

Orsaker till diabetes hos barn och ungdom

EN KOMBINATION AV ARV OCH MILJÖ

Sverige har näst Finland den högsta diabetesincidensen bland barn och ungdomar i Europa. Det finns därför starka skäl att försöka analysera orsakerna till sjukdomen för att stoppa en fortsatt negativ utveckling, och en intensiv forskning kring orsakerna till typ 1-diabetes pågår.

Vid Läkaresällskapets riksstämma 1995 hölls ett symposium om typ 1-diabetes där man sammanfattade och sammanlänkade viktiga fynd från aktuell molekyलगenetisk, immunologisk och epidemiologisk forskning.

Diabetes som debuterar i barneåren är av den autoimmuna typen, och denna sjukdom har en hög och ökande incidens i Sverige. Studier av enäggstvillingar visar entydigt att ärftliga riskfaktorer är viktiga men långt ifrån tillräckliga för att sjukdom ska uppstå. Sjukdomen har en lång induktionstid, och oli-

Medverkande vid symposiet om diabetes vid Läkaresällskapets riksstämma 1995: *Gisela Dahlquist* (moderator), professor, forskare vid Medicinska forskningsrådet, pediatrika institutionen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå; *Elisabeth Björk*, med dr, medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala; *Decio Eizirik*, docent, institutionen för medicinsk cellbiologi, BMC, Uppsala; *Bruno Hägglöf*, docent, universitetslektor, barn- och ungdomspsykiatriska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå; *Ingrid Kockum*, med dr, institutionen för klinisk genetik, Karolinska sjukhuset, Stockholm; *Lars-Åke Persson*, docent, universitetslektor, institutionen för epidemiologi och folkhälsoforskning, Umeå.

ka icke genetiska riskfaktorer tycks under lång tid kunna samverka till att sjukdomen manifesteras hos de genetiskt disponerade individerna.

Riskgener har framförallt hittats i HLA-systemet, men sjukdomen är poligen och olika HLA-specifiteter är

riskmarkörer i olika populationer och åldersgrupper. Den autoimmuna betacellsdestruktionen är T-cellsmedierad, och efter en initial skada på betacellen kan ett antal autoantigener presenteras och underhålla en självgenererande betacellsförstörelse. Uttrycket av olika autoantigener har visat sig öka i samband med en ökad betacellsbelastning, varför destruktionen av cellerna kan accelereras av olika riskfaktorer som påverkar insulinbehovet.

Epidemiologiska studier har indikerat att tidiga immunologiska händelser, såsom fetal virusexponering och blodgruppsinkompatibilitet, men också tidig exponering för komjölsproteiner och nitrosaminer kan vara initierande riskfaktorer för sjukdomen.

En snabb tillväxt som ger en ökad betacellsbelastning liksom psykologisk stress är riskindikatorer som kan tänkas verka accelererande på betacellsdestruktionen.

Ett nytt perspektiv på patogenesen och möjligheter till prevention har öppnats sedan man visat att också humana betaceller har förmågan att reparera initiala skador.

Autoimmunitet kan initieras av icke genetiska riskfaktorer

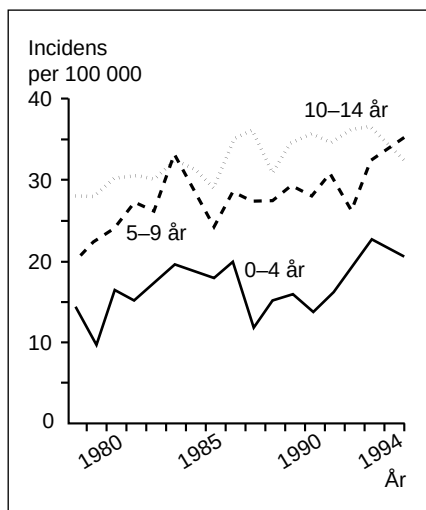
Mönstret för diabetes typ 1 är komplext, och det verkar som att flera gener och flera miljöfaktorer måste samverka för att ge en tillräcklig orsak till klinisk sjukdom. Vår forskning kring etiologin till barndiabetes syftar till nya preventionsstrategier. Detaljerade studier om mekanismen för betacellsdestruktion kan ge underlag för prevention som försöker stoppa en redan initierad autoimmun destruktion.

Incidensen av diabetes hos barn 0–14 år har under perioden 1978 till 1994 ökat från ca 20 per 100 000 barn och år till ca 30 per 100 000 barn och år [1]. Ökningen har under de senaste åren varit mest framträdande i den yngsta åldersgruppen, 0–4 år (Figur 1).

Probandbaserade tvillingstudier har påvisat 35–50 procents konkordans för typ 1-diabetes hos enäggstvillingar [2, 3]. Befolkningsbaserade studier från Finland har visat att endast ca 23 procent av enäggstvillingar är konkordanta för sjukdomen jämfört med ca 5 procent bland tvåäggstvillingar [4]. Dessa fynd

visar att det finns en stark ärftlig faktor vid typ 1-diabetes men också att denna faktor är långt ifrån tillräcklig för att sjukdom skall uppstå.

Redan på 1970-talet fann man markörer för sjukdomen i kromosom nr 6 i det s k HLA-komplexet, men senare tids forskning har visat att mindre än 50 procent av den genetiska komponenten i sjukdomen förklaras av riskgener i HLA-regionen. Man har därför nyligen undersökt och funnit indikationer på genetiska markörer i andra kromosomer, t ex kromosom nr 11, 18 och 5 [5]. Samtidigt har befolkningsbaserade stu-



Figur 1. Incidensen av barndiabetes i Sverige 1978 till 1994 i tre olika åldersgrupper.

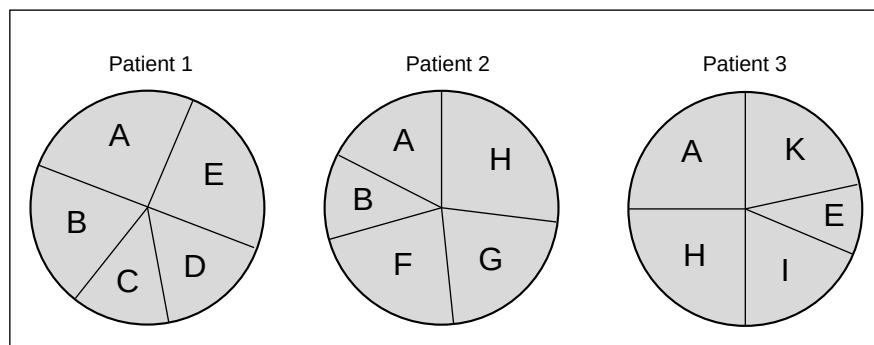
dier visat att helt olika gener i HLA-regionen är riskmarkörer hos olika etniska grupper, dvs att folk med europeiskt ursprung har andra HLA-markörer för typ 1-diabetes än svarta eller asiatiska befolkningar, vilket tydligt talar för en polygen ärftlighet [6].

Vid jämförelse inom Europa av incidens av barndiabetes och frekvens av olika HLA-markörer i de friska befolkningarna kunde man visa att ca 50 procent av den stora variationen av sjukdomsincidens i Europa förklaras av ärftliga faktorer, men resten således av miljöfaktorer.

Autoimmun patogenes

De flesta forskare är numera överens om att typ 1-diabetes har en autoimmun patogenes, dvs betacellen förstörs genom en T-cellsmedierad autoimmun mekanism. En förhärskande hypotes är att efter en initial skada, som kan orsakas av yttre exponeringar på betacellen, presenteras ett antal autoantigener från betacellen av makrofager. Troligen, förutsatt vissa HLA-typer, uppfattas dessa som »icke-själv» av T-lymfocyter och en självgenererande betacellsdestruktion startar. Att en destruktion av betacellen startat indikeras av ett flertal autoantikroppar riktade mot betacellen. Genom långtidsuppföljning av friska släktingar till insulinberoende diabetespatienter (IDDM) som har sådana autoantikroppar har man kunnat påvisa dels att latenstiden till klinisk sjukdom är variabel och kan vara lång, dels att autoantikropparna kan försvinna, och dels att vissa individer som har eller haft sådana autoantikroppar förblir friska. Den betacellsdestruktiva processen är således varken kontinuerlig eller ultimat.

Redan döda betaceller regenererar inte men betacellen har en förmåga att reparera små skador, något som nu vi-



Figur 2. Olika orsakskombinationer kan ge upphov till sjukdom hos olika individer eller grupper av individer. En eller flera delkomponenter kan vara nödvändiga (men ej tillräckliga) för att sjukdom skall uppstå. Vid typ 1-diabetes är kanske vissa kombinationer av gener eller tidig exponering för virus sådana nödvändiga riskfaktorer.

sats både i humana betaceller och i betaceller från experimentdjur. Uttrycket av olika betacellsantigen ökas av en ökad betacellsbelastning som därför kan tänkas accelerera en redan initierad destruktion. Autoimmuniteten kan således både initieras och accelereras av icke genetiska riskfaktorer [7]. Exempel på sådana icke genetiska riskdeterminanter som påvisats i befolkningsbaserade studier och som kan tänkas initiera autoimmunitet är fetal virusexponering [8], fetomaternal blodgruppsinkompatibilitet [9], tidig komjölksintroduktion [10] samt exponering för nitrosaminer [11]. Följande riskindikatorer kan tänkas accelerera destruktionen via en ökad betacellsbelastning: snabb tillväxt [12], kyla [1], frekventa infektioner [13] och psykisk stress [14].

Flera faktorer samverkar

Det mönster för sjukdomens etiologi som framträder är komplext, och det förefaller som om flera gener och flera miljöfaktorer måste samverka för att ge en tillräcklig orsak till klinisk sjukdom. Dessa kombinationer verkar kunna variera i sammansättning hos olika etniska grupper men också i olika åldersgrupper [15] (Figur 2).

Hittills har vi endast kunnat erbjuda våra patienter med typ 1-diabetes en tertiär prevention, dvs en prevention som inriktar sig på att ersätta redan förstörd betacellsmassa; antingen genom alltmot sofistikerade insulinadministrations-

tionsprogram eller via transplantation.

Vår forskning kring etiologin kring barndiabetes syftar ytterst till nya preventionsstrategier. Detaljerade studier om mekanismen för betacellsdestruktion och reparation kan ge ett underlag för sekundär prevention, dvs sådan prevention som försöker stoppa en redan initierad autoimmun destruktion innan den lett till klinisk sjukdom.

Här kan förstagradssläktingar till diabetiker immunsuppression av olika slag eller stimulering av reparationsmekanismer vara framtida möjligheter. Identifiering och karakterisering av icke genetiska riskfaktorer som kan initiera autoimmuniteten öppnar framtida möjligheter för primär prevention, dvs möjlighet att försöka förhindra den första skadan som kan leda till autoimmunitet. Här kan interventionen tänkas ske på befolkningsnivå med exempelvis vaccinationsprogram eller kostrådgivning. En befolkningsinriktad preventionsstrategi torde vara effektiv vid denna sjukdom eftersom mer än 90 procent av de nyinsjuknade barnen ej har diabetes i primärfamiljen.

Gisela Dahlquist

Riskfaktorer

Riskfaktorer som kan accelerera betacellsdestruktion:

- snabb tillväxt/högt energiintag
- kyla
- täta infektioner
- psykisk stress

Riskfaktorer som kan initiera autoimmunitet:

- fetala virusinfektioner
- blodgruppsinkompatibilitet
- tidig exponering för komjölksproteiner
- nitrosaminer