

Fetal virusinfektion en riskfaktor för typ 1-diabetes hos barn

Orsaken till insulinberoende diabetes är komplex, dvs flera olika gener samverkar med varandra och med olika icke-genetiska faktorer så att sjukdom uppstår. De flesta som insjuknar i sjukdomen är barn, och sjukdomsincidensen ökar särskilt hos de yngsta barnen. Sjukdomens autoimmuna patogenes har en lång latensperiod, varför initierande riskfaktorer måste sökas tidigt i livet. Under senare år har ett ökande antal studier identifierat perinatala händelser som riskdeterminanter för sjukdomen, och mer specifika faktorer såsom fetala virusinfektioner kan ha orsakssamband och är av stort intresse då de kan tänkas möjliga för framtida primärpreventiva insatser.

Etiologin till typ 1-diabetes är komplex, dvs allt talar för att flera olika gener samverkar med varandra och med olika icke-genetiska riskfaktorer så att sjukdom uppstår. Studier av enäggstvillingar visar en så låg konkordans för sjukdomen som 20–30 procent jämfört med 5 procent bland dizygota tvillingar [1-3], vilket talar för att genetiska faktorer är nödvändiga men inte tillräckliga förutsättningar för sjukdomen. Molekylärgenetiska studier som fokuserat intresset på kandidatgener i HLA-regionen har visat på ett flertal DNA-specifiteter som både kan öka och minska risken för typ 1-diabetes, men också att riskgenerna är olika i olika befolkningsgrupper [4-7]. Under det senaste decenniet har genomanalyser identifierat nya kandidatgener också lokaliserade till andra kromosomer än kromosom 6 [8]. Ingen av riskgenerna tycks unik för pati-

enter med typ 1-diabetes, varför man kan anta att riskgenerna snarast tillåter sjukdomen att utvecklas än bestämmer den.

Autoimmun patogenes

Patogenesen för typ 1-diabetes är fortfarande okänd i detalj, men de flesta författare är överens om att betacellsdestruktionen beror på en autoimmun process [7-10]. I princip är det tre olika patogenetiska modeller som diskuteras med avseende på mekanismer för betacellsdestruktion [5, 7, 9]. Omgivningsfaktorer kan i princip ingripa i denna process antingen genom att initiera autoimmunitet eller genom att accelerera en redan pågående process [11]. Den initierande händelsen för autoimmunitet kan teoretiskt antingen påverka betacellens antigen direkt, antigenpresentationen eller reglermekanismer för T- och B-cells svaret [12]. Det finns en lång rad studier med framför allt långtidsuppföljningar av tvillingar eller andra förstagrads släktingar till typ 1-diabetespatienter som visar tecken till humoral eller cellulär autoimmun aktivitet många år före klinisk sjukdomsdebut [13-17]. I studierna är det också uppenbart att alla individer som visar tecken till autoimmunitet inte kommer att progrediera till klinisk sjukdom [16], hos vissa individer försvinner också immunaktivitetsmarkörerna [18]. Det är också visat att metabola förändringar med minskad insulinproduktion och nedsatt glukostolerans [19, 20] kan föreligga många år före klinisk diabetesdebut.

Störd T-cellsutveckling

Incidensen av typ 1-diabetes bland barn ökar i västvärlden. Den är högst i pubertetsåren och minskar därefter [21]. Även om incidensen av typ 1-diabetes inte är vetenskapligt klarlagd hos vuxna och äldre kan man anta att majoriteten av typ 1-diabetesfall startar i unga år. Därför är det rationellt att leta efter initierande omgivningsfaktorer tidigt i livet. När det gäller den yngsta åldersgruppen är neonatalperioden och fosterlivet av särskilt intresse. Under fosterlivet sker en dramatisk utveckling av immunsystemet. Utvecklingen av T-cellssystemet i tymus sker gradvis från första trimestern, och full mognad upp-

nås inte förrän flera år efter födelsen [22]. Det är därför möjligt att händelser redan under fosterlivet kan påverka den normala T-cellsrepertoarens utveckling för själv-/icke-självdiskriminering. Vidare är det fetala immunsystemet oförmöget att adekvat svara på infektionsangrepp vad avser både cellulärt och humoralt försvar, vilket innebär ökad risk för persisterande infektioner.

Intrauterin virusexponering icke-genetisk riskfaktor

Det starkaste beviset för en icke-genetisk riskfaktor kopplad till human typ 1-diabetes är iakttagelsen av en mycket hög prevalens av diabetes hos barn eller unga vuxna som följts upp på grund av komplikationer av fetalt rubellasyndrom [23]. Dessa barn uppvisade också samma HLA-riskgener och betacellsantikroppar i samband med diabetesdebut [24, 25]. Rubellaembryopatisyndromet är nu mycket sällsynt i västvärlden på grund av effektiva vaccinationsprogram. Andra intrauterina virusexponeringar kan dock tänkas ge motsvarande effekt. En fallrapport indikerade att det förelåg ett samband mellan kongenital cytomegalovirusinfektion och diabetes [26]. Starkare evidens föreligger från studier av autoantikroppar i serum taget i samband med förlossningen hos mödrar vars barn senare fick typ 1-diabetes än hos friska kontrollmammor [27, 28] liksom från en studie av maternella sera tagna under första trimestern av graviditet [29]. Båda dessa senare studier visade gruppsspecifika antikroppar mot enterovirus och också typspecifika coxsackie B-virusantikroppar av IgM-typ i högre frekvens hos mödrar vars barn senare utvecklade diabetes än hos kontrollmammor. I en senare studie har man också i Sverige kunnat påvisa coxsackievirusantigen med PCR-teknik i sera tagna under första trimestern av graviditeten där barnen senare utvecklat diabetes [30]. Ett annat mer indirekt bevis på att perinatala virusinfektioner kan vara kopplade till typ 1-diabetes är undersökningar av kluster av födelsetid. Med hjälp av sammanlänkning av Svenska barndiabetesregistret och Svenska medicinska födelseregistret var det möjligt att påvisa en signifi-

Författare

GISELA DAHLQUIST

professor, överläkare, sektionen för pediatrik, institutionen för klinisk vetenskap, Umeå universitet.

kant s k time-space-kluster, dvs en anhopning av fall som senare fick diabetes fanns både i tid och i geografisk plats för födelsen [31]. Sådan typ av ansamling av fall kan typiskt uppträda vid riskexponeringar som har ett epidemiskt spridningssätt, t ex virusinfektioner.

Korsreaktivitet en möjlig mekanism

Det finns flera möjliga mekanismer för kopplingen mellan perinatale virusinfektioner och risk för typ 1-diabetes. En möjlighet är att virusantigenet innehåller sekvenser som liknar betacells-specifika antigen, varför en korsreaktivitet skulle kunna uppstå, dvs autoantikroppar riktade mot virus attackerar i stället det humana antigenet. Att en sådan mekanism skulle kunna föreligga stöds av studier som visar sekvenslikheter mellan ett betacellsspecifikt antigen, glutaminsyredekarboxylas (GAD), och en region i det icke-strukturella proteinet av coxsackie B-virus [32], och dessutom finns en strukturell likhet mellan GAD och en immunogen epitop i rubellavirus kapsidprotein [33]. Eftersom sjukdomen uppträder många år efter den fetala exponeringen för infektion är det sannolikt så att den perinatale infektionen endast sensibiliserar organismen, och senare händelser med samma virusinfektion kan aktivera den destruktiva processen. En sådan sekvens av händelser med nya infektioner med samma virus som reaktiverar en tidig immunisering stöds av att enterovirusinfektioner i flera studier har noterats i samband med diabetesdebut [34-36]. Också andra möjliga mekanismer kan förklara sambandet mellan fetala virusinfektioner och autoimmun diabetes. Det är mycket välkänt att fetala virusinfektioner kan leda till persisterande infektion, vilket antingen kan leda till en kronisk infektion inne i betacellen och förändra dess antigena egenskaper eller till en kronisk infektion i närheten av betacellen, vilket kan orsaka en långsam progredierande inflammation med bl a cytokinutsläpp, vilket i sin tur kan angripa betacellen och initiera en destruktion vilket leder till ett utsläpp av betacellsautoantigen och en självperpetuerande autoimmun destruktion [9].

Andra perinatale riskfaktorer har kartlagts i registerstudier

För att belysa andra perinatale riskdeterminanter eller maternella faktorer som kan tänkas kopplade till typ 1-diabetes har man länkat Svenska medicinska födelseregistret med Svenska barn-diabetesregistret och helt utan bias kunnat jämföra ett stort antal diabetesbarn med normalpopulationen [37]. Då kunde man konstatera att redan kända riskdeterminanter – hög ålder respektive

FAKTARUTA

Riskmarkör = ett attribut eller en exponering som är kopplad till en ökad sjukdomsrisk utan att det föreligger kausalsamband.

Riskdeterminant = ett attribut eller en exponering som är kopplad till ökad sjukdomsrisk, kausalsamband kan föreligga men är ej visat.

Risikfaktor = riskdeterminant som sannolikt är kausalt kopplad till ökad sjukdomsrisk och kan modifiera sjukdomsrisken vid intervention.

diabetes hos mor – förelåg också i den svenska populationen. Preeklampsi hos mamman, en sjukdom som antas ha immunologisk patogenes, var också förenad med ökad risk för diabetes hos barnet, liksom underburenhet, kejsarsnitt och neonatal andningsstörning. Dessa senare faktorer var endast måttligt men statistiskt signifikant ökade (odds-kvot=1,06–1,20 efter justering för varandra). En starkare riskökning (odds-kvot=4,13) förelåg däremot vid diagnostiserad blodgruppsinkompatibilitet av såväl AB0- som Rh-typ. Det bör påpekas att sensitivitet och specificitet för de olika exponeringarna vid registerstudier ofta är låga, vilket innebär att odds-kvoterna som regel är mycket konservativa skattningar, däremot inte falskt förhöjda. Härvid måste man betrakta en fyrfaldig riskökning som mycket kraftfull. Vid ett försök att genom granskning av journaler undersöka huruvida diagnosen i sig eller olika behandlingar för gulsot i samband med blodgruppsinkompatibilitet kunde förklara riskökningen fanns indikationer att ljusbehandling skulle kunna ha en egen effekt. Talen var dock små, och det var inte möjligt att särskilja effekter av fototerapi och/eller utbytestransfusion i dessa svåra fall [37]. En förklaring kan vara att de svårast sjuka barnen hade högre risk och mer intensiv behandling. En europeisk multicenter fall-kontrollstudie baserad på förlossningsjournaler har nyligen verifierat riskökning vid diagnos blodgruppsinkompatibilitet [38].

Snabb intrauterin tillväxt en riskdeterminant

Det är numera välkänt att låg födelsevikt är en riskdeterminant för typ 2-diabetes. I ovan refererade studie ur Medicinska födelseregistret förelåg ingen riskökning för typ 1-diabetes med låg födelsevikt. För att närmare studera denna fråga undersöktes födelsevikt justerad för gestationsålder, och härvid hittade man en statistiskt säkerställd trend för typ 1-diabetesrisk med ökande födelsevikt uttryckt som standarddeviationspoäng per gestationsålder [39]. Således hade också barn med intrauterin

tillväxthämning definierat som <2 SD vikt i förhållande till ålder signifikant minskad risk för diabetes medan för tiden tunga barn hade en ökad risk [39]. Dessa fynd talar alltså för att en snabb intrauterin tillväxt, liksom tidigare är visat för extrauterin tillväxt, är en riskdeterminant för typ 1-diabetes [40].

Samspel mellan genetiska och icke-genetiska riskfaktorer

Typ 1-diabetes beror på ett komplext samspel mellan genetiska och icke-genetiska riskfaktorer, och patogenesen är sannolikt en långsamt progredierande autoimmun betacellsdestruktion som både kan initieras och accelereras av icke-genetiska exponeringar. Eftersom en majoritet av typ 1-diabetesfallen debuterar i barndomen och latensperioden mellan initiering av autoimmunitet och klinisk sjukdom är lång är det logiskt att söka omgivningsfaktorer som kan initiera autoimmunitet mycket tidigt i livet. Under senare år har ett ökande antal studier pekat på att vissa troligen ospecifika perinatale exponeringar såsom underburenhet, neonatal andningsbesvär och kejsarsnittsförlossning kan vara riskmarkörer. Mer specifika händelser som kan tänkas direkt påverka det fetala immunsystemet, som maternell blodgruppsinkompatibilitet och/eller dess behandling liksom tidiga virusexponeringar, är av stort intresse då de kan bli föremål för primärpreventiva insatser.

Referenser

2. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35: 1060-2.
5. Rossini AA, Greiner DI, Friedman HP, Mordes JP. Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1993; 1: 43-75.
9. Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Helquist S, Dall-Wogensén L. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus – a discussion of three recently proposed models. In: Creutzfeldt W, Lefebvre P, eds. *Diabetes mellitus: Pathophysiology and therapy*. Berlin: Springer Verlag, 1989: 39-50.
11. Dahlquist G. Hypothesis. Etiological aspects of insulin-dependent diabetes – an epidemiological perspective. *Autoimmunity* 1993; 15: 61-5.
12. Greenbaum CJ, Brooks-Worrell BM, Palmer JP, Lernmark Å. Autoimmunity and prediction of insulin-dependent diabetes mellitus. In: Marshall SM, Home PH, eds. *The Diabetes Annual 8*. Amsterdam: Elsevier, 1994: 21-52.
17. Tun RYM, Peakman M, Alviggi L, Hussain MJ, Lo SSS, Shattock M et al. The importance of persistent cellular and humoral immune changes in the pre-diabetic period: a prospective identical twin study. *BMJ* 1994; 308: 1063-8.
18. Millward BA, Alviggi L, Hoskins PJ, Johnston C, Heaton D, Bottazzo GF et al. Immune changes associated with insulin-dependent diabetes may remit without causing

- diabetes: a study in identical twins. *BMJ* 1986; 292: 793-6.
25. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yaagihasi S, Dobersen MJ, Taub F, Fedun B et al. Congenital rubella syndrome as model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 1984; 27 (suppl): 87-9.
 27. Dahlquist G, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk determinant for childhood insulin-dependent diabetes mellitus – a population based case-control study. *Diabetes* 1995; 44: 408-13.
 28. Dahlquist G, Frisk G, Ivarsson SA, Svanberg L, Forsgren M, Diderholm H. Indications that maternal coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood onset IDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 1371-3.
 29. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen H, Vähäsalo P, Karjalainen J et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 652-7.
 30. Dahlquist G, Boman J, Juto P. Enteroviral RNA and IgM antibodies in early pregnancy increase the risk for childhood onset IDDM in the offspring. *Diabetes Care* 1999; 22: 365-7.
 32. Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Saltzer M, Atkinson MA, MacLaren NK, Tobin AJ. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 89: 283-92.
 37. Dahlquist G, Källén B. Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 671-5.
 39. Dahlquist G, Bennich-Sandberg S, Källén B. Intrauterine growth pattern and risk for childhood onset type 1 diabetes: population based case-control study. *BMJ* 1996; 313: 1174-7.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Gisela Dahlquist, Institutionen för klinisk vetenskap, Pediatriiska sektionen, Umeå universitet, 901 85 Umeå.

Summary

Perinatal viral infection a risk-factor for childhood-onset type-1 diabetes mellitus

Gisela Dahlquist

Läkartidningen 2000; 97: 313-5.

The incidence of type-1 diabetes mellitus is high and increasing in Sweden. The etiology of IDDM is complex: several genes appear to interact with each other and with various non-genetic risk factors to induce and complete the autoimmune destruction of beta-cells. IDDM has its onset most often in childhood, and during the past decade incidence is increasing specifically among children under the age of five. Factors initiating the process should thus be sought in early life. A number of recent studies have identified perinatal events as risk determinants; among these, fetal viral infections may be causally related to the disease and may become targets for intervention and prevention.

Correspondence: Gisela Dahlquist, Dept of pediatrics, Umeå University, SE-901 85 Umeå, Sweden.

Här är årets bästa annons!

En klurig annons för Proscar – ett läkemedel mot godartad prostataförstoring – segrade i Läkartidningens tävling om bästa annons under hösten 1999.



Annonsen för Proscar är framtagen och designad på Elixir Reklambyrå under ansvar av projektledare Hans Lindh, Mats Hansson AD och Johan Elverfors, medicinsk copy.

Juryns motivering för den kombinerat fyndiga och medicinskt innehållsligt tydliga annonsen för Proscar lyder:

»En kreativ annons med precis bildspråk, som förstärks av en tydlig rubrik och en informativ text. Budskapet går inte att missa!«

Läkartidningen gratulerar Merck Sharp & Dohme till segern och särskilt Charlotte Carlberg, produktchef vid MSD och ansvarig för den vinnande annonsen. Lottie vinner tävlingens förstapris: en weekendresa för två personer till Barcelona.

Juryn har bestått av överdir, dr Olof Edhag, dr. Kristina Källgren, Årdalstangens Vårdcentral i Norge, Patric Thulin, AD vid reklambyrån Gazoline samt chefredaktör Bo Lennholm och marknadschef Peter Bäärnhielm från Läkartidningen.



Hedersomnämnda.

Hedersomnämmande för bra annonser till Draco Läkemedel och produktchef Bernd Kuntscher för annonsen för Rhinocort (reklambyrå Bates Healthcom, projektledare Bert Lindén, Mats Månsson, AD och Lars Joelsson, medicinsk copy) och till Boehringer Ingelheim för Asasantin, produktchef Pelle Svensson (reklambyrå Almagest, projektledare Jakob Ahlstedt, Torbjörn Fredh AD och Urban Carlström, medicinsk copy).

Att utforma slående och samtidigt korrekta annonser för läkemedel är en svår konst. Budskapen är ofta vetenskapligt komplicerade och annonsernas innehåll och formuleringar måste beakta de minutiöst utformade regelverk som finns för läkemedelsreklam. Inte desto mindre tar sig läkemedelsindustrin an denna utmaning med både kreativitet och seriositet. Det är få annonser som blir föremål för kritisk diskussion eller klander.

Läkartidningen, som presenterat brett upplagd information om läkemedel sedan förra seklets början, vill gärna medverka till en förnyelse av genren »läkemedelsannonser». Vi kommer att fortsätta att utse bästa läkemedelsannonser, sett ur såväl vetenskaplig som reklamässig synpunkt.

Nästa tävlingsrunda kommer dock att få en starkare inriktning på nyskapande. Vi anser att läkemedelsannonserna är genomgående sakliga och korrekta men att de nog skulle kunna utvecklas också i kreativ och grafisk mening.

Därför kommer vi att utlysa en ny tävling i slutet av året, där alla annonser som publicerats i Läkartidningen under 2000 kan delta.