Sarkoidosefälle einen höheren Prozentsatz aller untersuchten Autoimmunerkrankungen auf, obwohl die Unterschiede nur bei 11 der 24 Erkrankungen (Typ-1-Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, SLE, Alopecia areata, Sklerodermie, PM, Vaskulitis, PMR, autoimmune Gastritis, RA und SS) signifikant waren (SMD > 0,1; Tabelle 1). In der multivariablen Analyse waren 7 von 24 Variablen signifikant mit Sarkoidose assoziiert: Alopecia areata [odds ratio (OR) = 4,20, P = 0,001], Vitiligo (OR = 2,26, P < 0,05), SS (OR = 2,10, P < 0,001), Vaskulitis (OR = 1,94, P < 0,001), SLE (OR = 1,90, P = 0,001), Multiple Sklerose (OR = 1,86, P < 0,05) und RA (OR = 1,60, P < 0,001) (Tabelle 2). Die zusammengesetzte Variable einer Autoimmunerkrankung war ebenfalls signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Sarkoidose verbunden (OR = 2,29, P < 0,001).

Univariable und multivariable Assoziation von Sarkoidose mit Autoimmunerkrankungen

Zusammengesetzte Variable, die sich aus allen in Tabelle 1 aufgeführten Einzelerkrankungen zusammensetzt.

Statistisch signifikant bei P < 0,05.

Diskussion

Diese Ergebnisse belegen einen Zusammenhang zwischen mehreren Autoimmunerkrankungen und Sarkoidose in einer großen, heterogenen Patientenkohorte in den USA. Unsere Ergebnisse erweitern die Ergebnisse früherer internationaler Studien, die einen Zusammenhang zwischen SS, SLE und Multipler Sklerose und Sarkoidose nahelegen [11-13]. In Übereinstimmung mit früheren Studien konnten wir auch keinen Zusammenhang mit IBD, Zöliakie, PMR oder Myasthenia gravis feststellen [11, 12]. Die Feststellung, dass das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung signifikant mit Sarkoidose assoziiert war, stimmte ebenfalls mit früheren Arbeiten überein, obwohl unser OR von 2,29 höher war als die in Spanien (1,64), Taiwan (1,66) und Großbritannien (2,23) berichteten Werte [11-13]. Dies könnte zum Teil auf erhebliche Unterschiede in der rassischen/ethnischen Repräsentation in diesen Studien (<1% bis 3% Schwarze oder Afroamerikaner) im Vergleich zu unserer Studie (39,8% Schwarze oder Afroamerikaner) zurückzuführen sein.

Vor allem Studien u. a. aus Taiwan, Großbritannien und Schweden haben einen Zusammenhang zwischen Sarkoidose und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse festgestellt [12-14]. Obwohl unsere unbereinigte Analyse einen fast doppelt so hohen Prozentsatz an komorbider Hashimoto-Hypothyreose und Morbus Basedow bei Sarkoidose-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen ergab, war keines der beiden Ergebnisse in der multivariaten Analyse signifikant. Wir konnten auch keinen Zusammenhang zwischen Sarkoidose und IgA-Mangel, APS, Sklerodermie, primärer biliärer Cholangitis, Autoimmunhepatitis, Autoimmungastritis, AS, entzündlichen Myopathien oder ITP feststellen, obwohl dies bereits beschrieben wurde [11-13]. Auch hier könnten diese Unterschiede auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die meisten Studien, die diese Assoziationen aufzeigten, in überwiegend europäischen oder asiatischen Populationen mit sehr geringer rassischer/ethnischer Vielfalt durchgeführt wurden. Im Gegensatz dazu war unsere Studienpopulation in den USA mit einem Anteil von fast 40 % schwarzer oder afroamerikanischer Teilnehmer eine der größten und ethnisch vielfältigsten, die es bisher gab. Angesichts der Bedeutung von Genetik und Umwelt für Autoimmunerkrankungen und die Entwicklung der Sarkoidose könnten solche Unterschiede die Ergebnisse beeinflussen.

Wir berichten auch über statistisch signifikante Zusammenhänge mit Alopecia areata, Vitiligo und RA. Unseres Wissens wurden diese Assoziationen bisher noch nicht in groß angelegten Studien nachgewiesen, und es könnte sein, dass sie nur in unserer vielfältigen Population in den USA vorkommen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Sarkoidose Hauterscheinungen aufweisen kann, die anderen entzündlichen Hautkrankheiten ähneln, und dass eine falsche Klassifizierung möglicherweise für einige der beobachteten Assoziationen verantwortlich sein könnte. Eine echte Koexistenz zwischen Sarkoidose und anderen entzündlichen Hauterkrankungen ist jedoch ein bekanntes Phänomen, das möglicherweise auf eine gemeinsame Immunpathogenese zurückzuführen ist [15]. Schließlich könnte es klinisch schwierig sein, die entzündliche Sarkoidarthritis und Myopathie von der RA zu unterscheiden.

Die zwischen klassischen Autoimmunerkrankungen und Sarkoidose beobachteten Assoziationen könnten zum Teil durch gemeinsame Pathomechanismen erklärt werden, die mit einer gemeinsamen genetischen Prädisposition zusammenhängen. Ein Gen, das bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielt, ist die Nukleotid-bindende Oligomerisierungsdomäne 2 (NOD2), die zur angeborenen Immunantwort beiträgt. Polymorphismen in NOD2 wurden mit familiärer (d. h. Blau-Syndrom) und früh einsetzender Sarkoidose sowie mit chronischen Entzündungskrankheiten wie Morbus Crohn und atopischer Dermatitis in Verbindung gebracht [16]. Butyrophilin-like 2 (BTNL2), das für ein MHC-Klasse-II-assoziiertes Protein kodiert, das die Funktion von T-Zellen reguliert, wurde ebenfalls sowohl mit Sarkoidose als auch mit einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht. Polymorphismen in BTNL2 erhöhen nachweislich das Risiko, an Sarkoidose zu erkranken [17] und stehen neben anderen entzündlichen Erkrankungen auch mit Multipler Sklerose und Alopecia areata in Verbindung [18,

19]. Schließlich werden TNF-Polymorphismen mit Sarkoidose und Autoimmunerkrankungen wie SLE, Psoriasis und anderen in Verbindung gebracht, was auf eine mögliche gemeinsame Rolle von TNF- α bei der Pathogenese dieser Erkrankungen hinweist [7, 20]. Diese Beobachtungen stellen eine mögliche mechanistische Verbindung dar, die einige der in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Zusammenhänge erklären könnte.

Insgesamt unterstreichen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit einer gründlichen klinischen Anamnese und Überprüfung der Systeme bei der Untersuchung von Sarkoidosepatienten, gefolgt von einem angemessenen Screening auf komorbide Autoimmunerkrankungen, sofern dies angezeigt ist. Die Vielfalt der mit Sarkoidose assoziierten Autoimmunerkrankungen und die Breite der betroffenen Organsysteme machen deutlich, wie wichtig eine fachübergreifende Kommunikation und multidisziplinäre Betreuung bei der Behandlung dieser Patienten ist. Unsere Ergebnisse haben auch Auswirkungen auf die Auswahl der Behandlung, da Therapien, die auf breiter Basis gemeinsame Autoimmunwege hemmen, wie Januskinase-Inhibitoren, TNF- α -Blocker oder breit wirkende Immunsuppressiva (z. B. MTX und AZA), bei der Behandlung der Polyautoimmunität bei Sarkoidosepatienten mit bekannten komorbiden Autoimmunerkrankungen nützlich sein könnten.

Unsere Studie ist durch die Verwendung elektronischer Gesundheitsdaten und die Abhängigkeit von Diagnosecodes zur Identifizierung von Sarkoidose- und Autoimmunkrankheitsfällen begrenzt. Eine weitere Einschränkung ist die mögliche Fehldiagnose der Multiorgan-Sarkoidose als separate Autoimmunerkrankung, da es zu erheblichen klinischen Überschneidungen kommen kann. Und schließlich sind wir durch den Mangel an klinischen Informationen über Sarkoidosefälle eingeschränkt, einschließlich detaillierter klinischer Merkmale, der Art des diagnostizierenden Anbieters oder der damit verbundenen Histopathologie.

Schlussfolgerung

Diese Studie baut auf früheren Untersuchungen auf, die einen Zusammenhang zwischen Sarkoidose und mehreren Autoimmunkrankheiten gezeigt haben, indem sie ähnliche Befunde in einer großen und heterogenen Kohorte in den USA aufzeigte; diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines sorgfältigen Screenings von Sarkoidosepatienten auf begleitende Autoimmunkrankheiten. Weitere Studien sind erforderlich, um den Mechanismus dieses Zusammenhangs zu charakterisieren und festzustellen, ob diese Assoziationen kausal mit der Pathogenese der Sarkoidose zusammenhängen.

Verfügbarkeit der Daten

Der All of Us-Forschungsdatensatz kann unter www.allofus.nih.gov eingesehen werden.

Finanzierung

Für die Durchführung der in diesem Artikel beschriebenen Arbeiten wurden keine spezifischen Finanzmittel von öffentlichen, kommerziellen oder gemeinnützigen Einrichtungen gewährt.

Offenlegungserklärung: W.D. ist Berater für Pfizer, Incyte, Eli Lilly und TWi Biotechnology, erhält Forschungsmittel von Pfizer, Advanced Cell Diagnostics/Bio-technie und AbbVie und Lizenzgebühren von EMD/Millipore/Sigma. E.J.M. erhält Forschungsgelder von Alnylam, Pfizer und Eidos und ist als Berater für Alnylam, Pfizer und Eidos tätig. Die übrigen Autoren haben keine Interessenkonflikte angegeben.

Danksagung

Das Forschungsprogramm All of Us wird von den National Institutes of Health, Office of the Director, unterstützt: Regional Medical Centers: 1 OT2 OD026549; 1 OT2 OD026554; 1 OT2 OD026557; 1 OT2 OD026556; 1 OT2 OD026550; 1 OT2 OD 026552; 1 OT2 OD026553; 1 OT2 OD026548; 1 OT2 OD026551; 1 OT2 OD026555; IAA #: AOD 16037; Federally Qualified Health Centers: HHSN 263201600085U; Daten- und Forschungszentrum: 5 U2C OD023196; Biobank: 1 U24 OD023121; Das Teilnehmerzentrum: U24 OD023176; Zentrum für technologische Teilnehmersysteme: 1 U24 OD023163; Kommunikation und Engagement: 3 OT2 OD023205; 3 OT2 OD023206; und Gemeinschaftspartner: 1 OT2 OD025277; 3 OT2 OD025315; 1 OT2 OD025337; 1 OT2 OD025276. Darüber hinaus wäre das All of Us-Forschungsprogramm ohne die Partnerschaft seiner Teilnehmer nicht möglich.

Diese Veröffentlichung wurde durch das Yale School of Medicine Fellowship for Medical Student Research und den Richard K. Gershon, M.D. Fund ermöglicht.