

Gluten tidigt kan öka risken för diabetesassocierad autoimmunitet

■ Betydelsen av kortare amningsduration och tidig introduktion av mjölkbaserade tillägg för en ökad risk för diabetes typ 1 är fortfarande oklar. Under senare tid har gluten föreslagits som ett möjligt antigen med potential att trigga autoimmunitet mot betacellerna.

BABYDIAB följer prospektivt 1 610 barn i Tyskland födda 1989–2000 vars föräldrar har diabetes typ 1. Blodprov för autoantikropsanalyser (IAA, GADA och IA-2) tas vid födelsen, 9 månaders, 2, 5 och 8 års ålder, samt årligen efter ett positivt resultat. Information om hur länge barnen ammas samlades prospektivt. År 2001 telefonintervjuades familjerna om kosttillskott under spädbarnsåret.

Vid uppföljningens slut (juli 2003) var 85 av de 1 610 barnen positiva för ≥ 1 autoantikropp vid minst två tillfällen i följd. Kumulativa risken för autoimmu-

nitet vid 5 års ålder var 5,8 procent. Kortare total eller exklusiv amningsduration och introduktion av mjölkbaserade tillägg före 3 månaders ålder påverkade inte risken för autoimmunitet signifikant. Introduktion av gluten under de tre första levnadsmånaderna var dock associerad med ökad risk för autoantikropppositivitet vid 5 års ålder (4 av 17 barn) jämfört med exklusiv amning (42 av 701 barn), hazardkvot 4,0; 95 procents konfidensintervall 1,4–11,5.

Etthundrafyra barn (7,6 procent) hade en HLA-genotyp som markerar stor diabetesrisk. Fyra av dessa fick gluten före 3 månaders ålder, och alla fyra utvecklade multipla autoantikroppar före 5 års ålder. Överraskande nog var risken för autoantikropppositivitet mindre för högriskbarn, som enbart fick mjölkbaserade tillägg före 3 månaders

ålder (1 av 31) än för exklusivt ammade barn (11 av 47), hazardkvot 0,1; 95 procents konfidensintervall 0,01–0,8.

Studien indikerar att tidig introduktion av gluten kan vara en riskfaktor för utveckling av diabetesassocierad autoimmunitet hos högriskbarn. Resultaten bör tolkas med stor försiktighet eftersom materialet är litet. Dessutom är sambandet med diabetesdiagnos oklart. Ytterligare studier efterlyses.

Auste Pundziute-Lyckå

auste.pundziute.lycka@pediatri.umu.se

Ziegler AG, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 2003;290(13):1721-8.

Aldosteronhämmare ökar risken för hyperkalemi och försämrad njurfunktion hos hjärtsviktpatienter

■ I BMJ publicerades i höstas en retrospektiv studie av Morten Svensson och medarbetare. Anledningen till att studien gjordes var att aldosteronhämmare blivit allt vanligare och nu tillhör den konventionella behandlingen av patienter med hjärtsvikt.

Aldosteronhämmare har visat effekt på såväl mortalitet som morbiditet hos patienter med måttlig till uttalad svår hjärtsvikt [Pitt, et al. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17] och har nyligen visat liknande effekter även hos patienter som utvecklat hjärtsvikt efter en akut hjärtinfarkt [Pitt, et al. *N Engl J Med* 2003;548:1509-21]. Initialt var man orolig för att kombinationsbehandling med ACE-hämmare och aldosteronhämmare skulle försäkra hyperkalemi och kraftigt försämrad njurfunktion. Under tecknad studerade just detta i en studie publicerad redan 1993 [Dahlström U. *Am J Cardiol* 1993;71:29A-33A]. Vi fann problem med hyperkalemi enbart hos ett fåtal av dessa svårt sjuka hjärtsviktpatienter (10 procent hade S-kalium $>5,0$, och 3 procent hade S-kalium $>5,5$ men $<6,0$ mmol/l) och då endast hos dem som från början hade ett förhöjt serumkreatinin.

I den här refererade studien har man valt ut 125 konsekutiva patienter med hjärtsvikt av lätt till måttlig grad (funktionsklass II–III) och en ejektionsfraktion på i medeltal 29 procent. Medelåldern var 73 år och 73 procent var män. Initiala värdet på serumkreatinin var 118 $\mu\text{mol/l}$ och serumkalium 4,2 mmol/l. Åttiosex procent hade initialt behandling

med ACE-hämmare. Inget nämns om diuretikabehandlingen. Patienterna har följts under 2 år. Sextio av patienterna behandlades redan från början med spironolakton, och 65 fick börja med denna behandling. Nittiotre patienter behandlades initialt med kaliumsubstitution som under studien gradvis utsattes.

Femtiofem procent av patienterna ökade sitt serumkreatinin med 20 procent, 24 procent med 50 procent och 9 procent med 100 procent. Vidare anger man att 36 procent av patienterna hade serumkalium >5 mmol/l, 17 procent $>5,5$ och slutligen 10 procent >6 mmol/l. Vid en regressionsanalys är ålder och låg ejektionsfraktion oberoende riskfaktorer för utveckling av nedsatt njurfunktion. Vid ytterligare en regressionsanalys faller även hög funktionsklass ut signifikant.

Författarna anger inte vilken dos av spironolakton man använder och inte heller vilken dygnsdos diuretika patienterna har eller hur denna förändrats under studiens gång. Inte heller får man någon uppgift om graden av hypotension hos patienterna. Överraskande är att trots att det är välkänt att kaliumsubstitution saknar klinisk effekt hade majoriteten av patienterna denna behandling initialt (74 procent). Som jämförelse anges från receptföreskrivningsstudier i Sverige att 12 procent av patienterna med hjärtsvikt har denna behandling.

Författarnas slutsats är att behandling med aldosteronhämmare är förenad med

betydligt mer bieffekter än vad som tidigare rapporterats. Man rekommenderar särskild försiktighet med äldre patienter om ejektionsfraktionen understiger 20 procent och noggrannhet med att kontrollera elektrolyter samt justera dygnsdosen av diuretika. Vidare avråds från samtidig behandling med kaliumsubstitution, vilket torde vara självklart.

Kommentar. Studien är en klinisk långtidsuppföljning av patienter med hjärtsvikt. Den är helt öppen och saknar kontrollgrupp, varför man inte får dra för stora slutsatser av resultaten. Dessutom föreligger vissa brister i redovisningen av patientmaterialet. Däremot är det viktigt att understryka att elektrolyter och njurfunktion bör kontrolleras vid kombinationsbehandling med ACE-hämmare och aldosteronhämmare och diuretika, i synnerhet när denna behandling används för patienter med mer uttalad hjärtsvikt och för äldre patienter med fysiologiskt nedsatt njurfunktion. Mot bakgrund av tidigare studier tenderar denna kombinationsbehandling att bli allt vanligare för patienter med hjärtsvikt.

Ulf Dahlström

ulf.dahlstrom@lio.se

Svensson M, et al. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. BMJ 2003;327(7424):1141-2.