

Gisela Dahlquist, professor i barnmedicin, Norrlands Universitetssjukhus
för det Svenska Barndiabetesregistret; medarbetare i Barndiabetesregistret

Hög levnadsstandard kan ligga bakom ökningen av barndiabetes

Snabb längd- och viktökning riskfaktorer

■ Redan 1975 rapporterades befolkningsbaserade data för barndiabetesincidens i Sverige. Rapporten, omfattande sju sjukvårdsområden, var en retrospektiv studie som visade att Sverige hade en hög incidens av barndiabetes (19,6/100 000) jämfört med rapporter från England och Danmark, medan data från norra Finland redan då var högre [1, 2]. År 1977 startades en prospektiv och nationell registrering av incidenta barndiabetesfall (0–14 år) [3]. Tack vare lokalt samarbete mellan barnklinikerna i Sverige har registret haft en hög tillförlitlighet, med 96–99 procent av samtliga fall rapporterade. Det har genom åren varit en bas för ett stort antal såväl deskriptiva som analytiska studier kring etiologin av barndiabetes.

Det svenska barndiabetesregistret har också deltagit i de kvalitetsstandardiserade internationella nätverk som byggts upp för att kunna göra jämförelser mellan länder: dels Diabetes Epidemiology Research International Group (DERI) [4], som startade 1985, dess uppföljare DiaMond, som startade 1990 [5], samt det europeiska nätverket EURODIAB, som startades 1986 [6].

Avsikten med föreliggande artikel är att sammanfatta i första hand resultatet av 20 års prospektiv incidensregistrering i Sverige samt att diskutera svenska data i relation till nuvarande etiologiska och patogenetiska hypoteser för typ 1 diabetes.

Geografisk variation av barndiabetes

Vid de standardiserade internationella jämförelserna har den tidigaste observationen av en hög barndiabetesincidens i Sverige verifierats [5, 6]. Sverige ligger således näst Finland på den högsta incidensen noterad på nationell basis. Variationen i incidens över ett hundratal befolkningsgrupper är mycket stor: från 0,1 till 36,8 per 100 000 personår [5]. De internationella jämförelserna har påvisat en nord-sydlig gradient, med en klar korrelation mellan diabetesincidens och latitud eller medeltemperatur [1]. Avvikelse från trenden förekommer givetvis, exempelvis på Sardinien, som har en öbefolkning med sannolikt genetiskt bestämd mycket hög diabetesincidens [7].

Intressant nog har vi inom Sverige, som ju är ett långt land med en genetiskt homogen population, också funnit en signifikant nord-sydlig variation [8]. En mängd olika möjliga för-

SAMMANFATTAT

Diabetes ökar bland barn, såväl i Sverige som i många andra länder. Ökningen är snabbast i de yngsta åldersgrupperna och medianåldern för insjuknande minskar. Typ 1 diabetes är genetiskt en komplex sjukdom med låg penetrans.

Patogenesen är sannolikt autoimmun. De icke genetiska faktorerna kan dels initiera autoimmuniteten, dels genom belastning på en redan pågående autoimmun destruktion utlösa sjukdomen.

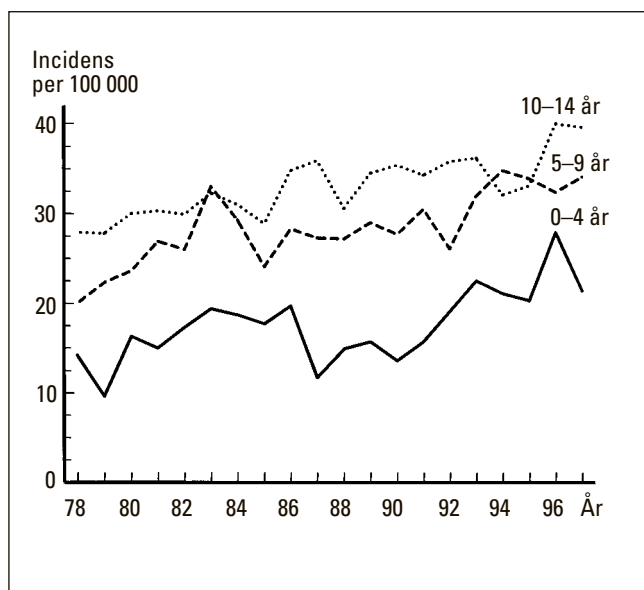
En snabb tillväxt hos barn markerad av både vikt- och längdökning är kända belastande riskfaktorer.

Det finns en koppling av markörer för levnadsstandard (BNP) och diabetesincidens både i Sverige över tiden och inom Europa vid en viss tidpunkt, och hög BNP är kopplad till snabb längd- och viktökning hos barn.

En del av förklaringen till den ökade diabetesincidensen bland små barn kan vara den belastning som en välfärdsrelaterad tillväxtökning ger.

Tillförlitlig incidensregistrering av den typ som funnits för barndiabetes i mer än 20 år är en viktig bas för att studera sjukdomsetiologi i ett befolkningsperspektiv.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.



Figur 1. Årlig incidens av barndiabetes i Sverige 1978–1997. Källa: Dahlquist et al, *Acta Paediatrica* 2000;89:1231–7.

klaringar har diskuterats till denna nord–sydliga gradient. En är klimatfaktorer, t ex kyla, som som man vet ger ett ökat blodsocker, varför kyla skulle kunna fungera som en utlösande riskfaktor [9]. En annan möjlighet är antal soltimmar, eftersom solexponering aktiverar vitamin D, som i såväl djur- som experimentella studier [10, 11] som humanstudier visat sig kunna skydda mot typ 1 diabetes [12]. Denna möjliga förklaring till den nord–sydliga gradienten stöds också av den säsongsvariation som ett stort antal studier funnit för diabetesincidens, dvs med en lägsta incidens under sommarmånaderna [13, 14].

Variationer över tid och ålder

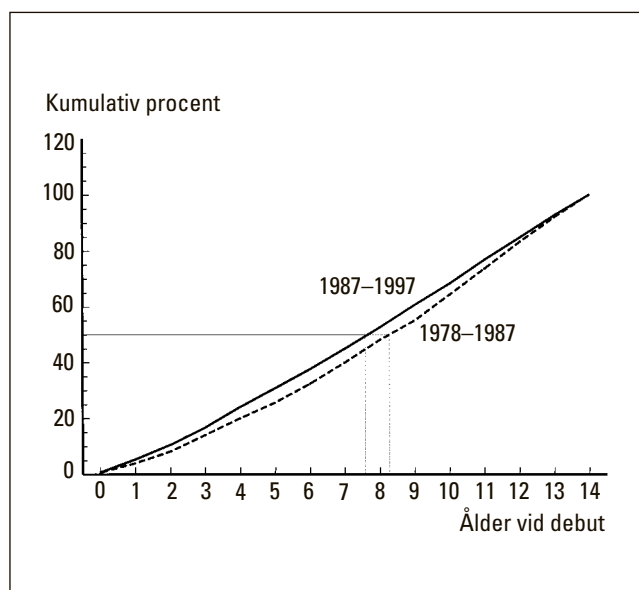
Incidensen av barndiabetes har tenderat att öka i många länder [15]. En ökning noterades i Sverige redan efter de första tre årens prospektiva registrering [3]. Därefter har ökningen fortsatt kontinuerligt, och vid tjugooårsanalysen 1978 kunde man konstatera en ökning från 21,1/100 000 barn/år till 31,9/100 000 barn/år 1997, en genomsnittlig loglinjär ökning på 2,5 procent årligen [16]. Under den senare tioårsperioden har incidensökningen varit tydligast i den yngsta åldersgruppen (0–4 år) (Figur 1), och medianåldern för insjuknande i åldersgruppen 0–14 år minskade från 8,3 till 7,7 år (Figur 2).

I det europeiska samarbetet har också en liknande tidstrend noterats, med ökning i de flesta länder och med den snabbaste ökningen i de yngsta åldersgrupperna [6]. Det är också av stort intresse att det svenska incidensregistret för unga vuxna (15–34 år), som följt diabetesincidensen i denna grupp från 1983, har påvisat en minskande incidens under senare år [17].

När man kombinerat data från svenska barndiabetesregistret och det svenska diabetesregistret för unga vuxna blir det än tydligare att diabetesincidensen ökar endast i de yngsta åldersgrupperna, dvs det förefaller vara en förändring mot en allt tidigare insjuknandeålder snarare än en absolut ökning av sjukdomen [Auste Pundziute-Lyckå och medarbetare, opubl data].

Hur förklara förändringar i tids- och åldersinsjuknande?

Det är allmänt accepterat att etiologin till typ 1 diabetes är komplex, dvs är beroende av ett samspel av flera olika gener



Figur 2. Kumulativ frekvens av ålder vid debut av barndiabetes. Källa: Dahlquist et al, *Acta Paediatrica* 2000;89:1231–7.

samt omgivningsfaktorer. Olika kombinationer av gener och omgivningsexponering kan troligen leda till betacellsdestruktion via olika mekanismer. Det starka inslaget av icke genetiska faktorer visas av det faktum att konkordansen bland en-äggstvillingar, som initialt rapporterades ligga omkring 50 procent [18], senare i populationsbaserade studier från Finland visat en så låg konkordans som 20 procent [19]. De tidigaste genetiska riskmarkörerna för sjukdomen hittades i HLA-systemet, »human leucocyte antigen-group A«, i kromosom 6, men senare skanningstudier har visat att HLA-systemet svarar för endast ca 50 procent av den genetiska risken [20].

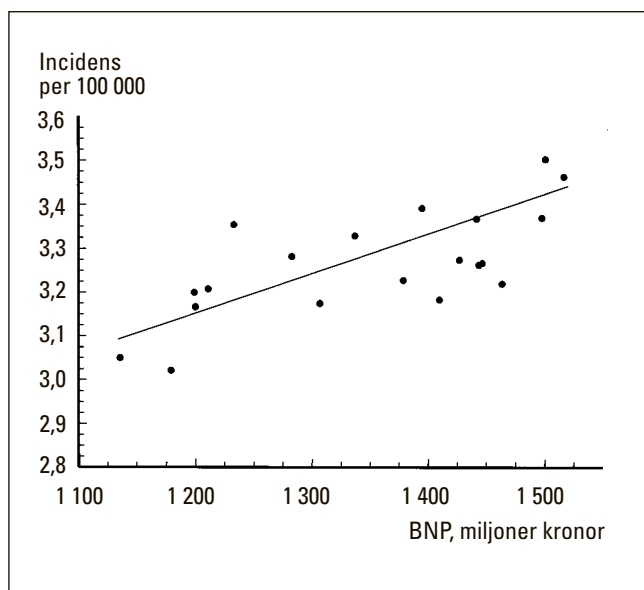
Ett drygt tjugotal genetiska riskmarkörer är nu beskrivna, flera av dem i andra delar av genomet än i kromosom 6. Det är också klart att olika riskgener dominerar i olika populationer liksom i olika åldersgrupper [21–24]. Den absoluta risken att insjukna för bärare av en eller flera gener är låg, dvs penetransen är begränsad, varför ett stort inslag av icke-genetiska faktorer föreligger.

Patogenesen för typ 1 diabetes är inte känd i detalj, men de flesta författare är numera överens om att betacellsdestruktionen beror av en autoimmun process [22]. Studier av sjukdomens naturlihistoria har visat att latensperioden från det att autoimmunitet initierats, speglar av förekomst av autoantikroppar, är lång, oftast många år före klinisk sjukdomsdebut [25–27]. Samtidigt är det klart att alla individer som visar tecken till autoimmunitet mot betaceller inte kommer att progrediera till klinisk sjukdom [28, 29], och hos vissa individer försvinner immunaktivitetsmarkörerna. Dessa iakttagelser har lett till hypotesen att icke-genetiska riskfaktorer kan påverka patogenesen på olika sätt, så att de antingen initierar autoimmunitet eller fungerar så att de accelererar en sådan autoimmun process. Slutligen finns en tredje grupp riskfaktorer, som innebär en belastning för de sviktande betacellerna, vilket utlöser sjukdomen [30].

På grund av den långa latensperioden har initierande riskfaktorer för typ 1 diabetes som debuterar hos barn före 5 års ålder antagits ligga mycket tidigt i livet, kanske redan under fosterlivet. I svenska fall-kontrollstudier [31], liksom i studier i Europa [32–34], har vi kunnat påvisa att perinatale exponeringar som underburenhet, neonatala andningsbesvär och kejsarsnittförlossning är riskmarkörer för tidig diabetes. Mer

ANNONS

ANNONS



Figur 3. Loglinjär korrelation mellan barndiabetesincidens i Sverige och bruttonationalprodukt. $R^2=0,45$. $P=0,002$. Källa: Dahlquist et al, *Acta Paediatrica* 2000;89:1231-7.

specifika händelser som kan tänkas direkt påverka det fetala immunsystemet är maternell blodgruppsinkompatibilitet [31] och/eller dess behandling, liksom tidiga virusexponeringar [35-38]. Denna typ av tidiga initierande riskfaktorer borde avspelas i födelsekohorteffekter. Om den ökning av incidens som vi ser i åldrarna 0-5 år beror av en ökning av sådana perinatale riskfaktorer torde detta avspelas i att kumulativ incidens av diabetes för barn födda ett visst år skulle variera över tid på motsvarande sätt som total incidens. Emellertid har vi inte kunnat påvisa någon sådan stadig trend av födelsekohorterna, som däremot har ett kumulativt incidensmönster som varierar uppåt och nedåt över tid, såsom man skulle kunna förvänta sig vid riskmarkörer som varierar epidemiskt, t ex virusinfektioner [16].

En ökning av antalet riskfaktorer som kan utlösa diabetes-sjukdomen tidigare hos de barn som redan har en pågående autoimmunitet är därför en troligare förklaring till ökningen och åldersförskjutningen, dvs belastande faktorer som ökat i de lägre åldrarna kan innebära att sjukdomen debuterar tidigare. Sådana belastande riskfaktorer som påvisats i analytiska studier är en snabb tillväxt [39-41], ett stort antal ospecifika infektioner [42] som fysiskt belastar metabolismen, liksom psykologisk stress [43] och kyla.

Av stort intresse är just den snabba tillväxten som riskfaktor, vilket först visades i Sverige [39] men som nu också visats i studier i andra länder [40, 41]. En snabb tillväxt markerad av både längd- och viktökning ger en direkt belastning på betacellen i form av ökat insulinbehov på grund av den anabola situationen. Högre tillväxthormonhalter ger dessutom en ökad perifer insulinresistens, dvs en ytterligare ökad belastning på betacellen. Här finns således en direkt koppling mellan en riskfaktor och en patogenetisk mekanism.

Av intresse är också att notera att snabb tillväxt hos barn är kopplad till välfärd, eftersom barns födelsevikter och längdtillväxt korrelerar med levnadsnivå [44]. Vid försök att studera samband mellan den ökande barndiabetesincidensen i Sverige och ett ökande välbefinnande fann man också i en ekologisk studie en statistiskt signifikant korrelation till Sveriges BNP-förändring över tjugoförårsperioden (Figur 3) [16]. På motsvarande sätt har man försökt korrelera mått på BNP i Europa med barndiabetesincidens i olika länder [45], och på motsva-

rande sätt finns en över geografi bestämd korrelation. Sådana ekologiska samband kan givetvis förklaras på många olika sätt, men det är av visst intresse att indikatorer på ekonomisk välfärd finns både över geografi och över tid samt att detta samband skulle kunna förklaras av en gemensam faktor, nämligen barns ökande tillväxt som utlösande riskfaktor för typ 1 diabetes.

Tidigare insjuknande

Barndiabetes ökar i de yngsta åldersgrupperna såväl i Sverige som i flera länder i Europa. Genomsnittsåldern vid debut hos barn är också lägre. Hos unga vuxna finns inte motsvarande ökning, snarare en minskning. Sammantaget talar detta för en förskjutning till insjuknande i yngre ålder. Indikationer finns på att riskfaktorer som utlöser sjukdomen allt tidigare är kopplade till ekonomiskt välstånd. Barns snabbare tillväxt, markerad av både vikt- och längdökning, kan vara en länk mellan dessa observationer.

Tillförlitlig incidensregistrering för barndiabetes av den typ som funnits i Sverige sedan mer än 20 år tillbaka är en viktig kunskapskälla för att förstå sjukdomsetiologi på befolkningsbasis. Det är viktigt att sådan registrering kan bibehållas på samma kvalitetsnivå.

Referenser

- Dahlquist G, Gustavsson KH, Holmgren G, Häggblom B, Larsson Y, Nilsson KO, et al. The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 0-14 years of age. A prospective study 1977-1980. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:7-14.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;23(10):1516-26.
- The EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-6.
- Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandeputte M, Waer M, Bouillon R. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1992;41:1491-95.
- Dahlquist G, Patterson C, Soltész G, for The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51-4.
- Dahlquist G. Diabetes in children: the etiology in an epidemiological perspective. Marshall SM, Home PD, editors. In: *The diabetes annual*/8. Amsterdam: Elsevier Science;1994. p. 177-92.
- Dahlquist G, Mustonen L for the Swedish Childhood Diabetes Study Group. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes - time trends and birth cohort effects. *Acta Paediatr* 2000;89:1231-7.
- Nyström L, Arnqvist H, Blohmé G, Bolinder J, Eriksson J, Littorin B, et al. The incidence of diabetes mellitus in age group 15-34 years in Sweden is decreasing. *Diabetologia* 1998;41 Suppl 1: abstract 319.
- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. 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.
- Davis JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard L, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994;371:130-6.
- Rossini AA, Greiner DL, Friedman HP, Mordes JP. Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1993;1:43-75.
- Thorsby E, Ronningen KS. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:371-7.
- Graham J, Kockum I, Sanjeevi CB, Landin-Olsson M, Nyström L, Sundkvist G, et al. Negative association between type 1 diabetes and HLA DQB1*0602-DQA1*0102 is attenuated with age at onset. Swedish Childhood Diabetes Study Group. *Eur J Immunogenet* 1999;26:117-27.
- Tun RYM, Peakman M, Alvirgi 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.
30. Dahlquist G. Hypothesis. Etiological aspects of insulin-dependent diabetes – an epidemiological perspective. *Autoimmunity* 1993; 15:61-5.
31. 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.
32. Dahlquist G, Patterson C, Soltész G. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. *Diabetes Care* 1999;22:1698-702.
35. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978;i:57-60.
36. 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.
39. Blom L, Persson LÅ, Dahlquist G. A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:528-33.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

A high standard of living may contribute to childhood diabetes

Gisela Dahlquist

Läkartidningen 2002;99:1046-50

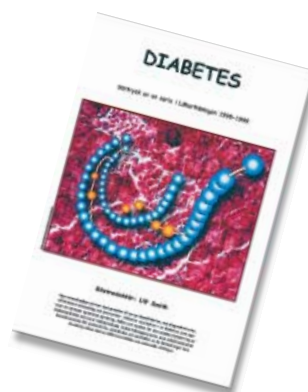
According to records kept by The Swedish Child Diabetes Register the incidence of childhood diabetes type I before 15 years of age has increased. The increase is most noticeable in children before the age of 5. The genetic basis of this disease is complex and the different risk genes have a low penetrance, thus indicating non-genetic factors to have a great impact. One risk factor for type I diabetes is rapid growth, measured either as weight or as height gain. As a high standard of living favours rapid growth in children this may contribute to the onset of the disease.

Correspondence: Gisela Dahlquist, Dept of Clinical Science (Paediatrics), Umeå Universitet, SE-901 85 Umeå.

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

namn

adress

postnummer

postadress

Insändes till Läkartidningen
 Box 5603
 114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
 under särtryck, böcker