

munsuppressiva medel givna omedelbart efter den kliniska diagnosen av IDDM.

Nya observationer från vår grupp antyder att odlade humana cellöar är mer motståndskraftiga än råttcellöar mot de skadliga effekterna av cytokiner [46], natriumnitroprussid (en NO-donator), streptozotocin, SZ, eller alloxan [47]. Dessutom påverkades humana cellöar som transplanterats under njurkapseln i den nakna musen (en musstam som inte stöter bort transplantat) inte in vivo av

alloxan, medan de egna cellöarna hos musen förstördes [47]. Den förhöjda motståndskraften mot skada hos humana cellöar är kopplad till ett större uttryck av hsp70, katalas och superoxid-dismutas än hos cellöar från råttor [48]. Denna markerade skillnad mellan olika arter understryker den potentiella relevansen av reparations- och/eller försvarsmekanismer i den betacellsdestruktiva processen.

De flesta studier som handlar om patogenesen till IDDM fokuserar på möj-

liga mediatorer för det immunologiska angreppet mot betacellerna. De observationer som beskrivits ovan antyder att man också måste uppmärksamma möjliga reparationsmekanismer som aktiveras av betacellen efter en skada [46].

När man överväger nya möjligheter att skydda betaceller vid IDDM kan en ökning av betacellens »motståndskraft» genom genterapi bli ett komplement till försök att modifiera betacellsantigenicitet och/eller immunprocesser.

Decio Eizirik

Perinatale riskfaktorer vid typ 1-diabetes

Eftersom induktionstiden från initierad autoimmunitet till klinisk sjukdom har visats vara lång har vi sökt efter exponeringar som kan initiera redan i perinatalperioden. Svårigheten att identifiera sådana riskfaktorer som individen exponerats för långt före sjukdomsdebut är uppenbar, särskilt som prospektiva studier kräver mycket stora material på grund av sjukdomens låga prevalens.

I Sverige finns unika möjligheter genom befolkningsregistren där prospektivt insamlade data på ett stort antal individer finns. Genom att länka det svenska barndiabetesregistret till det svenska medicinska födelseregistret kunde man således effektivt söka efter indikationer på perinatal stress, infektioner eller andra immunologiska händelser som registrerats i samband med födelsen och som kan vara riskfaktorer för diabetes. 2 757 barn som fick diabetes under åren 1978–1988 och 8 271 parade kontrollbarn jämfördes därför med avseende på perinatale händelser registrerade i det medicinska födelseregistret.

Förutom tidigare kända riskfaktorer såsom maternell diabetes och hög ålder hos modern kunde man identifiera att toxikos under graviditeten hos modern var förenad med en signifikant ökad risk för diabetes hos barnet senare. Mer specifika stressfaktorer såsom kejsarsnitt, för tidig födsel och neonatala andningsproblem visade också lätta riskökningar, men den kraftfullaste riskökningen förelåg om barnet hade behandlats på barnklinik för blodgruppsinkompatibilitet. Här var den standardiserade riskökningen för diabetesdebut före 5 års ålder så hög som fyrfaldig [9].

I denna registerstudie fann man däremot inte någon effekt av födelsevikt i sig eller neonatala infektioner, möjligen på grund av för låg frekvens av diagnostiserade sådana infektioner. Vid senare analys av födelsevikten i förhållande till gestationsålder, såsom riskfaktor för typ 1-diabetes, kunde man påvisa en bimodal koppling till risk för diabetes: låg födelsevikt i förhållande till gestationsålder (mindre än -2 SD) gav ett signifikant skydd för diabetes medan hög födelsevikt i förhållande till gestationsålder var en riskfaktor.

Geografiska och tidsmässiga kluster av födelsetid

Om exponeringar som är förenade med ökad risk för diabetes inträffar redan kring födelsen borde man kunna identifiera anhopningar av födelsetid för barn som senare utvecklar diabetes. Om sådana exponeringar är geografiskt bestämda borde geografiska kluster finnas och om exponeringarna har ett epidemiskt förlopp borde samtidig tids- och geografisk anhopning av födelsetid föreligga.

Med hjälp av barndiabetesregistret länkade till det medicinska födelseregistret kunde man dels påvisa en viss ansamling av barn som fötts på vissa platser som senare fick diabetes, dels säkerställa samtidig tids- och geografisk anhopning av födelsetid inom Sverige. Detta talar således för att exponeringar med ett epidemiskt spridningssätt som inträffar kring födelsen kan ha betydelse för risk att senare utveckla diabetes [54].

Virusexponering i fosterlivet och risk för diabetes

I en tidig rapport kunde Menser och medarbetare [55] visa att risken för diabetes var ungefär 100-faldigt ökad i en kohort av barn som följts upp på grund av neurologiska skador i samband med rubellaembryopati. Rubellaembryopati

är i stort sett utplånad i vårt land tack vare generell vaccination med rubellavaccin, men teoretiskt skulle andra perinatale virusinfektioner kunna initiera autoimmunitet vid diabetes på motsvarande sätt som fetal rubellainfektion.

Fokus för intresset har varit virus från enterovirusgruppen, särskilt coxsackietyperna, eftersom en rad djurexperimentella belägg finns för att sådana virus kan vara betacellstrofa och åstadkomma diabetes i vissa djurmodeller. Dessutom har humanstudier indikerat högre nivåer av antikroppar mot coxsackievirus hos diabetesbarn i samband med debuten jämfört med kontroller [56]. Mot denna bakgrund undersöktes indikationer på enterovirus-/coxsackievirusinfektion under graviditeten hos mammor vars barn senare fått diabetes. Detta var möjligt eftersom man vid ett av de stora sjukhusen sedan 1969 tagit rutinmässiga blodprov på mor och barn i samband med förlossningen, varefter serum sparats.

Genom det svenska barndiabetesregistret kunde barn som fötts vid detta sjukhus och som senare fått diabetes spåras. Vi kunde påvisa att lågavida antikroppar (såsom ett tecken på nyligen genomgången infektion) mot enterovirusgruppen förelåg i högre frekvens hos mammor vars barn senare fått diabetes än hos mammor till kontrollbarn [8], förlösta vid samma sjukhus under samma tidsperiod. Motsvarande ökning förelåg inte vid analys av andra intressanta antikroppar, såsom mot påssjuka, herpes och toxoplasmos.

Inom gruppen enterovirus undersöktes särskilt IgM-antikroppar mot coxsackietyperna 2, 3 och 4. Cocksackie B IgM, särskilt typ 3, förekom oftare hos mammor till diabetesbarnen än hos mammor till Kontrollbarn [58]. I termer av riskökningar förelåg en drygt trefaldig riskökning vid förekomst av grupp-specifika enterovirusantikroppar, och

Tabell III. Riskökning (oddskvot, OR) för insulinberoende diabetes mellitus, IDDM, hos barn om modern haft antikroppar mot enterovirus vid förlösningen.

Antikroppar	Riskökning, OR	95 procents konfidensintervall
Gruppsspecifika och lågavida IgG och IgM mot enterovirus	3,2	(1,4–7,3)
Typspecifika coxsackie B-IgM	2,6	(1,02–7,3)

vid förekomst av coxsackie B-IgM-antikroppar förelåg en riskökning på 2,6 (se Tabell III). Nyligen har man i en finsk studie påvisat ökad frekvens av antikroppar mot enterovirus redan under första trimestern hos mammor vars barn senare fick diabetes, jämfört med kontroller [58].

Virus kan påverka risken genom olika mekanismer

Virusexponering kan generellt tänkas påverka diabetesrisken via olika mekanismer. Förutom en direkt infektion och akut destruktion av betacellen, som påvisats i ett fall av debuterande diabetes med letal utgång [59], kan virusinfektioner tänkas accelerera en redan pågående betacellsdestruktion och orsaka diabetesdebut genom akut ökning av insulinbehovet, som alla inflammatoriska processer innebär. Det senare kan också ske genom induktion av cytokiner, exempelvis IL-1, som via flera mekanismer är involverat i betacellsdestruktionen [60]. En fetal virusinfektion skulle kunna initiera autoimmunitet i betacellen på olika sätt:

1. Genom direkt antigen-antikroppsskada, förutsatt att virusantigenet innehåller strukturer som kan korsreagera med strukturer på betacellsytan. Indikationer på en sådan mekanism utgörs av att coxsackievirus delar vissa antigensekvenser med ett av de betacellsspecifika antigenerna, nämligen GAD [61].

2. Fetal virusexponering leder ofta till toleransutveckling vilket i sin tur kan leda till: **a.** en lågintensiv infektion av betacellerna som långsamt initierar autoimmunitet; **b.** en lågintensiv inflammation i närheten av betacellen som via cytokiners betacellstoxiska effekt kan skada betacellen; **c.** att virus som överlever under lång tid i kroppen kan mutera till att så småningom bli betacellstrofa och senare direkt angripa betacellen.

Om dessa fynd kan verifieras i flera studier kan en möjlighet till primär prevention med vaccination öppnas.

Gisela Dahlquist

Kost och tillväxt som risk

Tidig exponering för komjolk och substanser i kosten som protein, kolhydrater och nitrosaminer kan öka risken för utvecklande av typ 1-diabetes. Barn med ett generellt högt energiintag förefaller ha en ökad risk. Mekanismerna för dessa möjliga samband kan vara både initierande och accelererande i patogenesen.

Sedan 1980-talets mitt har ett stort antal vetenskapliga arbeten publicerats som visar på ett samband mellan spädbarnets uppfödningssätt och risken att senare insjukna i typ 1-diabetes.

Kortare amning och därmed tidigare introduktion av komjölksbaserade livsmedel har visat sig vara förenat med ökad risk [10, 11, 62]. En metaanalys av dessa studier [10] har visat på en riskökning, som i synnerhet gäller perioden upp till 4 månaders ålder, men det har även ifrågasatts om associationen man funnit kan bero på metodologiska svårigheter – i synnerhet olika nivåer av deltagande hos fall och referenter [64].

Misstanken att tidig introduktion av komjölksprotein är kausalt förbunden med senare diabetesincidens stöds av studier på råttor, där tillägg till kosten i form av skummjölkspulver signifikant ökade risken för insjuknande [65]. I en finsk studie har man även visat att nyligen insjuknade diabetesbarn hade förhöjda nivåer av antikroppar mot bovint serumalbumin [66], och det har föreslagits att antikroppar mot en aminosyreskvens i bovint serumalbumin kan korsreagera med betacellens membranprotein [67]. Detta har emellertid ifrågasatts, då sådana antikroppar också påvisats hos friska släktingar till typ 1-diabetiker liksom hos andra individer med autoimmun sjukdom [68].

Nitrosaminer och risk för diabetes

På möss och hamster har man kunnat påvisa en toxisk påverkan på de insulinproducerande betacellerna genom nitrosaminer [69]. Nitrosaminer finns bl a i rökta och grillade livsmedel. I en isländsk studie diskuterades en säsongvariation av insjuknande i typ 1-diabetes hos barn, och man ville göra gällande att detta kunde ha att göra med de gravida mödrarnas konsumtion av rött fårkött vid en viss festlighet [70].

I den svenska barndiabetesstudien under 1980-talet analyserades i en fall-referent-studie frekvenserna av

livsmedelsintag ett år tillbaka i tiden hos nyinsjuknade diabetiker i jämförelse med friska kontroller. Ett mer frekvent intag av nitrosamininnehållande livsmedel var förbundet med högre risk för senare insjuknande [11]. Eftersom nitrosaminer ofta förekommer i proteinrika livsmedel justerades analysen för detta – med samma resultat. Ett liknande samband fanns även för intag av nitrit och nitrat i livsmedel, som delvis konverteras till nitrosaminer i magen.

Tillväxt och risk för diabetes

Incidensen av typ 1-diabetes är som högst under puberteten – under tillväxtspurten. Det kan därför vara befogat att undersöka om en snabb tillväxt i sig ökar risken för senare insjuknande i diabetes. Baserat på det svenska barndiabetesregistret genomfördes en fall-referent-studie där tidigare tillväxtdata hämtades ur journaler från barnavårdscentralerna och skolhälsovården. Vi fann att längdtillväxten under ett till fem år före insjuknandet (i synnerhet för pojkar) var på en högre nivå än hos friska kontroller [12]. Denna observation har senare bekräftats av andra studier [71].

En snabb längdtillväxt kan således vara en riskfaktor för diabetes – eller vara en markör för någon annan fysiologisk mekanism som är förbunden både med tillväxt och med patogenesen för diabetes i barn- och ungdomsåren.

Högt energiintag ger snabbare tillväxt

I den tidigare nämnda fall-referentstudien av kost och diabetes var en hög frekvens av protein- och kolhydratintag förbundet med ökad risk för senare sjukdom [11]. I en aktuell studie [opubl data] där en kosthistorisk intervju genomfördes hos nyinsjuknade diabetiker och hos friska kontroller fanns samma samband även när vi jämförde mängden, och inte bara frekvensen av intaget.

Generellt sågs ett högre intag av kalorier hos de senare diabetikerna, men inte i form av fett utan endast vad gäller protein och kolhydrater. Detta högre intag skulle – dels direkt, dels indirekt via snabb tillväxt – kunna ge en högre betacellsbelastning, som kan öka uttrycket av autoantigener och ge en accelererad betacellsdestruktion.

Men en reservation behövs; det kan även vara uttryck för ett annat ätmönster året före den kliniska debuten av sjukdomen eller en systematisk felrapportering av kostintaget hos fall eller referenter.

Lars-Åke Persson